



Rx Only

cobas[®] HIV-1/HIV-2 Qualitative

Nukleinsyretest for bruk på cobas[®] 5800/6800/8800 Systems

For bruk til *in vitro*-diagnostikk

cobas[®] HIV-1/HIV-2 Qualitative	P/N: 09040528190
cobas[®] HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit	P/N: 09040536190
cobas[®] NHP Negative Control Kit	P/N: 09051554190
cobas[®] Specimen Pre-Extraction Reagent	P/N: 08064695190

Innholdsfortegnelse

Tiltenkt bruk	5
Oppsummering og forklaring av testen	5
Reagenser og materialer.....	8
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative reagenser og kontroller	8
cobas omni-reagenser for prøvepreparering.....	11
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent.....	12
Oppbevaringskrav for reagens.....	13
Ytterligere materiell som kreves for cobas® 5800 System	15
Ytterligere materiell som kreves for cobas® 6800/8800 Systems	15
Instrumentering og programvare som kreves	16
Krav til oppbevaring og håndtering	17
Advarsler og forholdsregler	17
Håndtering av reagenser	18
God laboratoriepraksis	18
Prøvetaking, -transport og -oppbevaring	19
Prøver.....	19
EDTA-plasmaprøver og serumprøver	19
Tørkede bloddråper.....	20
Bruksanvisning	21
Merknader til prosedyren.....	21
Prøvepreparering av tørket bloddråpe	21
Kjøre cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative på cobas® 5800 System.....	22
Kjøre cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative på cobas® 6800/8800 Systems	23

Resultater	24
Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater på cobas ® 5800 System.....	24
Kontrollresultater på cobas ® 5800 System.....	24
Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater fra cobas ® 6800/8800 Systems.....	24
Kontrollflagg på cobas ® 6800/8800 Systems.....	25
Tolkning av resultater på cobas ® 5800 System	26
Tolkning av resultater på cobas ® 6800/8800 Systems.....	27
Testens begrensninger	28
 Evaluering av analytisk ytelse	 29
Viktige ytelseskaraktistika utført på cobas ® 6800/8800 Systems	29
Deteksjonsgrense (LoD)	29
Presisjon innen laboratoriet	32
Verifisering og inkludering av gruppe/subtype.....	34
Spesifisitet	37
Serokonversjonspaneler.....	37
Analytisk spesifisitet.....	39
Analytisk spesifisitet – interfererende substanser	40
Metodekorrelasjon.....	42
Systemfeil.....	43
Krysskontaminering.....	43
 Evaluering av klinisk ytelse.....	 44
Reproduserbarhet.....	44
Klinisk metodesammenligning.....	45
Klinisk sensitivitet for HIV-1 og HIV-2	45
Testing av prøver fra HIV-1-smittede personer	45
Testing av prøver fra HIV-2-smittede personer	46
Systemekvivalens/systemsammenligning	48

Tilleggsinformasjon	48
Viktige analysefunksjoner	48
Symboler	49
Teknisk support.....	50
Produsent og importør	50
Varemerker og patenter.....	50
Copyright.....	50
Referanser	51
Dokumentrevisjon	53

Tiltenkt bruk

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative nukleinsyretest for bruk på cobas® 5800/6800/8800 Systems er en *in vitro*-nukleinsyre-amplifikasjonstest for kvalitativ deteksjon og differensiering av humant immunsviktvirus (HIV) type 1 (HIV-1) og type 2 (HIV-2) i humant serum, plasma og tørket bloddråpe (Dried Blood Spots, DBS).

Testen er egnet som et hjelpemiddel ved diagnostisering av HIV-1/HIV-2. Deteksjon av HIV-1- eller HIV-2-nukleinsyre er en indikasjon på henholdsvis HIV-1- eller HIV-2-infeksjon. Tilstedeværelsen av HIV-1- eller HIV-2-nukleinsyre i plasma eller serum hos personer uten antistoffer mot HIV-1 eller HIV-2, er en indikasjon på akutt eller primær infeksjon. Hos spedbarn født av HIV-smittede mødre med mors antistoffer mot HIV-1 eller HIV-2, er tilstedeværelsen av HIV-nukleinsyre en indikasjon på aktiv infeksjon. cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative kan også brukes til å bekrefte HIV-1- eller HIV-2-infeksjon hos en person som har prøver som er reaktive for HIV-1- eller HIV-2-antistoffer eller -antigener.

Oppsummering og forklaring av testen

Bakgrunn

Humant immunsviktvirus (HIV) er det etiologiske agenset som forårsaker ervervet immunsviktsyndrom (AIDS).¹ HIV-1 er den viktigste årsaken til AIDS på verdensbasis, med over 35 millioner smittede personer.² Etter infeksjon vil de fleste smittede personene gå inn i en klinisk stabil, relativt asymptomatisk fase som kan vare i flere år. Uten antiretroviral behandling vil smittede vanligvis utvikle AIDS, som kjennetegnes av en reduksjon av immunsystemets CD4+-celler, sårbarhet for opportunistiske infeksjoner og til slutt død.³ HIV-2, som hovedsakelig finnes i Vest-Afrika, kan også forårsake AIDS. Mellom 1 og 2 millioner mennesker antas å være smittet med HIV-2 på verdensbasis.

Det er viktig å skille mellom HIV-1 og HIV-2 av flere årsaker: (1) HIV-2 opptrer mindre virulent enn HIV-1, med lavere virusmengde, saktere tap av CD4+-celler og en saktere progresjon for opportunistiske infeksjoner, (2) HIV-2-virusmengden kan kvantifiseres feil i HIV-1-virusmengdetester, og (3) enkelte HIV-1-legemidler, spesielt ikke-nukleoside revers transkriptase-hemmere, er ikke effektive mot HIV-2.⁴ Samtidig infeksjon med både HIV-1 og HIV-2 er også mulig. Samtidig infeksjon har ingen åpenbar effekt på AIDS-progresjonen for hver enkelt person, men kompliserer overvåking av virusmengde og antiretroviral behandling.⁴ Siden det er så viktig å skille mellom HIV-1- og HIV-2-infeksjon, har nasjonale og internasjonale retningslinjer inkludert diagnostisering og differensiering av HIV-1 og HIV-2 som et krav for riktig diagnose av HIV-infeksjon.^{5,6}

Begrunnelse for PCR-testing

HIV-testing har tidligere vært basert på pasientens antistoffrespons på viruset. Disse antistoffene klarer ikke effektivt å bekjempe viruset, men de finnes hos nesten alle kronisk infiserte pasienter. Den største begrensningen med antistofftesting er at pasienten går flere uker med akutt infeksjon før det er mulig å detektere en antistoffrespons. Denne venteperioden har blitt redusert av "fjerde generasjons"-tester med HIV-immunanalyse som detekterer både HIV p24-antigen og antistoffer.⁷ Nukleinsyreamplifikasjonstester kan imidlertid ytterligere redusere venteperioden for detektering av HIV-infeksjon ved fjerde generasjons immunanalysetester, fordi PCR-metoder er mer følsomme enn proteinmetoder.⁷

Avhengig av risikoen for HIV-infeksjon i populasjonen som testes, kan den reduserte venteperioden med nukleinsyretesting være viktig for både den enkelte pasienten og for samfunnet.⁸ For enkeltpersoner vil en HIV-diagnose ved en akutt infeksjon gi muligheten til umiddelbar behandling, noe som potensielt kan forsinke sykdomsprogresjonen ved å forhindre skader på immunsystemet og ved å bevare anti-HIV-cellenes immunrespons. Tidlig behandling kan også begrense

størrelsen og det genetiske mangfoldet til virusreservoaret som dannes, slik at det blir lettere å oppnå effektiv behandling hos pasienter som behandles under akutt infeksjon. Sett fra et samfunnsmessig perspektiv, er pasienter med akutt infeksjon betydelige HIV-smittespredere, fordi de vanligvis har en svært høy virusbelastning og ikke er klar over at de er smittet. Identifisering og behandling av slike pasienter kan være helt avgjørende for å stoppe spredningen av HIV-epidemien.^{9,10} PCR er allerede standard for diagnostisering av HIV hos spedbarn. Den høye sensitiviteten og spesifisiteten til PCR gjør det mulig å detektere akutt infeksjon hos personer i alle aldre, og vil også kunne bekrefte HIV-diagnosen hos seropositive eller serologi-ubestemmelige personer.^{11,12}

Forklaring av testen

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative er en kvalitativ test som kjøres på **cobas® 5800 System**, **cobas® 6800 System** eller **cobas® 8800 System**. **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** gjør det mulig med samtidig deteksjon og differensiering av HIV-1- og HIV-2-nukleinsyre i EDTA-plasma, serum og DBS fra smittede pasienter. To prober brukes til å detektere HIV-1, men ikke til å differensiere HIV-1 gruppe M-subtyper og HIV-1 gruppe O og gruppe N. En tredje probe brukes til å detektere HIV-2, men ikke til å differensiere HIV-2 gruppe A og gruppe B.

Testprinsipper

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative er basert på helautomatisk prøvepreparering (nukleinsyreekstraksjon og rensing) etterfulgt av PCR-amplifikasjon og deteksjon. **cobas® 5800 System** er utformet som ett integrert system. **cobas® 6800/8800 Systems** består av prøvoforsyningsmodulen, overføringsmodulen, prosesseringsmodulen og analysemodulen. Automatisk databehandling utføres av **cobas® 5800-** eller **cobas® 6800/8800 Systems-programvaren**, som tilordner testerresultater for alle analyser som ikke reaktiv (Non-Reactive), reaktiv (Reactive) eller ugyldig (Invalid). Resultatene kan vises direkte på systemskjermen, eksporteres eller skrives ut som en PDF-rapport.

Nukleinsyre fra pasientprøver og tilsatt Armored RNA-interkontrollmolekyler (RNA-IC) (som fungerer som kontroll for prøvepreparerings- og amplifikasjons-/deteksjonsprosessen) blir ekstrahert samtidig. I tillegg bruker testen tre eksterne kontroller: to positive og en negativ kontroll. Virusnukleinsyren blir frigjort ved å tilsette proteinase og lyseringsreagens i prøven. Den frigjorte nukleinsyren bindes til silikaoverflaten på de tilsatte magnetiske glasspartiklene. Ubundne substanser og urenheter, som denaturert protein, cellerester og potensielle PCR-hemmere, fjernes under de påfølgende vasketrinnene. Rensede nukleinsyrer elueres fra de magnetiske glasspartiklene med elueringsbuffer ved høy temperatur.

Målnukleinsyren amplifiseres selektivt fra prøven ved hjelp av målvirus-spesifikke oppstrøms- og nedstrømsprimere som er utvalgt fra høykonserverte regioner av HIV-1- og HIV-2-genomene. HIV-1 gag-genet, HIV-1 LTR-regionen (dobbel mål for HIV-1) og HIV-2 LTR-regionen amplifiseres med **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative**.

IC amplifiseres selektivt ved bruk av sekvensspesifikke oppstrøms- og nedstrømsprimere som er valgt fordi de ikke har noen homologi med HIV-1- eller HIV-2-genomene. Et termostabilt DNA-polymeraseenzym brukes til både revers transkripsjon og PCR-amplifikasjon. Mål- og IC-sekvensene amplifiseres samtidig ved bruk av en universell PCR-amplifikasjonsprofil med forhåndsdefinerte temperaturtrinn og antall sykluser. Master Mix inneholder deoksyuridin-trifosfat (dUTP) i stedet for deoksytymidintrifosfat (dTTP), som inngår i det nylig syntetiserte DNA-et (amplikon).¹³⁻¹⁵ Eventuelle kontaminerende amplikon fra tidligere PCR-kjøringer elimineres av AmpErase-enzymet, som er inkludert i PCR Master Mix, under temperaturøkningen i det første varmetrinnet. Det nydannede amplikonet blir imidlertid ikke eliminert, siden AmpErase-enzymet blir deaktivert når det eksponeres for temperaturer over 55 °C.

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Master Mix inneholder to deteksjonsprober som er spesifikke for HIV-1-målesekvenser, én for HIV-2-målesekvenser og én for IC. Probene er merket med målspesifikke rapporteringsfluoroforer, noe som muliggjør samtidig deteksjon av HIV-1-mål, HIV-2-mål og IC i tre ulike målskanaler.^{16,17} Når det ikke er bundet til målesekvensen, undertrykkes fluorescenssignalet til de intakte probene av et slukkerfluorofor. Under PCR-amplifikasjonstrinnet hybridiseres probene til det spesifikke enkeltrådede DNA-templatet, slik at proben splittes av 5'-til-3'-exonuklease-aktiviteten til DNA-polymerasen. Dette fører til at rapporterings- og slukkerfluoroforene separeres og at det genereres et fluorescenssignal. Ved hver PCR-syklus blir det generert stadig flere splittede prober, og det samlede signalet for rapporteringsfluoroforen økes samtidig. Sanntidsdeteksjon og differensiering av PCR-produkter oppnås ved å måle fluorescensen fra de frigjorte rapporteringsfluoroforene for hhv. virusmålene og IC.

Reagenser og materialer





cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative reagenser og kontroller

Alle uåpnede reagenser og kontroller skal oppbevares som anbefalt i Tabell 1 til Tabell 5.

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

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Oppbevares ved 2–8 °C Kassett med 192 tester (P/N 09040528190)		
Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Antall per kit 192 tester
Proteinaseløsning (PASE)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, kalsiumklorid, kalsiumacetat, 8 % (vekt/volum) proteinase, glyserol EUH210: Sikkerhetsdatablad er tilgjengelig på anmodning. EUH208: Inneholder subtilisin. Kan utløse en allergisk reaksjon.	22,3 ml
Internkontroll (IC)	Tris buffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % internkontroll Armored RNA-konstruksjon (ikke-infeksiøst RNA innkapslet i MS2-bakteriofag), < 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk), < 0,1 % natriumazid	21,2 ml
Elueringsbuffer (EB)	Tris-buffer, 0,2 % metyl-4-hydroksybenzoat	21,2 ml
Master Mix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroksid, < 0,1 % natriumazid	7,5 ml
HIV-1/HIV-2 Master Mix reagens 2 (HIV-1/HIV-2 MMX-R2)	Trisinbuffer, kaliumacetat, 18 % dimetylsulfoksid, glyserol, Tween 20, EDTA, < 0,06 % dATP, dCTP, dGTP, < 0,14 % dUTP, < 0,01 % oppstrøms og nedstrøms HIV-1-, HIV-2- og internkontroll-primere, < 0,01 % fluoroformerkede HIV-1- og HIV-2-prober, < 0,01 % fluoroformerket internkontrollprobe, < 0,01 % oligonukleotidaptamer, < 0,01 % Z05D DNA-polymerase, < 0,01 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylase) (mikrobiell), < 0,1 % natriumazid	9,7 ml



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

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 09040536190)			
Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Antall per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel*
HIV-1M/HIV-2 positiv kontroll (HIV-1M/HIV-2 (+)C)	< 0,001 % syntetisk (Armored) HIV-1 gruppe M-RNA innkapslet i MS2-bakteriofagbelagt protein, < 0,001 % syntetisk (Armored) HIV-2-RNA innkapslet i MS2-bakteriofagbelagt protein, normalt humant plasma, ikke-reaktivt med lisensierte tester for antistoff mot HIV-1/2, HIV-1-RNA og HIV-2-RNA som ikke er detekterbart med PCR-metoder 0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske**	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	  ADVARSEL H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon. H412: Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P261: Unngå innånding av støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler. P273: Unngå utslipp til miljøet. P280: Bruk vernehansker. P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P362 + P364: Tilsølte klær må fjernes og vaskes før de brukes på nytt. P501: Innhold/holder leveres til et godkjent avfallsanlegg. 55965-84-9 Reaksjonsmasse av: 5-klor-2-metyl-4-isotiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-metyl-2H-isotiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1).
HIV-1O positiv kontroll (HIV-1O (+)C)	< 0,001 % syntetisk (Armored) HIV-1 gruppe O-RNA innkapslet i MS2-bakteriofagbelagt protein, normalt humant plasma, ikke-reaktivt med lisensierte tester for antistoff mot HIV-1/2, HIV-1-RNA og HIV-2-RNA som ikke er detekterbart med PCR-metoder 0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske**	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	  ADVARSEL H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon. H412: Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P261: Unngå innånding av støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler. P273: Unngå utslipp til miljøet. P280: Bruk vernehansker. P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P362 + P364: Tilsølte klær må fjernes og vaskes før de brukes på nytt. P501: Innhold/holder leveres til et godkjent avfallsanlegg. 55965-84-9 Reaksjonsmasse av: 5-klor-2-metyl-4-isotiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-metyl-2H-isotiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1).

* Produktsikkerhetsmerking følger primært EUs GHS-retningslinjer.

** Farlig stoff.

Tabell 3 cobas® NHP Negative Control Kit

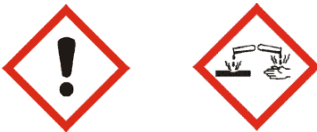
cobas® NHP Negative Control Kit Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 09051554190)			
Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Antall per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel*
Negativ kontroll med normalt humant plasma (NHP-NC)	Normalt humant plasma, ikke-reaktivt med lisensierte tester for antistoff mot HIV-1/2, HIV-1-RNA og HIV-2-RNA som ikke er detekterbart med PCR-metoder < 0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske**	16 ml (16 × 1 ml)	  ADVARSEL H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon. P261: Unngå innånding av støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler. P272: Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen. P280: Bruk vernehansker. P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P362 + P364: Tilsølte klær må fjernes og vaskes før de brukes på nytt. P501: Innhold/holder leveres til et godkjent avfallsanlegg. 55965-84-9 Reaksjonsmasse av: 5-klor-2-metyl-4-isotiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-metyl-2H-isotiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1).

* Produktsikkerhetsmerking følger primært EUs GHS-retningslinjer.

** Farlig stoff.

cobas omni-reagenser for prøvepreparering

Tabell 4 cobas omni-reagenser for prøvepreparering*

Reagenser	Reagensingredienser	Antall per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiske glasspartikler, Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, < 0,1 % natriumazid	480 tester	Ikke relevant
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 06997511190)	Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ikke relevant
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (vekt per vekt) guanidintiocyanat***, 5 % (vekt/volum) polidokanol***, 2 % (vekt/volum) ditiotreitol, dihydro-natriumsitrat	4 × 875 ml	 <p>FARE</p> <p>H302 + H332: Farlig ved svelging eller innånding. H314: Gir alvorlige etseskader på hud og øyne. H412: Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. EUH032: Ved kontakt med syre utvikles meget giftig gass. P261: Unngå innånding av støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler. P273: Unngå utslipp til miljøet. P280: Bruk vernebriller/ansiktsskjerm. P303 + P361 + P353: VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll huden med vann. P304 + P340 + P310: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege ved ubehag. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØYNE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege.</p> <p>593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol</p>
cobas omni Wash Reagent (WASH) Oppbevares ved 15–30 °C (P/N 06997503190)	Natriumsitratdihydrat, 0,1 % metyl-4 hydroksybenzoat	4,2 l	Ikke relevant

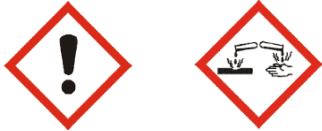
* Disse reagensene er ikke inkludert i cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-kitet. Se listen over ytterligere materiell som kreves (Tabell 11 og Tabell 12).

** Produktsikkerhetsmerking følger primært EUs GHS-retningslinjer.

*** Farlig stoff.

cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent

Tabell 5 cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent*

cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 08064695190)			
Reagens	Reagensingredienser	Antall per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel**
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER)	28 % (vekt per vekt) guanidintiocyanat, 6 % (vekt/volum) polidokanol, 1 % (vekt/volum) ditiotreititol, dihydro-natriumsitrat	600 ml (15 × 40 ml)	 <p>FARE</p> <p>H302: Farlig ved svelging.</p> <p>H314 Gir alvorlige etseskader på hud og øyne.</p> <p>H412: Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann.</p> <p>EUH032: Ved kontakt med syre utvikles meget giftig gass.</p> <p>P273: Unngå utslipp til miljøet.</p> <p>P280: Bruk vernebriller/ansiktsskjerm.</p> <p>P301 + P330 + P331 VED SVELGING: Skyll munnen. IKKE fremkall brekninger.</p> <p>P303 + P361 + P353: VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll huden med vann.</p> <p>P304 + P340 + P310: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege.</p> <p>593-84-0 Guanidiniumthiocyanat</p> <p>9002-92-0 Polidokanol</p>

* Dette reagenset er ikke inkludert i cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-kitet. Se listen over ytterligere materiell som kreves (Tabell 11 og Tabell 12).

** Produktsikkerhetsmerking følger primært EUs GHS-retningslinjer.

Oppbevaringskrav for reagens

Reagenser skal oppbevares og håndteres som beskrevet i Tabell 6, Tabell 7 og Tabell 8. **cobas®** Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER), som brukes i DBS-arbeidsflyten, skal oppbevares og håndteres slik det er angitt i Tabell 9 og Tabell 10.

Når reagenser ikke er plassert i **cobas®** 5800 System eller **cobas®** 6800/8800 Systems, skal de oppbevares ved temperaturene som er angitt i Tabell 6.

Tabell 6 Oppbevaring av reagenser (som ikke er plassert i systemet)

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

Krav til håndtering av reagenser for **cobas®** 5800 System

Reagenser som er plassert på **cobas®** 5800 System, oppbevares ved riktige temperaturer, og utløpsdatoen overvåkes av systemet. Systemet tillater kun at reagenser brukes hvis alle betingelsene som vises i Tabell 7, er oppfylt. Systemet hindrer automatisk bruk av utløpte reagenser. Tabell 7 informerer brukeren om betingelsene for reagensoppbevaring som håndheves av **cobas®** 5800 System.

Tabell 7 Betingelser for reagensholdbarhet som håndheves av **cobas®** 5800 System

Reagens	Kitets utløpsdato	Holdbarhet for åpnet kit	Antall kjøringar som dette kitet kan brukes for	Holdbarhet på systemet
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Dato ikke passert	90 dager fra første gangs bruk	Maks. 40 kjøringar	Maks. 36 dager*
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit	Dato ikke passert	Ikke relevant**	Ikke relevant	Maks. 36 dager*
cobas® NHP Negative Control Kit	Dato ikke passert	Ikke relevant**	Ikke relevant	Maks. 36 dager*
cobas omni Lysis Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating*	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni MGP Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating*	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni Specimen Diluent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating*	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni Wash Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating*	Ikke relevant	Ikke relevant

* Tiden måles fra første gang reagenset settes inn i **cobas®** 5800 System.

** Reagens for engangsbruk.

Krav til håndtering av reagenser for cobas® 6800/8800 Systems

Reagenser som er plassert på cobas® 6800/8800 Systems, oppbevares ved riktige temperaturer, og utløpsdatoen overvåkes av systemet. cobas® 6800/8800 Systems tillater kun at reagenser brukes hvis alle betingelsene som vises i Tabell 8, er oppfylt. Systemet hindrer automatisk bruk av utløpte reagenser. Tabell 8 informerer brukeren om betingelsene for reagensoppbevaring som håndheves av cobas® 6800/8800 Systems.

Tabell 8 Betingelser for reagensholdbarhet som håndheves av cobas® 6800/8800 Systems

Reagens	Kitets utløpsdato	Holdbarhet for åpnet kit	Antall kjøringar som dette kitet kan brukes for	Holdbarhet på systemet (samlet tid på systemet ute av kjøleskap)
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Dato ikke passert	90 dager fra første gangs bruk	Maks. 40 kjøringar	Maks. 40 timer
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit	Dato ikke passert	Ikke relevant ^a	Ikke relevant	Maks. 8 timer
cobas® NHP Negative Control Kit	Dato ikke passert	Ikke relevant ^a	Ikke relevant	Maks. 10 timer
cobas omni Lysis Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating*	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni MGP Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating*	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni Specimen Diluent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating*	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni Wash Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating*	Ikke relevant	Ikke relevant

^a Reagens for engangsbruk.

* Tiden måles fra første gang reagentet settes inn i cobas® 6800/8800 Systems.

Oppbevar cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (som brukes i DBS-arbeidsflyten) ved temperaturene angitt i Tabell 9.

Tabell 9 cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent-oppbevaring

Reagens	Oppbevaringstemperatur
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent	2–8 °C

cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent er stabilt frem til utløpsdato. Når reagentet er åpnet, er det stabilt i 30 dager ved lagring ved 2–8 °C, inkludert kumulativt 13 timer ved 30 °C eller til utløpsdato, avhengig av hva som kommer først, som angitt i Tabell 10.

Tabell 10 Betingelser for holdbarhet for cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent

Reagens	Kitets utløpsdato	Holdbarhet for åpnet kit	Antall kjøringar som dette kitet kan brukes for	Stabilitet ved 30 °C utenfor kjøleskapet (kumulativ tid)
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent	Dato ikke passert	30 dager fra første gangs bruk	Ikke relevant	Maks. 13 timer

Ytterligere materiell som kreves for cobas® 5800 System

Tabell 11 Materiale og forbruksartikler som brukes på cobas® 5800 System

Materiale	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Tip CORE TIPS with Filter, 1 ml	04639642001
Tip CORE TIPS with 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
Pose for fast avfall eller Pose for fast avfall med innsats	07435967001 eller 08030073001

Ytterligere materiell som kreves for cobas® 6800/8800 Systems

Tabell 12 Materialer og forbruksartikler som brukes på cobas® 6800/8800 Systems

Materiale	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
Pose for fast avfall og beholder for fast avfall eller Pose for fast avfall med innsats og skuff for kit	07435967001 og 07094361001 eller 08030073001 og 08387281001

Tabell 13 Andre materialer og forbruksartikler som kreves for DBS-applikasjon

Materiell
Whatman 903® filterkort, Munktell prøvetakingskort TFN eller tilsvarende (12–13 mm prøvediameter)
Rør, 5 ml, innvendige gjenger, 12,5 mm diameter, polypropylen (dvs. Cryo.s™) med hetter
Eppendorf Thermomixer (f.eks. modell R 5355 eller tilsvarende) med termoblokk til 24 kryorør
Tenger eller pinsetter som er sterile eller til engangsbruk
Forseglbare poser og tørkemiddelposer (til DBS-oppbevaring)

Instrumentering og programvare som kreves

cobas® 5800-programvaren og **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-analysepakken for **cobas**® 5800 System, SW **cobas**® 5800 HIV-1/2 Qual-Serum/Plasma ASAP og/eller SW **cobas**® 5800 HIV-1/2 Qual-DBS ASAP må være installert på **cobas**® 5800-instrumentet. Data Manager-programvaren og PC-en for **cobas**® 5800 System leveres med systemet.

cobas® 6800/8800-programvaren og **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-analysepakke(r) for **cobas**® 6800/8800 Systems, SW **cobas**® HIV-1/2 Qual-Serum/Plasma ASAP og/eller SW **cobas**® HIV-1/2 Qual-DBS ASAP må være installert på instrumentet/instrumentene. IG-serveren (Instrument Gateway-server) følger med systemet.

Tabell 14 Instrumentering

Utstyr	P/N
cobas ® 5800 System	08707464001
cobas ® 6800 System (flyttbart alternativ)	05524245001 og 06379672001
cobas ® 6800 System (fast)	05524245001 og 06379664001
cobas ® 8800 System	05412722001
Prøveforsyningsmodul	06301037001

Se brukerhjelpen og/eller brukerveiledningen for **cobas**® 5800 System eller **cobas**® 6800/8800 Systems for mer informasjon.

Merk: Kontakt din lokale Roche-representant for en detaljert liste over hvilke prøverack, rack for tilstoppede spisser og rackbrett som kan brukes på instrumentene.

Krav til oppbevaring og håndtering

Advarsler og forholdsregler

Som med alle laboratorieprosedyrer er god laboratoriepraksis essensielt for å sikre optimal ytelse for denne analysen. På grunn av testens høye sensitivitet, må det utvises aktsomhet for å sikre at reagenser og amplifikasjonsblandinger ikke kontamineres.

- Kun for bruk til *in vitro*-diagnostikk.
- Denne testen er ikke beregnet for bruk ved screening av blod- eller plasmadonorer.
- Alle pasientprøver må håndteres som infeksiose, og gode laboratorierutiner må følges. Disse er beskrevet i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories og i CLSI-dokumentet M29-A4.^{18, 19} Kun personell som har opplæring i håndtering av infeksjøst materiale og i bruk av **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** og **cobas® 5800/6800/8800 Systems**, skal utføre denne prosedyren.
- Alt materiale med human opprinnelse skal betraktes som potensielt infeksjøst og skal håndteres i samsvar med universelle forholdsregler. Hvis det søles materiale, desinfiser straks i samsvar med laboratoriets gjeldende prosedyrer.
 - Hvis det forekommer søl av DBS-prøver i **cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent** (som inneholder guanidintiocyanat), må dette ikke komme i kontakt med natriumhypokloritt som inneholder desinfiserende midler som blekemidler. Denne blandingen kan produsere en svært giftig gass.
- **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit** og **cobas® NHP Negative Control Kit** inneholder plasma med opprinnelse i humant blod. Kildematerialet er testet med godkjente antistofftester og har vist seg å være ikke-reaktivt for tilstedeværelse av antistoffer mot HIV-1/2. Testing av normalt humant plasma med PCR-metoden viste heller ikke noe detekterbart HIV-1-RNA (gruppe M og O) og HIV-2 RNA. Ingen kjente testmetoder kan garantere helt at produkter fra humant blod ikke vil kunne overføre infeksiose agens.
- **Ikke frys fullblod eller prøver som har vært oppbevart i primærrør.**
- **cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent** er lyssensitivt og leveres i lysbeskyttede flasker.
- Bruk kun medfølgende eller spesifiserte forbruksartikler for å sikre optimal testytelse.
- Sikkerhetsdatablad (SDS) er tilgjengelig fra ditt lokale Roche kontor på forespørsel.
- Følg angitte prosedyrer og retningslinjer nøye for å sikre at testen utføres korrekt. Eventuelle avvik fra prosedyrene og retningslinjene kan påvirke testytelsen, slik at den ikke blir optimal.
- Falske positive resultater kan oppstå hvis krysskontaminering av prøver ikke forhindres under prøvehåndtering og prøveprosessering.
- Informer lokale kompetente myndigheter om eventuelle alvorlige hendelser som kan oppstå når du bruker denne analysen.

Håndtering av reagenser

- Håndter alle reagenser, kontroller og prøver i henhold til god laboratoriepraksis for å unngå krysskontaminering av prøver eller kontroller.
- Inspiser visuelt hver enkelt reagenskasset, diluent, lyseringsreagens, vaskereagens og **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (kreves kun til DBS-applikasjon) før bruk for å sikre at det ikke er tegn på lekkasje. Ikke bruk materialet til testing hvis det er tegn på lekkasje.
- **cobas omni** Lysis Reagent og **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent inneholder guanidintiocyanat, et potensielt farlig kjemikalium. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade.
- **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-kit, **cobas omni** MGP Reagent og **cobas omni** Specimen Diluent inneholder natriumazid som konserveringsmiddel. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade. Fortynn med vann før du tørker opp eventuelt søl av reagensene.
- Sørg for at **cobas omni** Lysis Reagent eller **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent, som inneholder guanidintiocyanat, ikke kommer i kontakt med natriumhypoklorittløsning (blekemiddel). Denne blandingen kan produsere en svært giftig gass.
- Kast alle materialer som har vært i kontakt med prøver og reagenser, i henhold til nasjonalt, regionalt, og lokalt regelverk.

God laboratoriepraksis

- Ikke pipetter med munnen.
- Ikke spis, drikk eller røyk i angitte arbeidsområder.
- Bruk laboratoriehansker, laboratoriefrakk og vernebriller når du håndterer prøver og reagenser. Hansker må byttes mellom håndtering av prøver og **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-kit og **cobas omni**-reagenser for å hindre kontaminering. Unngå kontaminering av hanskene når prøver og kontroller håndteres.
- Vask hendene nøye etter håndtering av prøver og reagenser og etter at hanskene er tatt av.
- Rengjør og desinfiser alle arbeidsoverflater nøye med en nylaget løsning av 0,5 % natriumhypokloritt i destillert eller de-ionisert vann (fortynn klor til husholdningsbruk i forholdet 1:10). Tørk deretter av overflaten med 70 % etanol.
- Hvis det søles på **cobas**® 5800-instrumentet, følg instruksjonene i brukerhjelpen og/eller brukerveiledningen for **cobas**® 5800 System for å sørge for tilstrekkelig rengjøring og dekontaminering av instrumentoverflatene.
- Hvis det søles på **cobas**® 6800/8800-instrumentet, følg instruksjonene i brukerhjelpen og/eller brukerveiledningen for **cobas**® 6800/8800 Systems for å sørge for tilstrekkelig rengjøring og dekontaminering av instrumentoverflatene.

Prøvetaking, -transport og -oppbevaring

Merk: Alle prøver og kontroller må behandles som om de er potensielt infeksjøs.

Oppbevar alle prøver ved angitte temperaturer.

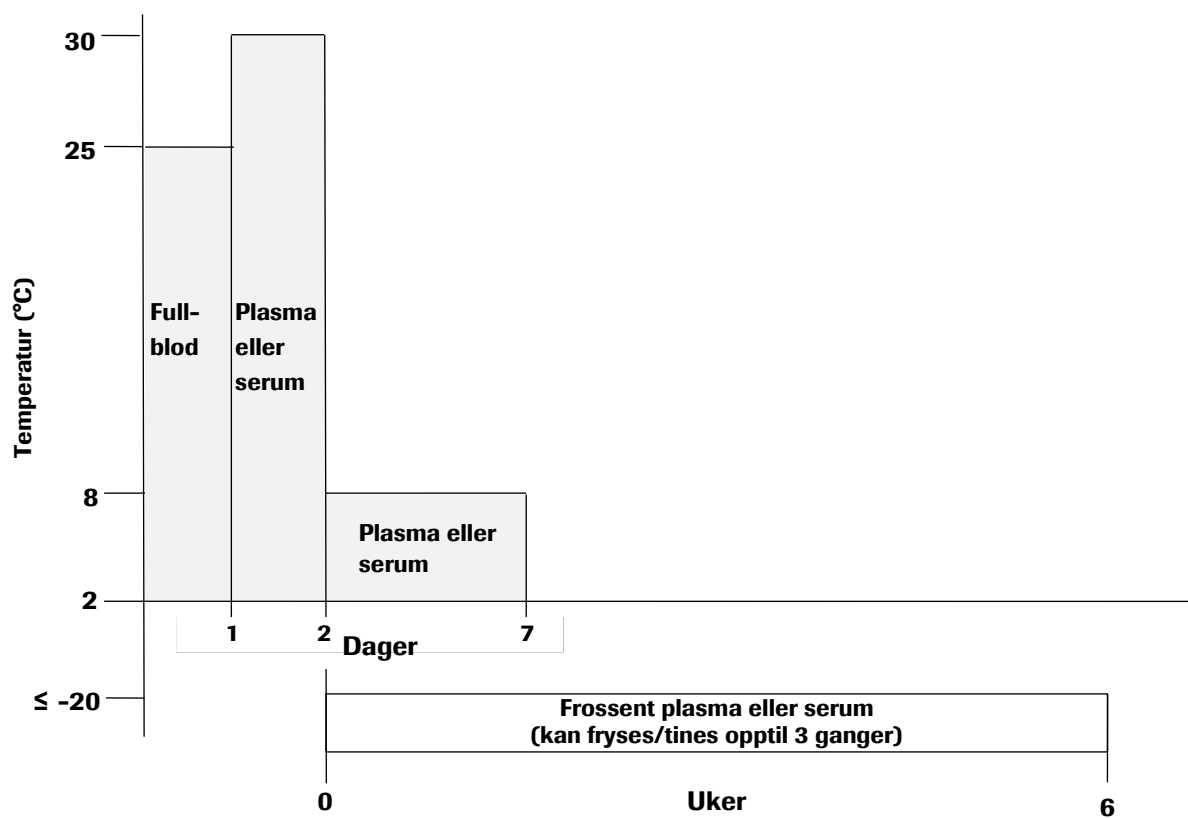
Prøvens holdbarhet blir redusert ved høye temperaturer.

Hvis det brukes prøver som har vært frosset i sekundærrør, plasser prøvene i romtemperatur (15–30 °C) til de er helt tint, og bland (f.eks. vortex i 3–5 sekunder) og sentrifuger deretter prøvene for å samle alt prøvemateriale i bunnen av røret.

Prøver

EDTA-plasmaprøver og serumprøver

- Fullblodprøver må tas i SST™ serumseparasjonsrør, BD Vacutainer® PPT™ plasmaprepareringsrør for molekulære diagnostiske testmetoder eller i sterile rør med EDTA som antikoagulant. Følg instruksjonene fra produsenten av prøvetakingsrøret.
- Fullblod som er tatt i SST™ serumseparasjonsrør, BD Vacutainer® PPT™ plasmaprepareringsrør for molekulære diagnostiske testmetoder eller i sterile rør med EDTA som antikoagulant, kan oppbevares og/eller transporteres i opptil 24 timer ved 2 °C til 25 °C før plasma- eller serumpreparering. Sentrifugering skal utføres i samsvar med produsentens instruksjoner.
- Etter separering kan EDTA-plasmaprøver eller serumprøver oppbevares i sekundærrør i opptil 24 timer ved 30 °C eller etterfulgt av opptil 5 dager ved 2–8 °C eller opptil 6 uker ved ≤ -20 °C. Ved langvarig oppbevaring anbefales temperaturer på ≤ -60 °C.
- Plasma- og serumprøver er stabile i opptil tre fryse-/tinesykluser når de fryses ved ≤ -20 °C.
- Se Figur 1 for informasjon om oppbevaringsbetingelser for prøver.

Figur 1 Oppbevaringsbetingelser for fullblod-, plasma- og serumprøver

- Hvis prøver skal sendes, må de pakkes og merkes i henhold til gjeldende nasjonalt og internasjonalt regelverk for transport av prøver og biologisk materiale.

Tørkede bloddråper

- Ta DBS-prøver ved å bruke egnede kliniske prosedyrer.
- Det anbefales å tilføre minst 70 µl kapillærblod i hver avgrensede sirkel på DBS-kortet.
- Sørg for at BEGGE sider av papiret er mettet og at prøven fyller hele den avgrensede sirkelen.
- La DBS tørke ved romtemperatur (18–25 °C) i minst 3 timer, og beskytt DBS-kortet mot direkte sollys.
- Se pakningsvedlegget til filterkortene som brukes, for mer informasjon.
- Det anbefales å klargjøre minst tre papirskiver per pasientprøve.
- Oppbevar DBS i separate, forseglbare poser med en tørkemiddelpose i hver pose.
- DBS kan transporteres eller lagres ved 15–30 °C i opptil tre måneder.
- Hvis prøver skal sendes, må de pakkes og merkes i henhold til gjeldende nasjonalt og internasjonalt regelverk for transport av prøver og biologisk materiale.

Bruksanvisning

Merknader til prosedyren

- Ikke bruk **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-reagenser, **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit, **cobas**® NHP Negative Control Kit, **cobas** **omni**-reagenser eller **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent-reagenser etter utløpsdatoen.
- Forbruksartikler skal ikke gjenbrukes. De er kun for engangsbruk.
- Se brukerveiledningen og/eller brukerveiledningen for **cobas**® 5800 System eller **cobas**® 6800/8800 Systems for informasjon om riktig vedlikehold av instrumenter.

Prøvepreparering av tørket bloddråpe

- La **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER) oppnå romtemperatur før bruk.
- Ta ut én DBS-prøve fra DBS-kortet.
- Overfør dråpen til et rør (5 ml, innvendige gjenger, 12,5 mm diameter, polypropylen [dvs. Cryo.s™]). Bruk en tang eller pinsett som er steril eller til engangsbruk.
- Sørg for at DBS-prøven er plassert i bunnen av røret, som vist i Figur 2.
- Pipetter 1150 µl SPER i røret som inneholder DBS-prøven, og sett kork på røret.
- Sørg for at DBS-prøven er helt dekket av SPER.
- Sett rørene i posisjonene 1–24 på en forhåndsoppvarmet Eppendorf Thermomixer (f.eks. modell R 5355 eller tilsvarende) med termoblokk til 24 kryorør, og inkuber i 10 minutter ved 56 °C og 1000 o/min for å ekstrahere viruset fra det tørkede fullblodet.
- Ta korken av rørene og sørg for at DBS-prøven ligger inntil rørveggen (Figur 3) for å unngå klott i prøven.
- Fjern eventuell væskefilm som ligger over væsknivået (Figur 4) ved hjelp av en steril pipettespiss (for å unngå for tidlig væsknivådeteksjon).
- Overfør rørene på **cobas**® 5800 System eller **cobas**® 6800/8800 Systems.

Figur 2 DBS i rør

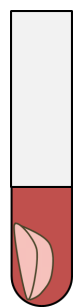


Korrekt

Figur 3 DBS-plassering



Korrekt

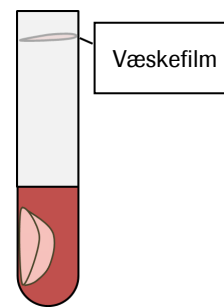


Korrekt



Mulig risiko for klott-melding

Figur 4 Væskefilm



Mulig risiko for tidlig væsknivådeteksjon

Kjøre cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative på cobas® 5800 System

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative kan kjøres med påkrevde prøvevolumer på 650 µl (arbeidsflyten med 500 µl plasma-/serumprøve) eller 1150 µl cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (for arbeidsflyten med 850 µl DBS-prøve). Vær oppmerksom på at DBS-prøver kan kjøres i en blandet analyseserie med plasma- og serumprøver i en cobas® HIV-1 PSC-arbeidsflyt. Testprosedyren beskrives i detalj i brukerhjelpen og/eller brukerveiledningen for cobas® 5800 System. Figur 5 nedenfor viser et sammendrag av prosedyren.

Figur 5 cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-testprosedyre på cobas® 5800 System

1	Logg på systemet.
2	<p>Mat inn prøver i systemet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mat inn prøverack i systemet. • Systemet klargjør automatisk. • Bestill tester.
3	<p>Fyll på reagenser og forbruksartikler som anvist av systemet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mat inn testspesifikke reagenskasset(er). • Mat inn kontrollminirack. • Mat inn prosesseringsspisser. • Mat inn elueringsspisser. • Mat inn prosesseringsbrett. • Mat inn væskeavfallsplater. • Mat inn mikrobrønnplater. • Mat inn MGP-kassett. • Etterfyll Specimen Diluent. • Etterfyll Lysis Reagent. • Etterfyll Wash Reagent.
4	<p>Start analyseserien ved å velge knappen "Start processing" i brukergrensesnittet. Alle etterfølgende analyseserier starter automatisk hvis de ikke utsettes manuelt.</p>
5	Gjennomgå og eksportere resultater.
6	<p>Ta ut og sett kork på eventuelle prøverør som oppfyller minstekravene til volum, ved behov, og oppbevar dem for fremtidig bruk.</p> <p>Rengjør instrumentet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mat ut tomme kontrollminirack. • Mat ut tomme testspesifikke reagenskassetter. • Tøm mikrobrønnplateskuffen. • Tøm væskeavfall. • Tøm fast avfall.

Kjøre cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative på cobas® 6800/8800 Systems

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative kan kjøres med et minste påkrevd prøvevolum på 650 µl (for arbeidsflyten med 500 µl plasma eller serum) eller 1150 µl cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (for arbeidsflyten med 850 µl DBS-prøve). Vær oppmerksom på at cobas® HIV-1/ HIV-2 Qualitative Dried Blood Spot-arbeidsflyten kun er evaluert i blandet seriefunksjon med cobas® HIV-1 PSC-arbeidsflyten. Testprosedyren beskrives i detalj i brukerhjelpen og/eller brukerveiledningen for cobas® 6800/8800 Systems. Figur 6 nedenfor viser et sammendrag av prosedyren.

Figur 6 cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-testprosedyre på cobas® 6800/8800 Systems

1	<p>Logg på systemet. Trykk på Start for å klargjøre systemet. Bestill tester.</p>
2	<p>Fyll på reagenser og forbruksartikler som anvist av systemet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mat inn testspesifikke reagenskassetter. • Mat inn kontrollkassetter. • Mat inn pipettespisser. • Mat inn prosesseringsbrett. • Mat inn MGP-reagenser. • Mat inn mikrobrønnplater. • Etterfyll Specimen Diluent. • Etterfyll Lysis Reagent. • Etterfyll Wash Reagent.
3	<p>Mat inn prøver i systemet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mat inn prøverack og rack for tilstoppede spisser i prøveforsyningsmodulen. • Kontroller at prøvene er godtatt i overføringsmodulen.
4	<p>Start kjøringen ved å velge knappen Start manually (Start manuelt) i programvaren på instrumentet, eller vent til instrumentet starter automatisk etter 120 minutter eller hvis analyseserien er full.</p>
5	<p>Gjennomgå og eksportere resultater.</p>
6	<p>Ta ut og sett kork på eventuelle prøverør som oppfyller minstekravene til volum, ved behov, og oppbevar dem for fremtidig bruk.</p> <p>Rengjør instrumentet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mat ut tomme kontrollkassetter. • Tøm mikrobrønnplateskuffen. • Tøm væskeavfall. • Tøm fast avfall.

Resultater

cobas® 5800 System og cobas® 6800/8800 Systems detekterer automatisk og differensierer HIV-1 og HIV-2 samtidig i prøver og kontroller, viser testgyldighet, totale resultater og individuelle målresultater.

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater på cobas® 5800 System

- Én negativ kontroll med normalt humant plasma [(-) C] og to positive kontroller [HIV-1M/HIV-2 (+)C og HIV-1O (+)C] behandles minst hver 72. time eller med hver nye kitlot. Positive og/eller negative kontroller kan planlegges oftere basert på laboratorierutiner og/eller lokale forskrifter.
- Sjekk for flagg og deres tilhørende resultater i cobas® 5800 System-programvaren og/eller rapporten for å sikre at analyseserien er gyldig.

Resultatene gjøres automatisk ugyldige av cobas® 5800-programvaren hvis den negative eller positive kontrollen ikke blir godkjent.

MERK: cobas® 5800 System leveres med standardinnstillingen for kjøring av et sett kontroller (positiv og negativ) med hver analyseserie, men kan konfigureres til å kjøres sjeldnere, maksimalt hver 72. time basert på laboratorierutiner og/eller lokale forskrifter. Kontakt din lokale Roche-servicetekniker og/eller Roche teknisk support for å få mer informasjon.

Kontrollresultater på cobas® 5800 System

Resultatene av kontrollene vises i cobas® 5800-programvaren i appen "Controls".

- Kontroller er merket med "Valid" i kolonnen "Control result" hvis alle mål for kontrollen er rapportert som gyldige. Kontroller er merket med "Invalid" i kolonnen "Control result" hvis et eller flere mål for kontrollen er rapportert som ugyldige.
- Kontroller merket med "Invalid" har et flagg i kolonnen "Flags". Det står mer informasjon om hvorfor kontrollen er rapportert som ugyldig, inkludert flagginformasjon, i detaljvisningen.
- Hvis en av de positive kontrollene er ugyldig, gjenta testing av alle de positive kontrollene og alle tilhørende prøver. Hvis den negative kontrollen er ugyldig, gjenta testing av alle kontrollene og alle tilhørende prøver.

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater fra cobas® 6800/8800 Systems

- Én negativ kontroll med normalt humant plasma [(-) C] og to positive kontroller [HIV-1M/HIV-2 (+)C og HIV-1O (+)C] behandles for hver serie
- Sjekk for flagg og deres tilhørende resultater i cobas® 6800/8800-programvaren og/eller rapporten for å sikre at analyseserien er gyldig.
- Analyseserien er gyldig hvis det ikke vises noen flagg for noen av de tre kontrollene.

Resultatene gjøres automatisk ugyldige av cobas® 6800/8800-programvaren hvis den negative og positive kontrollen ikke blir godkjent.

Kontrollflagg på cobas® 6800/8800 Systems

Tabell 15 Kontrollflagg for negative og positive kontroller

Negativ kontroll	Flagg	Resultat	Tolkning
(-) C	Q02 (Kontrollserie ikke godkjent)	Invalid	Hele serien erklæres ugyldig hvis resultatet for (-) C er ugyldig.
Positiv kontroll	Flagg	Resultat	Tolkning
HIV-1M/HIV-2 (+)C	Q02 (Kontrollserie ikke godkjent)	Invalid	Hele serien erklæres ugyldig hvis resultatet for HIV-1M/HIV-2 (+)C er ugyldig.
HIV-1O (+)C	Q02 (Kontrollserie ikke godkjent)	Invalid	Hele serien erklæres ugyldig hvis resultatet for HIV-1O (+)C er ugyldig.

Hvis analyseserien er ugyldig, må hele analyseserien, inkludert prøver og kontroller, testes på nytt.

(-) C står for NHP negativ kontroll, HIV-1M/HIV-2 (+)C står for cobas® HIV-1M/HIV-2 positiv kontroll og HIV-1O (+)C står for cobas® HIV-1O positiv kontroll i cobas® 6800/8800-programvaren.

Tolkning av resultater på cobas® 5800 System

Resultatene av prøvene vises i cobas® 5800-programvaren i appen “Results”.

For en gyldig kontrollanalyserie, sjekk hver enkelt prøve for flagg i cobas® 5800 System-programvaren og/eller rapporten. Resultatene skal tolkes på følgende måte:

- En gyldig kontrollanalyserie kan omfatte både gyldige og ugyldige prøveresultater.
- Prøver som tilhører en gyldig kontrollanalyserie, vises som “Valid” i kolonnen “Control result” hvis alle kontrollresultater rapporteres som gyldige. Prøver som tilhører en mislykket kontrollanalyserie, vises som “Invalid” i kolonnen “Control result” hvis alle kontrollresultater rapporteres som ugyldige.
- Hvis de tilhørende kontrollene for et prøveresultat er ugyldige, legges det til et spesifikt flagg for prøveresultatet som følger:
 - Q05D: Mislykket resultatvalidering på grunn av en ugyldig positiv kontroll
 - Q06D: Mislykket resultatvalidering på grunn av en ugyldig negativ kontroll
- Verdiene i kolonnen “Results” for enkelte prøveresultater skal tolkes som vist i Tabell 16.
- Hvis ett eller flere prøvemål er merket med “Invalid”, viser cobas® 5800-programvaren et flagg i kolonnen “Flags”. Det står mer informasjon om hvorfor ett eller flere prøvemål er rapportert som ugyldige, inkludert flagginformasjon, i detaljvisningen.

Resultater og tilhørende tolkning for deteksjon av HIV-1 og HIV-2 vises nedenfor i Tabell 16.

Tabell 16 Resultater for tolkning av individuelle målresultater på cobas® 5800 System

Resultat		Tolkning
HIV-1 Reactive	HIV-2 Reactive	Alle bestilte resultater var gyldige. Målsignal detektert for HIV-1 og HIV-2.
HIV-1 Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Alle bestilte resultater var gyldige. Målsignal detektert for HIV-1. Ingen målsignal detektert for HIV-2.
HIV-1 Non-Reactive	HIV-2 Reactive	Alle bestilte resultater var gyldige. Ingen målsignal detektert for HIV-1. Målsignal detektert for HIV-2.
HIV-1 Non-Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Alle bestilte resultater var gyldige. Ingen målsignal detektert for HIV-1 eller HIV-2.
Invalid	Invalid	Både HIV-1- og HIV-2-resultatet er ugyldig. Originalprøven bør testes på nytt for å få gyldige HIV-1- og HIV-2-resultater. Hvis resultatene fremdeles er ugyldige, skal det innhentes en ny prøve.

Tolkning av resultater på cobas® 6800/8800 Systems

For en gyldig analyseserie, sjekk hver enkelt prøve for flagg i cobas® 6800/8800 Systems-programvaren eller rapporten. Resultatene skal tolkes på følgende måte:

- En gyldig analyseserie kan omfatte både gyldige og ugyldige prøveresultater.
- Prøver er merket med “Yes” i kolonnen “Valid” hvis alle bestilte målresultater rapporteres som gyldige. For prøver som er merket med “No” i kolonnen “Valid”, kan det være nødvendig med ytterligere tolkning og handling.
- Verdiene i kolonnen “Overall Result” for de enkelte prøvene skal tolkes på følgende måte:
 - Reactive – Alle bestilte resultater er reaktive, eller ett av de bestilte resultatene er reaktivt og det andre ikke reaktivt
 - Non-Reactive – Alle bestilte resultater er ikke-reaktive
 - Invalid – Minst ett av de bestilte resultatene er ugyldig
- Rapporterte målresultater for individuelle prøver er gyldige med mindre noe annet er angitt.

Resultater og tilhørende tolkning for deteksjon av HIV-1 og HIV-2 er angitt i Tabell 17.

Tabell 17 Målresultater for tolkning av individuelle målresultater på cobas® 6800/8800 Systems

Korrekt	Samlet resultat	Mål 1	Mål 2	Tolkning
Yes	Reactive	HIV-1 Reactive	HIV-2 Reactive	Alle bestilte resultater var gyldige. Målsignal detektert for HIV-1 og HIV-2.
Yes	Reactive	HIV-1 Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Alle bestilte resultater var gyldige. Målsignal detektert for HIV-1. Ingen målsignal detektert for HIV-2.
Yes	Reactive	HIV-1 Non-Reactive	HIV-2 Reactive	Alle bestilte resultater var gyldige. Ingen målsignal detektert for HIV-1. Målsignal detektert for HIV-2.
Yes	Non-Reactive	HIV-1 Non-Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Alle bestilte resultater var gyldige. Ingen målsignal detektert for HIV-1 eller HIV-2.
No	Invalid	Invalid	Invalid	Både HIV-1- og HIV-2-resultatet er ugyldig. Originalprøven bør testes på nytt for å få gyldige HIV-1- og HIV-2-resultater. Hvis resultatene fremdeles er ugyldige, skal det innhentes en ny prøve.

Testens begrensninger

- **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** er kun evaluert for bruk i kombinasjon med **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit**, **cobas® NHP Negative Control Kit**, **cobas omni MGP Reagent**, **cobas omni Lysis Reagent**, **cobas omni Specimen Diluent**, **cobas omni Wash Reagent** og **cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent** (brukt i arbeidsflyten med prøve med tørket bloddråpe) til bruk på **cobas® 5800/6800/8800 Systems**.
- Pålitelige resultater avhenger av riktig prøvetype (EDTA-plasma eller serum) og prøvetaking, samt riktige prosedyrer for oppbevaring og håndtering. Bruk av analysen med andre typer prøver vil kanskje ikke gi nøyaktige resultater.
- Deteksjon av HIV-1- og HIV-2-nukleinsyren er avhengig av antall viruspartikler som er til stede i prøven. Dette kan påvirkes av prøvetakingsmetode, oppbevaring og håndtering, pasientfaktorer (dvs. alder, tilstedeværelse av symptomer) og/eller infeksjonsstadium.
- I sjeldne tilfeller kan mutasjoner innenfor høykonserverte regioner av et virusgenom som **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** er rettet mot, påvirke primere og/eller probebinding, noe som kan føre til manglende evne til å detektere virus.
- På grunn av iboende forskjeller mellom teknologier anbefales det at brukerne utfører metodekorrelasjonsstudier i laboratoriet for å bestemme de teknologiske forskjellene før en ny teknologi tas i bruk. Brukere skal følge arbeidsstedets egne retningslinjer/prosedyrer.
- **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** er ikke beregnet for bruk som screeningtest for tilstedeværelse av HIV-1/HIV-2 i donert blod eller blodprodukter.

Evaluering av analytisk ytelse

Viktige ytelseskarakteristika utført på cobas® 6800/8800 Systems

Deteksjonsgrense (LoD)

WHO's internasjonale standarder / Roches primære standarder

Deteksjonsgrensen for cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative ble bestemt ved hjelp av følgende standarder:

- WHO's tredje internasjonale standard for HIV-1 gruppe M-RNA (NIBSC-kode 10/152) for EDTA-plasmaprøver, serumprøver og DBS-prøver
- WHO's internasjonale standard for HIV-2-RNA (NIBSC-kode 08/150) for plasma- og serumprøver
- Roches primære standarder for HIV-2-RNA for DBS-prøver
- Roches primære standarder for HIV-1 gruppe O-RNA for EDTA-plasmaprøver og serumprøver

Ingen internasjonal standard er for øyeblikket tilgjengelig for HIV-1 gruppe O-RNA. Roche-standard for HIV-1 gruppe O-RNA kan spores til CBER HIV-1 Subtype RNA Reference Panel nr. 1, lot 01. Roches primære standarder for HIV-1 gruppe O-RNA er avledet fra kommersielt tilgjengelige dyrkede virusstammer, P/N 2420 (kat. nr. 500493, SeraCare Life Sciences). Roche HIV-2 RNA-standard kan spores til WHO's internasjonale standard for HIV-2-RNA (NIBSC-kode 08/150). Roches primære standarder for HIV-2 RNA er avledet fra kommersielt tilgjengelige dyrkede virusstammer, P/N HIV-2 NIH-Z (kat. nr. 10-27-000, Applied Biotechnologies, Inc.). Én kopi av HIV-1-RNA tilsvarer 1,7 internasjonal enhet (IE), og én kopi av HIV-2-RNA tilsvarer 0,2 IE.

Seriefortynninger av standardene i HIV-negativt humant EDTA-plasma, serum eller fullblod for DBS ble klargjort. Paneler med fem eller seks konsentrasjonsnivåer pluss en negativ ble testet over tre loter med cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-reagenser, over flere kjøring, dager, brukere og instrumenter.

For hvert virus ble 95 % PROBIT-analyse på dataene kombinert på tvers av fortynningsserier, og reagensloter ble brukt for å estimere LoD, sammen med den nedre og øvre grensen for 95 % konfidensintervall (Tabell 18). Reaktivitetsratene som er observert i LoD-studiene for hvert virus, er oppsummert i Tabell 19 til Tabell 21.

Tabell 18 Resultater etter 95 % PROBIT-analyse på LoD-data innsamlet med virusstandarder i EDTA-plasma, serum og DBS

Matriser	Analytt	Måleenheter	LoD	Nedre 95 % konfidensgrense	Øvre 95 % konfidensgrense
EDTA-plasma	HIV-1 gruppe M	kopier/ml	12,6	10,9	15,2
	HIV-1 gruppe O	kopier/ml	14,8	12,8	17,7
	HIV-2	kopier/ml	27,9	22,9	36,6
Serum	HIV-1 gruppe M	kopier/ml	12,1	10,5	14,5
	HIV-1 gruppe O	kopier/ml	12,6	10,9	15,2
	HIV-2	kopier/ml	23,4	19,6	29,7
DBS	HIV-1 gruppe M	kopier/ml	255	224	299
	HIV-2	kopier/ml	984	856	1169

Tabell 19 Sammendrag av reaktivitetsrater for HIV-1 gruppe M i EDTA-plasma, serum og DBS

Matriser	HIV-1 gruppe M RNA-konsentrasjon (kopier/ml)	Antall reaktive	Antall gyldige replikater	% reaktive
EDTA-plasma	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	187	189	99 %
	10	174	189	92 %
	5	124	189	66 %
	2,5	91	189	48 %
	0	0	189	0 %
Serum	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	187	189	99 %
	10	176	189	93 %
	5	126	189	67 %
	2,5	86	189	46 %
	0	0	189	0 %
DBS	750	252	252	100 %
	600	252	252	100 %
	360	246	250	98 %
	180	220	249	88 %
	90	163	252	65 %
	45	109	250	44 %
	0	0	107	0 %

Tabell 20 Sammendrag av reaktivitetsrater for HIV-1 gruppe O i EDTA-plasma og serum

Matriser	HIV-1 gruppe O RNA-konsentrasjon (kopier/ml)	Antall reaktive	Antall gyldige replikater	% reaktive
EDTA-plasma	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	185	188	98 %
	10	163	189	86 %
	5	117	189	62 %
	2,5	78	189	41 %
	0	0	189	0 %
Serum	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	186	189	98 %
	10	173	189	92 %
	5	132	189	70 %
	2,5	91	189	48 %
	0	0	189	0 %

Tabell 21 Sammendrag av reaktivitetsrater for HIV-2 i EDTA-plasma, serum og DBS

Matriser	HIV-2 RNA-konsentrasjon (kopier/ml)	Antall reaktive	Antall gyldige replikater	% reaktive
EDTA-plasma	80	126	126	100 %
	40	124	126	98 %
	20	115	126	91 %
	10	81	126	64 %
	5	61	126	48 %
	0	0	189	0 %
Serum	80	126	126	100 %
	40	125	126	99 %
	20	114	126	90 %
	10	96	126	76 %
	5	49	126	39 %
	0	0	189	0 %
DBS	3000	252	252	100 %
	1450	241	247	98 %
	725	226	246	92 %
	362	167	248	67 %
	181	103	250	41 %
	0	0	108	0 %

Presisjon innen laboratoriet

Presisjonen for cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative ble bestemt ved hjelp av følgende standarder:

- Roche sekundær standard for HIV-1 gruppe M
- Roche primær standard for HIV-2

To paneler med individuelt formulert HIV-1 gruppe M og HIV-2-mål, hver bestående av 3 panelprøver i konsentrasjoner på cirka 0,6 ×, 1 × og 3 × av LoD for cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative ble testet i denne studien. Testing ble utført for følgende variabilitetskomponenter:

- variabilitet fra dag til dag over 4 dager
- variabilitet fra lot til lot ved bruk av 3 forskjellige reagensloter av cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative
- variabilitet fra instrument til instrument ved bruk av 3 forskjellige cobas® 6800/8800 Systems

Cirka 84 replikater ble testet med hver av de 3 panelprøvene for hver reagenslot, totalt 252 replikater for alle reagensloter per mål. Presisjonsresultatene ble evaluert ved å beregne prosentandelen reaktive testresultater ved hvert konsentrasjonsnivå for hver av de analyserte variabilitetskomponentene.

Grensene for tosidige 95 % konfidensintervaller for hver reaktiv rate ble beregnet for hvert av de tre nivåene for HIV-1 gruppe M og HIV-2 som ble testet over 4 dager, 3 reagensloter og 3 cobas® 6800/8800 Systems. cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative er reproducerbar over flere dager, reagensloter og instrumenter. Resultatene for variabilitet fra reagenslot til reagenslot er oppsummert i Tabell 22 og Tabell 23.

Tabell 22 cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative (EDTA-plasma) – sammendrag for presisjon fra reagenslot til reagenslot

Analytt	Konsentrasjon	Reagenslot	% reaktive (reaktive/gyldige replikater)	Nedre grense for 95 % konfidensintervall	Øvre grense for 95 % konfidensintervall
HIV-1 gruppe M	~3 × LoD	1	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		2	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		3	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
	~1 × LoD	1	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		2	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		3	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
	~0,6 × LoD	1	77,4 % (65/84)	67,0 %	85,8 %
		2	76,2 % (64/84)	65,7 %	84,8 %
		3	82,1 % (69/84)	72,3 %	89,6 %
HIV-2	~3 × LoD	1	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		2	96,4 % (81/84)	89,9 %	99,3 %
		3	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
	~1 × LoD	1	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		2	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		3	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
	~0,6 × LoD	1	66,7 % (56/84)	55,5 %	76,6 %
		2	69,0 % (58/84)	58,0 %	78,7 %
		3	69,0 % (58/84)	58,0 %	78,7 %

Tabell 23 cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative (DBS) – sammendrag for presisjon fra reagenslot til reagenslot

Analytt	Konsentrasjon	Reagenslot	% reaktive (reaktive/gyldige replikater)	Nedre grense for 95 % konfidensintervall	Øvre grense for 95 % konfidensintervall
HIV-1 gruppe M	~3 × LoD	1	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		2	100 % (83/83)	95,7 %	100 %
		3	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
	~1 × LoD	1	96,4 % (81/84)	89,9 %	99,3 %
		2	96,4 % (81/84)	89,9 %	99,3 %
		3	95,2 % (80/84)	88,3 %	98,7 %
	~0,6 × LoD	1	88,0 % (73/83)	79,0 %	94,1 %
		2	83,3 % (70/84)	73,6 %	90,6 %
		3	88,1 % (74/84)	79,2 %	94,1 %
HIV-2	~3 × LoD	1	100 % (83/83)	95,7 %	100 %
		2	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		3	100 % (83/83)	95,7 %	100 %
	~1 × LoD	1	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
		2	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
		3	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
	~0,6 × LoD	1	88,1 % (74/84)	79,2 %	94,1 %
		2	91,7 % (77/84)	83,6 %	96,6 %
		3	85,7 % (72/84)	76,4 %	92,4 %

Verifisering og inkludering av gruppe/subtype

Ytelsen til cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative for HIV-1 gruppe M-subtyper, gruppe O, gruppe N og HIV-2 gruppe B ble evaluert på følgende måte:

- Verifisering av deteksjonsgrensen for HIV-1 gruppe M-subtyper, gruppe O (verifisert ved fortytning i fullblod for DBS), gruppe N og HIV-2 gruppe B
- Verifisering av inklusivitet for HIV-1 gruppe M-subtyper, gruppe O, gruppe N og HIV-2 gruppe A og gruppe B

Verifisering av deteksjonsgrense for HIV-1 gruppe M-subtyper, gruppe O, gruppe N og HIV-2 gruppe B

Kliniske eller dyrkede HIV-prøver for HIV-1 gruppe M (A, C, D, F, G, H) og sirkulerende rekombinante former (CRF01_AE, CRF02_AG), HIV-1 gruppe N og HIV-2 gruppe B ble fortynt i EDTA-plasma, serum eller fullblod for DBS, og i tillegg HIV-1 gruppe O i fullblod for DBS, til LoD-konsentrasjonen for den dominerende gruppen/subtypen (HIV-1 gruppe M subtype B eller HIV-2 gruppe A) basert på LoD bestemt med 95 % PROBIT-analyse for alle loter kombinert. Bestemmelse av reaktiv rate ble utført med 42 replikater. Testingen ble utført med 1 lot av cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-reagenser. Resultatene fra HIV-1 vises i Tabell 24, og resultatene fra HIV-2 vises i Tabell 25. Disse resultatene bekrefter at cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative detekterte HIV for HIV-1 gruppe M (A, C, D, F, G, H, CRF01_AE, CRF02_AG), HIV-1 gruppe O, HIV-1 gruppe N og HIV-2 gruppe B med den antatte konsentrasjonen for

hver matrise eller under, med et øvre 95 % konfidensintervall som var likt eller større enn forventet reaktivitetsrate på 95 %.

Tabell 24 Verifisering av deteksjonsgrense for HIV-1 gruppe M-subtyper, gruppe O og gruppe N i EDTA-plasma, serum eller fullblod for DBS

Gruppe Subtype		Plasma: 12,6 kopier/ml			Serum: 12,1 kopier/ml			DBS: 255 kopier/ml		
		Antall gyldige replikater	Antall reaktive	% reaktive (95 % KI*)	Antall gyldige replikater	Antall reaktive	% reaktive (95 % KI*)	Antall gyldige replikater	Antall reaktive	% reaktive (95 % KI*)
M	A	42	40	95 % (99 %)	42	40	95 % (99 %)	41	37	90 % (97 %)
	C	42	41	98 % (100 %)	42	42	100 % (99,4 %)	42	42	100 % (100 %)
	D	42	37	88 % (96 %)	42	37	88 % (96 %)	42	39	93 % (99 %)
	F	42	38	90 % (97 %)	42	38	90 % (97 %)	42	40	95 % (99 %)
	G	42	40	95 % (99 %)	42	39	93 % (99 %)	42	42	100 % (100 %)
	H	42	38	90 % (97 %)	42	41	98 % (100 %)	42	41	98 % (100 %)
	CRF01_AE	42	38	90 % (97 %)	42	38	90 % (97 %)	42	41	98 % (100 %)
	CRF02_AG	42	36	86 % (95 %)	42	39	93 % (99 %)	42	42	100 % (100 %)
O		N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	41	39	95 % (99 %)
N		42	39	93 % (99 %)	42	37	88 % (96 %)	41	40	98 % (100 %)

* Øvre 95 % konfidensintervall

Tabell 25 Verifisering av deteksjonsgrense for HIV-2 gruppe B i EDTA-plasma, serum eller fullblod for DBS

Gruppe		Plasma: 27,9 kopier/ml			Serum: 23,4 kopier/ml			DBS: 984 kopier/ml		
		Antall gyldige replikater	Antall reaktive	% reaktive (95 % KI*)	Antall gyldige replikater	Antall reaktive	% reaktive (95 % KI*)	Antall gyldige replikater	Antall reaktive	% reaktive (95 % KI*)
B		42	42	100 % (100 %)	42	42	100 % (100 %)	42	42	100 % (100 %)

* Øvre 95 % konfidensintervall

Verifisering av inklusivitet for HIV-1 gruppe M-subtyper, gruppe O, gruppe N og HIV-2 gruppe A og gruppe B

Ytelsen til cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative for å oppdage subtyper av HIV-1 gruppe M (A, C, D, F, G, H, J, K) og sirkulerende rekombinante former (CRF01_AE, CRF02_AG, CRF12_BF, CRF14_BG), HIV-1 gruppe O, HIV-1 gruppe N, HIV-2 gruppe A og HIV-2 gruppe B ble bestemt ved å teste unike kliniske prøver og/eller kultur isolert for hver gruppe eller subtype i EDTA-plasma eller serum.

HIV-1 gruppe M

Totalt 105 unike HIV-1 gruppe M kliniske prøver med kjent HIV-1-subtype ble testet ufortynnet og etter fortytning til $\sim 5 \times \text{LoD}$ av cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Alle de 105 kliniske prøvene med kjente subtyper ble påvist ufortynnet og ved $\sim 5 \times \text{LoD}$ (Tabell 26).

I tillegg ble fire HIV-1 gruppe M-subtype CRF12_BF og en HIV-1 gruppe M-subtype CRF14_BG klinisk prøve testet etter at fortytningsserier ble klargjort. Ett replikat av hver av de ufortynnede prøvene og én av hver fortytning fra 1:1,0E+01 til 1:5,0E+02 (2–4 fortytninger per prøve) for HIV-1 gruppe M-subtype CRF12_BF og fra 1:2,0E+01 til 1:1,2E+02 (4 fortytninger) for HIV-1 gruppe M-subtype CRF14_BG ble testet, og alle ga reaktive resultater. Alle de testede kliniske prøvene ble påvist ved $\leq 5 \times \text{LoD}$.

Tabell 26 HIV-1 gruppe M kliniske prøver

Subtype / sirkulerende rekombinante former	% reaktive (reaktive/prøver testet) ufortynnet	% reaktive (reaktive/prøver testet) fortynnet til $\sim 5 \times \text{LoD}$
A	100 % (10/10)	100 % (10/10)
C	100 % (10/10)	100 % (10/10)
D	100 % (10/10)	100 % (10/10)
F	100 % (10/10)	100 % (10/10)
G	100 % (10/10)	100 % (10/10)
H	100 % (10/10)	100 % (10/10)
J	100 % (5/5)	100 % (5/5)
K	100 % (9/9)	100 % (9/9)
CRF01_AE	100 % (10/10)	100 % (10/10)
CRF02_AG	100 % (10/10)	100 % (10/10)
CRF12_BF	100 % (2/2)	100 % (2/2)
CRF14_BG	100 % (9/9)	100 % (9/9)

HIV-1 gruppe O og HIV-1 gruppe N

Totalt 10 kliniske eller dyrkede prøver fra HIV-1 gruppe O og én prøve fra HIV-1 gruppe N ble testet etter at fortynningsserier ble klargjort. To replikater av hver av de ufortynnede prøvene og fire av hver fortykning fra 1:1,0E+01 til 1:4,8E+05 (3–5 fortygninger per prøve) for HIV-1 gruppe O ble testet, og alle ga reaktive resultater. To replikater av ufortynnet prøve og fire av hver fortykning fra 1:1,0E+04 til 1:1,4E+05 (5 fortygninger) for HIV-1 gruppe N ble testet. Den ufortynnede prøven og fortykningene fra 1:1,0E+04 til 1:4,5E+04 ga 100 % reaktive resultater, mens fortykning 1:1,4E+05 ga et 50 % reaktivt resultat. Alle de testede prøvene ble detektert ved $\leq 3 \times \text{LoD}$.

HIV-2

Totalt 16 unike kliniske eller dyrkede prøver fra HIV-2 gruppe A og gruppe B ble testet ufortynnet og etter fortykning til $\sim 5 \times \text{LoD}$ av cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Alle de 16 HIV-2-prøvene ble påvist ufortynnet og ved $\sim 5 \times \text{LoD}$ (Tabell 27).

I tillegg ble seks HIV-2 gruppe A og fire HIV-2 gruppe B kliniske prøver testet etter at fortykningsserier ble klargjort. Ett replikat av hver av de ufortynnede prøvene og én av hver fortykning fra 1:1,0E+01 til 1:9,0E+02 (2–5 fortygninger per prøve) for HIV-2 gruppe A og fra 1:2,0E+01 til 1:6,0E+01 (2–4 fortygninger) for HIV-2 gruppe B ble testet, og alle ga reaktive resultater. Alle de testede kliniske prøvene ble påvist ved $\leq 3 \times \text{LoD}$.

Tabell 27 HIV-2 kliniske eller dyrkede kliniske prøver

Subtype	% reaktive (reaktive/prøver testet) ufortynnet	% reaktive (reaktive/prøver testet) fortynnet til $\sim 5 \times \text{LoD}$
A	100 % (4/4)	100 % (4/4)
B	100 % (6/6)	100 % (6/6)

Spesifisitet

Spesifisiteten til cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative ble bestemt ved å analysere HIV-negative EDTA-plasmaprøver, HIV-negative serumprøver og HIV-negative DBS-prøver fra individuelle blodgivere. Totalt 613 individuelle EDTA-plasmaprøver og 607 individuelle serumprøver ble testet med to loter cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-reagenser. I tillegg ble 604 individuelle DBS-prøver testet med tre loter cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-reagenser. Alle prøvene som ble testet, ble funnet ikke-reaktive for HIV-1 og HIV-2. I hver av EDTA-plasmaprøvene, serumprøvene og DBS-prøvene var spesifisiteten til cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative 100 % (95 % konfidensgrense: $\geq 99,5$ %).

Serokonversjonspaneler

Ytelsen til cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative ble evaluert ved å bruke kommersielt tilgjengelige serokonversjonspaneler for HIV-1 gruppe M.

Serokonversjonspaneler for HIV-1 gruppe M

Tjuefem kommersielt tilgjengelige serokonversjonspaneler ble brukt. Hver panelprøve ble testet ufortynnet med cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative, og resultatene ble sammenlignet med resultatene oppnådd med en FDA-lisensiert 4. generasjons HIV Ag/Ab serologisk test og en FDA-lisensiert komparator nukleinsyretest testet ufortynnet. Resultatene for total ytelse vises i Tabell 28.

Tabell 28 Ytelsen til cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative på HIV-serokonversjonspaneler

HIV-sero-konversjons-panel	Antall panel-prøver testet	Antall panelprøver med reaktivt resultat			Dager til første reaktive resultat			Dager tidligere påvisning med cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	
		cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Komparator-NAT	HIV Ag/Ab-analyse	cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Komparator-NAT	HIV Ag/Ab-analyse	Komparator-NAT	HIV Ag/Ab-analyse
HIV6243	10	6	6	4	18	18	25	0	7
HIV9011	11	3	3	2	30	30	38	0	8
HIV9012	8	5	5	3	9	7	16	-2	7
HIV9013	7	3	2	2	18	23	23	5	5
HIV9018	10	5	5	3	21	21	28	0	7
HIV9020	21	5	5	3	83	83	90	0	7
HIV9022	9	3	4	2	23	17	25	-6	2
HIV9030	16	6	5	3	40	40	47	0	7
HIV9031	19	8	6	4	120	131	146	11	26
HIV9034	13	4	4	3	41	41	46	0	5
HIV9076	9	3	3	3	66	66	66	0	0
HIV9089	6	5	5	3	7	7	16	0	9
HIV12008	13	7	7	5	21	21	28	0	7
PRB954	7	5	5	2	7	7	17	0	10
PRB956	5	4	4	2	40	40	47	0	7
PRB958	6	6	6	4	0	0	7	0	7
PRB961	9	4	4	2	19	19	27	0	8
PRB962	6	4	4	2	7	7	14	0	7
PRB963	7	4	5	2	9	7	17	-2	8
PRB967	6	5	5	3	3	3	17	0	14
PRB968	10	6	6	4	15	15	26	0	11
PRB969	10	7	6	3	53	53	70	0	17
PRB973	4	4	4	2	0	0	7	0	7
PRB976	4	4	4	2	0	0	7	0	7
PRB977	4	4	2	2	0	-*	13	-*	13
Totalt	230	120	115	70					

* Ugyldig resultat for komparator-NAT for den første panelprøven i panel PRB977, der et reaktivt NAT-resultat var forventet. Panelet (PRB977) ble derfor ikke inkludert i evalueringen av komparator NAT-resultatene.

Analytisk spesifisitet

Den analytiske spesifisiteten til **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative ble evaluert for kryssreaktivitet med et panel mikroorganismer ved 10^5 eller 10^6 partikler, kopier eller PFU/ml, for henholdsvis virusisolater og bakteriestammer/gjærisolater (Tabell 29). Mikroorganismene ble tilsatt i HIV-negativt humant EDTA-plasma og testet med og uten HIV-1- og HIV-2-virus tilsatt i en konsentrasjon på cirka $3 \times \text{LoD}$ av **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative for hvert virus. Det ble oppnådd ikke-reaktive resultater med **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative for alle mikroorganismepøver uten HIV-1- og HIV-2-mål, og det ble oppnådd reaktive resultater for alle mikroorganismepøver med HIV-1- og HIV-2-mål. De testede mikroorganismene kryssreagerer ikke med og interferer ikke med **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative.

Tabell 29 Mikroorganismer som ble testet for kryssreaktivitet

Virus		Bakterier	Gjærsopp
Adenovirus type 5	Varicella-Zoster-virus	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida albicans</i>
Cytomegalovirus	West Nile-virus	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Epstein-Barr-virus	St. Louis-encefalittvirus		
Hepatitt A-virus	Murray Valley-encefalittvirus		
Hepatitt B-virus	Dengue-virus type 1, 2, 3 og 4		
Hepatitt C-virus	TBE-virus (stamme HYPR)		
Hepatitt D-virus	Influenza A-virus		
Humant T-celle lymfotropt virus type 1 og 2	Zika-virus		
Humant herpesvirus type 6	Humant papillomavirus		
Herpes simplex-virus type 1 og 2	Gulfeber-virus		

EDTA-plasmaprøver fra hver av sykdomstilstandene (én fra adenovirus type 5 og ti fra hver av de andre sykdomstilstandene) angitt i Tabell 30 ble testet med og uten HIV-1 og HIV-2 tilsatt til en konsentrasjon på ca. $3 \times \text{LoD}$ av **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative for hvert virus. Disse sykdomstilstandene kryssreagerer ikke og forstyrrer ikke **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative.

Tabell 30 Sykdomsstatusprøver testet for analytisk spesifisitet

Sykdomsstatus		
Adenovirus type 5	Hepatitt B-virus	Herpes simplex-virus type 2
Cytomegalovirus	Hepatitt C-virus	Humant T-celle lymfotropt virus type I
Dengue-virus	Hepatitt E-virus	Humant T-celle lymfotropt virus type II
Epstein-Barr-virus	Herpes simplex-virus type 1	West Nile-virus

Analytisk spesifisitet – interfererende substanser

Forhøyede nivåer av triglycider (33 g/l), konjugert bilirubin (0,2 g/l), ukonjugert bilirubin (0,2 g/l), albumin (60 g/l), hemoglobin (2 g/l) og humant DNA (2 mg/l) i prøver, samt tilstedeværelse av autoimmune sykdommer som systemisk lupus erythematosus (SLE), reumatoid artritt (RA) og antinukleært antistoff (ANA) er testet ved tilstedeværelse og fravær av HIV-1- og HIV-2-RNA.

I tillegg ble legemiddelkomponentene som er oppført i Tabell 31, testet ved tre ganger C_{max} ved tilstedeværelse og fravær av HIV-1- og HIV-2-RNA.

Alle potensielt interfererende stoffer viser ingen interferens med testytelsen med unntak av triglycider og humant DNA. Ved konsentrasjoner høyere enn 25 g/l triglycider og 1,5 mg/l humant DNA kan det oppstå ugyldige resultater på grunn av interferens. Det ble oppnådd ikke-reaktive resultater med cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative for alle prøver uten HIV-mål, og det ble oppnådd reaktive resultater for alle prøver med HIV-1- og HIV-2-mål.

Tabell 31 Legemiddelkomponenter som ble testet for interferens med cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative

Legemiddelklasse	Generisk legemiddelnavn	
Immunitetsmodulatorer	Peginterferon α -2a	Ribavirin
	Peginterferon α -2b	
HCV-hemmere	Simeprevir	Sofosbuvir
Revers transkriptase- eller DNA-polymerasehemmere	Emtricitabin	Tenofovir
	Entecavir	Adefovir dipivoxil
	Foscarnet	Telbivudin
	Cidofovir	Aciclovir
	Lamivudin	Valganciklovir
	Ganciklovir	
Preparater for behandling av opportunistiske infeksjoner	Azithromycin	Pyrazinamid
	Klaritromycin	Rifabutin
	Etambutol	Rifampicin
	Flukonazol	Sulfametoxazol
	Isoniazid	Trimetoprim
Statin	Atorvastatin	
Selektiv serotoninreopptakshemmer	Fluoxetin	Paroxetin
	Sertralin	
Antihistamin	Loratadin	
Betablokker	Nadolol	
Middel mot kongestion	Fenylefrin HCl	
Ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel	Naproxen	Ibuprofen
Smertestillende	Paracetamol	Acetylsalisylsyre
Vitaminer	Askorbinsyre	

Metodekorrelasjon

EDTA-plasma og serum

Ytelsen til cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative ble sammenlignet med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0 (HIV-1 EDTA-plasmaprøver) og med en CE-merket HIV-1/HIV-2 antistoffdifferensieringstest (HIV-1 og HIV-2 EDTA-plasmaprøver og HIV-1- og HIV-2-serumprøver).

For korrelasjon med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0, ble kliniske EDTA-plasmaprøver analysert på ett eksternt sted. For HIV-1-positive og HIV-1-negative kliniske EDTA-plasmaprøver ble det vist et totalt prosentvis samsvar på 100 % mellom de to testene, noe som viste at ytelsen til cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative og COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 kvalitativ test, v2.0, var lik (Tabell 32).

Tabell 32 Sammendrag av resultater for metodekorrelasjon for HIV-1 EDTA-plasmaprøver

Metodekorrelasjon HIV-1 EDTA plasmaprøver		COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0	
		Reaktive	Ikke-reaktive
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Reaktive	68	0
	Ikke-reaktive	0	80

For å sammenligne med en CE-merket HIV-1/HIV-2-antistoffdifferensieringstest ble kliniske EDTA-plasmaprøver eller serumprøver analysert på ett eksternt sted. For HIV-1-positive og HIV-1-negative EDTA-plasmaprøver eller serumprøver ble det vist en total prosentandel på 100 % samsvar mellom de to testene. For HIV-2-positive og HIV-2-negative EDTA-plasmaprøver eller serumprøver ble det vist en total prosentandel på 99,7 % samsvar mellom de to testene. Dette viser at ytelsen til cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative og en CE-merket HIV-1/HIV-2-antistoffdifferensieringstest er ekvivalent (Tabell 33 og Tabell 34).

Tabell 33 Sammendrag av resultater for metodekorrelasjon for HIV-1 EDTA-plasmaprøver og HIV-1 serumprøver

Metodekorrelasjon HIV-1 EDTA-plasmaprøver og HIV-1-serumprøver		CE-merket HIV-1/HIV-2 antistoffdifferensieringstest		
		Reaktive	Ikke-reaktive	Usikkert
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Reaktive	138	0	0
	Ikke-reaktive	0	164	1*

* Prøven som viste et ikke-reaktivt resultat med cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative og et ubestemt resultat med den CE-merkede HIV-1/HIV-2-antistoffdifferensieringstesten, ble bekreftet å være negativ med en alternativ CE-merket 4. generasjons HIV Ag/Ab serologisk test.

Tabell 34 Sammendrag av resultater for metodekorrelasjon for HIV-2 EDTA-plasmaprøver og HIV-2-serumprøver

Metodekorrelasjon HIV-2 EDTA-plasmaprøver og HIV-1-serumprøver		CE-merket HIV-1/HIV-2 antistoffdifferensieringstest		
		Reaktive	Ikke-reaktive	Usikkert
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Reaktive	14	0	0
	Ikke-reaktive	1	287	1*

* Prøven som viste et ikke-reaktivt resultat med cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative og et ubestemt resultat med den CE-merkede HIV-1/HIV-2-antistoffdifferensieringstesten, ble bekreftet å være negativ med en alternativ CE-merket 4. generasjons HIV Ag/Ab serologisk test.

DBS

Ytelsen til **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative ble sammenlignet med ytelsen til COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 kvalitativ test, v2.0, ved å analysere kliniske DBS-prøver fra spedbarn på ett eksternt senter. For HIV-1-positive og HIV-1-negative DBS-prøver ble det vist et totalt prosentvis samsvar på 99,6 % mellom de to testene, noe som demonstrerte at ytelsen til **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative og COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 kvalitativ test, v2.0, er tilsvarende (Tabell 35).

Tabell 35 Sammendrag av resultater for metodekorrelasjon for HIV-1 DBS-prøver

Metodekorrelasjon HIV-1 DBS-prøver		COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0	
		Reaktive	Ikke-reaktive
cobas ® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Reaktive	127	1*
	Ikke-reaktive	0	151

* Prøven som viste et reaktivt resultat med **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative og et ikke-reaktivt resultat med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0, ble bekreftet å være HIV-1-positiv med nestet PCR.

Systemfeil

Systemfeilfrekvensen for **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative ble bestemt ved å teste 100 replikater av EDTA-plasma og 100 replikater av fullblod for DBS tilsatt både HIV-1 gruppe M-subtype B og HIV-2. Disse prøvene ble testet i en målkonsentrasjon på ca. $3 \times \text{LoD}$.

Resultatene av denne studien viste at alle replikater var gyldige og positive for HIV-1- og HIV-2-mål, noe som ga en systemfeilfrekvens på 0 % for EDTA-plasma og DBS. Det tosidige, eksakte 95 % konfidensintervallet var 0 % for nedre grense og 3,6 % for øvre grense for hvert mål og matrise.

Krysskontaminering

Krysskontamineringsfrekvensen for **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative ble bestemt ved å teste 240 replikater av HIV-negative DBS-prøver og 225 replikater av en høytitret HIV-1 DBS-prøve ved $2,0 \times 10^7$ kopier/ml. Studien ble utført etter arbeidsflyten for DBS-prøvepreparering. Det ble til sammen utført fem analyseserier med positive og negative prøver i en sjakkbrettkonfigurasjon.

Alle de 240 replikatene av den negative prøven var ikke-reaktive, noe som gav en krysskontamineringsfrekvens på 0 %. 95 % konfidensintervall var 0 % for nedre grense og 1,5 % for øvre grense.

Evaluering av klinisk ytelse

Reproduserbarhet

Reproduserbarheten til **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative ble evaluert i EDTA-plasma på tvers av reagenslot, teststed/instrumentsystem, operatør, dager, serie og innenfor serie. Reproduserbarhetstesting ble utført på tre steder med tre reagensloter, to **cobas**® 6800 Systems og ett **cobas**® 8800 System med to operatører over 6 dager. Tre replikater av hver panelprøve ble utført for hver serie. Hvert panel besto av én negativ panelprøve og seks positive panelprøver. Det negative prosentvise samsvaret ble estimert til 100 % med en tilsvarende 95 % eksakt KI på (98,9 %, 100,0 %), og det positive samsvaret var 100 % for hver panelprøve for både HIV-1 og HIV-2.

For HIV-1-positive panelprøver var variasjonskoeffisienten (CV (%)) for alle panelprøver ≤ 1,9 %, noe som viser svært lav variasjon for **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-resultater på tvers av reagensloter, steder/instrumenter, dager, operatører og serier.

Tabell 36 Karakteristisk prosentandel av total varians, totalt standardavvik for presisjon og CV (%) av syklusterskelverdier fra HIV-1 reaktive resultater med **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative med positiv HIV-1-panelprøve

Panelprøve	N ^a	Lot ^b	Sted ^b	Operatør ^b	Dag ^b	Serie ^b	Innenfor serie ^b	Totalt standardavvik for presisjon ^c	Total presisjon CV (%) ^d
~ 3 × LoD (3,78E1) HIV-1, Negativ HIV-2	324	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	2,2 % (0,3 %)	6,6 % (0,5 %)	0,0 % (0,0 %)	91,1 % (1,8 %)	0,69	1,9 %
> 3 × LoD (1,00E5) HIV-1, Negativ HIV-2	322	0,0 % (0,0 %)	15,5 % (0,4 %)	0,0 % (0,0 %)	33,1 % (0,5 %)	4,5 % (0,2 %)	46,9 % (0,6 %)	0,24	0,9 %
> 3 × LoD (1,00E5) HIV-1, ~ 3 × LoD (8,37E1) HIV-2	323	0,0 % (0,0 %)	7,8 % (0,3 %)	0,0 % (0,0 %)	45,0 % (0,6 %)	10,9 % (0,3 %)	36,3 % (0,6 %)	0,25	1,0 %
~ 3 × LoD (3,78E1) HIV-1, > 3 × LoD (1,00E5) HIV-2	323	1,5 % (0,2 %)	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	98,5 % (1,8 %)	0,67	1,8 %

Merk: Tabellen inkluderer bare resultater med detekterbar analytt.

^a Antall gyldige tester med detekterbar analytt.

^b Celler i kolonnene for lot, sted, operatør, dag, serie og innenfor serie-komponenter viser prosentandelen av total variasjon (%), og i parentes vises den prosentvise variasjonskoeffisienten (CV%) for komponenten.

^c Beregnet ved å bruke total variabilitet fra SAS MIXED-prosedypren.

^d CV (%) = (standardavvik ÷ gjennomsnitt) × 100 %.

For HIV-2-positive panelprøver var variasjonskoeffisienten (CV (%)) for alle panelprøver ≤ 1,7 %, noe som viser svært lav variasjon for **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-resultater på tvers av reagensloter, steder/instrumenter, dager, operatører og serier.

Tabell 37 Karakteristisk prosentandel av total varians, totalt standardavvik for presisjon, og CV (%) av syklusterskelverdier fra HIV-2-reaktive resultater med **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative med positiv HIV-2-panelprøve

Panelprøve	N ^a	Lot ^b	Sted ^b	Operatør ^b	Dag ^b	Serie ^b	Innenfor serie ^b	Totalt standardavvik for presisjon ^c	Total presisjon CV (%) ^d
Negativ HIV-1, ~ 3 × LoD (8,37E1) HIV-2	324	60,0 % (1,3 %)	3,3 % (0,3 %)	0,0 % (0,0 %)	14,6 % (0,7 %)	4,5 % (0,4 %)	17,6 % (0,7 %)	0,59	1,7 %
Negativ HIV-1, > 3 × LoD (1,00E5) HIV-2	324	31,9 % (0,9 %)	10,0 % (0,5 %)	0,0 % (0,0 %)	32,9 % (1,0 %)	0,0 % (0,0 %)	25,1 % (0,8 %)	0,42	1,7 %
> 3 × LoD (1,00E5) HIV-1, ~ 3 × LoD (8,37E1) HIV-2	323	26,0 % (0,7 %)	4,0 % (0,3 %)	0,0 % (0,0 %)	9,9 % (0,4 %)	4,2 % (0,3 %)	55,9 % (1,0 %)	0,46	1,3 %
~ 3 × LoD (3,78E1) HIV-1, > 3 × LoD (1,00E5) HIV-2	323	38,2 % (0,9 %)	8,2 % (0,4 %)	0,0 % (0,0 %)	24,7 % (0,8 %)	0,0 % (0,0 %)	28,9 % (0,8 %)	0,39	1,5 %

Merk: Tabellen inkluderer bare resultater med detekterbar analytt.

^a Antall gyldige tester med detekterbar analytt.

^b Celler i kolonnene for lot, sted, operatør, dag, serie og innenfor serie-komponenter viser prosentandelen av total variasjon (%), og i parentes vises den prosentvise variasjonskoeffisienten (CV%) for komponenten.

^c Beregnet ved å bruke total variabilitet fra SAS MIXED-prosedyren.

^d CV (%) = (standardavvik ÷ gjennomsnitt) × 100 %.

Klinisk metodesammenligning

Klinisk sensitivitet for HIV-1 og HIV-2

Ytelsen til **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative på **cobas**® 6800/8800 Systems ble sammenlignet med en alternativ HIV-1 Qualitative NAT eller HIV-2 NAT hos personer med kjent infeksjon av humant immunsviktvirus type 1 (HIV-1) eller humant immunsviktvirus type 2 (HIV-2).

Testing av prøver fra HIV-1-smittede personer

Totalt ble 1030 prøver testet fra personer som var HIV-1-positive med HIV-1-virusmengde ≥ 100 kopier/ml. Av 1030 prøver som kunne evalueres for statistisk analyse, var 537 (52,1 %) fra kvinner og 752 (73,0 %) var fra afrikanske/ afroamerikanske personer. Medianalderen til personene var 37 år (område: 18–81 år). Det var 736 HIV-1 B-subtypeprøver og 294 HIV-1 non-B-subtypeprøver.

HIV-1-sensitiviteten til **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative var 100 % (1030/1030, 95 % KI: 99,6–100 %). Sensitiviteten gjelder prøver med virus-RNA-konsentrasjon lik eller større enn 100 kopier/ml (Tabell 38). Lignende ytelse ble observert mellom plasma- og serumprøver.

Tabell 38 HIV-1-sensitivitet for cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative for HIV-1 kjent positiv populasjon

Populasjon, prøvetype	Totalt kjente positive prøver	Antall reaktive ved test	Estimat av HIV-1-sensitivitet	95 % eksakt KI
HIV-1, samlet	1030	1030	100 %	(99,6 %, 100 %)
HIV-1, plasma	712	712	100 %	(99,5 %, 100 %)
HIV-1, serum	318	318	100 %	(98,8 %, 100 %)

Testing av prøver fra HIV-2-smittede personer

Totalt ble 183 prøver testet fra personer som var HIV-2-positive med HIV-2-virusmengde ≥ 100 kopier/ml med HIV-2 Plasma RNA Quantitative Assay. Blant de 183 prøvene som kunne evalueres, var 92 (50,3 %) fra menn, og alle var afrikanske. Medianalderen til personene var 50 år (område: 23–77 år).

HIV-2-sensitiviteten til cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative var 99,5 % (182/183, 95 % KI: 97,0–99,99 %) (Tabell 39). Sensitiviteten gjelder prøver med virus-RNA-konsentrasjon lik eller større enn 100 kopier/ml. Lignende ytelse ble observert mellom plasma- og serumprøver.

Tabell 39 HIV-2-sensitivitet for cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative for HIV-2 kjent positiv populasjon

Populasjon, prøvetype	Totalt kjente positive prøver	Antall reaktive ved test	Estimat av HIV-2-sensitivitet	95 % eksakt KI
HIV-2, samlet	183	182	99,5 %	(97,0 %, 99,99 %)
HIV-2, plasma	115	115	100,0 %	(96,8 %, 100 %)
HIV-2, serum	68	67	98,5 %	(92,1 %, 99,96 %)

Klinisk spesifisitet

Den kliniske spesifisiteten til cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative på cobas® 6800/8800 Systems ble bestemt i forhold til en klinisk algoritme ved bruk av to immunanalyser, etterfulgt av NAT-testing, for å bestemme resultater i gråsonen hos en populasjon med lav HIV-risiko (US Centers for Disease Control and Prevention HIV Laboratory Testing Algorithm). Populasjonen med lav HIV-risiko besto av 1988 friske blodgivere og 3929 personer med lav risiko fra et område med mindre enn 1 % HIV-prevalens. Av 5917 prøver som kunne evalueres for statistisk analyse, var 3301 (55,8 %) fra kvinner og 3942 (66,6 %) var fra hvite personer. Medianalderen til personene var 36 år (område: 17–92 år).

Den samlede HIV-1-spesifisiteten og HIV-2-spesifisiteten til cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative var 100 %, med ingen forskjell mellom plasma- og serumprøver (Tabell 40).

Tabell 40 Spesifisitet for cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative etter målanalytt i populasjonen med lav HIV-risiko

Målanalytt, prøvetype	Totalt antall ikke-reaktive personer ved testing med cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Personer med status negativ ved bruk av CDCs algoritme for HIV-testing	Estimat for spesifisitet	95 % eksakt KI
HIV-1, samlet ^a	5902	5902	100 %	(99,94 %, 100 %)
HIV-1, plasma ^a	3608	3608	100 %	(99,90 %, 100 %)
HIV-1, serum ^a	2294	2294	100 %	(99,84 %, 100 %)
HIV-2, samlet ^b	5914	5914	100 %	(99,94 %, 100 %)
HIV-2, plasma ^b	3618	3618	100 %	(99,90 %, 100 %)
HIV-2, serum ^b	2296	2296	100 %	(99,84 %, 100 %)

^a Femten prøver som var HIV-1-positive ved bruk av CDCs algoritme for HIV-testing, ble ikke inkludert i spesifisitetsanalysen for HIV-1-målet (10 var plasmaprøver og 5 var serumprøver).

^b Tre serumprøver ble ikke inkludert fordi resultatet av CDC HIV-testalgoritmen ikke ble oppnådd på grunn av utilstrekkelig prøvevolum for HIV-2 NAT-testing.

Prospektiv studie av personer med høy risiko for HIV-1-infeksjon

Ytelsen til cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative ble sammenlignet med en alternativ HIV-1 Qualitative NAT hos personer med høy risiko for HIV-1-infeksjon. De 519 prøvene fra personer med høy risiko for HIV-1-infeksjon kom fra personer med minst 1 risikofaktor for HIV-infeksjon (sprøytenarkomane (aktive eller tidligere aktive), ubeskyttet sex med en HIV-smittet person (aktiv eller tidligere aktiv), diagnostisert med seksuelt overførbart sykdom i løpet av det siste året, flere sexpartnere (mer enn 1 partner i løpet av de siste 12 månedene), menn som har sex med menn (MSM) (aktive eller tidligere aktive), ubeskyttet sex med en person diagnostisert med en seksuelt overførbart sykdom i løpet av det siste året). Blant de 519 prøvene som kunne evalueres, var 345 (66,5 %) fra menn, og 289 (55,7 %) var fra afrikanske/afroamerikanske personer. Medianalderen til personene var 39 år (område: 18–80 år).

HIV-1-PPA for cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative var 100 % (5/5), og HIV-1-NPA var 100 % (514/514, 95 % KI: 99,3–100 %). Lignende ytelse ble observert for plasma- og serumprøver.

Prospektiv studie av personer med høy risiko for HIV-2-infeksjon

Ytelsen til cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative ble sammenlignet med en klinisk algoritme ved bruk av to immunanalyser, etterfulgt av NAT-testing, for å bestemme resultater i gråsonen hos personer med høy risiko for HIV-2-infeksjon (US Centers for Disease Control and Prevention HIV Laboratory Testing Algorithm).

Alle prøver fra personer med høy risiko for HIV-2-infeksjon var fra et HIV-2-endemisk område i Vest-Afrika (dvs. Guinea-Bissau, Kamerun, Elfenbenskysten). Blant de 499 prøvene som kunne evalueres, var 366 (73,3 %) fra menn, og alle var afrikanske. Medianalderen til personene var 28 år (område: 19–66 år).

PPA for cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative for HIV-1 i populasjonen med høy risiko for HIV-2 var 79,0 % (79/100; 95 % KI: 69,7–86,5 %), og NPA var 99,5 % (395/397; 95 % KI: 98,2–99,9 %). PPA for cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative for HIV-2 i populasjonen med høy risiko for HIV-2 var 44,4 % (4/9; 95 % KI: 13,7–78,8 %), og NPA var 100 % (490/490; 95 % KI: 99,2–100 %). Lignende ytelse ble observert for plasma- og serumprøver.

Systemekvivalens/systemsammenligning

Systemekvivalens for cobas® 5800, cobas® 6800 og cobas® 8800 Systems ble vist via ytelsesstudier.

Resultatene presentert i bruksanvisningen støtter ekvivalent ytelse for alle systemer.

Tilleggsinformasjon





















































Viktige analysefunksjoner

Prøvetype	EDTA-plasma, serum og tørket bloddråpe (DBS)		
Minimum prøvemengde som kreves	650 µl for EDTA-plasmaprøver og serumprøver eller én DBS-prøve (70 µl tørket bloddråpe) i 1150 µl cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER)		
Prøveprosesseringsvolum	500 µl for EDTA-plasmaprøver og serumprøver eller 850 µl for DBS-prøver		
Analytisk sensitivitet		<u>HIV-1M</u>	<u>HIV-2</u>
	EDTA-plasma	12,6 kopier/ml	27,9 kopier/ml
	Serum	12,1 kopier/ml	23,4 kopier/ml
	DBS	255 kopier/ml	984 kopier/ml
Spesifisitet	100 % (ensidig 95 % konfidensintervall: 99,5 %) (EDTA-plasma/serum) 100 % (ensidig 95 % konfidensintervall: 99,5 %) (DBS)		
Grupper/subtyper – inklusivitet	HIV-1 M (A–D, F–H, J, K, CRF01_AE, CRF02_AG, CRF12_BF, CRF14_BG), HIV-1 O, HIV-1 N, HIV-2 (A og B)		

Symboler

Følgende symboler brukes ved merking for Roche PCR-diagnostiske produkter.

Tabell 41 Symboler brukt ved merking av Roche PCR-diagnostiske produkter

 Age/DOB	Alder eller fødselsdato		Utstyr ikke for pasientnær testing		QS IU per PCR-reaksjon, bruk QS internasjonale enheter (IU) per PCR-reaksjon ved beregning av resultatene.
	Tilleggsprogramvare		Utstyr ikke for selvtesting		Serienummer
	Angitt område (kopier/ml)		Distributør (Merk: Gjeldende land/region kan være angitt under symbolet.)		Sted
	Angitt område (IU/ml)		Skal ikke brukes om igjen		Standardprosedyre
	Autorisert representant i EU		Kvinne		Sterilisert med etylenoksid
	Strekкодedataark		Kun for evaluering av IVD-ytelse		Oppbevares på et mørkt sted
	Lotnummer		Globalt handelsnummer		Temperaturbegrensning
	Biologisk risiko		Importør		Testdefinisjonsfil
	Katalognummer		<i>In vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr		Denne siden opp
	CE-samsvarsmerking; dette utstyret er i samsvar med gjeldende krav til CE-merking av <i>in vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr		Nedre grense for akseptområdet		UltraSensitive-prosedyre
	Prøvetakingsdato		Mann		Unik utstyrs-ID
	Vennligst se brukerhjelpen		Produsent		Øvre grense for akseptområdet
	Inneholder tilstrekkelig til <n> tester		Negativ kontroll		Fyllestrek for urin
	Innhold i kitet		Ikke-steril		Kun USA: Føderal lov begrenser salg eller bestilling av dette utstyret til leger.
	Kontroll		Pasientnavn		Utløpsdato
	Produksjonsdato		Pasientnummer		
	Utstyr for pasientnær testing		Riv av her		
	Utstyr for selvtesting		Positiv kontroll		
			QS-kopier per PCR-reaksjon, bruk QS-kopier per PCR-reaksjon ved beregning av resultater.		

Teknisk support

For teknisk support/assistanse, kontakt din lokale Roche-representant:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Produsent og importør

Tabell 42 Produsent og importør



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

Laget i USA



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116
 68305 Mannheim, Germany

Varemerker og patenter

Dette produktet er dekket av en eller flere US-patentnr. 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993, 10358675, 8129118 og 6727067 og utenlandske ekvivalente patenter.

COBAS, COBAS OMNI og AMPERASE er varemerker for Roche.

Varemerket "Armored RNA" eies av Asuragen, Inc. og Cenetron Diagnostics, Ltd.

ProClin® er et registrert varemerke for Rohm and Haas Company.

Vacutainer® er et registrert varemerke for Becton Dickinson & Company.

Alle andre produktnavn og varemerker tilhører de respektive eierne.

Teknologien for forebygging av smitte i AmpErase®-enzymet dekkes av US-patentnr. 7,687,247 og eies av Life Technologies og er lisensiert til Roche Molecular Systems, Inc.

Enkelte komponenter av dette produktet er dekket av en eller flere US-patenter og deres tilsvarende utenlandske utstedt til Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. og lisensiert til Roche Molecular Systems, Inc. og F. Hoffman-La Roche Ltd.

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

Copyright

©2021 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Str. 116
 68305 Mannheim
 Germany



Referanser

1. American Academy of HIV Medicine. *Fundamentals of HIV Medicine for the HIV Specialist*. Washington, D.C.: American Academy of HIV Medicine, 2007.
2. UNAIDS. Global AIDS Update. Available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf. Accessed December 6, 2020.
3. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, et al. Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. *N Engl J Med*. 1993;329:1922-6. PMID: 7902536.
4. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52:780-7. PMID: 21367732.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>. Accessed December 6, 2020.
6. Gökengin D, Geretti AM, Begovac J, et al. 2014 European Guideline on HIV testing. *Int J STD AIDS*. 2014;25:695-704. PMID: 24759563.
7. Masciotra S, McDougal JS, Feldman J, et al. Evaluation of an alternative HIV diagnostic algorithm using specimens from seroconversion panels and persons with established HIV infections. *J Clin Virol*. 2011;52 Suppl 1:S17-22. PMID: 21981983.
8. O'Brien M, Markowitz M. Should we treat acute HIV infection? *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9:101-10. PMID: 22415472.
9. Branson BM, Mermin J. Establishing the diagnosis of HIV infection: new tests and a new algorithm for the United States. *J Clin Virol*. 2011;52 Suppl 1:S3-4. PMID: 21993308.
10. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1943-54. PMID: 21591946.
11. World Health Organization. WHO Recommendations on the Diagnosis of HIV Infection in Infants and Children. Available at: <https://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en/>. Accessed December 6, 2020.
12. Wittek M, Stürmer M, Doerr HW, Berger A. Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2007;7:237-46. PMID: 17489731.
13. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.
14. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.
15. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.
16. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.

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

Dokumentrevisjon

Informasjon om dokumentrevisjon	
Doc Rev. 1.0 12/2020	Første utgivelse.
Doc Rev. 2.0 08/2021	Lagt til cobas ® 5800-spesifikk informasjon. Lagt til adresse for importør. Fjernet distributøradresser. Oppdaterte den harmoniserte symbolsiden. Kontakt din lokale Roche-representant hvis du har noen spørsmål.