

cobas[®] HSV 1 and 2 Test

zur Verwendung auf dem cobas[®] 4800 System

In-vitro-Diagnostikum



cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit	240 Tests	P/N: 05235782190
	960 Tests	P/N: 05235804190
cobas[®] 4800 System Lysis Kit 1	240 Tests	P/N: 06768253190
	960 Tests	P/N: 06768270190
cobas[®] 4800 System Wash Buffer Kit	240 Tests	P/N: 05235863190
	960 Tests	P/N: 05235871190
cobas[®] 4800 System Internal Control Kit 1	20 Runs	P/N: 06768318190
cobas[®] 4800 HSV 1 and 2 Amplification/Detection Kit	80 Tests	P/N: 06768199190
cobas[®] 4800 HSV 1 and 2 Controls and Cofactor Kit	10 Runs	P/N: 06768296190

INHALTSVERZEICHNIS

Verwendungszweck

Zusammenfassung und Erklärung des Tests / Testprinzipien

Hintergrund: Screening auf HSV-1 und HSV-2	4
Erklärung des Tests	5
Testprinzipien	5
Probenaufarbeitung	5
PCR-Amplifikation und TaqMan®-Detektion	5
Selektive Amplifikation	6

Materialien, Reagenzien und Proben

Mitgelieferte Materialien und Reagenzien	7
Lagerung und Handhabung der Reagenzien	14
Zusätzlich benötigtes Material	14
Zusätzlich erhältliches Material	14
Zusätzlich benötigte Geräte und Software	15

Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	15
Gute Laborpraxis	16
Kontamination	16
Integrität	16
Entsorgung	16
Verschüttetes Material und Reinigung	17
Entnahme, Transport und Lagerung von Proben	17
Probenentnahme	17
Lagerung und Stabilität von Proben während des Transports	17

Gebrauchsanleitung

Durchführung des Tests	18
Arbeitsablauf	18
Testverfahren	18

Ergebnisse

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse	23
Positivkontrolle	23
Negativkontrolle	23
Interne Kontrolle	23
Interpretation der Ergebnisse	23
Liste der Ergebnis-Flags	25
Verfahrenseinschränkungen	25

Nicht-klinische Leistungsmerkmale	26
Analytische Sensitivität.....	26
Detektion von HSV-1- und HSV-2-Stämmen	27
Präzision	28
Kompetitive Hemmung.....	29
Analytische Spezifität.....	29
Störeinflüsse	30
Klinische Leistung bei Verwendung klinischer Proben.....	31
Weitere Informationen.....	34
Wichtigste Leistungsmerkmale des Assays.....	34
Symbole.....	35
Herstellung und Vertrieb	37
Copyright.....	37
Literatur	38
Dokumentversion.....	39

Verwendungszweck

Der **cobas**® HSV-1/2-Test für das **cobas**® 4800 System ist ein automatisierter, qualitativer *in-vitro*-diagnostischer Test zur direkten Detektion und Typisierung von Herpes simplex-Virus 1 und 2-DNA (HSV-1 und HSV-2) mittels Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in von einem Arzt entnommenen anogenitalen Abstrichen aus der Läsion von männlichen und weiblichen Patienten mit Symptomen. Der **cobas**® HSV-1/2-Test ist als Hilfsmittel zur Diagnose anogenitaler HSV-1- und HSV-2-Infektionen bei Patienten mit entsprechender Symptomatik vorgesehen.

Zusammenfassung und Erklärung des Tests / Testprinzipien

Hintergrund: Screening auf HSV-1 und HSV-2

Genitalherpes ist eine Geschlechtskrankheit, die durch HSV-1 und HSV-2, allgegenwärtige doppelsträngige neurotrope DNA-Viren aus der Familie der Herpesviridae, übertragen wird.¹ Nach der Primärinfektion durch Körperflüssigkeiten verbleiben die Viren lebenslang im Wirt. Das Virus kann längere Zeit latent bleiben oder reaktiviert werden und symptomatische Krankheiten auslösen; die Anzahl der Reaktivierungen nimmt im Laufe der Jahre tendenziell ab. Die meisten Infektionen mit Genitalherpes werden durch den Typ HSV-2 verursacht. Der Typ HSV-1 kann zwar auch Genitalherpes auslösen, ist aber meist eher für Infektionen an Mund und Lippen verantwortlich. Die Übertragung von Genitalherpes erfolgt meist durch Personen, die sich ihrer Infektion nicht bewusst sind oder bei denen die Infektion asymptomatisch verläuft.² Die prä- oder perinatale Übertragung von HSV auf das Neugeborene kann zu schweren Krankheiten oder sogar zum Tod führen.

Infektionen mit Genitalherpes sind in den USA weit verbreitet: bei schwangeren Frauen liegt die Seroprävalenz von HSV-2 bei bis zu 30 %; in Hochrisikogruppen wie HIV-infizierten Personen oder Prostituierten kann die Rate sogar bei über 50 % liegen.² Bei Erwachsenen wurde eine HSV-2-Seroprävalenz von bis zu 80 % beobachtet³, wobei die Seroprävalenz bei Frauen doppelt so hoch ist wie bei Männern und mit dem Alter zunimmt.^{4,5}

Die Anzeichen und Symptome von Genitalherpes können variieren, wobei die Infektion bei einem großen Anteil⁶ der infizierten Personen asymptomatisch verläuft oder gar nicht diagnostiziert wird. Normalerweise treten 4 bis 7 Tage nach dem Sexualkontakt Schmerzen oder Kribbeln sowie bilaterale Anhäufungen geröteter Papeln und Bläschen auf den äußeren Genitalien auf²; in der Perianalregion können ebenfalls Läsionen auftreten. Begleitscheinungen können Fieber, Kopfschmerzen, Unwohlsein und geschwollene Lymphknoten in der Leiste sein. Anhand der klinischen Kriterien lässt sich eine Primärinfektion mit HSV-1 nicht von einer Primärinfektion mit HSV-2 unterscheiden. Bei etwa 70 % bis 90 % der Personen mit symptomatischem HSV-2 und etwa 20 % bis 50 % der Personen mit symptomatischer Genitalherpesinfektion vom Typ HSV-1 tritt innerhalb des ersten Jahres eine Reaktivierung auf.⁷⁻⁹ Die definitive Diagnose einer Infektion und die Typisierung des Virus ist daher für den Start einer Behandlung und für die weitere Betreuung der Patienten von Bedeutung.¹⁰

Die Diagnose von Genitalherpes kann auf Grundlage der Analyse einer Abstrichprobe aus anogenitalen Läsionen und Kulturen und anschließender typspezifischer Immunfluoreszenz oder mittels molekularer Techniken erfolgen. PCR-basierte Tests (Polymerase-Kettenreaktion) vereinen eine erhöhte Sensitivität und eine kürzere Zeit bis zur Ergebnisausgabe im Vergleich zu Kulturen.^{11,12} Tests zum Nachweis von Antikörpern werden für die Diagnose latenter HSV-Infektionen verwendet. Wenn infizierte Personen frühzeitig mit einer antiviralen Therapie beginnen, kann die Übertragung von HSV eingedämmt und die aus einer HSV-Infektion resultierenden Komplikationen minimiert werden.

Mit dem **cobas**® HSV-1/2-Test werden Abstrichproben aus anogenitalen Läsionen analysiert, die mit dem COPAN MSwab Entnahme-, Transport- und Konservierungskit gesammelt wurden. Diese Primärproben werden in das **cobas**® 4800 System geladen; die Nukleinsäureisolierung und die PCR-Reaktion erfolgen automatisch. Während der anschließenden Echtzeit-PCR wird die eventuell in der Probe vorliegende HSV-1- und HSV-2-spezifische DNA detektiert. Der Lauf kann mit verschiedenen Batches für den **cobas**® Cdiff-Test und den **cobas**® MRSA/SA-Test durchgeführt werden. Für alle drei Tests gilt derselbe automatisierte Probenextraktionsvorgang sowie dasselbe PCR-Profil für die Amplifikation und Detektion.

Erklärung des Tests

Der **cobas**® HSV-1/2-Test umfasst zwei Hauptprozesse: (1) automatisierte Probenaufarbeitung zur Isolierung der Nukleinsäuren aus den Abstrichproben aus anogenitalen Läsionen, (2) gleichzeitige PCR-Amplifikation der Ziel-DNA-Sequenzen unter Verwendung von HSV-1- und HSV-2-spezifischen Primern und Echtzeitdetektion der gespaltenen HSV-1- und HSV-2-spezifischen, fluoreszenzmarkierten Oligonukleotid-Detektionssonden. Vor der automatisierten Probenaufarbeitung wird allen Proben eine interne Kontrolle mit einer nicht verwandten, randomisierten DNA-Sequenz zugegeben. Diese Kontrolle wird mit jeder Probe amplifiziert und gleichzeitig detektiert, um den gesamten Prozess zu überwachen.

Testprinzipien

Probenaufarbeitung

Die Probenaufarbeitung für den **cobas**® HSV-1/2-Test wird auf dem **cobas x** 480 Instrument automatisch durchgeführt. Die Viren in den Abstrichproben aus anogenitalen Läsionen werden mit einer chaotropen Substanz, Proteinase K und SDS-Reagenzien lysiert. Die freigesetzten Nukleinsäuren werden zusammen mit der DNA der zugegebenen internen Kontrolle an magnetische Glaspartikel gebunden. Sie werden gewaschen und dann in eine kleine Menge Puffer eluiert. Danach führt das Instrument eine PCR-Reaktion mit einem Aliquot des eluierten Materials und aktiviertem Master-Mix durch.

PCR-Amplifikation und TaqMan®-Detektion

Die PCR-Zyklen und die Detektion des Zielsignals erfolgen auf dem **cobas z** 480 Analyzer. Der Master-Mix enthält Primerpaare und Sonden für fünf Zielsequenzen: die DNA-Polymerase-Region B und Thymidinkinase-Region C von HSV-1; die 3'-Endregion von Glykoprotein B und Thymidinkinase-Region C von HSV-2 und die interne Kontrolle. Die duale Ausrichtung auf die Zielsequenzen für HSV-1 und HSV-2 erhöhen die Robustheit des Tests. Wenn die Ziel-Nukleinsäuresequenzen vorhanden sind, erfolgt die Amplifikation mit den entsprechenden Primern durch eine thermostabile DNA-Polymerase, wobei PCR-Produkte (Amplifikate) entstehen. Diese Produkte werden von den spezifischen TaqMan-Sonden detektiert, die einen Fluoreszenzfarbstoff sowie einen Quencher enthalten. Normalerweise unterdrückt der Quencher die Fluoreszenz des Farbstoffs. Wenn jedoch das PCR-Produkt vorliegt, hybridisiert die Sonde mit dem Produkt und wird durch die 5'-3'-Nukleaseaktivität der Polymerase gespalten. Bei dieser Reaktion kann der Farbstoff Fluoreszenz

emittieren, und dieses Signal wird während jedes PCR-Zyklus in Echtzeit vom **cobas z 480** Analyzer aufgezeichnet. Das Signal wird von der Software des **cobas® 4800** Systems interpretiert und als Endergebnis angegeben.

Selektive Amplifikation

Die selektive Amplifikation der Ziel-Nukleinsäure in der Probe wird beim **cobas®** HSV-1/2-Test durch die Verwendung des Enzyms AmpErase (Uracil-N-Glykosylase) und von Desoxyuridintriphosphat (dUTP) erreicht. Das Enzym AmpErase erkennt desoxyuridinhaltige¹³ – nicht aber desoxythymidinhaltige – DNA-Stränge und katalysiert deren Zerstörung. Desoxyuridin ist in natürlich vorkommender DNA nicht enthalten, ist in den Amplifikaten jedoch immer vorhanden, da Desoxyuridintriphosphat anstelle von Thymidintriphosphat als eines der dNTPs im Master-Mix verwendet wird. Deshalb enthalten nur die Amplifikate Desoxyuridin. Desoxyuridin macht kontaminierende Amplifikate vor der Amplifikation der Ziel-DNA anfällig für die Zerstörung durch das Enzym AmpErase. Das im Master-Mix enthaltene Enzym AmpErase katalysiert die Spaltung desoxyuridinhaltiger DNA an den Desoxyuridin-Resten durch Öffnen der Desoxyribosekette an der C1-Position. Während der Erwärmung im ersten thermozyklischen Schritt (bei dem alkalischen pH-Wert des Master-Mix) tritt ein Bruch des DNA-Strangs des Amplifikats an der Desoxyuridin-Position auf, so dass die DNA nicht weiter amplifiziert werden kann. Das Enzym AmpErase ist bei Temperaturen über 55 °C (d. h. während aller thermozyklischen Schritte) inaktiv und zerstört deshalb keine Zielamplifikate. Es konnte gezeigt werden, dass mit dem **cobas®** HSV-1/2-Test pro PCR mindestens 1000 Kopien des desoxyuridinhaltigen HSV-1- und HSV-2-Amplifikats inaktiviert werden.

Materialien, Reagenzien und Proben

Mitgelieferte Materialien und Reagenzien

Kit/Kassetten	Komponenten und Reagenzienbestandteile	Menge je Test	Sicherheitssymbole und -hinweise*
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (Probenvorbereitungskit für das cobas® 4800 System) 240 Tests (P/N: 05235782190)	MGP (Magnetische Glaspartikel für das cobas® 4800 System) Magnetische Glaspartikel 93 % Isopropanol**	10 × 4,5 ml	 GEFAHR H225 Flüssigkeit und Dampf leicht entzündbar. H319 Verursacht schwere Augenreizung. H336 Kann Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen. P210 Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen sowie anderen Zündquellenarten fernhalten. Nicht rauchen. P233 Behälter dicht verschlossen halten. P261 Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. P280 Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P303 + P361 + P353 BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen. P370 + P378 Bei Brand: Trockenen Sand, Trockenlöschmittel oder alkoholbeständigen Schaum zum Löschen verwenden. 67-63-0 2-Propanol
	EB (Elutionspuffer für das cobas® 4800 System) Tris-Puffer 0,09 % Natriumazid	10 × 18 ml	k. A.

Kit/Kassetten	Komponenten und Reagenzienbestandteile	Menge je Test	Sicherheitssymbole und -hinweise*
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (Probenvorbereitungskit für das cobas® 4800 System) 960 Tests (P/N: 05235804190)	MGP (Magnetische Glaspartikel für das cobas® 4800 System) Magnetische Glaspartikel 93 % Isopropanol**	10 × 13,5 ml	 GEFAHR H225 Flüssigkeit und Dampf leicht entzündbar. H319 Verursacht schwere Augenreizung. H336 Kann Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen. P210 Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen sowie anderen Zündquellenarten fernhalten. Nicht rauchen. P233 Behälter dicht verschlossen halten. P261 Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. P280 Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P303 + P361 + P353 BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen. P370 + P378 Bei Brand: Trockenen Sand, Trockenlöschmittel oder alkoholbeständigen Schaum zum Löschen verwenden. 67-63-0 2-Propanol
	EB (Elutionspuffer für das cobas® 4800 System) Tris-Puffer 0,09 % Natriumazid	10 × 18 ml	k. A.

Kit/Kassetten	Komponenten und Reagenzienbestandteile	Menge je Test	Sicherheitssymbole und -hinweise*
cobas® 4800 System Lysis Kit 1 (Lysekit 1 für das cobas® 4800 System) 240 Tests (P/N: 06768253190)	LYS-1 (Lysepuffer 1 für das cobas® 4800 System) Natriumcitrat 5 % Polydocanol** 42,6 % Guanidinthiocyanat** Dithiothreitol**	10 × 10 ml	GEFAHR H302 + H332 Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Einatmen. H314 Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden. H412 Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. EUH032 Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase. P261 Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. P273 Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P280 Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P303 + P361 + P353 BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen. P304 + P340 + P310 BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. P305 + P351 + P338 + P310 BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. 593-84-0 Guanidinthiocyanat 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-Dimercaptobutan-2,3-diol

Kit/Kassetten	Komponenten und Reagenzienbestandteile	Menge je Test	Sicherheitssymbole und -hinweise*
cobas® 4800 System Lysis Kit 1 (Lysekit 1 für das cobas® 4800 System) 240 Tests (P/N: 06768253190)	PK (Proteinase K für das cobas® 4800 System) Tris-Puffer EDTA Calciumchlorid Calciumacetat < 2,0 % Proteinase K** Glycerine	10 × 0,9 ml	 GEFAHR H317 Kann allergische Hautreaktionen verursachen. H334 Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen. P261 Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. P280 Schutzhandschuhe tragen. P284 Atemschutz tragen. P304 + P340 BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. P333 + P313 Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P342 + P311 Bei Symptomen der Atemwege: GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. 39450-01-6 Proteinase, Tritirachium album-Serin
	SDS (SDS-Reagenz für das cobas® 4800 System) Tris-Puffer Natriumdodecylsulfat 0,09 % Natriumazid	10 × 3 ml	k. A.

Kit/Kassetten	Komponenten und Reagenzienbestandteile	Menge je Test	Sicherheitssymbole und -hinweise*
cobas® 4800 System Lysis Kit 1 (Lysekit 1 für das cobas® 4800 System) 960 Tests (P/N: 06768270190)	LYS-1 (Lysepuffer 1 für das cobas® 4800 System) Natriumcitrat 5 % Polydocanol** 42,6 % Guanidinthiocyanat** Dithiothreitol**	10 × 36 ml	GEFAHR H302 + H332 Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Einatmen. H314 Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden. H412 Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. EUH032 Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase. P261 Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. P273 Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P280 Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P303 + P361 + P353 BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen. P304 + P340 + P310 BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. P305 + P351 + P338 + P310 BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. 593-84-0 Guanidinthiocyanat 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-Dimercaptobutan-2,3-diol

Kit/Kassetten	Komponenten und Reagenzienbestandteile	Menge je Test	Sicherheitssymbole und -hinweise*
cobas® 4800 System Lysis Kit 1 (Lysekit 1 für das cobas® 4800 System) 960 Tests (P/N: 06768270190)	PK (Proteinase K für das cobas® 4800 System) Tris-Puffer EDTA Calciumchlorid Calciumacetat < 2,0 % Proteinase K** Glycerine	20 × 1,2 ml	 GEFAHR H317 Kann allergische Hautreaktionen verursachen. H334 Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen. P261 Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. P280 Schutzhandschuhe tragen. P284 Atemschutz tragen. P304 + P340 BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. P333 + P313 Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P342 + P311 Bei Symptomen der Atemwege: GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. 39450-01-6 Proteinase, Tritirachium album-Serin
	SDS (SDS-Reagenz für das cobas® 4800 System) Tris-Puffer Natriumdodecylsulfat 0,09 % Natriumazid	10 × 9 ml	
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 240 Tests (P/N: 05235863190)	WB (Waschpuffer für das cobas® 4800 System) Natriumcitratdihydrat 0,05 % N-Methylisothiazolon-HCl	10 × 55 ml	k. A.
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 960 Tests (P/N: 05235871190)	WB (Waschpuffer für das cobas® 4800 System) Natriumcitratdihydrat 0,05 % N-Methylisothiazolon-HCl	10 × 200 ml	k. A.
cobas® 4800 System Internal Control Kit 1 (Internes Kontrollkit 1 für das cobas® 4800 System) 20 Läufe (P/N: 06768318190)	IC-1 (cobas® 4800 IC-1) Tris-Puffer EDTA < 0,01 % Poly-rA-RNA (synthetisch) 0,05 % Natriumazid < 0,01 % nicht-infektiöse, synthetische DNA als interne Kontrolle, verkapselt in Bakteriophagenprotein Lambda	20 × 0,5 ml	k. A.

Kit/Kassetten	Komponenten und Reagenzienbestandteile	Menge je Test	Sicherheitssymbole und -hinweise*
cobas® 4800 HSV 1 and 2 Amplification/Detection Kit (cobas® 4800 HSV-1/2 Amplifikations-/Detektions-Kit) 80 Tests (P/N: 06768199190)	HSV MMX (cobas® HSV-1/2 Master-Mix) Tricinpuffer EDTA Kaliumacetat Kaliumhydroxid Tween 20 Glycerin < 0,19 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0,01 % Upstream- und Downstream-Primer für HSV-1, HSV-2 und die interne Kontrolle < 0,01 % fluoreszenzmarkierte Sonden für HSV-1, HSV-2 und die interne Kontrolle < 0,01 % Oligonukleotid-Aptamer < 0,01 % Z05-DNA-Polymerase (mikrobiell) < 0,02 % AmpErase-Enzym (Uracil-N-Glykosylase) (mikrobiell) 0,09 % Natriumazid	10 × 0,3 ml	k. A.
cobas® 4800 HSV 1 and 2 Controls and Cofactor Kit (cobas® 4800 HSV-1/2 Kontroll- und -Kofaktorkit) 10 Läufe (P/N: 06768296190)	HSV (+) C (cobas® HSV-1/2-Positivkontrolle) Tris-Puffer EDTA < 0,01 % Poly rA RNA (synthetisch) 0,05 % Natriumazid < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit HSV-1-Sequenz < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit HSV-2-Sequenz	10 × 0,5 ml	k. A.
	(-) C (Negativkontrolle für das cobas® 4800 System) Tris-Puffer EDTA 0,05 % Natriumazid < 0,01 % Poly rA RNA (synthetisch)	10 × 0,5 ml	k. A.
	Cofactor-2 (cobas® 4800 Kofaktor-2) Manganacetat Magnesiumacetat 0,09 % Natriumazid	10 × 1,7 ml	k. A.

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

** Gefährliche Substanz

Lagerung und Handhabung der Reagenzien

Reagenz	Lagertemperatur	Lagerdauer
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (Probenaufarbeitungs-Kit für das cobas® 4800 System)	2–8 °C	Bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil
cobas® 4800 System Lysis Kit 1 (Lysekit 1 für das cobas® 4800 System)	2–8 °C	Bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil
cobas® 4800 System Internal Control Kit 1 (Internes Kontrollkit 1 für das cobas® 4800 System)	2–8 °C	Bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil
cobas® 4800 HSV 1 and 2 Amplification/Detection Kit (cobas® 4800 HSV-1/2 Amplifikations-/Detektions-Kit)	2–8 °C	Bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil
cobas® 4800 HSV 1 and 2 Controls and Cofactor Kit (cobas® 4800 HSV-1/2 Kontroll- und -Kofaktorkit)	2–8 °C	Bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (Waschpufferkit für das cobas® 4800 System)	15–25 °C	Bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil

Hinweis: Reagenzien nicht einfrieren.

Für das angegebene Verfallsdatum der Reagenzien ist die koordinierte Weltzeit (Coordinated Universal Time, UTC) maßgeblich. Das lokale Verfallsdatum kann je nach Zeitzone bis zu 12 Stunden vor oder nach dem angegebenen Zeitpunkt liegen.

Zusätzlich benötigtes Material

Materialien	P/N
CORE-Spitzen, 1000 µl, Rack mit 96 Spitzen	04639642001
Reagenz-Reservoir, 50 ml	05232732001
Reagenz-Reservoir, 200 ml	05232759001
Extraktionsplatte (Deep-Well-Platte) für das cobas® 4800 System	05232716001
Mikrotiterplatte (0,3 ml) und Versiegelungsfolie für das cobas® 4800 System	05232724001
Versiegelungsfolienwerkzeug	04900383001
Carrier mit 32 Positionen	04639529001
Beutel für Festabfälle	05530873001 (klein) oder 04691989001 (groß)
Hamilton STAR Abfallschacht aus Kunststoff	04639669001
MSwab Entnahme-, Transport- und Konservierungssystem	7007248190 oder COPAN 404C.R
Laborhandschuhe, puderfrei	Es ist jede Art von puderfreien Laborhandschuhen geeignet.
Vortexer (Einzelröhrchen)	Es ist jeder Vortexer geeignet.

Weitere Informationen zu diesen separat erhältlichen Materialien erhalten Sie von Ihrer zuständigen Roche-Vertretung.

Zusätzlich erhältliches Material

Materialien	P/N
Abdeckung für Deep-Well-Platten	Hamilton 6474-01
Verschlüsse, weiß (zum Verschließen von Primärproben nach der Analyse)	07033893001 oder COPAN 2U008N100.R

Weitere Informationen zu diesen zusätzlich erhältlichen Materialien erhalten Sie von Ihrer zuständigen Roche-Vertretung.

Zusätzlich benötigte Geräte und Software

Zusätzlich benötigte Geräte und Software
cobas® 4800 System cobas x 480 Instrument cobas z 480 Analyzer Control Unit
cobas® HSV-1/2 AP Software Version 1.0.0 oder höher für das cobas® 4800 System
Anwendungssoftware (Core) Version 2.2.0 oder höher für das cobas® 4800 System

Weitere Informationen zu diesen separat erhältlichen Materialien erhalten Sie von Ihrer zuständigen Roche-Vertretung.

Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wie bei allen Testverfahren ist gute Laborpraxis eine unerlässliche Voraussetzung für die uneingeschränkte Leistung dieses Tests. Aufgrund der hohen analytischen Sensitivität dieses Tests ist Vorsicht geboten, um eine Verunreinigung der Reagenzien, Proben und Amplifikationsansätze zu verhindern.

- Nur zur Verwendung als *In-vitro*-Diagnostikum bestimmt.
- Kontamination der Reagenzien und Proben durch Mikroorganismen und DNA vermeiden.
- Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDS) sind auf Anfrage bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.
- Das Reagenz LYS-1 enthält Guanidinthiocyanat. Guanidinthiocyanat darf nicht mit Natriumhypochlorit (Bleiche) oder anderen hochreaktiven Reagenzien wie Säuren oder Basen in direkten Kontakt kommen. Beim Mischen dieser Stoffe können giftige Gase entstehen.
- MGP enthält Isopropanol und ist leicht entzündlich. Von offenen Flammen und Umgebungen mit potenzieller Funkenbildung fernhalten.
- EB, MMX für HSV-1 und -2, SDS, Cofactor-2, (-)C, (+)C für HSV-1 und -2 und IC-1 enthalten Natriumazid.
- Weitere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Verfahren zur Verringerung der Kontaminationsgefahr für das **cobas x 480 instrument** oder den **cobas z 480 analyzer** sind der Benutzerunterstützung des **cobas® 4800 Systems** zu entnehmen. Wenn Verdacht auf eine Verunreinigung besteht, Reinigung und wöchentliche Wartung wie in der Benutzerunterstützung des **cobas® 4800 Systems** beschrieben durchführen.

- Schwerwiegende Vorkommnisse, die bei Verwendung dieses Produkts auftreten, müssen den zuständigen Behörden gemeldet werden.

Hinweis: *Spezifische Anweisungen sind dem Abschnitt „Entnahme, Transport und Lagerung von Proben“ zu entnehmen.*

Gute Laborpraxis

- Nicht mit dem Mund pipettieren.
- In den Arbeitsbereichen des Labors nicht essen, trinken oder rauchen.
- Nach dem Umgang mit Proben und Testreagenzien gründlich die Hände waschen.
- Beim Umgang mit Reagenzien Augenschutz, Laborkittel und Laborhandschuhe tragen. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit diesen Materialien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen. Unbehandelt können Verätzungen entstehen. Verschüttete Flüssigkeiten vor dem Aufwischen zunächst mit Wasser verdünnen.
- Alle Arbeitsflächen im Labor gründlich mit einer frisch hergestellten Lösung aus 0,5%igem Natriumhypochlorit in destilliertem oder entionisiertem Wasser reinigen und desinfizieren (Haushaltsbleiche im Verhältnis 1:10 verdünnen). Anschließend die Arbeitsflächen mit 70%igem Ethanol abreiben.

Kontamination

- Um Kontaminationen zu vermeiden, müssen Handschuhe getragen und zwischen der Handhabung von Proben und cobas® HSV-1/2-Testreagenzien gewechselt werden. Darauf achten, dass die Handschuhe beim Umgang mit den Proben und Kontrollen nicht kontaminiert werden. Beim Umgang mit Proben und Testreagenzien Laborhandschuhe, Laborkittel und Schutzbrille tragen.
- Kontamination der Reagenzien und Proben durch Mikroorganismen und Ribonuklease vermeiden.
- Wird während der Handhabung und Bearbeitung der Proben eine Verschleppung der Proben nicht vermieden, kann es zu falsch-positiven Ergebnissen kommen.
- Proben sind als potenziell infektiös und gemäß den Vorschriften für sicheres Arbeiten im Labor, wie in *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁴ und dem CLSI-Dokument M29-A3¹⁵ beschrieben, zu behandeln.

Integrität

- Kits nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwenden.
- Reagenzien nicht vermischen.
- Einwegkomponenten nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwenden.
- Alle Einwegkomponenten sind für den einmaligen Gebrauch vorgesehen und dürfen nicht wiederverwendet werden.
- Alle Geräte müssen gemäß den Anweisungen des Herstellers gepflegt und gewartet werden.
- Es dürfen keine Reagenzien oder Behälter verwendet werden, die sichtbar beschädigt sind oder aus denen Flüssigkeiten auslaufen.

Entsorgung

- Die Reagenzien des cobas® 4800 Systems und die für den cobas® HSV-1/2-Test spezifischen Reagenzien enthalten Natriumazid (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Natriumazid kann bei der Reaktion mit Blei- und Kupferleitungen hochexplosive Metallazide bilden. Beim Ausgießen natriumazidhaltiger Lösungen in Laborwaschbecken mit reichlich kaltem Wasser nachspülen, um Azidansammlung zu vermeiden.

- Nicht verbrauchte Reagenzien und Abfall gemäß den einschlägigen regionalen und überregionalen Vorschriften entsorgen.

Hinweis: *Anweisungen zur Entsorgung von Flüssigabfällen sind der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems zu entnehmen.*

Verschüttetes Material und Reinigung

- Das Reagenz LYS-1 enthält Guanidinthiocyanat. Wird eine Flüssigkeit verschüttet, die Guanidinthiocyanat enthält, mit einem geeigneten Laborreinigungsmittel und Wasser beseitigen. Enthält die verschüttete Flüssigkeit potenziell infektiöse Stoffe, muss der betroffene Bereich ZUERST mit Laborreinigungsmittel und Wasser und anschließend mit 0,5%igem Natriumhypochlorit gereinigt werden.
- Wenn im **cobas® 4800** instrument Flüssigkeit verschüttet wird, die Reinigungsanweisungen in der Benutzerunterstützung des **cobas® 4800** Systems befolgen.
- Zum Reinigen des **cobas x 480** Instruments oder **cobas z 480** Analyzers keine Natriumhypochloritlösung (Bleiche) verwenden. Das **cobas x 480** instrument oder den **cobas z 480** analyzer gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des **cobas® 4800** Systems reinigen.

Entnahme, Transport und Lagerung von Proben

Hinweis: *Alle Proben wie potenzielle Überträger von Infektionserregern behandeln.*

Probenentnahme

Abstrichproben aus anogenitalen Läsionen, die mit dem MSwab Entnahme-, Transport- und Konservierungssystem gesammelt wurden, sind für die Verwendung mit dem **cobas® HSV-1/2-Test** validiert. Die Proben sollten unter Anwendung des im Abschnitt „Verfahren zur Probenentnahme“ erläuterten Verfahrens und gemäß den geltenden Standardarbeitsanweisungen entnommen werden.

Lagerung und Stabilität von Proben während des Transports

Abstrichproben aus anogenitalen Läsionen, die mit dem MSwab Entnahme-, Transport- und Konservierungssystem gesammelt wurden, sind für Transport und Lagerung bei 2–30 °C 4 Tage bzw. bei 2–8 °C 14 Tage und gefroren mindestens 30 Tage lang haltbar, bevor sie auf dem **cobas® 4800** System getestet werden (dies wurde durch Tests von Proben belegt, die nacheinander 4 Tage bei 31 + 1 °C, 14 Tage bei 2–8 °C und 30 Tage bei –20 °C gelagert wurden).

Beim Transport von HSV-1- und HSV-2-Proben sind die geltenden Vorschriften für den Transport von Krankheitserregern zu beachten.

Gebrauchsanleitung

Durchführung des Tests

Arbeitsablauf

Abbildung 1: Arbeitsablauf für cobas® HSV-1/2

1	System einschalten.
2	Wartung des Instruments durchführen.
3	Proben und Reagenzien aus der Lagerung nehmen.
4	Lauf starten: • Racks mit Proben laden.
5	Mit LIS: Arbeitsliste bestätigen. Ohne LIS: Arbeitsliste erstellen.
6	Verbrauchsmaterial (Deep-Well-Platte, Mikrotiterplatte, Spitzen-Racks) und Reagenzien laden.
7	Probenaufarbeitungslauf starten.
8	Mikrotiterplatte entnehmen und verschließen.
9	Proben, verbrauchte Reagenzien und Deep-Well-Platte entnehmen.
10	Mikrotiterplatte in den Analyzer laden.
11	Ergebnisse überprüfen.
12	Mit LIS: Ergebnisse an LIS übertragen.
13	Analyzer leeren.

Testverfahren

Verfahren zur Probenentnahme

Eine korrekte Entnahme der Probe vom Patienten ist ausschlaggebend, um optimale Ergebnisse zu erzielen. Konkrete Anweisungen zur Probenentnahme und zur Detektion von Viren sind den Referenzhandbüchern (CLSI M41-A) zu entnehmen.¹⁷

Um optimale Ergebnisse zu erzielen sollten die Proben für den **cobas®** HSV-1/2-Test möglichst in der akuten Krankheitsphase entnommen werden, vorzugsweise innerhalb von 3 Tagen und weniger als 7 Tage nach Ausbruch der Krankheit (Auftreten der Läsionen).

Die Proben sollten gemäß den geltenden Standardarbeitsanweisungen und/oder den folgenden Verfahren entnommen werden:

- A. Wenn Bläschen (mit klarer Flüssigkeit gefüllte Blasen) vorhanden sind:
 1. Oberfläche der Läsion mit steriler Kochsalzlösung abwischen.
 2. Das Bläschen vorsichtig mit einem FLOQSwab (vorzugsweise), einer Nadel oder einem Skalpell öffnen und die Flüssigkeit mit dem FLOQSwab aufnehmen.
 3. Mit diesem FLOQSwab kräftig am Grund der Blase reiben, um die Zellen am Grund der Läsion aufzunehmen.
 4. Den Tupfer in das MSwab-Transportröhrchen geben. Den Stiel des Tupfers gegen den Rand des Röhrchens drücken, so dass er an der vorgesehenen Stelle abbricht.

5. Das Röhrchen fest verschließen und dabei sicherstellen, dass sich das obere Ende des Tupferstiels in der Mitte des Verschlusses befindet.
- B. Wenn keine Bläschen vorhanden sind (offene, nässende Bläschen oder verkrustetes Geschwür):
1. Bei Läsionen ohne Kruste (offene und/oder nässende Bläschen):
 - a. Die Zellen durch kräftiges Reiben am Grund der Läsion mit einem trockenen oder einem mit zwei Tropfen steriler physiologischer Kochsalzlösung befeuchteten FLOQSwab entnehmen.
 - b. Den Tupfer in das MSwab-Transportröhrchen geben. Den Stiel des Tupfers gegen den Rand des Röhrchens drücken, so dass er an der vorgesehenen Stelle abbricht.
 - c. Das Röhrchen fest verschließen und dabei sicherstellen, dass sich das obere Ende des Tupferstiels in der Mitte des Verschlusses befindet.
 2. Bei Läsionen mit Kruste (verkrustetes Geschwür):
 - a. Die Kruste vorsichtig mit einem mit steriler Kochsalzlösung befeuchteten FLOQSwab entfernen.
 - b. Zur Probenentnahme den Tupfer kräftig am Grund der Läsion reiben.
 - c. Alternativ kann die Läsion auch vorsichtig mit einem sterilen Skalpell oder einer Nadel abgekratzt werden, bis seröse Flüssigkeit austritt (Blutung vermeiden) und die Probe mit einem angefeuchteten FLOQSwab durch kräftiges Reiben am Grund der Blase entnehmen.
 - d. Die Abstrichprobe in das MSwab-Transportröhrchen geben. Den Stiel des Tupfers gegen den Rand des Röhrchens drücken, so dass er an der vorgesehenen Stelle abbricht.

Probe etikettieren und gemäß den geltenden Standardarbeitsanweisungen zum Testlabor transportieren (siehe Abschnitt „Entnahme, Transport und Lagerung von Proben“). Der Abschnitt „Arbeitsablauf“ enthält weitere Hinweise zu Proben.

Mit Ausnahme von HSV-1/2 MMX und Cofactor-2 müssen alle Reagenzien vor dem Einsetzen in das **cobas x 480** Instrument auf Raumtemperatur gebracht werden. HSV-1/2 MMX und Cofactor-2 können direkt aus ihrem Aufbewahrungsort (bei 2–8 °C) genommen und eingesetzt werden, da diese Komponenten bis zu ihrem Gebrauch im Verfahren auf dem **cobas x 480** Instrument Raumtemperatur erreicht haben werden.

Hinweis: *Detaillierte Anweisungen sind der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems zu entnehmen.*

Umfang eines Laufs

Das **cobas® 4800** System unterstützt Läufe mit verschiedenen Batches für den **cobas®** HSV-1/2-Test, den **cobas®** Cdiff-Test und den **cobas®** MRSA/SA-Test. Das generische Probenaufarbeitungs- und das generische Waschpufferkit für das **cobas® 4800** System stehen jeweils in zwei Größen zur Verfügung, die für 10 Läufe mit 24 bzw. 96 Proben ausreichen (Kontrollen und Proben für alle auszuführenden Assays eingerechnet). Das **cobas® 4800** HSV-1/2-Amplifikations-/Detektionskit steht ebenfalls in zwei Größen zur Verfügung, die für 80 bzw. 240 Proben reichen (zu analysierende HSV-1/2-Kontrollen und Proben eingerechnet). In einem Lauf können wie erforderlich mehrere Fläschchen des **cobas® 4800** HSV-1/2 Master-Mix mitgeführt werden, sofern sie dieselbe Kitgröße besitzen. Das generische interne Kontrollkit 1 für das **cobas® 4800** System und das **cobas® 4800** HSV-1/2 Kontroll- und Kofaktorkit stehen nur in einer Kitgröße zur Verfügung, die für 20 bzw. 10 Läufe ausreichen und für alle Laufkonfigurationen geeignet sind. Für jeden Lauf mit HSV-1/2-Proben muss eine **cobas® 4800** HSV-1/2-Positivkontrolle und eine Negativkontrolle für das **cobas® 4800** System mitgeführt werden (siehe Abschnitt „Qualitätskontrolle“). Für einen einzelnen Analyselauf beträgt die zulässige Höchstbeladung 94 Proben und 2 Kontrollen.

Hinweis: Auch wenn die Reagenzien dabei nicht optimal eingesetzt werden, kann ein generisches Reagenz für 96 Tests für einen Lauf mit 1 bis 22 Proben verwendet werden. Die verschiedenen Größen des Waschpufferkits (WB) für das cobas® 4800 System, des Probenaufarbeitungskits für das cobas® 4800 System und des Lysekits 1 für das cobas® 4800 System können jedoch nicht miteinander kombiniert werden. Wenn beispielsweise zu Beginn des Laufs eine WB-Reagenzflasche für 96 Tests gescannt wird, müssen auch die für 96 Tests vorgesehene Reagenzien aus den anderen beiden Kits verwendet werden.

Hinweis: Auch wenn die Reagenzien dabei nicht optimal eingesetzt werden, kann ein cobas® 4800 HSV-1/2 MMX für 24 Tests für einen Lauf mit 1 bis 6 HSV-Proben verwendet werden. Einzelheiten zum Wechsel der Kitgröße sind der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems zu entnehmen.

Arbeitsablauf

Der cobas® HSV-1/2-Test wird unter Verwendung des vollständigen Arbeitsablaufs in der cobas® 4800 Software durchgeführt. Dieser umfasst die Probenvorbereitung auf dem cobas x 480 instrument und die anschließende Amplifikation/Detektion auf dem cobas z 480 analyzer. Der Lauf kann als reiner HSV-1/2-Lauf oder als Mixed-Batch-Lauf mit dem cobas® Cdiff-Test und/oder dem cobas® MRSA/SA-Test durchgeführt werden. Detaillierte Informationen sind der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems zu entnehmen.

Proben

Hinweis: Der cobas® HSV-1/2-Test wurde zur Verwendung mit dem MSwab Entnahme-, Transport- und Konservierungssystem validiert. Es dürfen keine anderen Abstrichinstrumente oder Medienarten verwendet werden.

Hinweis: Eine fachgerecht entnommene Abstrichprobe aus einer anogenitalen Läsion sollte einen Einzeltupfer (FLOQ Swab) enthalten, dessen Stiel vom Röhrchenverschluss fixiert wird. Proben ohne Tupfer oder mit mehreren Tupfern wurden nicht vorschriftsgemäß entnommen und sollten nicht getestet werden.

Hinweis: Abstrichproben aus anogenitalen Läsionen, die blutig sind oder eine dunkelbraune Farbe aufweisen, dürfen nicht verarbeitet werden.

Hinweis: Die Proben müssen sich in Primärprobenröhrchen befinden, die mit einem Barcode-Etikett zur Verarbeitung auf dem cobas x 480 Instrument versehen sind. Informationen zur korrekten Kennzeichnung mit Barcodes und eine Liste der zulässigen Barcodes für das cobas® 4800 System sind der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems zu entnehmen.

Hinweis: Um Kreuzkontaminationen zu vermeiden, wird empfohlen, die Primärröhrchen auf dem cobas® 4800 System zu verarbeiten, bevor andere Materialien getestet und verarbeitet werden.

Hinweis: Um eine Kreuzkontamination verarbeiteter Proben zu verhindern, sollten die MSwab Probenbehälter nach der Verarbeitung mit zusätzlich erhältlichen Verschlüssen in einer anderen Farbe (weiß; siehe „Zusätzlich erhältliches Material“) wieder verschlossen werden.

Hinweis: Das Volumen von Abstrichproben aus anogenitalen Läsionen, die mit dem MSwab Entnahme-, Transport- und Konservierungssystem gesammelt wurden, ist ausreichend für zwei Tests auf dem cobas® 4800 System. Das für die Durchführung eines cobas® HSV-1/2-Laufs benötigte Mindestvolumen beträgt 700 µl im MSwab Primärprobenbehälter.

Durchführen des cobas® HSV-1/2-Tests

Hinweis: *Es sind Mixed-Batch-Läufe mit dem cobas® HSV-1/2-Test und dem cobas® Cdiff-Test und/oder dem cobas® MRSA/SA-Test möglich. Weitere Informationen sind der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems zu entnehmen.*

1. Verfahren zum Starten und Warten des Systems gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des **cobas®** 4800 Systems durchführen.
2. Alle benötigten Reagenzien und Verbrauchsmaterialien bereitstellen. Die Reagenzien müssen vor dem Start des Laufs auf Raumtemperatur gebracht werden, ausgenommen hiervon sind nur **cobas®** HSV-1/2 MMX und Cofactor-2.

Hinweis: *Alle Reagenzien und Reagenz-Reservoirs sind mit Barcodes versehen und für den Einmalgebrauch vorgesehen. Die cobas® 4800 Software erfasst die Verwendung der Reagenzien und Reagenz-Reservoirs und weist bereits verwendete Reagenzien oder Reagenz-Reservoirs zurück.*

3. Das äußere Erscheinungsbild der Abstrichproben aus anogenitalen Läsionen in MSwab-Medium beurteilen, um sicherzustellen, dass die im Abschnitt „Proben“ genannten Anforderungen erfüllt sind. Sicherstellen, dass alle Verschlüsse fest aufgebracht wurden. Die Probe mindestens 5 Sekunden im Vortexer mischen. Das Röhrchen öffnen (der Tupferstiel sollte im Verschluss stecken) und den Tupfer an der Innenseite des Röhrchens in kreisförmigen Bewegungen entlangreiben, um anhaftende Flüssigkeit abzustreifen. Den Verschluss mit dem Tupfer unmittelbar vor dem Laden in das **cobas®** 4800 System entsorgen. Der Tupfer muss zusammen mit dem Verschluss aus dem Röhrchen entnommen werden. Verbleibt der Tupfer im Probengefäß, kann der **cobas®** HSV-1/2-Test nicht ordnungsgemäß durchgeführt werden.
4. Einen neuen Lauf starten und die Arbeitsliste für den Lauf definieren. Es gibt drei Möglichkeiten zum Erstellen einer Arbeitsliste:
 - Über den Probeneditor, bevor das Probenrack in das **cobas x** 480 Instrument geladen wird (Schaltfläche „Editor“ rechts im Hauptmenü). Arbeitslisten können bei Bedarf gespeichert, bearbeitet und erneut geladen werden.
 - Über den Softwareassistenten für den neuen Lauf und das Laden der Proben in das **cobas x** 480 Instrument, wenn die Software dazu auffordert. Die Barcodes der Proben werden automatisch gescannt, und es muss die Ergebnisausgabe für jede Probe definiert werden.
 - Über das LIS der Einrichtung.

Detaillierte Informationen sind der Benutzerunterstützung des **cobas®** 4800 Systems zu entnehmen. Bei der Auswahl der Ergebnisausgabe „HSV 1 and 2“ markieren.

5. Proben laden und wie erforderlich Arbeitsliste definieren/auswählen oder das LIS verwenden. Die Option „Unload sample carriers after transferring to deep well plate“ ist standardmäßig aktiviert. Sie ermöglicht es dem Benutzer, die verbleibenden Proben möglichst bald aus dem System zu nehmen, nachdem die Aliquote für die Verarbeitung auf dem **cobas x** 480 Instrument entnommen wurden. Die Probengefäße können mit frischen Verschlüssen (siehe „Zusätzlich erhältliches Material“) verschlossen werden, wenn sie gelagert werden sollen.
6. Mit Hilfe des Softwareassistenten alle Verbrauchsmaterialien laden. Keine einzelnen Spitzen in ein teilweise bestücktes Spitzenrack laden oder daraus entnehmen, da die Software die Anzahl der verbleibenden Spitzen erfasst. Wenn die Zahl der Spitzen nicht ausreicht, um den Lauf durchzuführen, warnt die Software den Benutzer.

7. Die Reagenzien für die Probenaufarbeitung in die mit Barcodes versehenen Reagenz-Reservoirs laden. Die Reagenz-Reservoirs sind in zwei Größen verfügbar: 200 ml und 50 ml. Zur Auswahl des richtigen Reagenz-Reservoirs die Anweisungen des Softwareassistenten befolgen. Die Barcodes der Reagenz-Reservoirs müssen nach rechts zeigen. Die Reagenzien für die Probenaufarbeitung nach dem Prinzip „Scannen-Scannen-Befüllen-Platzieren“ laden:

- Barcode der Reagenzflasche einscannen.
- Barcode des Reagenz-Reservoirs einscannen.
- Reagenz in das Reservoir gießen.
- Das gefüllte Reagenz-Reservoir an der vorgegebenen Position im Reagenz-Carrier platzieren.

Hinweis: *Das cobas® 4800 System verfügt über eine interne Uhr zum Messen des Zeitraums, über den sich die Reagenzien im System befinden. Nach dem Scannen des Waschpuffers (WB) muss innerhalb von 1 Stunde der Ladevorgang abgeschlossen und auf die Schaltfläche „Start“ geklickt werden. Auf der Registerkarte „Workplace“ wird ein Countdown angezeigt. Der Lauf kann nicht gestartet werden, wenn die Haltbarkeit im System abgelaufen ist.*

Hinweis: *Um sicherzustellen, dass die magnetischen Glaspartikel (MGP) richtig überführt werden, das MGP-Fläschchen unmittelbar vor dem Einfüllen in das Reagenz-Reservoir im Vortexer mischen und kräftig schütteln.*

8. Amplifikations-/Detektionsreagenzien (HSV-1/2 MMX und Cofactor-2), Proteinase K (PK) und Kontrollen [HSV-1 und 2 (+) C, IC und (–) C] direkt in die Reagenz-Carrier laden. Um Kontaminationen zu verhindern, müssen nach der Handhabung von Positivkontrollen die Handschuhe gewechselt werden.

Hinweis: *Der Softwareassistent berechnet die optimale Kitanzahl und -größe für das zu verwendende cobas® HSV-1/2 MMX-Reagenz. Die Angabe erscheint in der Spalte „Kit size“ auf dem Ladebildschirm für das Laden von MMX und Kofaktor. Um cobas® HSV-1/2 MMX in einer anderen Kitgröße zu verwenden, auf die Schaltfläche „Change kit size“ klicken.*

9. Die Probenaufarbeitung durch Klicken auf „Start run“ starten.
10. Nach erfolgreichem Abschluss des Probenvorbereitungslaufs werden die Schaltflächen „Sample Preparation results“ und „Unload“ verfügbar. Falls gewünscht, auf die Schaltfläche „Sample Preparation results“ klicken, um die Ergebnisse anzuzeigen, und dann auf „Unload“ klicken, um den Platten-Carrier zu entladen. Alternativ direkt auf „Unload“ klicken, um den Platten-Carrier zu entladen, ohne die Ergebnisse zu überprüfen. Hierzu die Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems beachten.
11. Gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems die Mikrotiterplatte versiegeln, die Platte zum cobas z 480 Analyzer überführen und den Amplifikations-/Detektionslauf starten.

Hinweis: *Das cobas® 4800 System verfügt über eine interne Uhr zum Messen des Zeitraums nach der Zugabe der vorbereiteten Proben zum aktivierten Master-Mix. Amplifikation und Detektion sollten so bald wie möglich und nicht später als 90 Minuten nach Ende des Laufs auf dem cobas x 480 Instrument gestartet werden. Auf der Registerkarte „Workplace“ wird ein Countdown angezeigt. Der Lauf wird vom System abgebrochen, wenn der Countdown abgelaufen ist.*

12. Nach Abschluss des Amplifikations- und Detektionslaufs die Mikrotiterplatte aus dem cobas z 480 Analyzer nehmen.
13. Die Ergebnisse gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems überprüfen und akzeptieren.

Ergebnisse

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse

In jedem Lauf wird ein Satz **cobas**® HSV-1/2-Positiv- und Negativkontrollen mitgeführt. Damit die **cobas**® 4800 Software für einen Lauf die Ergebnisse des **cobas**® HSV-1/2-Tests anzeigt, müssen für den Lauf sowohl für die Positiv- als auch die Negativkontrolle gültige Ergebnisse erzielt werden.

Positivkontrolle

Die HSV-1/2-Positivkontrolle enthält nicht-infektiöse DNA-Plasmide von HSV-1 und HSV-2. Sie überwacht die Isolierung, Amplifikation und Detektion der Nukleinsäuren im jeweiligen Testlauf. Die Ergebnisse der HSV-1/2-Positivkontrolle müssen gültig („Valid“) sein. Wenn die HSV-1/2-Positivkontrolle durchweg ungültige Ergebnisse ergibt, den technischen Kundendienst der zuständigen Roche-Vertretung verständigen.

Negativkontrolle

Die Ergebnisse der Negativkontrolle (–) müssen gültig („Valid“) sein. Wenn die Negativkontrolle durchweg ungültige Ergebnisse ergibt, den technischen Kundendienst der zuständigen Roche-Vertretung verständigen.

Interne Kontrolle

Die interne Kontrolle ist ein Lambda-Phagen-Molekül, das randomisierte Sequenzen und Zielsequenzen für die Primer und die Sonde enthält, die spezifisch für die interne Kontrolle sind. Die interne Kontrolle wird bei der Probenaufarbeitung auf dem **cobas x** 480 Instrument allen Proben sowie der Positiv- und der Negativkontrolle zugegeben. Die interne Kontrolle überwacht die Isolierung, Amplifikation und Detektion der Nukleinsäuren für die jeweilige Probe. Außerdem wird sie für die Validierung der Laufkontrollen benötigt.

Interpretation der Ergebnisse

Hinweis: Die gesamte Assay- und Laufvalidierung wird von der **cobas**® 4800 Software bestimmt.

Hinweis: Ein gültiger Lauf kann sowohl gültige als auch ungültige Probenergebnisse enthalten.

Bei einem gültigen Lauf werden die Probenergebnisse wie in Tabelle 1 dargestellt interpretiert.

Tabelle 1: Interpretation der Ergebnisse des cobas® HSV-1/2-Tests

cobas® HSV-1/2-Test	Angabe und Interpretation der Ergebnisse
POS HSV 1, POS HSV 2	HSV-1-positiv, HSV-2-positiv Probe ist positiv für HSV-1- und HSV-2-DNA.
NEG HSV 1, NEG HSV 2	HSV-1-negativ*, HSV-2-negativ* Es konnte keine HSV-1-DNA oder HSV-2-DNA (sofern vorhanden) nachgewiesen werden.
NEG HSV 1, POS HSV 2	HSV-1-negativ*, HSV-2-positiv HSV-1-DNA (sofern vorhanden) konnte nicht nachgewiesen werden. Probe ist positiv für HSV-2-DNA.
POS HSV 1, NEG HSV 2	HSV-1-positiv, HSV-2-negativ* Probe ist positiv für HSV-1-DNA. HSV-2-DNA (sofern vorhanden) konnte nicht nachgewiesen werden.
Invalid HSV 1, NEG HSV 2	HSV-1 ungültig, HSV-2-negativ* HSV-1-Ergebnis ist ungültig. Originalprobe neu testen, um ein gültiges HSV-1-Ergebnis zu erhalten. HSV-2-DNA (sofern vorhanden) konnte nicht nachgewiesen werden.
NEG HSV 1, Invalid HSV 2	HSV-1-negativ*, HSV-2 ungültig HSV-1-DNA (sofern vorhanden) konnte nicht nachgewiesen werden. HSV-2-Ergebnis ist ungültig. Originalprobe neu testen, um ein gültiges HSV-2-Ergebnis zu erhalten.
Invalid HSV 1, Invalid HSV 2	HSV-1 ungültig, HSV-2 ungültig Sowohl die HSV-1- als auch die HSV-2-Ergebnisse sind ungültig. Originalprobe neu testen, um gültige HSV-1- und HSV-2-Ergebnisse zu erhalten.
Invalid HSV 1, POS HSV 2	HSV-1 ungültig, HSV-2-positiv HSV-1-Ergebnis ist ungültig. Originalprobe neu testen, um ein gültiges HSV-1-Ergebnis zu erhalten. Probe ist positiv für HSV-2-DNA.
POS HSV 1, Invalid HSV 2	HSV-1-positiv, HSV-2 ungültig Probe ist positiv für HSV-1-DNA. HSV-2-Ergebnis ist ungültig. Originalprobe neu testen, um ein gültiges HSV-2-Ergebnis zu erhalten.
Failed	Keine Ergebnisse für die Probe Anweisungen zur Überprüfung der Flags für einen Lauf und empfohlene Aktionen sind der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems zu entnehmen. Die Originalprobe sollte mindestens 5 Sekunden lang im Vortexer gemischt und erneut getestet werden, um gültige HSV-Ergebnisse zu erhalten.

*Ein negatives Ergebnis schließt das Vorhandensein von HSV-1 und/oder HSV-2 nicht aus, da die Ergebnisse von einer korrekten Probenentnahme, dem Fehlen von Inhibitoren sowie einer ausreichenden Menge zu detektierender DNA abhängen.

Es kann zu ungültigen Ergebnissen kommen, wenn die Probe hemmende Substanzen enthält, die die Isolierung und/oder Amplifikation und Detektion der Ziel-Nukleinsäuren verhindern. Informationen zu bekannten Störsubstanzen sind dem Abschnitt „Verfahrenseinschränkungen“ zu entnehmen. Bei ungültigen Ergebnissen die Originalprobe verdünnen, indem 0,2 ml der Probe in ein neues MSwab-Gefäß gegeben werden; diese mindestens 5 Sekunden im Vortexer mischen und die Probe erneut testen.

Der Test kann fehlschlagen, wenn die Probe Gerinnsel enthält, die die Probenaufarbeitung auf dem **cobas®** 4800 Instrument stören.

Liste der Ergebnis-Flags

In der folgenden Tabelle sind die zur Interpretation der Ergebnisse benötigten Flags aufgeführt.

Tabelle 2 Liste der Flags für den cobas® HSV-1- und -2-Test

cobas® HSV-1/2-Test	cobas® HSV-1/2-Test	Angabe und Interpretation der Ergebnisse
R20	Die Positivkontrolle ist ungültig.	Eine externe Kontrolle ist ungültig. 1. Den gesamten Lauf mit frischen Reagenzien wiederholen. 2. Wenn das Problem weiterhin besteht, den Roche Kundendienst verständigen.
R21	Die Negativkontrolle ist ungültig.	Eine externe Kontrolle ist ungültig. 1. Den gesamten Lauf mit frischen Reagenzien wiederholen. 2. Wenn das Problem weiterhin besteht, den Roche Kundendienst verständigen.
X3	Fehler: Es wurde ein Gerinnsel erkannt; die Probe wurde nicht verarbeitet.	Sicherstellen, dass die Proben gemäß der Beschreibung des Arbeitsablaufs verarbeitet wurden. 1. Die Probe auf Gerinnsel untersuchen. 2. Die Probe erneut analysieren.
X4	Fehler: Es ist ein Pipettierfehler aufgetreten. Die Probe wurde nicht prozessiert.	Der wahrscheinlichste Grund ist ein unzureichendes Probenvolumen oder ein mechanischer Fehler während der Pipettierung. 1. Sicherstellen, dass ausreichend Probenvolumen vorhanden ist. 2. Sicherstellen, dass die Spitzenabwurfplatte richtig platziert ist. 3. Die Probe erneut analysieren.

Verfahrenseinschränkungen

- Der **cobas®** HSV-1/2-Test wurde nur zur Verwendung mit Abstrichproben aus anogenitalen Läsionen validiert, die mit dem MSwab Entnahme-, Transport- und Konservierungssystem gesammelt wurden.
- Zuverlässige Ergebnisse sind nur bei Anwendung sachgemäßer Verfahren für Entnahme, Transport, Lagerung und Bearbeitung der Proben gewährleistet. Die in der vorliegenden Gebrauchsanweisung (Packungsbeilage), in den Packungsbeilagen für das MSwab Entnahme-, Transport- und Konservierungssystem sowie in der Benutzerunterstützung für das **cobas®** 4800 System beschriebenen Vorgehensweisen sind zu befolgen.
- Verschiedene Störsubstanzen können zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen. Der **cobas®** HSV-1/2-Test umfasst eine interne Kontrolle zur Erkennung von Proben, die Stoffe enthalten, die bei der Isolierung von Nukleinsäuren und der PCR-Amplifikation störend wirken. Zu Störungen kann es unter anderem in den folgenden Situationen kommen:
 - Proben mit einem Blutanteil von mehr als 40 % des aufgenommenen Volumens pro Abstrich können zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Proben mit dunkelroter oder brauner Färbung dürfen nicht getestet werden.
 - Proben mit mehr als 4,8 mg Schleim pro Abstrich können zu falsch-negativen Ergebnissen führen.
 - Proben mit mehr als 1,6 mg Fäkalien pro Abstrich können zu falsch-negativen Ergebnissen führen.
 - Proben mit mehr als 20 mg Vagisil Creme können zu falsch-negativen Ergebnissen führen.

4. Ein positives Ergebnis zeigt das Vorliegen von HSV-DNA und nicht zwingend das Vorliegen lebensfähiger Viren an. Ein negatives Ergebnis schließt das Vorliegen von HSV nicht aus, sondern kann auch durch eine unzureichende Menge an DNA in der klinischen Probe verursacht werden.
5. Mutationen oder Polymorphismen in Primer- und Sonden-Bindungsregionen können die Detektion neuer oder unbekannter Varianten beeinträchtigen, so dass der **cobas**® HSV-1/2-Test ein falsch-negatives Ergebnis liefert.
6. Der prädiktive Wert eines Assays hängt von der Prävalenz der Erkrankung in einer bestimmten Population ab.
7. Die Zugabe des Enzyms AmpErase zum **cobas**® 4800 HSV-1/2 Master-Mix ermöglicht eine selektive Amplifikation der Ziel-DNA; es ist jedoch eine gute Laborpraxis sowie die genaue Einhaltung der in dieser Gebrauchsanweisung beschriebenen Verfahren erforderlich, um eine Kontamination der Reagenzien und Amplifikationsansätze zu vermeiden.
8. Dieses Produkt darf nur von Personal verwendet werden, das in der PCR-Technik und der Verwendung des **cobas**® 4800 Systems geschult ist.
9. Für die Verwendung mit diesem Produkt wurden ausschließlich das **cobas x** 480 Instrument und der **cobas z** 480 Analyzer validiert. Kein anderes Probenaufarbeitungs- oder PCR-System darf mit diesem Produkt verwendet werden.
10. Bevor Benutzer zwischen verschiedenen Verfahren wechseln, sollten sie aufgrund der inhärenten Unterschiede zwischen den Verfahren in ihrem Labor Studien zur Korrelation der Methoden durchführen, um die Unterschiede der Verfahren zu ermitteln. Eine hundertprozentige Übereinstimmung der Ergebnisse ist aufgrund der bereits erwähnten Unterschiede zwischen den Verfahren nicht zu erwarten.
11. Kreuzkontaminationen können zu falsch-positiven Ergebnissen führen. In einer nicht-klinischen Studie, in der über mehrere Läufe abwechselnd stark positive und negative Proben getestet wurden, lag die Kreuzkontaminationsrate von Probe zu Probe mit dem **cobas**® HSV-1/2-Test auf dem **cobas**® 4800 System bei 1,18 %. Eine Kreuzkontamination von Lauf zu Lauf wurde nicht beobachtet.

Nicht-klinische Leistungsmerkmale

Analytische Sensitivität

Die analytische Sensitivität (Nachweisgrenze oder LOD) für den **cobas**® HSV-1/2-Test wurde durch die Analyse quantifizierter HSV-1- und HSV-2-Virenkulturen bestimmt, die auf verschiedene Konzentrationen in einer simulierten Matrix für Abstrichproben aus anogenitalen Läsionen verdünnt worden waren. Die simulierte Matrix, bestehend aus Schleim und Humanzellen, ahmt den Effekt des klinischen anogenitalen Hintergrunds im **cobas**® HSV-1/2-Test nach. Alle Konzentrationsstufen wurden unter Einhaltung des vollständigen Arbeitsablaufs für den **cobas**® HSV-1/2-Test mit mindestens 21 Replikaten über fünf Chargen von **cobas**® HSV-1/2-Testreagenzien analysiert. Die Nachweisgrenze (LOD) dieses Tests ist als diejenige Zielkonzentration definiert, die bei ≥ 95 % der getesteten Replikate als positiv nachgewiesen werden kann, bezogen auf die Ergebnisse der Charge mit der schlechtesten Leistung.

Die analytische Sensitivität wurde anhand von HSV-1 (Stamm MacIntyre) und HSV-2 (Stamm G) ermittelt. Die Nachweisgrenze des **cobas**® HSV-1/2-Tests für diese Isolate ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Nachweisgrenze (LOD) des cobas® HSV-1/2-Tests

Organismus	Stamm	ATCC-ID	Getestete Konzentrationen	LOD (TCID ₅₀ -Einheiten/ml)
HSV-1	MacIntyre	VR-539	6	0,479
HSV-2	G	VR-734	6	0,112

Detektion von HSV-1- und HSV-2-Stämmen

Die Nachweisgrenze des **cobas®** HSV-1/2-Tests für 4 HSV-1-Stämme (VR-260, VR-733, VR-735 und VR-1493) und 3 HSV-2-Stämme (VR-1779, VR-1781 und VR-540) wurde durch die Analyse von verschiedenen Konzentrationsstufen mit jeweils 40 Replikaten überprüft. Die Verdünnungen und Analyseproben wurden in ähnlicher Weise wie bei der Studie zur Nachweisgrenze hergestellt. Die niedrigsten Konzentrationen, bei denen noch eine Trefferquote von mindestens 95 % erreicht wurde, sind in Tabelle 4 und Tabelle 5 angegeben.

Tabelle 4: Nachweisgrenze (LOD) des cobas® HSV-1/2-Tests für HSV-1-Stämme

HSV-1-Stämme	ATCC-ID	Getestete Konzentrationen	LOD (TCID ₅₀ -Einheiten/ml)
KOS	VR-1493	5	3,41
HF	VR-260	6	14,07
F	VR-733	5	5,20
MP	VR-735	4	0,04

Tabelle 5: Nachweisgrenze (LOD) des cobas® HSV-1/2-Tests für HSV-2-Stämme

HSV-2-Stämme	ATCC-ID	Getestete Konzentrationen	LOD (TCID ₅₀ -Einheiten/ml)
ATCC-2011-2	VR-1779	5	0,26
ATCC-2011-4	VR-1781	5	0,24
MS	VR-540	5	2,34

Präzision

Die interne Präzision wurde mit HSV-1- und HSV-2-Viren bestimmt, die in einer simulierten anogenitalen Abstrichmatrix auf Konzentrationsstufen unterhalb der Nachweisgrenze (LOD), nahe der Nachweisgrenze und über der Nachweisgrenze des **cobas**® HSV-1/2-Tests verdünnt wurden. Eine negative Konzentrationsstufe, die nur aus der simulierten anogenitalen Abstrichmatrix bestand, wurde ebenfalls analysiert. Die Tests wurden über 12 Tage in insgesamt 36 Läufen auf drei Geräten mit drei verschiedenen Chargen von **cobas**® HSV-1/2-Testreagenzien durchgeführt. Tabelle 6 enthält eine Beschreibung der Panels zur Bestimmung der Präzision und die Ergebnisse der Studie. Die Varianzanalyse der Ct-Werte aus gültigen Tests wurde mit positiven Panelproben in Konzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze durchgeführt. Die Analyse ergab Gesamt-VK-Werte (in %) von 2,2 % für HSV-1-Ct und 1,9 % für HSV-2-Ct (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8).

Tabelle 6: Analyse der Trefferquote aus der Studie zur internen Präzision

Panel-probe	Konzentration		HSV-1 (N=72)			HSV-2 (N=72)		
	HSV-1	HSV-2	Positive Ergebnisse	Trefferquote	Bilaterale obere 95 %-Bereichsgrenze	Positive Ergebnisse	Trefferquote	Bilaterale obere 95 %-Bereichsgrenze
P1	Negativ	Negativ	0	0 %	5 %	0	0 %	5 %
P2	< LOD	< LOD	36	50 %	62 %	40	56 %	67 %
P3	~ LOD	Negativ	72	100 %	100 %	0	0 %	5 %
P4	Negativ	~ LOD	0	0 %	5 %	71	99 %	100 %
P5	~3 x LOD	~ LOD	72	100 %	100 %	72	100 %	100 %
P6	~ LOD	~3 x LOD	72	100 %	100 %	72	100 %	100 %

Tabelle 7: Analyse der Varianzkomponenten für die Panelproben in der Präzisionsstudie an der 3-fachen Nachweisgrenze (LOD)

Zielsequenz	HSV-Konzentration	Mittlerer Ct	Varianzkomponenten/prozentualer Einfluss zum Gesamtwert					
			Charge	Kitgröße	Instrument	Lauf/Tag	Zufall	Gesamt
HSV-1	~ 3 x LOD	37,4	0	0,06	0	0,355	0,289	0,704
			0 %	8,60 %	0 %	50,40 %	41,10 %	100 %
HSV-2	~ 3 x LOD	38,2	0,035	0	0,049	0,102	0,345	0,53
			6,50 %	0 %	9,10 %	19,30 %	65,00 %	100 %

Tabelle 8: Analyse der Standardabweichungen und Variationskoeffizienten (in %) für die Panelproben in der Präzisionsstudie an der 3-fachen Nachweisgrenze (LOD)

Zielsequenz	Anz.	Mittlerer Ct	Standardabweichungskomponenten/VK (in %)					Gesamt
			Charge	Kitgröße	Instrument	Lauf/Tag	Zufall	
HSV-1	72	37,4	0	0,245	0	0,595	0,538	0,839
			0 %	0,70 %	0 %	1,60 %	1,40 %	2,20 %
HSV-2	72	38,2	0,186	0	0,22	0,32	0,587	0,728
			0,50 %	0 %	0,60 %	0,80 %	1,50 %	1,90 %

Kompetitive Hemmung

Es wurden Panels aus HSV-1 in Konzentrationen der 3-fachen Nachweisgrenze und kompetitiven HSV-2 in Konzentrationen der ungefähr 300-fachen Nachweisgrenze des **cobas**® HSV-1/2-Tests und umgekehrt gebildet. Die um ein 100-faches höhere Konzentration von HSV-1 hatte keinen Einfluss auf die Detektion von HSV-2 in Konzentrationen der etwa 3-fachen Nachweisgrenze; und die um ein 100-faches höhere Konzentration von HSV-2 hatte keinen Einfluss auf die Detektion von HSV-1 in Konzentrationen der etwa 3-fachen Nachweisgrenze.

Analytische Spezifität

Zur Bestimmung der analytischen Spezifität des **cobas**® HSV-1/2-Tests wurden die folgenden Organismenpanels getestet: 1) 71 Bakterien, Pilze und Viren, die in anogenitalen Abstrichproben vorkommen können (Tabelle 9), 2) Humanzellen (Tabelle 9) und 3) HSV-1 oder HSV-2 mit hohem Titer (Tabelle 9). Alle Organismen, Humanzellen, HSV-1- und HSV-2-Viren wurden auf eine Konzentration von mindestens 1×10^6 Einheiten*/ml gebracht, mit Ausnahme von *Treponema pallidum*; dem humanen Herpesvirus 8, *Chlamydia trachomatis* Serovar H, *Mycoplasma genitalium* und *Mycoplasma hominis*, die aufgrund von Beschränkungen der Stammkonzentration auf geringere Konzentrationen gebracht wurden. Die Tests wurden allein mit den Organismen und Humanzellen durchgeführt, um die analytische Spezifität des **cobas**® HSV-1/2-Tests zu ermitteln oder sie wurden in Anwesenheit von HSV-1 und HSV-2 etwa an der 3-fachen Nachweisgrenze getestet, um die potenziellen Störeinflüsse der Organismen und der Humanzellen auf die Detektion von HSV-1 und HSV-2 mit dem **cobas**® HSV-1/2-Test zu beurteilen. Weder die Organismen noch hohe Konzentrationen von Humanzellen führten zu falsch-positiven Ergebnissen, wenn eine HSV-1- und HSV-2-Zielsequenz vorlag. Weder die Organismen noch hohe Konzentrationen von Humanzellen störten die Detektion der HSV-1- und HSV-2-Zielsequenzen. Bei einer hohen Konzentration von HSV-1 (1e6 vp/ml) wurden keine falsch-HSV-2-positiven Ergebnisse erzielt; und bei einer hohen Konzentration von HSV-2 (1e6 vp/ml) wurden keine falsch-HSV-1-positiven Ergebnisse erzielt.

*Alle Bakterien wurden in CFU (Colony Forming Units, koloniebildende Einheiten) quantifiziert, mit Ausnahme von *Chlamydia trachomatis* Serovar H und *Chlamydia trachomatis* Serovar I, die in IFU (Inclusion Forming Units, einschlussbildende Einheiten) quantifiziert wurden; *Toxoplasma gondii* und *Treponema pallidum*, die in DNA-Kopien quantifiziert wurden; und *Trichomonas vaginalis*, die in Zellen quantifiziert wurden. Das Cytomegalievirus (HHV5), das humane Herpesvirus 6B (Stamm Z29), das humane Herpesvirus 7 (Stamm SB), das humane Herpesvirus 8, Echovirus 11, das humane Enterovirus 71 und das Rubella-Virus wurden als TCID₅₀-Einheiten quantifiziert; HHV-6A (Stamm GS), HSV-1 und HSV-2 wurden in Viruspartikeln quantifiziert; HIV-1 (Stamm IIIB) und HBV wurden in Internationalen Einheiten (IE) quantifiziert. HIV-2 (Stamm NIH-Z), Epstein-Barr-Virus (HHV4), Varicella-Zoster-Virus (HHV3) und HPV-Plasmide (HPV11, HPV16, HPV18, HPV06) wurden in DNA-Kopien quantifiziert. Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC) wurden als Zellenanzahl quantifiziert.

Tabelle 9: Zur Bestimmung der analytischen Spezifität getestete Mikroorganismen und Zellen

Humanes Adenovirus Typ 7	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Cytomegalievirus (HHV5)	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	<i>Moraxella lacunata</i>
Epstein-Barr-Virus (HHV4)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Varicella-Zoster-Virus (HHV3)	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i> *
Humanes Herpesvirus 6A (Stamm GS)	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycoplasma hominis</i> *
Humanes Herpesvirus 6B (Stamm Z29)	<i>Chlamydia trachomatis</i> Serovar H*	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Humanes Herpesvirus 7 (Stamm SB)	<i>Chlamydia trachomatis</i> Serovar I	<i>Neisseria meningitidis</i>
Humanes Herpesvirus 8*	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
Echovirus 11	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
Enterovirus 71	<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
HBV	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
HIV-1 (Stamm IIIB)	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
HIV-2 (Stamm NIH-Z)	<i>Enterococcus faecalis</i> vanB	<i>Streptococcus mitis</i>
HPV11	<i>Enterococcus faecium</i> vanA	<i>Streptococcus mutans</i>
HPV 16	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
HPV 18	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
HPV6	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
Rubella-Virus	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Treponema pallidum</i> *
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	PBMC (humane genomische DNA)
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Herpes-simplex-Virus 1
<i>Candida albicans</i>	<i>Mobiluncus curtisii</i> spp. <i>curtisii</i>	Herpes-simplex-Virus 2
<i>Candida glabrata</i>	<i>Mobiluncus mulieris</i>	-

* Das humane Herpesvirus 8 wurde in einer Konzentration von $1,3 \times 10^4$ TCID₅₀-Einheiten/ml getestet; *Chlamydia trachomatis* Serovar H wurde in einer Konzentration von $1,9 \times 10^4$ IFU/ml getestet; *Mycoplasma genitalium* wurde in einer Konzentration von $1,0 \times 10^5$ CFU/ml getestet; *Mycoplasma hominis* wurde in einer Konzentration von $1,5 \times 10^4$ CFU/ml getestet; *Treponema pallidum* wurde in einer Konzentration von $9,0 \times 10^4$ Kopien/ml getestet.

Störeinflüsse

Es wurden die potenziellen Störeinflüsse von 20 gängigen OTC-Arzneimitteln und Virostatika sowie von Vollblut, humanem Serumalbumin, Urin, Fäkalien und Schleim auf den **cobas**® HSV-1/2-Test untersucht. Alle OTC-Arzneimittel wurden in Konzentrationen getestet, die den bei Abstrichproben aus anogenitalen Läsionen zu erwartenden Werten entsprachen oder darüber lagen (20 mg bzw. 40 mg pro Abstrich bei festen Substanzen und 100 % der Tupferkapazität bei Flüssigkeiten). Alle Virostatika wurden mit einer dem 3-fachen C_{max} entsprechenden Konzentration in der entnommenen Probe getestet. HSV-1 und HSV-2 wurden auf eine Konzentration etwa an der 3-fachen Nachweisgrenze (LOD) des **cobas**® HSV-1/2-Tests gebracht und in den Tests als Zielorganismen verwendet.

Für keines der OTC-Arzneimittel wurden Störeinflüsse festgestellt, mit Ausnahme der Vagisil Creme (Störeinflüsse bei 20 mg beobachtet). Bei Vollblut wurde bis 40 % der Tupferkapazität kein Störeinfluss beobachtet; bei Schleim wurde bis 4,8 mg pro Abstrichprobe kein Störeinfluss festgestellt: bei Urin wurde

bis 100 % der Tupferkapazität kein Störeinfluss beobachtet; bei Fäkalien wurde bis 1,6 mg pro Abstrichprobe kein Störeinfluss beobachtet und bei humanem Serumalbumin wurde bis 16 mg pro Abstrichprobe kein Störeinfluss beobachtet. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Ergebnisse der Tests von Störsubstanzen

Substanz	Interpretation
Vollblut	Kein Störeinfluss bis 40 % der Tupferkapazität beobachtet
Schleim	Kein Störeinfluss bis 4,8 mg pro Abstrichprobe beobachtet
Urin	Kein Störeinfluss beobachtet
Fäkalien	Kein Störeinfluss bis 1,6 mg pro Abstrichprobe beobachtet
Humanes Serumalbumin	Kein Störeinfluss bis 16 mg pro Abstrichprobe beobachtet
K-Y Brand Gleitgel	Kein Störeinfluss beobachtet
Gynol II (empfangnisverhütendes Gel)	Kein Störeinfluss beobachtet
YeastGard Zäpfchen	Kein Störeinfluss beobachtet
Monistat 1	Kein Störeinfluss beobachtet
Monistat 3	Kein Störeinfluss beobachtet
VagiStat 1	Kein Störeinfluss beobachtet
Clotrimazole Vaginalcreme	Kein Störeinfluss beobachtet
Preparation H Hämorrhoidensalbe	Kein Störeinfluss beobachtet
Abreva Herpessalbe	Kein Störeinfluss beobachtet
Releev Herpessalbe	Kein Störeinfluss beobachtet
Acyclovir Creme	Kein Störeinfluss beobachtet
Vagisil Creme	Störeinfluss bei 20 mg beobachtet*
Balneol Intimlotion	Kein Störeinfluss bis 20 mg beobachtet*
Vagicaïne Creme gegen Juckreiz	Kein Störeinfluss bis 20 mg beobachtet*
VH Essentials Intimpülung	Kein Störeinfluss beobachtet
Denavir	Kein Störeinfluss beobachtet
Famciclovir	Kein Störeinfluss beobachtet
Valacyclovir	Kein Störeinfluss beobachtet
Cidofovir	Kein Störeinfluss beobachtet
Acyclovir	Kein Störeinfluss beobachtet

* 20 mg ist die typische Durchschnittsmenge nicht flüssiger Substanzen, die direkt von einem FLOQSwab aufgenommen wird.

Klinische Leistung bei Verwendung klinischer Proben

Die Leistung des **cobas**® HSV-1/2-Tests wurde mit der Leistung eines von der FDA zugelassenen und CE-gekennzeichneten NAAT (Nukleinsäuretests) auf dem neuesten Stand der Technik verglichen. Von jeder an der Studie teilnehmenden Testperson wurden je zwei anogenitale Abstrichproben entnommen.

Die Probe für den **cobas**® HSV-1/2-Test wurde mit dem MSwab Entnahme-, Transport- und Konservierungssystem entnommen und die Probe für den Vergleichstest wurde mit COPAN Universal Viral Transport System entnommen.

Es wurden in mehreren Zentren in den USA insgesamt 370 Abstrichproben aus anogenitalen Läsionen entnommen und mit dem **cobas**® HSV-1/2-Test und dem Vergleichstest analysiert. Der **cobas**® HSV-1/2-Test ergab für 33 Proben ein HSV-1-positives Ergebnis und für 147 Proben ein HSV-2-positives Ergebnis (Prävalenz: HSV-1 8,9 %, HSV-2 39,7 %). Die Leistung des **cobas**® HSV-1/2-Tests und des Vergleichs-NAAT ohne Auflösung nicht übereinstimmender Ergebnisse ist in Tabelle 11 dargestellt. Nicht übereinstimmende Ergebnisse zwischen dem **cobas**® HSV-1/2-Test und dem Vergleichstest wurden durch Sequenzierung aufgelöst. Nach der Auflösung nicht übereinstimmender Ergebnisse wurden Sensitivität und Spezifität des **cobas**® HSV-1/2-Tests geschätzt; die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 11: cobas® HSV-1/2-Test und Vergleichs-NAAT

HSV-1		Vergleichs-NAAT		
		Positiv	Negativ	Gesamt
cobas ® HSV-1/2	Positiv	31	2	33
	Negativ	1	336	337
	Gesamt	32	338	370
		Schätzung	Einseitige untere 95 %- Konfidenzgrenze	
Positive Übereinstimmung in Prozent		96,9 %	86,0 %	
Negative Übereinstimmung in Prozent		99,4 %	98,1 %	

HSV-2		Vergleichs-NAAT		
		Positiv	Negativ	Gesamt
cobas ® HSV-1/2	Positiv	127	20	147
	Negativ	0	223	223
	Gesamt	127	243	370
		Schätzung	Einseitige untere 95 %- Konfidenzgrenze	
Positive Übereinstimmung in Prozent		100 %	97,7 %	
Negative Übereinstimmung in Prozent		91,8 %	88,3 %	

Tabelle 12: cobas® HSV-1/2-Test und Vergleichs-NAAT nach Auflösung nicht übereinstimmender Ergebnisse

HSV-1		Vergleichs-NAAT		
		Positiv	Negativ	Gesamt
cobas® HSV-1/2	Positiv	32	1	33
	Negativ	0	337	337
	Gesamt	32	338	370
		Schätzung	Einseitige untere 95 %-Konfidenzgrenze	
Sensitivität*		100 %	91,1 %	
Spezifität*		99,7 %	98,6 %	

HSV-2		Vergleichs-NAAT		
		Positiv	Negativ	Gesamt
cobas® HSV-1/2	Positiv	141	5	146
	Negativ	0	223	223
	Gesamt	141	228	369**
		Schätzung	Einseitige untere 95 %-Konfidenzgrenze	
Sensitivität*		100 %	97,9 %	
Spezifität*		97,8 %	95,4 %	

* Nur die Proben mit abweichenden Ergebnissen wurden sequenziert, um die Abweichung aufzuheben.

** Eine Probe mit einem abweichenden Ergebnis, für die keine Sequenzierungsdaten verfügbar waren, wurde von der Analyse ausgeschlossen.

Ausgehend von den Schätzungen für Sensitivität und Spezifität nach Auflösung nicht übereinstimmender Ergebnisse durch Sequenzierung liegen die positiven prädiktiven Werte für den **cobas®** HSV-1/2-Test für Studienproben bei 97,0 % für HSV-1 und bei 96,8 % für HSV-2; der beobachtete negative prädiktive Wert für HSV-1 und HSV-2 liegt jeweils bei 100 %.

Weitere Informationen

Wichtigste Leistungsmerkmale des Assays

Probentyp	Abstrichproben aus anogenitalen Läsionen
Erforderliche Probenmenge	1,6 ml des MSwab-Mediums in einem Primärröhrchen, mindestens 700 µl werden für den cobas ® HSV-1/2-Test benötigt.
Testdauer	Die Ergebnisse liegen innerhalb von 2,5 Stunden nach dem Laden der Proben in das System vor (1–22 Proben).
Analytische Sensitivität	0,479 TCID ₅₀ -Einheiten/ml für HSV-1 (Stamm MacIntyre, ATCC VR-539); 0,112 TCID ₅₀ -Einheiten/ml für HSV-2 (Stamm G, ATCC VR-734)
Spezifität	Keine Kreuzreaktivität mit 71 eng verwandten Organismen und Organismen, die üblicherweise in Abstrichproben aus anogenitalen Läsionen vorhanden sind. Es gab keine falsch-positiven Ergebnisse für HSV-2 bei Vorliegen von 1×10^6 vp/ml HSV-1; und es gab keine falsch-positiven Ergebnisse für HSV-1 bei Vorliegen von 1×10^6 vp/ml HSV-2.
Subtypenerfassung	Es wurden 5 HSV-1-Stämme und 4 HSV-2-Stämme getestet.

Symbole

Die folgenden Symbole werden bei der Etikettierung von Roche PCR-Diagnoseprodukten verwendet.

Tabelle 13: Symbole auf den Etiketten von Roche PCR-Diagnoseprodukten

	Alter oder Geburtsdatum		Gerät nicht für eine patientennahe Testung geeignet		
	Zusatz-Software		Gerät nicht für Selbsttests geeignet		Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Internationalen Einheiten pro PCR-Reaktion.
	Sollbereich (Kopien/ml)		Vertrieb (Hinweis: Ggf. Angabe von Land/Region unter dem Symbol.)		Seriennummer
	Sollbereich (IU/ml)		Nicht wiederverwenden		Standort
	Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft		Weiblich		Standardverfahren
	Barcode-Datenblatt		Nur zur Beurteilung der IVD-Leistung		Mit Ethylenoxid sterilisiert
	Chargenbezeichnung		Globale Artikelnummer GTIN		Im Dunkeln lagern
	Biogefährdung		Importeur		Temperaturbegrenzung
	Bestellnummer		In-vitro-Diagnostikum		Testdefinitionsdatei
	CE-Konformitätserklärung: Dieses Produkt entspricht den geltenden Vorschriften für die CE-Kennzeichnung von In-vitro-Diagnostika.		Unterer Grenzwert des Sollbereichs		Diese Seite oben
	Entnahmedatum		Männlich		Ultrasensitives Verfahren
	Gebrauchsanweisung beachten		Hersteller		Eindeutige Geräteerkennung
	Ausreichend für <n> Tests		Negative Kontrolle		Oberer Grenzwert des Sollbereichs
			Nicht steril		Fülllinie für Urin

CONTENT

Inhalt der Packung



Patientenname

Rx Only

In den USA darf dieser Test nach den gesetzlichen Vorschriften nur durch einen Arzt oder auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden.

CONTROL

Kontrolle



Patientennummer



Verwendbar bis



Hergestellt am



Hier abziehen



Gerät für eine
patientennahe Testung
geeignet

CONTROL +

Positive Kontrolle



Produkt für Selbsttests
geeignet

QS copies / PCR

Quantifizierungsstandar
d zur Berechnung der
Ergebnisse, in Kopien
pro PCR-Reaktion.

Technischer Support

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

Herstellung und Vertrieb

Tabelle 14: Herstellung und Vertrieb



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

Hergestellt in den USA



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116
 68305 Mannheim
 Germany

Marken und Patente

Dieses Produkt ist durch ein oder mehrere der US-Patente Nr. 8097717, 8192958, 10059993, 10358675, 8609340, 9234250 und 6727067 und deren jeweilige internationale Entsprechungen geschützt.
 COBAS, TAQMAN und AMPERASE sind Marken von Roche.

Alle anderen Produktnamen und Marken sind Eigentum der jeweiligen Inhaber.

Die beim AmpErase®-Enzym eingesetzte Technologie zur Vermeidung einer Verschleppung wird durch das US-Patent Nr. 7,687,247 geschützt, dessen Inhaber Life Technologies ist und das an Roche Molecular Systems, Inc. lizenziert wurde.

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

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Str. 116
 68305 Mannheim
 Germany



Literatur

1. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):737-763; quiz 764-766.
2. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet*. 2007;370(9605):2127-2137.
3. Paz-Bailey G, Ramaswamy M, Hawkes SJ, Geretti AM. Herpes simplex virus type 2: epidemiology and management options in developing countries. *Sex Transm Infect*. 2007;83(1):16-22.
4. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA*. 2006;296(8):964-973.
5. Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14-49 years--United States, 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(15):456-459.
6. Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV vaccine study group. *N Engl J Med*. 1999;341(19):1432-1438.
7. Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, Critchlow C, Corey L. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med*. 1987;316(23):1444-1449.
8. Engelberg R, Carrell D, Krantz E, Corey L, Wald A. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis*. 2003;30(2):174-177.
9. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med*. 1994;121(11):847-854.
10. Ryan C, Kinghorn G. Clinical assessment of assays for diagnosis of herpes simplex infection. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006;6(5):767-775.
11. Scoular A, Gillespie G, Carman WF. Polymerase chain reaction for diagnosis of genital herpes in a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect*. 2002;78(1):21-25.
12. Strick LB, Wald A. Diagnostics for herpes simplex virus: is PCR the new gold standard? *Mol Diagn Ther*. 2006;10(1):17-28.
13. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93(1):125-128.
14. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 5th edition. Revised December 2009.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. CLSI document M29-A3 Villanova, PA. Approved guideline-third edition. 2005.
16. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations. 48th edition. 2007.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Viral Culture. CLSI document M41-A Wayne, PA. Approved guideline. 2006.

Dokumentversion

Dokumentversionsübersicht	
Doc. Rev. 3.0 02/2022	Im Abschnitt Warnhinweis und Vorsichtsmaßnahmen wurde der Hinweis hinzugefügt, dass sich der Benutzer im Falle schwerwiegender Vorkommnisse an die zuständigen Behörden wenden soll. Im Abschnitt Integrität werden die Benutzer angewiesen, keine Reagenzien oder Behälter zu verwenden, die sichtbar beschädigt sind oder aus denen Flüssigkeit ausläuft. Der Abschnitt Korrelationsstudie wurde zu Klinische Leistung bei Verwendung klinischer Proben geändert. Es wurde ein Weblink zur Zusammenfassung des Berichts zu Sicherheit und Leistung hinzugefügt. Das Dokument wurde auf Konformität mit der IVD-Verordnung überarbeitet. Auf der Titelseite wurde das Symbol „Rx Only“ eingefügt. Hinweis auf Kit 06768202190 (obsolet) wurde entfernt. Der Abschnitt Marken und Patente wurde aktualisiert. Die Angaben zum zugelassenen Wirtschaftsbeteiligten wurden aktualisiert. Es wurde die Angabe hinzugefügt, wo das Produkt hergestellt wurde. Es wurde der Abschnitt Technischer Support hinzugefügt. Die Symbolbezeichnungen wurden im Zuge der Harmonisierung aktualisiert. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort.

Die Zusammenfassung des Berichts zu Sicherheit und Leistung ist unter dem folgenden Link verfügbar:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>