

cobas[®] **HBV**

Quantitativer Nukleinsäuretest **zur Verwendung auf dem cobas**[®] **4800 System** *In-vitro-Diagnostikum*

cobas [®] HBV	120 Tests	P/N: 06979564190
cobas [®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	10 Sets	P/N: 06979572190
cobas [®] 4800 System Sample Preparation Kit 2	240 Tests 960 Tests	P/N: 06979513190 P/N: 06979521190
cobas [®] 4800 System Wash Buffer Kit	240 Tests 960 Tests	P/N: 05235863190 P/N: 05235871190
cobas [®] 4800 System Specimen Diluent 2	240 Tests	P/N: 06979556190
cobas [®] 4800 System Lysis Kit 2	240 Tests 960 Tests	P/N: 06979530190 P/N: 06979548190

Inhaltsverzeichnis

Verwendungszweck

Zusammenfassung und Erklärung des Tests

Hintergrund	4
Nutzen von HBV-Tests	4
Erklärung des Tests	5
Testprinzipien	5

Materialien und Reagenzien

Reagenzien.....	6
Lagerung und Handhabung der Reagenzien.....	12
Zusätzlich benötigte Materialien.....	12
Zusätzlich benötigte Geräte und Software.....	13
Kompatible Probenröhrchen.....	13

Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.....	14
Gute Laborpraxis.....	15
Umgang mit Reagenzien.....	15
Kontamination.....	15
Handhabung.....	16
Entsorgung.....	16
Verschüttetes Material und Reinigung.....	16
Entnahme, Transport und Lagerung von Proben.....	17
Probenentnahme.....	17
Transport, Lagerung und Haltbarkeit von Proben.....	17

Gebrauchsanleitung

Durchführung des Tests.....	18
Probenverarbeitungsvolumen.....	18
Umfang eines Laufs.....	18
Arbeitsablauf.....	19

Ergebnisse

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse.....	21
Interpretation der Kontrollergebnisse.....	21
Interpretation der Ergebnisse.....	22
Liste der Ergebnis-Flags.....	23
Verfahrenseinschränkungen.....	24

Nichtklinische Leistungsmerkmale

Wichtigste Leistungsmerkmale	25
Nachweisgrenze (LoD)	25
Internationaler WHO-Standard.....	25
Linearer Bereich	27
Laborinterne Präzision	29
Genotypverifizierung.....	31
Spezifität	32
Analytische Spezifität.....	32
Analytische Spezifität – Störsubstanzen.....	33
Korrelation der Methode	34
Äquivalenzerhebung: EDTA-Plasma gegen Serum.....	35
Gesamtsystemausfall	35
Kreuzkontamination.....	35

Weitere Informationen

Wichtigste Leistungsmerkmale des Assays.....	36
Symbole.....	37
Technischer Support.....	38
Hersteller	38
Marken und Patente.....	38
Copyright.....	38
Literatur	39
Dokumentversion.....	41

Verwendungszweck

Der **cobas**® HBV-Test ist ein *In-vitro*-Nukleinsäure-Amplifikationstest zur quantitativen Bestimmung von Hepatitis-B-Virus (HBV)-DNA in EDTA-Humanplasma oder Humanserum von HBV-infizierten Personen unter Verwendung des automatisierten **cobas**® 4800 Systems zur Probenverarbeitung, Amplifikation und Detektion.

Dieser Test ist als Hilfsmittel bei der Versorgung von Patienten mit chronischer HBV-Infektion vorgesehen, bei denen eine antivirale Therapie angewendet wird. Mit diesem Test werden HBV-DNA-Konzentrationen vor und während der Behandlung gemessen, anhand derer die Therapieantwort beurteilt werden kann. Die Ergebnisse des **cobas**® HBV-Tests müssen im Kontext aller relevanten klinischen Befunde und Laborwerte interpretiert werden.

Zusammenfassung und Erklärung des Tests

Hintergrund

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist eines von mehreren Viren, die bekanntermaßen virale Hepatitis verursachen. Weltweit sind über 2 Milliarden Menschen mit HBV in Kontakt gekommen und bei über 350 Millionen handelt es sich um chronisch infizierte Träger.¹ In den USA ist HBV trotz einer abnehmenden Inzidenz akuter Infektionen infolge von Impfungen und allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen beim Gebrauch von Nadeln eine der häufigsten Ursachen für Lebererkrankungen.² Die Gesamtprävalenz von HBV-Infektionen liegt in den USA zwischen 0,3 % und 0,5 %, wobei 47 % bis 70 % der Fälle auf Menschen zurückgehen, die außerhalb der USA geboren wurden.² In zielgerichteten Screening-Programmen wurden jedoch in bestimmten Hochrisikogruppen von Immigranten Prävalenzraten von über 15 % nachgewiesen.³ Bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion besteht ein hohes Risiko von Langzeitkomplikationen, wie z. B. chronische Hepatitis, Zirrhose und Leberzellkarzinom.⁴⁻⁷ Als diagnostische und/oder prognostische Indikatoren einer akuten oder chronischen HBV-Infektion werden häufig serologische Marker verwendet.⁸ Die US-amerikanischen Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention (CDC) haben ihre Empfehlungen für das Routine-Screening von Hochrisikopersonen auf Populationen erweitert, bei denen die Prävalenz des HBV-Oberflächenantigens (HBsAg) über 2 % beträgt. Dazu gehören Menschen aus endemischen Regionen der Welt (wie z. B. Asien und Afrika), homosexuelle Männer und Konsumenten von injizierbaren Drogen.²

Der am häufigsten eingesetzte Marker einer HBV-Infektion ist die Anwesenheit von HBsAg.⁸ Obgleich einige Träger HBsAg eliminieren und Antikörper gegen HBsAg entwickeln, scheint dennoch ein Risiko für die Spätentwicklung ernsthafter Leberschäden vorzuliegen.^{9,10} Als sekundärer Marker für eine mit aktiver HBV-Replikation einhergehende, fortschreitende Lebererkrankung wird im Allgemeinen das HBe-Antigen (HBeAg) herangezogen. Wenn das HBeAg nicht eliminiert wird, erhöht sich anscheinend das Risiko einer terminalen Leberinsuffizienz.^{9,10} Variante Stämme von HBV-Pre-Core-Mutanten können selbst beim Vorliegen einer aktiven Infektion ihre Fähigkeit verlieren, HBeAg zu bilden, weshalb dieser Marker zur Überwachung des Krankheitsverlaufs nur bedingt einsetzbar ist.⁷

Nutzen von HBV-Tests

Die HBV-DNA im EDTA-Plasma und Serum lässt sich mit Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren wie z. B. der PCR quantitativ bestimmen.¹¹⁻¹⁴ Verschiedene bedeutende Leitlinien empfehlen für die quantitative Bestimmung von HBV-DNA den Einsatz der Echtzeit-PCR, insbesondere wegen der höheren Sensitivität und des breiteren linearen Bereichs.^{15,16}

Erklärung des Tests

Der **cobas**® HBV-Test ist ein quantitativer Nukleinsäuretest, der auf dem **cobas**® 4800 System durchgeführt wird. Der **cobas**® HBV-Test ermöglicht den Nachweis und die quantitative Bestimmung von HBV-DNA in EDTA-Plasma oder Serum von Infizierten. Die verwendeten Sonden ermöglichen die Detektion und Quantifizierung der HBV-Genotypen A, B, C, D, E, F, G und H und der vorherrschenden Pre-Core-Mutante; eine Unterscheidung dieser Genotypen erfolgt nicht. Zur quantitativen Bestimmung der Viruslast dient ein Lambda-Phagen-DNA-Quantifizierungsstandard (DNA-QS), der bei der Vorbereitung jeder Probe zugegeben wird. Der DNA-QS fungiert auch als interne Kontrolle, mit der der gesamte Prozess der Probenvorbereitung und PCR-Amplifikation überwacht wird. Zusätzlich kommen bei dem Test drei externe Kontrollen zum Einsatz: eine Positivkontrolle mit hohem Titer, eine Positivkontrolle mit niedrigem Titer und eine Negativkontrolle.

Testprinzipien

Der **cobas**® HBV-Test beruht auf einer vollautomatisierten Probenvorbereitung (Extraktion und Aufreinigung der Nukleinsäuren) gefolgt von PCR-Amplifikation und Detektion. Das **cobas**® 4800 System besteht aus dem **cobas**® x 480 instrument und dem **cobas**® z 480 analyzer. Die automatisierte Datenverwaltung erfolgt über die **cobas**® 4800 software, die die Ergebnisse aller Tests als 'nicht nachgewiesen', 'unter unterer Quantifizierungsgrenze', 'über oberer Quantifizierungsgrenze' oder 'HBV-DNA nachgewiesen' einstuft. Im letzteren Fall liegt das Ergebnis im linearen Bereich von 'untere Quantifizierungsgrenze $\leq x \leq$ obere Quantifizierungsgrenze'. Die Ergebnisse können direkt am Bildschirm des Systems eingesehen, exportiert und als Bericht gedruckt werden.

In der Patientenprobe enthaltene Nukleinsäuren, externe Kontrollen und zugegebene Lambda-Phagen-DNA-QS-Moleküle werden gleichzeitig extrahiert. Die viralen Nukleinsäuren werden schließlich durch Zugabe von Proteinase und Lysereagenz zur Probe freigesetzt. Die freigesetzten Nukleinsäuren binden an die Siliziumdioxid-Oberfläche der hinzugefügten magnetischen Glaspartikel. Nicht gebundene Substanzen und Verunreinigungen, beispielsweise denaturierte Proteine, Zelltrümmer und potenzielle PCR-Inhibitoren werden durch anschließende Waschreagenzschritte entfernt. Die aufgereinigten Nukleinsäuren werden danach mit einem Elutionspuffer bei erhöhter Temperatur von den Glasparkeln gelöst.

Zur selektiven Amplifikation der Zielnukleinsäuren aus der Patientenprobe werden virusspezifische Forward- und Reverse-Primer eingesetzt, die aus hochkonservierten Regionen des HBV-Genoms ausgewählt wurden. Zur selektiven Amplifikation des DNA-QS werden speziell ausgewählte, sequenzspezifische Forward- und Reverse-Primer eingesetzt, die keine Homologie mit dem HBV-Genom aufweisen. Für die PCR-Amplifikation wird eine thermostabile DNA-Polymerase eingesetzt. Der Master-Mix enthält anstelle von Desoxythymidintriphosphat (dTTP) Desoxyuridintriphosphat (dUTP), das in die neu synthetisierte DNA (Amplifikat) eingebaut wird.^{14,17,18} Etwaige Verunreinigungen durch Amplifikate aus vorherigen PCR-Läufen werden vor dem ersten Denaturierungsschritt der PCR durch die im Master-Mix enthaltene AmpErase als PCR-Templates inaktiviert. AmpErase katalysiert zwar die Elimination von Uracil aus der DNA, das Enzym zeigt jedoch keine Aktivität gegenüber natürlich vorkommender DNA, die kein Uracil enthält. In nachfolgenden PCR-Zyklen gebildetes Amplifikat wird nicht inaktiviert, da AmpErase bei den Annealing- und Denaturierungstemperaturen der PCR inaktiv ist.

Der **cobas**® HBV-Master-Mix enthält Detektionssonden, die jeweils für die HBV-Zielsequenzen und die QS-Nukleinsäure spezifisch sind. Die spezifischen HBV- und DNA-QS-Detektionssonden sind alle mit einem von zwei fluoreszierenden Reporterfarbstoffen markiert. Zudem ist jede Sonde mit einem zweiten Farbstoff versehen, der als Quencher dient. Da die zwei spezifischen Reporterfarbstoffe bei definierten Wellenlängen gemessen werden, ist die gleichzeitige Detektion und Unterscheidung der amplifizierten HBV-Zielsequenz sowie des DNA-QS möglich.^{12,13} Das Fluoreszenzsignal der intakten, nicht an die Zielsequenz gebundenen Sonde wird durch einen Quencher-Farbstoff unterdrückt. Während des PCR-Amplifikationsschritts werden die Sonden an die betreffenden einsträngigen DNA-Templates hybridisiert, was zur Spaltung der Sonde durch die 5'-3'-Exonukleaseaktivität der DNA-Polymerase führt. Dadurch kommt es zur Abtrennung des Reporter- und Quencher-Farbstoffs, und es entsteht ein Fluoreszenzsignal. Mit jedem PCR-Zyklus werden zunehmende Mengen gespaltener Sonden erzeugt, und das kumulative Signal des Reporterfarbstoffs steigt entsprechend an.

Da die zwei spezifischen Reporterfarbstoffe bei definierten Wellenlängen gemessen werden, ist die gleichzeitige Detektion und Unterscheidung der amplifizierten HBV-Zielsequenz sowie des DNA-QS möglich.

Materialien und Reagenzien

Reagenzien

Alle ungeöffneten Reagenzien und Kontrollen sind gemäß den Empfehlungen in der Tabelle **Lagerung und Handhabung der Reagenzien** zu lagern.

Kit	Komponenten und Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise ^a
cobas® HBV 120 Tests (P/N: 06979564190)	MMX R1 (cobas® Master-Mix-Reagenz 1) Manganacetat, Kaliumhydroxid, < 0,1 % Natriumazid	10 × 1,75 ml	N/A
	HBV MMX R2 (cobas® HBV Master-Mix-Reagenz 2) Tricin-Puffer, Kaliumacetat, 18 % Dimethyl- sulfoxid, Glycerin, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01 % Upstream- und Downstream-HBV- Primer, < 0,01 % Quantifizierungsstandard- Forward- und -Reverse-Primer, < 0,01 % fluoreszenzmarkierte, für HBV bzw. den Quantifizierungsstandard spezifische Oligonukleotidsonden, < 0,01 % Oligo- nukleotid-Aptamer, < 0,01 % Z05D-DNA- Polymerase (mikrobiell), < 0,01 % AmpErase- Enzym (Uracil-N-Glykosylase, mikrobiell), < 0,1 % Natriumazid	10 × 0,5 ml	N/A
	DNA QS (cobas® HBV DNA-Quantifizierungsstandard) Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % Nicht- HBV-Konstrukt mit einer Nicht-HBV-Primer- und einer eindeutigen Sonden-Bindungsregion (nicht-infektiöse DNA), 0,002 % Poly-rA-RNA (synthetisch), < 0,1 % Natriumazid	10 × 1,75 ml	N/A

Kit	Komponenten und Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise ^a
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit 10 Sets (P/N: 06979572190)	HBV/HCV/HIV-1 L(+)C (Niedrig positive cobas® HBV/HCV/HIV-1-Kontrolle) < 0,001 % in Bakteriophagen-Hüllprotein MS2 verkapselte synthetische (Armored) RNA der HIV-1 Gruppe M, < 0,001 % in Lambda-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Plasmid-)HBV-DNA, < 0,001 % in MS2-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Armored) HCV-RNA; Humanplasma, das in zugelassenen Tests nicht reaktiv auf HIV-1/2-Antikörper, HCV-Antikörper, HBsAg oder HBe-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA und HBV-DNA nachgewiesen werden konnte. 0,1 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel	10 × 0,75 ml	  ACHTUNG H317 Kann allergische Hautreaktionen verursachen. P261 Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. P272 Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. P280 Schutzhandschuhe tragen. P333 + P313 Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P362 + P364 Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen. P501 Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage zuführen.
	HBV/HCV/HIV-1 H(+)C (Hoch positive cobas® HBV/HCV/HIV-1-Kontrolle) < 0,001 % in Bakteriophagen-Hüllprotein MS2 verkapselte synthetische (Armored) RNA der HIV-1 Gruppe M, < 0,001 % in Lambda-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Plasmid-)HBV-DNA, < 0,001 % in MS2-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Armored) HCV-RNA; Humanplasma, das in zugelassenen Tests nicht reaktiv auf HIV-1/2-Antikörper, HCV-Antikörper, HBsAg oder HBe-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA und HBV-DNA nachgewiesen werden konnte. 0,1 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel	10 × 0,75 ml	55965-84-9 Gemisch aus: 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EG-Nr. 247-500-7] und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on [EG-Nr. 220-239-6] (3:1)
	(-) C (cobas® Negativkontrolle) Humanplasma, das in zugelassenen Tests nicht reaktiv auf HIV-1/2, HCV-Antikörper, HBsAg oder HBe-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA und HBV-DNA nachgewiesen werden konnte. < 0,1 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel	10 × 0,75 ml	

Kit	Komponenten und Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise ^a
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 (Probenaufarbeitungskit 2 für das cobas® 4800 System) 240 Tests (P/N: 06979513190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP-Reagenz 2) Magnetische Glaspartikel, Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4 Hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	10 × 8 ml	N/A
	EB 2 (cobas® 4800 Elutionspuffer 2) Tris-Puffer, 0,2 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	10 × 17 ml	
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 (Probenaufarbeitungskit 2 für das cobas® 4800 System) 960 Tests (P/N: 06979521190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP-Reagenz 2) Magnetische Glaspartikel, Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4 Hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	10 × 16 ml	N/A
	EB 2 (cobas® 4800 Elutionspuffer 2) Tris-Puffer, 0,2 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	10 × 17 ml	
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (Waschpufferkit für das cobas® 4800 System) 240 Tests (P/N: 05235863190)	WB Natriumcitratdihydrat, 0,05 % N-Methylisothiazolon-HCl	10 × 55 ml	N/A
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (Waschpufferkit für das cobas® 4800 System) 960 Tests (P/N: 05235871190)	WB Natriumcitratdihydrat, 0,05 % N-Methylisothiazolon-HCl	10 × 200 ml	N/A
cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 (Probenverdünnung 2 für das cobas® 4800 System) 240 Tests (P/N: 06979556190)	SD 2 Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4 Hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	10 × 8 ml	N/A

Kit	Komponenten und Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise ^a
	<p>P 2 (cobas® 4800 Protease 2) Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, Calciumchlorid, Calciumacetat, 8 % (Massenvol.-%) Proteinase^b</p>	10 × 1,0 ml	 <p>GEFAHR H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen. H334: Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen. P261: Einatmen von Nebel oder Dampf. 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, <i>Tritirachium album</i>-Serin</p>
<p>cobas® 4800 System Lysis Kit 2 240 Tests (P/N: 06979530190)</p>	<p>LYS 2 (cobas® 4800 Lysepuffer 2) 43 % (Gew.-%) Guanidinthiocyanat^b, 5 % (Massenvol.-%) Polidocanol^b, 2 % (Massenvol.-%) Dithiothreitol, Dihydro-Natriumcitrat</p>	10 × 27 ml	 <p>GEFAHR H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken. H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden. H411: Giftig für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. EUH032: Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase. EUH071: Wirkt ätzend auf die Atemwege. P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz/Gehörschutz 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. P391: Verschüttete Mengen aufnehmen. 593-84-0 Guanidinthiocyanat 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-Dimercaptobutan-2,3-diol</p>

Kit	Komponenten und Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise ^a
	<p>P 2 (cobas® 4800 Protease 2) Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, Calciumchlorid, Calciumacetat, 8 % (Massenvol.-%) Proteinase^b</p>	10 × 1,0 ml	 <p>GEFAHR H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen. H334: Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen. P261: Einatmen von Nebel oder Dampf. 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, <i>Tritirachium album</i>-Serin</p>
<p>cobas® 4800 System Lysis Kit 2 960 Tests (P/N: 06979548190)</p>	<p>LYS 2 (cobas® 4800 Lysepuffer 2) 43 % (Gew.-%) Guanidinthiocyanat^b, 5 % (Massenvol.-%) Polidocanol^b, 2 % (Massenvol.-%) Dithiothreitol, Dihydro-Natriumcitrat</p>	10 × 84 ml	 <p>GEFAHR H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken. H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden. H411: Giftig für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. EUH032: Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase. EUH071: Wirkt ätzend auf die Atemwege. P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz/Gehörschutz 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. P391: Verschüttete Mengen aufnehmen. 593-84-0 Guanidinthiocyanat 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-Dimercaptobutan-2,3-diol</p>

Kit	Komponenten und Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise^a
------------	---	---------------------	---

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

^b Gefährliche Substanz.

Lagerung und Handhabung der Reagenzien

Reagenz	Lagertemperatur	Lagerdauer
cobas® HBV	2-8 °C	Bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2-8 °C	Bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2	2-8 °C	Bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit	15-25 °C	Bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil
cobas® 4800 System Specimen Diluent 2	2-8 °C	Bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil
cobas® 4800 System Lysis Kit 2	2-8 °C	Bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil

Reagenzien nicht einfrieren.

Zusätzlich benötigte Materialien

Materialien	P/N
Extraktionsplatte (Präparationsplatte) für das cobas® 4800 System, 2,0 ml	06884008001
Mikrotiterplatte für das cobas® 4800 System, 0,3 ml	05232724001
Versiegelungsfolienwerkzeug	04900383001
CORE-Spitzen, 1000 µl, Rack mit 96 Spitzen	04639642001
Reagenz-Reservoir, 200 ml	05232759001
Reagenz-Reservoir, 50 ml	05232732001
Carrier mit 24 Positionen	04639502001
Carrier mit 32 Positionen	04639529001
Beutel für Festabfälle	05530873001 (klein) oder 04691989001 (groß)
Hamilton STAR Abfallschacht aus Kunststoff	04639669001
Laborhandschuhe, puderfrei	Es ist jede Art von puderfreien Laborhandschuhen geeignet.
Vortexer (Einzelröhrchen)	Es ist jeder Vortexer geeignet.
Schwenkbecherzentrifuge, RCF mind. 1500	Es ist jede Zentrifuge mit diesen Eigenschaften geeignet.

Weitere Informationen zu diesen separat erhältlichen Materialien sind bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.

Zusätzlich benötigte Geräte und Software

Zusätzlich benötigte Geräte und Software
cobas® 4800 System cobas® x 480 instrument cobas® z 480 analyzer Control Unit
Anwendungssoftware (Core) Version 2.2.0 oder höher für das cobas® 4800 System
cobas® HBV AP v1.1.0 oder höher für das cobas® 4800 System

Hinweis: Eine ausführliche Bestellliste für Probenracks, Tip-Racks, Reagenzienracks und Platten-Carrier, die auf den Geräten verwendet werden können, ist bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.

Kompatible Probenröhrchen

Der Test ist mit den üblichen Primär- und Sekundärröhrchen kompatibel.

Folgende Probenröhrchen können verwendet werden:

Primärröhrchen

Nenn Durchmesser (mm)	Probeninputvolumen – verarbeitetes (zentrifugiertes) Vollblut		Zusatz	
	400 µl Verarbeitungsvolumen	200 µl Verarbeitungsvolumen	EDTA-Plasma	Serum
11-14	1800 µl oder mehr	1000 µl oder mehr	Mit oder ohne Gel	Mit Gel
14,5-16	Mehr als 4000 µl	Mehr als 4000 µl	Mit oder ohne Gel	Mit Gel

Bestellinformationen für bestimmte Probenröhrchen und Informationen zu den Mindest-Probeninputvolumina für die verschiedenen Primärröhrchen erhalten Sie bei Ihrer Roche-Vertretung.

Sekundärröhrchen

Nenn Durchmesser (mm)	Probeninputvolumen	
	400 µl Verarbeitungsvolumen	200 µl Verarbeitungsvolumen
11-16	1000 µl oder mehr (bestimmte Sekundärröhrchen haben ein Mindestinputvolumen von weniger als 1000 µl)	750 µl oder mehr (bestimmte Sekundärröhrchen haben ein Mindestinputvolumen von weniger als 750 µl)

Bestellinformationen für bestimmte Probenröhrchen und Informationen zu den Mindest-Probeninputvolumina für die verschiedenen Sekundärröhrchen erhalten Sie bei Ihrer 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.
- Der **cobas**® HBV-Test ist nur zur quantitativen Bestimmung der HBV-Viruslast und nicht zur klinischen Erst-diagnose einer HBV-Infektion bestimmt.
- Der **cobas**® HBV-Test ist nicht als HBV-Screeningtest für Blut oder Blutprodukte oder als diagnostischer Test zur Bestätigung einer HBV-Infektion vorgesehen.
- Die Patientenproben sind als potenziell infektiös und gemäß den Vorschriften für sicheres Arbeiten im Labor wie in „Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories“ und dem CLSI-Dokument M29-A4 beschrieben zu behandeln.^{19,20} Dieses Verfahren darf nur von Personal angewandt werden, das mit dem **cobas**® HBV-Test und dem **cobas**® 4800 System vertraut und in der Handhabung biologisch gefährlicher Materialien geschult ist.
- Alle von Menschen gewonnenen Materialien sind als potenziell infektiös zu betrachten und müssen unter Anwendung genereller Vorsichtsmaßnahmen gehandhabt werden.
- Das **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit enthält aus menschlichem Blut gewonnene Plasmaderivate. Das Ausgangsmaterial wurde mit zugelassenen Antikörpertests geprüft und erwies sich als nicht-reaktiv auf HCV-Antikörper, HIV-1/2-Antikörper, HBsAg und HBe-Antikörper. Tests mittels PCR-Methoden ergaben keine nachweisbaren Mengen an HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA und HBV-DNA. Mit keiner der bekannten Testmethoden kann jedoch eine Übertragung von Infektionserregern durch humane Blutprodukte ausgeschlossen werden.
- MGP von magnetischen Feldern fernhalten.
- **Vollblut und andere Proben in Primärröhrchen nicht einfrieren.**
- Nur die mitgelieferten oder angegebenen erforderlichen Verbrauchsmaterialien verwenden, um eine optimale Leistung des Tests zu gewährleisten.
- Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDS) sind auf Anfrage bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.
- Alle Verfahren und Vorschriften sind sorgfältig einzuhalten, um eine korrekte Durchführung des Tests sicherzustellen. Jede Abweichung von den Verfahren und Vorschriften kann sich auf die optimale Leistung des Tests auswirken.
- Wird während der Handhabung und Bearbeitung der Proben nicht ordnungsgemäß auf eine Vermeidung von Verschleppung geachtet, kann es zu falsch-positiven Ergebnissen kommen.
- Weitere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Verfahren zur Verringerung der Kontaminationsgefahr für das **cobas**® x 480 instrument oder den **cobas**® z 480 analyzer sind der Benutzerunterstützung für das **cobas**® 4800 System zu entnehmen. Wenn Verdacht auf eine Verunreinigung besteht, Reinigung und wöchentliche Wartung wie in der Benutzerunterstützung des **cobas**® 4800 Systems beschrieben durchführen.

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 Gebrauch der Proben und Kitreagenzien sowie nach dem Ausziehen der Laborhandschuhe gründlich die Hände waschen.
- Beim Umgang mit Reagenzien Schutzbrille, 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.
- Im Labor eine gleichmäßige Temperatur aufrechterhalten, die mit den in der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems beschriebenen Umgebungsspezifikationen übereinstimmt.

Umgang mit Reagenzien

- Alle Reagenzien, Kontrollen und Proben sind gemäß der guten Laborpraxis zu handhaben, um eine Verschleppung der Proben und Kontrollen zu vermeiden.
- Vor der Verwendung alle Reagenzflaschen und Gefäße mittels Sichtprüfung auf auslaufende Flüssigkeiten überprüfen. Liegen Anzeichen für undichte Stellen vor, das betreffende Material nicht für den Test verwenden.
- cobas® 4800 Lysis Buffer 2 enthält die potenziell gefährliche Chemikalie Guanidinthiocyanat. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit Reagenzien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen, um Verätzungen zu vermeiden.
- cobas® HBV, cobas® 4800 Sample Preparation Kit 2 und cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 enthalten Natriumazid als Konservierungsmittel. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit Reagenzien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen, um Verätzungen zu vermeiden. Verschüttete Reagenzien vor dem Aufwischen zunächst mit Wasser verdünnen.
- cobas® 4800 Lysis Buffer 2 enthält Guanidinthiocyanat und darf nicht in Kontakt mit Natriumhypochloritlösung (Haushaltsbleiche) gebracht werden. Dieses Gemisch kann ein hochgiftiges Gas erzeugen.

Kontamination

- Um Kontaminationen zu vermeiden, müssen Laborhandschuhe getragen und zwischen der Handhabung von Proben und cobas® HBV-Reagenzien 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.

Handhabung

- 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.

Entsorgung

- **cobas® HBV**, **cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2** und **cobas® 4800 System Specimen Diluent 2** enthalten Natriumazid (siehe „**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

- **cobas® 4800 Lysis Buffer 2** 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® x 480 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.*

Alle Proben bei den angegebenen Temperaturen lagern.

Erhöhte Umgebungstemperaturen wirken sich auf die Probenstabilität aus.

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

Probenentnahme

Das Blut ist in SST™ Serumentrennröhrchen, BD Vacutainer® PPT™ Plasmavorbereitungsröhrchen für molekulare diagnostische Tests oder in sterilen Röhrchen mit EDTA als Antikoagulans zu sammeln.

Hinweis: *Die Anweisungen des Röhrchenherstellers zur Serum-/Plasmavorbereitung sind zu beachten.*

Transport, Lagerung und Haltbarkeit von Proben

- Vollblut, das in SST™ Serumentrennröhrchen, BD Vacutainer® PPT™ Plasmavorbereitungsröhrchen für molekulare diagnostische Tests oder in sterilen Röhrchen mit EDTA als Antikoagulans gesammelt wurde, kann vor der Vorbereitung des Plasmas bzw. Serums und den nachfolgenden Tests bei 2 °C bis 25 °C maximal 24 Stunden lang gelagert und transportiert werden.
- Plasma-/Serumproben können nach der Abtrennung in Sekundärrohrchen bei 2 °C bis 30 °C maximal 24 Stunden, bei 2 °C bis 8 °C maximal 72 Stunden oder bei ≤ -18 °C maximal 6 Wochen lang gelagert werden. Abgetrennte Plasma-/Serumproben in Sekundärrohrchen dürfen bei Lagerung bei ≤ -18 °C bis zu dreimal eingefroren und wieder aufgetaut werden.
- Wenn Proben versandt werden sollen, sind sie gemäß den geltenden nationalen und internationalen Vorschriften für den Transport von Proben und Krankheitserregern zu verpacken und zu beschriften.

Gebrauchsanleitung

Durchführung des Tests

Probenverarbeitungsvolumen

Das Probenverarbeitungsvolumen des **cobas®** HBV-Tests beträgt standardmäßig 400 µl. Für Proben mit einem geringeren Volumen kann ein Probenverarbeitungsvolumen von 200 µl gewählt werden. In diesem Fall muss jedoch **cobas®** 4800 System Specimen Diluent 2 als zusätzliches Reagenz in das System geladen werden. Der Anwender wird vom Software-assistenten dazu aufgefordert, wenn bei der Erstellung der Arbeitsliste verdünntes Serum oder Plasma („Diluted serum or plasma“) als Probenmaterial ausgewählt wurde.

Abbildung 1: Arbeitsablauf für den **cobas®** HBV-Test

1	System einschalten.
2	Wartung des Instruments durchführen.
3	Proben und Reagenzien aus der Lagerung nehmen.
4	Lauf starten.
5	Parameterkarten einlesen.
6	Proben laden.
7	Mit LIS: Arbeitsliste bestätigen. Ohne LIS: Arbeitsliste erstellen.
8	Verbrauchsmaterialien (Präparationsplatte, Mikrotiterplatte, Tip-Racks) laden.
9	Reagenzien laden.
10	Probenaufarbeitungslauf starten.
11	Mikrotiterplatte entnehmen und verschließen.
12	Mikrotiterplatte in den Analyzer laden.
13	Proben, verbrauchte Reagenzien und Präparationsplatte entnehmen.
14	Ergebnisse überprüfen.
15	Mit LIS: Ergebnisse an LIS übertragen.
16	Analyzer leeren.

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

Umfang eines Laufs

Die generischen Reagenzien für die Probenvorbereitung (**cobas®** 4800 System Sample Preparation Kit 2, **cobas®** 4800 System Lysis Kit 2 und **cobas®** 4800 System Wash Buffer Kit) stehen jeweils in zwei Kitgrößen zur Verfügung, die für 10 Läufe mit bis zu 24 bzw. 96 Proben ausreichen (zu analysierende Kontrollen und Proben eingerechnet). Der **cobas®** HBV-Test ist in einer Kitgröße erhältlich, die einschließlich Kontrollen und Proben zum Testen von bis zu 120 (10 × 12) Proben ausreichend ist. Das **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 Control Kit ist in einer Kitgröße erhältlich und mit allen Laufkonfigurationen kompatibel. In jedem Batch müssen eine niedrig positive HBV/HCV/HIV-1-Kontrolle, eine hoch positive HBV/HCV/HIV-1-Kontrolle und eine Negativkontrolle mitgeführt werden. Für einen einzelnen Analyselauf beträgt die zulässige Höchstbelastung 93 Proben und 3 Kontrollen.

In Abbildung 1 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt.

Hinweis: Um einen optimalen Gebrauch der Reagenzien zu gewährleisten, können die generischen Reagenzien für die Probenvorbereitung für einen Lauf mit insgesamt 1 bis 21 Proben (Kitgröße 10 × 24 Tests) oder 1 bis 93 Proben (Kitgröße 10 × 96 Tests) verwendet werden. Die verschiedenen Größen des cobas® 4800 System Wash Buffer Kit, cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 und cobas® 4800 System Lysis Kit 2 können jedoch nicht miteinander kombiniert werden. Wenn beispielsweise zu Beginn des Laufs eine Waschpuffer-Reagenzflasche für 96 Tests gescannt wird, müssen auch die für 96 Tests vorgesehenen Reagenzien aus dem anderen Reagenz-Kit für die Probenaufbereitung verwendet werden.

Arbeitsablauf

Der vollständige Arbeitsablauf des cobas® HBV-Tests wird mit Hilfe 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. Ein Mixed Batching von cobas® HBV zusammen mit anderen Tests ist nicht möglich. Detaillierte Informationen sind der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems zu entnehmen.

1. Das System gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems starten.
2. Die Wartungsarbeiten gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems durchführen.
3. Alle benötigten Reagenzien und Verbrauchsmaterialien bereitstellen. Mit Ausnahme von HBV MMX R2 und MMX R1 müssen alle Reagenzien vor dem Einsetzen in das cobas® x 480 instrument auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Reagenzien HBV MMX R2 und MMX R1 können direkt aus der Kühlung (bei 2–8 °C) genommen und verwendet werden, da diese Komponenten bis zum Gebrauch im Verfahren auf dem cobas® x 480 instrument Raumtemperatur erreichen.

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 zuvor verwendete Reagenzien oder Reagenz-Reservoirs zurück.

4. Einen neuen Lauf starten und den Arbeitsablauf HBV auswählen.
5. Die Anweisungen des Softwareassistenten beachten und den Barcode auf den Parameterkarten für die Kontrollbereiche und die Kalibrierkoeffizienten einlesen.

Hinweis: Es müssen Parameterkarten von nicht abgelaufenen Reagenzien eingelesen werden. Das Verfallsdatum der Reagenzien auf den Parameterkarten wird von der Software nicht überprüft. Daher muss vor dem Einlesen des entsprechenden Barcodes das auf der Parameterkarte oder auf den Reagenzkits aufgedruckte Verfallsdatum überprüft werden.

6. Die Proben laden. Es können Primär- oder Sekundärröhrchen geladen werden; das Mindestprobenvolumen hängt von Typ und Größe des Röhrchens ab. Detaillierte Informationen sind dem Abschnitt „Kompatible Probenröhrchen“ zu entnehmen.
7. Die Arbeitsliste erstellen. 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. Bei der Auswahl der Ergebnisausgabe „HBV“ auswählen.
 - 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. Bei der Auswahl der Ergebnisausgabe „HBV“ auswählen.
 - Über das LIS der Einrichtung.

Detaillierte Informationen sind der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems zu entnehmen. Bei der Auswahl der Ergebnisausgabe „HBV“ markieren. Proben laden und wie erforderlich Arbeitsliste definieren/auswählen oder das LIS verwenden.

8. Die Verbrauchsmaterialien gemäß den Anweisungen des Softwareassistenten laden. Keine einzelnen Spitzen in ein teilweise bestücktes Tip-Rack 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.
9. Die Reagenzien laden.

Die Reagenzien für die Probenvorbereitung 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 Probenvorbereitung 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 von LYS 2 oder 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 der Zeitgeber 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 oder kräftig schütteln.*

10. Die Reagenzfläschchen für Amplifikation/Detektion (HBV MMX R2, MMX R1 und DNA QS), die Kontrollfläschchen [HBV/HCV/HIV-1 L(+)C, HBV/HCV/HIV-1 H(+)C und (-) C] und die generischen Reagenzfläschchen (je nach Bedarf P2 oder SD2) direkt in den Reagenz-Carrier laden.

Hinweis: *Um unnötige Laufabbrüche und Kontaminationen zu vermeiden, muss gegen die Reagenzfläschchen geklopft werden, um die Bildung von Blasen bzw. Flüssigkeitsfilmen zu vermeiden. Beim Öffnen der Kontrollen mit den am nächsten positionierten Kontrollen beginnen (von Position 24 bis 1). Nach der Handhabung der Positivkontrollen die Laborhandschuhe wechseln.*

11. Den Probenvorbereitungslauf starten. 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 die 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.
12. Nach dem Entladen der Mikrotiterplatte sind die Anweisungen zum Versiegeln und Überführen der Platte in den cobas® z 480 analyzer in der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems zu beachten.
13. Die Mikrotiterplatte in den Analyzer laden und den Amplifikations-/Detektionslauf gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems 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 40 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.*

14. Proben, gebrauchte Reagenzien und Mikrotiterplatten gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems entfernen.

15. Nach Abschluss des Amplifikations-/Detektionslaufs die in der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems beschriebenen Anweisungen zum Überprüfen und Akzeptieren der Ergebnisse beachten.
16. Beim Arbeiten mit einem LIS die Ergebnisse an das LIS übertragen.
17. Zum Entladen der Mikrotiterplatte aus dem cobas® z 480 analyzer die Anweisungen in der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems beachten.

Ergebnisse

Das cobas® 4800 System dient zur automatischen Bestimmung der HBV-DNA-Konzentration in Proben und Kontrollen. Die HBV-DNA-Konzentration wird in internationalen Einheiten pro Milliliter (IE/ml) angegeben.

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse

- Mit jedem Batch werden eine Negativkontrolle (-) C sowie zwei Positivkontrollen (eine niedrig positive – HBV/HCV/HIV-1 L(+)C und eine hoch positive – HBV/HCV/HIV-1 H(+)C) mitgeführt.
- Die Batch-Gültigkeit kann in der cobas® 4800 software und/oder im Bericht überprüft werden.
- Die cobas® 4800 software markiert Ergebnisse bei ausgefallenen Negativ- und Positivkontrollen automatisch als ungültig.

Interpretation der Kontrollergebnisse

Tabelle 1: Interpretation der Kontrollergebnisse für Negativ- und Positivkontrollen

Negativkontrolle	Ergebnis	Interpretation
(-) C	Target Not Detected	Kontrolle ist gültig. HBV-DNA nicht nachgewiesen.
	Invalid	Ungültiges Ergebnis oder der errechnete Titer für die Negativkontrolle ist nicht negativ.
Positivkontrolle	Ergebnis	Interpretation
HBV/HCV/HIV-1 L(+)C	Titer	Kontrolle ist gültig. Der berechnete Titer liegt im Kontrollbereich.
	Invalid	Ungültiges Ergebnis oder der errechnete Titerwert für die niedrig positive Kontrolle liegt nicht im Sollbereich.
HBV/HCV/HIV-1 H(+)C	Titer	Kontrolle ist gültig. Der berechnete Titer liegt im Kontrollbereich.
	Invalid	Ungültiges Ergebnis oder der errechnete Titerwert für die hoch positive Kontrolle liegt nicht im Sollbereich.

Interpretation der Ergebnisse

Hinweis: Die gesamte Assay- und Batch-Validierung wird von der cobas® 4800 software gesteuert.

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

Bei einem gültigen Batch werden die Probenergebnisse wie in Tabelle 2 dargestellt interpretiert.

Tabelle 2: Interpretation der Ergebnisse für die einzelnen Zielsequenzen

cobas® HBV	Angabe und Interpretation der Ergebnisse
Target Not Detected	HBV-DNA nicht nachgewiesen. Ergebnisse als „HBV nicht nachgewiesen“ angeben.
< Titer Min	Der errechnete Titer liegt unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze des Tests. Ergebnisse als „HBV nachgewiesen, unter (Titer min)“ angeben. Titer min = 1,00E+01 IE/ml (400 µl und 200 µl)
Titer	Der errechnete Titer liegt innerhalb des linearen Bereichs des Tests, d. h. er ist größer oder gleich Titer min und kleiner oder gleich Titer max. Ergebnisse als „(Titer) von HBV nachgewiesen“ angeben.
> Titer Max ^a	Der errechnete Titer liegt über der oberen Quantifizierungsgrenze des Tests. Ergebnisse als „HBV nachgewiesen, über (Titer max)“ angeben. Titer max = 1,00E+09 IE/ml (400 µl und 200 µl)

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

Liste der Ergebnis-Flags

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

Tabelle 3: Liste der Flags

Flag-Code	Beschreibung	Empfohlene Maßnahme
R4800	Die Zielsequenz ist aufgrund eines Berechnungsfehlers ungültig.	Die Zielsequenz ist aufgrund eines Berechnungsfehlers ungültig. 1. Die Probe erneut analysieren. 2. Wenn das Problem weiterhin besteht, den Roche Kundendienst verständigen.
R4801	Der Quantifizierungsstandard ist ungültig.	Der Quantifizierungsstandard ist für eine Probe ungültig. 1. Die Probe erneut analysieren. 2. Wenn das Problem weiterhin besteht, den Roche Kundendienst verständigen.
R4802	Eine externe Kontrolle ist ungültig.	Eine externe Kontrolle ist ungültig. ^a 1. Den gesamten Lauf mit frischen Reagenzien wiederholen. 2. Wenn das Problem weiterhin besteht, den Roche Kundendienst verständigen.
R4803	Der Quantifizierungsstandard ist ungültig.	Der Quantifizierungsstandard ist für eine externe Kontrolle ungültig. 1. Den gesamten Lauf mit frischen Reagenzien wiederholen. 2. Wenn das Problem weiterhin besteht, den Roche Kundendienst verständigen.
R4804	Die externe Kontrolle liegt außerhalb des zulässigen Bereichs.	Die externe Kontrolle liegt außerhalb des zulässigen Bereichs. ^b 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 in der Gebrauchsanweisung verarbeitet wurden. 1. Die Probe auf Gerinnsel untersuchen. 2. Die Probe erneut analysieren.
X4	Fehler: Es ist ein Pipettierfehler aufgetreten. Die Probe wurde nicht verarbeitet.	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.

^a Dieses Proben-Flag tritt auf, wenn eine externe Kontrolle im Lauf ein ungültiges Ergebnis hat.

^b Dieses Flag gilt für alle Szenarien, in denen die externe Kontrolle ungültig ist (Bestimmung der Zielsequenz oder Titer).

Hinweis: *Beschreibungen aller System-Flags sind der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems zu entnehmen.*

Verfahrenseinschränkungen

1. Der **cobas**® HBV-Test ist ausschließlich für den Gebrauch mit dem **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, **cobas**® 4800 System Sample Preparation Kit 2, **cobas**® 4800 System Lysis Kit 2, **cobas**® 4800 System Wash Buffer Kit und **cobas**® 4800 System Specimen Diluent 2 validiert.
2. Zuverlässige Ergebnisse sind nur bei Anwendung sachgemäßer Verfahren für Entnahme, Transport, Lagerung und Bearbeitung der Proben gewährleistet. Die in dieser vorliegenden Gebrauchsanweisung (Packungsbeilage) und in der Benutzerunterstützung des **cobas**® 4800 Systems beschriebene Vorgehensweise ist zu befolgen.
3. Dieser Test wurde ausschließlich für die Verwendung mit EDTA-Plasma und Serum validiert. Wenn andere Probenmaterialien getestet werden, können falsche Ergebnisse erzielt werden.
4. Die HBV-DNA-Quantifizierung hängt von der Anzahl der in der Probe enthaltenen Viruspartikel ab und kann durch das Probenentnahmeverfahren, patientenbezogene Faktoren (d. h. Alter, Vorhandensein von Symptomen) und/oder das Infektionsstadium beeinflusst werden.
5. Mutationen in den hochkonservierten Regionen des viralen Genoms, das durch den **cobas**® HBV-Test abgedeckt wird, treten zwar selten auf, können jedoch die Primer- und/oder Sondenbindung beeinträchtigen und dadurch zur Unterquantifizierung oder Nichterkennung des Virus führen.
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**® HBV-Master-Mix ermöglicht eine selektive Amplifikation der Ziel-Nukleinsäure; es ist jedoch 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. Außerdem sollten Benutzer stets die eigenen spezifischen Strategien und Verfahren beachten.
11. Kreuzkontaminationen können zu falsch-positiven Ergebnissen führen. In einer nicht-klinischen Studie lag die Kreuzkontaminationsrate von Probe zu Probe mit dem **cobas**® HBV-Test bei 0,0 % (bei einem einseitigen 95-%-Konfidenzintervall von 1,3 %). Eine Kreuzkontamination von Lauf zu Lauf wurde nicht beobachtet.
12. Der **cobas**® HBV-Test ist nicht als HBV-Screeningtest für Blut oder Blutprodukte oder als diagnostischer Test zur Bestätigung einer HBV-Infektion vorgesehen.

Nichtklinische Leistungsmerkmale

Wichtigste Leistungsmerkmale

Nachweisgrenze (LoD)

Internationaler WHO-Standard

Die Nachweisgrenze des **cobas**® HBV-Tests wurde durch Analyse von Reihenverdünnungen des zweiten internationalen WHO-Standards für HBV-DNA für auf Nukleinsäure-Amplifikationstechniken basierende Tests (zweiter WHO International Standard) des Genotyps A (vom NIBSC bereitgestellt) in HBV-negativem EDTA-Plasma oder Serum mit Probenverarbeitungsvolumina von 400 µl und 200 µl bestimmt. Panels mit sechs Konzentrationen plus Negativprobe wurden mit drei Chargen von **cobas**® HBV-Reagenzien an mehreren Tagen mit mehreren Läufen, Bedienern und Instrumenten getestet.

Die Ergebnisse für EDTA-Plasma und Serum aus beiden Probenverarbeitungsvolumina sind in Tabelle 4 bis Tabelle 7 dargestellt. Die Messungen ergaben, dass bei einem Probenverarbeitungsvolumen von 400 µl mit dem **cobas**® HBV-Test HBV-DNA in einer Konzentration von 4,4 IE/ml in EDTA-Plasma und 2,8 IE/ml in Serum mit einer mittels PROBIT ermittelten Trefferquote von ≥ 95 % nachgewiesen werden kann. Für das Probenverarbeitungsvolumen von 200 µl betragen diese Konzentrationen bei derselben PROBIT-Trefferquote von ≥ 95 % 7,6 IE/ml in EDTA-Plasma und 5,5 IE/ml in Serum.

Tabelle 4: Nachweisgrenze in EDTA-Plasma (400 µl)

Ausgangstiterkonzentration (HBV-DNA IE/ml)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl positiver Replikate	Trefferquote
25,0	126	126	100,0 %
15,0	126	126	100,0 %
10,0	126	126	100,0 %
5,0	126	122	96,8 %
2,0	125	94	75,2 %
0,5	126	38	30,2 %
0,0	36	0	0,0 %
Nachweisgrenze gemäß PROBIT bei 95 % Trefferquote	4,4 IE/ml 95-%-Konfidenzintervall: 3,6 – 5,7 IE/ml		

Tabelle 5: Nachweisgrenze in Serum (400 µl)

Ausgangstiterkonzentration (HBV-DNA IE/ml)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl positiver Replikate	Trefferquote
25,0	125	125	100,0 %
15,0	126	126	100,0 %
10,0	126	126	100,0 %
5,0	126	126	100,0 %
2,0	126	109	86,5 %
0,5	126	54	42,9 %
0,0	36	0	0,0 %
Nachweisgrenze gemäß PROBIT bei 95 % Trefferquote	2,8 IE/ml 95-%-Konfidenzintervall: 2,3 – 3,8 IE/ml		

Tabelle 6: Nachweisgrenze in EDTA-Plasma (200 µl)

Ausgangstiterkonzentration (HBV-DNA IE/ml)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl positiver Replikate	Trefferquote
25,0	126	126	100,0 %
15,0	126	125	99,2 %
10,0	126	125	99,2 %
5,0	126	109	86,5 %
2,0	126	71	56,4 %
0,5	126	18	14,3 %
0,0	36	0	0,0 %
Nachweisgrenze gemäß PROBIT bei 95 % Trefferquote	7,6 IE/ml 95-%-Konfidenzintervall: 6,3-9,6 IE/ml		

Tabelle 7: Nachweisgrenze in Serum (200 µl)

Ausgangstiterkonzentration (HBV-DNA IE/ml)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl positiver Replikate	Trefferquote
25,0	126	126	100,0 %
15,0	126	126	100,0 %
10,0	126	126	100,0 %
5,0	126	115	91,3 %
2,0	126	90	71,4 %
0,5	126	26	20,6 %
0,0	36	0	0,0 %
Nachweisgrenze gemäß PROBIT bei 95 % Trefferquote	5,5 IE/ml 95-%-Konfidenzintervall: 4,5 – 7,0 IE/ml		

Linearer Bereich

Die Linearität des **cobas**® HBV-Tests wurde durch die Analyse einer Verdünnungsreihe bestimmt, die aus ≥ 14 Panel-Proben des vorherrschenden HBV-Genotyps (GT A) bestand und den gesamten linearen Bereich des Assays abdeckte. Panelproben mit hohem Titer wurden aus einer Lambda-DNA-Stammlösung mit hohem Titer hergestellt, während Panelproben mit niedrigem Titer aus klinischen Proben (KP) mit hohem Titer hergestellt wurden. Das Linearitäts-Panel war auf eine Titerüberlappung von ca. $2 \log_{10}$ zwischen den beiden Materialquellen ausgelegt.

Bei einem Probenverarbeitungsvolumen von $400 \mu\text{l}$ ist der **cobas**® HBV-Test für EDTA-Plasma und Serum im Bereich von $10,0 \text{ IE/ml}$ bis $1,0\text{E}+09 \text{ IE/ml}$ linear und zeigt eine maximale Abweichung von der nichtlinearen Regression von $\leq \pm 0,06 \log_{10}$. Die Genauigkeit des Tests lag über den gesamten linearen Bereich innerhalb von $\pm 0,08 \log_{10}$ für EDTA-Plasma und $\pm 0,12 \log_{10}$ für Serum.

Bei einem Probenverarbeitungsvolumen von $200 \mu\text{l}$ ist der **cobas**® HBV-Test für EDTA-Plasma und Serum im Bereich von $10,0 \text{ IE/ml}$ bis $1,0\text{E}+09 \text{ IE/ml}$ linear und zeigt eine maximale Abweichung von der nichtlinearen Regression von $\leq \pm 0,05 \log_{10}$. Die Genauigkeit des Tests lag über den gesamten linearen Bereich innerhalb von $\pm 0,08 \log_{10}$ für EDTA-Plasma und $\pm 0,16 \log_{10}$ für Serum.

Repräsentative Ergebnisse siehe Abbildung 2 bis Abbildung 5.

Abbildung 2: Linearität bei EDTA-Plasma ($400 \mu\text{l}$)

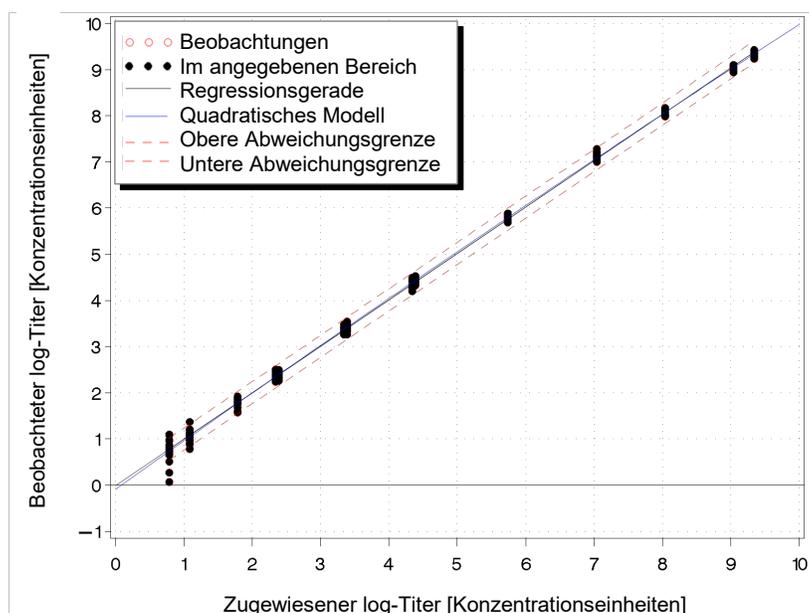


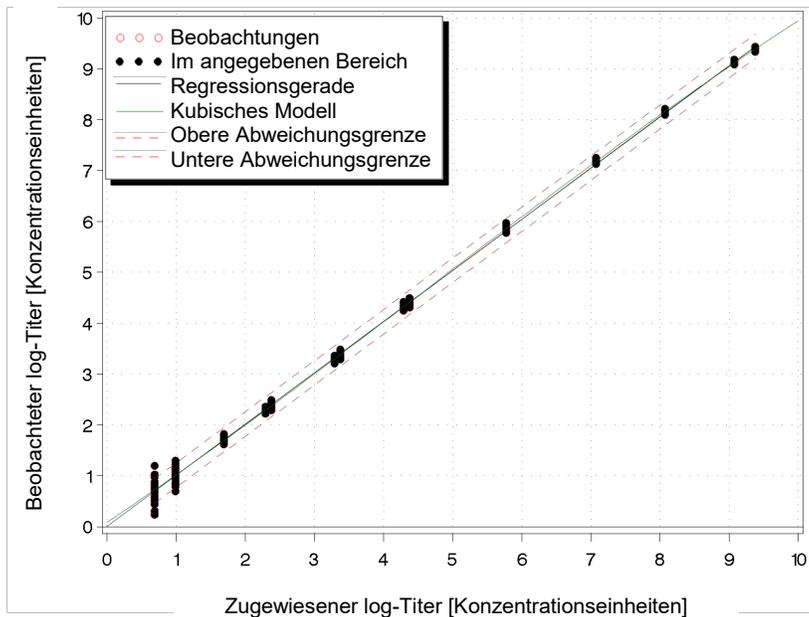
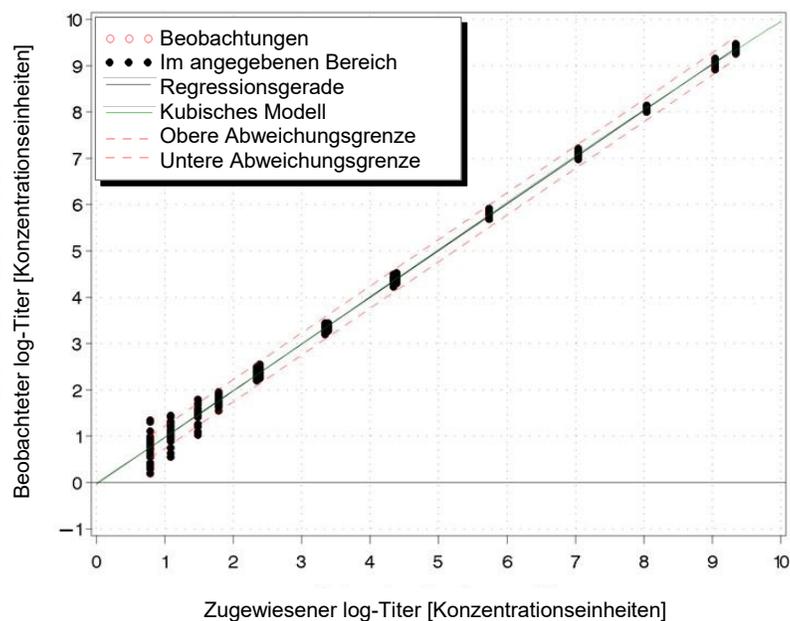
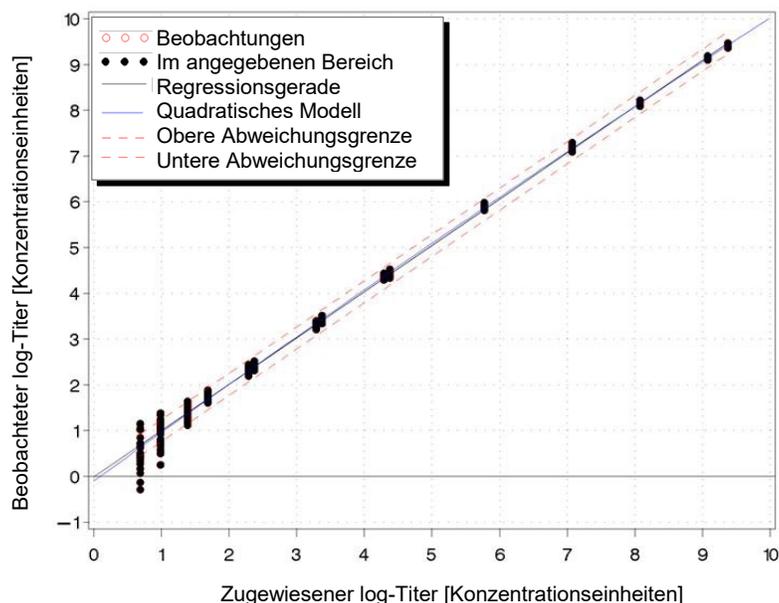
Abbildung 3: Linearität bei Serum (400 µl)**Abbildung 4:** Linearität bei EDTA-Plasma (200 µl)

Abbildung 5: Linearität bei Serum (200 µl)



Laborinterne Präzision

Zur Bestimmung der Präzision des **cobas**® HBV-Tests wurden Reihenverdünnungen von klinischen Proben (KP) des HBV-Genotyps (GT A) und Lambda-Phagen-HBV-DNA-Stammlösung (Lambda-DNA) mit hohem Titer in HBV-negativem EDTA-Plasma und Serum analysiert. Dabei wurden an 12 Tagen unter Verwendung von drei Instrumenten und drei Bedienern 7 Verdünnungsstufen mit 72 Replikaten für jede Verdünnung, Matrix und jedes Probenverarbeitungsvolumen über drei Chargen von **cobas**® HBV-Testreagenzien getestet. Alle Proben durchliefen das gesamte **cobas**® HBV-Testverfahren auf dem **cobas**® 4800 System. Die hier angegebene Präzision spiegelt daher alle Aspekte des Testverfahrens wider. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 bis Tabelle 11 zusammengefasst.

Der **cobas**® HBV-Test zeigte für drei getestete Reagenzchargen und die beiden Probenverarbeitungsvolumina 200 µl und 400 µl eine hohe Präzision über den Konzentrationsbereich von 2,5E+01 IE/ml bis 1,0E+09 IE/ml.

Tabelle 8: Laborinterne Präzision des **cobas**® HBV-Tests (EDTA-Plasmaproben – 400 µl Probenverarbeitungsvolumen)*

Nennkonzentration (IE/ml)	Zugewiesene Konzentration (IE/ml)	Ausgangsmaterial	EDTA-Plasma			
			Charge 1	Charge 2	Charge 3	Alle Chargen
			SD	SD	SD	SD gepoolt
1,0E+09	1,10E+09	Lambda-DNA	0,07	0,08	0,05	0,07
1,0E+07	1,10E+07	Lambda-DNA	0,05	0,05	0,05	0,05
5,0E+05	5,49E+05	Lambda-DNA	0,06	0,04	0,05	0,05
2,0E+04	2,44E+04	KP	0,06	0,05	0,05	0,05
2,0E+03	2,44E+03	KP	0,08	0,06	0,06	0,07
2,0E+02	2,44E+02	KP	0,06	0,07	0,06	0,06
2,5E+01	3,05E+01	KP	0,14	0,13	0,09	0,12

* Titerdaten werden als log-normalverteilt betrachtet und nach der \log_{10} -Transformation analysiert. In den Spalten zur Standardabweichung (SD) sind die log-transformierten Gesamttiter für die drei Reagenzchargen angegeben.

Tabelle 9: Laborinterne Präzision des cobas® HBV-Tests (Serumproben – 400 µl Probenverarbeitungsvolumen)*

Nennkonzentration (IE/ml)	Zugewiesene Konzentration (IE/ml)	Ausgangsmaterial	Serum			
			Charge 1	Charge 2	Charge 3	Alle Chargen
			SD	SD	SD	SD gepoolt
1,0E+09	1,19E+09	Lambda-DNA	0,04	0,04	0,03	0,04
1,0E+07	1,19E+07	Lambda-DNA	0,05	0,05	0,04	0,05
5,0E+05	5,93E+05	Lambda-DNA	0,03	0,04	0,03	0,03
2,0E+04	1,95E+04	KP	0,04	0,03	0,03	0,03
2,0E+03	1,95E+03	KP	0,03	0,02	0,03	0,03
2,0E+02	1,95E+02	KP	0,05	0,04	0,03	0,04
2,5E+01	2,44E+01	KP	0,16	0,08	0,14	0,13

* Titerdaten werden als log-normalverteilt betrachtet und nach der \log_{10} -Transformation analysiert. In den Spalten zur Standardabweichung (SD) sind die log-transformierten Gesamttiter für die drei Reagenzchargen angegeben.

Tabelle 10: Laborinterne Präzision des cobas® HBV-Tests (EDTA-Plasma – 200 µl Probenverarbeitungsvolumen)*

Nennkonzentration (IE/ml)	Zugewiesene Konzentration (IE/ml)	Ausgangsmaterial	EDTA-Plasma			
			Charge 1	Charge 2	Charge 3	Alle Chargen
			SD	SD	SD	SD gepoolt
1,0E+09	1,10E+09	Lambda-DNA	0,04	0,06	0,04	0,05
1,0E+07	1,10E+07	Lambda-DNA	0,04	0,07	0,05	0,05
5,0E+05	5,49E+05	Lambda-DNA	0,03	0,04	0,04	0,04
2,0E+04	2,44E+04	KP	0,04	0,05	0,06	0,05
2,0E+03	2,44E+03	KP	0,05	0,07	0,05	0,06
2,0E+02	2,44E+02	KP	0,05	0,07	0,04	0,06
2,5E+01	3,05E+01	KP	0,30	0,14	0,22	0,23

* Titerdaten werden als log-normalverteilt betrachtet und nach der \log_{10} -Transformation analysiert. In den Spalten zur Standardabweichung (SD) sind die log-transformierten Gesamttiter für die drei Reagenzchargen angegeben.

Tabelle 11: Laborinterne Präzision des cobas® HBV-Tests (Serumproben – 200 µl Probenverarbeitungsvolumen)*

Nennkonzentration (IE/ml)	Zugewiesene Konzentration (IE/ml)	Ausgangsmaterial	Serum			
			Charge 1	Charge 2	Charge 3	Alle Chargen
			SD	SD	SD	SD gepoolt
1,0E+09	1,19E+09	Lambda-DNA	0,02	0,02	0,02	0,02
1,0E+07	1,19E+07	Lambda-DNA	0,03	0,04	0,04	0,04
5,0E+05	5,93E+05	Lambda-DNA	0,02	0,03	0,04	0,03
2,0E+04	1,95E+04	KP	0,03	0,02	0,03	0,03
2,0E+03	1,95E+03	KP	0,04	0,03	0,03	0,03
2,0E+02	1,95E+02	KP	0,06	0,15	0,05	0,10
2,5E+01	2,44E+01	KP	0,14	0,18	0,15	0,16

* Titerdaten werden als log-normalverteilt betrachtet und nach der \log_{10} -Transformation analysiert. In den Spalten zur Standardabweichung (SD) sind die log-transformierten Gesamttiter für die drei Reagenzchargen angegeben.

Genotypverifizierung

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

- Verifizierung der Nachweisgrenze für die Genotypen B bis H und die vorherrschende Pre-Core-Mutante
- Verifizierung der Linearität für die Genotypen B bis H und die Pre-Core-Mutante
- Die Titerzuweisung erfolgte unter Verwendung des cobas® HBV-Tests.

Verifizierung der Nachweisgrenze für die Genotypen B bis H und die Pre-Core-Mutante

Klinische HBV-DNA-Proben für acht verschiedene Genotypen (B, C, D, E, F, G, H, Pre-Core-Mutante G1896A) wurden in EDTA-Plasma und Serum auf die für EDTA-Plasma ermittelte Nachweisgrenze des vorherrschenden Genotyps (HBV GT A) verdünnt. Diese wurde, basierend auf einer LoD-Analyse mit einer Trefferquote von 95 %, auf 5,0 IE/ml festgelegt. Die Trefferquotenanalyse wurde mit 42 Replikaten für jeden Genotyp und jede Probenmatrix durchgeführt. Diese Ergebnisse bestätigen, dass mit dem cobas® HBV-Test HBV der HBV-Genotypen B, C, D, E, F, G, H und der Pre-Core-Mutante (PC) mit einem oberen einseitigen 95-%-Konfidenzintervall, das über der erwarteten Trefferquote von 95 % liegt, in der Konzentration von 5 IE/ml nachweisen kann.

Tabelle 12: LoD-Verifizierung für die HBV-Genotypen B bis H und Pre-Core-Mutante in 400 µl EDTA-Plasma

Genotyp	Trefferquote	Oberes einseitiges 95-%-Konfidenzintervall
B	97,6 %	99,9 %
C	95,2 %	99,2 %
D	100,0 %	100,0 %
E	100,0 %	100,0 %
F	100,0 %	100,0 %
G	100,0 %	100,0 %
H	90,5 %	96,7 %
PC	100,0 %	100,0 %

Tabelle 13: LOD-Verifizierung für die HBV-Genotypen B bis H und Pre-Core-Mutante in 400 µl Serum

Genotyp	Trefferquote	Oberes einseitiges 95-%-Konfidenzintervall
B	100,0 %	100,0 %
C	100,0 %	100,0 %
D	100,0 %	100,0 %
E	100,0 %	100,0 %
F	100,0 %	100,0 %
G	100,0 %	100,0 %
H	97,6 %	99,9 %
PC	100,0 %	100,0 %

Verifizierung des linearen Bereichs für die Genotypen B bis H und die Pre-Core-Mutante

Die zur Verifizierung der Genotypenlinearität des **cobas**® HBV-Tests verwendete Verdünnungsreihe umfasst neun Panel-Proben, die den vorgesehenen linearen Bereich abdecken. Panelproben mit hohem Titer wurden aus einer Lambda-DNA-Stammlösung mit hohem Titer hergestellt, während Panelproben mit niedrigem Titer aus klinischen Proben mit hohem Titer hergestellt wurden. Das Linearitäts-Panel war auf eine Titerüberlappung von mindestens $2 \log_{10}$ zwischen den beiden Materialquellen ausgelegt. Der lineare Bereich des **cobas**® HBV-Tests reichte von der unteren Quantifizierungsgrenze (10,0 IE/ml bei einem Probenverarbeitungsvolumen von 400 µl) bis zur oberen Quantifizierungsgrenze (1,0E+09 IE/ml) und umfasste mindestens zwei medizinische Entscheidungspunkte. Es wurden 12 Replikate pro Konzentration in EDTA-Plasma getestet.

Der lineare Bereich des **cobas**® HBV-Tests wurde für alle acht Genotypen (B, C, D, E, F, G, H, Pre-Core-Mutante) verifiziert. Die maximale Abweichung zwischen der linearen Regression und der nichtlinearen Regression war kleiner oder gleich $\pm 0,08 \log_{10}$.

Spezifität

Die Spezifität des **cobas**® HBV-Tests wurde durch Analyse von HBV-negativen EDTA-Plasmaproben und Serumproben von Einzelspendern bestimmt. Es wurden 615 einzelne EDTA-Plasmaproben und 613 einzelne Serumproben (insgesamt 1228 Ergebnisse) mit drei Chargen von **cobas**® HBV-Reagenzien getestet. Alle 615 EDTA-Plasmaproben und 613 Serumproben wurden negativ auf HBV-DNA getestet. Die Spezifität des **cobas**® HBV-Tests betrug im Test-Panel in Plasma und Serum 100,0 % (mit einem einseitigen 95%-Konfidenzintervall von 99,5 %).

Analytische Spezifität

Die analytische Spezifität des **cobas**® HBV-Tests wurde durch Verdünnung eines Panels von Erregern (Tabelle 14) mit HBV-DNA-positivem und HBV-DNA-negativem EDTA-Plasma evaluiert. Die Erreger wurden negativem EDTA-Plasma zugegeben und mit und ohne HBV-DNA getestet. Der **cobas**® HBV-Test lieferte bei allen Erregerproben ohne HBV-Zielsequenz negative Ergebnisse und bei allen Erregerproben mit HBV-Zielsequenz positive Ergebnisse. Darüber hinaus lag der mittlere \log_{10} -Titer bei allen HBV-positiven Proben, die möglicherweise zu Kreuzreaktivität führende Organismen enthielten, innerhalb von $\pm 0,12 \log_{10}$ Abstand zum mittleren \log_{10} -Titer der entsprechenden zugesetzten Positivkontrolle.

Tabelle 14: Auf Kreuzreaktivität getestete Erreger

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

Analytische Spezifität – Störsubstanzen

Es wurden Proben mit erhöhten Werten von potenziellen endogenen Störsubstanzen (Triglyceride (27,9–30,1 g/l), konjugiertes Bilirubin (0,18–0,22 g/l), unkonjugiertes Bilirubin (0,19–0,2 g/l), Albumin (57,8–60,6 g/l) und Hämoglobin (1,8–2,3 g/l)) und erhöhten Human-DNA-Werten (2 mg/l) mit und ohne HBV-DNA getestet. Die getesteten Substanzen haben nachweislich keinen störenden Einfluss auf die Leistung des **cobas**® HBV-Tests. Darüber hinaus führt die Gegenwart von Markern für Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematosus (SLE), Rheumafaktor (RF) und antinukleäre Antikörper (ANA) nachweislich nicht zu Störungen.

Der mittlere \log_{10} -Titer lag bei allen HBV-positiven Proben, die potenzielle endogene Störsubstanzen und Marker von Autoimmunerkrankungen enthielten, zwischen $-0,05 \log_{10}$ und $0,07 \log_{10}$ Abstand zum mittleren \log_{10} -Titer der entsprechenden zugesetzten Positivkontrolle.

Zusätzlich wurden die in Tabelle 15 aufgeführten Wirkstoffe in dreifacher C_{\max} -Konzentration mit und ohne HBV-DNA getestet.

Tabelle 15: Wirkstoffe, die auf einen möglichen störenden Einfluss auf die quantitative Bestimmung von HBV-DNA mit dem **cobas**® HBV-Test getestet wurden

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

Keiner der potenziell störenden Wirkstoffe führte zu einer Störung der Testleistung. Der **cobas**® HBV-Test lieferte bei allen Proben ohne HBV-Zielsequenz negative Ergebnisse und bei allen Proben mit HBV-Zielsequenz positive Ergebnisse. Darüber hinaus lag der mittlere \log_{10} -Titer bei allen HBV-positiven Proben, die potenziell störende Wirkstoffe enthielten, zwischen $-0,02 \log_{10}$ und $0,03 \log_{10}$ Abstand zum mittleren \log_{10} -Titer der entsprechenden zugesetzten Positivkontrolle.

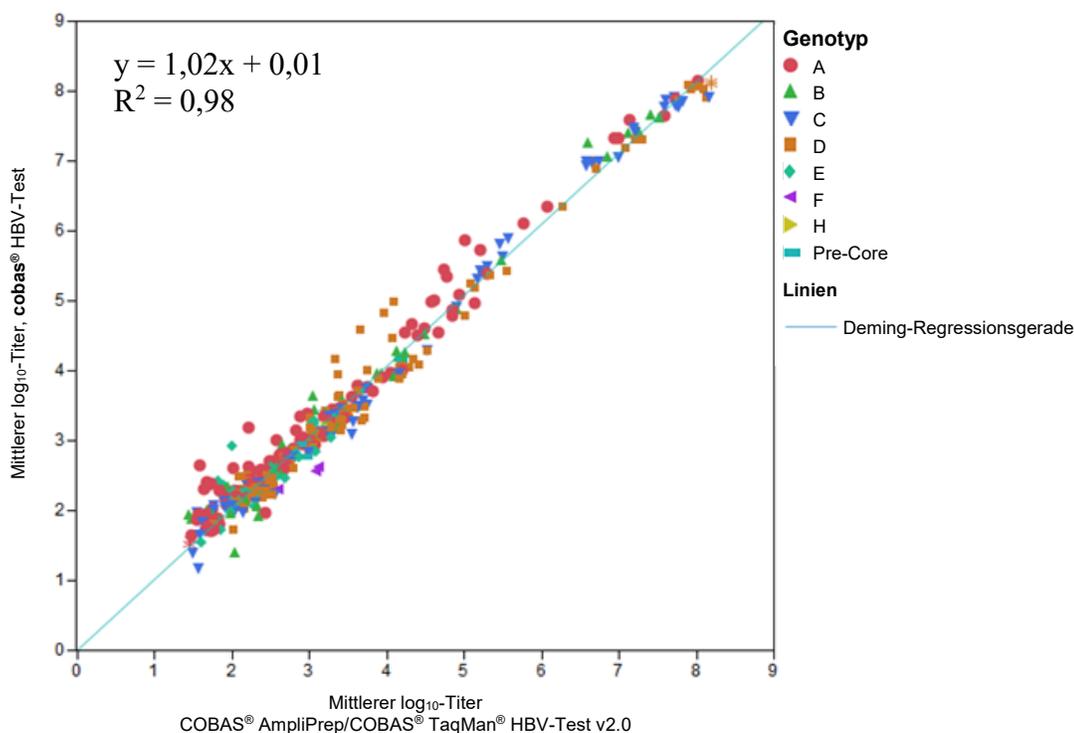
Korrelation der Methode

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

Zum Vergleich der Leistungsmerkmale des **cobas**® HBV-Tests und des **COBAS**® AmpliPrep/**COBAS**® TaqMan® HBV Quantitative Test, v2.0 (TaqMan® HBV-Test, v2.0) wurden Serum- und EDTA-Plasmaproben von HBV-infizierten Patienten analysiert. Die Ergebnisse von insgesamt 215 EDTA-Plasma- und 170 Serumproben aller in Doppelbestimmung analysierten HBV-Genotypen (außer Genotyp G) waren gültig und lagen bei beiden Tests innerhalb des Quantifizierungsbereichs. Die Deming-Regressionsanalyse wurde durchgeführt. Die mittlere Titerabweichung der mit den beiden Tests getesteten Proben betrug $0,06 \log_{10}$ (95%-Konfidenzintervall: 0,04; 0,09).

Die Ergebnisse der Deming-Regression sind in Abbildung 6 dargestellt. Die einzelnen Genotypen sind in unterschiedlichen Farben dargestellt.

Abbildung 6: Regressionsanalyse des **cobas**® HBV-Tests im Vergleich zum TaqMan® HBV-Test, v2.0; EDTA-Plasma- und Serumproben

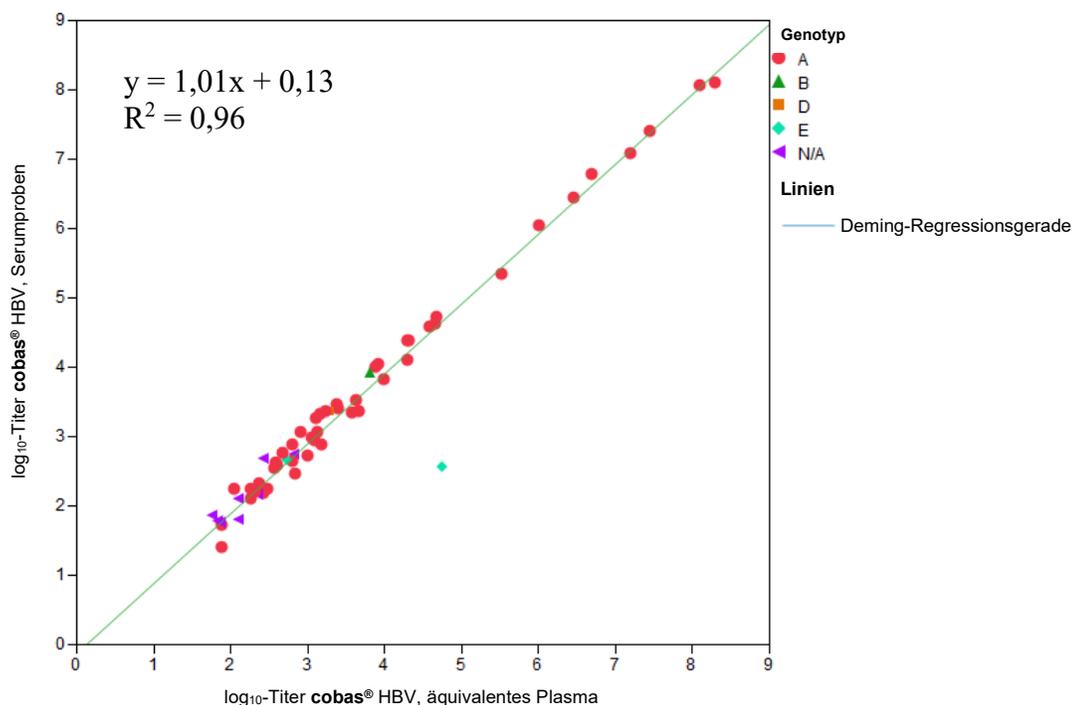


Äquivalenzerhebung: EDTA-Plasma gegen Serum

Es wurden 119 gepaarte EDTA-Plasma- und Serumproben in Bezug auf deren Gleichwertigkeit als Ausgangsmaterial hin analysiert. Von diesen gepaarten Proben waren 59 HBV-positiv. Die HBV-positiven Proben deckten die Genotypen A, B, D und E über den gesamten linearen Bereich ab.

Die mittlere Titerabweichung der gepaarten EDTA-Plasma- und Serumproben betrug $-0,10 \log_{10}$ (95-%-Konfidenzintervall: $-0,18; -0,01$) (Abbildung 7).

Abbildung 7: Matrixgleichwertigkeit von EDTA-Plasma und Serum



Gesamtsystemausfall

Zur Ermittlung der Gesamtsystemausfall-Rate des **cobas**® HBV-Tests wurden 100 Replikate von EDTA-Plasma getestet, die mit der HBV-Zielsequenz versetzt wurden. Diese Proben wurden mit einer Zielsequenzkonzentration von ca. der 3fachen Nachweisgrenze (15,0 IE/ml) getestet.

Die Studie ergab, dass alle Replikate gültig und HBV-positiv waren, was einer Gesamtsystemausfall-Rate von 0,0 % entspricht. Das exakte zweiseitige 95-%-Konfidenzintervall betrug 0,0 % für die Untergrenze und 3,6 % für die Obergrenze [0,0 %: 3,6 %].

Kreuzkontamination

Zur Ermittlung der Kreuzkontaminationsrate des **cobas**® HBV-Tests wurden 230 Replikate von HBV-negativen EDTA-Plasmaproben sowie 235 Replikate von Proben mit hohem HBV-Titer von $1,4E+09$ IE/ml getestet. Es wurden insgesamt fünf Läufe mit Positiv- und Negativproben in Schachbrettanordnung durchgeführt.

Alle 230 Replikate der negativen Proben waren gültig und negativ, was bei einem einseitigen 95-%-Konfidenzintervall von 1,3 % einer Kreuzkontaminationsrate von 0,0 % entspricht.

Weitere Informationen

Wichtigste Leistungsmerkmale des Assays

Probenmaterial	EDTA-Plasma, Serum	
Probenverarbeitungsvolumen	400 µl oder 200 µl	
Analytische Sensitivität	EDTA-Plasma: 4,4 IE/ml (400 µl) 7,6 IE/ml (200 µl)	Serum: 2,8 IE/ml (400 µl) 5,5 IE/ml (200 µl)
Linearer Bereich	400 µl: 10,0 IE/ml bis 1,0E+09 IE/ml 200 µl: 10,0 IE/ml bis 1,0E+09 IE/ml	
Spezifität	100,0 % (einseitiges 95-%-Konfidenzintervall: 99,5 %)	
Nachweisbare Genotypen	HBV-Genotypen A bis H und Pre-Core-Mutante G1896A	

Symbole

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

Tabelle 16: Symbole zur Kennzeichnung von Roche PCR-Diagnostikprodukten

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

Technischer Support

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

Hersteller

Tabelle 17: Hersteller



Hergestellt in den USA

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

Hergestellt in den USA

Marken und Patente

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

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Literatur

1. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol.* 2004; 38:S158-S168.
2. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep.* 2008;57:1-20.
3. Hu KQ. Hepatitis B virus (HBV) infection in Asian and Pacific Islander Americans (APIAs): how can we do better for this special population? *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1824-1833.
4. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 2008;359:1486-1500.
5. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B infection and long-term outcomes under treatment. *Liver Int.* 2009;29Suppl 1:100-107.
6. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48:335-352.
7. Buy DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1652-1656.
8. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serologic and virologic markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2:553-562.
9. Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;135:1192-1199.
10. Tong MJ, Hsien C, Song JJ, et al. Factors associated with progression to hepatocellular carcinoma and to death from liver complications in patients with HBsAg-positive cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1337-1346.
11. Belonia EA, Costa J, Gareen IF, et al. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med.* 2009; 150:104-110.
12. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene.* 1990;93:125-128.
13. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Bio/Technology.* 1992;10:413-417.
14. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Research.* 1996; 6: 986-994.
15. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al.; WHO Collaborative Study Group. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang.* 2001;80:63-71.
16. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology.* 2008;134:405-415.
17. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature.* 1995;373:487-493.
18. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell.* 1995;80:869-878.

19. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.

Dokumentversion

Dokumentversionsübersicht

Doc Rev. 7.0
02/2024

Die Gefahrenhinweise für Lysis Kit 2 wurden aktualisiert.

Die Symbolbezeichnungen auf der Symbolseite wurden im Zuge der Harmonisierung aktualisiert.

Der Abschnitt **Technischer Support** wurde hinzugefügt.

Die Angaben zum Hersteller wurden aktualisiert.

Der Abschnitt **Marken und Patente** einschließlich des darin enthaltenen Links wurde aktualisiert.

Es wurde die Angabe hinzugefügt, wo das Produkt hergestellt wurde.

Die Marke **cobas®** wurde aktualisiert.

Das Symbol „Rx Only“ wurde hinzugefügt.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort.