

cobas[®] HIV-1/HIV-2 Qualitative

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

In-vitro-Diagnostikum

cobas[®] HIV-1/HIV-2 Qualitative	P/N: 07862113190
cobas[®] HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit	P/N: 07862091190
cobas[®] NHP Negative Control Kit	P/N: 07002220190
cobas[®] Specimen Pre-Extraction Reagent	P/N: 08064695190

Inhaltsverzeichnis

Verwendungszweck	4
Zusammenfassung und Erklärung des Tests	4
Reagenzien und Materialien	7
Reagenzien und Kontrollen für cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative.....	7
cobas omni-Reagenzien für die Probenvorbereitung	10
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent	11
Lagerung und Handhabung der Reagenzien	12
Zusätzlich benötigtes Material.....	13
Benötigte Geräte und Software.....	14
Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung	14
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	14
Umgang mit Reagenzien	15
Gute Laborpraxis	16
Entnahme, Transport und Lagerung von Proben	16
Proben.....	16
EDTA-Plasma- und Serumproben.....	16
Trockenblutproben.....	17
Gebrauchsanleitung	18
Hinweise zum Verfahren	18
Vorbereitung von Trockenblutproben.....	18
Durchführen von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	19
Ergebnisse	20
Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse	20
Interpretation der Ergebnisse	20
Verfahrenseinschränkungen.....	22

Nichtklinische Leistungsmerkmale..... 23

Wichtigste Leistungsmerkmale	23
Nachweisgrenze (LoD).....	23
Reproduzierbarkeit.....	27
Verifizierung und Inklusivität der Gruppen/Subtypen.....	29
Spezifität.....	33
Serokonversions-Panels	33
Analytische Spezifität	35
Analytische Spezifität – Störsubstanzen	36
Korrelation.....	37
Gesamtsystemausfall	38
Kreuzkontamination	39

Weitere Informationen 39

Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests	39
Symbole	40
Herstellung und Vertrieb	41
Marken und Patente.....	41
Copyright.....	41
Literatur	42
Dokumentversion.....	43

Verwendungszweck

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

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

Zusammenfassung und Erklärung des Tests

Hintergrund

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

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

Nutzen von PCR-Tests

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

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

Erklärung des Tests

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

Testprinzipien

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

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

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

Der **cobas®** HIV-1/HIV-2 Qualitative-Master-Mix enthält zwei Detektionssonden, die für HIV-1-Zielsequenzen spezifisch sind, eine Detektionssonde, die für HIV-2-Zielsequenzen spezifisch ist und eine weitere, die für die interne Kontrolle spezifisch ist. Die Sonden sind mit zielspezifischen fluoreszierenden Reporter-Farbstoffen markiert, die in drei unterschiedlichen Zielkanälen den gleichzeitigen Nachweis der HIV-1-Zielsequenz, der HIV-2-Zielsequenz und der internen Kontrolle ermöglichen.^{16,17} Das Fluoreszenzsignal der intakten, nicht an die Zielregion gebundenen Sonden 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 Reporter-Farbstoffs steigt entsprechend an. Die Echtzeit-Detektion und Unterscheidung der PCR-Produkte wird durch Messen der Fluoreszenz der freigesetzten Reporterfarbstoffe erreicht, die die Viruszielsequenzen und die interne Kontrolle repräsentieren.

Reagenzien und Materialien

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

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

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

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative		
Bei 2–8 °C lagern. Kassette mit 96 Tests (P/N 07862113190)		
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit 96 Tests
Proteinase-Lösung (PASE)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, Calciumchlorid, Calciumacetat, 8 % (Massenvol.-%) Proteinase EUH210: Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich. EUH208: Enthält Subtilisin. Kann allergische Reaktionen hervorrufen.	13 ml
Interne Kontrolle (IC)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % Armored-RNA-Konstrukt (in Bakteriophage MS2 verkapselte nicht-infektiöse RNA) als interne Kontrolle, < 0,002 % Poly rA RNA (synthetisch), < 0,1 % Natriumazid	13 ml
Elutionspuffer (EB)	Tris-Puffer, 0,2 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	13 ml
Master-Mix-Reagenz 1 (MMX-R1)	Manganacetat, Kaliumhydroxid, < 0,1 % Natriumazid	5,5 ml
HIV-1/HIV-2-Master-Mix-Reagenz 2 (HIV-1/HIV-2 MMX-R2)	Tricin-Puffer, Kaliumacetat, 18 % Dimethylsulfoxid, Glycerin, Tween 20, EDTA, < 0,06 % dATP, dCTP, dGTP, < 0,14 % dUTP, < 0,01 % Upstream- und Downstream-HIV-1-, -HIV-2-Primer und -IC-Primer, < 0,01 % fluoreszenzmarkierte HIV-1- und HIV-2-Sonden, < 0,01 % fluoreszenzmarkierte IC-Sonde, < 0,01 % Oligonukleotid-Aptamer, < 0,01 % Z05D-DNA-Polymerase, < 0,01 % AmpErase-Enzym (Uracil-N-Glykosylase, mikrobiell), < 0,1 % Natriumazid	6 ml

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

Bei 2–8 °C lagern.

(P/N: 07862091190)

Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise*
HIV-1M-/HIV-2-Positivkontrolle (HIV-1M/HIV-2 (+)C)	< 0,001 % in MS2-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Armored) RNA der HIV-1-Gruppe M, < 0,001 % in Bakteriophagen-Hüllprotein MS2 verkapselte synthetische (Armored) HIV-2-RNA, Humanplasma, das in zugelassenen Tests nicht reaktiv auf HIV-1/2-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA und HIV-2-RNA nachgewiesen werden konnte. 0,1 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel	5,2 ml (8 x 0,65 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.
HIV-1O-Positivkontrolle (HIV-1O (+)C)	< 0,001 % in MS2-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Armored) RNA der HIV-1-Gruppe O, Humanplasma, das in zugelassenen Tests nicht reaktiv auf HIV-1/2-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA und HIV-2-RNA nachgewiesen werden konnte. 0,1 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel	5,2 ml (8 x 0,65 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.

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

Tabelle 3 cobas® NHP Negative Control Kit**cobas® NHP Negative Control Kit**

Bei 2–8 °C lagern.
(P/N 07002220190)

Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise*
Normal-Humanplasma-Negativkontrolle (NHP-NC)	Humanplasma, das in zugelassenen Tests nicht reaktiv auf HIV-1/2-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA und HIV-2-RNA nachgewiesen werden konnte. < 0,1 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel	16 ml (16 x 1 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.

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

cobas omni-Reagenzien für die Probenvorbereitung

Tabelle 4 cobas omni Reagenzien für die Probenvorbereitung*

Reagenzien	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Bei 2–8 °C lagern. (P/N: 06997546190)	Magnetische Glaspartikel, Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4-hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	480 Tests	keine
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Bei 2–8 °C lagern. (P/N: 06997511190)	Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4-hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	4 x 875 ml	keine
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Bei 2–8 °C lagern. (P/N: 06997538190)	43 % (Gew.-%) Guanidinthiocyanat***, 5 % (Massenvol.-%) Polidocanol***, 2 % (Massenvol.-%) Dithiothreitol, Dihydro-Natriumcitrat	4 x 875 ml	  GEFAHR H302 + H332: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Einatmen. H318: Verursacht 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: Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P304 + P340 + P312: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. Bei Unwohlsein 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 GIFT-INFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage zuführen. 593-84-0 Guanidinthiocyanat 9002-92-0 Polidocanol
cobas omni Wash Reagent (WASH) Bei 15–30 °C lagern. (P/N: 06997503190)	Natriumcitratdihydrat, 0,1 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	4,2 l	keine

* Diese Reagenzien sind nicht Bestandteil des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Kits. Siehe Liste der zusätzlich benötigten Materialien (Tabelle 10 und Tabelle 11).

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

*** Gefährliche Substanz

cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent

Tabelle 5 cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent*

cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent

Bei 2–8 °C lagern.

(P/N 08064695190)

Reagenz	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise**
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER)	28 % (Gew.-%) Guanidinthiocyanat, 6 % (Massenvol.-%) Polydocanol, 1 % (Massenvol.-%) Dithiothreitol, Dihydro-Natriumcitrat	600 ml (15 x 40 ml)	  GEFAHR H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken. H318: Verursacht schwere Augenschäden. H412: Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. EUH032: Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase. P264: Nach Gebrauch Haut gründlich waschen. P270: Bei Gebrauch nicht essen, trinken oder rauchen. P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P280: Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. 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. P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage zuführen.

* Dieses Reagenz ist nicht Bestandteil des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Kits. Siehe Liste der zusätzlich benötigten Materialien (Tabelle 10 und Tabelle 11).

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

Lagerung und Handhabung der Reagenzien

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

Reagenzien außerhalb der **cobas®** 6800/8800 Systems bei der in Tabelle 6 angegebenen Temperatur lagern.

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

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

Reagenzien in den **cobas®** 6800/8800 Systems werden bei angemessenen Temperaturen aufbewahrt und ihr Verfallsdatum wird vom System überwacht. Die **cobas®** 6800/8800 Systems lassen die Verwendung der Reagenzien nur zu, wenn alle in Tabelle 7 angegebenen Bedingungen erfüllt sind. Das System verhindert automatisch die Verwendung von abgelaufenen Reagenzien. In Tabelle 7 sind die Bedingungen für die Reagenzhandhabung aufgeführt, die von den **cobas®** 6800/8800 Systems geprüft werden.

Tabelle 7 Stabilitätsbedingungen für Reagenzien, die von den **cobas®** 6800/8800 Systems geprüft werden

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

* Zeit ab dem ersten Zeitpunkt, zu dem das Reagenz in die **cobas®** 6800/8800 Systems geladen wird

Das **cobas®** Specimen Pre-Extraction Reagent (für den Trockenblut-Arbeitsablauf) ist bei der in Tabelle 8 aufgeführten Temperatur zu lagern.

Tabelle 8 Lagerung des **cobas®** Specimen Pre-Extraction Reagent

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

Das **cobas®** Specimen Pre-Extraction Reagent ist bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil. Geöffnet bleibt dieses Reagenz bei Lagerung bei 2–8 °C, einschließlich einer kumulativen Zeit von 13 Stunden bei 30 °C, 30 Tage bzw. maximal bis zum Verfallsdatum stabil (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Haltbarkeit des **cobas®** Specimen Pre-Extraction Reagent

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

Zusätzlich benötigtes Material

Tabelle 10 Materialien und Verbrauchsmaterialien zur Verwendung auf den **cobas®** 6800/8800 Systems

Material	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Beutel für Festabfälle	07435967001
Festabfallbehälter	07094361001

Tabelle 11 Weitere Materialien und Verbrauchsmaterialien, die ausschließlich für die Trockenblut-Anwendung benötigt werden

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

Benötigte Geräte und Software

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

Tabelle 12 Geräte

Gerät	P/N
cobas® 6800 System (mit beweglicher Plattform)	05524245001 und 06379672001
cobas® 6800 System (feststehend)	05524245001 und 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Probenzufuhrmodul	06301037001

Weitere Informationen zu Primär- und Sekundärröhrchen, die auf den Systemen verwendet werden können, enthält das Benutzerhandbuch des cobas® 6800/8800 Systems.

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

Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- Nur zur Verwendung als *in-vitro*-Diagnostikum bestimmt.
- cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative wurde nicht zur Verwendung als Screening-Test für HIV-1/HIV-2 in Blut oder Blutprodukten evaluiert.
- Alle Patientenproben sind als potenziell infektiös und gemäß den Vorschriften für sicheres Arbeiten im Labor wie in „Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories“ und dem CLSI-Dokument M29-A4 beschrieben zu behandeln.^{18,19} Dieses Verfahren darf nur von Personal angewandt werden, das mit cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative und den cobas® 6800/8800 Systems vertraut und in der Handhabung infektiöser Materialien geschult ist.
- Alle von Menschen gewonnenen Materialien sind als potenziell infektiös zu betrachten und müssen unter Anwendung genereller Vorsichtsmaßnahmen gehandhabt werden. Wenn Material verschüttet wurde, die jeweiligen Laborverfahren beachten.
 - Wenn Trockenblutproben in cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (das Guanidinthiocyanat enthält) verschüttet werden, darauf achten, dass diese nicht mit natriumhypochlorit-haltigen Desinfektionsmitteln wie z. B. Haushaltsbleiche in Berührung kommen. Dieses Gemisch kann ein hochgiftiges Gas erzeugen.
- Das cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit und das cobas® NHP Negative Control Kit enthalten aus Humanblut gewonnenes Plasma. Das Ausgangsmaterial wurde mit zugelassenen Antikörpertests geprüft und erwies sich als nicht-reaktiv auf HIV-1/2-Antikörper. Bei der Untersuchung dieses normalen Humanplasmas konnte mit PCR-Methoden keine HIV-1-RNA (Gruppen M und O) und HIV-2-RNA nachgewiesen werden. Mit keiner der bekannten Testmethoden kann jedoch eine Übertragung von Infektionserregern durch humane Blutprodukte ausgeschlossen werden.

- **Vollblut und andere Proben in Primärröhrchen nicht einfrieren.**
- Das **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent ist lichtempfindlich und wird in lichtgeschützten Flaschen ausgeliefert.
- Nur die mitgelieferten oder 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.

Umgang mit Reagenzien

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

Gute Laborpraxis

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

Entnahme, Transport und Lagerung von Proben

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

Alle Proben bei den angegebenen Temperaturen lagern.

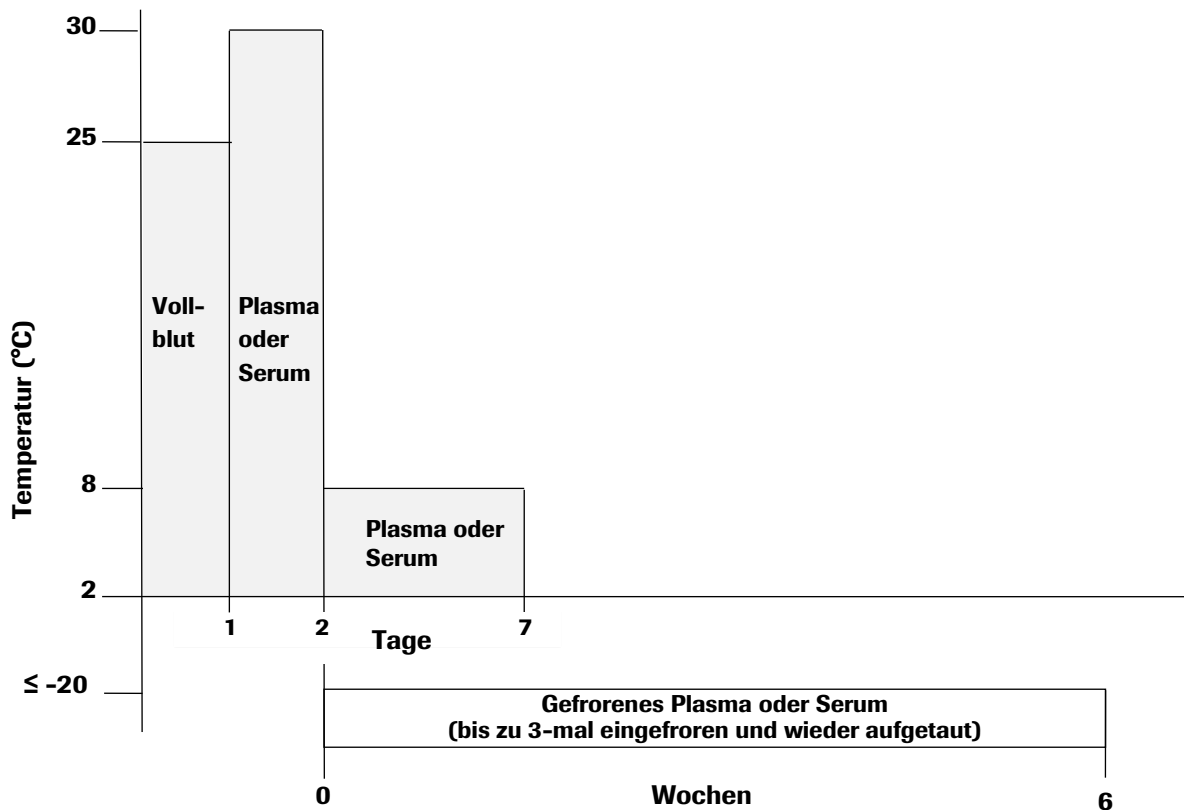
Erhöhte Umgebungstemperaturen wirken sich auf die Probenstabilität aus.

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

Proben

EDTA-Plasma- und Serumproben

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

Abbildung 1 Lagerbedingungen für Vollblut-, Plasma- und Serumproben

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

Trockenblutproben

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

Gebrauchsanleitung

Hinweise zum Verfahren

- Die **cobas®** HIV-1/HIV-2 Qualitative-Reagenzien, das **cobas®** HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit, das **cobas®** NHP Negative Control Kit, **cobas omni** Reagenzien oder das **cobas®** Specimen Pre-Extraction Reagent nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwenden.
- Verbrauchsmaterial nicht wiederverwenden. Es ist ausschließlich zum Einmalgebrauch vorgesehen.
- Informationen zur ordnungsgemäßen Wartung enthält das Benutzerhandbuch der **cobas®** 6800/8800 Systems.

Vorbereitung von Trockenblutproben

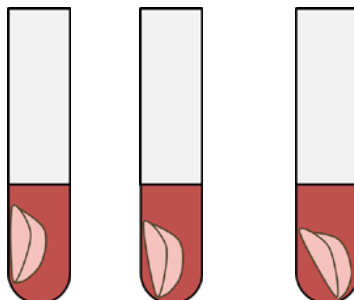
- Das **cobas®** Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER) vor dem Gebrauch auf Umgebungstemperatur äquilibrieren lassen.
- Eine Trockenblutprobe aus der Trockenblutkarte stanzen.
- Den Spot mit einer sterilen oder für den Einmalgebrauch vorgesehenen Zange oder Pinzette in ein Röhrchen (5 ml, Innengewinde,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

Abbildung 2
Trockenblutprobe im Röhrchen



Gültig

Abbildung 3
Position der Trockenblutprobe

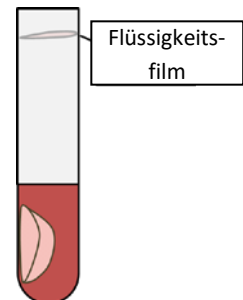


Gültig

Gültig

Potenzielles
Gerinnungsrisiko

Abbildung 4
Flüssigkeitsfilm



Potenzielles Risiko einer
vorzeitigen Füllstandserkennung

Durchführen von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative

Zur Durchführung von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative ist mindestens 650 µl Probe (beim Arbeitsablauf mit 500 µl Plasma- oder Serumprobe) oder 1150 µl cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (beim Arbeitsablauf mit 850 µl Trockenblutprobe) erforderlich. Trockenblutproben können nicht gleichzeitig mit Plasma- und Serumproben analysiert werden (kein Mixed Batching). Der Testablauf ist im Benutzerhandbuch der cobas® 6800/8800 Systems ausführlich beschrieben. In Abbildung 5 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt.

Abbildung 5 cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Testablauf

1	Reagenzien und Verbrauchsmaterialien auf Anforderung des Systems nachfüllen: • Waschreagenz, Lysereagenz und Diluent laden • Probenvorbereitungsplatten und Amplifikationsplatten laden • Magnetische Glaspartikel laden • Testspezifische Reagenzien laden • Kontrollkassetten laden. • Tip-Racks nachfüllen • Rack für verstopfte Spitzen wechseln
2	Racks mit Proben laden
3	Ergebnisse prüfen und exportieren.
4	Verbrauchsmaterial entladen: • Amplifikationsplatten aus dem Analysenmodul entnehmen • Leere Kontrollkassetten entladen. • Festabfall entsorgen. • Flüssigabfall entsorgen.

Ergebnisse

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

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse

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

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

Kontroll-Flags

Tabelle 13 Kontroll-Flags für Negativ- und Positivkontrollen

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

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

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

Interpretation der Ergebnisse

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

- Ein gültiger Batch kann sowohl gültige als auch ungültige Probenergebnisse enthalten.
- Die Proben werden in der Spalte „Gültig“ mit „Yes“ gekennzeichnet, wenn für alle angeforderten Zielregionen gültige Ergebnisse erhalten wurden. Für Proben, die in der Spalte „Gültig“ mit „No“ gekennzeichnet sind, sind u. U. zusätzliche Auswertungen und Maßnahmen erforderlich.

- Die Werte in der Spalte „Gesamtergebnis“ sind für einzelne Proben wie folgt zu interpretieren:
 - Reactive: Alle angeforderten Ergebnisse sind reaktiv oder mindestens eines der angeforderten Ergebnisse ist reaktiv und das andere bzw. die anderen nicht reaktiv.
 - Non-Reactive: Alle angeforderten Ergebnisse sind nicht reaktiv.
 - Invalid: Mindestens ein angefordertes Ergebnis ist ungültig.
- Die für einzelne Proben angegebenen Ergebnisse der Zielregionen sind gültig, sofern nicht anderweitig angegeben.

Die Ergebnisse und die zugehörige Interpretation bei der Detektion von HIV-1 und HIV-2 sind nachstehend in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14 Interpretation der Ergebnisse für die einzelnen Zielsequenzen

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

Verfahrenseinschränkungen

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

Nichtklinische Leistungsmerkmale

Wichtigste Leistungsmerkmale

Nachweisgrenze (LoD)

Internationale WHO-Standards/Roche-Primärstandards

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

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

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

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

Für jedes Virus wurde eine 95 % PROBIT-Analyse der kombinierten Daten aller Verdünnungsreihen und Reagenzchargen durchgeführt, um die Nachweisgrenze sowie die Unter- und Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls abzuschätzen (Tabelle 15). Die in den Studien zur Nachweisgrenze beobachteten Reaktivitätsraten für jedes Virus sind in Tabelle 16 bis Tabelle 18 zusammengefasst.

Tabelle 15 Ergebnisse der 95 % PROBIT-Analysen zur Bestimmung der Nachweisgrenze unter Verwendung von EDTA-Plasma, Serum und Trockenblut

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

Tabelle 16 Zusammenfassung der Reaktivitätsraten für HIV-1 Gruppe M in EDTA-Plasma, Serum und Trockenblut

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

Tabelle 17 Zusammenfassung der Reaktivitätsraten für HIV-1 Gruppe O in EDTA-Plasma und Serum

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

Tabelle 18 Zusammenfassung der Reaktivitätsraten für HIV-2 in EDTA-Plasma, Serum und Trockenblut

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

Reproduzierbarkeit

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

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

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

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

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

Die Grenzen der zweiseitigen 95-%-Konfidenzintervalle für jede Reaktivitätsrate wurden für jede der drei Konzentrationen von HIV-1 Gruppe M und HIV-2 berechnet, die an 4 Tagen mit 3 Reagenzchargen und auf 3 **cobas**® 6800/8800 Systems getestet wurden. **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative ist über mehrere Tage, Reagenzchargen und Instrumente hinweg reproduzierbar. Die Ergebnisse der Charge-zu-Charge-Variabilität sind in Tabelle 19 und Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 19 Zusammenfassung der Charge-zu-Charge-Reproduzierbarkeit (EDTA-Plasma) für cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative

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

Tabelle 20 Zusammenfassung der Charge-zu-Charge-Reproduzierbarkeit (Trockenblut) für cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative

Analyt	Konzentration	Reagenzcharge	% reaktiv (reaktive/gültige Replikate)	Untergrenze des 95-%- Konfidenzintervalls	Obergrenze des 95-%- Konfidenzintervalls
HIV-1 Gruppe M	~ 3 x LoD	1	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		2	100 % (83/83)	95,7 %	100 %
		3	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
	~ 1 x LoD	1	96,4 % (81/84)	89,9 %	99,3 %
		2	96,4 % (81/84)	89,9 %	99,3 %
		3	95,2 % (80/84)	88,3 %	98,7 %
	~ 0,6 x LoD	1	88,0 % (73/83)	79,0 %	94,1 %
		2	83,3 % (70/84)	73,6 %	90,6 %
		3	88,1 % (74/84)	79,2 %	94,1 %
HIV-2	~ 3 x LoD	1	100 % (83/83)	95,7 %	100 %
		2	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		3	100 % (83/83)	95,7 %	100 %
	~ 1 x LoD	1	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
		2	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
		3	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
	~ 0,6 x LoD	1	88,1 % (74/84)	79,2 %	94,1 %
		2	91,7 % (77/84)	83,6 %	96,6 %
		3	85,7 % (72/84)	76,4 %	92,4 %

Verifizierung und Inklusivität der Gruppen/Subtypen

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

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

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

Klinische oder kultivierte HIV-Proben für HIV-1 Gruppe M (A, C, D, F, G, H) und zirkulierende rekombinante Formen (CRF01_AE, CRF02_AG), HIV-1 Gruppe N und HIV-2 Gruppe B wurden in EDTA-Plasma, Serum oder Vollblut für Trockenblutproben verdünnt. Darüber hinaus wurden Proben für HIV-1 Gruppe O in Vollblut für Trockenblutproben verdünnt. Die Verdünnung erfolgte in beiden Fällen auf die Nachweisgrenze der vorherrschenden Kombination aus Gruppe und Subtyp (HIV-1 Gruppe M, Subtyp B oder HIV-2 Gruppe A), wobei die Nachweisgrenze zugrunde gelegt wurde, die anhand einer 95 % PROBIT-Analyse über alle Chargen zusammen bestimmt wurde. Die Reaktivitätsrate wurde anhand von 42 Replikaten bestimmt. Die Tests wurden mit einer Charge von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Reagenzien durchgeführt. Die Ergebnisse für HIV-1 sind in Tabelle 21 und die für HIV-2 in Tabelle 22 dargestellt. Diese Ergebnisse bestätigen, dass cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative HIV-1 Gruppe M (A, C, D, F, G, H, CRF01_AE, CRF02_AG), HIV-1 Gruppe O, HIV-1 Gruppe N und HIV-2 Gruppe B in der für die jeweilige Matrix als Quantifizierungsgrenze angegebenen Konzentration oder weniger nachweist, wobei das obere 95-%-Konfidenzintervall größer oder gleich der erwarteten Reaktivitätsrate von 95 % ist.

Tabelle 21 Verifizierung der Nachweisgrenze für die Gruppe-M-Subtypen, Gruppe O und Gruppe N von HIV-1 in EDTA-Plasma, Serum oder Vollblut für Trockenblutproben

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

* Oberes 95-%-Konfidenzintervall

Tabelle 22 Verifizierung der Nachweisgrenze für HIV-2 Gruppe B in EDTA-Plasma, Serum oder Vollblut für Trockenblutproben

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

* Oberes 95-%-Konfidenzintervall

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

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

HIV-1 Gruppe M

Es wurden insgesamt 105 klinische Proben für HIV-1 Gruppe M mit bekanntem HIV-1-Subtyp getestet. Die Tests erfolgten unverdünnt und nach Verdünnung auf ungefähr die 5fache Nachweisgrenze von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Alle 105 klinischen Proben mit bekannten Subtypen wurden unverdünnt und bei Verdünnung auf ungefähr die 5fache Nachweisgrenze detektiert (Tabelle 23).

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

Tabelle 23 Klinische Proben für HIV-1 Gruppe M

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

HIV-1 Gruppe O und HIV-1 Gruppe N

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

HIV-2

Es wurden insgesamt 16 klinische oder kultivierte Proben für HIV-2 Gruppe A und Gruppe B getestet. Die Tests erfolgten unverdünnt und nach Verdünnung auf ungefähr die 5fache Nachweisgrenze von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Alle 16 HIV-2-Proben wurden unverdünnt und bei Verdünnung auf ungefähr die 5fache Nachweisgrenze detektiert (Tabelle 24).

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

Tabelle 24 Klinische oder kultivierte HIV-2-Proben

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

Spezifität

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

Serokonversions-Panels

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

Serokonversions-Panels für HIV-1 Gruppe M

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

Tabelle 25 Leistung von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative bei HIV-Serokonversions-Panels

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

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

Analytische Spezifität

Die analytische Spezifität von **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** wurde in Bezug auf die Kreuzreaktivität mit einem Mikroorganismen-Panel mit 10^5 oder 10^6 Partikeln, Kopien oder PFU/ml für Virenisolat und Bakterienstämme bzw. Hefeisolat evaluiert (Tabelle 26). Die Mikroorganismen wurden HIV-negativem EDTA-Humanplasma zugesetzt und mit und ohne Zugabe von HIV-1 und HIV-2 zur Einstellung einer Konzentration von ungefähr der 3fachen Nachweisgrenze von **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** für jedes Virus getestet. **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** lieferte bei allen Mikroorganismenproben ohne HIV-1- und HIV-2-Zielsequenz nicht-reaktive Ergebnisse und bei allen Mikroorganismenproben mit HIV-1- und HIV-2-Zielsequenz reaktive Ergebnisse. Die getesteten Mikroorganismen zeigen keine Kreuzreaktivität mit **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** und stören den Test nicht.

Tabelle 26 Zur Bestimmung der Kreuzreaktivität getestete Mikroorganismen

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

Es wurden EDTA-Plasmaproben von allen in Tabelle 27 aufgeführten Erkrankungen (eine vom Adenovirus Typ 5 und zehn von jeder anderen Erkrankung) mit und ohne Zugabe von HIV-1 und HIV-2 getestet. Für jedes Virus wurde eine Konzentration von ungefähr der 3fachen Nachweisgrenze des **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative**-Tests eingestellt. Die getesteten Erkrankungen zeigen keine Kreuzreaktivität mit **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** und stören den Test nicht.

Tabelle 27 Zur Bestimmung der analytischen Spezifität getestete Erkrankungen

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

Analytische Spezifität – Störsubstanzen

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

Zusätzlich wurden die in Tabelle 28 aufgeführten Wirkstoffe in dreifacher $C_{\max}$ -Konzentration mit und ohne HIV-1- und HIV-2-RNA getestet.

Keine der potenziellen Störsubstanzen führen zu einer Störung der Testleistung. cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative lieferte bei allen Proben ohne HIV-Zielsequenz nicht-reaktive Ergebnisse und bei allen Proben mit HIV-1- und HIV-2-Zielsequenz reaktive Ergebnisse.

Tabelle 28 Wirkstoffe, die auf eine mögliche Störung des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests getestet wurden

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

Korrelation

EDTA-Plasma und Serum

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

Für die Korrelation mit dem COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0 wurden klinische EDTA-Plasmaproben in einem externen Labor analysiert. Für die HIV-1-positiven und HIV-negativen klinischen EDTA-Plasmaproben wurde zwischen den beiden Tests eine prozentuale Gesamtübereinstimmung von 100 % erhalten. Dies belegt, dass die Leistung des **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests und des COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Tests, v2.0 vergleichbar ist (Tabelle 29).

Tabelle 29 Zusammenfassung des Methodenvergleichs für HIV-1-EDTA-Plasmaproben

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

Für den Vergleich mit einem CE-gekennzeichneten HIV-1/HIV-2-Antikörperdifferenzierungstest wurden in einem externen Labor klinische EDTA-Plasmaproben oder Serumproben analysiert. Für die HIV-1-positiven und HIV-1-negativen EDTA-Plasmaproben oder Serumproben wurde zwischen den beiden Tests eine prozentuale Gesamtübereinstimmung von 100 % erhalten. Für die HIV-2-positiven und HIV-2-negativen EDTA-Plasmaproben oder Serumproben wurde zwischen den beiden Tests eine prozentuale Gesamtübereinstimmung von 99,7 % erhalten. Dies belegt, dass die Leistung von **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative mit dem CE-gekennzeichneten HIV-1/HIV-2-Antikörperdifferenzierungstest vergleichbar ist (Tabelle 30 und Tabelle 31).

Tabelle 30 Zusammenfassung des Methodenvergleichs für HIV-1-EDTA-Plasmaproben und -Serumproben

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

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

Tabelle 31 Zusammenfassung des Methodenvergleichs für HIV-2-EDTA-Plasmaproben und -Serumproben

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

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

Trockenblut

Die Leistung von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative wurde mit der des COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Tests, v2.0 verglichen. Dazu wurden in einem externen Labor klinische Trockenblutproben von Säuglingen analysiert. Für die HIV-1-positiven und HIV-1-negativen Trockenblutproben wurde zwischen den beiden Tests eine prozentuale Gesamtübereinstimmung von 99,6 % erhalten. Dies belegt, dass die Leistung des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests und des COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Tests, v2.0 vergleichbar ist (Tabelle 32).

Tabelle 32 Zusammenfassung des Methodenvergleichs für HIV-1-Trockenblutproben

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

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

Gesamtsystemausfall

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

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

Kreuzkontamination

Zur Bestimmung der Kreuzkontaminationsrate von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative wurden 240 Replikate von HIV-negativen Trockenblutproben sowie 225 Replikate einer Trockenblutprobe mit einem hohen HIV-1-Titer von $2,0 \times 10^7$ Kopien/ml getestet. Die Studie wurde gemäß dem Arbeitsablauf für die Vorbereitung von Trockenblutproben durchgeführt. Es wurden insgesamt fünf Läufe mit Positiv- und Negativproben in Schachbrettkonfiguration durchgeführt.

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

Weitere Informationen

Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests

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

Symbole

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

Tabelle 33 Symbole zur Kennzeichnung von Roche PCR-Diagnostikprodukten

	Zusatz-Software		<i>In-vitro</i> -Diagnostikum
	Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft		Unterer Grenzwert des Sollbereichs
	Barcode-Datenblatt		Hersteller
	Chargenbezeichnung		Im Dunkeln aufbewahren
	Biogefährdung		Ausreichend für $<n>$ Tests
	Bestellnummer		Temperaturbegrenzung
	Gebrauchsanweisung beachten		Testdefinitionsdatei
	Inhalt der Packung		Oberer Grenzwert des Sollbereichs
	Distributed by		Verwendbar bis
	Nur zur Beurteilung der IVD-Leistung		Globale Artikelnummer GTIN
	Dieses Produkt erfüllt die Anforderungen der Europäischen Richtlinie 98/79/EG über <i>In-vitro</i> -Diagnostika.	Rx Only	Nur für die USA: In den USA darf dieser Test nach den gesetzlichen Vorschriften nur durch einen Arzt oder auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden.

Technischer Kundendienst in den USA: 1-800-526-1247

Herstellung und Vertrieb

Tabelle 34 Herstellung und Vertrieb



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



Roche Diagnostics (Schweiz) AG
Industriestrasse 7
6343 Rotkreuz, Switzerland

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics, SL
Avda. Generalitat, 171-173
E-08174 Sant Cugat del Vallès
Barcelona, Spain

Roche Diagnostica Brasil Ltda.
Av. Engenheiro Billings, 1729
Jaguarié, Building 10
05321-010 São Paulo, SP Brazil

Roche Diagnostics
201, boulevard Armand-Frappier
H7V 4A2 Laval, Québec, Canada
(For Technical Assistance call:
Pour toute assistance technique,
appeler le: 1-877-273-3433)

Roche Diagnostics
2, Avenue du Vercors
38240 Meylan, France

Distributore in Italia:
Roche Diagnostics S.p.A.
Viale G. B. Stucchi 110
20052 Monza, Milano, Italy

Distribuidor em Portugal:
Roche Sistemas de Diagnósticos Lda.
Estrada Nacional, 249-1
2720-413 Amadora, Portugal

Marken und Patente

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

Copyright

©2019 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Literatur

1. AAHVM. Fundamentals of HIV Medicine. Washington, DC;2007.
2. UNAIDS. Global AIDS Update. Geneva;2016.
3. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, et al. Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. *N Engl J Med*. 1993;329(69):1922-6.
4. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(6):780-7.
5. CDC. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection. Atlanta, GA;2014.
6. Gökengin D, Geretti AM, Begovac J, et al. 2014 European Guideline on HIV testing. *Int J STD AIDS*. 2014;25(10):695-704.
7. Masciotra S, McDougal JS, Feldman J, Sprinkle P, Wesolowski L, Owen SM. Evaluation of an alternative HIV diagnostic algorithm using specimens from seroconversion panels and persons with established HIV infections. *J Clin Virol*. 2011;52 Suppl 1:S17-22.
8. O'Brien M, Markowitz M. Should we treat acute HIV infection? *Current HIV/AIDS Reports*. 2012;9(2):101-10.
9. Branson BM, Mermin J. Establishing the diagnosis of HIV infection: new tests and a new algorithm for the United States. *J Clin Virol*. 2011;52 Suppl 1:S3-4.
10. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1943-54.
11. World Health Organization. Diagnosis of HIV infection in infants and children. Geneva, 2010.
12. Wittek M, Stürmer M, Doerr HW, Berger A. Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2007;7(3):237-46.
13. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8.
14. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93.
15. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78.
16. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY)*. 1992;10:413-7.
17. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
18. 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.
19. 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. 2.0 10/2018	Die Beschreibung des erforderlichen Modells der Heiz-/Schüttel-Einheit wurde aktualisiert. Der Produktsicherheitshinweis P310 für das cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER) wurde aktualisiert. Geringfügige Text- und Formatierungsänderungen. Die Gefahrenhinweise wurden aktualisiert. Die Symbolbezeichnungen wurden im Zuge der Harmonisierung aktualisiert und das „Rx Only“-Symbol wurde hinzugefügt. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort.
Doc Rev. 3.0 01/2019	Die Beschreibung der für das Humanplasma-Screening verwendeten Screeningtests in Tabelle 2, Tabelle 3 und im Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen wurde aktualisiert. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort.