

## 1. Anforderungen an die Bestimmung der Sensitivität von Screening-Tests, die bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen zur Spenderuntersuchung verwendet werden

Parameter	Serokonversions-Sensitivität	Diagnostische Sensitivität	Analytische Sensitivität	Geno-, Subtypen-, Mutantenerkennung
<b>Anti-HIV-1/2 Ak</b>	Für alle HIV-, HCV- und HBsAg-Screening-Tests muss die Sensitivität während der frühen Infektionsphase (Serokonversion) durch Testung von 30 Serokonversions-Panels, mit kurzen Intervallen zwischen den Blutabnahmen im Bereich, in dem die Serokonversion stattfindet, im Vergleich zu einem CE-markierten Test mit akzeptabler Leistung (siehe 3) ermittelt werden.	Die diagnostische Sensitivität ist an 400 positiven Proben und bei HIV zusätzlich an 100 Anti-HIV-2 Ak positiven Proben, die aus verschiedenen Stadien der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Erregervariabilität gemäß GTS Tabelle 1 zu untersuchen.  Für alle in einem Western Blot oder Line Assay bestätigt positiven Proben muss der Test einen positiven Befund anzeigen.	Nicht anwendbar	Sensitivität für HIV-1 Subtypgruppe M vergleichbar mit Subtyp B  Für HIV-1 Gruppe O und für HIV-2 muss der Test mindestens für serologisch bestätigt positive Proben positiv sein.
<b>HIV Ag/Ak</b>			HIV-1 p24 Antigen $\leq 2$ IE/ml bezogen auf den WHO Standard (90/636)	Sensitivität für HIV-1 p24 Ag der Subtypgruppe M vergleichbar mit Subtyp B,  Reaktivität für HIV-1 Gruppe O soll vorhanden sein  Detektion von HIV-2 ist zu belegen
<b>Anti-HCV Ak HCV Ag/Ak</b>	Die ermittelte Sensitivität muss dem vom PEI festgelegten Stand der Technik (siehe 3) entsprechen. Bei Anti-HCV Ak und HCV Ag/Ak-Tests muss außerdem eine ausgewogene Erkennung von anti-core und anti-NS3 bestehen.	Für HBsAg soll der Test eine Gesamtleistung erbringen, die dem Stand der Technik entspricht.	Nicht anwendbar	Erkennung der HCV Genotypen 1-6
<b>HBsAg</b>			< 0,1 IE/ml bezogen auf den WHO Standard (00/588)	Sensitivität für HBV-Genotypen bzw. HBsAg-Subtypen soll vergleichbar zu Genotyp A sein  Erkennung bekannter HBsAg-Mutanten.
<b>Anti-HBc Ak</b>	Untersuchung von mind. 10 Serokonversions-Panels mit Anti-HBc Ak Verlauf.  Die ermittelte Sensitivität muss dem vom PEI festgelegten Stand der Technik (s. Spalte 4, analytische Sensitivität) entsprechen.	Die diagnostische Sensitivität ist an 400 positiven Proben gemäß GTS Tabelle 1 zu untersuchen.  Alle Proben, die gleichzeitig für Anti-HBe Ak und/oder Anti-HBs Ak positiv sind, müssen erkannt werden (100% Sensitivität). Isoliert Anti-HBc Ak positive Proben müssen zur Abklärung mit mindestens 2 weiteren Anti-HBc Ak Tests vergleichend untersucht werden.	< 1,40 IE/ml bezogen auf den WHO Standard (95/522)	Nicht anzuwenden

Parameter	Serokonversions-Sensitivität	Diagnostische Sensitivität	Analytische Sensitivität	Geno-, Subtypen-, Mutantenerkennung
HCV-RNA HIV-1-RNA HBV-DNA	Proben aus der Präserokonversionsphase analog den Anforderungen in den CTS für qualitative NAT-Tests (10 Serokonversionspanels, jeweils beginnend mit einer negativen Probe und mit Intervallen < 7 Tage zwischen den Entnahmen)	Proben aus der Routine im Vergleich zu einem anderen CE-gekennzeichneten Verfahren. Kein Verpassen von Virusgenom-positiven Proben mit Konzentration oberhalb der deklarierten Sensitivitätsgrenze, Untersuchung des Einflusses von potentiell NAT hemmenden Agenzien/Substanzen  Regelmäßiger Nachweis von 5.000 IU HCV-RNA/ml bzw. 10.000 IU HIV1-RNA/ml in der Einzelspende. Für die Berechnung dieser Sensitivität wird das Dreifache der 95% LOD zugrunde gelegt.	Zu bestimmen als 95% LOD in IE/ml (WHO-Standards)	Erkennung von prävalenten Virus-Genom- und Subtypen mit Empfindlichkeit analog zu den entsprechenden WHO-Standards

Das PEI legt regelmäßig den Stand der Technik auf der Basis von vergleichenden Untersuchungen verfügbarer Testsysteme fest und entwickelt entsprechende Testkriterien, die veröffentlicht werden.  
Ag=Antigen, Ak=Antikörper, GTS=Gemeinsame Technische Spezifikationen

## 2. Anforderungen an die Chargenprüfung der unter 1 aufgeführten Screening-Tests

Anforderungen	Einzureichende Dokumentation
Gewährleistung gleichbleibender Qualität durch eine <ul style="list-style-type: none"> <li>• chargenweise,</li> <li>• herstellerunabhängige und</li> <li>• experimentelle</li> </ul> Produktprüfung unter Einbeziehung <ul style="list-style-type: none"> <li>• eines (Auftrags-) Labors der Benannten Stelle oder</li> <li>• eines ISO 17025/ISO 15189-akkreditierten Auftragslabor des Herstellers</li> </ul> gemäß folgender Prüfkriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• GTS allgemeiner Grundsatz 3.4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genaue Beschreibung der Prüfmethodik, -proben- und -kriterien</li> <li>• Sensitivität: analytische Nachweisgrenze (z. B. NAT, Ag-Tests) oder</li> <li>• Richtigkeit (z. B. bei Antikörpertests)</li> <li>• Präzision</li> </ul>

## 3. Anforderungen an die Bestimmung der Serokonversions-Sensitivität von HIV-1/2-, HCV- und HBV-Tests, die als Screening-Tests bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen verwendet werden

Die Sensitivität der für die Blutspende bei der Herstellung von Blut- und Stammzellzubereitungen zu verwendenden Screening-Tests soll an mindestens 30 geeigneten Serokonversions-Verläufen ermittelt werden. Die Sensitivität muss mindestens dem vom PEI ermittelten Stand der Technik entsprechen. Die Panels sind gemäß der Anforderungen der GTS auszuwählen (siehe 1) und sollen die GTS Anforderungen 3.1.8.1, für HIV zusätzlich die GTS Anforderungen 3.1.8.3 erfüllen.

### 3.1. Minimale Sensitivität von HIV-Tests (Anti-HIV-1/2- und HIV-Ag/Ak-Kombinationstests) mit Serokonversionen:

Beispiele für geeignete HIV-Serokonversionsverläufe, anhand derer die Mindestsensitivität ermittelt werden kann, sind:

- SeraCare/BBI PRB927, PRB929, PRB930, PRB932, PRB939 Ext, PRB952, PRB965, PRB966 sowie ZeptoMetrix 6240, 6243, 6244, 6245, 6246, 6247, 6248, 9022, 9010, 9012, 9014, 9017, 9018, 9034, 9033, 9021, 9020, 9023, 9025, 9032, 9030 und 12007.

Insgesamt enthalten diese Panels 341 Einzelabnahmen. Mit Ausnahme von Panel PRB930 beginnen alle zumindest mit einer HIV-1 p24 Antigen- und HIV-Antikörper-negativen Blutabnahme.



29 Panels enthalten HIV-1 p24- und/oder Antikörper-haltige Proben und sind somit sowohl für HIV Ag/Ak-Kombinationstests als auch für Anti-HIV-1/2 Tests geeignet. Lediglich Panel 9025 enthält keine Antikörper-reaktiven Proben. Mit sehr sensitiven HIV-Ag/Ak-Tests können bei den aufgelisteten Panels bis zu 134 Proben als reaktiv für HIV-1 p24 Antigen und/oder HIV-Antikörper nachgewiesen werden. Sensitive Anti-HIV-1/2 Tests können bis zu 89 Einzelabnahmen erkennen.

Ein Anti-HIV-1/2-Test, der noch akzeptabel wäre, müsste bei dieser Panelauswahl mindestens 65 Proben als reaktiv erkennen (das entspricht 49% der mit HIV Ag/Ak-Tests detektierbaren Proben bzw. 73% der Anti-HIV-1/2 Ak-positiven Proben).

Die Anforderung an die analytische Sensitivität von HIV Ag/Ak-Kombinationstests für HIV-1 p24-Antigen ist in 1 beschrieben.

### 3.2. Minimale Sensitivität von HBsAg-Tests mit Serokonversionen:

Beispiele für geeignete HBV-Serokonversions-Verläufe sind

- SeraCare/BBI PHM903, PHM911, PHM914, PHM916, PHM925, PHM926, PHM927, PHM928, PHM929, PHM930, PHM931, PHM932, PHM934, ZeptoMetrix 6271, 6272, 6273, 6274, 6275, 6279, 11000, 11001, 11002, 11003, 11006, 11007, 11008, 11009, 11011, 11012 und 11013.

Insgesamt enthalten diese Panels 331 Einzelabnahmen. Mit sensitiven HBsAg-Tests können bei diesen Panels 184 Proben als reaktiv nachgewiesen werden. Ein Test, der noch akzeptabel wäre, müsste bei dieser Panelauswahl mindestens 107 Proben (58%) als positiv erkennen.

Die Anforderung an die analytische Sensitivität von HBsAg Tests ist in 1 beschrieben.

### 3.3. Minimale Sensitivität von Anti-HCV Ak Tests:

Zur Ermittlung der minimalen Sensitivität von Anti-HCV Ak Tests sind Serokonversions-Verläufe zu wählen, die unterschiedliche Antikörpermuster aufweisen (z. B. Anti-NS3 zuerst, Anti-Core zuerst und gemischte Antikörperprofile). Panels, die in der Frühphase der Infektion ausschließlich Antikörper gegen NS3 aufweisen, sollten in repräsentativer Anzahl vertreten sein.

Geeignet können die folgenden HCV-Serokonversionspanels sein:

- HCV-Panels, die nur Antikörper gegen Core aufweisen:  
SeraCare/ BBI PHV#: 909, 912, 913, 914, 918, ZeptoMetrix 6216, donor 66011
- HCV-Panels, die nur Antikörper gegen NS3 aufweisen:  
SeraCare/ BBI PHV#: 904, 905, 915; ZeptoMetrix 6212, 6224, 6225, 6228, 9047, donor 65345, donor 64273
- HCV-Panels, die bei der Serokonversion gemischte Antikörperprofile aufweisen:  
SeraCare/ BBI PHV#: 906 (NS3/NS4), 907 (Core/NS3), 908 (NS3/NS4), 910 (Core/NS3/NS4), 916 (NS3/NS4), 919 (Core/NS3), 920 (Core/NS3); ZeptoMetrix 6211 (NS3/NS4), 6213 (NS3/Core), 6214 (NS3/NS4), 6222 (NS3/Core), 6226 (NS3/NS4/Core), 6227 (NS3/Core/NS5/NS4), 6229 (NS3/Core/NS5), 9045 (donor 64150; Core/NS4), 9054 (donor 66626; Core/NS3), 9055 (donor 66732; Core/NS3/NS4), und Donor 77890 (Core/NS3/NS4).

Die Bestimmung der Antikörperprofile der Serokonversionspanels wurden mit dem CHIRON RIBA HCV 3.0 SIA vorgenommen. Die Reihenfolge der in Klammern angegebenen Antigene spiegelt die Reihenfolge der im Verlauf der Serokonversionen aufgetretenen Antikörper wider.

Insgesamt enthalten alle HCV-Panels 337 Einzelabnahmen. Mit sehr sensitiven Anti-HCV-Ak Tests können bei diesen Panels maximal 128 Proben (100%) als reaktiv nachgewiesen werden. Ein Anti-HCV-Ak Test, der noch akzeptabel wäre, müsste bei dieser Panelauswahl mindestens 90 Proben (70%) als positiv erkennen.

Da es Anti-HCV Tests mit einer Schwäche bei der Erkennung von Proben und Serokonversionen gibt, die im betrachteten Verlauf nur Antikörper gegen NS-3 aufweisen, werden diese "NS3-Panels" hier noch einmal gesondert betrachtet. Insgesamt enthalten die sog. "NS3-Panels" 87 Einzelabnahmen, von denen 37 (100%) mit den sensitivsten Anti-HCV Tests als positiv erkannt werden können. Ein für die Blutspende akzeptabler Test sollte mindestens 26 (70%) der anti-NS3 positiven Proben als reaktiv erkennen.

Die Definition der analytischen Sensitivität von HCV Ag/Ak Tests ist momentan nicht möglich.