

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC

REF GXHIV-VL-XC-CE-10

Инструкции за употреба

CE 2797 **IVD**

Търговска марка, патенти и авторско право

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2020–2022 Cepheid.

Cepheid[®], логото на Cepheid, GeneXpert[®] и Xpert[®] са търговски марки на Cepheid, регистрирани в САЩ и други държави.

Всички други търговски марки са притежание на техните съответни собственици.

ПОКУПКАТА НА ТОЗИ ПРОДУКТ ПРЕДОСТАВЯ НА КУПУВАЧА НЕПРЕХВЪРЛЯЕМОТО ПРАВО ДА ГО ИЗПОЛЗВА В СЪОТВЕТСТВИЕ С ТЕЗИ ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА. НЕ СЕ ПРЕДОСТАВЯТ НИКАКВИ ДРУГИ ПРАВА - ИЗРИЧНИ, ПО ПОДРАЗБИРАНЕ ИЛИ ПО ESTOPPEL. ОСВЕН ТОВА С ПОКУПКАТА НА ТОЗИ ПРОДУКТ НЕ СЕ ПРЕОТСТЪПВАТ НИКАКВИ ПРАВА ЗА ПРЕПРОДАЖБА.

© 2020–2022 Cepheid.

Вижте Раздел 24, История на ревизиите за описание на промените.

Хpert® HIV-1 Viral Load XC

Само за използване при ин-витро диагностика.

1 Фирмено наименование

Хpert® HIV-1 Viral Load XC

2 Често или обичайно наименование

HIV-1 VL XC

3 Предвидена употреба

Хpert® HIV-1 Viral Load XC (Разширен обхват) е ин-витро тест с обратна транскрипция на полимеразна верижна реакция (RT-PCR) за количествено определяне на РНК на вируса на човешки имунодефицит тип 1 (HIV-1) в човешка EDTA плазма с помощта на автоматизирана GeneХpert® система.

Предвиден е за употреба като помощно средство за клиничен контрол на заразени с HIV-1.

Хpert® HIV-1 Viral Load XC е предвиден за употреба наред с клиничната картина и други лабораторни маркери за прогноза на заболяването и за използване като помощно средство при оценка на вирусния отговор на антиретровирусното лечение, отчетен като промяна в плазмените РНК нива на HIV-1 от заразени с HIV-1 лица.

Хpert® HIV-1 Viral Load XC е предвиден да се извършва от обучени професионални потребители или обучени здравни работници в лабораторна среда или близо до пациента.

Хpert® HIV-1 Viral Load XC не е предвиден да се използва като скринингов тест на донор за инфекция с HIV-1.

4 Обобщение и обяснение

Човешкият вирус на имуно дефицит (HIV) представлява етиологичният агент на Синдрома на придобитата имунна недостатъчност (СПИН). HIV може да бъде предаден чрез полов контакт, излагане на заразена кръв, телесни течности или кръвни продукти, пренатална инфекция на плода или перинатална или постнатална инфекция на новороденото.

Нелекуваната инфекция с HIV-1 се характеризира с високо ниво на вирусна продукция и разрушаване на CD4 Т-клетките, въпреки често дългата си клинична латентност, до значима нетна загуба на CD4 Т клетки и проява на СПИН.

Диагностиката за носителство на HIV продължава да бъде съществена за контрол на лечението и грижата за заразените с HIV пациенти. Измерването на вирусния товар в кръвната плазма на РНК на HIV-1 с помощта на молекулярни диагностични анализи, основаващи се на нуклеиновата киселина, са установени като стандартна грижа при оценка на прогнозата за HIV положителни пациенти и техния отговор на антиретровирусна терапия. Оценката на нивата на вирусния товар представлява един мощен прогностичен показател за степента на прогресия на заболяването и, сама по себе си или в комбинация с броя на CD4 Т клетките, има огромна прогностична стойност.^{1,2}

Тестът HIV-1 VL XC използва технологията на обратната транскрипция на полимеразна верижна реакция (RT-PCR) в реално време за постигане на висока чувствителност при установяване на количественото определяне на РНК на HIV-1 в човешка плазма от заразени с HIV-1 лица.

5 Принцип на процедурата

GeneXpert Instrument Systems автоматизират и интегрират подготовката на пробата, екстракцията и усилването и откриването на целевата секвенция в елементарни или комплексни проби с помощта на обратна транскрипция на полимеразна верижна реакция в реално време (RT-PCR). Системите се състоят от инструмент, персонален компютър и предварително зареден софтуер за провеждане на тестове и разглеждане на резултати. Системите изискват единични GeneXpert касети за еднократна употреба, които съдържат реагенти за RT-PCR и извършват извличане на пробата и процесите на RT-PCR. Тъй като касетите са автономни, кръстосаното замърсяване между пробите е сведено до минимум. За пълно описание на системите направете справка в съответните *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide* или *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Тестът HIV-1 VL XC включва реагенти за откриване на РНК на HIV-1 в пробите и две вътрешни контроли, използвани за количествено определяне на РНК на HIV-1. Вътрешните контроли се използват също и за проследяване на наличието на инхибитор(и) при RT и PCR реакциите. Усилването и откриването на РНК на HIV-1 се постига с праймери и сонди, насочени към силно запазен LTR регион и полимеразния ген (двойна цел) на генома на HIV-1. Контролата за проверка на сондите (PCC) потвърждава рехидратацията на реагента, зареждането на епруветката за PCR в касетата, целостта на сондите и стабилността на багилото.

Тестът HIV-1 VL XC е стандартизиран по 4-тия международен стандарт на Световната здравна организация (СЗО) за HIV-1 (NIBSC код: 16/194).³

6 Доставени материали

Комплектът HIV-1 VL XC съдържа достатъчно реагенти за обработка на 10 проби. Комплектът съдържа следното:

HIV-1 VL XC Касети с включени реакционни епруветки	10
Микросфера 1, микросфера 2 и микросфера 3 (изсушени чрез замразяване)	По 1 от всяка на касета
Реагент за лизис (Гванидин тиоцианат (Guanidinium Thiocyanate))	2,0 ml на касета
Реагент за изплакване	0,5 ml на касета
Елуционен реагент	1,5 ml на касета
Свързващ реагент	2,4 ml на касета
Реагент за протеиназа К	0,48 ml на касета
Еднократни пипети за прехвърляне на 1 ml	10 в един кит
CD	1 на комплект
Файл за дефиниране на анализа (ADF)	
Инструкции за импортиране на ADF в GeneXpert софтуера	
Инструкции за употреба (листовка в опаковката)	

Забележка Информационните листове за безопасност (ИЛБ) се намират на www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com в раздел **ПОДДРЪЖКА (SUPPORT)**.

Забележка Говеждият серумен албумин (bovine serum albumin, BSA) в зрънцата в този продукт е произведен и изработен специално от говежда плазма с източник в Съединените Щати. На животните не е даван протеин от преживни животни или друг животински протеин; животните са изследвани преди и след смъртта им. По време на обработката не е имало смесване на материала с други животински материали.

7 Съхранение и работа

- Съхранявайте касетите за HIV-1 VL XC теста при 2–28°C.
- Преди употреба темперирайте касетите за HIV-1 VL XC теста до 15–30°C, ако са съхранявани в хладилник.

- Не отваряйте капака на касетата докато не сте готови да извършите теста.
- Използвайте касетата в рамките на 4 часа след отваряне на капака на касетата и добавяне на пробата.
- Не използвайте касета, която е протекла.
- Не използвайте касети, които преди това са били замразени.
- Не използвайте касета след срока на годност.

8 Необходими, но недоставени материали

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Edge System или GeneXpert Infinity System (каталожният номер варира в зависимост от конфигурацията): Инструмент GeneXpert, компютър с фирмен софтуер GeneXpert, версия 4.7b или по-висока (GeneXpert Dx System), GeneXpert Edge софтуер версия 1.0 (GeneXpert Edge System) или по-висока, Xpertise™ 6.4b или по-висока версия (GeneXpert Infinity System), баркод сканиращо устройство и подходящ наръчник за оператора на система GeneXpert
- Принтер: Ако е необходим принтер, свържете се с отдела за техническа поддръжка на Cepheid, за да уредите закупуване на препоръчван принтер.
- Белина или натриев хидрохлорид
- Етанол или денатуриран етанол

9 Предупреждения и предпазни мерки

- За употреба само при *in vitro* диагностика.
- Третирайте всички биологични проби, включително използваните касети, като способни да предават инфекциозни агенти. Тъй като често е невъзможно да се знае коя би могла да е инфекциозна, всички биологични проби трябва да се третират със стандартните предпазни мерки. Насоки за боравене с проби са на разположение от Центровете за контрол и превенция на заболяванията в САЩ и Института за клинични и лабораторни стандарти (CLSI).^{4,5}
- Спазвайте процедурите за безопасност във Вашата институция при работа с химикали и работа с биологични проби.
- Трябва да се вземат подходящи мерки за безопасност в случай на изпръскване, което може да възникне при използване на белина, като за целта се препоръчва осигуряването на всичко необходимо за достатъчно добро измиване на очите и изплакване на кожата.
- Биологичните проби, изделията за прехвърлянето им и използваните касети трябва да се разглеждат като способни да пренасят инфекциозни агенти, изискващи стандартни предпазни мерки. Спазвайте процедурите за отпадъците във Вашата институция за подходящо изхвърляне на използвани касети и неизползвани реагенти с цел опазване на околната среда. Тези материали могат да проявят характеристики на химически опасни отпадъци, които изискват специфично изхвърляне. Ако регламентите на страната или региона не дават ясно указание за правилно изхвърляне, биологичните проби и използвани касети трябва да се изхвърлят съгласно насоките за боравене с и изхвърляне на медицински отпадък на СЗО [Световната Здравна Организация].⁶
- Не замествайте реагенти за теста HIV-1 VL XC с други реагенти.
- Не използвайте касета, която е била изпусната след изваждането ѝ от опаковката.
- Не разклащайте касетата. Разклащането или изпускането на касетата след отваряне на капака може да доведе до невалидни резултати.
- Не поставяйте етикета с идентификатора на пробата върху капака на касетата или върху етикета с баркода.
- Всяка касета за теста HIV-1 VL XC, предназначена за еднократна употреба, се използва за обработка на една проба. Не използвайте повторно вече изразходвани касети.
- Не използвайте касета с повредена реакционна епруветка.
- Всяка отделна пипета за еднократна употреба се използва за прехвърляне на една проба. Не използвайте повторно вече изразходвани пипети за еднократна употреба.
- Ако използвате пипета за прецизно отмерване: Всеки отделен връх за еднократна употреба за тази пипета се използва за прехвърляне на една проба. Не използвайте отново вече използвани върхове на пипетата.
- Носете чисто лабораторно облекло и ръкавици. Сменяйте ръкавиците между обработката на всяка проба.
- В случай на замърсяване на работната среда или оборудването с проби, щателно почистете замърсената площ с прясно приготвен разтвор на 0.5% натриев хипохлорит (или разрежена 1:10 хлорна белина за домакински цели). След това избършете повърхността със 70% етанол. Оставете работните повърхности да изсъхнат напълно, преди да продължите.
- За инструкции за почистване и дезинфекция на инструменталната система вижте съответните *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide* или *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

10 Химически опасности^{7,8}

Сигнална дума: **ВНИМАНИЕ**

Фрази за риск на Глобалната хармонизирана система (GHS) на ООН

- Вреден при поглъщане.
- Предизвиква леко кожно дразнене.
- Предизвиква дразнене на очите.

Фрази за предпазни мерки на Глобалната хармонизирана система (GHS) на ООН

Превенция

- Да се измие старателно след употреба.

Отговор

- При неразположение се обадете в ЦЕНТЪР ПО ТОКСИКОЛОГИЯ или на лекар.
- При поява на кожно дразнене: Потърсете медицински съвет/помощ.
- ПРИ КОНТАКТ С ОЧИТЕ: Промивайте внимателно с вода в продължение на няколко минути. Махнете контактните лещи, ако има такива, и ако е лесно да го направите. Продължете да изплаквате.
- При продължително дразнене на очите: Потърсете медицински съвет/помощ.

11 Вземане, транспорт и съхранение на проби

Пълнокръвна проба трябва да се взема в BD Vacutainer® PPT™ Епруветки за подготовка на плазма при методи за молекулярен диагностичен тест или в стерилни епруветки за пробовземане, като за антикоагулант се използва K2 EDTA. Пълнокръвната проба трябва да се центрофугира за отделяне на плазмата и червените кръвни клетки съгласно инструкциите на производителя.

- За HIV-1 VL XC теста се изисква минимум 1 ml плазма. Ако използвате пипетата за прехвърляне, включена в кита, напълнете пипетата с плазма почти до началото на помпата, за да прехвърлите нужния обем. Като алтернатива, ако използвате пипета за прецизно отмерване, се изисква минимум 1 ml плазма. Вижте Раздел 12.2, Подготовка на касетата, стъпка 6.
- Преди отделянето на плазма цялостната кръвна проба, взета в BD Vacutainer, PPT епруветки за подготовка на плазма за методите на молекулярен диагностичен тест или в стерилни епруветки за пробовземане, използвайки като антикоагулант K2 EDTA, може да се съхранява на 2–30 °C до 24 часа.
- След центрофугиране плазмата трябва да се отстрани от първоначалната епруветка за вземане на пробата за съхранение. Плазмата, сепарирана от цяла кръв, може да се държи в допълнителни епруветки на 2–35 °C до 24 часа, на 2–8 °C до 7 дни или замразена (≤ -18 °C и ≤ -70 °C) до 6 седмици преди тестване.
- Плазмените проби са стабилни до пет цикъла на замразяване/размразяване. Размразявайте пробата на 15–30 °C.
- Транспортът на проби цялостна кръв или плазма трябва да отговаря на държавните, федералните, щатските и местните регламентите за транспортиране на етиологични средства в страната.

12 Процедура

12.1 Подготовка на пробата

1. След центрофугиране на пълнокръвни проби, плазмата може да се накапе директно в касетата за теста. От съществено значение за получаване на валидни резултати от теста е достатъчният обем (вижте Раздел 12.2 Подготовка на касетата).
2. Напълно размразете и уравновесете замразените плазмени проби до 15–30 °C преди да тествате.
3. Извадете плазмените проби, съхранявани на 2–8 °C в хладилник и изравнете температурата до 15–30°C преди да тествате.
4. Завихрете плазмените проби, съхранявани при 2–8 °C или замразени и размразени в продължение на 15 секунди преди употреба.
5. Ако плазмените проби са мътни, избистрете ги с едно бързо (10 секундно) центрофугиране преди употреба.

12.2 Подготовка на касетата

Забележка

Когато използвате GeneXpert Dx System или GeneXpert Edge System започнете теста в рамките на 4 часа от добавяне на пробата в касетата. Ако използвате GeneXpert Infinity System, уверете се, че започвате теста и поставяте касетата на конвейера в рамките на 30 минути от добавянето на пробата, третирана с реагента за проби в касетата. Оставаният срок на годност се проследява от софтуера Xpertise, така че тестовете се извършват преди изтичане на 4-часовия срок в апарата.

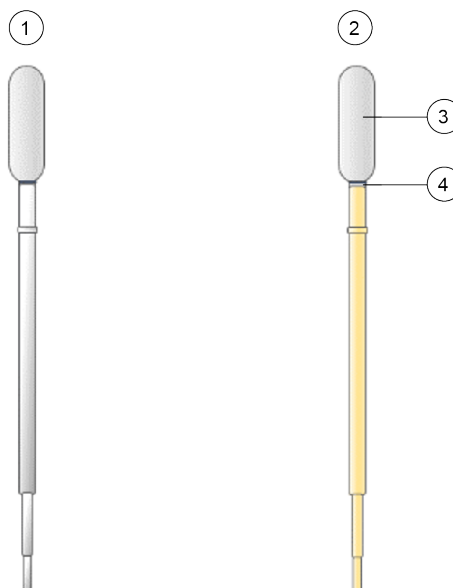
Забележка

Ако не накапете никаква плазма или накапете по-малко от 1 ml плазма в касетата, това ще предизвика грешка за недостатъчен обем (съответно ГРЕШКА 2096 и ГРЕШКА 2097), което не позволява на инструмента да обработва пробата.

1. Носете защитни ръкавици за еднократна употреба.
2. Дайте време на HIV-1 VL XC касетите за теста и пробата да се темперират до 15–30 °C преди да накапете плазма в касетата.
 - Не накапвайте плазма в касета, която е студена (под 15 °C).
3. Проверете касетата за теста за повреда. Не използвайте, ако е повредена.
4. Обозначете касетата с етикет за идентификация на пробата.
5. Отворете капака на касетата за теста.
6. Добавете пробата към касетата за теста.
 - Ако използвате *пипетата за прехвърляне*, включена в кита (Фигура 1), напълнете пипетата почти до началото на помпата, за да прехвърлите поне 1 ml плазма от епруветката (Фигура 1). Докато пълните пипетата се уверете, че не са се образували големи въздушни мехури във върха на пипетата. Изпразнете съдържанието на пипетата в камерата за проба на касетата (Фигура 2).
 - Ако използвате *пипета за прецизно отмерване*, предварително навлажнете еднократно върха на пипетата като напълните върха на пипетата с плазма и я изпразните в епруветката. След това, с помощта на предварително навлажнения връх на пипетата напълнете пипетата с поне 1 ml плазма от епруветката. Изпразнете съдържанието на пипетата в камерата за проба на касетата (Фигура 2).

Забележка

Не махайте тънката пластмасова лента, която покрива вътрешния пръстен на касетата.



Фигура 1. Пипета за прехвърляне

Номер	Описание
1	Празна пипета
2	Напълнена пипета
3	Помпа
4	Напълнете плазма почти до началото на помпата.



Фигура 2. Касета (изглед отгоре)

7. Затворете капака на касетата. Уверете се, че капакът щраква стабилно на място.

13 Провеждане на теста

- За GeneXpert Dx System, вижте Раздел 13.1.
- За GeneXpert Edge System, вижте Раздел 13.2.
- За GeneXpert Infinity System, вижте Раздел 13.3.

13.1 GeneXpert Dx System

13.1.1 Започване на теста

Преди започване на теста се уверете, че:

- Важно**
- Системата работи с правилната софтуерна версия на GeneXpert Dx, показана в раздел „Необходими, но недоставени материали“.
 - В софтуера е импортиран правилният файл за дефиниране на анализа (ADF).

В този раздел са описани основните стъпки за провеждане на теста. За подробни инструкции, вижте *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Забележка Стъпките, които следвате, могат да бъдат различни, ако системният администратор е променил работния поток по подразбиране на системата.

1. Включете GeneXpert Dx System, след което включете компютъра и влезте. Софтуерът GeneXpert ще стартира автоматично. Ако не стартира, щракнете два пъти върху иконата за пряк достъп до софтуера GeneXpert Dx на работния плот на Windows®.
2. Влезте, като си използвате потребителското име и паролата.
3. В прозореца **GeneXpert System**, натиснете **Създаване на Тест**. Показва се прозореца **Създаване на Тест**. Показва се диалоговото каре **Сканирай баркод идентификатора на пациента (Scan Patient ID barcode)**.

4. Сканирайте или въведете идентификатора на пациента (Patient ID). Ако въвеждате идентификатора на пациента (Patient ID), уверете се, че е въведен точно.
Идентификаторът на пациента (Patient ID) е свързан с резултатите от теста и се показва в прозореца **Разглеждане на резултати (View Results)** и във всички отчети. Показва се диалогово каре **Сканирай баркод идентификатора на пробата (Scan Sample ID barcode)**.
5. Сканирайте или въведете идентификатора на пробата (Sample ID). Ако въвеждате идентификатора на пробата (Sample ID), уверете се, че е въведен точно.
Идентификаторът на пробата (Sample ID) е свързан с резултатите от теста и се показва в прозореца **Разглеждане на резултати (View Results)** и във всички отчети. Показва се диалогово каре **Сканирай баркода на касетата (Scan Cartridge barcode)**.
6. Сканирайте баркода върху касетата. Като използва информацията от баркода, софтуерът автоматично попълва каретата за следните полета: Изберете анализ (Select Assay), Идентификатор на партидата реагенти (Reagent Lot ID), Сериен номер на касетата (Cartridge SN) и Срок на годност (Expiration Date).

Забележка

Ако баркодът върху касетата не се сканира, то тогава повторете теста с нова касета. Ако сте сканирали баркода на касетата в софтуера и файлът за дефиниране на анализа не е наличен, се показва екран, показващ, че файлът за дефиниране на анализа не е зареден в системата. Ако се покаже този екран, свържете се с отдела за техническа поддръжка на Cepheid.

7. Натиснете **Начало на Теста**. В диалоговото каре, което се показва, въведете паролата си, ако се изисква.
8. Отворете вратата на модула на инструмента с мигащата зелена светлина и заредете касетата.
9. Затворете вратата. Тестът стартира и зелената светлина престава да мига.
Когато тестът приключи, светлината изгасва.
10. Изчакайте докато системата освободи блокировката на вратата преди да отворите вратата на модула, след това извадете касетата.
11. Изхвърлете използваните касети в съответния контейнер за отпадъци от проби съгласно стандартните практики във Вашата институция.

13.1.2 Разглеждане и отпечатване на резултати

Този раздел посочва основните стъпки за разглеждане и отпечатване на резултати. За по-подробни инструкции как да прегледате и отпечатате резултатите вижте *Ръководството за оператора на системата GeneXpert DX*.

1. Щракнете върху иконата **Разглеждане на резултати (View Results)**, за да разгледате резултатите.
2. След приключване на теста, щракнете върху бутона **Отчет (Report)** в прозореца **Разглеждане на резултати (View Results)**, за да разгледате и/или генерирате отчет като PDF файл.

13.2 GeneXpert Edge System

(Може да не е налично във всички държави)

13.2.1 Започване на теста**Важно**

Преди да започнете теста се уверете, че в софтуера е импортиран правилният файл за дефиниране на анализа (ADF).

В този раздел са описани основните стъпки за провеждане на теста. За подробни инструкции, вижте *GeneXpert Edge System User's Guide*.

Забележка

Стъпките, които следват, могат да бъдат различни, ако системният администратор е променил работния поток по подразбиране на системата.

1. Сложете си чисти ръкавици.
2. Включете инструмента GeneXpert Edge. Превключвателят на захранването е на гърба на инструмента.
3. Включете таблетния компютър и влезте.
 - *Windows 7*: Показва се екранът **Профил в Windows 7 (Windows 7 account)**. Докоснете иконата **Администр. на Cepheid (Cepheid-Admin)**, за да продължите.

- *Windows 10*: Показва се екранът **Заклучване на Windows (Windows Lock)**. **Плъзнете нагоре**, за да продължите.

Показва се екранът **Парола на Windows (Windows Password)**.

4. Докоснете **Парола (Password)**, за да се покаже клавиатурата, след това въведете паролата си.
5. Докоснете бутона със **стрелка** вдясно от областта за въвеждане на парола. Софтуерът GeneXpert Edge се зарежда автоматично и екранът **Добре дошли** се показва скоро след това.
6. Докоснете бутона **ДОКОСНЕТЕ ТУК, ЗА ДА ЗАПОЧНЕТЕ (TOUCH HERE TO BEGIN)**. Първоначално ще се покаже бутонът **ВИЖ ПРЕДИШНИ ТЕСТОВЕ (VIEW PREVIOUS TESTS)**. Бутонът **НОВ ТЕСТ (NEW TEST)** се показва на екрана **Начало (Home)** в рамките на 3 минути, когато инструментът е готов за работа.
7. Докоснете бутона **ПУСНИ НОВ ТЕСТ (RUN NEW TEST)** на екрана **Начало (Home)**.
8. Следвайте инструкциите на екрана:
 - a) **Сканирай идентификатора (ID) на пациента/пробата**, като използвате баркод скенера или ръчно въвеждане на идентификатора (ID) на пациента/пробата.
 - b) **Потвърдете идентификатора (ID) на пациента/пробата.**
 - c) **Сканирайте баркода върху касетата.**
Полето **Избор на Проба (Select Assay)** се попълва автоматично. Докоснете **ДА (YES)**, ако показваната информация е вярна.

Забележка

Ако баркодът върху касетата не се сканира или сканирането на баркода води до съобщение за грешка, то тогава повторете теста с нова касета. Ако сте сканирали баркода на касетата в софтуера и файлът за дефиниране на анализа не е наличен, се показва екран, показващ, че файлът за дефиниране на анализа не е зареден в системата. Ако се покаже този екран, свържете се с отдела за техническа поддръжка на Cepheid.

- d) **Потвърдете теста** След като ADF е избран, потвърдете анализа.
 - e) **Подготовка на касетата** Подготовката на касетата също е описана в раздела Подготовка на Образца. Следвайте видеото или инструкциите за подготовка на пробата.
 - f) **Заредете касетата** Отворете вратата на модула с мигаща зелена светлина. Заредете касетата с баркода, насочен към оператора. Затворете вратата.
Зелената светлина престава да мига и теста стартира. **Тестът е в ход (Test in Progress)** се показва на екрана.
 - g) **Извадете касетата**
Когато тестът приключи (зелената светлина угасва), вратата се отключва автоматично. Следвайте показаните инструкции за изваждане на касетата. Изхвърлете използваната касета и ръкавиците в съответния контейнер за отпадъци от пробите съгласно стандартните практики във Вашата институция.
9. Докоснете **ПРОДЪЛЖИ (CONTINUE)**, за да видите резултата от теста, който току-що е завършен. Докоснете отново **ПРОДЪЛЖИ (CONTINUE)**, за да се върнете към екрана **Начало (Home)**.
Това завършва процедурата за провеждане на тест.

13.2.2 Разглеждане и отпечатване на резултати

Този раздел посочва основните стъпки за разглеждане и отпечатване на резултати. За по-подробни инструкции как да прегледате и отпечатате резултатите вижте *GeneXpert Edge System User's Guide*.

Забележка

Ако отчитате резултати с използване на LIS, потвърдете, че резултатите в LIS съответстват на резултатите в системата за полето с идентификатора на пациента; ако резултатите не са еднакви, отчетете само резултатите в системата.

1. Докоснете бутона **ПРЕГЛЕДАЙ ПРЕДИШНИ ТЕСТОВЕ (VIEW PREVIOUS TESTS)** на екрана **Начало (Home)**.
2. От екрана **Избери тест (Select Test)** изберете теста, като докоснете името на теста или като използвате стрелките, за да изберете теста.

13.3 GeneXpert Infinity System

13.3.1 Започване на теста

Преди започване на теста се уверете, че:

- Важно**
- Системата работи с правилната софтуерна версия на Xpertise, показана в раздел „Необходими, но недоставени материали“.
 - В софтуера е импортиран правилният файл за дефиниране на анализа (ADF).

В този раздел са описани основните стъпки за провеждане на теста. За подробни инструкции, вижте *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Забележка Стъпките, които следват, могат да бъдат различни, ако системният администратор е променил работния поток по подразбиране на системата.

- Включете инструмента. Софтуерът Xpertise ще стартира автоматично. Ако не стартира, щракнете два пъти върху иконата за пряк достъп до софтуера Xpertise на работния плот на Windows®.
- Влезте в компютъра, след което влезте в софтуера GeneXpert Xpertise, като използвате вашето потребителско име и парола.
- В работното пространство **Xpertise Software Home**, натиснете **Поръчки(Orders)** и в работното пространство **Поръчки(Orders)**, натиснете **Поръчка на Тест(Order Test)**.
Дисплея на работното пространство **Поръчка на Тест (Order Test) - Идентификатор на Пациента (Patient ID)**.
- Сканирайте или въведете идентификатора на пациента (Patient ID). Ако въведете идентификатора на пациента (Patient ID), уверете се, че е въведен точно.
Идентификаторът на пациента (Patient ID) е свързан с резултатите от теста и се показва в прозореца **Разглеждане на резултати (View Results)** и във всички отчети.
- Въведете всяка допълнителна информация, изисквана от вашата институция, и щракнете върху бутона **ПРОДЪЛЖИ (CONTINUE)**.
Дисплея на работното пространство **Поръчка на Тест - ID на проба (Order Test - Sample ID)**.
- Сканирайте или въведете идентификатора на пробата (Sample ID). Ако въведете идентификатора на пробата (Sample ID), уверете се, че е въведен точно.
Идентификаторът на пробата (Sample ID) е свързан с резултатите от теста и се показва в прозореца **Разглеждане на резултати (View Results)** и във всички отчети.
- Щракнете върху бутона **ПРОДЪЛЖИ (CONTINUE)**.
Дисплея на работното пространство **Поръчка на Тест - анализ (Order Test - Assay)**.
- Сканирайте баркода върху касетата. Като използва информацията от баркода, софтуерът автоматично попълва каретата за следните полета: Изберете анализ (Select Assay), Идентификатор на партидата реагенти (Reagent Lot ID), Сериен номер на касетата (Cartridge SN) и Срок на годност (Expiration Date).

Забележка Ако баркодът върху касетата не се сканира, то тогава повторете теста с нова касета. Ако сте сканирали баркода на касетата в софтуера и файлът за дефиниране на анализа не е наличен, се показва екран, показващ, че файлът за дефиниране на анализа не е зареден в системата. Ако се покаже този екран, свържете се с отдела за техническа поддръжка на Cepheid.

След сканиране на касетата се показва работното пространство **Поръчка на Тест (Order Test) - Информация за Теста (Test Information)**.

- Проверете дали информацията е правилна и натиснете **Предавам (Submit)**. В диалоговото каре, което се показва, въведете паролата си, ако се изисква.
- Поставете касетата върху конвейерната лента.
Касетата се зарежда автоматично, тестът се провежда и използваната касета се поставя в контейнера за отпадъци.

13.3.2 Разглеждане и отпечатване на резултати

Този раздел посочва основните стъпки за разглеждане и отпечатване на резултати. За по-подробни инструкции как да прегледате и отпечатате резултатите вижте *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. В работното пространство **Xpertise Software Home**, натиснете на иконата **РЕЗУЛТАТИ (RESULTS)**. Менюто на Резултати се показва.
2. В менюто за Резултати изберете бутона **ВИЖТЕ РЕЗУЛТАТИТЕ (VIEW RESULTS)**. Дисплея на работното пространство **Вижте Резултатите (View Results)** показва резултатите от теста.
3. Натиснете бутона **ОТЧЕТ (REPORT)**, за да видите и/или генерирате PDF файл с отчета.

14 Качествен контрол

Всеки тест включва контрола за достатъчност на обема на пробата (SVA), вътрешен количествен стандарт за високо и ниско (IQS-H и IQS-L), специфични параметри на партида (LSP) и Контрола за проверка на осезател (PCC).

- **Достатъчност на обема на пробата (SVA):** Гарантира, че пробата е правилно добавена към касетата. SVA потвърждава, че в камерата за пробата е добавен точният обем. SVA се счита за успешна, ако отговаря на критериите за приемане. Ако SVA не е успешна, ще се покаже ##### 2096 ако няма никаква проба или ##### 2097 ако няма достатъчно количество проба. Системата няма да позволи да се направи теста.
- **Вътрешен количествен стандарт за високо и ниско (IQS-H и IQS-L):** IQS-H и IQS-L са две контроли на Arctored RNA®, несвързани с HIV, които са включени във всяка касета и преминават през целия процес на теста. Те се използват за количествено определяне с помощта на специфични за партидата параметри при изчисляване на концентрацията на РНК на HIV-1 в пробата. Освен това IQS-H и IQS-L улавят свързано със спесимените инхибиране на RT-PCR реакцията, като по този начин действат като контроли при обработка на пробата. IQS-H и IQS-L са успешно преминали, ако праговете на цикъла (Cts) са в рамките на валидния обхват.
- **Специфични параметри на партидата (LSP) за количествено определяне** – Всяка партида китове има вградени LSP, генерирани от калибрационния панел за HIV-1, проследими в 4^{ти} Международен стандарт на СЗО за HIV-1 (NIBSC код 16/194), и IQS-H и IQS-L. LSP са уникални за всяка партида китове и се използват за гарантиране на точно количествено определяне.
- **Контрол за проверка на осезателя (PCC):** Преди началото на PCR реакцията, Инструменталната система GeneXpert отчита флуоресцентния сигнал от осезателите, за да се проследи рехидратацията на капката, напълването на епруветката за реакция, целостта на осезателя и стабилността на багрилото. PCC е успешна, ако флуоресцентните сигнали отговарят на зададените критерии за приемане.

15 Интерпретация на резултатите

Резултатите се интерпретират автоматично от инструменталната система GeneXpert от измерените флуоресцентни сигнали и вградените алгоритми за изчисление и се показват ясно в прозореца **Преглед на резултатите (View Results)** (Фигура 3 до Фигура 11). Възможните резултати са показани в Таблица 1.

Таблица 1. Резултати и интерпретация

Резултат	Интерпретация
ОТКРИТ HIV-1 (HIV-1 DETECTED) XX копия/ml (лог X.XX) Вж. Фигура 3 и Фигура 9.	РНК на HIV-1 е открита при XX копия/ml (лог. X.XX) <ul style="list-style-type: none"> • РНК на HIV-1 има количествена стойност в рамките на количествения диапазон на теста -(40-1x10⁷ копия/ml). • IQS-H и IQS-L: УСПЕШЕН (PASS). • Проверка на сондите: УСПЕШЕН (PASS); всички резултати за проверка на сондите са успешни.
ОТКРИТ HIV-1 (HIV-1 DETECTED) > 1 × 10⁷ копия/ml Вижте Фигура 4.	Открита е РНК на HIV-1 над обхвата за аналитично измерване. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H и IQS-L: УСПЕШЕН (PASS). • Проверка на сондите: УСПЕШЕН (PASS). Всички резултати за проверка на сондите са успешни.
ОТКРИТ HIV-1 (HIV-1 DETECTED) < 40 копия/ml Вижте Фигура 5.	Открита е РНК на HIV-1 под обхвата за аналитично измерване. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H и IQS-L: УСПЕШЕН (PASS). • Проверка на сондите: УСПЕШЕН (PASS). Всички резултати за проверка на сондите са успешни.

Резултат	Интерпретация
<p>НЕ Е ОТКРИТ HIV-1 (HIV-1 NOT DETECTED)</p> <p>Вж. Фигура 6 и Фигура 10.</p>	<p>Не е открита РНК на HIV-1. Този резултат не води до заключението, че пациентът се е изчистил от вируса.</p> <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H и IQS-L: УСПЕШЕН (PASS). • Проверка на сондите: УСПЕШЕН (PASS). Всички резултати за проверка на сондите са успешни.
<p>НЕВАЛИДЕН (INVALID)</p> <p>Вижте Фигура 7.</p>	<p>Не може да се определи наличие или отсъствие на РНК на HIV-1. Повторете теста съгласно инструкциите в Раздел 16.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H и/или IQS-L: НЕУСПЕШЕН (FAIL); Праговете на цикъла (Cts) не са в рамките на валидния обхват. • Проверка на сондите: УСПЕШЕН (PASS). Всички резултати за проверка на сондите са успешни.
<p>ГРЕШКА (ERROR)</p> <p>Вижте Фигура 8.</p>	<p>Не може да се определи наличие или отсъствие на РНК на HIV-1. Повторете теста съгласно инструкциите в Раздел 16.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проверка на сондите: НЕУСПЕШНА (FAIL); всички или един от резултатите за проверка на сондите са неуспешни.
<p>БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)</p> <p>Вижте Фигура 11.</p>	<p>Не може да се определи наличие или отсъствие на РНК на HIV-1. Повторете теста съгласно инструкциите в Раздел 16.2. БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) показва, че са събрани недостатъчно данни. Например, операторът е спрял теста, докато все още се е извършвал.</p>

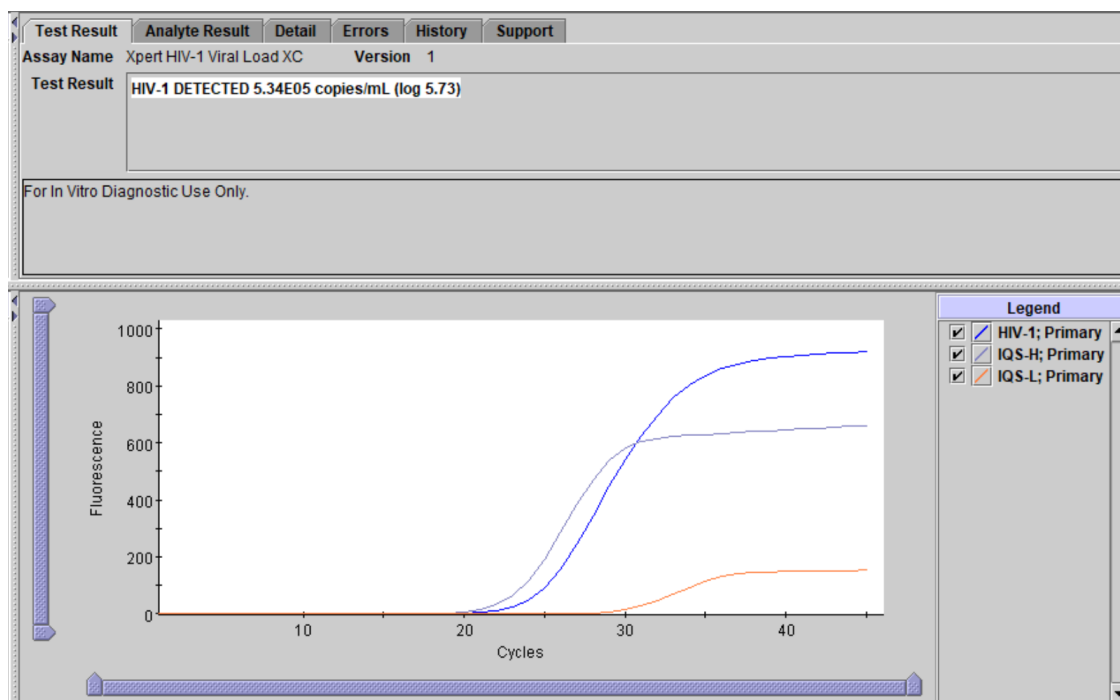
Резултатите могат да се конвертират от копия /ml на UI/ml в рамките на софтуера. Моля, вижте *GeneXpert Dx System Operator Manual* или *GeneXpert Infinity System Operator Manual* за инструкции как да промените тази настройка.

Забележка

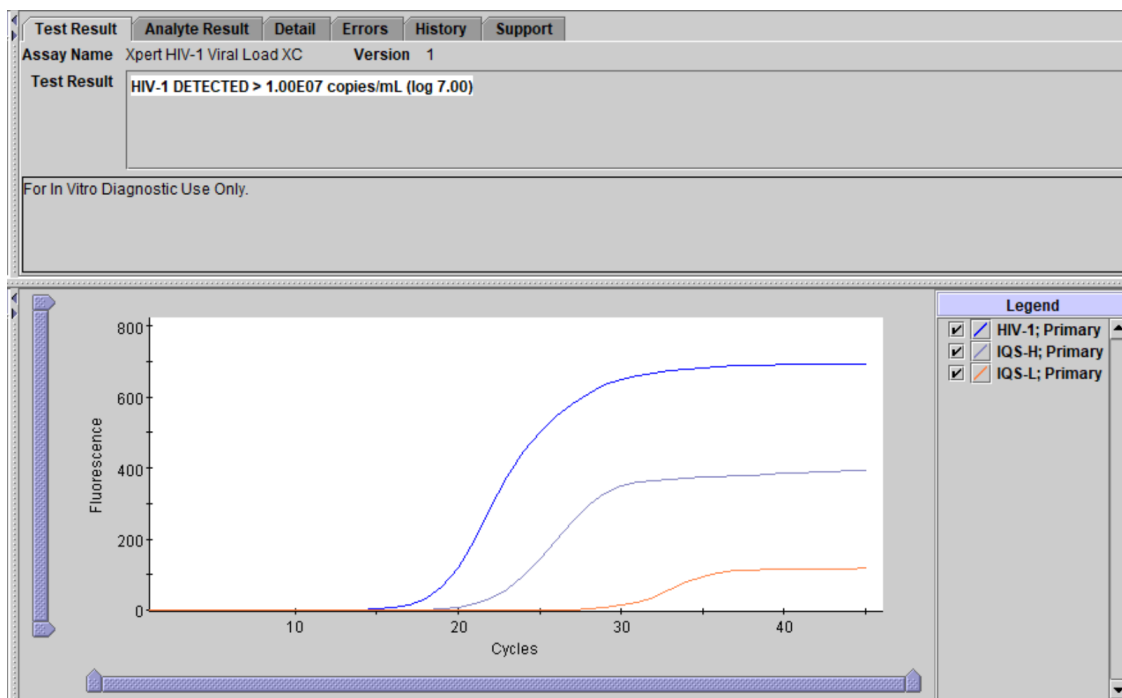
Коефициентът на конвертиране за HIV-1 VL XC теста е 1 копия = 2,06 Международни Единици (IU).

Забележка

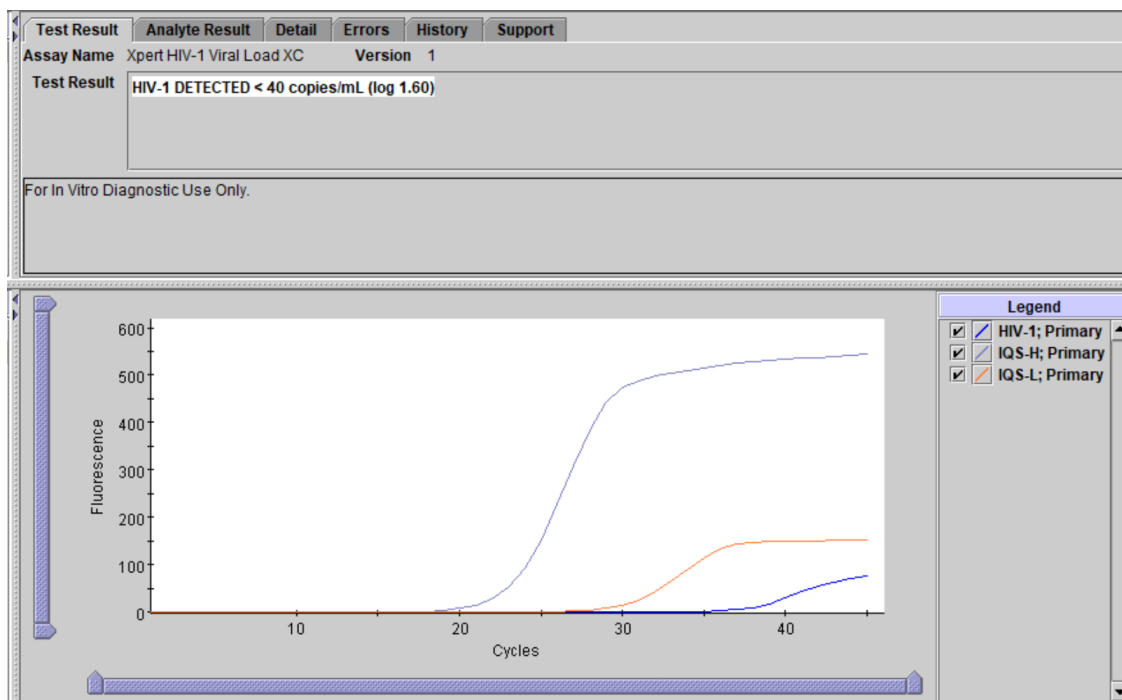
Екранните снимки с анализа са само примерни. Номерът на версията може да е различен от този на екранните снимки, показани в така приложения пакет.



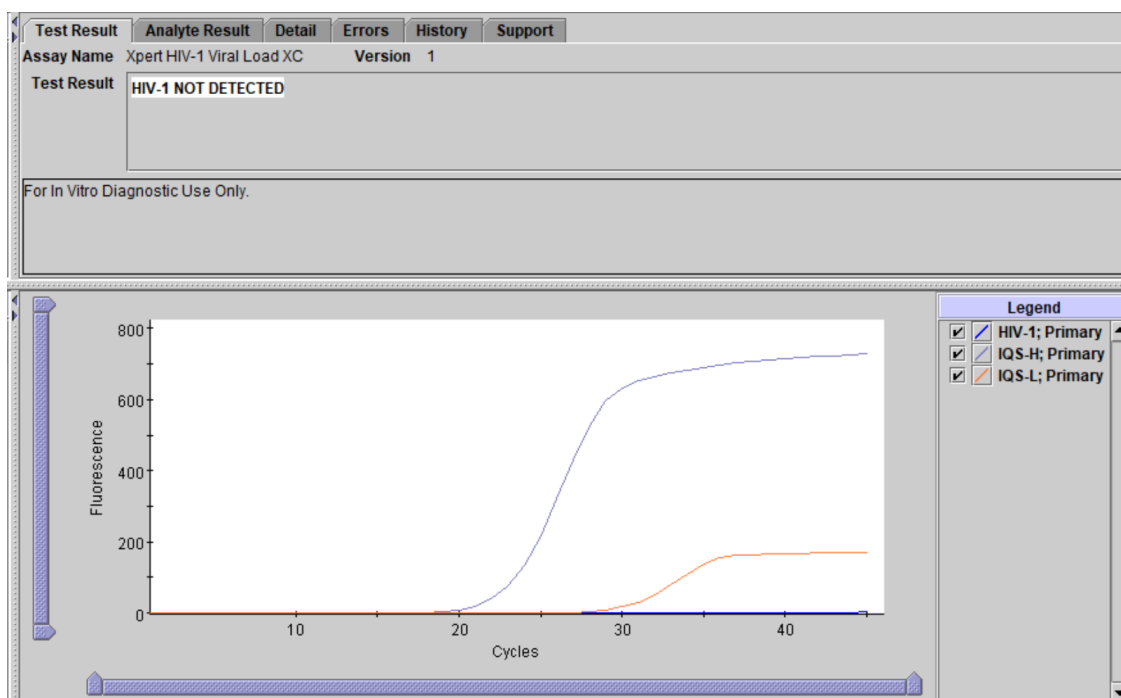
Фигура 3. Резултат: HIV-1 открит и количествено определен (GeneXpert Dx System и GeneXpert Infinity System)



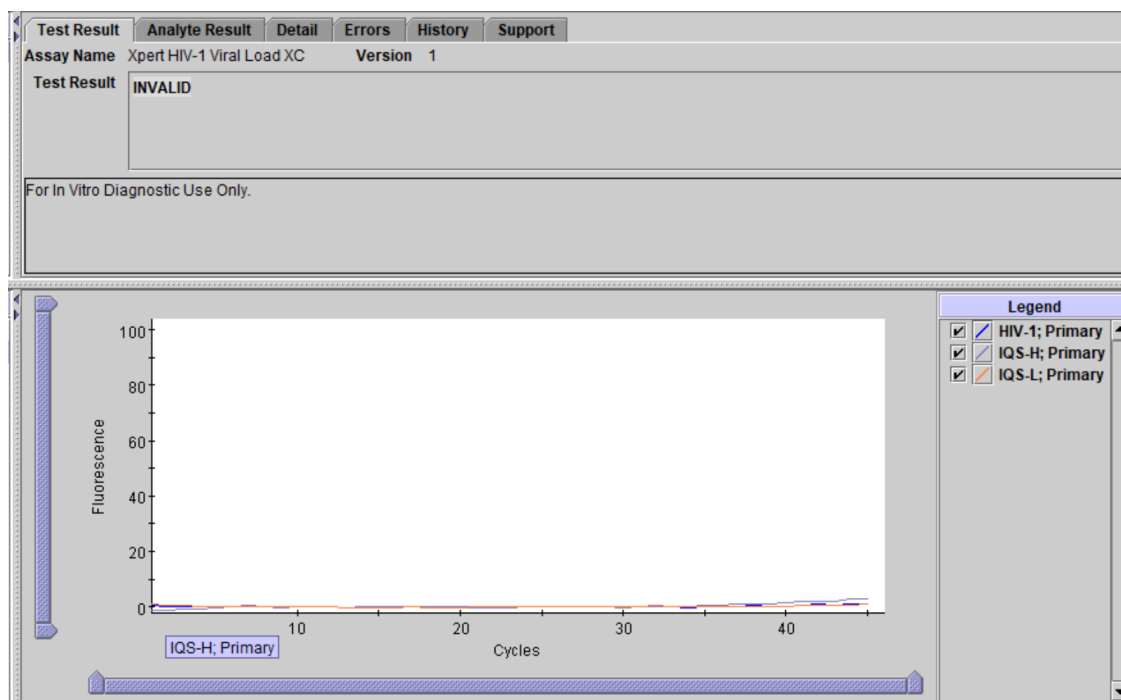
Фигура 4. Резултат: HIV-1 открит, но с титър над количествения обхват на теста (GeneXpert Dx System и GeneXpert Infinity System)



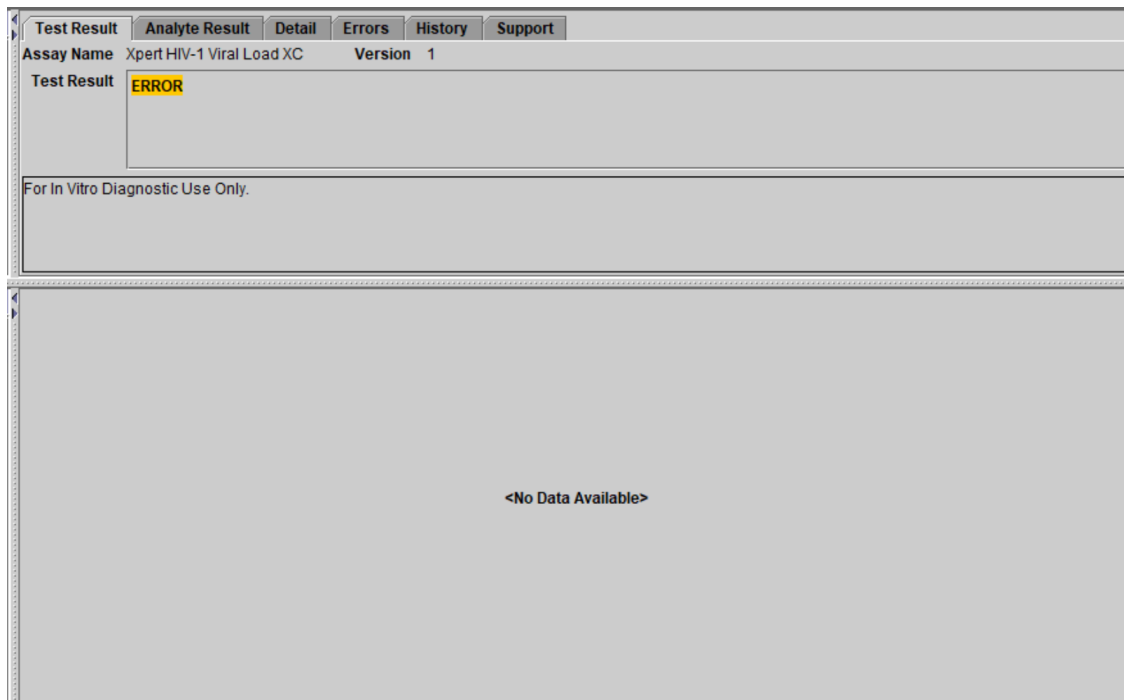
Фигура 5. Резултат: HIV-1 открит, но с титър под количествения обхват на теста (GeneXpert Dx System и GeneXpert Infinity System)



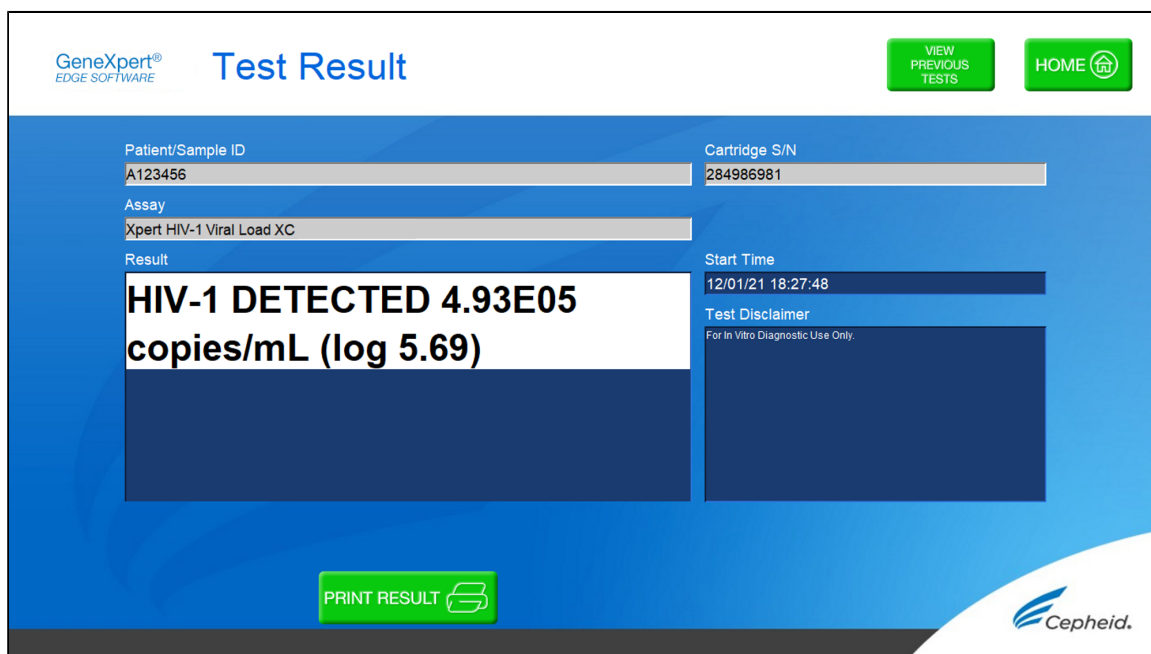
Фигура 6. Резултат: HIV-1 не е открит (GeneXpert Dx System и GeneXpert Infinity System)



Фигура 7. Невалиден резултат (GeneXpert Dx System и GeneXpert Infinity System)



Фигура 8. Резултат: Грешка (GeneXpert Dx System и GeneXpert Infinity System)



Фигура 9. Резултат: HIV-1 открит (HIV-1 DETECTED) (GeneXpert Edge System)

The screenshot shows the GeneXpert Test Result page. At the top left is the GeneXpert logo and 'EDGE SOFTWARE'. The title 'Test Result' is in the center. On the top right are two buttons: 'VIEW PREVIOUS TESTS' and 'HOME'. The main content area has a blue background. It contains several fields: 'Patient/Sample ID' with value 'B123456', 'Cartridge S/N' with value '239021308', 'Assay' with value 'Xpert HIV-1 Viral Load XC', and 'Result' with a large green box containing the text 'HIV-1 NOT DETECTED'. To the right of the result are 'Start Time' (12/01/21 18:27:48) and 'Test Disclaimer' (For In Vitro Diagnostic Use Only.). At the bottom center is a 'PRINT RESULT' button with a printer icon. The Cepheid logo is in the bottom right corner.

Фигура 10. Резултат: HIV-1 не е открит (HIV-1 NOT DETECTED) (GeneXpert Edge System)

The screenshot shows the GeneXpert Test Result page. At the top left is the GeneXpert logo and 'EDGE SOFTWARE'. The title 'Test Result' is in the center. On the top right are two buttons: 'VIEW PREVIOUS TESTS' and 'HOME'. The main content area has a blue background. It contains several fields: 'Patient/Sample ID' with value 'C123456', 'Cartridge S/N' with value '201863204', 'Assay' with value 'Xpert HIV-1 Viral Load XC', and 'Result' with a large white box containing the text 'NO RESULT - REPEAT TEST'. To the right of the result are 'Start Time' (12/02/21 11:45:39) and 'Test Disclaimer' (For In Vitro Diagnostic Use Only.). At the bottom center is a 'PRINT RESULT' button with a printer icon. The Cepheid logo is in the bottom right corner.

Фигура 11. Без резултат - повторете теста (GeneXpert Edge System)

16 Повторни тестове

16.1 Причини за повтаряне на теста

Ако се получат някои от споменатите по-долу резултати от теста, повторете теста съгласно указанията в Раздел 16.2.

- **НЕВАЛИДЕН (INVALID)** резултат посочва една или повече от следните причини:

- Праговете на цикъла за IQS-H (вътрешен количествен стандарт - висок) и/или IQS-L (вътрешен количествен стандарт - нисък) не са в рамките на валидния обхват.
- Пробата не е обработена правилно или PCR е инхибирана.
- **ГРЕШКА (ERROR)** показва, че тестът е прекъснат. Възможните причини включват: добавен е недостатъчен обем на пробата, спруветката за реакция не е напълнена правилно, установен е проблем с интегритета на реагента за сондата или е надвишена горната граница за налягането.
- **БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)** показва, че са събрани недостатъчно данни. Например, операторът е спрял теста, докато все още се е извършвал или е спряло електрозахранването.

16.2 Процедура за повторен тест

Ако резултатът от теста е **НЕВАЛИДЕН (INVALID)**, **ГРЕШКА (ERROR)**, или **БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)**, използвайте нова касета, за да повторите теста на засегнатата проба (не използвайте повторно същата касета).

1. Извадете нова касета от комплекта.
2. Отидете на Раздел 12, Процедура, включващ Раздел 12.2, Подготовка на касетата и Раздел 12.3, Започване на теста.

17 Ограничения

- Добрата лабораторна практика и смяната на ръкавиците между работата с пробите са препоръчителни, за да се избегне замърсяване на проби или реагенти.
- Редки мутации, делеции или инсерции вътре в целевите региони на HIV-1 VL XC теста могат да повлияят на праймера и/или свързването на сондата, което би довело до недостатъчно количествено определяне или неуспешно откриване на вируса.
- Пациенти, които са получавали CAR-T терапии, могат да покажат положителни резултати с Xpert (HIV-1 Qual XC, HIV-1 VL и т.н.) в резултат на наличието на LTR таргета в някои химерни антиген рецепторни Т-клетъчни (CAR-T) продукти. При лица, получавали лечение с CAR-T, трябва да се извърши допълнително потвърждаващо тестване за определяне на статуса на пациента по отношение на HIV.
- Тестът HIV-1 VL XC е валидиран само за употреба с K2 EDTA и PPT-EDTA плазма. Тестването на други типове проби може да даде неточни резултати.
- Отрицателен резултат на теста не изключва инфекция с HIV-1. Резултатите от теста HIV-1 VL XC трябва да се интерпретират заедно с клиничната картина и други лабораторни маркери.
- Преди да се премине от една технология към следваща, Serheid препоръчва потребителите да извършат проучвания за корелацията на методите в лабораторията си, за да определят качествено технологичните разлики.
- Надеждните резултати зависят от адекватното набиране, транспорт, съхранение и обработка на пробите.
- Количественото определяне на РНК на HIV-1 зависи от броя на вирусните частици, съществуващи в дадена проба и може да бъде повлияно от методите на набиране на проби, от фактори, свързани с пациента (т.е. възраст, наличие на симптоми) и/или стадий на инфекцията.
- Проба, която дава **НЕВАЛИДЕН (INVALID)** резултат два пъти може да съдържа инхибитор; не се препоръчва повторно тестване.

18 Работни характеристики

18.1 Аналитична чувствителност (граница на откриване (LoD) и инклузивност)

Границата на откриване (LoD) за HIV-1 VL XC теста е определена за група М, подвид В чрез тестване на серийни разреждания, подготвени по 4-ти Международен стандарт на СЗО за HIV-1 (NIBSC код: 16/194) в HIV-1 отрицателна K2 EDTA плазма. Общо шест различни нива на концентрация по Международен стандарт на СЗО и една отрицателна са тествани с три партии китове. Всяко ниво на концентрация е тествано в рамките на три дни с 24 повторения за партида китове при общо 72 повторения за всяко ниво на концентрация.

Резултатите са посочени в Таблица 2. Проучването показва, че HIV-1 VL XC тестът открива РНК на HIV-1 по Международния стандарт на СЗО при концентрация от 13,6 копия/ml в K2 EDTA плазма с 95% степен на позитивност, определена с регресионен анализ PROBIT.

Таблица 2. Граница на откриване (LoD) за HIV-1 VL XC теста, използващ 4ти международен стандарт на СЗО за HIV-1

Група/Подтип	Номинална концентрация на HIV-1 (копия/ml)	Брой на валидни повторения	Брой позитивни повторения	Степен на позитивност (%)	LoD при 95% вероятност, оценена чрез Probit (95% доверителен интервал)
Група М/ Подтип В	0	72	0	0	13,6 копия/ml (11,7-15,6)
	1	72	13	18	
	2,5	72	31	43	
	5	72	45	63	
	10	72	60	83	
	20	72	70	97	
	40	72	72	100	

Границата на откриване за HIV-1 група М, подтипове А, С, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, група N, група О и група Р е определена чрез тестване на серия разреждания на материал от клетъчни култури или клинични спесимени, представящи всяка HIV-1 група и подтип в отрицателна за HIV-1 K2 EDTA плазма. Общо шест нива на концентрация за всяка HIV-1 група и подтип са тествани с една партида китове в продължение на три дни при общо 24 повторения за всяко ниво на концентрация.

Задаването на номиналната концентрация за различни клетъчни култури и клинични спесимени се определя с помощта на CE маркирани тестове за вирусен товар на HIV-1.

Концентрацията на РНК на HIV-1, която може да бъде установена с 95% степен на позитивност, е определена чрез регресионен анализ PROBIT. Резултатите за всяка HIV-1 група М, подтипове А, С, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, група N, група О и група Р са показани в Таблица 3.

Таблица 3. Граница на откриване за HIV-1 група М, подтипове А, С, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, група N, група О и група Р в K2 EDTA плазма

Група	Подтип	LoD чрез PROBIT (копия/ml)	95% доверителен интервал (копия/ml)
Група М	A	15,9	12,1-19,7
	C	13,2	10,2-16,3
	D	17,7	13,5-21,8
	F	18,1	14,5-21,6
	G	18,0	13,7-22,3
	H	7,9	6,2-9,5
	J	14,2	10,6-17,7
	K	16,9	12,7-21,0
	CRF A/B	13,1	9,9-16,3
	CRF A/E	14,2	10,7-17,6
	CRF A/G	17,4	13,2-21,6
	CRF B/C	17,0	13,3-20,8
CRF 06	10,8	8,4-13,2	

Група	Подтип	LoD чрез PROBIT (копия/ml)	95% доверителен интервал (копия/ml)
Група N	Неприложимо	16,5	12,2-20,8
Група O	Неприложимо	9,0	6,8-11,1
Група P	Неприложимо	4,9	3,9-5,9

18.2 Граница на количествено определяне (LoQ)

Долната граница на количествено определяне (LLoQ) се определя като най-ниската концентрация на РНК на HIV-1, която се определя количествено с приемлива точност и достоверност и при определянето ѝ е използвана общата аналитична грешка (ТАЕ) и подход, базиран на разликата между две измервания. ТАЕ за HIV-1 VL XC е изчислена с помощта на оценки, определени чрез анализ на данни от проучването за граница на откриване (LoD) (Международен стандарт на СЗО) и от данни от тестването, извършено на три клинични спесимени на HIV-1, подтип В в K2 EDTA плазма (стойност, определена с CE-маркиран тест за вирусен товар за HIV-1) при концентрация на 40 РНК копия/ml за HIV-1 с помощта на две партиди китове с 16 повторения на партида.

ТАЕ е пресметната по модела Westgard съгласно насоките на CLSI с критерия [(Абсолютно отклонение (Absolute Bias)) + 2 SDs] ≤ 1 лог₁₀ копия/ml].⁹ Подходът за разликата между две измервания е оценен по критерия [(2 x SQRT(2) x SD) ≤ 1 лог₁₀ копия/ml].

Анализите на LLoQ за всеки спесимен са представени в Таблица 4. Резултатът разкрива, че HIV-1 VL XC тестът може да определи 40 копия/ml на РНК за HIV-1 с приемлива истинност и точност.

Таблица 4. Определяне на LLoQ за HIV-1 VL XC теста

HIV-1 подтип В проба	Партида комплекти	N	Номинална концентрация на HIV-1 (лог ₁₀ копия/ml)	Наблюдавана концентрация на HIV-1 (лог ₁₀ копия/ml)	Отклонение	Общо стандартно отклонение (SD)	Обща аналитична грешка ^a	Подход с две измервания ^b
СЗО	1	24	1,60	1,51	-0,09	0,14	0,37	0,39
	2	24	1,60	1,48	-0,12	0,17	0,47	0,49
	3	24	1,60	1,56	-0,04	0,31	0,65	0,87
Клиничен Спесимен 1	1	16	1,60	1,65	0,05	0,10	0,25	0,29
	2	16	1,60	1,63	0,03	0,11	0,25	0,32
Клиничен Спесимен 2	1	16	1,60	1,80	0,20	0,12	0,44	0,35
	2	16	1,60	1,73	0,13	0,12	0,37	0,34
Клиничен Спесимен 3	1	16	1,60	1,45	-0,15	0,29	0,72	0,81
	2	16	1,60	1,62	0,02	0,16	0,33	0,45

^a Общата аналитична грешка ТАЕ, изчислена по модела Westgard, където [ТАЕ = |Отклонение| + (2×SD) ≤ 1 лог₁₀ копия/ml] гарантира, че има 95% вероятност измерването да бъде по-малко от 1 лог₁₀ копия/ml от истинската стойност.

^b Подходът с две измервания [2 × (SQRT(2) × SD) ≤ 1 лог₁₀ копия/ml] показва, че разлика, по-малка от 1 лог₁₀ копия/ml може да бъде обяснена със случайна грешка в измерването.

18.3 Точност и възпроизводимост

Точността и възпроизводимостта на HIV-1 VL XC теста е установена в три-центрово, сляпо проучване с използване на панел със седем елемента за референтен материал на HIV-1 в HIV-1 отрицателна EDTA плазма с концентрации на РНК, които се простират в обхвата на HIV-1 VL XC теста за количествено определяне. Два оператора във всеки от трите центъра на проучването са тествали по един панел със седем проби два пъти на ден в продължение на шест дни за тестване. Два центъра са използвали инструменти GeneXpert Dx, а един център е използвал инструмент Infinity-80. В проучването са използвани три партиди на китове за HIV-1 VL XC теста. Проучването за точност/ възпроизводимост е оценено в съответствие с насоки от CLSI.¹⁰

Възпроизводимостта на HIV-1 VL XC теста е оценена с помощта на вмесен (йерархичен) ANOVA с обозначения за Център/Инструмент, Партида, Оператор, Ден, Цикъл и В рамките на цикъл. Изчислено е стандартното отклонение и процента на вариабилност, дължащи се на всеки компонент на \log_{10} трансформирани концентрации на HIV-1 (вижте Таблица 5).

Таблица 5. Принос на HIV-1 VL XC теста към общата вариабилност и общата точност

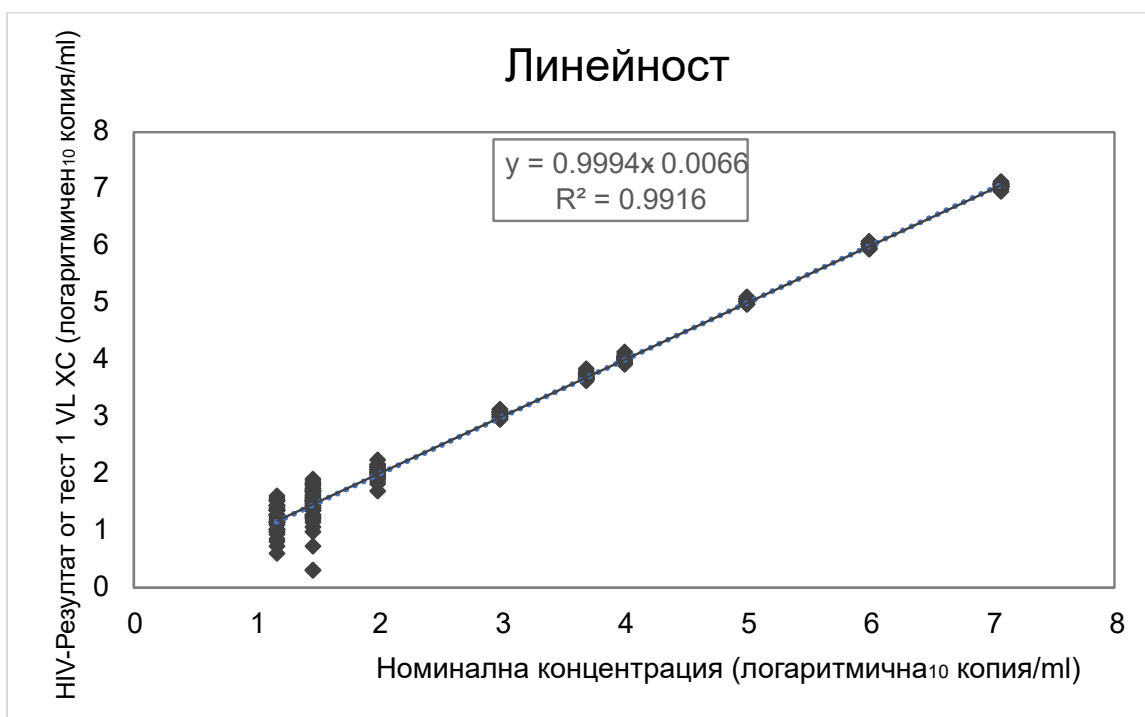
Очаквана концентрация на РНК на HIV-1 (копия/ml)	N	Средна ^a	Източник на вариабилност													
			Център		Партида		Оператор		Ден		Цикъл		В рамките на цикъла		Общо	
			SD ^b	(%)	SD	(%)	SD	(%)	SD	(%)	SD	(%)	SD	(%)	SD	CV (%) ^c
40 копия/ml	143 ^d	1,59	0,01	0,55	0,03	2,15	0,04	5,97	0,05	7,80	0,00	0,00	0,16	83,53	0,17	10,69
200 копия/ml	144	2,28	0,02	5,52	0,03	9,27	0,01	2,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09	83,14	0,10	4,39
1x10 ³ копия/ml	144	2,99	0,00	0,00	0,02	9,75	0,00	0,00	0,02	13,86	0,00	0,00	0,06	76,38	0,06	2,01
1x10 ⁴ копия/ml	144	3,98	0,01	4,72	0,02	15,66	0,00	0,00	0,00	1,00	0,01	6,19	0,04	72,43	0,05	1,26
1x10 ⁶ копия/ml	143 ^e	6,01	0,01	3,40	0,03	15,35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	81,25	0,07	1,16
1x10 ⁷ копия/ml	144	6,96	0,00	0,00	0,04	17,70	0,00	0,00	0,03	10,97	0,00	0,00	0,09	71,32	0,10	1,44

- ^a Средно РНК на HIV-1 копия/ml \log_{10}
- ^b Стандартно отклонение (CO) в \log_{10}
- ^c Коефициент на вариабилност (CV) = (общо SD/средно)*100
- ^d 1 проба с резултат "Не е открит HIV-1" е била изключена
- ^e 1 проба с резултат "Грешка (Error)" е била изключена

18.4 Линеен диапазон

Линейният диапазон на теста HIV-1 VL XC е определен посредством анализ на панел с девет позиции, обхващащ от 15 копия/ml до 1.2×10^7 копия/ml, подготвен чрез успоредни разреждания на референтен материал за HIV-1 (HIV-1 подтип В) в отрицателна за HIV-1 K2 EDTA плазма. Използваният референтен материал е калибриран до 4-тия Международен стандарт на СЗО за HIV-1 (NIBSC код: 16/194). Панелът е тестван с помощта на две партии китове за HIV-1 VL XC теста, което дава като резултат общо 24 или 48 повторения за всяка позиция от панела.

Анализът за линейност е извършен съгласно насоки на CLSI.¹¹ Резултатите са представени в Фигура 12. Тестът HIV-1 VL XC е линеен от 20 копия/ml до 1×10^7 копия/ml при $R^2 > 99$.



Фигура 12. Линейност за HIV-1 VL XC теста

18.5 Аналитична реактивност (Инклузивност)

Аналитичната реактивност (инклузивност) за HIV-1 VL XC теста е доказана чрез тестване на HIV-1 Група М, подтипове А, В, С, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, група N, група О и група Р при многобройни нива на концентрация, обхващащи количествения диапазон на теста от 40-1x10⁷ копия/ml, в зависимост от подтипа/групата. Всяко ниво на концентрация е изпитано в минимум осем повторения с помощта на две партиди китове за HIV-1 VL XC теста. Получената средна лог₁₀ концентрация за всеки подтип/група и ниво на концентрация е определена количествено в рамките на ± 0.5 лог₁₀ за заложената концентрация на входа и всяка линейна регресия има R²>0.98 (вж. Таблица 6, Таблица 7, и Таблица 8).

Таблица 6. Аналитична реактивност (инклузивност) за HIV-1 VL XC теста, HIV-1 група М подтипове

HIV-1 група М подтип	Номинална концентрация (лог ₁₀ копия/ml)	HIV-1 VL XC Резултат (лог ₁₀ копия/ml)	Delta (лог ₁₀ копия/ml)	R ²
А	6,0	5,91	0,09	0,996
	4,0	3,99	0,01	
	2,0	2,02	-0,02	
	1,3	1,37	-0,07	
В	7,0	7,02	-0,02	0,998
	5,0	5,12	-0,12	
	3,0	3,14	-0,14	
	1,3	1,34	-0,04	
С	6,0	5,89	0,11	0,994
	4,0	3,99	0,01	

HIV-1 група М подтип	Номинална концентрация (лог ₁₀ копия/ml)	HIV-1 VL XC Резултат (лог ₁₀ копия/ml)	Delta (лог ₁₀ копия/ml)	R ²
	2,0	2,03	-0,03	
	1,3	1,33	-0,03	
D	6,0	5,83	0,17	0,995
	4,0	3,93	0,07	
	2,0	2,00	0,00	
	1,3	1,39	-0,09	
F	6,0	5,74	0,26	0,988
	4,0	3,83	0,17	
	2,0	1,79	0,21	
	1,3	1,12	0,18	
G	6,0	5,89	0,11	0,994
	4,0	3,92	0,08	
	2,0	1,95	0,05	
	1,3	1,16	0,14	
H	5,0	4,92	0,08	0,988
	4,0	3,94	0,06	
	2,0	1,99	0,01	
	1,3	1,52	0,08	
J	2,3	2,36	-0,05	Неприложимо (NA) ^a
	2,0	2,05	-0,05	
	1,3	1,42	-0,12	
K	4,0	3,86	0,14	0,980
	3,0	2,84	0,16	
	2,0	1,90	0,10	
	1,3	1,11	0,19	

^a Не е направен линеен регресионен анализ за HIV-1 Група М подтип J и CRF-A/B поради липса на спесимени, обхващащи голям концентрационен диапазон.

Таблица 7. Аналитична реактивност (инклузивност) за HIV-1 VL XC теста, HIV-1 CRF

HIV-1 CRF	Номинална концентрация (лог ₁₀ копия/ml)	HIV-1 VL XC Резултат (лог ₁₀ копия/ml)	Delta (лог ₁₀ копия/ml)	R ²
CRF-A/B	2,3	2,39	-0,09	Неприложимо (NA) ^a
	2,0	1,97	0,03	
	1,3	1,32	-0,02	
CRF-A/E	6,0	5,95	0,05	0,992
	4,0	3,97	0,03	
	2,0	1,96	0,04	
	1,3	1,11	0,19	
CRF-A/G	6,0	5,87	0,13	0,991
	4,0	3,90	0,10	
	2,0	1,86	0,14	
	1,3	1,13	0,17	
CRF-B/C	6,0	5,70	0,30	0,995
	4,0	3,74	0,26	
	2,0	1,81	0,19	
	1,3	1,11	0,19	
CRF-06	7,0	6,94	0,06	0,997
	5,0	5,04	-0,04	
	3,0	3,05	-0,05	
	1,3	1,24	0,06	

^a Не е направен линеен регресионен анализ за HIV-1 Група М подтип J и CRF-A/B поради липса на спесимени, обхващащи голям концентрационен диапазон.

Таблица 8. Аналитична реактивност (Инклузивност) за HIV-1 VL XC теста, HIV-1 Група N, Група O и Група P

HIV-1 Група	Номинална концентрация (лог ₁₀ копия/ml)	HIV-1 VL XC Резултат (лог ₁₀ копия/ml)	Delta (лог ₁₀ копия/ml)	R ²
N	7,0	6,78	0,22	0,994
	5,0	4,84	0,16	
	3,0	2,88	0,12	
	1,3	1,26	0,04	
O	6,0	5,96	0,04	0,995
	4,0	4,07	-0,07	
	2,0	2,12	-0,12	
	1,3	1,54	-0,24	
P	5,0	5,17	-0,17	0,996

HIV-1 Група	Номинална концентрация (лог ₁₀ копия/ml)	HIV-1 VL XC Резултат (лог ₁₀ копия/ml)	Delta (лог ₁₀ копия/ml)	R ²
	4,0	4,21	-0,21	
	2,0	2,21	-0,21	
	1,3	1,51	-0,21	

Освен това аналитична реактивност (инклузивност) за HIV-1 VL XC теста е доказана чрез тестване на HIV-1 спесимени, както е показано в Таблица 9, представляващи HIV-1 Група М, подтипове А, В, С, D, F, G, H, J, K, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, група N и Група О. Всеки спесимен е разреден до 3xLLoQ в K2 EDTA плазма и тестван с една партида на кит за HIV-1 VL XC теста. Всички проби, тествани с разреждане до 3xLLoQ са отчетени като такива с открит HIV-1 (Таблица 9).

Таблица 9. HIV-1 спесимени, тествани до 3xLLoQ

HIV-1 Група	Подтип/CRF	Брой тествани проби	Брой проби, отчетени с открит HIV-1
М	А	10	10
	В	10	10
	С	10	10
	D	10	10
	F	10	10
	G	10	10
	H	10	10
	J	4	4
	K	8	8
	CRF-A/E	10	10
	CRF-A/G	11	11
CRF-B/C	5	5	
N	Неприложимо (NA)	1	1
О	Неприложимо (NA)	10	10

18.6 Аналитична специфичност (Ексклузивност)

Аналитичната специфичност на HIV-1 VL XC теста е оценена чрез добавяне на потенциално кръстосано реактивни или интерфериращи организми при концентрация от 1×10^6 CFU/ml за микроорганизми, или $\geq 1 \times 10^5$ копия/ml или средна инфекциозна доза на тъканни култури (TCID)₅₀ за вируси в HIV-1 отрицателна K2 EDTA плазма и K2 EDTA плазма, съдържаща HIV-1 референтен материал с концентрация от приблизително 3xLLoQ. Използваният HIV-1 референтен материал е калибриран по 4-ти Международен стандарт на СЗО за HIV-1 (NIBSC код: 16/194). Тестваните организми са посочени в Таблица 10. Никой от тестваните организми не е показал кръстосана реактивност или някакво отражение при количественото определяне на HIV-1 VL XC теста.

Таблица 10. Организми с аналитична специфичност

Вирус	Бактерии	Гъбички/Дрожди	Паразити
Вирус Чикунгуња	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Candida Albicans</i>	Leishmania Major
Цитомегаловирус	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida Glabrata</i>	Plasmodium Falciparum
Вирус на Епщайн-Бар	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida Tropicalis</i>	Trypanosoma brucei
Вирус на Хепатит А	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Trypanosoma cruzi
Вирус на Хепатит В	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		
Вирус на Хепатит С			
Херпес симплекс вирус 1			
Херпес симплекс вирус 2			
Човешки херпесвирус 6			
Човешки имунодефицитен вирус 2			
Човешки Т-клетъчен лимфотропен вирус тип 1			
Човешки Т-клетъчен лимфотропен вирус тип 2			
Грипен вирус А			

18.7 Потенциално интерфериращи вещества

Оценена е чувствителността на теста HIV-1 VL XC към интерференция от повишени нива на ендогенни вещества, от лекарства, предписани на инфектирани с HIV-1 пациенти или за онези пациенти, които могат да имат съпътстващи инфекции или други съпътстващи заболявания, и маркери за автоимунни заболявания. Инхибиращите ефекти са оценени при наличие и отсъствие на референтен материал за HIV-1 в концентрация от приблизително 3xLLoQ. Използваният HIV-1 референтен материал е калибриран по 4-ти Международен стандарт на СЗО за HIV-1 (NIBSC код: 16/194).

Разкрито бе, че повишените нива на ендогенни вещества, посочени в Таблица 11, не влияят на количественото определяне на HIV-1 VL XC теста, нито се отразяват на специфичността на теста, когато се тества при наличие и отсъствие на РНК на HIV-1. Всички спесимени, тествани в присъствието на РНК на HIV-1 и ендогенните вещества, са определени количествено в рамките на $\pm 0.5 \log_{10}$ копия/ml за референтния, позитивен за HIV-1 спесимен. Всички спесимени, тествани при отсъствие на РНК на HIV-1, са отчетени като такива с неоткрит HIV-1, което показва, че няма никакво въздействие върху специфичността на HIV-1 VL XC теста.

Таблица 11. Ендогенни вещества и тествани концентрации

Вещество	Тествана концентрация
Албумин	9 g/dl
Билирубин	40 mg/dl
Хемоглобин	1000 mg/dl

Вещество	Тествана концентрация
Човешка ДНК	0,4 mg/dl
Триглицериди	3000 mg/dl

Доказано е, че лекарствените компоненти, както е показано в Таблица 12, не влияят на количественото определяне или нямат въздействие върху специфичността на HIV-1 VL XC теста, когато са тествани за три пъти върхово ниво на концентрация (C_{max}) при наличие или отсъствие на РНК на HIV-1.

Таблица 12. Тествани сборни групи лекарства

Сборна група	Лекарства
1	Зидовудин, Кларитромицин, Интерферон алфа-2b, Маравирик, Рилпивирин, Ганцикловир
2	Абакавир сулфат, Пегинтерферон 2a, Рибавирин, Емтрицитабин, Адефовир дипивоксил, Ентекавир, Валганцикловир HCl
3	Тенофовир дизопроксил фумарат, Ламивудин, ЗТС, Ралтегравир, Етравирин
4	Ставудин, d4T, Ефавиренц, Лопинавир, Ципрофлоксацин, Индинавир сулфат, Ацикловир
5	Невипарин, Азитромицин, Телбивудин, Фоскарнет ^a , Сидофовир
6	Фосампренавир калций, Елвитегравир, Дарунавир, Кобицистат, Атазанавир
7	Паритапревир, Симепревир
8	Даклатасвир, Елбасвир, Ледипасвир, Омбитасвир, Глекапревир, Велпатасвир, Дазабувир
9	Долутегравир, Биктегравир, Доравирин, Маравирик
10	Ацетаминофен, Ацетилсалицилова киселина, Аторвастатин, Лоратадин
11	Надолол, Аскорбинова киселина, Фенилефрин, Ибупрофен
12	Артемедер, Дезетиламодиаксин, Мефлокин, Хинин
13	Примакин, Хлорокин, Доксизиклин
14	Рифампин, INH, Етамбутол, Пиразинамид
15	Моксифлоксацин, Левофлоксацин, Амикацин, Бедакилин ^a
16	Триметоприм/Сулфаметоксазол, Гентамицин, Метронидазол, Цефтриаксон

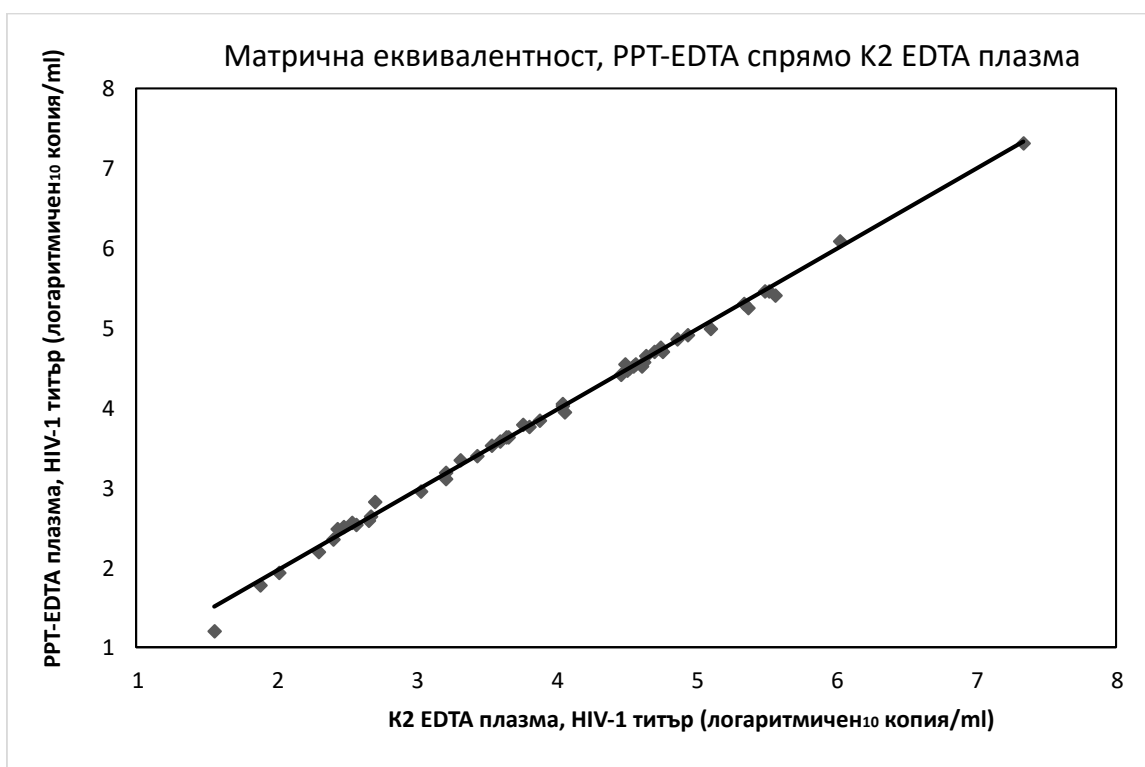
^a Тествани поотделно вместо в комбинация с други лекарствени компоненти

Тестване на K2 EDTA плазмени спесимени от пет лица, позитивни за всеки от маркерите за автоимунно заболяване; системен лупус еритематозус (SLE), антинуклеарни антитела (ANA) или ревматоиден фактор (RF) са показали, че не обръкват количественото определяне на HIV-1 VL XC теста, нито оказват влияние на специфичността на теста, когато се тества при наличие или отсъствие на РНК на HIV-1.

18.8 Матрична еквивалентност (K2 EDTA и PPT-EDTA)

Матричната еквивалентност за HIV-1 VL XC теста е проведена с подбраните за съответствие клинични спесимени от 50 HIV-1 позитивни лица и 25 HIV-1 отрицателни донори на кръв, събрани в K2 EDTA и PPT-EDTA епруветки за вземане на проби. HIV-1 титрите на подбраните за съответствие спесимени (K2 EDTA и PPT-EDTA) от лица, положителни за HIV-1 покриват количествения обхват на теста, $40-1 \times 10^7$ копия/ml.

Матричната еквивалентност за HIV-1 VL XC теста е доказана, както е посочено в Фигура 13. Всички HIV-1 позитивни спесимени, набрани в PPT-EDTA среда генерират концентрации на РНК на HIV-1 в рамките на $\pm 0,5 \log_{10}$ копия/ml за HIV-1 позитивен спесимен, взет в K2 EDTA среда при тестване с HIV-1 VL XC теста. Всички 25 подбрани за съответствие HIV-1 отрицателни спесимени са отчетени като Неоткрит HIV-1.



Фигура 13. Линейна регресия на HIV-1 титър (лог₁₀ копия/ml), PPT-EDTA плазма спрямо K2 EDTA плазма

18.9 Процент неуспех за цялата система

Процентът на неуспех за цялата система при HIV-1 VL XC теста е определен с тестване на 100 повторения на K2 EDTA плазма, смесени със спесимени на HIV-1 подтип В, калибрирани по 4-ти Международен стандарт на СЗО за HIV-1 (NIBSC код 16/194). K2 EDTA плазмата е добавена към целева концентрация от 60 копия/ml и тествана с една партида китове за HIV-1 VL XC теста.

Резултатите от това изпитване показват, че всичките 100 повторения са валидни и отчетени като HIV-1 положителни, в резултата на което процентът на неуспешните тестове за цялата система е 0%.

18.10 Прехвърлено замърсяване

Тествана е положителна проба с висок титър на HIV-1 ($>1 \times 10^7$ копия/ml), което веднага е последвано от тестване на HIV-1 отрицателна проба в същия инструментален модул GeneXpert. Процедурата е повторена двадесет (20) пъти в два различни модула. Процентът на прехвърляне за HIV-1 VL XC теста е 0%.

19 Работни характеристики - клинично действие

19.1 Специфичност

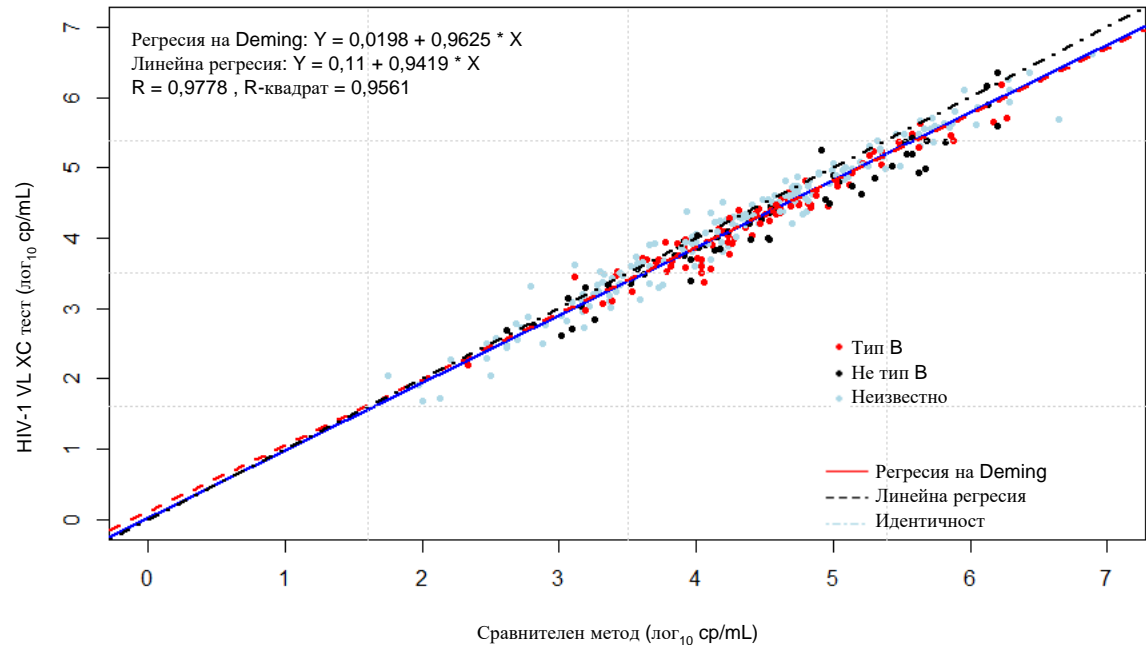
Специфичността на HIV-1 VL XC теста е оценена с помощта на 500 EDTA плазмени спесимени от донори на кръв, отрицателни за HIV-1. Нито един от 500-те тествани спесимени не е установен от HIV-1 VL XC теста, което се равнява на 100% специфичност (ДИ 95% = 99,2-100,0).

19.2 Корелация на метода

Проведено е многоцентрово проучване за оценка на характеристиката на HIV-1 VL XC теста в сравнение с тест за увеличаване на нуклеиновата киселина (NAAT) като съпоставителен метод, с използване на спесимени на прясна и замразена човешка плазма, взета от известни заразени с HIV-1 лица. ОТ 362-та спесимени, всеки от отделно лице, 206 (56,9%) са взети от участници-мъже. Повечето лица (94,5%; 342/362) са във възрастния диапазон от 22 до 59 години. Класификацията на спесимените по подтипове от Група М на HIV-1 в тази популация на проучването е показала 25,1% от подтип В, 16,1% от подтип, различен от В и 58,8% с неизвестен подтип.

Има 21 неопределени резултата, от които 14 са били определени след повторно тестване. Окончателния процент неопределени е 1,93% (7/362).

От 362-та спесимени, 328 попадат в диапазона за количествено определяне на Xpert HIV-1 VL XC и съпоставителния тест. Deming регресията показва висока корелация между Xpert HIV-1 VL XC теста и сравнителния метод с наклон от 0,9625 и прихващане от 0,0198. R2 е 0,9561.



Фигура 14. Корелация между HIV-1 VL XC теста, съотнесен към сравнителния метод

20 Библиография

1. Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167–1170.
2. World Health Organization. What's new in Treatment Monitoring: Viral Load and CD4 Testing. Geneva. WHO. 2017
3. WHO International Standard; 4th HIV-1 International Standard (NIBSC code: 16/194). National Institute for Biological Standards and Control; 2017.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (вижте последното издание).
6. World Health Organization. Safe management of wastes from health-care activities. 2nd Edition. WHO, 2014. Посетено на 24 юли 2020 на http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/wastemanag/en/
7. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
8. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA, 2012.

10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline—Third Edition. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA, 2014.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach. Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Wayne, PA, 2003.

21 Местонахождение на седалищата на Cepheid

Корпоративно седалище

Корпоративно седалище

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
САЩ
Телефон: 0,9% (1/105)
Факс: 0,9% (1/105)
www.cepheid.com

Европейско седалище

Европейско седалище

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция
Телефон: 99,7% (299/300)
Факс: 68,8% (33/48)
www.cepheidinternational.com

22 Техническа помощ

Преди да се свържете с нас

Съберете следната информация, преди да се свържете с отдел Техническа поддръжка на Cepheid:

- Наименование на продукта
- Партиден номер
- Сериен номер на инструмента
- Съобщения за грешки (ако има)
- Версия на софтуера и, ако е приложимо, сервизен номер на компютъра

Докладвайте сериозните инциденти, свързани с теста на Cepheid и на компетентните органи на страната-член, в която е възникнал сериозният инцидент.

Съединените щати

















Телефон: + 1 888 838 3222 Електронна поща: techsupport@cepheid.com

Франция

Телефон: + 33 563 825 319 Електронна поща: support@cepheideurope.com

Информация за контакт с всички отдели за техническа поддръжка на Cepheid е на разположение на нашата уебстраница: www.cephheid.com/en/support/contact-us

23 Таблица на символите

Символ	Значение
	Каталожен номер
	<i>Ин vitro</i> диагностично медицинско изделие
	СЕ маркировка – Европейско съответствие
	Репродуктивна и органна токсичност
	Партиден код
	Консултирайте се с инструкциите за употреба
	Производител
	Държава на производство
	Съдържа достатъчно количество за <i>n</i> изследвания
	Контрол
	Дата на изтичане на срока на годност
	Предупреждение
	Биологични рискове
	Внимание
	Предупреждение
	Оторизиран представител в Швейцария
	Вносител



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



24 История на ревизиите

Описание на промените: От 302-4124, Рев. С до Рев. D

Цел: Добавяне на символи и адреси.

Раздел	Описание на промяната
24	Добавяне на символа на швейцарския вносител, символа CH REP и свързаните с него адреси.