

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC

REF GXHIV-VL-XC-CE-10

Gebrauchsanweisung

CE 2797 **IVD**

Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben

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[®], das Cepheid-Logo, GeneXpert[®] und Xpert[®] sind Marken von Cepheid, die in den USA und anderen Ländern eingetragen sind.

Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

MIT DEM ERWERB DIESES PRODUKTS WIRD DEM KÄUFER DAS NICHT ÜBERTRAGBARE RECHT ZU SEINER VERWENDUNG ENTSPRECHEND DER VORLIEGENDEN GEBRAUCHSANWEISUNG GEWÄHRT. ES WERDEN KEINE ANDEREN RECHTE ÜBERTRAGEN, WEDER AUSDRÜCKLICH NOCH STILLSCHWEIGEND ODER DULDEND. DARÜBER HINAUS GEHT AUS DEM ERWERB DIESES PRODUKTS KEIN RECHT DES WEITERVERKAUFS HERVOR.

© 2020–2022 Cepheid.

Beschreibung der Änderungen siehe Abschnitt 24 Revisionsverlauf.

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC

Nur zum Gebrauch als In-vitro-Diagnostikum.

1 Markenname

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

HIV-1 VL XC

3 Verwendungszweck

Der Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC (erweiterte Abdeckung) ist ein In-vitro-Test nach dem Prinzip der Reverse-Transkription-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) für die Quantifizierung von RNA des Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) in humanem EDTA-Plasma unter Verwendung des automatisierten GeneXpert[®] Systems.

Er ist als Hilfsmittel zum klinischen Management von mit HIV-1 infizierten Patienten bestimmt.

Der Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC ist für die Verwendung zusammen mit dem klinischen Erscheinungsbild und anderen Labormarkern für die Prognose der Erkrankung sowie für die Verwendung als Hilfsmittel zur Beurteilung der Virusantwort auf die Behandlung mit antiretroviralen Wirkstoffen anhand der Änderung der HIV-1-RNA-Konzentration im Plasma von HIV-1-Infizierten bestimmt.

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC ist zur Durchführung durch geschultes Fachpersonal oder geschulte Mitarbeiter im Gesundheitswesen in Labor- oder patientennahen Testumgebungen vorgesehen.

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC ist nicht für die Verwendung als Screeningtest auf eine HIV-1-Infektion von Blutspendern bestimmt.

4 Zusammenfassung und Erklärung

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) ist der Erreger des erworbenen Immundefektsyndroms (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS). HIV kann durch Sexualkontakt, Kontakt mit infiziertem Blut, Körperflüssigkeiten oder Blutprodukten, pränatale Infektion eines Fötus sowie perinatale oder postnatale Infektion eines Neugeborenen übertragen werden.

Unbehandelt führt eine HIV-1-Infektion zu einer hochgradigen Virenproduktion und Zerstörung von CD4-T-Zellen sowie, trotz einer oft langwierigen klinischen Latenz, zu einem signifikanten Nettoverlust von CD4-T-Zellen und zu AIDS.

Die HIV-Diagnostik ist weiterhin von großer Bedeutung für die Behandlung und Versorgung von HIV-infizierten Patienten. Die Messung der HIV-1-RNA-Viruslast im Blutplasma mithilfe von molekular diagnostischen Assays auf Nukleinsäurebasis gilt als Pflegestandard bei der Beurteilung der Prognose von HIV-positiven Patienten und ihres Ansprechens auf eine Behandlung mit antiretroviralen Wirkstoffen. Die Beurteilung der Viruslast ist, allein oder in Kombination mit CD4-T-Zellen, ein aussagekräftiger Prognosefaktor für die Krankheitsprogression und deshalb von großem Nutzen.^{1,2}

Der HIV-1 VL XC Test verwendet die Technologie der Reverse-Transkription-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) in Echtzeit, um eine hohe Sensitivität beim quantitativen Nachweis von HIV-1-RNA in humanem Plasma von HIV-1-Infizierten zu erzielen.

5 Verfahrensprinzip

Die GeneXpert Instrument Systems automatisieren und vereinen Probenvorbereitung, Nukleinsäureextraktion und -amplifikation sowie den Nachweis der Zielsequenz in einfachen oder komplexen Proben mithilfe der Echtzeit-RT-PCR. Die Systeme bestehen aus einem Instrument, einem Computer und einer vorinstallierten Software zur Durchführung der Tests und zum Anzeigen der Ergebnisse. Die Systeme arbeiten mit GeneXpert Einweg-Kartuschen, die die RT-PCR-Reagenzien enthalten und in denen die Probenextraktion und das RT-PCR-Verfahren ablaufen. Da die Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, wird die Kreuzkontamination zwischen Proben minimiert. Eine vollständige Beschreibung der Systeme ist jeweils im *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide* bzw. *GeneXpert Infinity System Operator Manual* zu finden.

Der HIV-1 VL XC Test enthält Reagenzien für den Nachweis von HIV-1-RNA in Proben sowie zwei interne Kontrollen, die zur Quantifizierung von HIV-1-RNA dienen. Die internen Kontrollen werden darüber hinaus zur Überwachung auf Hemmsubstanzen in der RT- und der PCR-Reaktion eingesetzt. Amplifikation und Nachweis von HIV-1-RNA werden mithilfe von Primern und Sonden erreicht, die auf die am besten konservierte LTR-Region und das Polymerase-Gen (Dual Target) des HIV-1-Genoms zielen. Mit der Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC) werden die Rehydrierung der Reagenzien, die Befüllung des PCR-Gefäßes in der Kartusche, die Unversehrtheit der Sonden und die Farbstoffstabilität überprüft.

Der HIV-1 VL XC Test wurde anhand des 4. Internationalen Standards der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für HIV-1 kalibriert (NIBSC-Code: 16/194).³

6 Enthaltene Materialien

Das HIV-1 VL XC Kit enthält ausreichend Reagenzien für die Verarbeitung von 10 Proben. Das Kit enthält die folgenden Materialien:

HIV-1 VL XC Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern	10
Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefriergetrocknet)	Je 1 pro Kartusche
Lysereagenz (Guanidinthiocyanat)	2,0 ml pro Kartusche
Spülreagenz	0,5 ml pro Kartusche
Elutionsreagenz	1,5 ml pro Kartusche
Bindungsreagenz	2,4 ml pro Kartusche
Proteinase-K-Reagenz	0,48 ml pro Kartusche
Einweg-Transferpipetten (1 ml)	10 pro Kit
CD	1 pro Kit
Assay-Definitionsdatei (ADF)	
Anweisungen zum Importieren der ADF in die GeneXpert Software	
Gebrauchsanweisung (Packungsbeilage)	

Anmerkung

Sicherheitsdatenblätter (SDB) sind auf den Webseiten www.cepheid.com oder www.cepheidinternational.com unter der Registerkarte **SUPPORT** erhältlich.

Anmerkung

Das bovine Serumalbumin (BSA) in den Kügelchen dieses Produkts wurde ausschließlich aus bovinem Plasma gewonnen und hergestellt, das aus den USA stammt. Die Tiere erhielten keinerlei Wiederkäuer- oder anderes Tierprotein mit dem Futter und wurden ante- und post-mortem Tests unterzogen. Bei der Verarbeitung wurde das Material nicht mit anderen Tiermaterialien vermischt.

7 Aufbewahrung und Handhabung

- Die HIV-1 VL XC Testkartuschen bei 2–28 °C aufbewahren.
- Die HIV-1 VL XC Testkartuschen vor der Verwendung auf eine Temperatur von 15–30 °C kommen lassen, wenn sie gekühlt gelagert wurden.
- Den Deckel der Kartusche erst öffnen, wenn Sie bereit sind, die Testung durchzuführen.
- Die Kartusche innerhalb von 4 Stunden nach dem Öffnen des Kartuschendeckels und der Zugabe der Probe verwenden.
- Keine auslaufenden Kartuschen verwenden.
- Keine Kartuschen verwenden, die zuvor eingefroren wurden.
- Kartuschen nicht nach dem Verfallsdatum verwenden.

8 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Edge System oder GeneXpert Infinity System (verschiedene Bestellnummern, je nach Konfiguration): GeneXpert-Instrument, Computer mit spezieller GeneXpert-Software, Version 4.7b oder höher (GeneXpert Dx System), GeneXpert Edge-Software, Version 1.0 (GeneXpert Edge System) oder höher, Xpertise™ 6.4b oder höher (GeneXpert Infinity System), Barcodescanner und Benutzerhandbuch für das jeweilige GeneXpert-Instrumentensystem.
- Drucker: Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.
- Bleichmittel bzw. Natriumhypochlorit
- Ethanol oder denaturiertes Ethanol

9 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Nur zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.
- Alle biologischen Proben und auch die gebrauchten Kartuschen sind als potenziell infektiös zu behandeln. Da es oft unmöglich ist, potenziell infektiöse Proben zu erkennen, sind alle biologischen Proben gemäß den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu behandeln. Richtlinien für den Umgang mit Proben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention und dem Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) erhältlich.^{4,5}
- Die Sicherheitsvorkehrungen der jeweiligen Einrichtung für den Umgang mit Chemikalien und biologischen Proben sind zu befolgen.
- Für den Fall, dass es bei der Verwendung von Chlorbleiche spritzt, sollten geeignete Sicherheitsmaßnahmen ergriffen werden und es wird die Bereitstellung von Möglichkeiten zum ausreichenden Auswaschen der Augen oder Abspülen der Haut in solchen Fällen empfohlen.
- Biologische Proben, Transfervorrichtungen und gebrauchte Kartuschen sind als infektiös anzusehen und mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Bezüglich der angemessenen Entsorgung gebrauchter Kartuschen und nicht verwendeter Reagenzien sind die Umweltschutzvorschriften der jeweiligen Einrichtung einzuhalten. Diese Materialien können chemischen Sondermüll darstellen, der gemäß bestimmten Vorgehensweisen entsorgt werden muss. Falls die Vorschriften des jeweiligen Landes bzw. der jeweiligen Region keine klaren Anweisungen zur ordnungsgemäßen Entsorgung enthalten, sollten biologische Proben und gebrauchte Kartuschen gemäß den Richtlinien zur Handhabung und Entsorgung von medizinischen Abfällen der WHO (Weltgesundheitsorganisation) entsorgt werden.⁶
- Keine HIV-1 VL XC Testreagenzien durch andere Reagenzien ersetzen.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach der Entnahme aus der Verpackung fallen gelassen wurden.
- Die Kartusche nicht schütteln. Wenn die Kartusche nach dem Öffnen des Deckels geschüttelt oder fallen gelassen wird, sind die Ergebnisse möglicherweise ungültig.
- Das Etikett mit der Proben-ID nicht auf den Kartuschendeckel oder über das Barcode-Etikett kleben.
- Jede HIV-1 VL XC Testkartusche dient zur Verarbeitung einer einzigen Probe (Einwegartikel). Benutzte Kartuschen dürfen nicht wiederverwendet werden.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- Jede Einwegpipette dient zum Transfer nur einer Probe. Benutzte Einwegpipetten nicht wiederverwenden.
- Bei Verwendung einer Präzisionspipette: Jede Einwegpipettenspitze dient zum Transfer nur einer Probe. Benutzte Pipettenspitzen nicht wiederverwenden.

- Saubere Laborkittel und Handschuhe verwenden. Nach der Bearbeitung jeder einzelnen Probe die Handschuhe wechseln.
- Bei einer Kontamination des Arbeitsbereichs oder von Geräten mit Proben den kontaminierten Bereich mit einer frisch angesetzten 0,5%igen Natriumhypochloritlösung (oder 1:10 verdünnter haushaltsüblicher Chlorbleiche) gründlich reinigen. Die Oberfläche anschließend mit 70%igem Ethanol nachwischen. Die Arbeitsflächen vollständig trocknen lassen, bevor fortgefahren wird.
- Anweisungen zur Reinigung und Desinfektion des Instrumentensystems sind jeweils im *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide*, bzw. *GeneXpert Infinity System Operator Manual* zu finden.

10 Chemische Gefahren^{7,8}

Signalwort: ACHTUNG

UN-GHS-Gefahrenhinweise

- Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.
- Verursacht leichte Hautreizungen.
- Verursacht Augenreizung.

UN-GHS-Sicherheitshinweise

Prävention

- Nach Gebrauch gründlich waschen.

Reaktion

- Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.
- Bei Hautreizung: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen.
- BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen.
- Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen.

11 Entnahme, Transport und Lagerung von Proben

Vollblut sollte in BD Vacutainer® PPT™ Plasma-Präparationsröhrchen für molekulardiagnostische Testverfahren oder in sterile Entnahmeröhrchen mit K2-EDTA als Antikoagulans entnommen werden. Vollblut sollte nach Anweisung des Herstellers zentrifugiert werden, um das Plasma und die Erythrozyten voneinander zu trennen.

- Für den HIV-1 VL XC Test ist eine Mindestmenge von 1 ml Plasma erforderlich. Wenn die im Kit enthaltene Transferpipette verwendet wird, die Transferpipette bis knapp unterhalb des Ballons mit Plasma füllen und das erforderliche Volumen transferieren. Alternativ ist bei Verwendung einer Präzisionspipette eine Mindestmenge von 1 ml Plasma erforderlich. Siehe Abschnitt 12.2, Vorbereitung der Kartusche, Schritt 6.
- In BD Vacutainer PPT Plasma-Präparationsröhrchen für molekulardiagnostische Testverfahren oder in sterile Entnahmeröhrchen mit K2-EDTA als Antikoagulans entnommenes Vollblut kann vor der Plasmasparation bis zu 24 Stunden bei 2–30 °C aufbewahrt werden.
- Das Plasma sollte nach dem Zentrifugieren zur Aufbewahrung aus dem primären Entnahmeröhrchen entfernt werden. Vom Vollblut separiertes Plasma kann vor dem Test bis zu 24 Stunden bei 2–35 °C, bis zu 7 Tage bei 2–8 °C oder bis zu 6 Wochen gefroren (≤ -18 °C und ≥ -70 °C) aufbewahrt werden.
- Plasmaproben sind bis zu fünf Einfrier- und Auftauzyklen stabil. Proben bei 15–30 °C auftauen.
- Beim Transport von Vollblut- oder Plasmaproben müssen die Vorschriften des jeweiligen Landes, Bundes, Bundesstaates und Standortes für den Transport von Krankheitserregern eingehalten werden.

12 Verfahren

12.1 Vorbereitung der Probe

1. Nach dem Zentrifugieren von Vollblutproben kann Plasma direkt in die Testkartusche pipettiert werden. Ein ausreichendes Volumen ist entscheidend für gültige Testergebnisse (siehe Abschnitt 12.2, Vorbereitung der Kartusche).
2. Gefrorene Plasmaproben vor dem Test vollständig auftauen und auf eine Temperatur von 15–30 °C kommen lassen.

- Bei 2–8 °C gelagerte Plasmaproben aus dem Kühlschrank nehmen und vor dem Test auf eine Temperatur von 15–30 °C kommen lassen.
- Bei 2–8 °C gelagerte oder gefroren gelagerte und dann aufgetaute Plasmaproben vor Gebrauch 15 Sekunden lang im Vortexer mischen.
- Sind die Plasmaproben trüb, vor Gebrauch durch kurzes (10 Sekunden) Zentrifugieren klären.

12.2 Vorbereitung der Kartusche

Anmerkung

Bei Verwendung des GeneXpert Dx Systems oder des GeneXpert Edge Systems muss der Test innerhalb von 4 Stunden nach der Zugabe der Probe zur Kartusche gestartet werden. Bei Verwendung des GeneXpert Infinity Systems muss der Test innerhalb von 30 Minuten nach der Zugabe der mit Probenreagenz behandelten Probe zur Kartusche gestartet und die Kartusche auf das Förderband gestellt werden. Die Xpertise Software verfolgt die verbleibende Haltbarkeit, damit Tests vor Ablauf der 4 Stunden Haltbarkeitsdauer im System durchgeführt werden.

Anmerkung

Wenn kein Plasma oder weniger als 1 ml Plasma in die Kartusche pipettiert wird, löst dies einen Fehler wegen ungenügenden Probenvolumens (FEHLER 2096 (ERROR 2096) bzw. FEHLER 2097 (ERROR 2097)) aus, sodass das Instrument die Probe nicht analysieren kann.

- Einweg-Schutzhandschuhe tragen.
- Vor dem Pipettieren von Plasma in die Kartusche HIV-1 VL XC Testkartuschen und Probe auf eine Temperatur von 15–30 °C kommen lassen.
 - Kein Plasma in eine Kartusche pipettieren, die kalt ist (unter 15 °C).
- Die Testkartusche auf Beschädigungen überprüfen. Falls die Kartusche beschädigt ist, darf sie nicht verwendet werden.
- Die Kartusche mit der Probenidentifikation beschriften.
- Den Deckel der Testkartusche öffnen.
- Probe in die Testkartusche geben.
 - Wenn die im Kit enthaltene *Transferpipette* verwendet wird (Abbildung 1), die Pipette bis knapp unterhalb des Ballons füllen und mindestens 1 ml Plasma aus dem Röhrchen transferieren (Abbildung 1). Sicherstellen, dass sich an der Pipettenspitze während des Füllens keine großen Luftblasen bilden. Den Inhalt der Pipette in die Probenkammer der Kartusche füllen (Abbildung 2).
 - Bei Verwendung einer *Präzisionspipette* die Pipettenspitze vorher einmal befeuchten, indem die Pipettenspitze mit Plasma gefüllt und dann wieder ins Röhrchen geleert wird. Anschließend die Pipette mit der befeuchteten Pipettenspitze mit mindestens 1 ml Plasma aus dem Röhrchen füllen. Den Inhalt der Pipette in die Probenkammer der Kartusche füllen (Abbildung 2).

Anmerkung

Die dünne Plastikfolie, die den inneren Ring der Kartusche bedeckt, nicht entfernen.

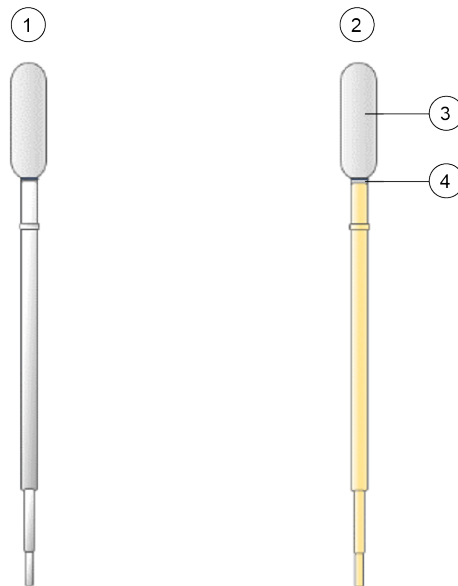


Abbildung 1. Transferpipette

Nummer	Beschreibung
1	Leere Pipette
2	Gefüllte Pipette
3	Ballon
4	Plasma bis knapp unterhalb des Ballons einfüllen.



Abbildung 2. Kartusche (Draufsicht)

- Den Kartuschendeckel schließen. Sicherstellen, dass der Deckel fest eingerastet ist.

13 Durchführung des Tests

- Bei Verwendung des GeneXpert Dx Systems weiter mit Abschnitt 13.1.
- Bei Verwendung des GeneXpert Edge Systems weiter mit Abschnitt 13.2.
- Bei Verwendung des GeneXpert Infinity Systems weiter mit Abschnitt 13.3.

13.1 GeneXpert Dx System

13.1.1 Testbeginn

Achten Sie vor Testbeginn darauf:

- Wichtig**
- dass auf dem System die korrekte GeneXpert Dx Softwareversion ausgeführt wird (siehe Abschnitt „Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien“).
 - dass die richtige Assay-Definitionsdatei (ADF) in die Software importiert wurde.

In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte der Testdurchführung beschrieben. Eine ausführliche Anleitung finden Sie im *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Anmerkung Die zu befolgenden Schritte können sich von der hier enthaltenen Beschreibung unterscheiden, falls der Standard-Workflow des Systems vom Systemverwalter geändert wurde.

1. Schalten Sie das GeneXpert Dx System und anschließend den Computer ein und melden Sie sich an. Die GeneXpert Software startet automatisch. Falls nicht, doppelklicken Sie auf das Verknüpfungssymbol für die GeneXpert Dx-Software auf dem Windows®-Desktop.
2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort an.
3. Klicken Sie im Fenster **GeneXpert-System (GeneXpert System)** auf **Test erstellen (Create Test)**. Das Fenster **Test erstellen (Create Test)** wird angezeigt. Das Dialogfeld **Patienten-ID-Barcode scannen (Scan Patient ID Barcode)** wird angezeigt.
4. Scannen oder tippen Sie die Patienten-ID (Patient ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID (Patient ID).
Die Patienten-ID (Patient ID) ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten. Das Dialogfeld **Proben-ID-Barcode scannen (Scan Sample ID Barcode)** wird angezeigt.
5. Scannen oder tippen Sie die Proben-ID (Sample ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID).
Die Proben-ID ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten. Das Dialogfeld **Kartuschen-Barcode scannen (Scan Cartridge Barcode)** wird angezeigt.
6. Den Barcode der Kartusche einscannen. Anhand der über den Barcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: „Assay auswählen (Select Assay)“, „Chargen-ID (Reagent Lot ID)“, „Kartuschen-Seriennr. (Cartridge SN)“ und „Verfallsdatum (Expiration Date)“.

Anmerkung Falls der Barcode auf der Kartusche sich nicht einscannen lässt, wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche. Falls Sie den Kartuschen-Barcode in der Software gescannt haben und die Assay-Definitionsdatei (ADF) nicht verfügbar ist, wird ein Bildschirm mit der Meldung angezeigt, dass die Assay-Definitionsdatei nicht im System geladen ist. Wenn dieser Bildschirm erscheint, wenden Sie sich an den technischen Kundendienst von Cepheid.

7. Klicken Sie auf **Test starten (Start Test)**. Tippen Sie im Dialogfeld, das daraufhin erscheint, falls erforderlich Ihr Kennwort ein.
8. Öffnen Sie die Klappe des Instrumentenmoduls mit der grün blinkenden Leuchte und laden Sie die Kartusche.
9. Schließen Sie die Klappe. Der Test beginnt und die grüne Leuchte hört auf zu blinken.
Wenn der Test abgeschlossen ist, erlischt die Leuchte.
10. Warten Sie, bis das System die Klappenverriegelung freigibt, bevor Sie die Modulklappe öffnen, und entnehmen Sie anschließend die Kartusche.
11. Verbrauchte Kartuschen müssen entsprechend den üblichen Praktiken der jeweiligen Einrichtung in einem geeigneten Proben-Abfallbehälter entsorgt werden.

13.1.2 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

In diesem Abschnitt sind die grundsätzlichen Schritte für Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse aufgelistet. Detaillierte Anweisungen zum Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse sind im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System* zu finden.

1. Klicken Sie auf das Symbol **Ergebnisse anzeigen (View Results)**, um die Ergebnisse anzuzeigen.

- Nach Durchführen des Tests klicken Sie auf die Schaltfläche **Bericht (Report)** im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)**, um eine Berichtdatei im PDF-Format anzuzeigen bzw. zu erstellen.

13.2 GeneXpert Edge System

(Eventuell nicht in allen Ländern erhältlich)

13.2.1 Testbeginn

Wichtig Achten Sie vor Testbeginn darauf, dass die richtige Assay-Definitionsdatei (ADF) in die Software importiert wurde.

In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte der Testdurchführung beschrieben. Eine ausführliche Anleitung finden Sie im *GeneXpert Edge System User's Guide*.

Anmerkung Die zu befolgenden Schritte können sich von der hier enthaltenen Beschreibung unterscheiden, falls der Standard-Workflow des Systems vom Systemverwalter geändert wurde.

- Legen Sie saubere Handschuhe an.
- Schalten Sie das GeneXpert Edge-Instrument ein. Der Netzschalter befindet sich auf der Rückseite des Instruments.
- Schalten Sie den Tablet-Computer ein und melden Sie sich an.
 - Windows 7:* Der Bildschirm **Windows 7-Konto (Windows 7 account)** wird angezeigt. Berühren Sie das Symbol **Cepheid-Admin**, um fortzufahren.
 - Windows 10:* Der **Windows-Sperrbildschirm (Windows Lock screen)** wird angezeigt. **Wischen Sie nach oben**, um fortzufahren.

Der Bildschirm **Windows-Kennwort (Windows Password)** wird angezeigt.
- Berühren Sie **Kennwort (Password)**, um die Tastatur anzuzeigen, und tippen Sie dann Ihr Kennwort ein.
- Berühren Sie die **Pfeiltaste** rechts neben dem Kennwort-Eingabebereich.
Die GeneXpert Edge-Software lädt automatisch und kurz darauf wird die **Willkommenseite (Welcome screen)** angezeigt.
- Berühren Sie die Schaltfläche **HIER ZUM START BERÜHREN (TOUCH HERE TO BEGIN)**.
Zunächst wird die Schaltfläche **FRÜHERE TESTS ANZEIGEN (VIEW PREVIOUS TESTS)** angezeigt. Innerhalb von 3 Minuten erscheint die Schaltfläche **NEUER TEST (NEW TEST)** auf dem Bildschirm **Start (Home)**, wenn das Instrument funktionsbereit ist.
- Berühren Sie die Schaltfläche **NEUEN TEST DURCHFÜHREN (RUN NEW TEST)** auf dem Bildschirm **Start (Home)**.
- Befolgen Sie die Anweisungen auf dem Bildschirm:
 - Scannen Sie die Patienten-/Proben-ID** entweder mit dem Barcodescanner oder geben Sie die Patienten-/Proben-ID manuell ein.
 - Bestätigen Sie die Patienten-/Proben-ID.**
 - Scannen Sie den Barcode der Kartusche.**
Das Feld **Assay auswählen (Select Assay)** wird automatisch ausgefüllt. Berühren Sie **JA (YES)**, wenn die angezeigten Informationen korrekt sind.

Anmerkung Falls der Barcode auf der Kartusche sich nicht einscannen lässt oder das Scannen des Barcodes eine Fehlermeldung zur Folge hat, wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche. Falls Sie den Kartuschen-Barcode in der Software gescannt haben und die Assay-Definitionsdatei (ADF) nicht verfügbar ist, wird ein Bildschirm mit der Meldung angezeigt, dass die Assay-Definitionsdatei nicht im System geladen ist. Wenn dieser Bildschirm erscheint, wenden Sie sich an den technischen Kundendienst von Cepheid.

- Bestätigen Sie den Test.** Sobald die ADF ausgewählt wurde, bestätigen Sie den Assay.
- Vorbereitung der Kartusche.** Die Vorbereitung der Kartusche ist auch im Abschnitt „Vorbereitung der Probe“ beschrieben. Befolgen Sie das Video oder die Anweisungen zur Vorbereitung der Probe.
- Laden Sie die Kartusche.** Öffnen Sie die Modulklappe, an der die grüne Leuchte blinkt. Laden Sie die Kartusche so, dass der Barcode zum Bediener zeigt. Schließen Sie die Klappe.
Die grüne Leuchte hört auf zu blinken und der Test startet. **Test in Bearbeitung (Test in Progress)** wird auf dem Bildschirm angezeigt.
- Nehmen Sie die Kartusche heraus.**

Wenn der Test beendet ist (die grüne Leuchte erlischt), wird die Klappe automatisch entriegelt. Befolgen Sie zur Entfernung der Kartusche die angezeigten Anweisungen. Die gebrauchte Kartusche und die gebrauchten Handschuhe müssen entsprechend den üblichen Praktiken der jeweiligen Einrichtung in einem geeigneten Proben-Abfallbehälter entsorgt werden.

- Berühren Sie **WEITER (CONTINUE)**, um das Ergebnis des gerade beendeten Tests anzuzeigen. Berühren Sie **WEITER (CONTINUE)** erneut, um wieder zum Bildschirm **Start (Home)** zurückzukehren. Damit ist das Verfahren zur Durchführung eines Tests abgeschlossen.

13.2.2 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

In diesem Abschnitt sind die grundsätzlichen Schritte für Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse aufgelistet. Detailliertere Anweisungen zum Anzeigen und Ausdrucken von Ergebnissen sind im *GeneXpert Edge System User's Guide* zu finden.

Anmerkung Sollten Sie Ergebnisse mithilfe eines LIS berichten, prüfen Sie, ob die Ergebnisse mit LIS den Systemergebnissen für das Patienten-ID-Feld entsprechen. Wenn dies nicht der Fall ist, berichten Sie ausschließlich die Systemergebnisse.

- Berühren Sie die Schaltfläche **FRÜHERE TESTS ANZEIGEN (VIEW PREVIOUS TESTS)** auf dem Bildschirm **Start (Home)**.
- Wählen Sie auf dem Bildschirm **Test auswählen (Select Test)** den Test entweder durch Berühren des Testnamens oder mithilfe der Pfeile aus.

13.3 GeneXpert Infinity System

13.3.1 Testbeginn

Achten Sie vor Testbeginn darauf:

- Wichtig**
- dass auf dem System die korrekte Xpertise Softwareversion ausgeführt wird (siehe Abschnitt „Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien“).
 - dass die richtige Assay-Definitionsdatei (ADF) in die Software importiert wurde.

In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte der Testdurchführung beschrieben. Eine ausführliche Anleitung finden Sie im *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Anmerkung Die zu befolgenden Schritte können sich von der hier enthaltenen Beschreibung unterscheiden, falls der Standard-Workflow des Systems vom Systemverwalter geändert wurde.

- Schalten Sie das Instrument ein. Die Xpertise-Software startet automatisch. Falls nicht, doppelklicken Sie auf das Verknüpfungssymbol für die Xpertise-Software auf dem Windows®-Desktop.
- Melden Sie sich bei dem Computer und anschließend mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort bei der GeneXpert Xpertise-Software an.
- Klicken Sie im **Start-Arbeitsbereich (Home)** der Xpertise-Software auf **Anforderungen (Orders)** und im Arbeitsbereich **Anforderungen (Orders)** auf **Test anfordern (Order Test)**. Der Arbeitsbereich **Test anfordern – Patienten-ID (Order Test – Patient ID)** wird angezeigt.
- Scannen oder tippen Sie die Patienten-ID (Patient ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID (Patient ID). Die Patienten-ID (Patient ID) ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten.
- Geben Sie alle weiteren, von Ihrer Einrichtung verlangten Informationen ein und klicken Sie auf die Schaltfläche **WEITER (CONTINUE)**. Der Arbeitsbereich **Test anfordern – Proben-ID (Order Test – Sample ID)** wird angezeigt.
- Scannen oder tippen Sie die Proben-ID (Sample ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID). Die Proben-ID ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten.
- Klicken Sie auf die Schaltfläche **WEITER (CONTINUE)**. Der Arbeitsbereich **Order Test – Assay (Test anfordern – Assay)** wird angezeigt.

8. Den Barcode der Kartusche einscannen. Anhand der über den Barcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: „Assay auswählen (Select Assay)“, „Chargen-ID (Reagent Lot ID)“, „Kartuschen-Seriennr. (Cartridge SN)“ und „Verfallsdatum (Expiration Date)“.

Anmerkung

Falls der Barcode auf der Kartusche sich nicht einscannen lässt, wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche. Falls Sie den Kartuschen-Barcode in der Software gescannt haben und die Assay-Definitionsdatei (ADF) nicht verfügbar ist, wird ein Bildschirm mit der Meldung angezeigt, dass die Assay-Definitionsdatei nicht im System geladen ist. Wenn dieser Bildschirm erscheint, wenden Sie sich an den technischen Kundendienst von Cepheid.

Nach dem Scannen der Kartusche wird der Arbeitsbereich **Test anfordern – Testinformationen (Order Test – Test Information)** angezeigt.

9. Prüfen Sie, ob die Informationen korrekt sind und klicken Sie auf **Absenden (Submit)**. Tippen Sie im Dialogfeld, das daraufhin erscheint, falls erforderlich Ihr Kennwort ein.
10. Stellen Sie die Kartusche auf das Transportband.
Die Kartusche wird automatisch geladen, der Test wird ausgeführt, und die benutzte Kartusche wird in den Abfallbehälter gelegt.

13.3.2 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

In diesem Abschnitt sind die grundsätzlichen Schritte für Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse aufgelistet. Detailliertere Anweisungen zum Anzeigen und Ausdrucken von Ergebnissen sind im *GeneXpert Infinity System Operator Manual* zu finden.

1. Klicken Sie im **Start-Arbeitsbereich (Home)** der Xpert Software auf das Symbol **RESULTS (ERGEBNISSE)**. Das Menü „Ergebnisse (Results)“ wird angezeigt.
2. Betätigen Sie im Menü „Results (Ergebnisse)“ die Schaltfläche **ERGEBNISSE ANZEIGEN (VIEW RESULTS)**. Der Arbeitsbereich **Ergebnisse anzeigen (View Results)** mit den Testergebnissen wird angezeigt.
3. Klicken Sie auf die Schaltfläche **BERICHT (REPORT)**, um eine Berichtdatei im PDF-Format anzuzeigen bzw. zu erstellen.

14 Qualitätskontrolle

Jeder Test enthält eine Kontrolle für ausreichendes Probenvolumen (Sample Volume Adequacy, SVA), einen hohen und niedrigen internen quantitativen Standard (Internal Quantitative Standard High und Low, IQS-H und IQS-L), chargenspezifische Parameter (Lot Specific Parameters, LSP) sowie eine Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC).

- **Ausreichendes Probenvolumen (Sample Volume Adequacy, SVA):** Stellt sicher, dass die Probe korrekt zur Kartusche gegeben wurde. Die SVA überprüft, ob das korrekte Volumen der Probe in die Probenkammer gegeben wurde. Die SVA ist erfolgreich, wenn sie die Akzeptanzkriterien erfüllt. Wenn die SVA fehlschlägt, wird **FEHLER 2096 (ERROR 2096)** angezeigt, wenn die Probe fehlt, oder **FEHLER 2097 (ERROR 2097)**, wenn nicht genügend Probe vorhanden ist. Das System verhindert, dass der Test bearbeitet wird.
- **Hoher und niedriger interner quantitativer Standard (IQS-H und IQS-L):** IQS-H und IQS-L sind zwei nicht mit HIV verwandte Kontrollen mit Armored RNA®, die in jeder Kartusche enthalten sind und den gesamten Testvorgang durchlaufen. Sie dienen zur Quantifizierung, indem chargenspezifische Parameter zur Berechnung der HIV-1-RNA-Konzentration in der Probe verwendet werden. IQS-H und IQS-L weisen zudem eine probenbedingte Hemmung der RT-PCR-Reaktion nach und fungieren so als Probenbearbeitungskontrollen. IQS-H und IQS-L sind erfolgreich, wenn die Schwellenwertzyklen (Ct-Werte) im gültigen Bereich liegen.
- **Chargenspezifische Parameter (Lot Specific Parameters, LSP) zur Quantifizierung** – Jede Kit-Charge weist integrierte LSP auf, die aus einem HIV-1-Kalibrationspanel, das auf den 4. Internationalen HIV-1-Standard der WHO (NIBSC-Code: 16/194) zurückverfolgbar ist, sowie IQS-H und IQS-L erstellt werden. Die LSP sind für jede Kit-Charge eindeutig und dienen dazu, die korrekte Quantifizierung zu gewährleisten.
- **Sondenprüfungskontrolle (PCC):** Vor Beginn der PCR-Reaktion misst das GeneXpert-Instrumentensystem das Fluoreszenzsignal der Sonden, um die Rehydrierung der Kügelchen, Füllung des Reaktionsbehälters, Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs zu überprüfen. Die PCC gilt als erfolgreich, wenn die Fluoreszenzsignale die zugewiesenen Akzeptanzkriterien erfüllen.

15 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden automatisch vom GeneXpert-Instrumentensystem aus den gemessenen Fluoreszenzsignalen und den eingebetteten Berechnungsalgorithmen berechnet und im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** angezeigt (Abbildung 3 bis Abbildung 11). Die möglichen Ergebnisse zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1. Ergebnisse und Interpretation

Ergebnis	Interpretation
HIV-1 ERMITTELT (HIV-1 DETECTED) XX Kopien/ml (log X,XX) (XX copies/mL (log X,XX)) Siehe Abbildung 3 und Abbildung 9.	HIV-1-RNA wurde bei XX Kopien/ml (log X,XX) nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> • Der quantitative Wert für HIV-1-RNA liegt innerhalb des quantitativen Bereichs des Tests $-(40-1 \times 10^7 \text{ Kopien/ml})$. • IQS-H und IQS-L: BEST. (PASS). • Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
HIV-1 ERMITTELT (HIV-1 DETECTED) $> 1 \times 10^7 \text{ Kopien/ml}$ ($> 1 \times 10^7 \text{ copies/mL}$) Siehe Abbildung 4.	HIV-1-RNA wurde oberhalb des analytischen Messbereichs nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H und IQS-L: BEST. (PASS). • Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.
HIV-1 ERMITTELT (HIV-1 DETECTED) $< 40 \text{ Kopien/ml}$ ($< 40 \text{ copies/mL}$) Siehe Abbildung 5.	HIV-1-RNA wurde unterhalb des analytischen Messbereichs nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H und IQS-L: BEST. (PASS). • Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.
HIV-1 NICHT ERMITTELT (HIV-1 NOT DETECTED) Siehe Abbildung 6 und Abbildung 10.	HIV-1-RNA wurde nicht nachgewiesen. Dieses Ergebnis bedeutet nicht, dass das Virus bei dem Patienten beseitigt wurde. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H und IQS-L: BEST. (PASS). • Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.
UNGÜLTIG (INVALID) Siehe Abbildung 7.	An- oder Abwesenheit von HIV-1-RNA ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H und/oder IQS-L: DEFEKT (FAIL); die Schwellenwert-Zyklen (Cycle threshold, Ct) liegen nicht innerhalb des gültigen Bereichs. • Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.
FEHLER (ERROR) Siehe Abbildung 8.	An- oder Abwesenheit von HIV-1-RNA ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2. <ul style="list-style-type: none"> • Sondenprüfung: DEFEKT (FAIL); ein oder alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren nicht erfolgreich.
KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) Siehe Abbildung 11.	An- oder Abwesenheit von HIV-1-RNA ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2. KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Beispielsweise könnte der Benutzer den Test abgebrochen haben, bevor er abgeschlossen war.

Anmerkung Die Ergebnisse können in der Software von Kopien/ml in IE/ml umgerechnet werden. Anweisungen zum Ändern dieser Einstellung sind jeweils im *GeneXpert Dx System Operator Manual* bzw. *GeneXpert Infinity System Operator Manual* zu finden.

Der Umrechnungsfaktor für den HIV-1 VL XC Test lautet 1 Kopie = 2,06 Internationale Einheiten (IE).

Anmerkung Die Assay-Bildschirmabbildungen sind nur Muster. Die Versionsnummer kann von den Bildschirmabbildungen in dieser Packungsbeilage abweichen.

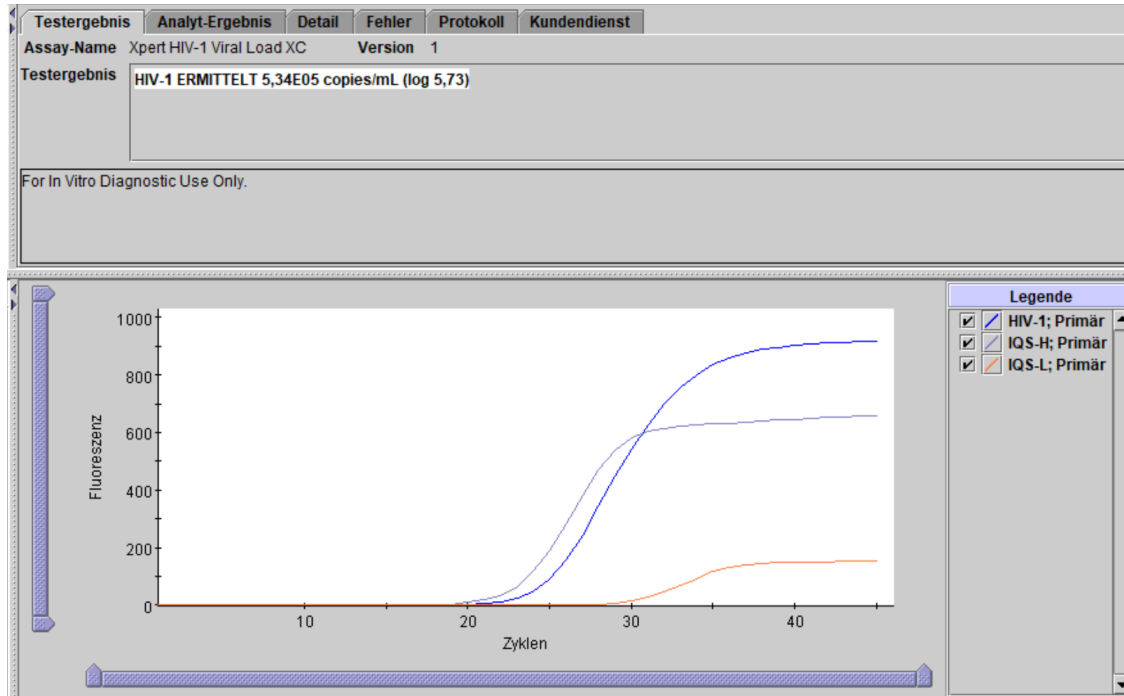


Abbildung 3. Ergebnis: HIV-1 ermittelt und quantifiziert (GeneXpert Dx System und GeneXpert Infinity System)

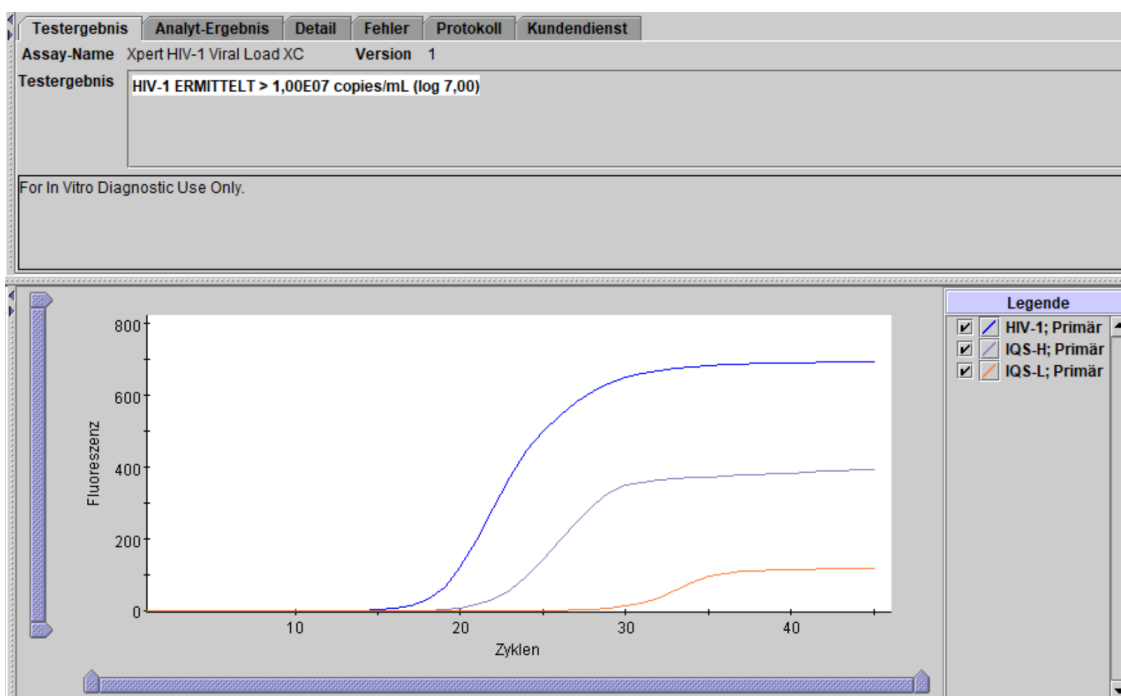


Abbildung 4. Ergebnis: HIV-1 ermittelt, jedoch bei einem Titer, der über dem quantitativen Bereich des Tests liegt (GeneXpert Dx System und GeneXpert Infinity System)

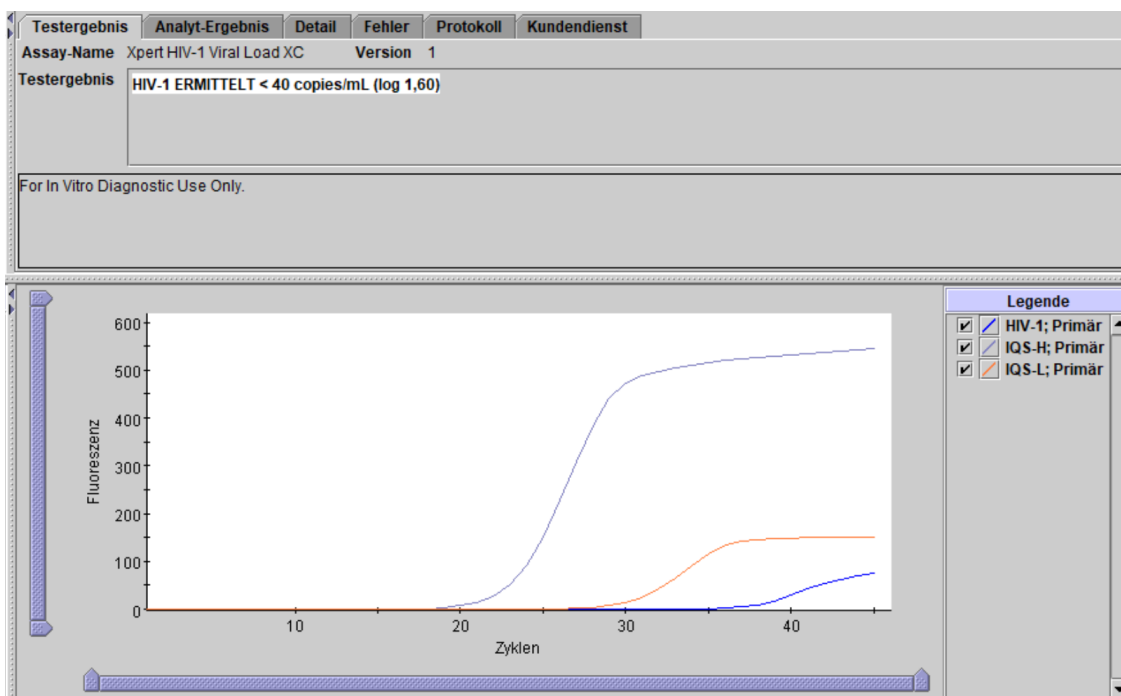


Abbildung 5. Ergebnis: HIV-1 ermittelt, jedoch bei einem Titer, der unter dem quantitativen Bereich des Tests liegt (GeneXpert Dx System und GeneXpert Infinity System)

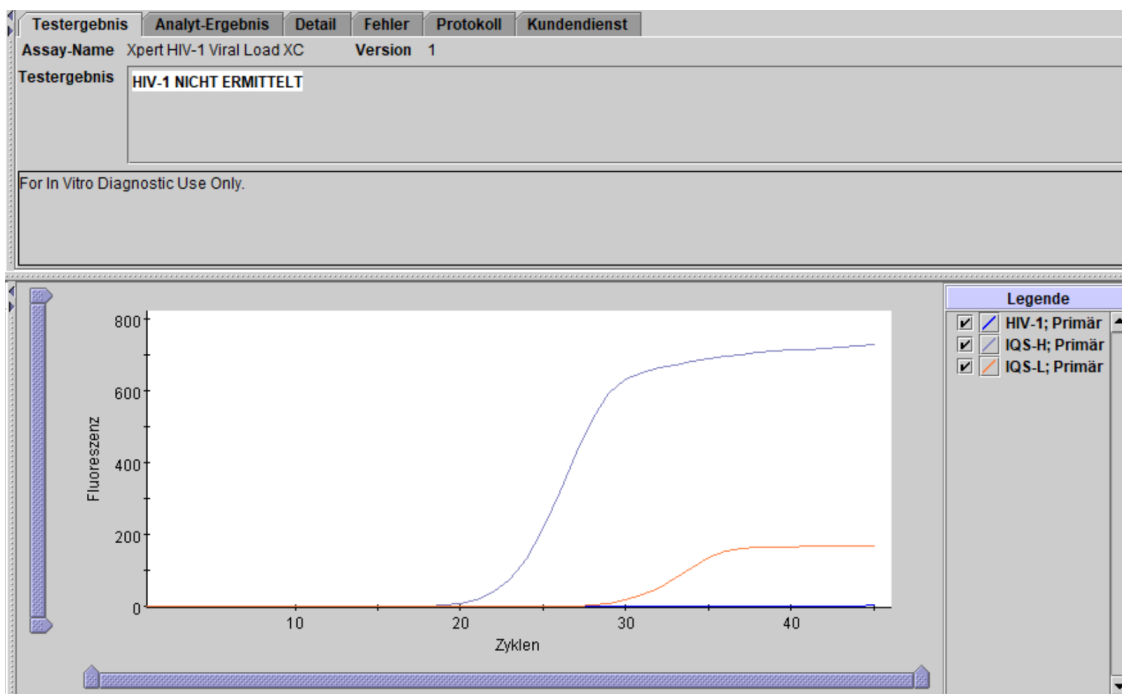


Abbildung 6. Ergebnis: HIV-1 nicht ermittelt (GeneXpert Dx System und GeneXpert Infinity System)

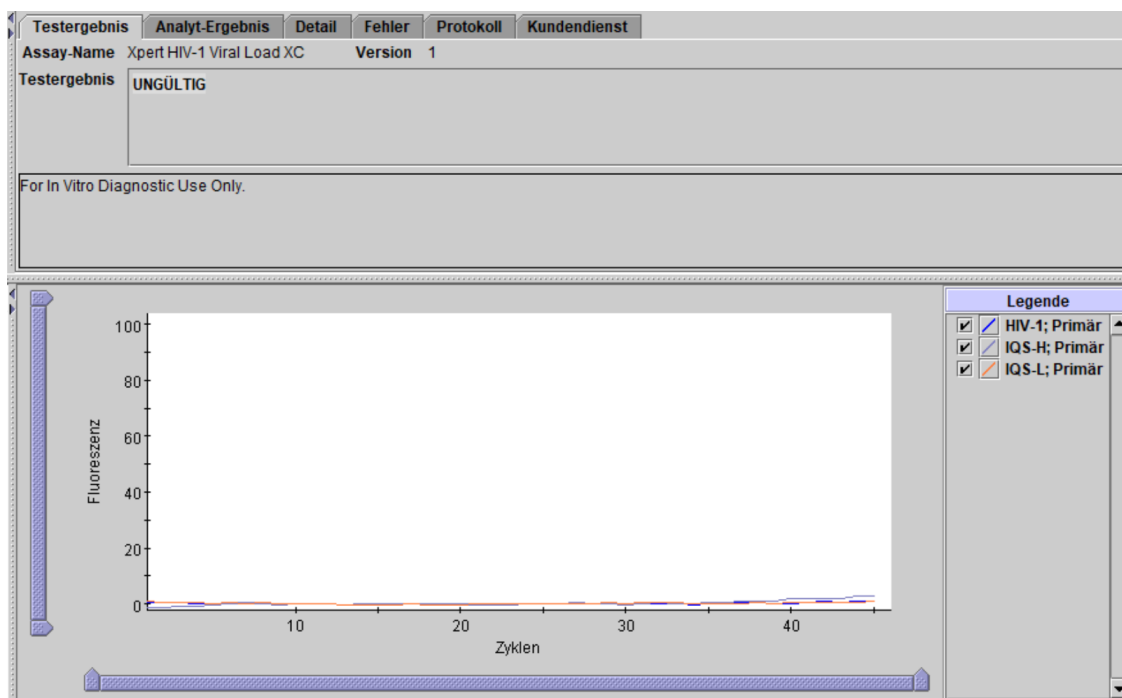


Abbildung 7. Ungültiges Ergebnis (GeneXpert Dx System und GeneXpert Infinity System)

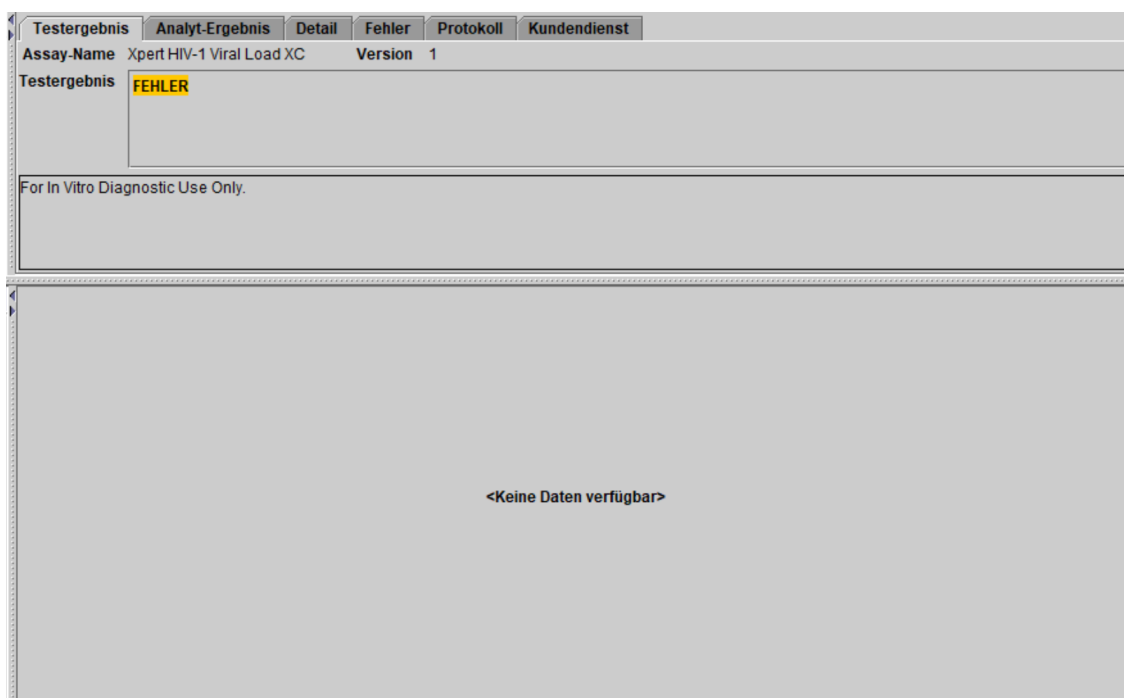


Abbildung 8. Ergebnis: Fehler (GeneXpert Dx System und GeneXpert Infinity System)

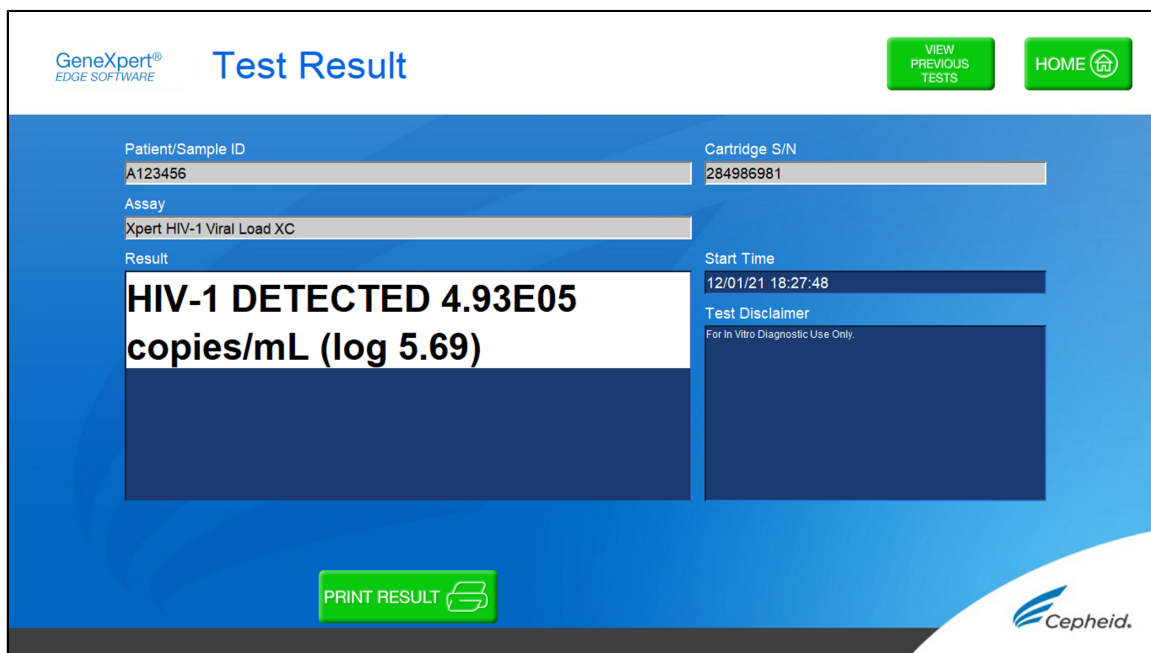


Abbildung 9. Ergebnis: HIV-1 ermittelt (GeneXpert Edge System)

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 top center. On the top right are two green buttons: 'VIEW PREVIOUS TESTS' and 'HOME'. The main content area is blue and contains the following fields:

Patient/Sample ID	B123456	Cartridge S/N	239021308
Assay	Xpert HIV-1 Viral Load XC		
Result	HIV-1 NOT DETECTED		
Start Time	12/01/21 18:27:48		
Test Disclaimer	For In Vitro Diagnostic Use Only.		

At the bottom center is a green 'PRINT RESULT' button with a printer icon. The Cepheid logo is in the bottom right corner.

Abbildung 10. Ergebnis: HIV-1 nicht ermittelt (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 top center. On the top right are two green buttons: 'VIEW PREVIOUS TESTS' and 'HOME'. The main content area is blue and contains the following fields:

Patient/Sample ID	C123456	Cartridge S/N	201863204
Assay	Xpert HIV-1 Viral Load XC		
Result	NO RESULT - REPEAT TEST		
Start Time	12/02/21 11:45:39		
Test Disclaimer	For In Vitro Diagnostic Use Only.		

At the bottom center is a green 'PRINT RESULT' button with a printer icon. The Cepheid logo is in the bottom right corner.

Abbildung 11. Kein Ergebnis – Test wiederholen (GeneXpert Edge System)

16 Wiederholungstests

16.1 Gründe für eine Testwiederholung

Falls es zu einem der nachstehend genannten Testergebnisse kommt, ist der Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2 zu wiederholen.

- Für das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** kann es einen oder mehrere der folgenden Gründe geben:

- Die Ct-Werte für IQS-H und/oder IQS-L liegen nicht innerhalb des gültigen Bereichs.
- Die Probe wurde nicht sachgemäß bearbeitet oder die PCR wurde gehemmt.
- Das Ergebnis **FEHLER (ERROR)** bedeutet, dass der Test abgebrochen wurde. Mögliche Gründe hierfür sind: Es wurde nicht genügend Probe zugegeben, der Reaktionsbehälter wurde unsachgemäß befüllt, es wurde ein Problem mit der Integrität der Reagenziensonde festgestellt oder der Grenzwert für den Maximaldruck wurde überschritten.
- **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Zum Beispiel hat der Benutzer einen laufenden Test abgebrochen oder es ist zu einem Stromausfall gekommen.

16.2 Testwiederholung

Wenn das Ergebnis eines Tests **UNGÜLTIG (INVALID)**, **FEHLER (ERROR)** oder **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** lautet, testen Sie die betroffene Probe erneut mit einer neuen Kartusche (verwenden Sie die alte Kartusche nicht nochmals).

1. Nehmen Sie eine neue Kartusche aus dem Kit.
2. Siehe Abschnitt 12, Testverfahren, einschließlich Abschnitt 12.2, Vorbereitung der Kartusche und Abschnitt 12.3, Testbeginn.

17 Einschränkungen

- Um eine Kontamination der Proben oder Reagenzien zu vermeiden, werden die Einhaltung der Guten Laborpraxis und Handschuhwechsel nach Handhabung jeder Probe empfohlen.
- Selten auftretende Mutationen, Deletionen oder Insertionen in der Zielregion des HIV-1 VL XC Tests beeinträchtigen eventuell die Bindung der Primer und/oder Sonden, was dazu führt, dass das Virus zu niedrig quantifiziert oder nicht nachgewiesen wird.
- Bei Patient/innen, die eine CAR-T-Therapie erhalten haben, können die Ergebnisse mit Xpert (HIV-1 Qual XC, HIV-1 VL usw.) infolge der Anwesenheit der LTR-Zielsequenz in bestimmten Produkten mit chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T) eventuell positiv ausfallen. Zur Bestimmung des jeweiligen HIV-Status von Patient/innen, die eine CAR-T-Behandlung erhalten haben, sollten zusätzliche Bestätigungstests durchgeführt werden.
- Der HIV-1 VL XC Test wurde nur für die Verwendung mit K2-EDTA- und PPT-EDTA-Plasma validiert. Die Testung anderer Probentypen kann zu fehlerhaften Ergebnissen führen.
- Ein negatives Testergebnis schließt eine HIV-1-Infektion nicht aus. Die mit dem HIV-1 VL XC Test erzielten Ergebnisse müssen in Verbindung mit dem klinischen Erscheinungsbild und anderen Labormarkern interpretiert werden.
- Vor dem Wechsel von einer Technologie zu einer anderen empfiehlt Cepheid, Methodenkorrelationsstudien im eigenen Labor durchzuführen, um technologisch bedingte Unterschiede zu qualifizieren.
- Verlässliche Ergebnisse hängen vom sachgemäßen Vorgehen bei Entnahme, Transport, Aufbewahrung und Bearbeitung der Probe ab.
- Die Quantifizierung von HIV-1-RNA hängt von der Anzahl der in einer Probe befindlichen Viruspartikel ab und kann durch die Methode der Probenentnahme, mit dem Patienten zusammenhängende Faktoren (d. h. Alter, Vorliegen von Symptomen) und/oder das Stadium der Infektion beeinträchtigt werden.
- Eine Probe, für die zweimal das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** ausgegeben wird, enthält wahrscheinlich eine Hemmsubstanz. Ein Wiederholungstest wird nicht empfohlen.

18 Leistungsmerkmale

18.1 Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) und Inklusivität)

Die Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) des HIV-1 VL XC Tests wurde für den Subtyp B der Gruppe M ermittelt, indem Serienverdünnungen getestet wurden, die anhand des 4. Internationalen HIV-1-Standard der WHO (NIBSC-Code: 16/194) in HIV-1-negativem K2-EDTA-Plasma angesetzt wurden. Insgesamt sechs verschiedene Konzentrationsstufen des Internationalen WHO-Standards und eine negative Probe wurden mit drei Kit-Chargen getestet. Jede Konzentrationsstufe wurde über drei Tage mit 24 Replikaten pro Kit-Charge getestet, was insgesamt 72 Replikate pro Konzentrationsstufe ergibt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Studie belegte, dass der HIV-1 VL XC Test HIV-1-RNA für den Internationalen WHO-Standard bei einer Konzentration von 13,6 Kopien/ml in K2-EDTA-Plasma mit einer Positivitätsrate von 95 % gemäß PROBIT-Regression nachweisen konnte.

Tabelle 2. Nachweisgrenze für den HIV-1 VL XC Test mit dem 4. Internationalen WHO-Standard für HIV-1

Gruppe/Subtyp	HIV-1-Nennkonzentration (Kopien/ml)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl der positiven Replikate	Positivitätsrate (%)	LoD mit 95 % Wahrscheinlichkeit mittels Probit-Schätzung (95%-Konfidenzintervall)
Gruppe M/ Subtyp B	0	72	0	0	13,6 Kopien/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	

Die Nachweisgrenze für die HIV-1-Subtypen A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C und CRF-06 der Gruppe M sowie für Gruppe N, Gruppe O und Gruppe P wurde ermittelt, indem Serienverdünnungen von Zellkulturstämmen oder klinischen Proben, die die einzelnen HIV-1-Gruppen und Subtypen in HIV-1-negativem K2-EDTA-Plasma repräsentierten, getestet wurden. Insgesamt sechs Konzentrationsstufen jeder HIV-1-Gruppe und jedes Subtyps wurden mit einer Kit-Charge über drei Tage getestet, was insgesamt 24 Replikate pro Konzentrationsstufe ergibt.

Die Nennkonzentrationen für die Zellkulturstämmen und die klinischen Proben wurden mit HIV-1-Viruslast-Tests mit CE-Kennzeichnung zugewiesen.

Die HIV-1-RNA-Konzentration, die mit einer Positivitätsrate von 95 % nachgewiesen werden kann, wurde mittels PROBIT-Regression ermittelt. Die Ergebnisse für die HIV-1-Subtypen A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C und CRF-06 der Gruppe M und für Gruppe N, Gruppe O und Gruppe P sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3. Nachweisgrenze für die HIV-1-Subtypen A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C und CRF-06 der Gruppe M und für Gruppe N, Gruppe O und Gruppe P in K2-EDTA-Plasma

Gruppe	Subtyp	LoD mittels PROBIT (Kopien/ml)	95%-Konfidenzintervall (Kopien/ml)
Gruppe M	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	

Gruppe	Subtyp	LoD mittels PROBIT (Kopien/ml)	95%-Konfidenzintervall (Kopien/ml)
Gruppe N	n. a.	16,5	12,2–20,8
Gruppe O	n. a.	9,0	6,8–11,1
Gruppe P	n. a.	4,9	3,9–5,9

18.2 Quantifizierungsgrenze (LoQ)

Die untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) ist definiert als die niedrigste Konzentration von HIV-1-RNA, die mit akzeptabler Genauigkeit und Richtigkeit quantifiziert werden kann, und wird anhand des Gesamtanalysefehlers (Total Analytical Error, TAE) sowie einem Ansatz auf Grundlage der Differenz zwischen zwei Messungen ermittelt. Der TAE für HIV-1 VL XC wurde anhand von Schätzwerten aus einer Analyse der Daten der LoD-Studie (Internationaler WHO-Standard) und der Daten aus Tests an drei klinischen Proben mit dem HIV-1-Subtyp B in K2-EDTA-Plasma (Wert zugewiesen mit einem HIV-1-Viruslast-Test mit CE-Kennzeichnung) bei einer Konzentration von 40 HIV-1-RNA-Kopien/ml unter Verwendung zweier Kit-Chargen mit 16 Replikaten pro Kit-Charge berechnet.

Der TAE wurde nach dem Westgard-Modell gemäß CLSI-Richtlinie mit dem Kriterium [(Absolute Verzerrung) + 2 SD] $\leq 1 \log_{10}$ Kopien/ml geschätzt.⁹ Der Ansatz zur Differenz zwischen zwei Messungen wurde nach dem Kriterium $[(2 \times \sqrt{2} \times SD) \leq 1 \log_{10}$ Kopien/ml] bewertet.

Die LLoQ-Analysen für alle Proben gehen aus hervor Tabelle 4. Das Ergebnis zeigt, dass der HIV-1 VL XC Test 40 Kopien/ml HIV-1-RNA mit akzeptabler Richtigkeit und Genauigkeit bestimmen kann.

Tabelle 4. Ermittlung der LLoQ für den HIV-1 VL XC Test

Probe mit HIV-1-Subtyp B	Kit-Charge	N	HIV-1-Nennkonz. (\log_{10} Kopien/ml)	Beobachtete HIV-1-Konz. (\log_{10} Kopien/ml)	Verzerrung	SD insgesamt	Gesamtanalysefehler ^a	Ansatz mit zwei Messungen ^b
WHO	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
Klinische Probe 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
Klinische Probe 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
Klinische Probe 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 Nach dem Westgard-Modell berechneter TAE mit $[TAE = |Verzerrung| + (2 \times SD) \leq 1 \log_{10}$ Kopien/ml], womit gewährleistet ist, dass die Messung mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % um weniger als $1 \log_{10}$ Kopien/ml vom wahren Wert abweicht.

^b Ansatz mit zwei Messungen mit $[2 \times (\sqrt{2} \times SD) \leq 1 \log_{10} \text{ Kopien/ml}]$ bedeutet, dass eine Differenz von unter $1 \log_{10}$ Kopien/ml durch einen zufälligen Messfehler erklärbar ist.

18.3 Genauigkeit und Reproduzierbarkeit

Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des HIV-1 VL XC Tests wurden in einer verblindeten Studie an drei Prüfbetrieben mit einem Panel aus sieben Proben mit HIV-1-Referenzmaterial ermittelt, das in RNA-Konzentrationen im gesamten Quantifizierungsbereich des HIV-1 VL XC Tests HIV-1-negativem EDTA-Plasma zugegeben wurde. Jeweils zwei Benutzer an den drei Studienzentren testeten zwei Mal pro Tag über sechs Testtage ein Panel aus sieben Proben. An zwei Zentren wurden GeneXpert Dx-Instrumente und an einem Zentrum ein Infinity-80 Instrument verwendet. Drei Kit-Chargen des HIV-1 VL XC Tests wurden in der Studie eingesetzt. Die Genauigkeits-/Reproduzierbarkeitsstudie wurde nach der CLSI-Richtlinie bewertet.¹⁰

Die Reproduzierbarkeit des HIV-1 VL XC Tests wurde anhand einer nested ANOVA mit Termen für Zentrum/Instrument, Charge, Benutzer, Tag, Durchlauf und Innerhalb eines Durchlaufs bewertet. Die Standardabweichung und die auf jede Komponente der in \log_{10} angegebenen HIV-1-Konzentrationen zurückgehende prozentuale Variabilität wurden berechnet (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. HIV-1 VL XC Test – Beitrag zur Gesamtvarianz und Gesamtgenauigkeit

Erwartete HIV-1-RNA-Konzentration (Kopien/ml)	N	Mittel ^a	Varianzquelle													
			Zentrum		Charge		Bediener		Tag		Durchlauf		Innerhalb eines Durchlaufs		Insgesamt	
			SD ^b	(%)	SD	(%)	SD	(%)	SD	(%)	SD	(%)	SD	(%)	SD	VK (%) ^c
40 Kopien/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 Kopien/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
1 x 10 ³ Kopien/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
1 x 10 ⁴ Kopien/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
1 x 10 ⁶ Kopien/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
1 x 10 ⁷ Kopien/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 Mittlere HIV-1-RNA Kopien/ml \log_{10}

^b SD in \log_{10}

^c VK = (Gesamt-SD/Mittelwert)*100

^d 1 Probe mit dem Ergebnis „HIV-1 nicht ermittelt“ (HIV-1 Not Detected) wurde ausgeschlossen

^e 1 Probe mit dem Ergebnis „Fehler“ (Error) wurde ausgeschlossen

18.4 Linearer Bereich

Der lineare Bereich des HIV-1 VL XC Tests wurde durch Analyse eines aus neun Proben bestehenden Panels mit einem Bereich von 15 Kopien/ml bis $1,2 \times 10^7$ Kopien/ml ermittelt, das durch parallele Verdünnungen von HIV-1-Referenzmaterial (HIV-1-Subtyp B) in HIV-1-negativem K2-EDTA-Plasma angesetzt wurde. Das verwendete Referenzmaterial wurde anhand des 4. Internationalen WHO-Standards für HIV-1 (NIBSC-Code: 16/194) kalibriert. Das Panel wurde mit zwei Kit-Chargen des HIV-1 VL XC Tests getestet, was insgesamt 24 oder 48 Replikate pro Panelprobe ergibt.

Die Linearitätsanalyse erfolgte gemäß der CLSI-Richtlinie.¹¹ Die Ergebnisse sind in Abbildung 12 aufgeführt. Der HIV-1 VL XC Test ist von 20 Kopien/ml bis 1×10^7 Kopien/ml mit einem R²-Wert von >99 linear.

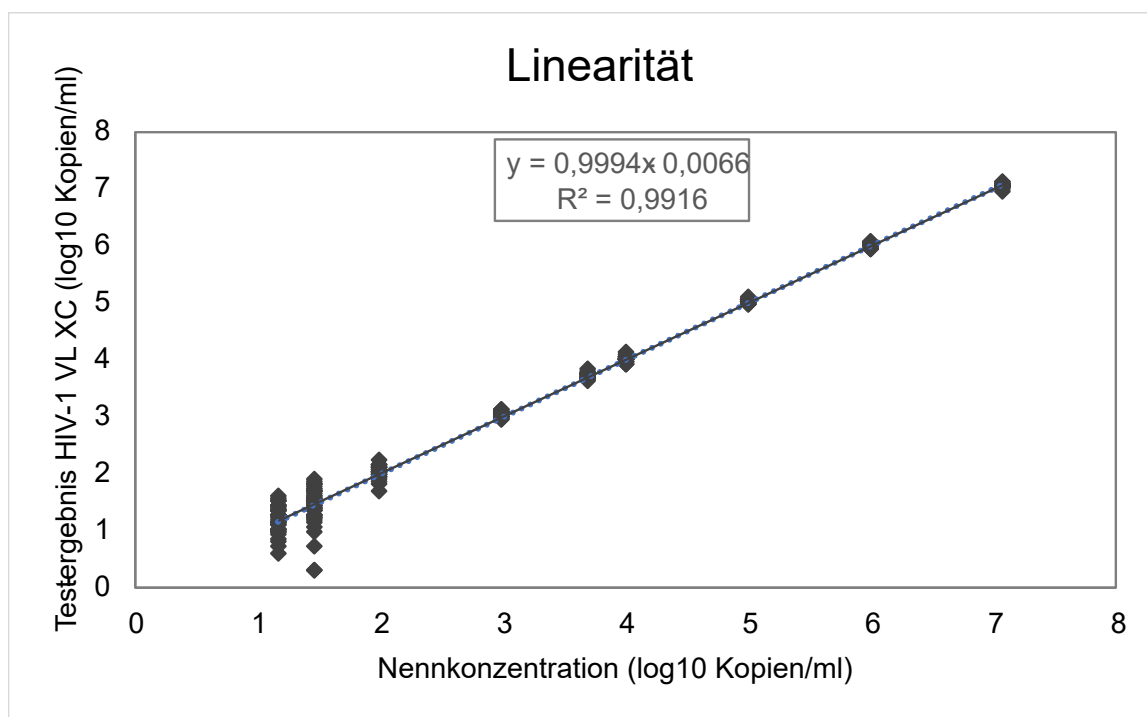


Abbildung 12. Linearität für den HIV-1 VL XC-Test

18.5 Analytische Reaktivität (Inklusivität)

Die analytische Reaktivität (Inklusivität) für den HIV-1 VL XC Test wurde durch Tests der HIV-1-Subtypen A, B, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C und CRF-06 der Gruppe M sowie Tests der Gruppe N, Gruppe O und Gruppe P in mehreren Konzentrationsstufen über den gesamten quantitativen Bereich des Tests von $40-1 \times 10^7$ Kopien/ml abhängig von Subtyp bzw. Gruppe belegt. Jede Konzentrationsstufe wurde in mindestens acht Replikaten mit zwei Kit-Chargen des HIV-1 VL XC Tests getestet. Die für jeden Subtyp/jede Gruppe und jede Konzentrationsstufe erhaltene mittlere \log_{10} -Konzentration wurde innerhalb von $\pm 0,5 \log_{10}$ der zugewiesenen Eingangskonzentration quantifiziert und jede lineare Regression hatte einen $R^2 > 0,98$ (siehe Tabelle 6, Tabelle 7 und Tabelle 8).

Tabelle 6. Analytische Reaktivität (Inklusivität) für den HIV-1 VL XC Test, HIV-1-Subtypen der Gruppe M

HIV-1-Subtyp der Gruppe M	Nennkonzentration (\log_{10} Kopien/ml)	HIV-1 VL XC Ergebnis (\log_{10} Kopien/ml)	Delta (\log_{10} Kopien/ml)	R^2
A	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	
B	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	
C	6,0	5,89	0,11	0,994
	4,0	3,99	0,01	

HIV-1-Subtyp der Gruppe M	Nennkonzentration (log ₁₀ Kopien/ml)	HIV-1 VL XC Ergebnis (log ₁₀ Kopien/ml)	Delta (log ₁₀ Kopien/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	n. a. ^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 Für die HIV-1-Subtypen J und CRF-A/B der Gruppe M wurde aufgrund des Fehlens von Proben, die einen großen Konzentrationsbereich abdecken, keine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

Tabelle 7. Analytische Reaktivität (Inklusivität) für den HIV-1 VL XC Test, HIV-1 CRFs

HIV-1 CRF	Nennkonzentration (log ₁₀ Kopien/ml)	HIV-1 VL XC Ergebnis (log ₁₀ Kopien/ml)	Delta (log ₁₀ Kopien/ml)	R ²
CRF-A/B	2,3	2,39	-0,09	n. a. ^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 Für die HIV-1-Subtypen J und CRF-A/B der Gruppe M wurde aufgrund des Fehlens von Proben, die einen großen Konzentrationsbereich abdeckten, keine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

Tabelle 8. Analytische Reaktivität (Inklusivität) für den HIV-1 VL XC Test, HIV-1-Gruppe N, Gruppe O und Gruppe P

HIV-1-Gruppe	Nennkonzentration (log ₁₀ Kopien/ml)	HIV-1 VL XC Ergebnis (log ₁₀ Kopien/ml)	Delta (log ₁₀ Kopien/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-Gruppe	Nennkonzentration (log ₁₀ Kopien/ml)	HIV-1 VL XC Ergebnis (log ₁₀ Kopien/ml)	Delta (log ₁₀ Kopien/ml)	R ²
	4,0	4,21	-0,21	
	2,0	2,21	-0,21	
	1,3	1,51	-0,21	

Zusätzlich wurde die analytische Reaktivität (Inklusivität) für den HIV-1 VL XC Test durch Tests von HIV-1-Proben wie in Tabelle 9 dargestellt nachgewiesen, die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/E, CRF-A/G und CRF-B/C der Gruppe M sowie Gruppe N und Gruppe O repräsentieren. Jede Probe wurde in K2-EDTA-Plasma auf 3 x LLoQ verdünnt und mit einer Kit-Charge des HIV-1 VL XC Tests getestet. Alle bei 3 x LLoQ getesteten Proben wurden mit „HIV-1 ermittelt“ ausgegeben (Tabelle 9).

Tabelle 9. Bei 3 x LLoQ getestete HIV-1-Proben

HIV-1-Gruppe	Subtyp/CRF	Anzahl getesteter Proben	Anzahl mit „HIV-1 ermittelt“ ausgegebener Proben
M	A	10	10
	B	10	10
	C	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	n. a.	1	1
O	n. a.	10	10

18.6 Analytische Spezifität (Exklusivität)

Zur Beurteilung der analytischen Spezifität des HIV-1 VL XC Tests wurden potenziell kreuzreagierende oder störende Organismen in Konzentrationen von 1×10^6 KBE/ml für Mikroorganismen bzw. $\geq 1 \times 10^5$ Kopien/ml oder TCID₅₀ für Viren in HIV-1-negatives K2-EDTA-Plasma und in K2-EDTA-Plasma mit HIV-1-Referenzmaterial in einer Konzentration von ca. 3 x LLoQ eingebracht. Das verwendete HIV-1-Referenzmaterial wurde anhand des 4. Internationalen WHO-Standards für HIV-1 (NIBSC-Code: 16/194) kalibriert. Die getesteten Organismen sind in Tabelle 10 aufgeführt. Für keinen der getesteten Organismen ergab sich eine Kreuzreaktivität oder Störung der Quantifizierung des HIV-1 VL XC Tests.

Tabelle 10. Organismen für die analytische Spezifität

Virus	Bakterien	Pilze/Hefen	Parasiten
Chikungunya-Virus	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Candida albicans</i>	Leishmania major
Cytomegalovirus	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida glabrata</i>	Plasmodium falciparum
Epstein-Barr-Virus	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida tropicalis</i>	Trypanosoma brucei
Hepatitis-A-Virus	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Trypanosoma cruzi
Hepatitis-B-Virus	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		
Hepatitis-C-Virus			
Herpes-simplex-Virus 1			
Herpes-simplex-Virus 2			
Humanes Herpesvirus 6			
Humanes Immundefizienz-Virus 2			
Humanes T-lymphotropes Virus Typ 1			
Humanes T-lymphotropes Virus Typ 2			
Influenzavirus A			

18.7 Potenzielle Störsubstanzen

Die Anfälligkeit des HIV-1 VL XC Tests gegenüber Störungen durch erhöhte Konzentrationen von endogenen Substanzen, von Wirkstoffen, die bei HIV-1-Infizierten oder Personen mit Koinfektionen oder anderen Komorbiditäten verschrieben werden, und von Autoimmunerkrankungs-Markern wurde bewertet. Die hemmenden Wirkungen wurden bei Anwesenheit und Abwesenheit von HIV-1-Referenzmaterial bei einer Konzentration von ca. 3 x LLoQ beurteilt. Das verwendete HIV-1-Referenzmaterial wurde anhand des 4. Internationalen WHO-Standards für HIV-1 (NIBSC-Code: 16/194) kalibriert.

Es wurde nachgewiesen, dass erhöhte Konzentrationen der in Tabelle 11 aufgeführten endogenen Substanzen bei der Testung in Anwesenheit und in Abwesenheit von HIV-1-RNA weder die Quantifizierung des HIV-1 VL XC Tests stören noch die Spezifität des Tests beeinflussen. Alle in Anwesenheit von HIV-1-RNA und der endogenen Substanz getesteten Proben wurden innerhalb von $\pm 0,5 \log_{10}$ Kopien/ml der HIV-1-positiven Referenzprobe quantifiziert. Alle in Abwesenheit von HIV-1-RNA getesteten Proben wurden mit „HIV-1 nicht ermittelt“ (HIV-1 Not Detected) ausgegeben, was beweist, dass die Spezifität des HIV-1 VL XC Tests nicht beeinflusst wurde.

Tabelle 11. Endogene Substanzen und getestete Konzentrationen

Substanz	Getestete Konzentration
Albumin	9 g/dl
Bilirubin	40 mg/dl
Hämoglobin	1000 mg/dl
Humane DNA	0,4 mg/dl
Triglyceride	3000 mg/dl

Es wurde nachgewiesen, dass die in Tabelle 12 aufgeführten Wirkstoffe weder die Quantifizierung des HIV-1 VL XC Tests stören noch seine Spezifität beeinflussen, wenn sie bei Anwesenheit und Abwesenheit von HIV-1-RNA beim Dreifachen der Spitzen-Plasmakonzentration (C_{max}) getestet werden.

Tabelle 12. Getestete Wirkstoff-Pools

Pool	Arzneimittel
1	Zidovudin, Clarithromycin, Interferon alfa-2b, Maraviroc, Rilpivirin, Ganciclovir
2	Abacavirsulfat, Peginterferon 2a, Ribavirin, Emtricitabin, Adefovir-Dipivoxil, Entecavir, Valganciclovir HCl
3	Tenofovir-disoproxil-fumarat, Lamivudin (3TC), Raltegravir, Etravirin
4	Stavudin (d4T), Efavirenz, Lopinavir, Ciprofloxacin, Indinavirsulfat, Acyclovir
5	Nevirapin, Azithromycin, Telbivudin, Foscarnet ^a , Cidofovir
6	Fosamprenavir-Calcium, Elvitegravir, Darunavir, Cobicistat, Atazanavir
7	Paritaprevir, Simeprevir
8	Daclatasvir, Elbasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Glecaprevir, Velpatasvir, Dasabuvir
9	Dolutegravir, Bictegravir, Doravirin, Maraviroc
10	Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Atorvastatin, Loratadin
11	Nadolol, Ascorbinsäure, Phenylephrin, Ibuprofen
12	Artemether, Desethylamodiaquin, Mefloquin, Chinin
13	Primaquin, Chloroquin, Doxycyclin
14	Rifampin, INH, Ethambutol, Pyrazinamid
15	Moxifloxacin, Levofloxacin, Amikacin, Bedaquilin ^a
16	Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Gentamicin, Metronidazol, Ceftriaxon

^a Einzeln statt in Kombination mit anderen Wirkstoffen getestet.

Testung von K2-EDTA-Plasmaproben von fünf Personen, die jeweils positiv auf die Autoimmunerkrankungs-Marker sind; systemischer Lupus erythematodes (SLE), antinukleärer Antikörper (ANA) oder Rheumafaktor (RF) ergaben nachweislich bei Testung in Anwesenheit und in Abwesenheit von HIV-1-RNA keine Störung bei der Quantifizierung des HIV-1 VL XC Tests oder hatten Einfluss auf die Spezifität des Tests.

18.8 Matrixäquivalenz (K2-EDTA und PPT-EDTA)

Die Matrixäquivalenz für den HIV-1 VL XC Test wurde anhand von gepaarten klinischen Proben von 50 HIV-1-positiven Personen und 25 HIV-1-negativen Blutspendern, die in K2-EDTA- und PPT-EDTA-Entnahmeröhrchen entnommen wurden, ermittelt. Die HIV-1-Titer der gepaarten Proben (K2-EDTA und PPT-EDTA) von HIV-1-positiven Personen deckten den quantitativen Bereich des Tests ($40-1 \times 10^7$ Kopien/ml) ab.

Die Matrixäquivalenz für den HIV-1 VL XC Test wurde wie in Abbildung 13 dargestellt belegt. Alle in PPT-EDTA-Medium entnommenen HIV-1-positiven Proben ergaben HIV-1-RNA-Konzentrationen innerhalb von $\pm 0,5 \log_{10}$ Kopien/ml der in K2-EDTA-Medium entnommenen HIV-1-positiven Probe beim Test mit dem HIV-1 VL XC Test. Alle 25 gepaarten HIV-1-negativen Proben wurden mit „HIV-1 nicht ermittelt“ (HIV-1 Not Detected) ausgegeben.

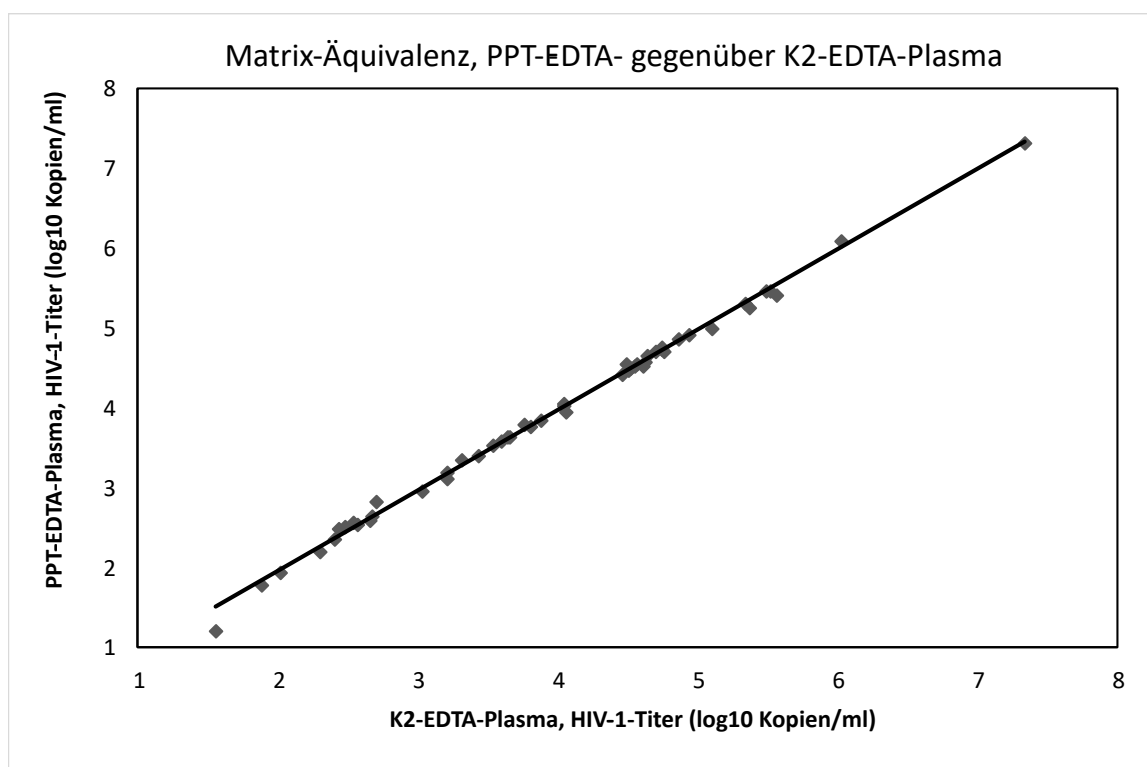


Abbildung 13. Lineare Regression des HIV-1-Titers (\log_{10} Kopien/ml), PPT-EDTA-Plasma gegenüber K2-EDTA-Plasma

18.9 Fehlerrate des Gesamtsystems

Die Fehlerrate des Gesamtsystems für den HIV-1 VL XC Test wurde durch Testung von 100 Replikaten K2-EDTA-Plasma, dem eine anhand des 4. Internationalen HIV-1-Standards der WHO (NIBSC-Code 16/194) kalibrierte Probe mit HIV-1-Subtyp B zugesetzt wurde, ermittelt. Das K2-EDTA-Plasma wurde auf eine Zielkonzentration von 60 Kopien/ml versetzt und mit einer Kit-Charge des HIV-1 VL XC Tests getestet.

Die Ergebnisse dieser Studie belegten, dass alle 100 Replikate sowohl gültig als auch mit „HIV-1-positiv“ ausgegeben wurden, woraus sich eine Fehlerrate des Gesamtsystems von 0 % ergibt.

18.10 Kontamination durch Verschleppung

Eine HIV-1-positive Probe mit hohem Titer ($>1 \times 10^7$ Kopien/ml) und unmittelbar darauf eine HIV-1-negative Probe wurden im selben GeneXpert-Instrumentenmodul getestet. Dieser Vorgang wurde zwanzig (20) Mal in zwei verschiedenen Modulen wiederholt. Die Verschleppungsrate für den HIV-1 VL XC Test betrug 0 %.

19 Leistungsmerkmale – Klinische Leistungsfähigkeit

19.1 Spezifität

Die Spezifität des HIV-1 VL XC Tests wurde anhand von 500 EDTA-Plasmaproben von HIV-1-negativen Blutspendern bewertet. Keine der 500 getesteten Proben wurde vom HIV-1 VL XC Test ermittelt, was einer Spezifität von 100 % entspricht (95%-KI = 99,2–100,0).

19.2 Methodenkorrelation

Um die Leistung des HIV-1 VL XC Tests relativ zu einem PCR-Test (NAAT) als Vergleichsmethode zu bewerten, wurde eine Studie an mehreren Zentren unter Verwendung von frischen und gefrorenen humanen Plasmaproben, die von Personen mit bekannter HIV-1-Infektion stammten, durchgeführt. Von den 362 Proben von jeweils einer Person stammten 206 (56,9 %) von Männern. Die meisten Personen (94,5 %; 342/362) kamen aus der Altersgruppe der 22- bis 59-Jährigen. Die Klassifizierung der Proben nach den HIV-1-Subtypen der Gruppe M in dieser Studienpopulation ergab 25,1 % mit Subtyp B, 16,1 % mit einem anderen Subtyp als B und 58,8 % mit unbekanntem Subtyp.

Es gab 21 unbestimmte Ergebnisse, von denen 14 nach der Testwiederholung aufgelöst wurden. Die endgültige Quote unbestimmter Ergebnisse betrug 1,93 % (7/362).

Von diesen 362 Proben lagen 328 innerhalb des Quantifizierungsbereichs sowohl des Xpert HIV-1 VL XC als auch des Vergleichstests. Die Deming-Regression zeigt eine hohe Korrelation zwischen dem Xpert HIV-1 VL XC Test und der Vergleichsmethode mit einer Steigung von 0,9625 und einem Achsenabschnitt von 0,0198. Der R²-Wert betrug 0,9561.

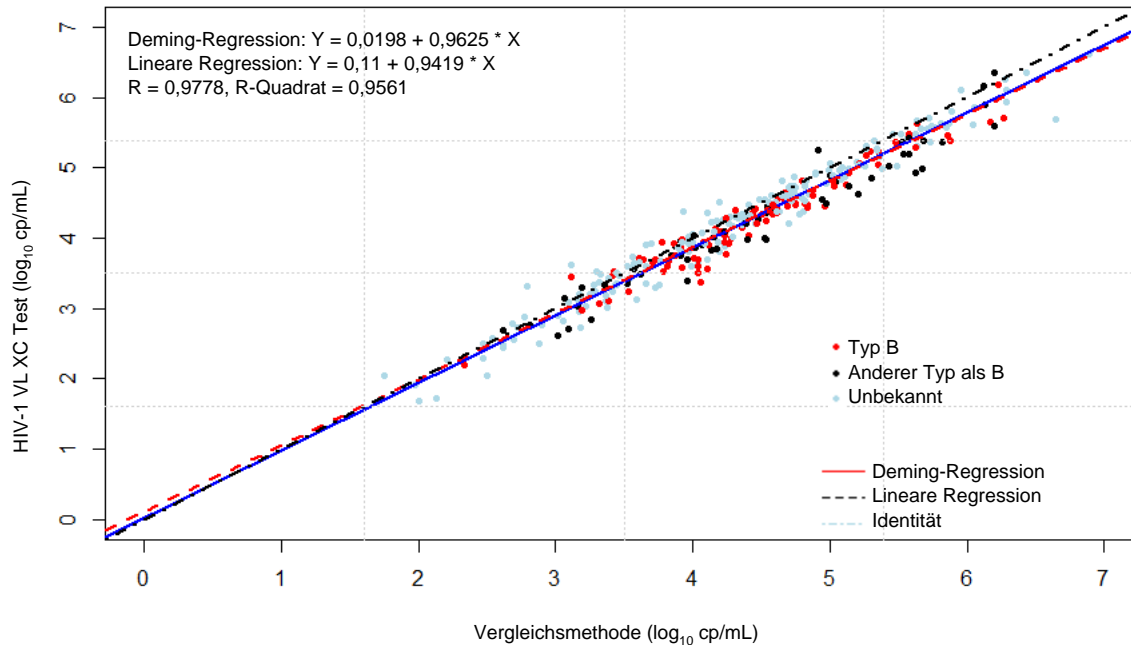


Abbildung 14. Korrelation zwischen dem HIV-1 VL XC Test und einer Vergleichsmethode

20 Literatur

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. Genf. 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 (siehe aktuellste Ausgabe).
6. World Health Organization. Safe management of wastes from health-care activities. 2nd Edition. WHO, 2014. Abgerufen am 24. Juli 2020 unter http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/wastemanag/en/
7. VERORDNUNG (EG) NR. 1272/2008 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Liste der Sicherheitshinweise, Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und Änderung der Verordnung (EG) Nr. 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 Standorte der Cepheid-Zentralen

Konzernzentrale

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191 Fax: + 1 408 541 4192 www.cepheid.com

Konzernzentrale in Europa

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300 Fax: + 33 563 825 301 www.cepheidinternational.com

22 Technische Unterstützung

Bevor Sie uns kontaktieren

Halten Sie bitte die folgenden Informationen bereit, wenn Sie den technischen Kundendienst von Cepheid kontaktieren:

- Produktname
- Chargenbezeichnung
- Seriennummer des Instruments
- Fehlermeldungen (falls vorhanden)
- Software-Version und gegebenenfalls Service-Kennnummer (Service Tag Number) des Computers

Melden Sie im Zusammenhang mit dem Test aufgetretene schwerwiegende Vorkommnisse an Cepheid und an die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, in dem das schwerwiegende Vorkommnis vorgefallen ist.

Vereinigte Staaten von Amerika





Telefon: + 1 888 838 3222 E-Mail: techsupport@cepheid.com














Frankreich

Telefon: + 33 563 825 319 E-Mail: support@cepheideurope.com

Die Kontaktinformationen aller Vertretungen des technischen Kundendienstes von Cepheid finden Sie auf unserer Website: www.cepheid.com/en/support/contact-us

23 Symbolerklärung

Symbol	Bedeutung
	Bestellnummer
	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum
	CE-Kennzeichnung – Einhaltung der EU-Richtlinien
	Nicht wiederverwenden

Symbol	Bedeutung
	Chargencode
	Gebrauchsanweisung beachten
	Hersteller
	Herstellungsland
	Inhalt reicht aus für n Tests
	Kontrolle
	Verfallsdatum
	Temperaturbegrenzung
	Biologische Risiken
	Vorsicht
	Achtung
	Bevollmächtigter Vertreter in der Schweiz
	Importeur



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 Revisionsverlauf

Beschreibung der Änderung: Von 302-4124 Rev. C auf Rev. D.

Zweck: Hinzufügen von Symbolen und Adressen.

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
23	Hinzufügung des Symbols des Schweizer Importeurs, des Symbols CH REP und der zugehörigen Adressen.