

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Gebruiksaanwijzing

IVD CE

Verklaringen betreffende handelsmerken, octrooien en copyright

Trademark, Patents and Copyright Statements

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.

© 2014-2023 Cepheid.

See Section 27 Revision History for a description of changes.

Cepheid[®], het Cepheid-logo, GeneXpert[®] en Xpert[®] zijn handelsmerken van Cepheid, gedeponeerd in de VS en in andere landen.

Alle overige handelsmerken zijn eigendom van de betreffende eigenaren.

DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT VERLEENT AAN DE KOPER HET NIET-OVERDRAAGBARE RECHT OM HET TE GEBRUIKEN IN OVEREENSTEMMING MET DEZE GEBRUIKSAANWIJZING. GEEN ANDERE RECHTEN WORDEN HIERBIJ OVERGEDRAGEN, HETZIJ UITDRUKKELIJK, OF STILZWIJGEND, OF VIA UITSLUITING. BOVENDIEN WORDEN ER MET DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT GEEN RECHTEN OP WEDERVERKOOP VERLEEND.

© 2014-2023 Cepheid.

Zie 27 Revisiegeschiedenis voor een beschrijving van de wijzigingen.

Xpert[®] HPV

Uitsluitend voor *in-vitro*diagnostiek.

1 Eigendomsrechtelijk beschermde naam

Xpert[®] HPV

2 Gangbare of gebruikelijke naam

Xpert HPV-test

3 Beoogd gebruik

De Xpert HPV-test is een kwalitatieve *in-vitro*test voor detectie van de E6/E7-locatie van het virale DNA-genoom van hoogrisico humaan papillomavirus (HPV) in patiëntmonsters. De test voert gemultiplexte amplificatie van het doel-DNA uit door middel van een real-time polymerasekettingreactie (PCR) van 14 hoogrisico-HPV-types in een enkele analyse. The Xpert HPV-test detecteert HPV 16 en HPV 18/45 in twee afzonderlijke detectiekanalen, en rapporteert 11 andere hoogrisicotypes (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68) in een gepoold resultaat. Monsters zijn beperkt tot cervixcellen verzameld in een PreservCyt[®]-oplossing (Hologic Corp.). Cervicale monsters verzameld in PreservCyt-oplossing die voorbehandeld zijn met ijsazijnzuur voor de lyse van overtollige rode bloedcellen voor cytologiebeoordeling zijn ook gevalideerd voor gebruik met de Xpert HPV-test.

Indicaties voor de Xpert HPV-test:

- De Xpert HPV-test kan worden gebruikt voor een Pap-monster voor de beoordeling van de aan- of afwezigheid van hoogrisico-HPV-types. Deze informatie, samen met de beoordeling van de medische voorgeschiedenis van de patiënt door de arts, andere risicofactoren en professionele richtlijnen, kan gebruikt worden om de behandeling van de patiënt te sturen.
- De Xpert HPV-test kan worden gebruikt voor een Pap-monster ter beoordeling van de aan- of afwezigheid van HPV-genotypes 16 en 18/45. Deze informatie, samen met de beoordeling van de medische voorgeschiedenis van de patiënt door de arts, andere risicofactoren en professionele richtlijnen, kan gebruikt worden om de behandeling van de patiënt te sturen.

4 Samenvatting en uitleg

Perstisterende infecties met hoogrisico-HPV is de hoofdoorzaak van baarmoederhalskanker en een voorloper van cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN). De aanwezigheid van HPV is geïmpliceerd bij meer dan 99% van alle baarmoederhalskanker wereldwijd.¹ HPV is een klein, niet-omhuld, dubbelstrengs DNA-virus met een genoom van circa 8000 nucleotiden. Er zijn meer dan 150 verschillende types HPV, en ongeveer 40 daarvan kunnen het menselijk anogenitale slijmvlies infecteren.² Slechts een deelverzameling van ongeveer 14 van deze types wordt echter beschouwd als risico voor de ontwikkeling van baarmoederhalskanker en de voorloperlaesies daarvan. Recente bevindingen suggereren dat type-specifieke op hoogrisico-HPV DNA gebaseerde screeningtests en protocollen zich zouden moeten richten op HPV-types 16, 18 en 45.³ Op wereldwijde basis werden de HPV-types 16, 18 en 45 gevonden in 75% van alle squameuze carcinoemen, en werd geconstateerd dat deze in verband staan met ongeveer 80% van alle invasieve baarmoederhalskankers.^{4,5}

Opmerking In deze publicatie betekent 'HPV' of 'HR HPV' 'hoogrisico-HPV', tenzij anders aangegeven.

5 Principe van de procedure

De Xpert HPV-test is een geautomatiseerde test voor kwalitatieve detectie en differentiatie van HPV DNA. De test wordt uitgevoerd op Cepheid GeneXpert-instrumentsystemen.

De GeneXpert-instrumentsystemen automatiseren en integreren monsterverwerking, cellyse, zuivering en nucleïnezuuramplificatie en detectie van de doelsequenties in klinische monsters door middel van real-time PCR. De systemen bestaan uit een instrument, een computer en voorgeladen software voor het uitvoeren van tests en het weergeven van de resultaten. De systemen vereisen het gebruik van GeneXpert-wegwerpcartridges voor eenmalig gebruik die de PCR-reagentia bevatten en waarin het PCR-proces plaatsvindt. Omdat de cartridges op zichzelf staan, wordt kruiscontaminatie tussen monsters tot een minimum beperkt. Raadpleeg de desbetreffende *Bedieningshandleiding voor het GeneXpert Dx-systeem* of de *Bedieningshandleiding voor het GeneXpert Infinity-systeem* voor een volledige beschrijving van de systemen.

De Xpert HPV-test omvat reagentia voor de detectie van hoogrisico-HPV. De Xpert HPV-test is ontworpen voor gebruik met cervicale monsters verzameld in PreservCyt met ofwel een bezemachtig hulpmiddel of een endocervicale borstel/spatel-combinatie. Cervicale monsters die zijn voorbehandeld met bepaalde ijsazijnzuur-methoden kunnen ook worden gebruikt. Cervicale monsters die verzameld zijn in PreservCyt-oplossing zijn gevalideerd voor gebruik met de Xpert HPV-test. Volg de instructies van de fabrikant voor het afnemen van cervicale monsters.

Een monsterradequaateitscontrole (Sample Adequacy Control, SAC) en een probecheckcontrole (PCC) zijn eveneens inbegrepen bij de cartridge. SAC-reagentia detecteren de aanwezigheid van een enkele kopie menselijk gen en controleren of het monster voldoende aantallen menselijke cellen bevat om een kwalitatieve beoordeling van de HPV-status te geven. De PCC verifieert rehydratie van het reagens, vulling van de PCR-buis in de cartridge, integriteit van de probe en kleuringsstabiliteit.

Kanalen bevatten primers en probes voor het detecteren van specifieke genotypes of gepoolde resultaten als volgt: 'SAC; primair' voor de monsterradequaateitscontrole, 'HPV 16; primair' voor HPV 16, 'HPV 18_45; primair' voor de gepoolde HPV 18/45 resultaten, 'P3; Primair' voor de gepoolde resultaten van een van de HPV types 31, 33, 35, 52 of 58, 'P4; primair' voor de gepoolde resultaten van een van de HPV types 51 of 59, en 'P5; primair' voor de gepoolde resultaten van een van de HPV types 39, 56, 66 of 68. Zie Afbeelding 5 voor een voorbeeld van de assaylegenda.

6 Reagentia en instrumenten

6.1 Meegeleverde materialen

De Xpert HPV-kit (GXHPV-CE-10) bevat voldoende reagentia om 10 monsters of kwaliteitscontrolemonsters te verwerken.

De kit bevat het volgende:

Xpert HPV-cartridges met geïntegreerde reageerbuisjes	10
<ul style="list-style-type: none"> • Bead 1, en 2 (gevroesdroogd) • Bufferreagens 	van elk 1 per cartridge 2,0 ml per cartridge
Transferpipetten 1 ml	10
Cd	1
<ul style="list-style-type: none"> • Assaydefinitiebestanden • Instructies voor het importeren van assaydefinitiebestanden in de GeneXpert-software • Gebruiksaanwijzing (bijsluiters) 	

Opmerking Veiligheidsinformatiebladen (safety data sheets, SDS's) zijn beschikbaar op www.cepheid.com of www.cepheidinternational.com op het tabblad **ONDERSTEUNING (SUPPORT)**.

Opmerking De bovine serumalbumine (BSA) in de beads in dit product is uitsluitend geproduceerd en vervaardigd uit runderplasma afkomstig uit de Verenigde Staten. Er zijn geen eiwitten van herkauwers of andere dierlijke eiwitten aan de dieren gevoerd; de dieren doorstonden aan ante- en postmortale testen. Tijdens de verwerking is er geen materiaal met ander dierlijk materiaal gemengd.

6.2 Opslag en hantering

- Bewaar de Xpert HPV-cartridges en -reagentia bij 2–28 °C.
- Open een cartridge pas u klaar bent om deze te gebruiken. Gebruik cartridges binnen 30 minuten na open van het deksel van de cartridge.
- Gebruik geen reagentia of cartridges waarvan de uiterste gebruiksdatum is verstreken.
- Gebruik geen cartridges die lekkage vertonen.

6.3 Benodigde maar niet-meegeleverde materialen

- Cervicale monsters verzameld in PreservCyt met ofwel een bezemchtig hulpmiddel of een endocervicale borstel/spatel-combinatie
- GeneXpert Dx- of GeneXpert Infinity-systeem (catalogusnummer verschilt afhankelijk van de configuratie): GeneXpert-instrument, computer, barcodescanner, bedieningshandleiding.
 - GeneXpert Dx-systeem: Softwareversie 4.3 of hoger.
 - GeneXpert Infinity-80 en Infinity-48: Software Xpertise versie 6.1 of hoger
- De juiste bedieningshandleiding van het GeneXpert-instrumentsysteem
- Printer (Als een printer nodig is, kunt u contact opnemen met de Technische Ondersteuning van Cepheid om de aanschaf van een aanbevolen printer te regelen).

7 Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

7.1 Algemeen

- Uitsluitend voor *in-vitro*diagnostiek.
- Pathogene micro-organismen, waaronder hepatitisvirussen en humaan immunodeficiëntievirus (HIV) kunnen aanwezig zijn in klinische monsters. Behandel alle biologische monsters, waaronder gebruikte cartridges, alsof ze in staat zijn infectieuze agentia over te dragen. Omdat het vaak onmogelijk is om te weten welke monsters mogelijk infectieus zijn, moeten alle biologische monsters worden gehanteerd in overeenstemming met standaardvoorzorgsmaatregelen. Richtlijnen voor het hanteren van monsters zijn beschikbaar bij de Amerikaanse (VS) Centers for Disease Control en het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).^{6,7}
- Volg de veiligheidsprocedures van uw instelling voor het werken met chemische stoffen en het hanteren van biologische monsters.
- Biologische monsters, overbrengingshulpmiddelen en gebruikte cartridges moeten worden beschouwd alsof ze in staat zijn infectieuze agentia over te dragen en vereisen standaard voorzorgsmaatregelen. Volg de procedures van uw instelling inzake milieufval voor de juiste afvoer van gebruikte cartridges en ongebruikte reagentia. Deze materialen kunnen kenmerken vertonen van chemisch gevaarlijk afval dat in uw land of regio op een specifieke wijze moet worden afgevoerd. Als nationale of regionale voorschriften geen duidelijke aanwijzingen geven voor de juiste afvoer, moeten biologische monsters en gebruikte cartridges worden afgevoerd volgens de richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization, WHO) inzake het hanteren en afvoeren van medisch afval.
- Goede laboratoriumpraktijken, waaronder het vervangen van handschoenen tussen het hanteren van patiëntmonsters door, worden aanbevolen om monsterverontreiniging te vermijden.

7.2 Monstername en transport en opslag van monsters

- **Monsterafname**
Cervicale monsters die verzameld zijn in PreservCyt-oplossing zijn gevalideerd voor gebruik met de Xpert HPV-test. Volg de instructies van de fabrikant voor het afnemen van cervicale monsters.
- **Monstertransport**
Cervicale monsters verzameld in PreservCyt-oplossing kunnen worden getransporteerd bij 2–30 °C. Transport van HPV-monsters moet voldoen aan de lokale regelgeving voor transport van etiologische agentia.⁸
- **Opslag van monsters**
Cervicale monsters verzameld in PreservCyt-oplossing kunnen maximaal zes maanden na de afnamedatum worden bewaard bij 2–30 °C.

7.3 Assay/reagens

- Vervang geen Xpert HPV-reagentia door andere reagentia.
- Open het deksel van een Xpert HPV-cartridge pas als u klaar bent om een monster toe te voegen.
- Een cartridge die is gevallen nadat hij uit de verpakking is genomen, mag niet worden gebruikt.
- De cartridge niet schudden. Schudden of laten vallen van de cartridge na het openen van het cartridge-deksel kan ongedigde resultaten opleveren.
- Plaats het monsternummerlabel niet op het deksel van de cartridge of op het barcode-etiket van de cartridge.
- Gebruik geen cartridge waarvan de reageerbuisje is beschadigd.
- Iedere Xpert HPV-cartridge voor eenmalig gebruik wordt voor het verwerken van slechts één test gebruikt. Verwerkte cartridges niet opnieuw gebruiken.
- Gebruik geen cartridge die omgestoten werd na toevoeging van het monster.
- Draag schone laboratoriumjassen en -handschoenen. Vervang handschoenen na verwerking van ieder monster.
- In geval van verontreiniging van het werkgebied of de apparatuur met monsters of controles, reinigt u het verontreinigde gebied grondig met een 1:10 verdunning van huishoudelijk chloorbleekmiddel en vervolgens 70% ethanol of 70% isopropanol. Veeg het oppervlak volledig droog alvorens door te gaan.

8 Chemische gevaren^{9,10}

Bestanddelen worden niet als gevaarlijk beschouwd onder de richtlijnen voor classificatie en etikettering van stoffen of mengsels of het Wereldwijd Geharmoniseerd Systeem voor de indeling en etikettering van stoffen of mengsels.

9 Procedure

Zorg er voor het starten van deze procedures voor dat het GeneXpert-instrument draait op de GeneXpert Dx-software versie 4.3 of hoger, of Xpertise software 6.1 of hoger.

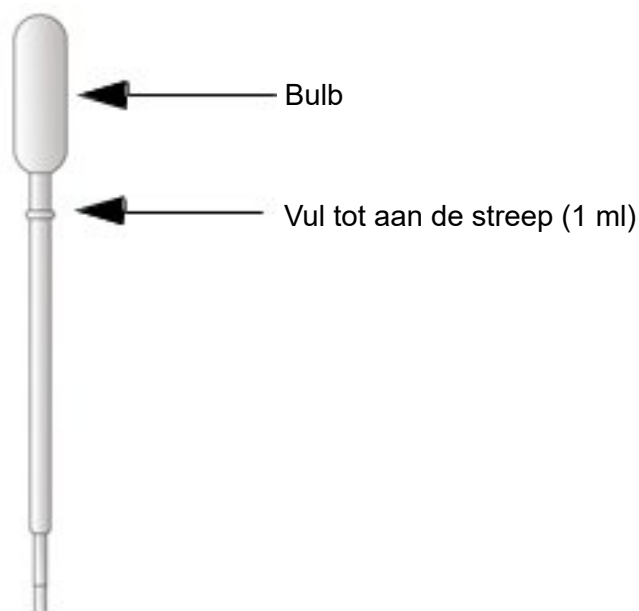
Belangrijk Start de test binnen 30 minuten na openen van het cartridge-deksel.

9.1 De cartridge gereedmaken

Om het monster aan de Xpert HPV-cartridge toe te voegen:

1. Haal de volgende items:
 - Xpert HPV-cartridge.
 - Transferpipet (meegeleverd). Lijn op de pipet geeft 1 ml vulvolume aan.
 - Correct afgenomen en geëtiketteerd testmonster.
2. Inspecteer de testcartridge op beschadiging. Niet gebruiken indien beschadigd.
3. Open het deksel van de cartridge.
4. Meng het monster door de monsterflacon voorzichtig 8 à 10 keer om te keren of door continu gedurende 5 seconden te vortexen op halve snelheid.
5. Pak de transferpipet uit.
6. Neem de dop van de monsterflacon, knijp in de balg van de transferpipet, plaats de pipet in de flacon en laat de balg los totdat de transferpipet tot 1 ml gevuld is. Zie Afbeelding 1. Overtuig u ervan dat de pipet gevuld is, zonder aanwezigheid van luchtbellens.

Belangrijk Vermijd toevoegen van overtollig slijm aan de cartridge.



Afbeelding 1. Transferpipet en vullijn

7. Leeg de inhoud van de pipet in de monsterkamer van de cartridge. Zie Afbeelding 2.



Afbeelding 2. Xpert HPV-cartridge (bovenaanzicht)

8. Sluit het deksel van de cartridge.

9.2 De test starten

Belangrijk

Zorg voordat u de test start dat de assaydefinitiebestanden (ADF) voor Xpert HPV in de software geïmporteerd zijn. Deze paragraaf geeft de elementaire stappen aan voor het uitvoeren van de test. Uitgebreide instructies vindt u in de Bedieningshandleiding GeneXpert Dx-systeem of de Bedieningshandleiding GeneXpert Infinity-systeem.

Opmerking

De door u te volgen stappen kunnen hiervan verschillen als de systeembeheerder de standaard workflow van het systeem heeft veranderd.

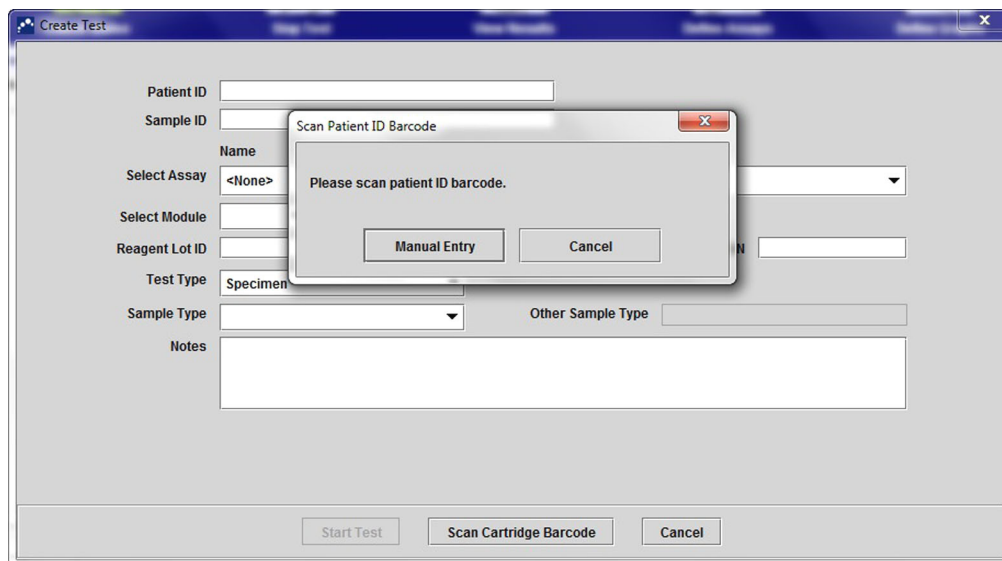
Deze paragraaf vermeldt de standaardstappen voor de bediening van het GeneXpert-systeem. Uitgebreide instructies vindt u in de *GeneXpert Dx System Operator Manual* (bedieningshandleiding bij het GeneXpert Dx-systeem) of de *GeneXpert Infinity System Operator Manual* (bedieningshandleiding bij het GeneXpert Infinity-systeem) afhankelijk van het gebruikte model.

1. Het GeneXpert-instrumentsysteem aanzetten:

- Bij gebruik van het GeneXpert Dx-instrument zet u het instrument eerst aan en daarna de computer. De GeneXpert-software start automatisch of na een dubbelklik op het snelkoppelingspictogram GeneXpert Dx op het Windows®-bureaublad.
- Als u het GeneXpert Infinity-instrument gebruikt: schakel het instrument in. De GeneXpert-software start automatisch of anders moet u dubbelklikken op het snelkoppelingspictogram Xpertise op het Windows-bureaublad.

2. Log in op de GeneXpert-instrumentsysteemsoftware met uw gebruikersnaam en wachtwoord.

3. In het GeneXpert-systeemvenster klikt u op **Test aanmaken (Create Test)** (GeneXpert Dx) of **Bestellingen (Orders)** en **Test bestellen (Order Test)** (Infinity). Het venster Test aanmaken (Create Test) opent. Zie Afbeelding 3.



Afbeelding 3. Het venster GeneXpert Dx Test aanmaken (Create Test)

4. Scan of typ de Patiënt-ID (Patient ID) (optioneel). Als u de Patiënt-ID (Patient ID) typt, zorg dan dat u de Patiënt-ID (Patient ID) correct typt. De Patiënt-ID (Patient ID) is gekoppeld aan de testresultaten en wordt vermeld in het venster Resultaten weergeven (View Results).
5. Scan of typ het monsternummer in. Als u het monsternummer (Sample ID) typt, dient u erop te letten dat u het monsternummer (Sample ID) correct typt. Het monsternummer (Sample ID) is gekoppeld aan de testresultaten en wordt vermeld in het venster Resultaten weergeven en in alle rapporten. Het dialoogvenster cartridge scannen (Scan Cartridge) verschijnt.
6. Scan de barcode van de Xpert HPV-cartridge. Het venster Test aanmaken (Create Test) opent. De software maakt gebruik van de barcode-informatie om de vakken voor de volgende velden automatisch te vullen: Selecteer assay (Select Assay), Reagenspartij-ID (Reagent Lot ID), Serienummer cartridge (Cartridge SN) en Uiterste gebruiksdatum (Expiration Date).

Opmerking

Als het niet lukt om de barcode van de Xpert HPV-cartridge te scannen, herhaalt u de test met een nieuwe cartridge volgens de procedure in Paragraaf 14. Hertestprocedure.

Name	Version
Xpert HPV 16_18-45	1
Xpert HPV HR_16_18-45	1
Xpert HPV HR	1
Xpert HPV 16_18-45	1

Afbeelding 4. Het venster GeneXpert Dx Test aanmaken (Create Test) met het vervolgkeuzemenu Assay selecteren (Select Assay)

7. Selecteer het desbetreffende assaydefinitiebestand (ADF) voor de bestelde HPV-test uit het vervolgkeuzemenu **Assay selecteren (Select Assay)** (zie Afbeelding 4).

De Xpert HPV-test kan worden geconfigureerd om standaard een van de drie ADF's te selecteren, naar voorkeur van het laboratorium. Verzoeken van een arts voor reflexgenotypering van HPV 16 of HPV 18/45 kunnen worden ingediend onder de HPV-genotype-specifieke test of, indien aangegeven, uitgevoerd worden als onderdeel van een volledige hoogrisico- en genotypetest.

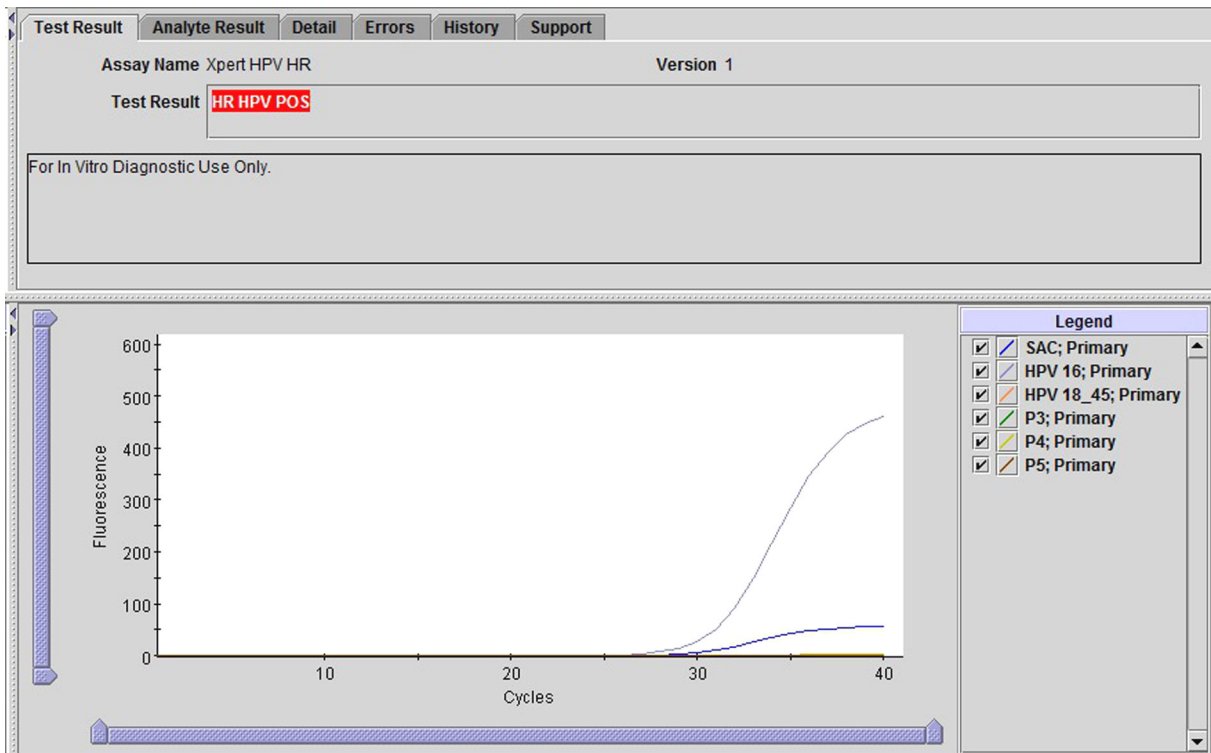
- Alleen hoogrisico-HPV-test: **Xpert HPV HR** rapporteert een positief of negatief algemeen resultaat van de gedetecteerde aanwezigheid van 14 hoogrisico-HPV-types. Een voorbeeld ziet u in Afbeelding 5
- Test voor genotypering van HPV 16, 18/45: **Xpert HPV 16_18-45** rapporteert een positief of negatief resultaat voor:
 - HPV 16 en voor
 - HPV 18 en HPV 45 genotypes.

Specifieke resultaten van alle ander HPV-types worden niet verzameld noch weergegeven. Een voorbeeld ziet u in Afbeelding 6

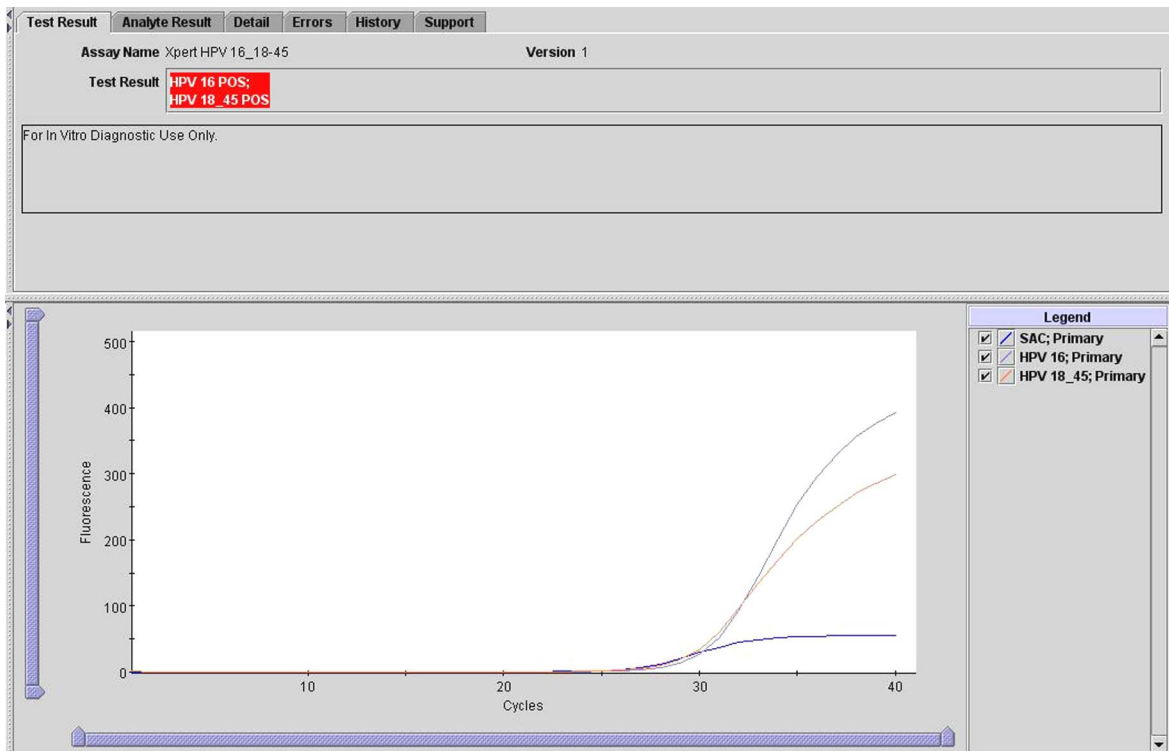
- Een gecombineerde test voor hoogrisico-HPV en HPV-genotypering: **Xpert HPV HR_16_18-45** rapporteert een positief of negatief resultaat voor HPV 16, voor HPV 18/45, en voor de aanwezigheid van de overige 11 hoogrisicotypes als 'Andere HR HPV'. Een voorbeeld ziet u in Afbeelding 7

Opmerking

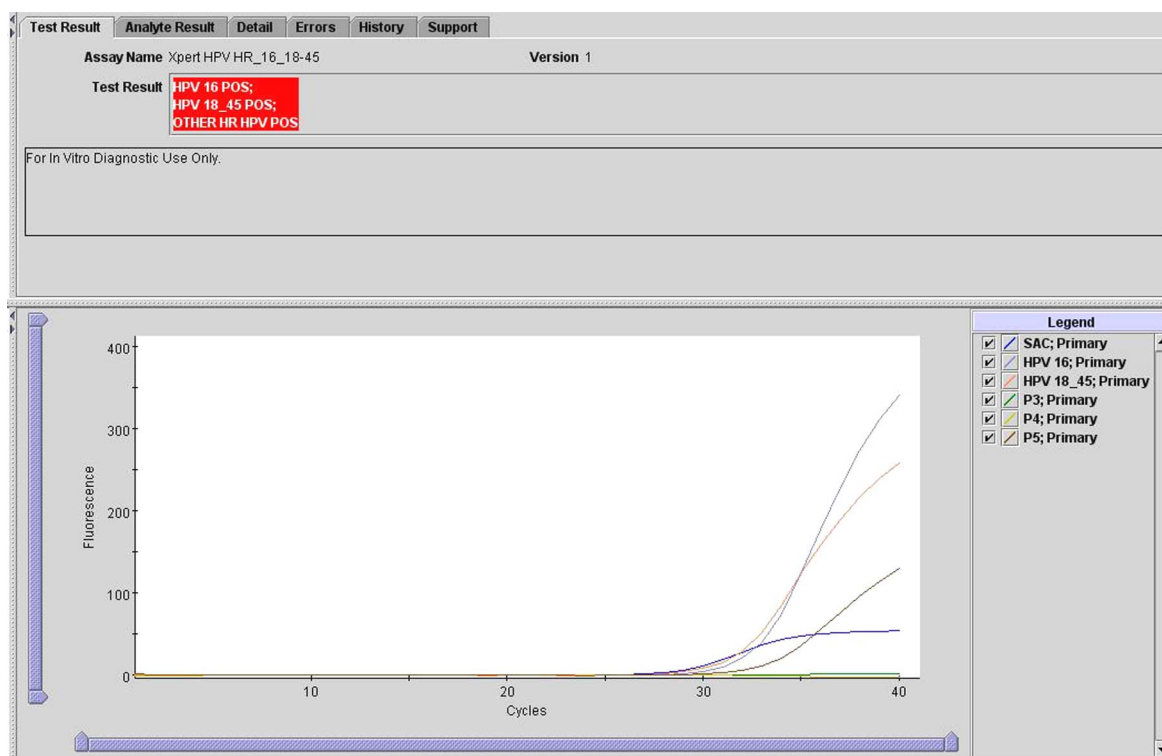
Alleen het testresultaat voor de test die bij deze stap is geselecteerd, wordt verzameld zodra de test is gestart. Niet-verzamelde data kunnen niet worden herwonnen.



Afbeelding 5. HPV HR positief



Afbeelding 6. HPV 16_18-45 positief



Afbeelding 7. HPV HR_16_18-45 positief

8. Klik op **Test starten (Start Test)** (GeneXpert Dx) of **Verzenden (Submit)** (Infinity). Voer uw wachtwoord in als u daarnaar gevraagd wordt.
9. Voor het GeneXpert Infinity-systeem: plaats de cartridge op de transportband. De cartridge wordt automatisch geladen, de test wordt uitgevoerd en de gebruikte cartridge wordt in de afvalcontainer geplaatst.

Voor het GeneXpert Dx-instrument:

- a. Open de instrumentmoduledeur met het groene knipperlicht en laad de cartridge.
- b. Sluit de deur. De test start en het groene lichtje houdt op met knipperen. Als de test is afgelopen, gaat het lichtje uit.
- c. Wacht tot het systeem de deur ontgrendelt, voor u de moduledeur opent en de cartridge uitneemt.
- d. De gebruikte cartridges moeten worden afgevoerd in de daarvoor bestemde bakken voor monsterafval in overeenstemming met de standaardpraktijken van uw instelling.

Opmerking Tijd tot resultaat is ongeveer 60 minuten.

10 Resultaten weergeven en afdrukken

Uitgebreide instructies voor het weergeven en afdrukken van resultaten vindt u in de *bedieningshandleiding GeneXpert Dx-systeem* of de *bedieningshandleiding GeneXpert Infinity-systeem*.

11 Kwaliteitscontrole

Elke test bevat een probecheckcontrole (PCC) en een monsteradequaateidscontrole (Sample Adequacy Control, SAC).

- **Probecheckcontrole (probe check control, PCC):** Voor de aanvang van de PCR-reactie meet het GeneXpert-instrument het fluorescentiesignaal afkomstig van de probes om rehydratatie van de beads, het vullen van het

reageerbuisje, probe-integriteit en kleurstofstabiliteit te controleren. De PCC slaagt als deze voldoet aan de gevalideerde acceptatiecriteria.

- **Monsteraadequaateitscontrole (sample adequacy control; SAC):** De SAC-reagentia detecteren de aanwezigheid van een enkele kopie van menselijk gen aanwezig in een kopie per cel, en controleren of het monster menselijk DNA bevat.
- **Externe controles:** Externe controles kunnen worden gebruikt in overeenstemming met lokale, regionale en federale accrediteringsorganisaties, voor zover van toepassing.

12 Interpretatie van de resultaten

De resultaten worden door het GeneXpert-instrumentsysteem geïnterpreteerd aan de hand van fluorescerende signalen en ingebelde berekeningsalgoritmen, en worden duidelijk weergegeven in het venster Resultaten Weergeven (View Results) op het tabblad Testresultaat (Test Result). De Xpert HPV-test levert testresultaten voor HPV-doelen, volgens de resultaten en interpretaties in Tabel 1.

Opmerking Alleen het testresultaat voor de geselecteerde test wordt verzameld zodra de test is gestart.

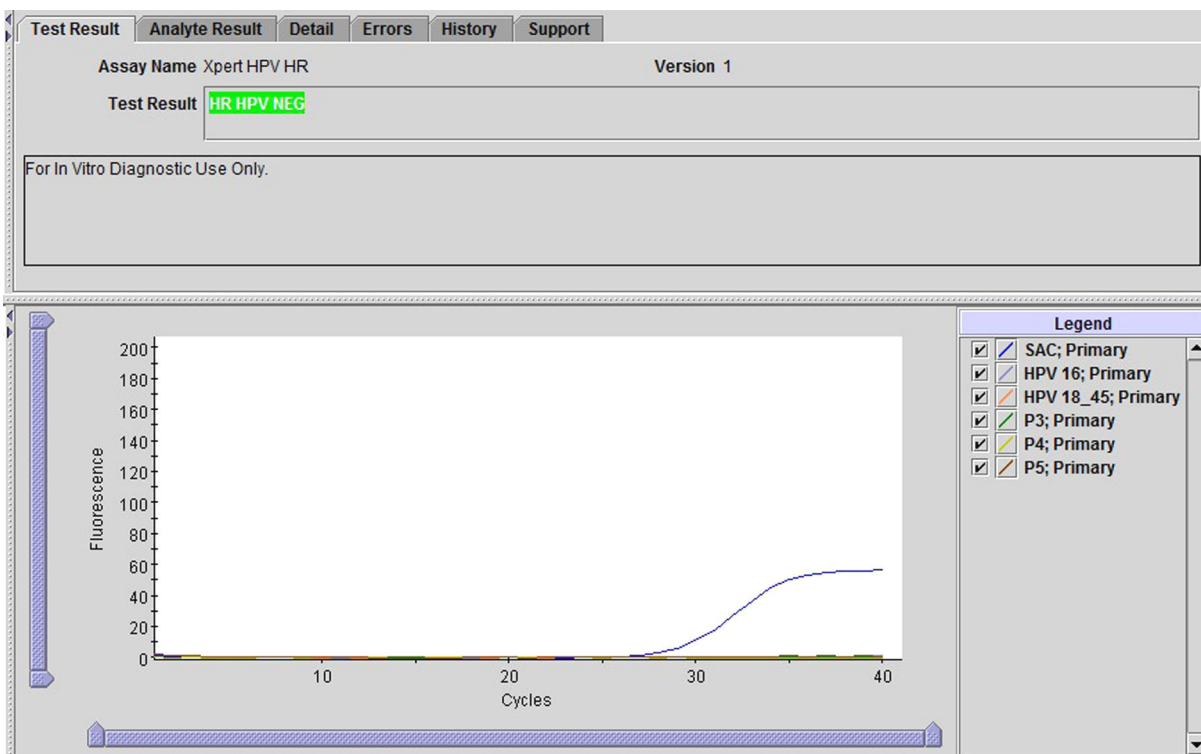
Tabel 1. Resultaten en interpretatie van Xpert HPV

Resultaat	Interpretatie
HR HPV POS Zie Afbeelding 9.	Hoogrisico-HPV DNA is gedetecteerd als positief. <ul style="list-style-type: none"> • Het bedoelde hoogrisico-HPV DNA heeft een cyclusdrempel binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelinstelling. • SAC: Niet van toepassing De SAC wordt genegeerd omdat de HPV streefamplicatie het kan opnemen met deze controle. • PCC: GESLAAGD (PASS); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
HPV 16 POS Zie Afbeelding 11, Afbeelding 13, Afbeelding 16.	HPV 16 DNA is gedetecteerd als positief. <ul style="list-style-type: none"> • Het bedoelde HPV 16 DNA heeft een cyclusdrempel binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelinstelling. • SAC: Niet van toepassing De SAC wordt genegeerd omdat de HPV streefamplicatie het kan opnemen met deze controle. • PCC: GESLAAGD (PASS); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
HPV 18_45 POS Zie Afbeelding 14 en Afbeelding 16.	HPV 18_45 DNA is gedetecteerd als positief. <ul style="list-style-type: none"> • Het bedoelde HPV 18/45 DNA heeft een cyclusdrempel binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelinstelling. • SAC: Niet van toepassing De SAC wordt genegeerd omdat de HPV streefamplicatie het kan opnemen met deze controle. • PCC: GESLAAGD (PASS); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
ANDER HR-HPV POS (OTHER HR HPV POS) Zie Afbeelding 15 en Afbeelding 16.	Ander hoogrisico-HPV DNA is gedetecteerd als positief. <ul style="list-style-type: none"> • Het bedoelde hoogrisico-HPV DNA heeft een Ct binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelinstelling. • SAC: Niet van toepassing De SAC wordt genegeerd omdat andere hoogrisico-HPV doelamplicatie het kan opnemen met deze controle. • PCC: GESLAAGD (PASS); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
HR HPV NEG Zie Afbeelding 8.	Hoogrisico-HPV DNA ligt onder de detectiedrempel. <ul style="list-style-type: none"> • Het bedoelde hoogrisico-HPV DNA heeft een cyclusdrempel binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt onder de drempelinstelling. • SAC: GESLAAGD (PASS); PCR-versterking van het SAC-doel levert een cyclusdrempel op binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelinstelling. • PCC: GESLAAGD (PASS); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.

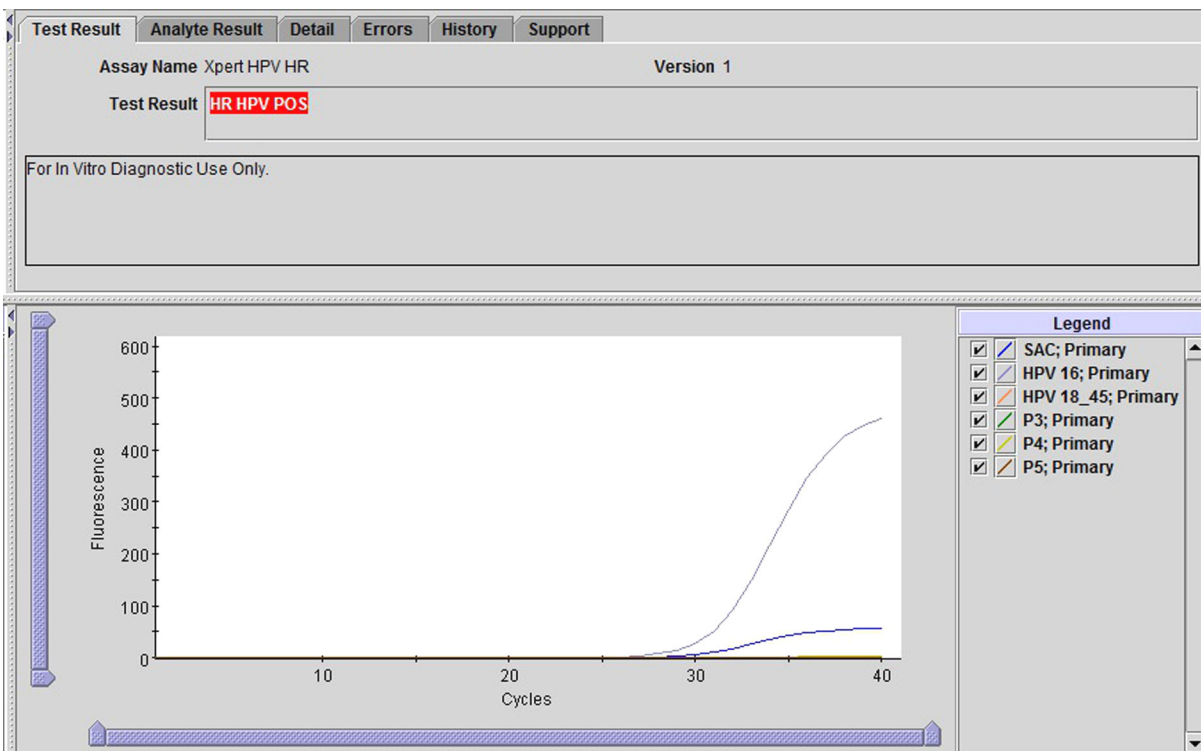
Resultaat	Interpretatie
HPV 16 NEG Zie Afbeelding 10, Afbeelding 12, Afbeelding 14, en Afbeelding 15.	HPV 16 DNA ligt onder de detectiedrempel. <ul style="list-style-type: none"> • Het bedoelde HPV 16-DNA heeft een cyclusedrempel die niet binnen het geldige bereik ligt en een fluorescentie-eindpunt onder de drempelinstelling. • SAC: GESLAAGD (PASS); PCR-versterking van het SAC-doel levert een cyclusedrempel op binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelinstelling. • PCC: GESLAAGD (PASS); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
HPV 18_45 NEG Zie Afbeelding 10, Afbeelding 11, Afbeelding 12, Afbeelding 13, en Afbeelding 15.	HPV 18-45 DNA ligt onder de detectiedrempel. <ul style="list-style-type: none"> • Het bedoelde HPV 18/45 DNA heeft een cyclusedrempel buiten het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt onder de drempelinstelling. • SAC: GESLAAGD (PASS); PCR-versterking van het SAC-doel levert een cyclusedrempel op binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelinstelling. • PCC: GESLAAGD (PASS); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
ANDER HR HPV NEG Zie Afbeelding 12, Afbeelding 13, Afbeelding 14.	Ander hoogrisico-HPV DNA ligt onder de detectiedrempel. <ul style="list-style-type: none"> • Het bedoelde andere hoogrisico-HPV DNA heeft een cyclusedrempel die niet binnen het geldige bereik ligt en/of een fluorescentie-eindpunt onder de drempelinstelling. • SAC: GESLAAGD (PASS); PCR-versterking van het SAC-doel levert een cyclusedrempel op binnen het geldige bereik en een fluorescentie-eindpunt boven de drempelinstelling. • PCC: GESLAAGD (PASS); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
INVALID (ONGELDIG) Zie Afbeelding 17.	De aan- of afwezigheid van HPV doel-DNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de instructies in Paragraaf 14. Hertestprocedure. <ul style="list-style-type: none"> • SAC: NIET GESLAAGD (FAIL); SAC cyclusedrempel ligt niet binnen het geldige bereik en/of een fluorescentie-eindpunt ligt onder de drempelinstelling. • PCC: GESLAAGD (PASS); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
ERROR (FOUT)	De aan- of afwezigheid van HPV doel-DNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de instructies in Paragraaf 14. Hertestprocedure. <ul style="list-style-type: none"> • SAC: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • PCC: NIET GESLAAGD (FAIL)*; één of alle probecheckresultaten zijn niet geslaagd. * Als de probecheck is geslaagd, wordt de fout veroorzaakt doordat de maximale druklimiet het aanvaardbare bereik heeft overschreden of een systeemcomponent defect is.
GEEN RESULTAAT (NO RESULT)	De aan- of afwezigheid van HPV doel-DNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de instructies in Paragraaf 14. Hertestprocedure. Het resultaat GEEN RESULTAAT (NO RESULT) betekent dat er te weinig gegevens zijn verzameld. De operator is bijvoorbeeld gestopt met een test die aan de gang was, of er was een stroomuitval. <ul style="list-style-type: none"> • HPV: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • SAC: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • PCC: n.v.t. (niet van toepassing)

Opmerking

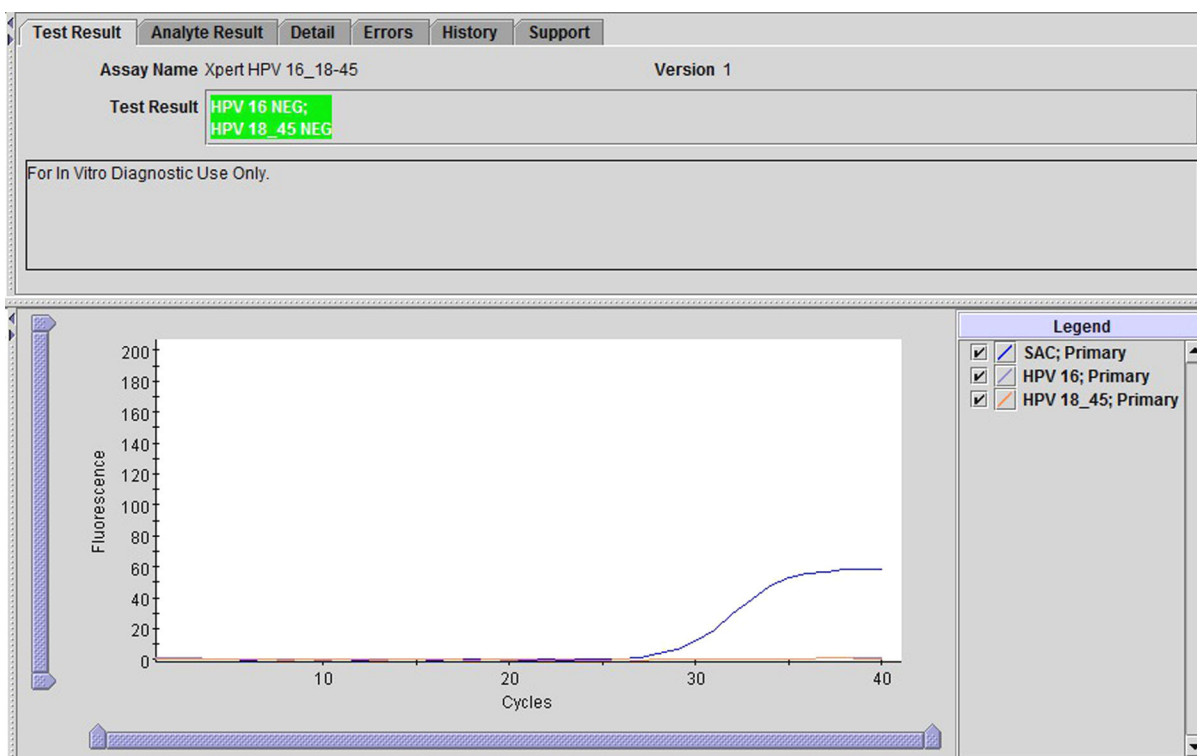
De schermen in dit deze rubriek zijn voorbeelden van de drie tests. Afbeelding 8 en Afbeelding 9 gebruiken Xpert HPV HR, Afbeelding 10 en Afbeelding 11 gebruiken Xpert HPV 16_18-45, en Afbeelding 12 tot en met Afbeelding 14 gebruiken Xpert HPV HR_16_18-45 van het vervolgkeuzemenu. (Zie Paragraaf 9.2. De test starten en de vervolgkeuzemenu's in Afbeelding 4).



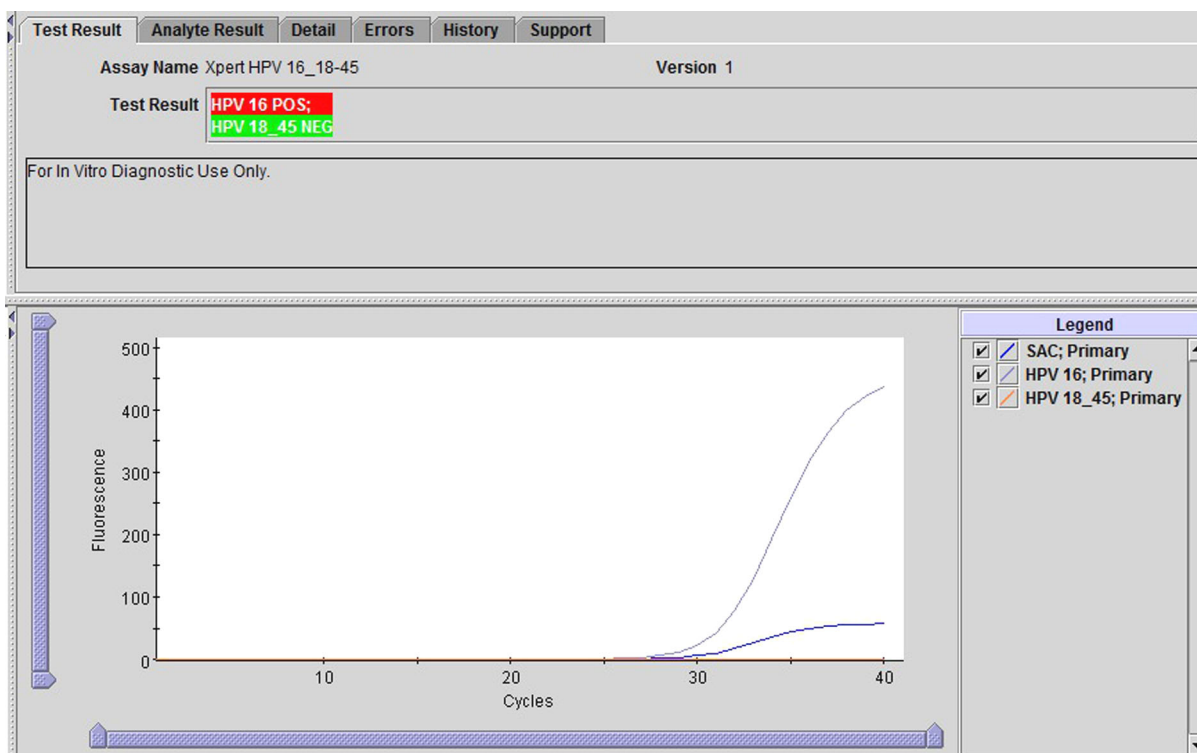
Afbeelding 8. Hoogrisico-HPV-negatief (resultaat met Xpert HPV HR)



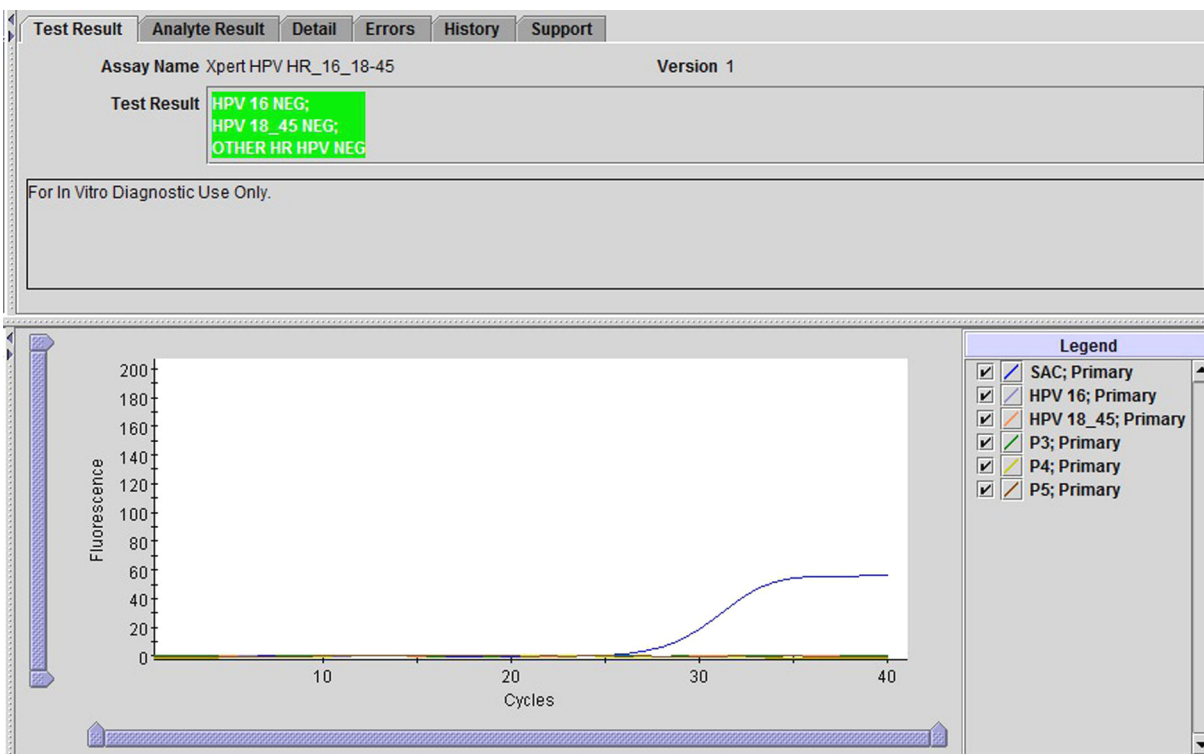
Afbeelding 9. Hoogrisico-HPV-positief (resultaat met Xpert HPV HR)



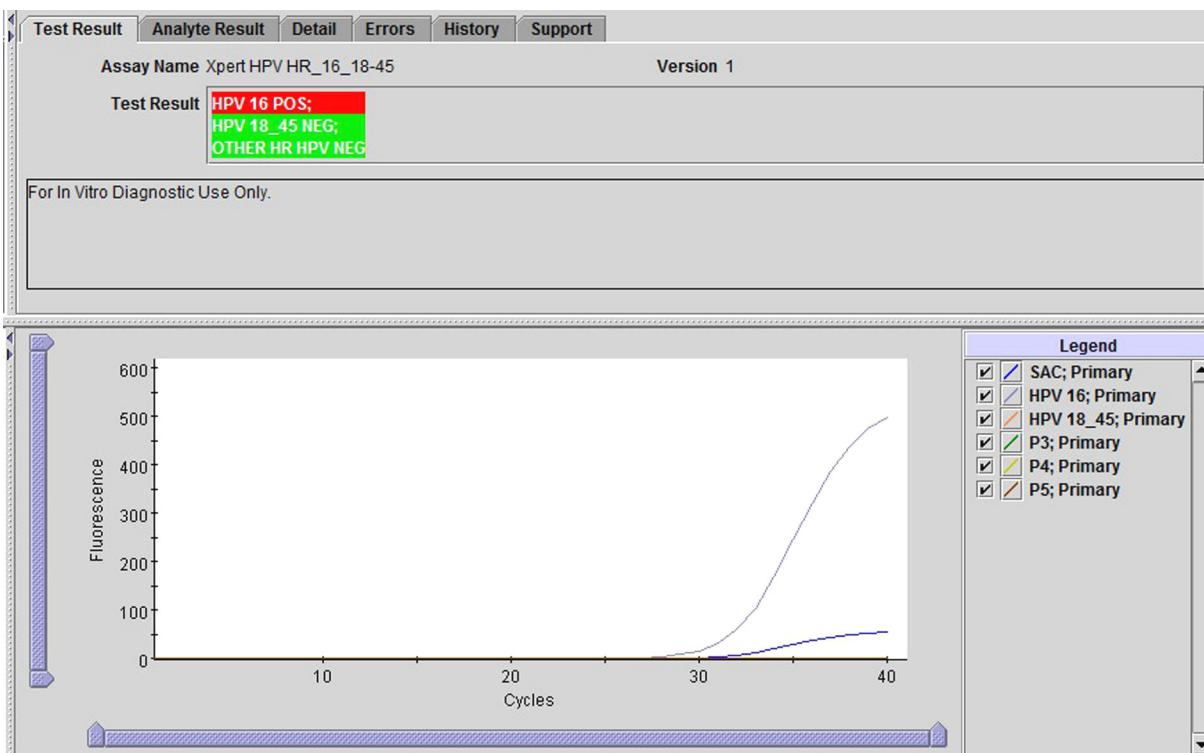
Afbeelding 10. HPV 16 negatief; HPV 18-45 negatief (resultaat met Xpert HPV 16_18-45)



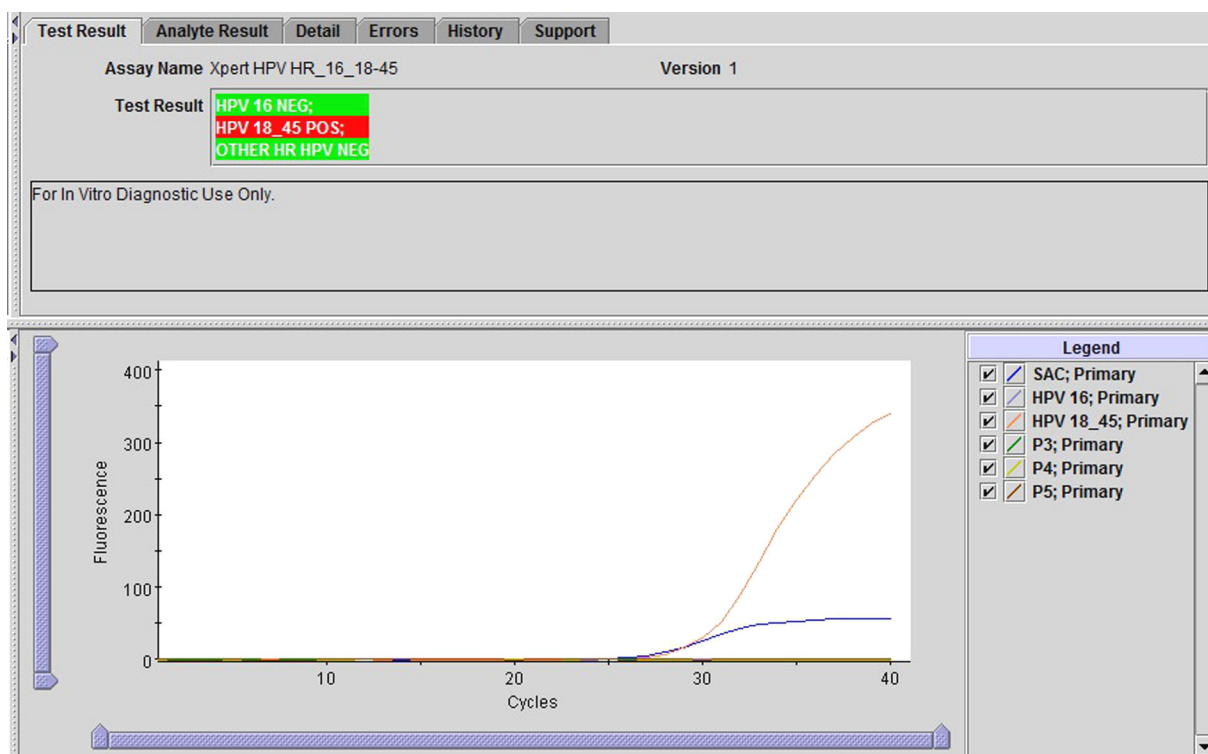
Afbeelding 11. HPV 16 positief; HPV 18-45 negatief (resultaat met Xpert HPV 16_18-45)



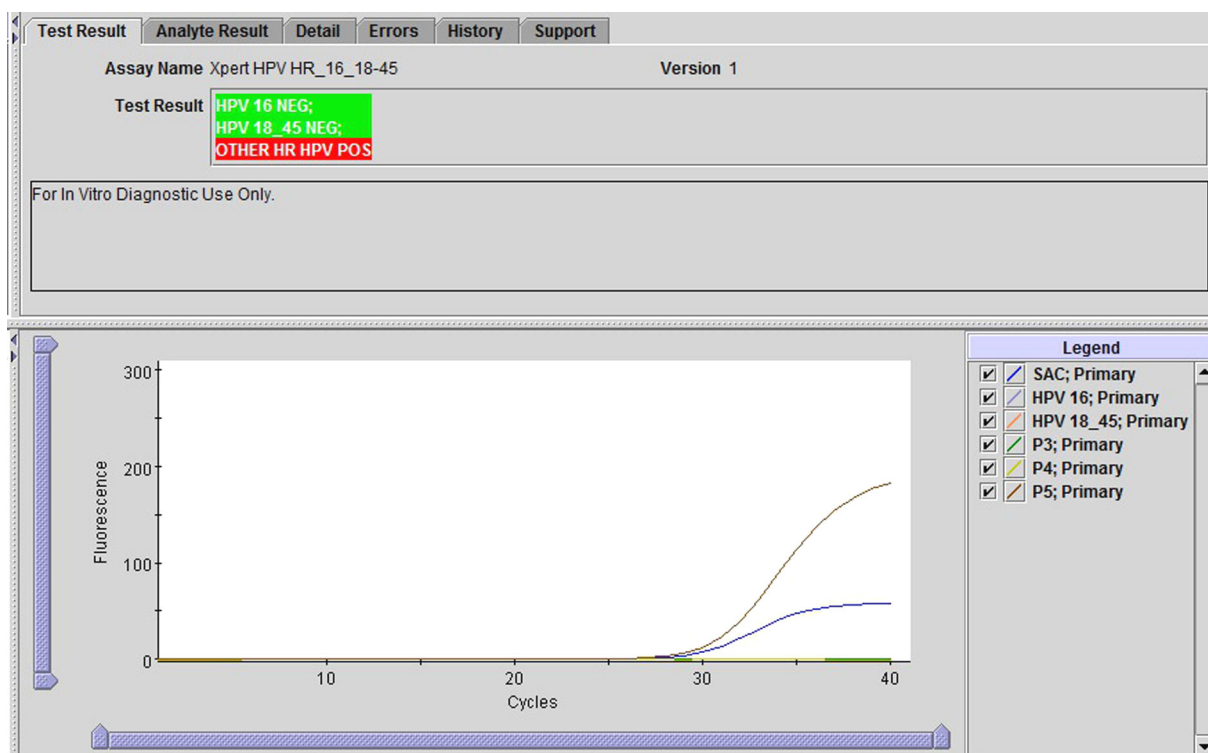
Afbeelding 12. HPV 16 negatief; HPV 18-45 negatief; ander hoogrisico-HPV-negatief (resultaat met Xpert HPV 16_18-45)



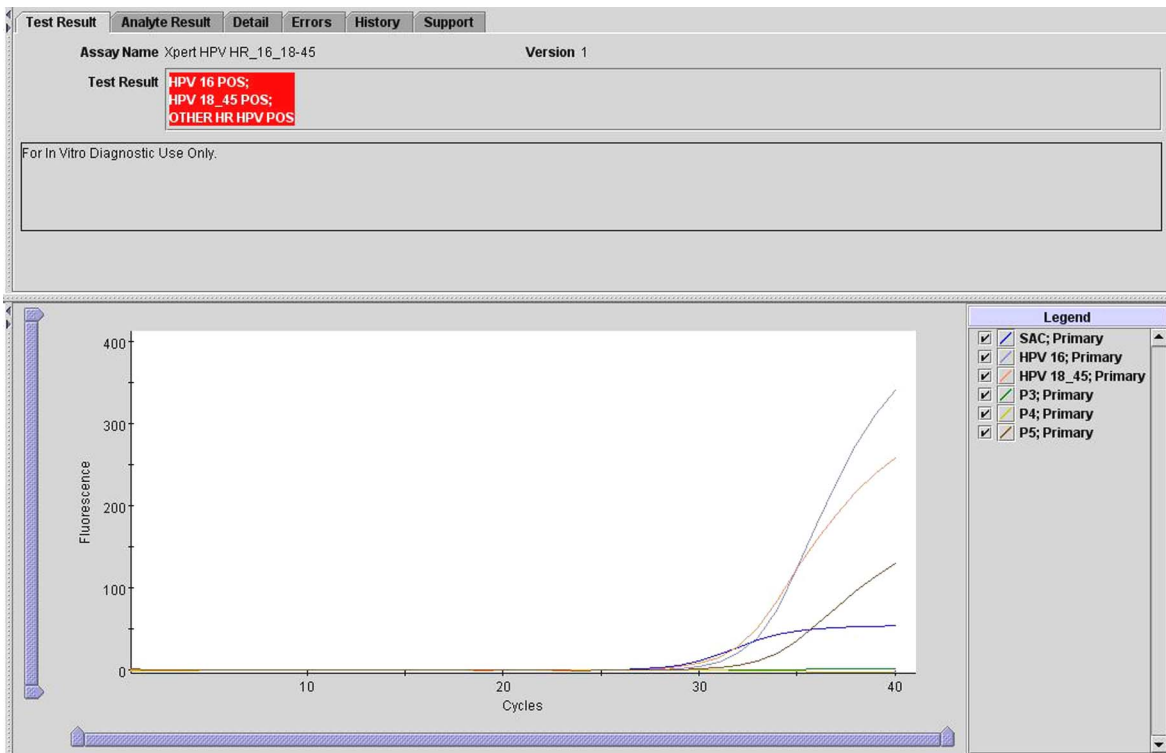
Afbeelding 13. HPV 16 positief; HPV 18-45 negatief; ander hoogrisico-HPV- negatief (resultaat met Xpert HPV 16_18-45)



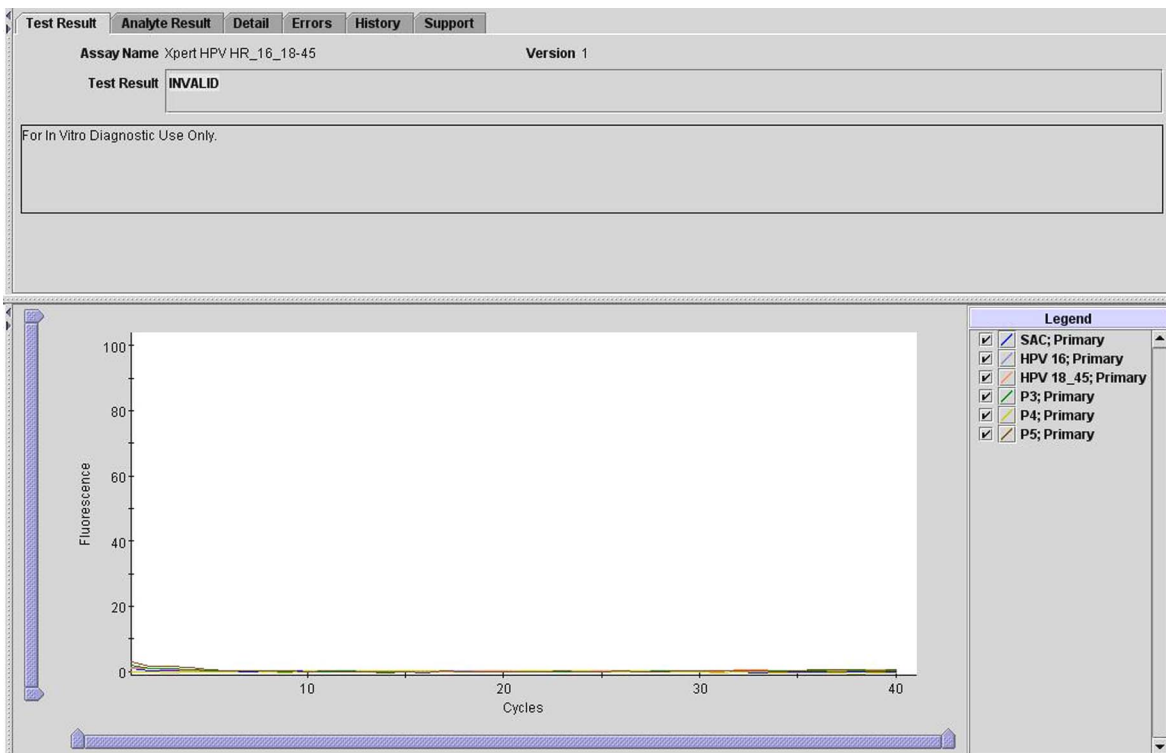
Afbeelding 14. HPV 16 negatief; HPV 18-45 positief; ander hoogrisico-HPV-negatief (resultaat met Xpert HPV 16_18-45)



Afbeelding 15. HPV 16 negatief; HPV 18-45 negatief; ander hoogrisico-HPV-positief (resultaat met Xpert HPV 16_18-45)



Afbeelding 16. HPV 16 positief; HPV 18-45 positief; ander hoogrisico-HPV-positief (resultaat met Xpert HPV 16_18-45)



Afbeelding 17. HPV HR_16_18-45 ongeldig (resultaat met Xpert HPV HR_16_18-45)

13 Redenen om de test te herhalen

Als één van de volgende testresultaten optreden, herhaalt u de test volgens de instructies in Paragraaf 14. Hertestprocedure.

- Een **ONGELDIG (INVALID)** resultaat geeft aan dat de SAC gefaald is, het monster niet correct verwerkt was, PCR geïnhibeerd was of het monster inadequaaf was.
- Het resultaat **FOUT (ERROR)** betekent dat de test werd afgebroken, mogelijk wegens een niet goed gevuld reageerbuisje, een integriteitsprobleem met de reagenssonde, overschreden maximale druklimiet, een gefaalde probecheck of een verkeerde klepstand.
- Het resultaat **GEEN RESULTAAT (NO RESULT)** betekent dat er te weinig gegevens zijn verzameld. De operator is bijvoorbeeld gestopt met een test die aan de gang was, of er was een stroomuitval.

14 Hertestprocedure

- Herhaal de test met een nieuwe cartridge (hergebruik de cartridge niet). Zie Paragraaf 9. Procedure.
- Haal het overgebleven monster.
- Als het resterende monstervolume ontoereikend is of ook de hertest resulteert in **ONGELDIG (INVALID)**, **FOUT (ERROR)** of **GEEN RESULTAAT (NO RESULT)**, neemt u een nieuw monster af en herhaalt u de test met een nieuwe cartridge.

15 Beperkingen

- Omdat detectie van HPV afhangt van het aanwezige DNA in het monster zijn betrouwbare resultaten afhankelijk van ordentelijke monsterafname, -hantering en -opslag.
- De Xpert HPV-test is alleen gevalideerd met cervicale monsters verzameld in een PreservCyt-oplossing met ofwel een bezemachtig hulpmiddel of een endocervicale borstel/spatel-combinatie.
- Foutieve testresultaten kunnen ontstaan door onjuiste verzameling, hantering of opslag van monsters, verwisseling van monsters, of doordat het aantal DNA-kopieën van het HPV in het monster onder de aantoonbaarheidsgrens van de test ligt.
- De prestaties van de Xpert HPV-test zijn gevalideerd uitsluitend met gebruik van de procedures vermeld in de bijsluiters in de verpakking. Modificatie van deze testprocedures kunnen de testprestaties beïnvloeden.
- Assayinterferentie kan worden waargenomen in de aanwezigheid van: volbloed ($\geq 0,25\%$ volume per volume), perifere bloedmononucleaire cellen (PBMC) ($\geq 1 \times 10^6$ cellen/ml), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ cellen/ml), Vagisil anti-jeukcrème ($\geq 0,25\%$ gewicht per volume) en Vagi Gard vochtinbrengend gel ($\geq 0,5\%$ gewicht per volume).
- De aanwezigheid van dikke vaginale crèmes ($> 0,25\%$ gewicht per volume) in het testmonster kan leiden tot onderbreking wegens druk.
- De effecten van andere potentiële variabelen, zoals vaginale afscheiding, gebruik van tampons, spoelingen en monsterafnamevariabelen zijn niet vastgesteld.
- De Xpert HPV-test levert kwalitatieve resultaten. Er kan geen correlatie worden geconstateerd tussen de grootte van de Ct-waarde en het aantal cellen in een geïnfecteerd monster.
- De Xpert HPV-testprestatie is niet beoordeeld voor patiënten onder de 18 jaar.
- Xpert HPV-testprestatie is niet geëvalueerd voor vrouwen met een medische voorgeschiedenis van hysterectomie.
- De Xpert HPV-test is niet gevalideerd voor gebruik met vaginale afstrijkjes, verzameld door een arts of patiënt.
- De Xpert HPV-test is niet geëvalueerd voor patiënten die momentaan worden behandeld met antimicrobiële middelen voor infecties als chlamydia en gonorrhoe.
- De verkregen resultaten van de Xpert HPV-test moeten worden geïnterpreteerd in samenhang met andere laboratoriumuitslagen en klinische gegevens waarover de arts beschikt.
- De prestatie van de Xpert HPV-test is niet geëvalueerd voor tegen HPV gevaccineerde individuen.
- De Xpert HPV-test is niet geëvalueerd voor gevallen van verdenking op seksueel misbruik.
- De prevalentie van HPV-infectie in een populatie kan de prestatie beïnvloeden.
- Monsters met minder dan 1 ml PreservCyt-oplossing worden als inadequaaf voor de Xpert HPV-test beschouwd.
- Xpert HPV-testprestatie is niet geëvalueerd voor cervicale monsters die voorbehandeld zijn voor cytologiebeoordeling met andere dan ThinPrep 2000-processoren.
- Een negatief Xpert HPV-testresultaat sluit de mogelijkheid van cytologische anomalieën en toekomstige of onderliggende CIN2, CIN3 en kanker niet uit.
- The Xpert HPV-test detecteert E6/E7 viraal DNA van de hoogrisico-HPV-types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68. Deze test detecteert geen E6/E7 DNA van laagrisico HPV-types (zoals 6, 11, 42, 43, 44),

aangezien er geen klinisch nut is van de beoordeling van aanwezigheid van laagrisico HPV-types in de context van baarmoederhalskankerscreening.

- Detectie van hoogrisico-HPV DNA hangt af van het aantal kopieën in het monster, en kan worden beïnvloed door monsterafnamemethodes, patiëntfactoren, stadium van infectie en de aanwezigheid van storende stoffen.
- Het gebruik van dit product moet worden beperkt tot personeel dat geschoold is in het gebruik van de Xpert HPV-test.
- Fout-positieve en fout-negatieve resultaten kunnen optreden bij deze test.
- Mutaties of polymorfismen in de primer- of probe-bindingsgebieden kunnen gevolgen hebben voor de detectie van de bedoelde HPV-types en tot foutnegatieve resultaten leiden.

16 Klinische prestaties

Klinische prestatiekenmerken van de Xpert HPV-test werden beoordeeld in een tweefasen, multicenter [zeven locaties in de VS] prospectief onderzoek waarin vrouwen van alle leeftijden werden opgenomen voor colposcopiebeoordeling, gebaseerd op een of meer eerdere afwijkende Pap-testresultaten, een Pap-testresultaat in combinatie met een positief hoogrisico-HPV-testresultaat of andere klinische verdenking op baarmoederhalskanker. Twee ThinPrep-monsters (monster A en monster B) werden afgenomen van ieder onderzoeksdeelnemer ten tijde van de colposcopie, ter ondersteuning van cytologiebeoordeling en vergelijkingstests met de Xpert HPV-test en twee door de FDA goedgekeurde hoogrisico-HPV-tests. Analyses met deze vergelijkingsmethodes werden uitgevoerd volgens de respectievelijke US-IVD bijsluiters. Monster A werd verwerkt voor cytologiebeoordeling gevolgd door analyse met de Xpert HPV-test. Monster B werd bewaard voor HPV-analyse met de HPV-vergelijkingsmethodes en de Xpert HPV-test. Beide monsters werden afgenomen middels endocervicale kwast/spatel-combinatie volgens de ThinPrep-bijsluiters. Een minimum van twee stansbiopten werd afgenomen bij iedere onderzoeksdeelnemer, alsmede een curettage voor niet-tevredenstellende colposcopiebeoordelingen met slechte visualisatie van de squamocolumnaire overgang. Pathologische beoordeling van het biopt en endocervicale curettagemonsters (ECC-monsters) werd eerst lokaal uitgevoerd als standaardzorg/behandeling van de patiënt, en daarna retrospectief op geblindeerde wijze, door een panel van drie deskundige beoordelingspathologen, om een definitieve consensus over de cervicale ziektestatus te bepalen. Fase I van de werving omvatte 144 deelnemers (leeftijd van 20 tot 70 jaar) met 31 gevallen van \geq CIN2. Data uit fase I werden gebruikt om een set klinische cutoffwaarden te schatten voor de test met betrekking tot \geq CIN2 en \geq CIN3 ziekteuitkomsten aan de hand van een Receiver Operating Characteristic-benadering (ROC). Fase II van de werving omvatte 564 onderzoeksdeelnemers (leeftijd van 18 tot 75 jaar) met 111 gevallen van \geq CIN2. Data van fase II werden gebruikt om de klinische cutoffwaarden met betrekking tot \geq CIN2 en \geq CIN3 te verfijnen aan de hand van een ROC-benadering. Retrospectief werd een homogeniteitsanalyse uitgevoerd om de poolbaarheid van resultaten uit fase I en II te bevestigen; over meerdere populatie- en monsterparameters waren de resultaten poolbaar.

Klinische sensitiviteit en specificiteit van de Xpert HPV-test, vergelijkingsmethode 1 en vergelijkingsmethode 2 voor de dataset van fase II met betrekking tot een ziektestatus van \geq CIN2 zijn samengevat in Tabel 2.

Tabel 2. Klinische prestaties met betrekking tot ziektestatus \geq CIN2^a

	Xpert HPV-test (monster A) ^b	Xpert HPV-test (monster B) ^c	Vergelijkingsmethode 1 ^d	Vergelijkingsmethode 2 ^e
Sensitiviteit	(99/109) 90,8% (83,8 – 95,5%)	(100/110) 90,9% (83,9 – 95,6%)	(103/111) 92,8% (86,3 – 96,8%)	(96/111) 86,5% (78,7 – 92,2%)
Specificiteit	(182/429) 42,4% (37,7 – 47,3%)	(194/446) 43,5% (38,8 – 48,2%)	(178/453) 39,3% (34,8 – 44,0%)	(212/451) 47,0% (42,3 – 51,7%)
Positieve predictieve waarde	(99/346) 28,6% (23,8 – 33,7%)	(100/352) 28,4% (23,8 – 33,4%)	(103/378) 27,2% (22,8 – 32,0%)	(96/335) 28,7% (23,9 – 33,8%)

	Xpert HPV-test (monster A) ^b	Xpert HPV-test (monster B) ^c	Vergelijkingsmethode 1 ^d	Vergelijkingsmethode 2 ^e
Negatieve predictieve waarde	(182/192) 94,8% (90,6 – 97,5%)	(194/204) 95,1% (91,2 – 97,6%)	(178/186) 95,7% (91,7 – 98,1%)	(212/227) 93,4% (89,3 – 96,3%)

a Puntchattingen zijn zoals aangegeven. Betrouwbaarheidsintervallen zijn Fisher-Exact 95% BI.

b n = 538. Negen monsters QNS voor Xpert-testen; 17 monsters onbepaald bij initiële en bij hertest.

c n = 556. Acht monsters onbepaald bij initiële en bij hertest.

d n = 564.

e n = 562. Twee monsters onbepaald bij initiële en bij hertest.

Klinische sensitiviteit en specificiteit van de Xpert HPV-test, vergelijkingsmethode 1 en vergelijkingsmethode 2 voor de dataset van fase II met betrekking tot een ziektestatus van \geq CIN3 zijn samengevat in Tabel 3.

Tabel 3. Klinische prestaties met betrekking tot ziektestatus \geq CIN3^a

	Xpert HPV-test (monster A) ^b	Xpert HPV-test (monster B) ^c	Vergelijkingsmethode 1 ^d	Vergelijkingsmethode 2 ^e
Sensitiviteit	(68/72) 94,4% (86,4 – 98,5%)	(69/73) 94,5% (86,6 – 98,5%)	(71/74) 95,9% (88,6 – 99,2%)	(64/74) 86,5% (76,5 – 93,3%)
Specificiteit	(187/465) 40,2% (35,7 – 44,8%)	(199/482) 41,3% (39,6 – 45,8%)	(182/489) 37,2% (32,9 – 41,7%)	(216/487) 44,4% (39,9 – 48,9%)
Positieve predictieve waarde	(68/346) 19,7% (15,6 – 24,2%)	(69/352) 19,6% (15,6 – 24,1%)	(71/378) 18,8% (15,0 – 23,1%)	(64/335) 19,1% (15,0 – 23,7%)
Negatieve predictieve waarde	(187/191) 97,9% (94,7 – 99,4%)	(199/203) 98,0% (95,0 – 99,5%)	(182/185) 98,4% (95,3 – 99,7%)	(216/226) 95,6% (92,0 – 97,9%)

a Puntchattingen zijn zoals aangegeven. Betrouwbaarheidsintervallen zijn Fisher-Exact 95% BI.

b n = 537. Negen monsters QNS voor Xpert-testen; 17 monsters onbepaald bij initiële en bij hertest; consensus op CIN2- versus CIN3-status niet bereikt voor één monster.

c n = 555. Acht monsters onbepaald bij initiële en bij hertest; consensus op CIN2- versus CIN3-status niet bereikt voor één monster.

d n = 563. Consensus op CIN2- versus CIN3-status niet bereikt voor één monster.

e n = 561. Twee monsters onbepaald bij initiële en bij hertest; consensus op CIN2- versus CIN3-status niet bereikt voor één monster.

Een beoordeling van analytische overeenstemming in de dataset van fase II toonde een algemene overeenstemming tussen de Xpert HPV-test en diezelfde (monster A versus monster B; n = 533 gepaarde vergelijkingen) van 94,6% (95% BI 92,3 – 96,3; Kappa-waarde = 0,88). Algemene overeenstemming tussen de Xpert HPV-test (monster B) en vergelijkingsmethode 1 (n = 556 gepaarde vergelijkingen) van 92,4% (95% BI 89,9 – 94,5; Kappa-waarde = 0,83). Algemene overeenstemming tussen de Xpert HPV-test (monster B) en vergelijkingsmethode 2 (n = 554 gepaarde vergelijkingen) van 87,4% (95% BI 84,3 – 90,0; Kappa-waarde = 0,73).

Klinische prestatie van de Xpert HPV-test voor Pap-testmonsters A en B, gesorteerd naar leeftijdscategorie van de deelnemers, werd bepaald voor beide ziektestatusen \geq CIN2 en \geq CIN3. De klinische prestatie met betrekking tot ziektestatus \geq CIN2 is weergegeven in Tabel 4, de klinische prestatie met betrekking tot ziektestatus \geq CIN3 in Tabel 5.

Tabel 4. Xpert HPV-test prestatie met betrekking tot \geq ziektestatus CIN2 per leeftijdscategorie

Leeftijdscategorie	Pap A		Pap B	
	Sensitiviteit (95%-BI)	Specificiteit (95%-BI)	Sensitiviteit (95%-BI)	Specificiteit (95%-BI)
20–29	95,7% (85,5 – 99,5)	25,8% (19,1 – 33,4)	95,7% (85,5 – 99,5)	32,1% (24,9 – 39,9)
30–39	91,7% (77,5 – 98,2)	46,4% (38,3 – 54,6)	94,6% (81,8 – 99,3)	44,3% (36,4 – 52,4)
40–49	88,9% (65,3 – 98,6)	44,8% (32,6 – 57,4)	88,9% (65,3 – 98,6)	45,8% (34,0 – 58,0)
50–59	71,4% (29,0 – 96,3)	62,8% (46,7 – 77,0)	71,4% (29,0 – 96,3)	64,4% (48,8 – 78,1)
≥ 60	100% (2,5 – 100)	33,3% (9,9 – 65,1)	100% (2,5 – 100)	30,8% (9,1 – 61,4)

Tabel 5. Xpert HPV-test prestatie met betrekking tot ziektestatus \geq CIN3 per leeftijdscategorie

Leeftijdscategorie	Pap A		Pap B	
	Sensitiviteit (95%-BI)	Specificiteit (95%-BI)	Sensitiviteit (95%-BI)	Specificiteit (95%-BI)
20–29	96,7% (82,8 – 99,9)	23,8% (17,7 – 30,9)	100% (88,4 – 100)	30,1% (23,4 – 37,5)
30–39	90,9% (70,8 – 98,9)	43,1% (35,5 – 51,0)	91,3% (72,0 – 98,9)	40,7% (33,3 – 48,4)
40–49	92,9% (66,1 – 99,8)	43,7% (31,9 – 56,0)	92,9% (66,1 – 99,8)	44,7% (33,3 – 56,6)
50–59	100% (39,8 – 100)	62,2% (46,5 – 76,2)	100% (39,8 – 100)	63,8% (48,5 – 77,3)
≥ 60	100% (2,5 – 100)	33,3% (9,9 – 65,1)	100% (2,5 – 100)	30,8% (9,1 – 61,4)

Een tweede klinische onderzoek werd uitgevoerd om de prestatie te beoordelen van de Xpert HPV-test in populaties die meer lijken op de beoogde doelpopulaties die worden bediend door georganiseerde screeningprogramma's voor baarmoederhalskanker. Dit onderzoek was een multicenter methodenvergelijkend onderzoek basierend op monsters die in PreservCyt werden afgenomen bij vrouwen van 20 tot 60 jaar die deelnamen in georganiseerde screeningprogramma's voor baarmoederhalskanker in het VK. Met zeldzame uitzonderingen werden alle monsters die in dit onderzoek werden verzameld, afgenomen met een bezemchtig hulpmiddel zoals aangegeven in de ThinPrep-bijsluiter. Dezelfde twee vergelijkingsmethoden werden opgenomen in dit onderzoek, met vergelijkingsmethode 1 als de primaire comparator en vergelijkingsmethode 2 als de secundaire. Monstergroottes voor het onderzoek werden berekend voor twee leeftijdsgroepen (vrouwen van 20 tot 29 jaar en vrouwen van 30 tot 60 jaar) die ter ondersteuning konden dienen voor overeenstemmingsbeoordeling (bij een BI van 95%) en de berekening van een Kappa-waarde (bij een BI van 95%) met betrekking tot elke vergelijkingsmethode.

In dit onderzoek werden overgebleven monsters met cytologiebeoordelingsresultaten opgedeeld in drie aliquots voor beoordeling met de Xpert HPV-test en vergelijkingsmethodes 1 en 2. De volgorde van aliquotverwijdering voor analyse met de Xpert HPV en vergelijkingsmethode 1 was zodanig gerandomiseerd dat circa 50% van de eerste aliquots voor de Xpert HPV-analyse, en de andere 50% van de eerste aliquots voor vergelijkingsmethode 1 werden gebruikt. Het derde aliquot werd steeds gebruikt voor analyse met vergelijkingsmethode 2. Ongeacht de aliquotvolgorde werd de flacon met bronmonster gemengd voordat elk aliquot werd verwijderd, om monsterhomogeniteit te waarborgen. Analyse met de vergelijkingsmethoden werd uitgevoerd volgens de desbetreffende CE-IVD-bijsluiter, die procedureel identiek waren met de US-IVD-bijsluiters; analyse van resultaten maakt gebruik van de cutoff-parameters in de US-IVD-bijsluiter.

Een analyse van onderzoeksdata toonde een substantiële overeenstemming aan tussen de Xpert HPV-test en vergelijkingsmethode 1. Deze overeenstemming is onafhankelijk van de leeftijdscategorie van de onderzoeksdeelnemers (leeftijdscategorieën 20–29 en 30–60) en cytologiestatus [normaal (NILM, negatief voor intra-epitheliale laesie of maligniteit) en slechter dan normaal (slechter dan NILM)]. Een samenvatting van overeenstemming tussen de Xpert HPV-test en vergelijkingsmethode 1 is weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6. Overeenstemming tussen Xpert HPV-test en vergelijkingsmethode 1.

Overeenstemming	n	Percentage positieve overeenstemming	Percentage negatieve overeenstemming	Totaal percentage overeenstemming	Kappa-waarde
Totaal^a	3438	90,4% (87,9 – 92,6%)	97,1% (96,4 – 97,7%)	95,8% (95,1 – 96,5%)	0,87 (0,85 – 0,89)
Leeftijden 20–29	829	92,9% (89,7 – 95,4%)	94,9% (92,5 – 96,7%)	94,1% (92,3 – 95,6%)	0,88 (0,84 – 0,91)
Leeftijden 30–60	2609	87,8% (83,8 – 91,2%)	97,6% (96,9 – 98,2%)	96,4% (95,6 – 97,0%)	0,84 (0,81 – 0,87)
Cytologie normaal	2798	85,3% (81,0 – 88,9%)	97,4% (96,6 – 98,0%)	95,9% (95,1 – 96,6%)	0,81 (0,78 – 0,84)
Cytologie > normaal	441	96,7% (93,9 – 98,4%)	90,8% (84,9 – 95,0%)	94,8% (92,3 – 96,7%)	0,88 (0,83 – 0,93)

^a Puntchattingen zijn zoals aangegeven. Betrouwbaarheidsintervallen zijn Fisher-Exact 95% BI.

Een analyse van onderzoeksdata toonde een goede overeenstemming aan tussen de Xpert HPV-test en vergelijkingsmethode 2. Deze overeenstemming is onafhankelijk van de leeftijdscategorie van de onderzoeksdeelnemers (leeftijdscategorieën 20–29 en 30–60) en cytologiestatus [normaal (NILM) en slechter dan normaal (slechter dan NILM)]. Een samenvatting van overeenstemming tussen de Xpert HPV-test en vergelijkingsmethode 2 is weergegeven in Tabel 7.

Tabel 7. Overeenstemming tussen Xpert HPV-test en vergelijkingsmethode 2

Overeenstemming	n	Percentage positieve overeenstemming	Percentage negatieve overeenstemming	Totaal percentage overeenstemming	Kappa-waarde
Totaal^a	3313	84,5% (81,5 – 87,1%)	96,3% (95,5 – 97,0%)	93,9% (93,0 – 94,7%)	0,81 (0,79 – 0,84)
Leeftijden 20–29	835	94,2% (91,1 – 96,5%)	93,1% (90,5 – 95,1%)	93,5% (91,6 – 95,1%)	0,87 (0,83 – 0,90)
Leeftijden 30–60	2478	75,5% (70,7 – 79,9%)	97,1% (96,3 – 97,8%)	94,0% (93,0 – 94,9%)	0,75 (0,71 – 0,79)
Cytologie normaal	2798	76,9% (72,3 – 82,2%)	96,5% (95,5 – 97,2%)	94,0% (93,0 – 95,0%)	0,73 (0,69 – 0,77)
Cytologie > normaal	441	92,5% (89,0 – 95,1%)	93,5% (87,6 – 97,2%)	92,7% (89,9 – 95,0%)	0,83 (0,77 – 0,88)

^a Puntchattingen zijn zoals aangegeven. Betrouwbaarheidsintervallen zijn Fisher-Exact 95% BI.

Als aanvullende maat voor analytische overeenstemming werd de HPV-positiviteit per cytologiestatus beoordeeld in dit onderzoek. In monsters van vergelijkbare grootte van de monsters die door elke methode werden beoordeeld, waren de HPV-positiviteit die door de drie methoden werden gerapporteerd vergelijkbaar en in algemene overeenstemming met de HPV-positiviteit gerapporteerd in andere populaties met lage prevalentie (zoals bijv. het ALTS-onderzoek). Een samenvatting van de HPV-positiviteit gemeten door elke methode per cytologiestatus is weergegeven in Tabel 8.

Tabel 8. HPV-positiviteit per methode en cytologiestatus

Categorie (VK/VS)	Xpert HPV-test			Vergelijkingsmethode 1			Vergelijkingsmethode 2		
	Totaal	Pos	% pos	Totaal	Pos	% pos	Totaal	Pos	% pos
Normaal / NILM	3003	383	12,8	2968	363	12,2	2882	366	12,7
Borderline / ASC-US	219	113	51,6	218	110	50,5	221	123	55,7
Laaggradige dyskaryose (mild) / LSIL^a	151	118	78,1	151	121	80,1	152	129	84,9
Laaggradige dyskaryose (matig) / HSIL^b	30	30	100,0	29	28	96,6	31	31	100,0
Hooggradige dyskaryose (ernstig) / HSIL	36	36	100,0	36	35	97,2	36	36	100,0
Ander	17	11	64,7	17	11	64,7	17	10	58,8
Totaal	3456	691	20,0	3419	668	19,5	3339	695	20,8

^a Laaggradige squameuze intra-epitheliale laesie.

^b Hooggradige squameuze intra-epitheliale laesie.

Een deelverzameling [249/3538 (7,8%)] van de monsters die in dit onderzoek werden opgenomen, werd, voorafgaand aan de HPV-beoordeling met de Xpert HPV-test en de vergelijkingsmethoden, voorbehandeld met ijsazijnzuur. Een locatie maakte gebruik van een gemodificeerde versie van een commerciële methodologie [71/1169 (6,1%); CytoLyt, Hologic, Crawley, UK, EU), terwijl de andere twee locaties in het laboratorium ontwikkelde procedures volgden, gebaseerd op de Espostis-methode [153/1170 (13,1%) en 25/1198 (2,1%), respectievelijk].¹¹⁻¹³ De Xpert HPV-test vertoonde een goede overeenstemming met de vergelijkingsmethoden, onafhankelijk van de voorbehandeling met ijsazijnzuur. Zie Tabel 9 en Tabel 10.

Tabel 9. Overeenstemming tussen Xpert HPV-test en vergelijkingsmethode 1 in met ijsazijn voorbehandelde monsters^a

Overeenstemming	n	Percentage positieve overeenstemming	Percentage negatieve overeenstemming	Totaal percentage overeenstemming	Kappa-waarde
Met ijsazijn voorbehandeld	243	94,2% (85,8 – 98,4%)	96,6% (92,6 – 98,7%)	95,9% (92,6 – 98,0%)	0,90 (0,84 – 0,96)
Niet voorbehandeld	3180	89,7% (87,0 – 92,0%)	97,2% (96,5 – 97,8%)	95,8% (95,0 – 96,5%)	0,86 (0,84 – 0,89)

^a Puntchattingen zijn zoals aangegeven. Betrouwbaarheidsintervallen zijn Fisher-Exact 95% BI.

Tabel 10. Overeenstemming tussen Xpert HPV-test en vergelijkingsmethode 2 in met ijsazijn voorbehandelde monsters^a

Overeenstemming	n	Percentage positieve overeenstemming	Percentage negatieve overeenstemming	Totaal percentage overeenstemming	Kappa-waarde
-----------------	---	--------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	--------------

Overeenstemming	n	Percentage positieve overeenstemming	Percentage negatieve overeenstemming	Totaal percentage overeenstemming	Kappa-waarde
Met ijsazijn voorbehandeld	246	87,7% (97,9 – 94,2%)	94,2% (89,6 – 97,2%)	92,3% (88,2 – 95,3%)	0,82 (0,74 – 0,90)
Niet voorbehandeld	3067	84,1% (81,0 – 86,9%)	96,5% (95,7 – 97,2%)	94,0% (93,1 – 94,8%)	0,81 (0,78 – 0,84)

^a Puntchattingen zijn zoals aangegeven. Betrouwbaarheidsintervallen zijn Fisher-Exact 95% BI.

17 Detectielimiet

De analytische sensitiviteit of detectielimiet (LoD) van de Xpert HPV-test werd beoordeeld aan de hand van:

1. HPV-positieve cellijnen: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) en HPV 68 (ME180) in PreservCyt-oplossing op een achtergrond van een HPV-negatieve cellijn (C33A), en
2. DNA-plasmiden van de 14 bedoelde hoogrisico-HPV-types op een achtergrond van humaan vrouwelijk genomisch DNA.

17.1 HPV-positieve cellijnen

De detectielimiet (limit of detection, LoD) voor HPV 16, HPV 18, HPV 45 en HPV 68 werd geschat door 20 replicaten te testen bij minimaal zes concentraties voor elk van de cellijnen, met één reagenspartij van de Xpert HPV-test. LoD's werden geschat met een probitanalyse. De gestelde LoD's werden bevestigd door ten minste 20 tot de geschatte LoD-concentraties verdunde replicaten te analyseren met drie reagenspartijen van de Xpert HPV-test. De gestelde LoD is gedefinieerd als de concentratie waarbij 95% van ten minste 20 replicaten per reagenspartij positief zijn (Tabel 11).

17.2 HPV DNA-plasmiden

De detectielimiet (limit of detection, LoD) voor 14 hoogrisico-HPV DNA-plasmiden werd bevestigd aan de hand van minimaal 60 replicaten over twee operators en drie reagenspartijen. De tests werden op verschillende dagen uitgevoerd. Het niveau (in kopieën per PCR-reactie) waarbij de totale positiviteit statistisch groter is dan 95%, gepoold over drie partijen reagentia, werd bepaald voor elk van de HPV DNA-plasmiden (Tabel 12).

Tabel 11. Detectielimiet: HPV-positieve cellijnen

HPV-type	LoD geschat met probit-analyse (cellen/ml)	95% BI	99,9% BI	Betr.-niveau (cellen/ml)	Reagenspartij	Pos van 20 herh.	Gem. cyclusdrempel (Target)	sd cyclusdrempel (target)	Totaal gem. cyclusdrempel (Target)	Totale sd cyclusdrempel (target)	% pos	Totaal percentage pos
16	71	55 – 87	52 – 127	122	Partij 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Partij 2	19	35,0	1,4			95	
					Partij 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35 – 56	33 – 90	53	Partij 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Partij 2	19	35,3	0,9			95	
					Partij 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150 – 211	142 – 266	173	Partij 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Partij 2	20	37,0	1,2			100	
					Partij 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231 – 304	221 – 366	366	Partij 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Partij 2	19	35,9	0,7			95	
					Partij 3	20	36,2	0,5			100	

Tabel 12. Detectielimiet: HPV DNA-plasmiden

Target	Getest kopie-niveau	Aantal monsters	FN	% pos	Onderste eenzijdige 95% BI	Grootgem. cyclus-drempel	Sd cyclus-drempel
HPV 35	15	60	0	100	95,1%	33,9	0,426
HPV 39	20	60	0	100	95,1%	36,5	0,352
HPV 45	10	100	0	100	97,0%	35,6	0,533
HPV 51	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,587
HPV 52	15	60	0	100	95,1%	34,7	0,543
HPV 56	15	101	0	100	97,1%	36,6	0,525
HPV 58	20	60	0	100	95,1%	33,7	0,412
HPV 59	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,618
HPV 66	30	60	0	100	95,1%	36,6	0,33
HPV 68	15	100	0	100	97,0%	36,9	0,445
HPV 16	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,559
HPV 18	10	141	1	99,3	96,7%	35,9	0,585
HPV 31	10	100	0	100	97,0%	34,2	0,529
HPV 33	10	100	0	100	97,0%	35,0	0,642

18 Precisie en reproduceerbaarheid van de assay

Precisiereproduceerbaarheid en reproduceerbaarheid van de Xpert HPV-test werden beoordeeld in een 12-daags multicenteronderzoek waarin twee operators op elk drie locaties twee maal per dag een 16-ledig precisiepanel blind testten. Dit panel bestond uit zowel samengestelde monsters (gekweekte cellen met verschillende soorten HPV op een achtergrond van niet-HPV-bevattende gekweekte cellen) en gepoolde klinische monsters in PreservCyt. Elke locatie gebruikte een andere configuratie van het GeneXpert-systeem (een locatie gebruikte alleen GX IV's, een locatie gebruikte een GX XVI en een locatie gebruikte een Infinity 80 systeem). Drie partijen van de HPV-test werden gebruikt voor elke vier-daagse periode van onderzoekstesten. Aan het eind van het onderzoek was elk lid van het precisiepanel 144 keer beoordeeld. De data zijn samengevat per assaykanaal, aangeduid met 16 voor het HPV 16-kanaal, 18/45 voor het kanaal HPV 18 en HPV 45, 31 voor het kanaal HPV 31 en andere types, 51 voor het kanaal HPV 51 en HPV 59, en 39 voor het kanaal HPV 39 en andere types. Zie Tabel 13 en Tabel 14.

**Tabel 13. Xpert HPV precisie en reproduceerbaarheid:
Panelbeschrijving en positieve overeenstemming^{a, b}**

Monster (target en relatieve concentratie)	Assay- kanaal	Locatie 1		Locatie 2		Locatie 3		Totale overeen- stemming
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Samengesteld monster (HPV 16 sterk negatief)	16	83,3% (20/24)	91,7% (22/24)	87,5% (21/24)	82,6% (19/23)	100% (23/23)	83,3% (20/24)	88,0% (125/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
Samengesteld monster (HPV 16 zwak positief)	16	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,1% (135/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Samengesteld monster (HPV 16 matig positief)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (140/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)

Monster (target en relatieve concentratie)	Assay- kanaal	Locatie 1		Locatie 2		Locatie 3		Totale overeen- stemming
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Samengesteld monster (HPV 18 sterk negatief)	16	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	83,3% (20/24)	86,4% (19/22)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	87,3% (124/142)
	31	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Samengesteld monster (HPV 18 zwak positief)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	91,7% (22/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	100% (24/24)	96,5% (139/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
Samengesteld monster (HPV 18 matig positief)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
Samengesteld monster (HPV 68 sterk negatief)	16	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)

Monster (target en relatieve concentratie)	Assay- kanaal	Locatie 1		Locatie 2		Locatie 3		Totale overeen- stemming
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	18/45	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	31	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	51	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	39	90,9% (20/22)	95,5% (21/22)	100% (24/24)	91,3% (21/23)	91,7 (22/24)	91,7 (22/24)	93,5% (130/139)
Samengesteld monster (HPV 68 zwak positief)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	87,0% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	96,5% (136/141)
Samengesteld monster (HPV 68 matig positief)	16	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	99,3% (141/142)
Samengesteld monster (HPV 16/45/68 zwak positief)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,7% (22/23)	100% (24/24)	97,9% (139/142)
	18/45	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	90,1% (128/142)

Monster (target en relatieve concentratie)	Assay- kanaal	Locatie 1		Locatie 2		Locatie 3		Totale overeen- stemming
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	99,3% (141/142)
	39	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	93,7% (133/142)
Samengesteld monster (negatief)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
Gepoold klinisch monster (HPV 16, HPV 31)	16	50,0% (12/24)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	18,2% (4/22)	8,3% (2/24)	20,8% (5/24)	25,4% (36/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	37,5% (9/24)	50,0% (11/22)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	33,8% (48/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Gepoold klinisch monster (HPV 18, HPV 39)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	16,7% (4/24)	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	25,0% (6/24)	12,5% (3/24)	20,8% (5/24)	22,9% (33/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)

Monster (target en relatieve concentratie)	Assay- kanaal	Locatie 1		Locatie 2		Locatie 3		Totale overeen- stemming
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	4,2% (1/24)	4,2% (1/24)	0% (0/24)	8,3% (2/24)	0% (0/24)	0% (0/24)	2,8% (4/144)
Gepoold klinisch monster (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (142/143)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	51	25,0% (6/24)	33,3% (8/24)	29,2% (7/24)	34,8% (8/23)	12,5% (3/24)	16,7% (4/24)	25,2% (36/143)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
Gepoold klinisch monster (HPV 52)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	33,3% (8/24)	41,7% (10/24)	8,7% (2/23)	30,4% (7/23)	29,6% (42/142)
	51	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
Gepoold klinisch monster (negatief)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Monster (target en relatieve concentratie)	Assay- kanaal	Locatie 1		Locatie 2		Locatie 3		Totale overeen- stemming
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

^a Overeenstemming voor negatieve en sterk negatieve monsters is weergegeven als % negatief; laag en matig positieve monsters zijn weergegeven als % positief.

^b Het onderzoek omvatte in totaal 34 indeterminaten: HPV 16 sterk neg(2); HPV 16 zwak pos(2); HPV 18 matig pos(3); HPV 18 sterk neg(3); HPV 18 matig pos(3); HPV 68 sterk neg(5); HPV 68 zwak pos(3); HPV 68 matig pos(2); HPV 16, 45, 68(2); Samengesteld monster-negatief(4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); Gepoold klinisch monster-negatief(2).

Tabel 14. Xpert HPV reproduceerbaarheid: Ct-variabiliteit voor panelleden^a

Monster (target en relatieve concentratie)	Assaykanaal (specifiek analyt)	n ^b	Gemid- delde cyclus- drempel	Tussen Locaties		Tussen Operator		Tussen Partijen		Tussen dagen		Binnen Assay		Totaal	
				Sd	cv (%)	Sd	cv (%)	Sd	cv (%)	Sd	cv (%)	Sd	cv (%)	Sd	cv (%)
Samengesteld monster (HPV 16 sterk negatief)	16 (16)	12	38,4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Samengesteld monster (HPV 16 zwak positief)	16 (16)	135	35,4	0	0	0,605	1,7	0,425	1,2	0	0	1,003	2,8	1,246	3,5
Samengesteld monster (HPV 16 matig positief)	16 (16)	140	34,0	0	0	0,288	0,8	0,211	0,6	0	0	0,972	2,9	1,036	3,0
Samengesteld monster (HPV 18 sterk negatief)	18/45 (18)	22	39,2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Samengesteld monster (HPV 18 zwak positief)	18/45 (18)	139	35,9	0	0	0,408	1,1	0,414	1,2	0	0	1,149	3,2	1,287	3,6
Samengesteld monster (HPV 18 matig positief)	18/45 (18)	140	34,1	0	0	0	0	0,430	1,3	0,170	0,5	1,049	3,1	1,146	3,4
Samengesteld monster (HPV 68 sterk negatief)	39 (68)	116	39,5	0	0	0,811	2,1	0,296	0,7	0	0	1,025	2,6	1,340	3,4
Samengesteld monster (HPV 68 zwak positief)	39 (68)	141	36,2	0,055	0,2	0,362	1,0	0,099	0,3	0,265	0,7	0,703	1,9	0,843	2,3
Samengesteld monster (HPV 68 matig positief)	39 (68)	142	34,7	0	0	0,060	0,2	0,196	0,6	0	0	0,789	2,3	0,815	2,3
Samengesteld monster (HPV 16/45/68 zwak positief)	16 (16)	140	35,4	0,042	0,1	0,497	1,4	0,124	0,4	0	0	1,171	3,3	1,278	3,6
	18/45 (45)	133	37,2	0	0	0	0	0,454	1,2	0	0	1,586	4,3	1,649	4,4
	39 (68)	141	36,4	0,056	0,2	0	0	0	0	0,280	0,8	0,876	2,4	0,922	2,5
Samengesteld monster (negatief)	Negatief (HMBS)	140	28,9	0,126	0,4	0,323	1,1	0,115	0,4	0	0	0,714	2,5	0,802	2,8
Gepoold klinisch monster (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	31 (31)	97	38,2	0	0	0	0	0,356	0,9	0,453	1,2	1,411	3,7	1,524	4,0

Monster (target en relatieve concentratie)	Assaykanaal (specifiek analyt)	n ^b	Gemiddelde cyclus-drempel	Tussen Locaties		Tussen Operator		Tussen Partijen		Tussen dagen		Binnen Assay		Totaal	
				Sd	cv (%)	Sd	cv (%)	Sd	cv (%)	Sd	cv (%)	Sd	cv (%)	Sd	cv (%)
Gepoold klinisch monster (HPV 18, HPV 39)	18 (16)	47	39,7	0,643	1,6	0	0	0	0	1,148	2,9	1,388	3,5	1,913	4,8
	39 (39)	61	39,8	0	0	0,741	1,9	0	0	0	0	1,197	3,0	1,408	3,5
Gepoold klinisch monster (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	51 (51)	92	38,9	0,452	1,2	0	0	0	0	0,088	0,2	1,348	3,5	1,424	3,7
	59 (59)	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gepoold klinisch monster (HPV 52)	31 (52)	82	38,2	0,307	0,8	0	0	0	0	0	0	2,738	7,2	2,756	7,2
Gepoold klinisch monster (negatief)	Negatief (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

^a NA geeft aan dat er onvoldoende continue data waren om een variantieanalyse op uit te voeren.

^b Resultaten met niet-nul Ct-waarden van 144.

19 Analytische specificiteit

Een panel van 47 organismen, waaronder bacteriën, schimmels en virussen die gewoonlijk worden aangetroffen in het vrouwelijke urogenitale traject, evenals 12 nauwverwante soorten humaan-papillomavirus, werden getest met de Xpert HPV-test. Alle organismen werden gespiked in HPV-negatieve cellen (C33A) in een PreservCyt-oplossing en in HPV-negatieve cellen gespiked met HPV 16-positieve cellen (SiHa) bij drie keer de detectielimiet. De organismen en testconcentraties zijn aangegeven in Tabel 15. De analytische specificiteit was 100% en geen van de organismen interfereerde met de detectie van HPV 16.

Tabel 15. Panel analytische specificiteit

Organisme	Geteste concentratie	Organisme	Geteste concentratie
<i>Bacterioides fragilis</i>	1 x 10 ⁸ cfu/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 ⁸ cfu/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 ⁸ cfu/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 x 10 ⁶ cfu/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 ⁸ cfu/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 ⁶ cfu/ml
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 ⁶ cellen/ml	Adenovirus	1 x 10 ⁶ TCID50/ml
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 ⁸ cellen/ml	Cytomegalovirus (CMV)	1 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 ⁸ EB ^a /ml	Epstein-Barr-virus	1 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 ⁷ cfu/ml	Hepatitis B-virus	3,6 x 10 ⁶ IU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 ⁷ cellen/ml	Hepatitis C-virus	7,62 x 10 ² IU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁸ cfu/ml	Humaan immunodeficientievirus 1 (HIV-1)	1 x 10 ⁶ kopieën/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁸ cfu/ml	Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	1 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁸ cfu/ml	Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	1 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 ⁷ cfu/ml	Humaan papillomavirus (HPV) 6	1,25 x 10 ⁷ kopieën/ml

Organisme	Geteste concentratie	Organisme	Geteste concentratie
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁸ cfu/ml	HPV 11	1,25 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁷ cellen/ml	HPV 26	1,25 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁷ cellen/ml	HPV 30	1,25 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 ⁷ cellen/ml	HPV 34	1,25 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 ⁷ cfu/ml	HPV 53	1,25 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁸ cfu/ml	HPV 67	1,25 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 ⁸ cfu/ml	HPV 69	1,25 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 ⁸ cfu/ml	HPV 70	1,25 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁸ cfu/ml	HPV 73	1,25 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁸ cfu/ml	HPV 82	1,25 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁸ cfu/ml	HPV 85	1,25 x 10 ⁷ kopieën/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 ⁶ cfu/ml		

^a elementaire lichamen.

20 Storende stoffen

Potentieel storende stoffen die aanwezig kunnen zijn in cervixmonsters werden beoordeeld met betrekking tot de prestaties van de Xpert HPV-test. Stoffen werden afzonderlijk verdund in HPV-negatieve cellen gespiked met HPV 16-positieve cellen (SiHa) bij drie keer de detectielimiet. De stoffen en testconcentraties zijn aangegeven in Tabel 16. Interferentie met volbloed (0,25% volume per volume) werd waargenomen in het testmonster, maar niet met enige van de andere endogene stoffen bij de gegeven testconcentraties. Interferentie met geen van de exogene stoffen werd waargenomen bij de gegeven testconcentraties, behalve voor Vagisil anti-jeukcrème (0,25% gewicht per volume) en Vagi Gard vochtinbrengend gel (0,5% gewicht per volume) Dikke crèmes kunnen leiden tot onderbreking wegens druk bij concentraties boven de 0,25% gewicht per volume in het testmonster.

Tabel 16. Potentieel storende stoffen

Stof	Concentratie
Volbloed	0,25% volume per volume
Slijm	0,15% volume per volume
Leukocyten (PBMC)	1 x 10 ⁵ cellen/ml
Vagisil anti-jeukcrème	0,25% gewicht per volume
Clotrimazol vaginale crème	0,25% gewicht per volume
Preparation H aambeien crème	0,25% gewicht per volume
Miconazol 3	0,25% gewicht per volume
Monistat 1	0,25% gewicht per volume
Zovirax koortslipcrème	0,25% gewicht per volume
Vagisil vochtinbrenger	10% gewicht per volume
Vagi-Gard vochtinbrengend gel	0,5% gewicht per volume
KY Jelly glijmiddel	10% gewicht per volume

Stof	Concentratie
Yeast Gard spoeling	10% volume per volume
Delfen vaginaal anticonceptieschuim	10% gewicht per volume
VH Essentials povidonjodium spoeling	10% volume per volume
Norforms Feminine deodorantzetabletten	10% gewicht per volume

21 Carry-overcontaminatie

Er werd een onderzoek uitgevoerd om aan te tonen dat zelfstandige GeneXpert-cartridges voor eenmalig gebruik carry-overbesmetting voorkomen in runs met negatieve monsters na zeer sterk positieve monsters in dezelfde GeneXpert-module. Het onderzoek bestond uit een negatief monster, verwerkt op dezelfde GeneXpert-module, onmiddellijk na een zeer sterk positief HPV 16-positief monster (hoog genoeg om 95% van de resultaten verkregen uit monsters van zieke patiënten in de doelpopulatie te overschrijden). Dit testschema werd 20 keer herhaald op twee GeneXpert-modules voor in totaal 42 runs, wat resulteerde in 20 positieve en 22 negatieve monsters. Alle 20 positieve monsters werden correct gerapporteerd als HPV 16-positief, en alle 22 negatieve monsters werden correct gerapporteerd als HPV-negatief.

22 Literatuurverwijzingen

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189(1):12-19.
2. Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved January 4, 2012.
3. Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002; 325(7364): 572-579.
4. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* 2010; 11(11): doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
5. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128: 927-935. doi:10.1002/ijc.25396.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (Refer to latest edition.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Refer to latest edition.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. 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 (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012)(29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In *Clinical Cytopathology*. London: Butterworths, 1989: 54.
12. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. *Acta Cytol.* 1983; 27(2):114-118.
13. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In *Compendium on Cytopreparative Techniques*. Tutorials of Cytology. 1974; 3rd Edition: 1.

23 Locaties Cepheid-hoofdkantoren

Bedrijfshoofdkantoor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Europees hoofdkantoor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

24 Technische ondersteuning




Zorg dat u onderstaande informatie bij de hand hebt voordat u contact opneemt met de technische ondersteuning van Cepheid:















- Productnaam
- Partijnummer
- Serienummer van het instrument
- Eventuele foutberichten
- Softwareversie en, indien van toepassing, computerservicetagnummer
-

Contactgegevens	
Verenigde Staten	Frankrijk
Telefoon: + 1 888 838 3222	Telefoon: + 33 563 825 319
E-mail: techsupport@cepheid.com	E-mail: support@cepheideurope.com

Contactgegevens voor alle locaties voor technische ondersteuning van Cepheid zijn beschikbaar op onze website: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

25 Tabel van symbolen

Symbol	Betekenis
	Catalogusnummer
	Hulpmiddel voor <i>in-vitro</i> diagnostiek
	Niet opnieuw gebruiken

Symbol	Betekenis
	Batchcode
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing
	Let op
	Fabrikant
	Bevat voldoende voor n tests
	Controle
	Vervaldatum
	CE-markering – Europese conformiteit
	Temperatuurbeperring
	Biologische risico's
	Waarschuwing
	Land van fabricage
	Gemachtigd vertegenwoordiger in Zwitserland
	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



26 Revisiegeschiedenis

Rubriek	Beschrijving van wijziging
Tabel van symbolen	Symbolen en definities CH REP en Importeur toegevoegd aan tabel met symbolen. Informatie met adres in Zwitserland CH REP en Importeur toegevoegd.
Revisiegeschiedenis	Tabel Revisiegeschiedenis bijgewerkt.