

# Xpert<sup>®</sup> HPV

**REF** GXHPV-CE-10

Gebrauchsanweisung

**IVD** CE

## **Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben**

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> 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 26 Revision History for a description of changes.

Cepheid<sup>®</sup>, das Cepheid-Logo, GeneXpert<sup>®</sup> und Xpert<sup>®</sup> 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.

© 2014-2023 Cepheid.

Eine Beschreibung der Änderungen finden Sie in Abschnitt 26 Revisionshistorie.

# Xpert<sup>®</sup> HPV

---

Nur zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.

## 1 Markenname

Xpert<sup>®</sup> HPV

## 2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert HPV Test

## 3 Verwendungszweck

Der Xpert HPV Test ist ein qualitativer *In-vitro*-Test für den Nachweis der Region E6/E7 des viralen DNA-Genoms von Hochrisikotypen des humanen Papillomavirus (HPV) in Patientenproben. Der Test führt eine Multiplex-Amplifikation der Ziel-DNA mittels Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) von 14 HPV-Hochrisikotypen in einer einzigen Analyse durch. Im Einzelnen identifiziert der Xpert HPV Test HPV 16 und HPV 18/45 in zwei getrennten Nachweiskanälen und weist gleichzeitig in einem gepoolten Ergebnis 11 andere Hochrisikotypen (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68) nach. Als Proben können ausschließlich in PreservCyt<sup>®</sup>-Lösung (Hologic Corp.) entnommene Zervixzellen verwendet werden. Zervikale Proben, die nach der Entnahme in PreservCyt-Lösung mit Eisessigsäure (Glacial Acetic Acid, GAA) vorbehandelt wurden, um überschüssige rote Blutkörperchen vor der zytologischen Auswertung zu lysieren, wurden ebenfalls für die Verwendung mit dem Xpert HPV Test validiert.

Indikationen für den Xpert HPV Test:

- Der Xpert HPV Test kann zusammen mit einem Pap-Abstrich verwendet werden, um das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein von HPV-Hochrisikotypen zu beurteilen. Diese Informationen können zusammen mit der Beurteilung des Arztes hinsichtlich der Anamnese der Patientin, anderen Risikofaktoren sowie Fachrichtlinien als Leitlinie für die Behandlung der Patientin dienen.
- Der Xpert HPV Test kann zusammen mit einem Pap-Abstrich verwendet werden, um das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein der HPV-Genotypen 16 und 18/45 zu beurteilen. Diese Informationen können zusammen mit der Beurteilung des Arztes hinsichtlich der Anamnese der Patientin, anderen Risikofaktoren sowie Fachrichtlinien als Leitlinie für die Behandlung der Patientin dienen.

## 4 Zusammenfassung und Erklärung

Eine persistierende Infektion mit dem HPV-Hochrisikotyp ist die Hauptursache für das Zervixkarzinom und ein Vorläufer für die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN). Bei mehr als 99 % der Fälle von Zervixkarzinom weltweit wurde eine Beteiligung von HPV festgestellt.<sup>1</sup> HPV ist ein kleines, unbehülltes, doppelsträngiges DNA-Virus mit einem aus ungefähr 8000 Nukleotiden bestehenden Genom. Es gibt mehr als 150 verschiedene HPV-Typen und etwa 40 HPV-Typen, die die Anogenitalschleimhäute des Menschen infizieren können.<sup>2</sup> Doch nur etwa 14 dieser Typen gelten als Hochrisiko-Viren für die Entstehung des Zervixkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen. Aktuelle Forschungsergebnisse legen nahe, dass sich typenspezifische Screening-Tests und -Protokolle auf der Basis von Hochrisiko-HPV-DNA auf die HPV-Typen 16, 18 und 45 konzentrieren sollten.<sup>3</sup> Weltweit gesehen wurden die HPV-Typen 16, 18 und 45 bei 75 % aller Plattenepithelkarzinome angetroffen und waren nachweislich bei ca. 80 % aller invasiven Zervixkarzinome beteiligt.<sup>4,5</sup>

---

**Anmerkung** Im vorliegenden Text bedeutet „HPV“ bzw. „HR-HPV“, sofern nicht anders angegeben, immer „Hochrisiko-HPV“.

---

## 5 Verfahrensprinzip

Der Xpert HPV Test ist ein automatisierter Test für den qualitativen Nachweis und die Differenzierung von HPV-DNA. Der Test wird auf Cepheid GeneXpert-Instrumentensystemen durchgeführt.

GeneXpert-Instrumentensysteme automatisieren und integrieren die Probenbearbeitung, Zell-Lyse, Aufreinigung, Nukleinsäureamplifikation und die Detektion der Zielsequenzen in klinischen Proben unter Verwendung von Echtzeit-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-Kartuschen (Einwegartikel), die die PCR-Reagenzien enthalten, die Probe aufnehmen und das PCR-Verfahren ausführen. Da die Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, wird die Kreuzkontamination zwischen Proben minimiert. Eine vollständige Beschreibung der Systeme findet sich im zugehörigen *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* bzw. *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*.

Der Xpert HPV Test enthält Reagenzien für den Nachweis von Hochrisiko-HPV. Der Xpert HPV Test ist für zervikale Proben bestimmt, die mithilfe einer besenartigen Abstrichbürste oder einer Kombination aus Endozervikalbürste und Spatel in PreservCyt-Lösung entnommen wurden. Zervikale Proben, die mit bestimmten Eisessigsäure-Methoden (Glacial Acetic Acid, GAA) vorbehandelt wurden, können ebenfalls verwendet werden. Zervikale Proben, die in PreservCyt-Lösung entnommen wurden, wurden für die Verwendung mit dem Xpert HPV Test validiert. Bei der Entnahme der zervikalen Proben die Anweisungen des jeweiligen Herstellers befolgen.

Ebenso enthält die Kartusche eine Probenadäquanzkontrolle (Sample Adequacy Control, SAC) sowie eine Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC). Die SAC-Reagenzien weisen das Vorliegen einer einzigen Kopie eines humanen Gens nach und überwachen, ob die Probe genügend humane Zellen für eine qualitative Beurteilung des HPV-Status enthält. Die PCC verifiziert die Rehydrierung der Reagenzien, Füllung des PCR-Behälters in der Kartusche, Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs.

Die Kanäle enthalten Primer und Sonden für den Nachweis von bestimmten Genotypen bzw. gepoolten Ergebnissen, und zwar wie folgt: „SAC; Primär“ für die Probenadäquanzkontrolle, „HPV 16; Primär“ für HPV 16, „HPV 18\_45; Primär“ für das gepoolte HPV-18/45-Ergebnis, „P3; Primär“ für das gepoolte Ergebnis für einen der HPV-Typen 31, 33, 35, 52 oder 58, „P4; Primär“ für das gepoolte Ergebnis für einen der HPV-Typen 51 oder 59 sowie „P5; Primär“ für das gepoolte Ergebnis für einen der HPV-Typen 39, 56, 66 oder 68. Ein Beispiel der Assaylegende ist in Abbildung 5 dargestellt.

## 6 Reagenzien und Instrumente

### 6.1 Im Lieferumfang enthaltenes Material

Das Xpert HPV-Kit (GXHPV-CE-10) enthält genügend Reagenzien für die Bearbeitung von 10 Qualitätskontroll- und/oder Patientenproben.

Das Kit enthält die folgenden Materialien:

|  |  |
|--|--|
| <b>Xpert HPV-Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern</b>  | <b>10</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kügelchen 1 und Kügelchen 2 (gefriergetrocknet)</li> <li>• Pufferreagenz</li> </ul>   | <p>Je 1 pro Kartusche<br/>2,0 ml pro Kartusche</p> |
| <b>Transferringpipetten (1 ml)</b>   | <b>10</b>  |
| <b>CD</b>  | <b>1</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Assay-Definitionsdateien (Assay Definition Files, ADF)</li> <li>• Anweisungen zum Importieren der Assay-Definitionsdatei (ADF) in die GeneXpert Software</li> <li>• Gebrauchsanweisung (Packungsbeilage)</li> </ul> |  |

#### Anmerkung

Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDS) sind auf den Webseiten [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) oder [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) unter dem Register **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 Wiederkäufer- 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.

## 6.2 Aufbewahrung und Handhabung

- Xpert HPV-Kartuschen und Reagenzien bei 2 °C–28 °C aufbewahren.
- Kartuschen erst unmittelbar vor dem Test öffnen. Die Kartuschen sind innerhalb von 30 Minuten nach Öffnen des Kartuschendeckels zu verwenden.
- Reagenzien oder Kartuschen nicht nach Ablauf des Verfallsdatums verwenden.
- Keine leckenden Kartuschen verwenden.

## 6.3 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- Zervikale Probe, die mithilfe einer besenartigen Abstrichbürste oder einer Kombination aus Endozervikalbürste und Spatel in PreservCyt-Lösung entnommen wurde
- GeneXpert Dx-System oder GeneXpert Infinity-System (Bestellnummer variiert abhängig von der Konfiguration): GeneXpert Instrument, Computer, Barcodescanner, Benutzerhandbuch.
  - GeneXpert Dx System: Softwareversion 4.3 oder höher.
  - Für die Systeme GeneXpert Infinity-80 und Infinity-48: Softwareversion Xpertise 6.1 oder höher
- Zugehöriges Benutzerhandbuch zum GeneXpert-Instrumentensystem
- Drucker (Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.)

# 7 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

## 7.1 Allgemeines

- Nur zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.
- In klinischen Proben können pathogene Mikroorganismen einschließlich Hepatitisviren und Humanen Immundefizienz-Viren (HIV) vorkommen. 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 erhältlich.<sup>6,7</sup>
- Es sind die Sicherheitsverfahren der jeweiligen Institution für den Umgang mit Chemikalien und die Handhabung von biologischen Proben zu beachten.
- 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 nationalen oder regionalen 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.
- Um eine Kontamination von Proben zu vermeiden, werden die Einhaltung der Guten Laborpraxis und Handschuhwechsel nach jeder Patientenprobe empfohlen.

## 7.2 Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Proben

### • Entnahme der Proben

Zervikale Proben, die in PreservCyt-Lösung entnommen wurden, wurden für die Verwendung mit dem Xpert HPV Test validiert. Bei der Entnahme der zervikalen Proben die Anweisungen des jeweiligen Herstellers befolgen.

### • Transport der Proben

In PreservCyt-Lösung entnommene zervikale Proben können bei 2 °C–30 °C transportiert werden. Beim Transport von HPV-Proben müssen die Vorschriften des jeweiligen Landes, Bundes, Bundeslandes und Standortes für den Transport von Krankheitserregern eingehalten werden.<sup>8</sup>

- **Aufbewahrung der Proben**

In PreservCyt-Lösung entnommene zervikale Proben können ab dem Zeitpunkt der Entnahme bis zu sechs Monate lang bei 2 °C–30 °C aufbewahrt werden.

### 7.3 Assay/Reagenz

- Keine Reagenzien des Xpert HPV Tests durch andere Reagenzien ersetzen.
- Den Deckel der Xpert HPV-Kartusche beim Test erst unmittelbar vor Zugabe der Probe öffnen.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach der Entnahme aus der Verpackung fallen gelassen wurden.
- Die Kartusche nicht schütteln. Wenn eine Kartusche nach dem Öffnen geschüttelt oder fallen gelassen wird, kann es zu ungültigen Ergebnissen kommen.
- Das Etikett mit der Proben-ID nicht auf den Kartuschendeckel oder über das Barcode-Etikett kleben.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- Jede Xpert HPV-Kartusche dient zur Durchführung eines einzigen Tests (Einwegartikel). Verbrauchte Kartuschen nicht wiederverwenden.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach Zugabe der Probe umgestoßen wurden.
- Saubere Laborkittel und Handschuhe verwenden. Nach der Bearbeitung jeder einzelnen Probe die Handschuhe wechseln.
- Bei einer Kontamination von Arbeitsoberflächen oder Geräten mit Proben oder Kontrollen den kontaminierten Bereich mit 1:10 verdünnter Chlorbleiche und anschließend mit 70%igem Ethanol oder 70%igem Isopropanol gründlich reinigen. Die Arbeitsoberflächen abwischen, bis sie vollständig getrocknet sind, bevor fortgefahren wird.

## 8 Chemische Gefahren<sup>9,10</sup>

Die Bestandteile werden gemäß den EU-Richtlinien und für die Einstufung und Kennzeichnung von Substanzen oder Gemischen oder dem global harmonisierten System zur Einstufung und Kennzeichnung von Substanzen oder Gemischen als nicht gefährlich angesehen.

## 9 Verfahren

Stellen Sie vor Beginn dieser Verfahren sicher, dass das GeneXpert-Instrument mit der GeneXpert Dx-Software Version 4.3 oder höher bzw. Xpertise-Software Version 6.1 oder höher läuft.

---

**Wichtig** Der Test muss innerhalb von 30 Minuten nach dem Öffnen des Kartuschendeckels gestartet werden.

---

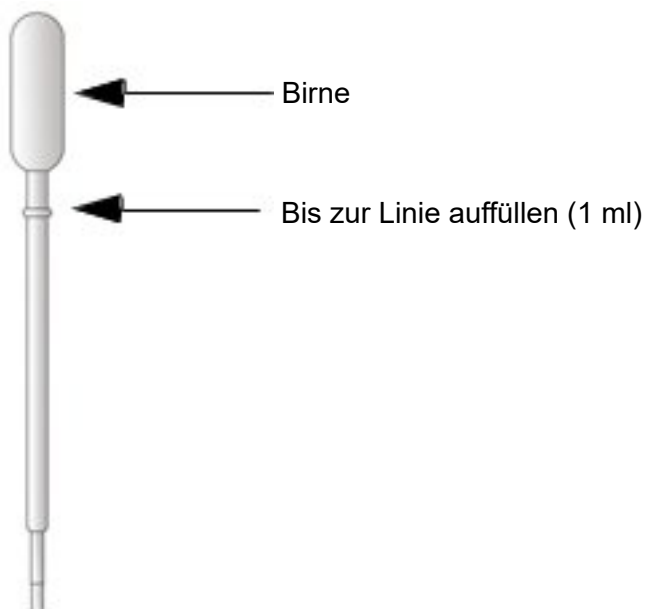
### 9.1 Vorbereitung der Kartusche

Wie folgt vorgehen, um die Probe in die Xpert HPV-Kartusche zu geben:

1. Folgendes Material ist hierzu erforderlich:
  - Xpert HPV-Kartusche
  - Transferpipette (mitgeliefert) Die Linie auf der Pipette gibt das Füllvolumen von 1 ml an.
  - Korrekt entnommene und gekennzeichnete Testprobe.
2. Die Testkartusche auf Beschädigungen überprüfen. Falls die Kartusche beschädigt ist, darf sie nicht verwendet werden.
3. Öffnen Sie den Kartuschendeckel.
4. Die Probe vermischen, indem das Probenfläschchen 8 bis 10 Mal vorsichtig umgedreht wird. Alternativ kann es kurz im Vortex gemischt werden (5 Sekunden kontinuierlich bei halber Geschwindigkeit).
5. Die Transferpipette der Verpackung entnehmen.

- Den Deckel des Probenfläschchens öffnen, den Ballon der Transferpipette zusammendrücken, die Pipette in das Fläschchen einführen und den Ballon loslassen, sodass die Transferpipette bis zur 1-ml-Linie füllt. Siehe Abbildung 1. Sicherstellen, dass sich in der gefüllten Pipette keine Luftblasen befinden.

**Wichtig** Möglichst keinen überschüssigen Schleim in die Kartusche geben.



**Abbildung 1. Transferpipette und Füllmarkierung**

- Den Inhalt der Pipette in die Probenkammer der Kartusche exprimieren. Siehe Abbildung 2.



**Abbildung 2. Xpert HPV-Kartusche (Draufsicht)**

- Den Kartuschendeckel schließen.

## 9.2 Testbeginn

### Wichtig

Sicherstellen, dass die Assay-Definitionsdateien (ADF) für den Xpert HPV Test in die Software importiert wurden, bevor der Test gestartet wird. In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte der Testdurchführung beschrieben. Eine ausführliche Anleitung findet sich im Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System bzw. im Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System.

### Anmerkung

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

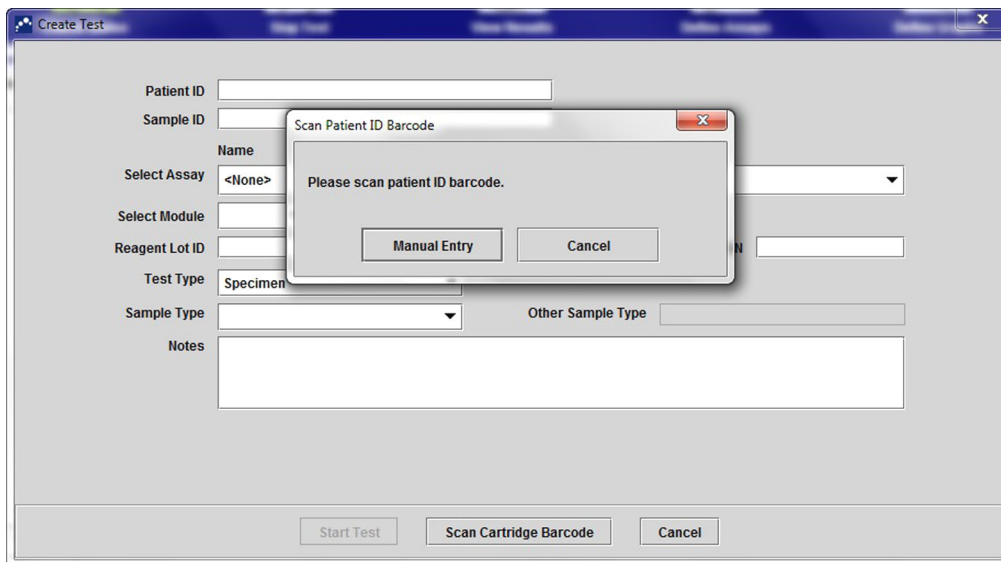
In diesem Abschnitt werden die Standardschritte bei der Bedienung des GeneXpert-Systems beschrieben. Detaillierte Anweisungen finden Sie, abhängig vom benutzten Modell, im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* oder im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*.

#### 1. Schalten Sie das GeneXpert-Instrumentensystem ein:

- Schalten Sie bei Verwendung des GeneXpert Dx-Instruments zuerst das Instrument und dann den Computer ein. Die GeneXpert-Software startet automatisch oder muss eventuell durch einen Doppelklick auf das Verknüpfungssymbol für die GeneXpert Dx-Software auf dem Windows®-Desktop gestartet werden.
- oder
- Bei Verwendung des GeneXpert Infinity-Instruments fahren Sie das Instrument hoch. Die GeneXpert-Software startet automatisch; eventuell müssen Sie sie durch Doppelklicken des Verknüpfungssymbols für die Xpertise-Software auf dem Windows-Desktop starten.

#### 2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort bei der Software des GeneXpert-Instrumentensystems an.

#### 3. Klicken Sie im Fenster des GeneXpert Systems auf **Test erstellen (Create Test)** (GeneXpert Dx) bzw. **Anforderungen (Orders)** und **Test anfordern (Order Test)** (Infinity). Das Fenster „Test erstellen (Create Test)“ erscheint. Siehe Abbildung 3.



**Abbildung 3. Fenster „Test erstellen (Create Test)“ von GeneXpert Dx**

4. Scannen Sie die Patienten-ID (Patient ID) oder geben Sie sie manuell ein (optional). 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)“.
5. Scannen oder tippen Sie die Proben-ID (Sample ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID). Die Proben-ID (Sample ID) ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster „Ergebnisse anzeigen (View Results)“ sowie in allen Berichten. Das Dialogfenster „Kartusche scannen (Scan Cartridge)“ erscheint.
6. Scannen Sie den Strichcode der Xpert HPV-Kartusche ein. Das Fenster „Test erstellen (Create Test)“ erscheint. 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** Wenn sich der Barcode auf der Xpert HPV-Kartusche nicht einscannen lässt, wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche gemäß den Anweisungen in Abschnitt 14. Testwiederholung.

|                 | Name                  | Version |
|-----------------|-----------------------|---------|
| Select Assay    | Xpert HPV 16_18-45    | 1       |
| Select Module   | Xpert HPV HR_16_18-45 | 1       |
|                 | Xpert HPV HR          | 1       |
| Reagent Lot ID* | Xpert HPV 16_18-45    | 1       |

**Abbildung 4. Fenster „Test erstellen (Create Test)“ von GeneXpert Dx mit Dropdown-Menü „Assay auswählen (Select Assay)“**

7. Wählen Sie im Dropdown-Menü **Assay auswählen (Select Assay)** (siehe Abbildung 4) die entsprechende Assay-Definitionsdatei (ADF) für den angeforderten HPV-Test.

Der Xpert HPV Test kann dafür konfiguriert werden, dass standardmäßig eine der drei ADFs nach Wahl des jeweiligen Labors ausgewählt wird. Anfragen aus der Klinik nach einer Reflex-Genotypisierung von HPV 16 oder HPV 18/45 können unter dem HPV-Genotyp-spezifischen Test angefordert oder, wo dies angezeigt ist, im Rahmen eines vollständigen Hochrisiko- und Genotyp-Tests durchgeführt werden.

- Test nur auf Hochrisiko-HPV: Wenn der Test **Xpert HPV HR** ausgewählt wird, erfolgt als Ausgabe ein positives oder negatives Gesamtergebnis für das Vorhandensein eines beliebigen Typs aus der Gruppe der 14 nachweisbaren Hochrisiko-HPV-Typen. Ein Beispiel ist in Abbildung 5 dargestellt.
- Genotypisierungstest für HPV 16, 18/45: Wenn der Test **Xpert HPV 16\_18-45** ausgewählt wird, erfolgt als Ausgabe ein positives oder negatives Ergebnis für:
  - HPV 16 sowie für
  - Genotyp HPV 18 oder HPV 45.

Spezifische Ergebnisse für alle anderen HPV-Typen werden weder erfasst noch angezeigt. Ein Beispiel ist in Abbildung 6 dargestellt.

- Kombiniertes Hochrisiko-HPV- und HPV-Genotypentest: Wenn der Test **Xpert HPV HR\_16\_18-45** ausgewählt wird, erfolgt als Ausgabe ein positives oder negatives Ergebnis für HPV 16, HPV 18/45 sowie für das Vorhandensein eines oder mehrerer der anderen 11 Hochrisikotypen als „Andere HR-HPV (Other HR HPV)“. Ein Beispiel ist in Abbildung 7 dargestellt.

**Anmerkung** Nach Testbeginn wird nur das Testergebnis für den in diesem Schritt ausgewählten Test erfasst. Nicht erfasste Daten lassen sich nicht wiederherstellen.

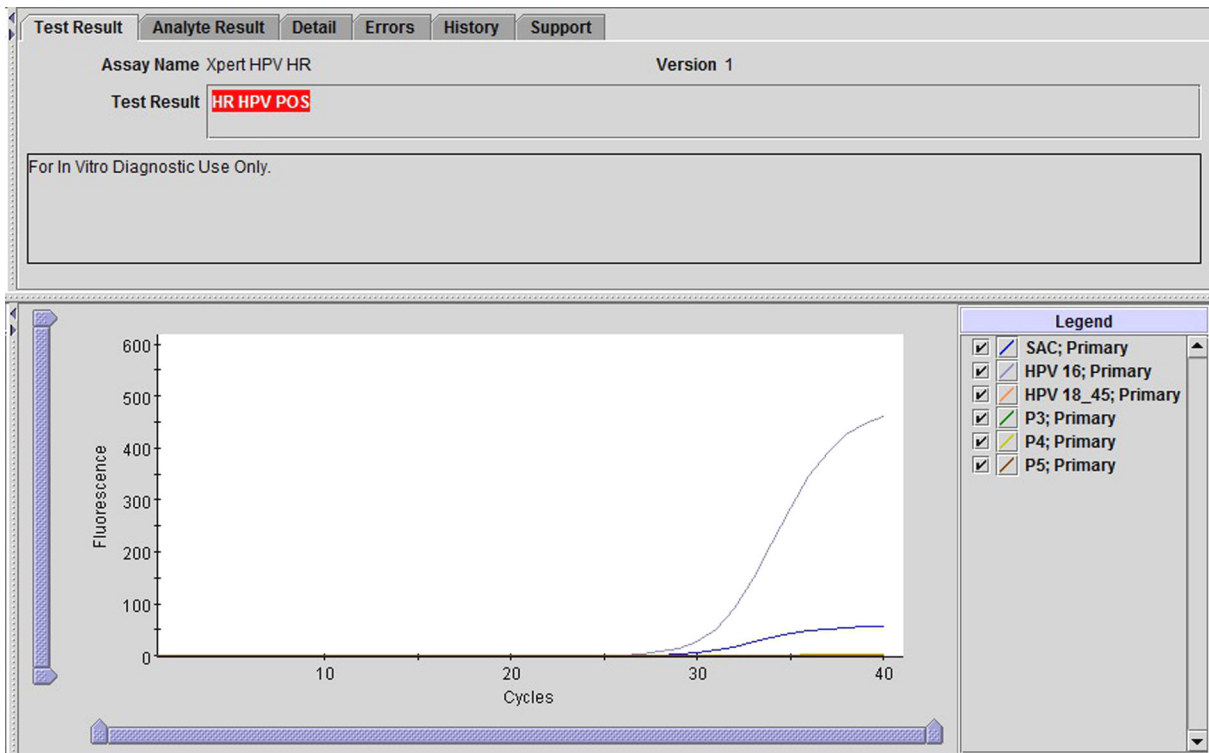


Abbildung 5. HPV-HR positiv

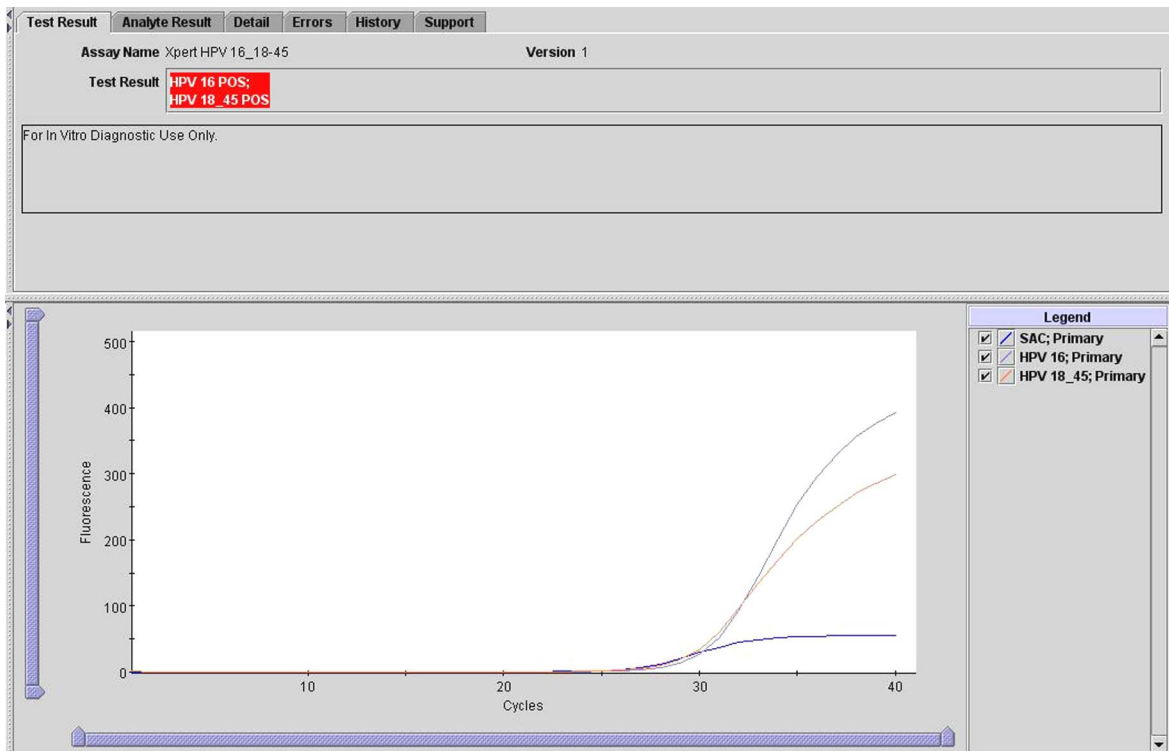


Abbildung 6. HPV-16\_18-45 positiv

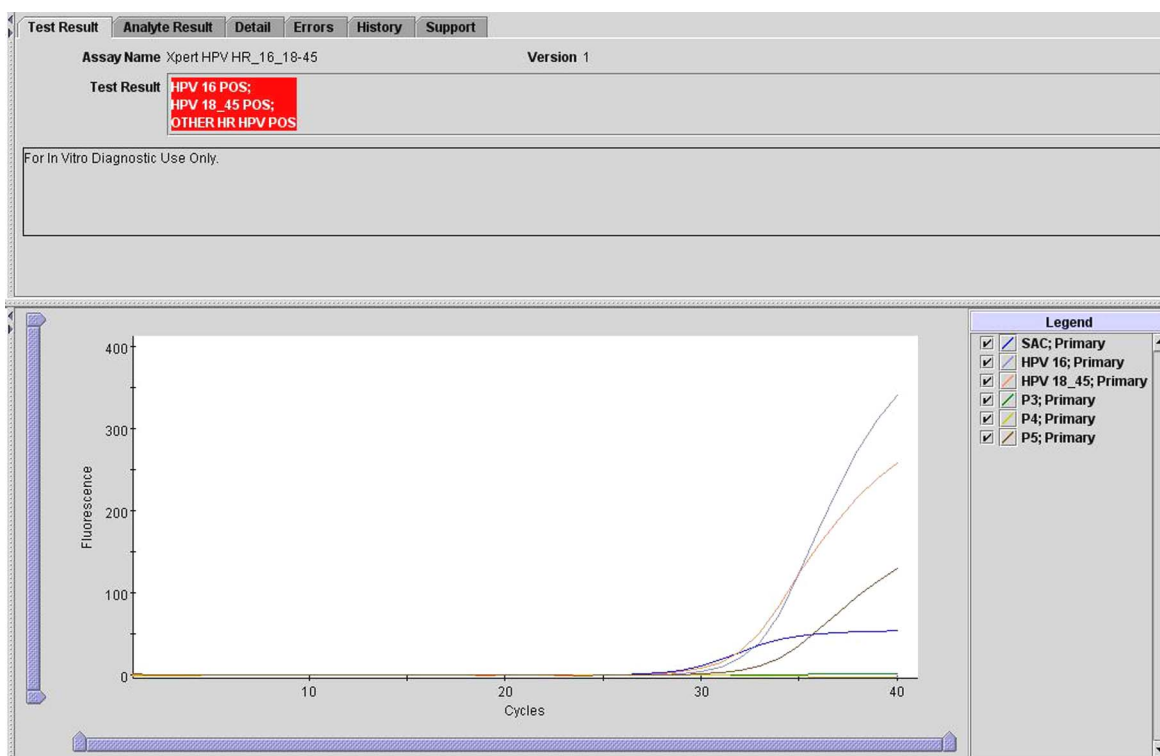


Abbildung 7. HPV-HR\_16\_18-45 positiv

8. Klicken Sie auf **Test starten (Start Test)** (GeneXpert Dx) bzw. **Einreichen (Submit)** (Infinity). Geben Sie Ihr Kennwort ein, falls eine entsprechende Aufforderung angezeigt wird.
  9. Bei Verwendung des GeneXpert Infinity Systems stellen Sie die Kartusche auf das Förderband. Die Kartusche wird automatisch geladen, der Test wird ausgeführt, und die benutzte Kartusche wird in den Abfallbehälter gelegt.
- oder

Bei Verwendung des GeneXpert Dx-Instruments:

- a. Öffnen Sie die Klappe des Instrumentenmoduls mit der grün blinkenden Leuchte und laden Sie die Kartusche.
- b. Schließen Sie die Klappe. Der Test beginnt und die grüne Leuchte hört auf zu blinken. Wenn der Test abgeschlossen ist, erlischt die Leuchte.
- c. Warten Sie ab, bis das System die Klappenverriegelung freigibt. Öffnen Sie anschließend die Modulklappe und entnehmen Sie die Kartusche.
- d. Die benutzten Kartuschen müssen entsprechend den üblichen Praktiken der jeweiligen Einrichtung in geeigneten Proben-Abfallbehältern entsorgt werden.

**Anmerkung** Die Zeit bis zum Ergebnis beträgt etwa 60 Minuten.

## 10 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

Detaillierte Anweisungen zum Anzeigen und Drucken der Ergebnisse finden Sie im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* oder im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*.

## 11 Qualitätskontrolle

Jeder Test enthält eine Sondenprüfungskontrolle (PCC) und eine Probenadäquanzkontrolle (SAC).

- **Sondenprüfungskontrolle (PCC):** Vor Beginn der PCR-Reaktion verifiziert das GeneXpert-Instrument anhand des gemessenen Fluoreszenzsignals von den Sonden die Rehydrierung der Kügelchen, Füllung des Reaktionsbehälters,

Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs. Die PCC hat den Test „bestanden“, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt.

- **Probenadäquanzkontrolle (Sample Adequacy Control, SAC):** Die SAC-Reagenzien weisen das Vorliegen einer einzigen Kopie pro Zelle eines humanen Gens nach und überwachen, ob die Probe humane DNA enthält.
- **Externe Kontrollen:** Externe Kontrollen können ggf. gemäß den Vorschriften lokaler, landes- und bundesweiter Akkreditierungsstellen verwendet werden.

## 12 Interpretation der Ergebnisse

Das GeneXpert-Instrumentensystem interpretiert die Ergebnisse anhand der gemessenen Fluoreszenzsignale und eingebauten Berechnungsalgorithmen. Die Ergebnisse werden auf der Registerkarte „Testergebnis (Test Result)“ im Fenster „Ergebnisse anzeigen (View Results)“ angezeigt. Der Xpert HPV Test gibt Testergebnisse für HPV-Zielsequenzen entsprechend den in Tabelle 1 dargestellten Ergebnissen und Interpretationen aus.

**Anmerkung** Nach Testbeginn werden nur die Testergebnisse für den ausgewählten Test erfasst.

**Tabelle 1. Ergebnisse und Interpretationen des Xpert HPV Tests**

| Ergebnis  | Interpretation  |
|---|---|
| <b>HR-HPV POS (HR HPV POS)</b><br>Siehe Abbildung 9.                                | Der Nachweis von Hochrisiko-HPV-DNA ist positiv. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Hochrisiko-HPV-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf.</li> <li>• SAC: Keine Angabe. Die SAC wird ignoriert, da die Amplifikation der HPV-Zielsequenz mit dieser Kontrolle konkurrieren kann.</li> <li>• PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.</li> </ul>  |
| <b>HPV 16 POS</b><br>Siehe Abbildung 11, Abbildung 13 und Abbildung 16.             | Der Nachweis von HPV-16-DNA ist positiv. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die HPV-16-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf.</li> <li>• SAC: Keine Angabe. Die SAC wird ignoriert, da die Amplifikation der HPV-Zielsequenz mit dieser Kontrolle konkurrieren kann.</li> <li>• PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.</li> </ul>  |
| <b>HPV 18_45 POS</b><br>Siehe Abbildung 14 und Abbildung 16.                        | Der Nachweis von HPV-18_45-DNA ist positiv. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die HPV-18/45-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf.</li> <li>• SAC: Keine Angabe. Die SAC wird ignoriert, da die Amplifikation der HPV-Zielsequenz mit dieser Kontrolle konkurrieren kann.</li> <li>• PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.</li> </ul>  |
| <b>ANDERE HR-HPV POS (OTHER HR HPV POS)</b><br>Siehe Abbildung 15 und Abbildung 16. | Der Nachweis von anderer Hochrisiko-HPV-DNA ist positiv. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die anderen Hochrisiko-HPV-DNA-Zielsequenzen weisen einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf.</li> <li>• SAC: Keine Angabe. Die SAC wird ignoriert, da die Amplifikation der anderen Hochrisiko-HPV-Zielsequenzen mit dieser Kontrolle konkurrieren kann.</li> <li>• PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.</li> </ul>                              |
| <b>HR-HPV NEG (HR HPV NEG)</b><br>Siehe Abbildung 8.                                | Hochrisiko-HPV-DNA liegt unterhalb der Nachweisgrenze. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Hochrisiko-HPV-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert außerhalb des gültigen Bereichs und/oder einen Fluoreszenzendpunkt unterhalb des eingestellten Minimums auf.</li> <li>• SAC: BEST. (PASS); die PCR-Amplifikation der SAC-Zielsequenz ergibt einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums.</li> <li>• PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.</li> </ul> |

| Ergebnis   | Interpretation  |
|--|---|
| <b>HPV 16 NEG</b><br>Siehe Abbildung 10, Abbildung 12, Abbildung 14 und Abbildung 15.                  | HPV-16-DNA liegt unterhalb der Nachweisgrenze. <ul style="list-style-type: none"> <li>Die HPV-16-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert außerhalb des gültigen Bereichs und/oder einen Fluoreszenzendpunkt unterhalb des eingestellten Minimums auf.</li> <li>SAC: BEST. (PASS); die PCR-Amplifikation der SAC-Zielsequenz ergibt einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums.</li> <li>PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.</li> </ul>                                   |
| <b>HPV 18_45 NEG</b><br>Siehe Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12, Abbildung 13 und Abbildung 15. | HPV-18/45-DNA liegt unterhalb der Nachweisgrenze. <ul style="list-style-type: none"> <li>Die HPV-18/45-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert außerhalb des gültigen Bereichs und/oder einen Fluoreszenzendpunkt unterhalb des eingestellten Minimums auf.</li> <li>SAC: BEST. (PASS); die PCR-Amplifikation der SAC-Zielsequenz ergibt einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums.</li> <li>PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.</li> </ul>                             |
| <b>ANDERE HR--HPV NEG (OTHER HR HPV NEG)</b><br>Siehe Abbildung 12, Abbildung 13 und Abbildung 14.     | Andere Hochrisiko-HPV-DNA liegt unterhalb der Nachweisgrenze. <ul style="list-style-type: none"> <li>Die anderen Hochrisiko-HPV-DNA-Zielsequenzen weisen einen Ct-Wert außerhalb des gültigen Bereichs und/oder einen Fluoreszenzendpunkt unterhalb des eingestellten Minimums auf.</li> <li>SAC: BEST. (PASS); die PCR-Amplifikation der SAC-Zielsequenz ergibt einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums.</li> <li>PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.</li> </ul> |
| <b>UNGÜLTIG (INVALID)</b><br>Siehe Abbildung 17.   | Vorliegen oder Abwesenheit der DNA-Zielsequenz für HPV ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 14. Testwiederholung. <ul style="list-style-type: none"> <li>SAC: DEFEKT (FAIL); die SAC weist einen Ct-Wert außerhalb des gültigen Bereichs und/oder einen Fluoreszenzendpunkt unterhalb des eingestellten Minimums auf.</li> <li>PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.</li> </ul>  |
| <b>FEHLER (ERROR)</b>  | Vorliegen oder Abwesenheit der DNA-Zielsequenz für HPV ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 14. Testwiederholung. <ul style="list-style-type: none"> <li>SAC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</li> <li>PCC: DEFEKT (FAIL)*; ein oder alle Sondenprüfungsergebnisse waren nicht erfolgreich.</li> </ul> * Wenn die Sondenprüfung bestanden wurde, wurde der Fehler durch Überschreiten des maximalen Druckgrenzwerts oder den Ausfall einer Systemkomponente verursacht.  |
| <b>KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</b>   | Vorliegen oder Abwesenheit der DNA-Zielsequenz für HPV ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 14. Testwiederholung. <b>KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</b> bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Zum Beispiel hat der Benutzer einen laufenden Test abgebrochen oder es ist zu einem Stromausfall gekommen. <ul style="list-style-type: none"> <li>HPV: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</li> <li>SAC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</li> <li>PCC: KA (NA) (Keine Angabe)</li> </ul>  |

**Anmerkung**

Die in diesem Abschnitt abgebildeten Bildschirme zeigen Beispiele für die drei Tests. Bei Abbildung 8 und Abbildung 9 wird der Xpert HPV HR, bei Abbildung 10 und Abbildung 11 der Xpert HPV 16\_18-45 und bei Abbildung 12 bis einschließlich Abbildung 14 der Xpert HPV HR\_16\_18-45 aus dem Dropdown-Menü verwendet. (Siehe Abschnitt 9.2. Testbeginn und eine Darstellung des Dropdown-Menüs in Abbildung 4).

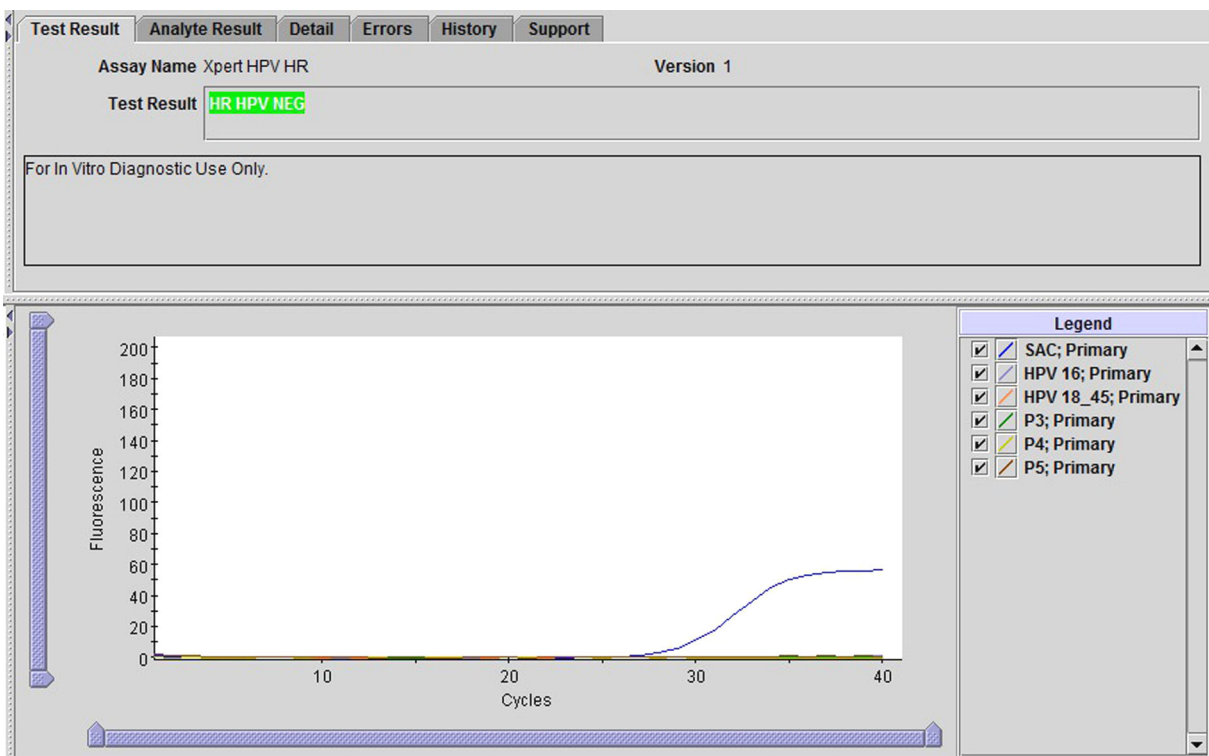


Abbildung 8. Hochrisiko-HPV negativ (Ergebnis mit dem Xpert HPV HR)

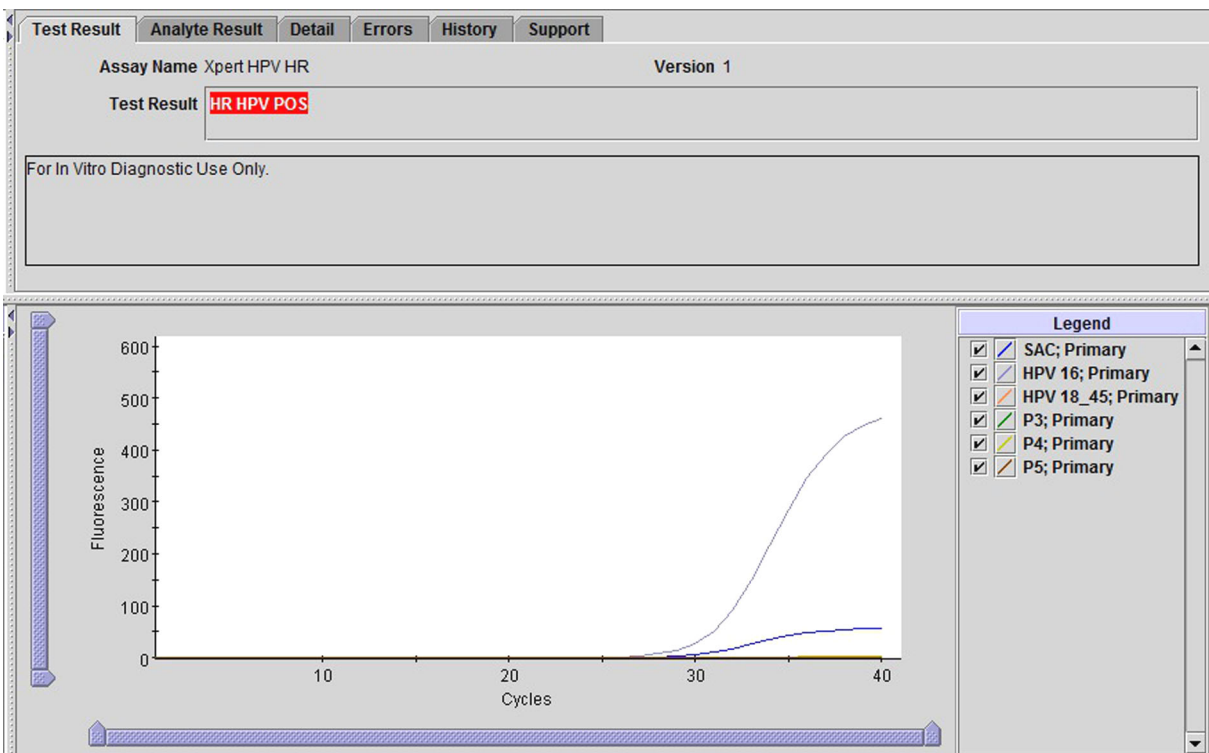


Abbildung 9. Hochrisiko-HPV positiv (Ergebnis mit dem Xpert HPV HR)

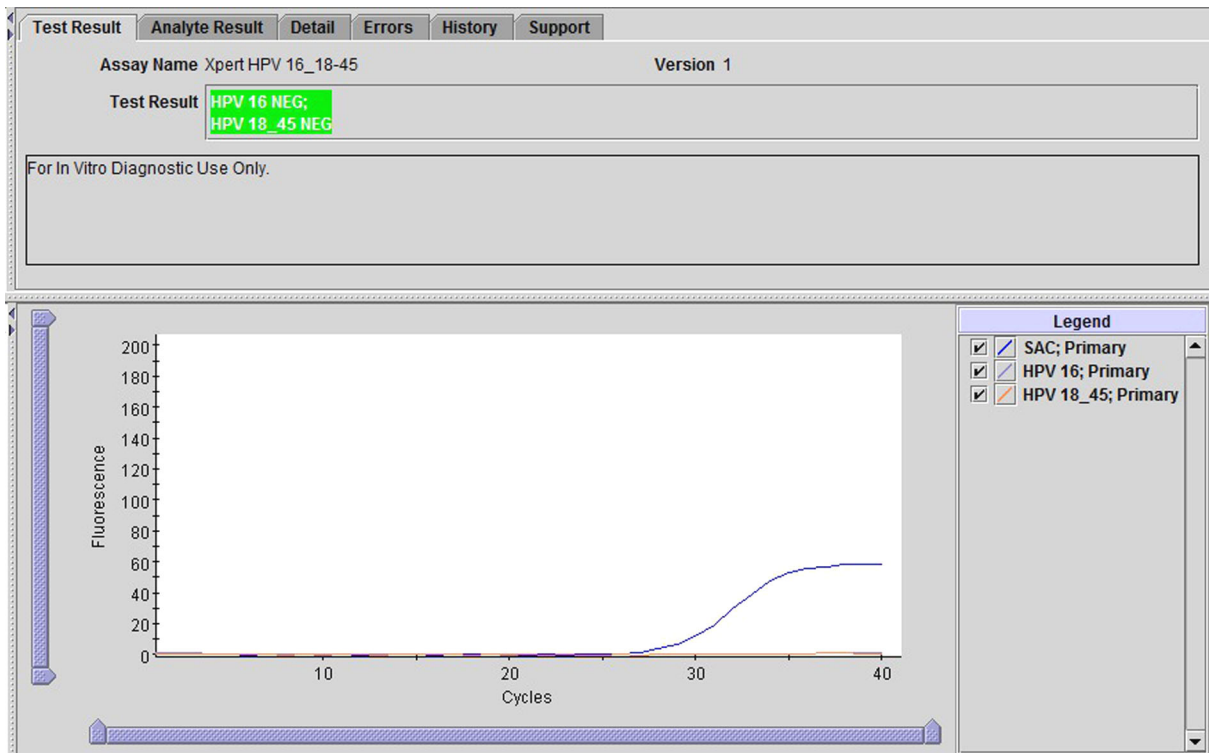


Abbildung 10. HPV 16 negativ; HPV 18-45 negativ (Ergebnis mit dem Xpert HPV 16\_18-45)

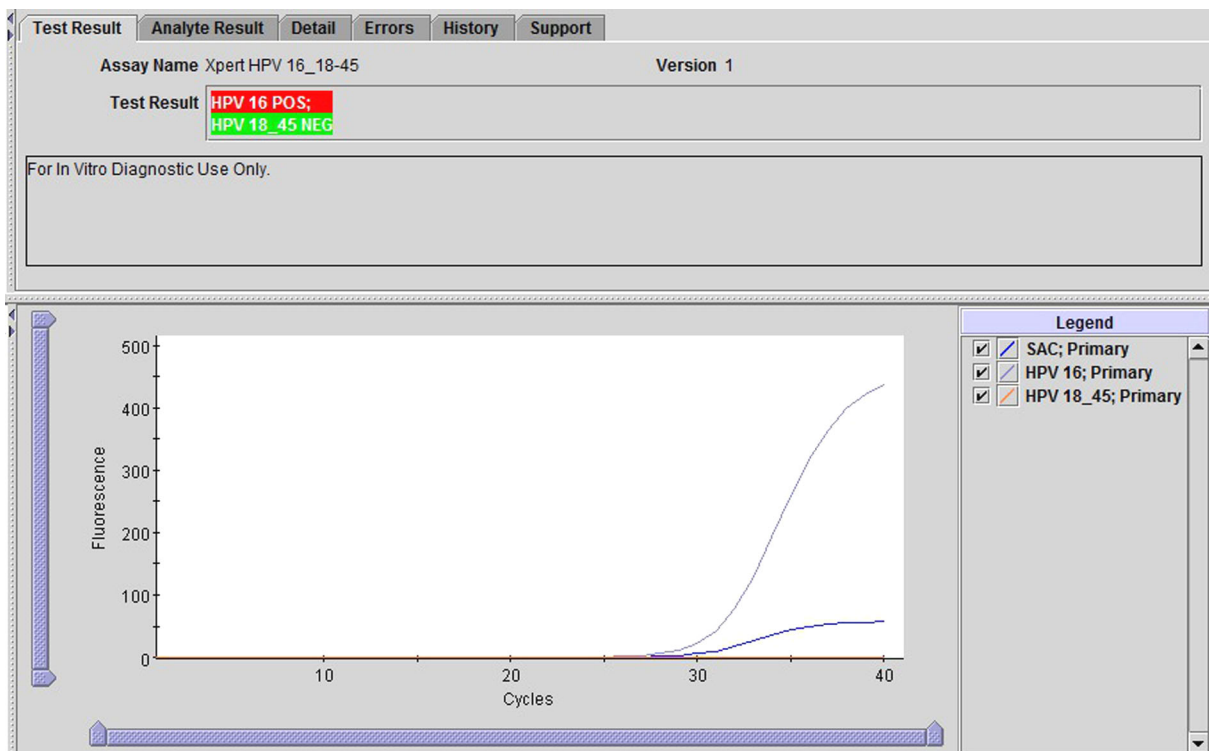


Abbildung 11. HPV 16 positiv; HPV 18-45 negativ (Ergebnis mit dem Xpert HPV 16\_18-45)



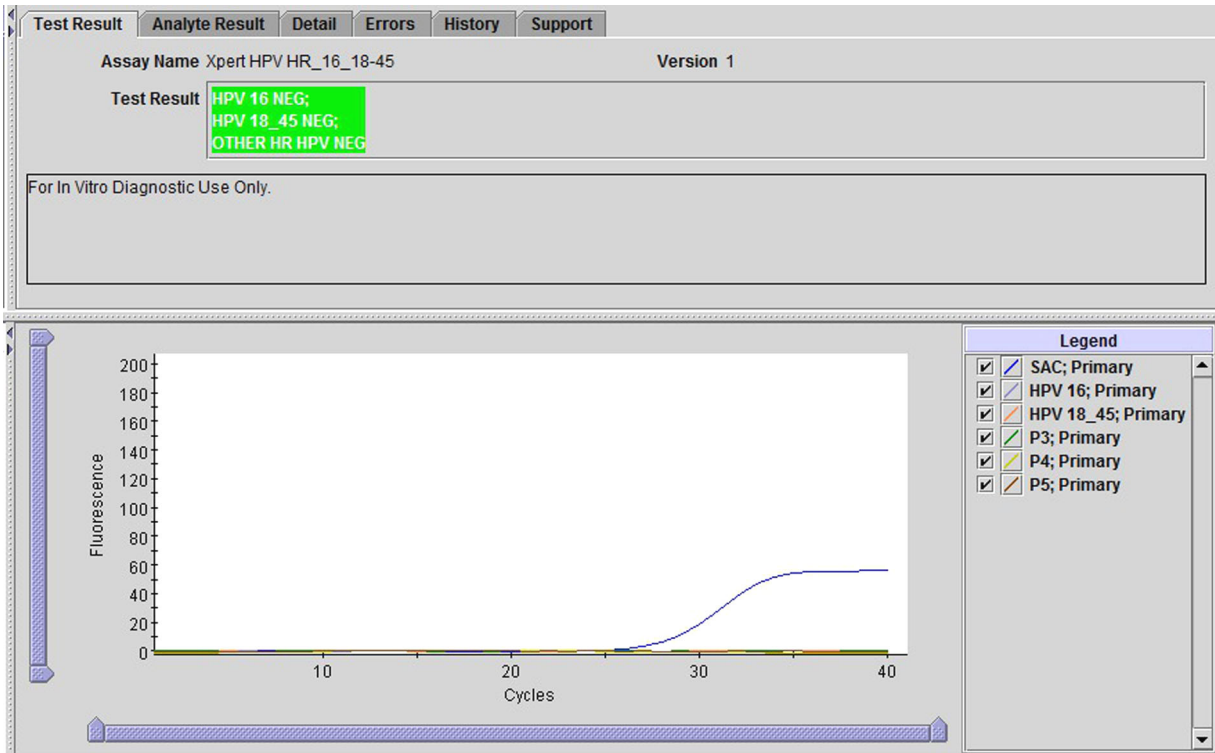


Abbildung 12. HPV 16 negativ; HPV 18-45 negativ; andere Hochrisiko-HPV-Typen negativ (Ergebnis mit dem Xpert HPV HR\_16\_18-45)

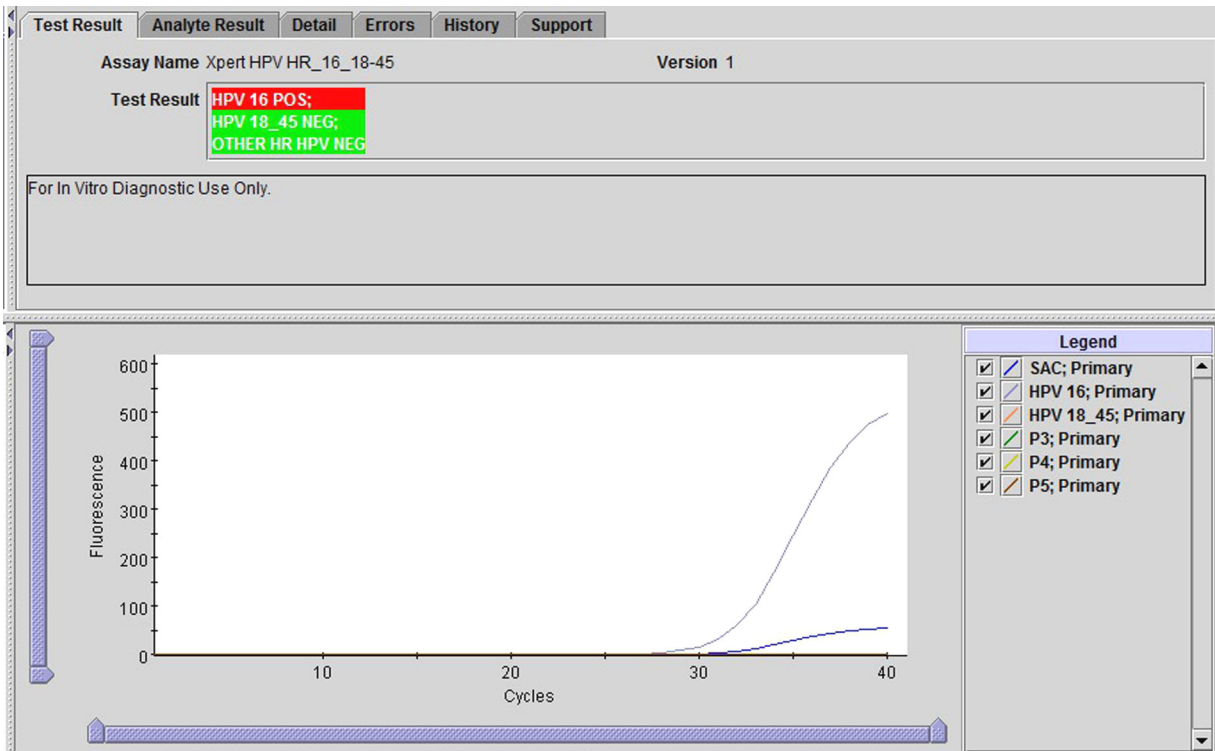


Abbildung 13. HPV 16 positiv; HPV 18-45 negativ; andere Hochrisiko-HPV-Typen negativ (Ergebnis mit dem Xpert HPV HR\_16\_18-45)



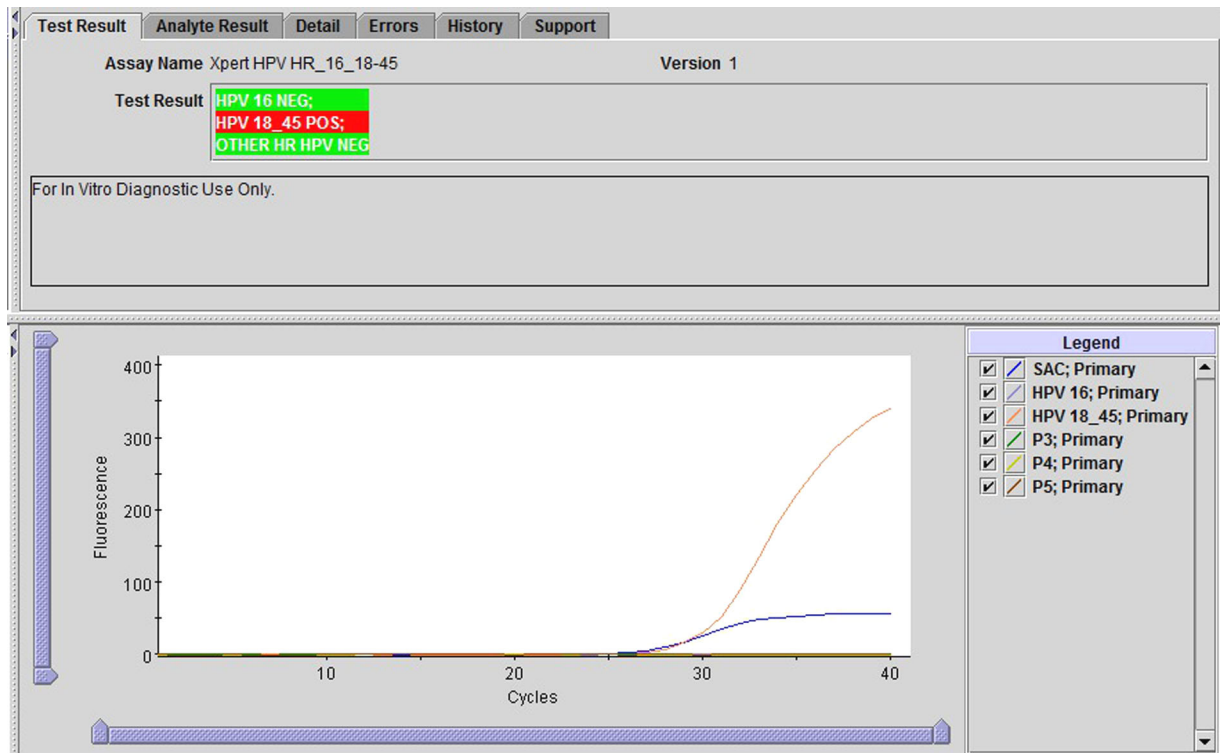


Abbildung 14. HPV 16 negativ; HPV 18-45 positiv; andere Hochrisiko-HPV-Typen negativ (Ergebnis mit dem Xpert HPV HR\_16\_18-45)

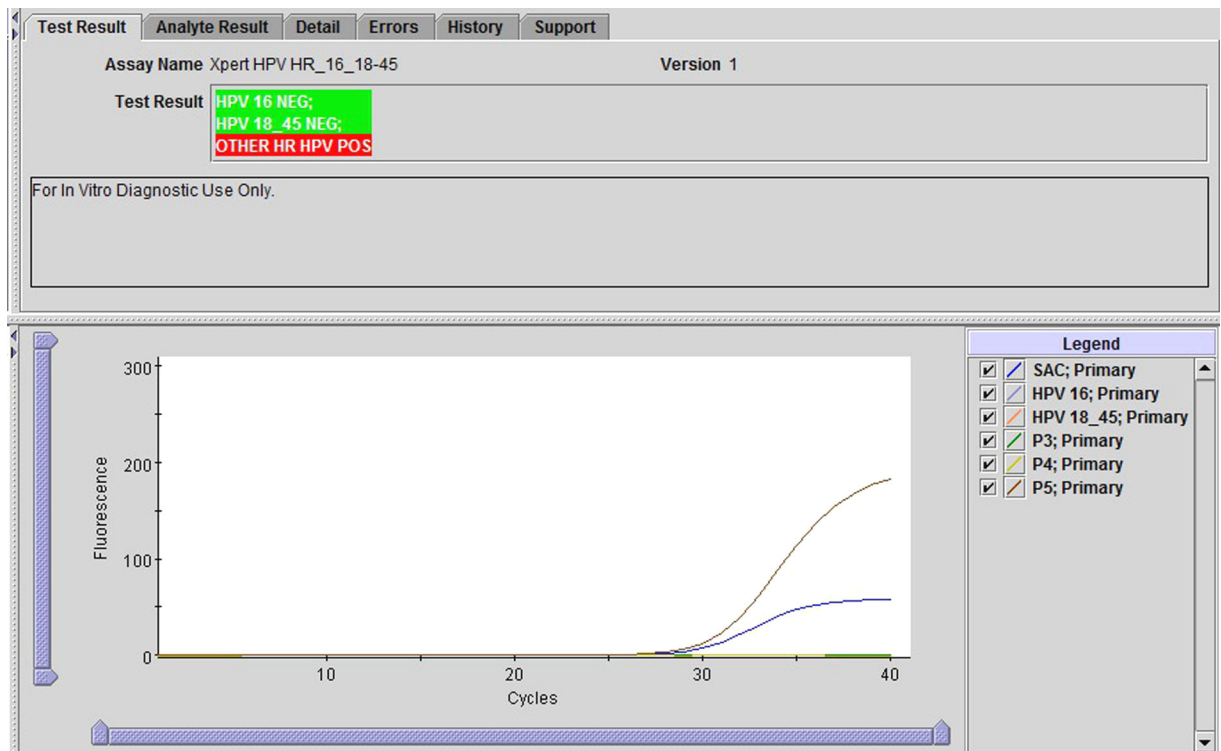


Abbildung 15. HPV 16 negativ; HPV 18-45 negativ; andere Hochrisiko-HPV-Typen positiv (Ergebnis mit dem Xpert HPV HR\_16\_18-45)

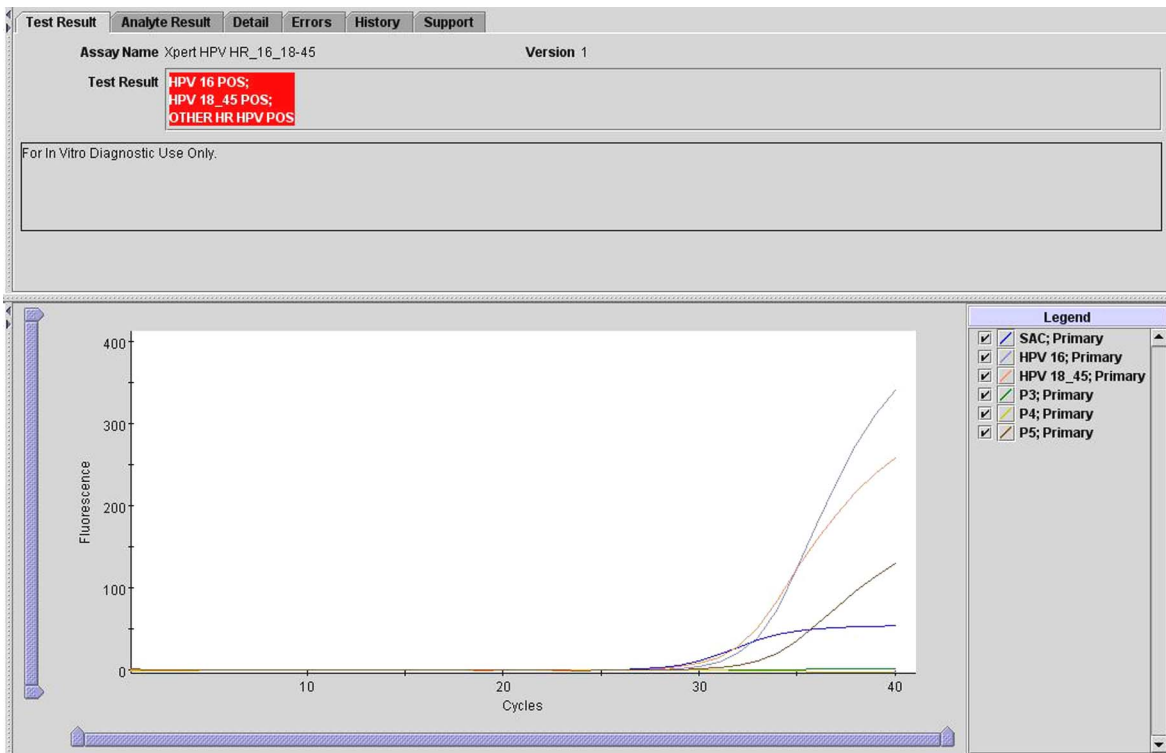


Abbildung 16. HPV 16 positiv, HPV 18-45 positiv; andere Hochrisiko-HPV-Typen positiv (Ergebnis mit dem Xpert HPV HR\_16\_18-45)

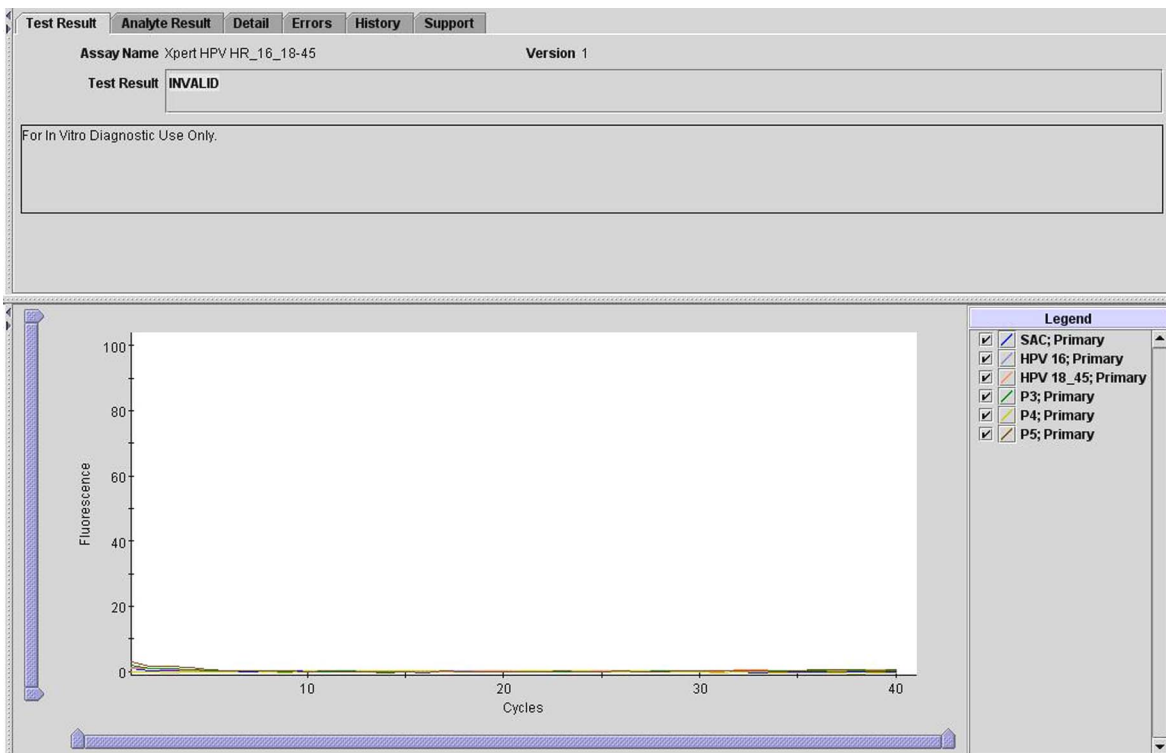


Abbildung 17. HPV HR\_16\_18-45 ungültig (Ergebnis mit dem Xpert HPV HR\_16\_18-45)

## 13 Gründe für eine Testwiederholung

Falls es zu einem der nachstehend genannten Testergebnisse kommt, ist der Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 14. Testwiederholung zu wiederholen.

- Das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** weist darauf hin, dass die SAC fehlgeschlagen ist, die Probe nicht sachgemäß bearbeitet, die PCR gehemmt oder nicht genügend Probenmaterial eingesetzt wurde.
- Das Ergebnis **FEHLER (ERROR)** bedeutet, dass der Test abgebrochen wurde. Mögliche Ursachen: unsachgemäße Füllung des Reaktionsbehälters, Problem mit der Unversehrtheit einer Reagenziensonde, Überschreitung von Druckgrenzwerten, fehlgeschlagene Sondenprüfung oder Fehler bei der Ventilpositionierung.
- **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.

## 14 Testwiederholung

- Wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche (die Kartusche darf nicht wiederverwendet werden). Siehe Abschnitt 9. Verfahren.
- Die verbliebene Probe beschaffen.
- Ist die Menge der verbliebenen Probe nicht ausreichend oder gibt der Wiederholungstest weiterhin das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)**, **FEHLER (ERROR)** oder **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** aus, entnehmen Sie eine neue Probe und wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche.

## 15 Einschränkungen

- Da der Nachweis von HPV von der in der Probe enthaltenen DNA abhängt, ist die sachgemäße Entnahme, Handhabung und Aufbewahrung der Proben zur Erzielung verlässlicher Ergebnisse unverzichtbar.
- Der Xpert HPV Test wurde nur mit zervikalen Proben, die mithilfe einer besenartigen Abstrichbürste oder einer Kombination aus Endozervikalbürste und Spatel in PreservCyt-Lösung entnommen wurden, validiert.
- Fehlerhafte Testergebnisse können bei unsachgemäßer Probenentnahme, technischen Fehlern oder Probenverwechslung ausgegeben werden oder weil die Anzahl der Kopien von HPV-DNA unter der Nachweisgrenze des Tests liegt.
- Der Xpert HPV Test wurde nur mit den in dieser Packungsbeilage beschriebenen Vorgehensweisen validiert. Änderungen an diesen Vorgehensweisen können die Leistung des Tests beeinträchtigen.
- Bei Vorliegen der folgenden Substanzen kann es zu einer Störung des Assays kommen: Vollblut ( $\geq 0,25$  Vol.-%), periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC) ( $\geq 1 \times 10^6$  Zellen/ml), *Candida albicans* ( $\geq 1 \times 10^8$  Zellen/ml), Vagisil Salbe gegen Juckreiz ( $\geq 0,25$  Gew.-%) oder Vagi Gard Feuchtigkeitsgel ( $\geq 0,5$  Gew.-%).
- Zähle Scheidensalben ( $> 0,25$  Gew.-%) können zu einem druckbedingten Abbruch führen.
- Die Auswirkungen anderer möglicher Variablen wie Scheidenausfluss, Verwendung von Tampons oder Scheidenspülung sowie Variablen bei der Probenentnahme wurden bisher nicht untersucht.
- Der Xpert HPV Test liefert qualitative Ergebnisse. Von der Größe des Ct-Werts kann nicht auf die Anzahl von Zellen in einer infizierten Probe geschlossen werden.
- Die Leistung des Xpert HPV Tests wurde nicht bei Patientinnen im Alter von unter 18 Jahren bewertet.
- Die Leistung des Xpert HPV Tests wurde nicht bei Frauen nach einer Hysterektomie bewertet.
- Der Xpert HPV Test wurde nicht für die Verwendung mit von einem Arzt oder von der Patientin selbst entnommenen Scheidenabstrichen validiert.
- Der Xpert HPV Test wurde nicht bei Patientinnen bewertet, die aktuell mit antimikrobiellen Wirkstoffen gegen Infektionen wie Chlamydien und Gonorrhö behandelt wurden.
- Wie bei vielen Diagnostiktests sollten die Ergebnisse des Xpert HPV Tests in Zusammenschau mit anderen, dem Arzt zur Verfügung stehenden Labor- und klinischen Daten interpretiert werden.
- Die Leistung des Xpert HPV Tests wurde nicht bei gegen HPV geimpften Personen bewertet.
- Die Leistung des Xpert HPV Tests wurde nicht in Fällen mit Verdacht auf sexuellen Missbrauch bewertet.
- Die Prävalenz der HPV-Infektion in einer Population kann sich auf die Leistung auswirken.
- Proben, die weniger als 1 ml PreservCyt-Lösung enthalten, gelten als für den Xpert HPV Test nicht ausreichend.
- Die Leistung des Xpert HPV Tests wurde nicht bei zervikalen Proben untersucht, die mit einem anderen Gerät als dem ThinPrep 2000 Prozessor für die zytologische Auswertung aufgearbeitet wurden.
- Ein negatives Ergebnis mit dem Xpert HPV Test schließt die Möglichkeit von zytologischen Abnormalitäten oder eines zukünftigen bzw. zugrunde liegenden CIN2, CIN3 oder Karzinoms nicht aus.

- Der Xpert HPV Test weist virale E6/E7-DNA der Hochrisiko-HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 nach. Dieser Test weist keine E6/E7-DNA von HPV-Typen mit niedrigem Risiko (z. B. 6, 11, 42, 43, 44) nach, da sich im Kontext des Screenings auf Zervixkarzinome kein klinischer Nutzen aus der Beurteilung des Vorhandenseins von Niedrigrisiko-HPV-Typen ergibt.
- Der Nachweis der Hochrisiko-HPV-DNA hängt von der Anzahl der in der Probe enthaltenen Kopien ab und kann durch die Methode der Probenentnahme, mit der Patientin zusammenhängende Faktoren, das Stadium der Infektion und das Vorhandensein von Störsubstanzen beeinträchtigt werden.
- Die Verwendung des Xpert HPV Tests muss auf entsprechend geschultes Personal beschränkt bleiben.
- Bei diesem Test sind falsch positive oder falsch negative Ergebnisse möglich.
- Mutationen oder Polymorphismen in Primer oder Sonden bindenden Regionen können den Nachweis der HPV-Zieltypen beeinträchtigen und zu einem falsch negativen Ergebnis führen.

## 16 Klinische Leistungsfähigkeit

Die klinische Leistungsfähigkeit des Xpert HPV Tests wurde in einer zweistufigen, multizentrischen (sieben Zentren in den USA), prospektiven Studie beurteilt, in die Frauen aller Altersgruppen aufgenommen wurden, die aufgrund von einem oder mehreren anomalen früheren Ergebnissen beim Pap-Abstrich, einem anomalen Ergebnis beim Pap-Abstrich zusammen mit einem positiven Ergebnis mit einem Hochrisiko-HPV-Test oder einem sonstigen klinischen Verdacht auf Zervixkarzinom zu einer kolposkopischen Untersuchung überwiesen wurden. Von jeder Teilnehmerin wurden zum Zeitpunkt der Kolposkopie zwei ThinPrep-Proben (Probe A und Probe B) entnommen, um eine zytologische Auswertung sowie Vergleichstests mit dem Xpert HPV Test und zwei Hochrisiko-HPV-Tests mit FDA-Zulassung zu ermöglichen. Die Analysen mit diesen Vergleichsmethoden wurden entsprechend den jeweiligen US-IVD-Packungsbeilagen durchgeführt. Probe A wurde für die zytologische Auswertung und die anschließende Analyse mit dem Xpert HPV Test verarbeitet. Probe B war für die HPV-Analyse mit den HPV-Vergleichstests und dem Xpert HPV Test reserviert. Beide Proben wurden entsprechend der ThinPrep-Packungsbeilage mit einer Kombination aus Endozervikalbürste und Spatel entnommen. Von jeder Teilnehmerin wurden mindestens zwei zervikale Stanzbiopsate sowie in Fällen mit unbefriedigender kolposkopischer Bewertung aufgrund schlechter Sichtbarkeit der Transformationszone eine ECC (endozervikale Kürettage) entnommen. Die pathologische Untersuchung der Biopsate und ECC-Proben erfolgte aus Gründen des Versorgungsstandards/der Behandlung der Patientin zunächst lokal und anschließend retrospektiv und verblindet durch ein Gremium aus drei erfahrenen Pathologen, die im Konsens zu einem endgültigen Zervixpathologiestatus kamen. Im Stadium I der Studienaufnahme wurden 144 Teilnehmerinnen (Altersspanne: 20–70 Jahre) mit 31 Fällen  $\geq$ CIN2 aufgenommen. Anhand der Daten aus Stadium I wurde mittels Grenzwertoptimierung ein Satz klinische Grenzwerte für den Test relativ zu den Krankheitsendpunkten  $\geq$ CIN2 und  $\geq$ CIN3 geschätzt. Im Stadium II der Studienaufnahme wurden 564 Teilnehmerinnen (Altersspanne: 18–75 Jahre) mit 111 Fällen  $\geq$ CIN2 aufgenommen. Anhand der Daten aus Stadium II wurden die klinischen Grenzwerte relativ zu den Krankheitsendpunkten  $\geq$ CIN2 und  $\geq$ CIN3 mittels Grenzwertoptimierung verfeinert. Es wurde retrospektiv eine Homogenitätsanalyse durchgeführt, um die Poolfähigkeit der Ergebnisse aus Stadium I und Stadium II zu bestätigen; dabei ergab sich, dass die Ergebnisse über mehrere Populations- und Probenparameter hinweg poolbar waren.

Klinische Sensitivität und Spezifität des Xpert HPV Tests, der Vergleichsmethode 1 und der Vergleichsmethode 2 im Datensatz des Stadiums II relativ zum Krankheitsstatus  $\geq$ CIN2 sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2. Klinische Leistungsfähigkeit relativ zum Krankheitsstatus  $\geq$ CIN2<sup>a</sup>**

|                                   | Xpert HPV Test<br>(Probe A) <sup>b</sup> | Xpert HPV Test<br>(Probe B) <sup>c</sup> | Vergleichsmethode 1 <sup>d</sup>       | Vergleichsmethode 2 <sup>e</sup>       |
|-----------------------------------|--|--|--|--|
| <b>Sensitivität</b>               | (99/109)<br>90,8 %<br>(83,8 %–95,5 %)    | (100/110)<br>90,9 %<br>(83,9 %–95,6 %)   | (103/111)<br>92,8 %<br>(86,3 %–96,8 %) | (96/111)<br>86,5 %<br>(78,7 %–92,2 %)  |
| <b>Spezifität</b>                 | (182/429)<br>42,4 %<br>(37,7 %–47,3 %)   | (194/446)<br>43,5 %<br>(38,8 %–48,2 %)   | (178/453)<br>39,3 %<br>(34,8 %–44,0 %) | (212/451)<br>47,0 %<br>(42,3 %–51,7 %) |
| <b>Positiver prädiktiver Wert</b> | (99/346)<br>28,6 %<br>(23,8 %–33,7 %)    | (100/352)<br>28,4 %<br>(23,8 %–33,4 %)   | (103/378)<br>27,2 %<br>(22,8 %–32,0 %) | (96/335)<br>28,7 %<br>(23,9 %–33,8 %)  |

|                                   | Xpert HPV Test<br>(Probe A) <sup>b</sup> | Xpert HPV Test<br>(Probe B) <sup>c</sup> | Vergleichsmethode 1 <sup>d</sup>       | Vergleichsmethode 2 <sup>e</sup>       |
|-----------------------------------|--|--|--|--|
| <b>Negativer prädiktiver Wert</b> | (182/192)<br>94,8 %<br>(90,6 %–97,5 %)   | (194/204)<br>95,1 %<br>(91,2 %–97,6 %)   | (178/186)<br>95,7 %<br>(91,7 %–98,1 %) | (212/227)<br>93,4 %<br>(89,3 %–96,3 %) |

a Punktschätzungen wie angegeben. Die Konfidenzintervalle sind 95%-KI nach dem exakten Chi-Quadrat-Test.

b n = 538. Bei neun Proben keine ausreichende Probenmenge für den Xpert-Test; 17 Proben im ersten Test und Wiederholungstest unbestimmt.

c n = 556. Acht Proben im ersten Test und Wiederholungstest unbestimmt.

d n = 564.

e n = 562. Zwei Proben im ersten Test und Wiederholungstest unbestimmt.

Klinische Sensitivität und Spezifität des Xpert HPV Tests, der Vergleichsmethode 1 und der Vergleichsmethode 2 im Datensatz des Stadiums II relativ zum Krankheitsstatus  $\geq$ CIN3 sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3. Klinische Leistungsfähigkeit relativ zum Krankheitsstatus  $\geq$ CIN3<sup>a</sup>**

|                                   | Xpert HPV Test<br>(Probe A) <sup>b</sup> | Xpert HPV Test<br>(Probe B) <sup>c</sup> | Vergleichsmethode<br>1 <sup>d</sup>    | Vergleichsmethode<br>2 <sup>e</sup>    |
|-----------------------------------|--|--|--|--|
| <b>Sensitivität</b>               | (68/72)<br>94,4 %<br>(86,4 %–98,5 %)     | (69/73)<br>94,5 %<br>(86,6 %–98,5 %)     | (71/74)<br>95,9 %<br>(88,6 %–99,2 %)   | (64/74)<br>86,5 %<br>(76,5 %–93,3 %)   |
| <b>Spezifität</b>                 | (187/465)<br>40,2 %<br>(35,7 %–44,8 %)   | (199/482)<br>41,3 %<br>(39,6 %–45,8 %)   | (182/489)<br>37,2 %<br>(32,9 %–41,7 %) | (216/487)<br>44,4 %<br>(39,9 %–48,9 %) |
| <b>Positiver prädiktiver Wert</b> | (68/346)<br>19,7 %<br>(15,6 %–24,2 %)    | (69/352)<br>19,6 %<br>(15,6 %–24,1 %)    | (71/378)<br>18,8 %<br>(15,0 %–23,1 %)  | (64/335)<br>19,1 %<br>(15,0 %–23,7 %)  |
| <b>Negativer prädiktiver Wert</b> | (187/191)<br>97,9 %<br>(94,7 %–99,4 %)   | (199/203)<br>98,0 %<br>(95,0 %–99,5 %)   | (182/185)<br>98,4 %<br>(95,3 %–99,7 %) | (216/226)<br>95,6 %<br>(92,0 %–97,9 %) |

a Punktschätzungen wie angegeben. Die Konfidenzintervalle sind 95%-KI nach dem exakten Chi-Quadrat-Test.

b n = 537. Bei neun Proben keine ausreichende Probenmenge für den Xpert-Test; 17 Proben im ersten Test und Wiederholungstest unbestimmt; bei einer Probe wurde kein Konsens bezüglich des Status CIN2 oder CIN3 erzielt.

c n = 555. Acht Proben im ersten Test und Wiederholungstest unbestimmt; bei einer Probe wurde kein Konsens bezüglich des Status CIN2 oder CIN3 erzielt.

d n = 563. Bei einer Probe wurde kein Konsens bezüglich des Status CIN2 oder CIN3 erzielt.

e n = 561. Zwei Proben im ersten Test und Wiederholungstest unbestimmt; bei einer Probe wurde kein Konsens bezüglich des Status CIN2 oder CIN3 erzielt.

Eine Beurteilung der analytischen Übereinstimmung im Datensatz des Stadiums II ergab eine Gesamtübereinstimmung des Xpert HPV Tests mit sich selbst (Probe A gegenüber Probe B; n = 533 gepaarte Vergleiche) von 94,6 % (95%-KI 92,3–96,3; Kappa-Statistik 0,88). Die Gesamtübereinstimmung des Xpert HPV Tests (Probe B) mit der Vergleichsmethode 1 (n = 556 gepaarte Vergleiche) betrug 92,4 % (95%-KI 89,9–94,5; Kappa-Statistik 0,83). Die Gesamtübereinstimmung des Xpert HPV Tests (Probe B) mit der Vergleichsmethode 2 (n = 554 gepaarte Vergleiche) betrug 87,4 % (95%-KI 84,3–90,0; Kappa-Statistik 0,73).

Die klinische Leistungsfähigkeit des Xpert HPV Tests für die Pap-Test-Proben A und B, sortiert nach Altersgruppen, wurde sowohl für den Krankheitsstatus  $\geq$ CIN2 als auch  $\geq$ CIN3 ermittelt. Die klinische Leistungsfähigkeit relativ zum Krankheitsstatus  $\geq$ CIN2 geht aus Tabelle 4 hervor und die klinische Leistungsfähigkeit relativ zum Krankheitsstatus  $\geq$ CIN3 aus Tabelle 5.

**Tabelle 4. Leistungsfähigkeit des Xpert HPV Tests gegenüber Krankheitsstatus  $\geq$ CIN2, nach Altersgruppen**

| Altersgruppe | Pap A                 |                       | Pap B                 |                       |
|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|              | Sensitivität (95%-KI) | Spezifität (95%-KI)   | Sensitivität (95%-KI) | Spezifität (95%-KI)   |
| 20–29        | 95,7 %<br>(85,5–99,5) | 25,8 %<br>(19,1–33,4) | 95,7 %<br>(85,5–99,5) | 32,1 %<br>(24,9–39,9) |
| 30–39        | 91,7 %<br>(77,5–98,2) | 46,4 %<br>(38,3–54,6) | 94,6 %<br>(81,8–99,3) | 44,3 %<br>(36,4–52,4) |
| 40–49        | 88,9 %<br>(65,3–98,6) | 44,8 %<br>(32,6–57,4) | 88,9 %<br>(65,3–98,6) | 45,8 %<br>(34,0–58,0) |
| 50–59        | 71,4 %<br>(29,0–96,3) | 62,8 %<br>(46,7–77,0) | 71,4 %<br>(29,0–96,3) | 64,4 %<br>(48,8–78,1) |
| $\geq$ 60    | 100 %<br>(2,5–100)    | 33,3 %<br>(9,9–65,1)  | 100 %<br>(2,5–100)    | 30,8 %<br>(9,1–61,4)  |

**Tabelle 5. Leistungsfähigkeit des Xpert HPV Tests gegenüber Krankheitsstatus  $\geq$ CIN3, nach Altersgruppen**

| Altersgruppe | Pap A                 |                       | Pap B                 |                       |
|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|              | Sensitivität (95%-KI) | Spezifität (95%-KI)   | Sensitivität (95%-KI) | Spezifität (95%-KI)   |
| 20–29        | 96,7 %<br>(82,8–99,9) | 23,8 %<br>(17,7–30,9) | 100 %<br>(88,4–100)   | 30,1 %<br>(23,4–37,5) |
| 30–39        | 90,9 %<br>(70,8–98,9) | 43,1 %<br>(35,5–51,0) | 91,3 %<br>(72,0–98,9) | 40,7 %<br>(33,3–48,4) |
| 40–49        | 92,9 %<br>(66,1–99,8) | 43,7 %<br>(31,9–56,0) | 92,9 %<br>(66,1–99,8) | 44,7 %<br>(33,3–56,6) |
| 50–59        | 100 %<br>(39,8–100)   | 62,2 %<br>(46,5–76,2) | 100 %<br>(39,8–100)   | 63,8 %<br>(48,5–77,3) |
| $\geq$ 60    | 100 %<br>(2,5–100)    | 33,3 %<br>(9,9–65,1)  | 100 %<br>(2,5–100)    | 30,8 %<br>(9,1–61,4)  |

Eine zweite klinische Studie wurde durchgeführt, um die Leistungsfähigkeit des Xpert HPV Tests in Populationen, die besser mit den in organisierten Programmen zum Zervixkarzinom-Screening zu erwartenden Populationen übereinstimmen, zu beurteilen. Diese Studie war eine multizentrische Methodenvergleichsstudie anhand von Restproben, die in PreservCyt-Lösung entnommen worden waren und die von Frauen im Alter von 20 bis 60 Jahren stammten, die an organisierten Programmen zum Zervixkarzinom-Screening in Großbritannien teilnahmen. Mit seltenen Ausnahmen wurden alle Proben in dieser Studie mithilfe einer besenartigen Abstrichbürste gemäß der ThinPrep-Packungsbeilage entnommen. Diese Studie umfasste die gleichen beiden Vergleichsmethoden, wobei Vergleichsmethode 1 als primäre Vergleichsmethode und Vergleichsmethode 2 als sekundäre Vergleichsmethode diente. Die Stichprobengrößen für die Studie wurden für

zwei Altersgruppen (Frauen im Alter von 20 bis 29 und Frauen im Alter von 30 bis 60) berechnet, die eine Beurteilung der Übereinstimmung (mit 95%-KI) sowie eine Berechnung der Kappa-Statistik (mit 95%-KI) relativ zu beiden Vergleichsmethoden zulassen sollten.

In dieser Studie wurden Restproben mit Ergebnissen einer zytologischen Auswertung zur Beurteilung mit dem Xpert HPV Test und den Vergleichsmethoden 1 und 2 in drei Aliquote aufgeteilt. Die Reihenfolge der Aliquotierung für die Analyse mit dem Xpert HPV Test und der Vergleichsmethode 1 wurde derart randomisiert, dass ca. 50 % der ersten Aliquote für die Analyse mit dem Xpert HPV Test und 50 % der ersten Aliquote für die Vergleichsmethode 1 verwendet wurden. Das dritte Aliquot war stets für die Analyse mit der Vergleichsmethode 2 reserviert. Unabhängig von der Aliquotierungsreihenfolge wurde das Fläschchen mit der Ausgangsprobe jeweils gemischt, bevor ein Aliquot entnommen wurde, um die Homogenität der Proben zu gewährleisten. Die Analysen mit den Vergleichsmethoden wurden entsprechend den jeweiligen CE-IVD-Packungsbeilagen durchgeführt, die hinsichtlich der Vorgehensweisen mit den US-IVD-Packungsbeilagen identisch waren; für die Analyse der Ergebnisse wurden die Grenzwertparameter aus den US-IVD-Packungsbeilagen herangezogen.

Eine Analyse der Studiendaten ergab eine weitgehende Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV Test und der Vergleichsmethode 1. Diese Übereinstimmung war unabhängig von der Altersgruppe der Teilnehmerin (20–29 Jahre und 30–60 Jahre) und dem zytologischen Status (normal [NILM, Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy] und schlechter als normal [schlechter als NILM]). Eine Zusammenfassung der Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV Test und der Vergleichsmethode 1 geht aus Tabelle 6 hervor.

**Tabelle 6. Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV Test und der Vergleichsmethode 1**

| Vergleich der Übereinstimmung | n    | Positive prozentuale Übereinstimmung | Negative prozentuale Übereinstimmung | Gesamte prozentuale Übereinstimmung | Kappa-Statistik  |
|-------------------------------|------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| <b>Gesamt<sup>a</sup></b>     | 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) |
| <b>Alter 20–29</b>            | 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) |
| <b>Alter 30–60</b>            | 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) |
| <b>Zytologie normal</b>       | 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) |
| <b>Zytologie &gt;normal</b>   | 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) |

<sup>a</sup> Punktschätzungen wie angegeben. Die Konfidenzintervalle sind 95%-KI nach dem exakten Chi-Quadrat-Test.

Eine Analyse der Studiendaten ergab eine gute Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV Test und der Vergleichsmethode 2. Diese Übereinstimmung war unabhängig von der Altersgruppe der Teilnehmerin (20–29 Jahre und 30–60 Jahre) und dem zytologischen Status (normal [NILM] und schlechter als normal [schlechter als NILM]). Eine Zusammenfassung der Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV Test und der Vergleichsmethode 2 geht aus Tabelle 7 hervor.

**Tabelle 7. Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV Test und der Vergleichsmethode 2**

| Vergleich der Übereinstimmung | n    | Positive prozentuale Übereinstimmung | Negative prozentuale Übereinstimmung | Gesamte prozentuale Übereinstimmung | Kappa-Statistik  |
|-------------------------------|------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| <b>Gesamt<sup>a</sup></b>     | 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) |
| <b>Alter 20–29</b>            | 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) |
| <b>Alter 30–60</b>            | 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) |
| <b>Zytologie normal</b>       | 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) |

| Vergleich der Übereinstimmung | n   | Positive prozentuale Übereinstimmung | Negative prozentuale Übereinstimmung | Gesamte prozentuale Übereinstimmung | Kappa-Statistik  |
|-------------------------------|-----|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Zytologie >normal             | 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) |

<sup>a</sup> Punktschätzungen wie angegeben. Die Konfidenzintervalle sind 95%-KI nach dem exakten Chi-Quadrat-Test.

Als zusätzliche Messgröße der analytischen Übereinstimmung wurde in dieser Studie die HPV-Positivitätsrate nach dem Zytologiestatus beurteilt. In Stichproben vergleichbarer Größe der mit der jeweiligen Methode beurteilten Proben waren die von den drei HPV-Methoden ausgegebenen Positivitätsraten vergleichbar und stimmten im Wesentlichen mit den für andere Populationen mit niedriger Prävalenz der Erkrankung berichteten Positivitätsraten (z. B. die ALTS-Studie) überein. Eine Zusammenfassung der mit der jeweiligen Methode gemessenen HPV-Positivitätsrate nach Zytologiestatus geht aus Tabelle 8 hervor.

**Tabelle 8. HPV-Positivität nach Methode und Zytologiestatus**

| Kategorie (Großbritannien/USA)                         | Xpert HPV Test |            |             | Vergleichsmethode 1 |            |             | Vergleichsmethode 2 |            |             |
|--|----------------|------------|-------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|------------|-------------|
|  | Insgesamt      | Pos        | % pos.      | Insgesamt           | Pos        | % pos.      | Insgesamt           | Pos        | % pos.      |
| Normal / NILM  | 3003           | 383        | 12,8        | 2968                | 363        | 12,2        | 2882                | 366        | 12,7        |
| Grenzwertig / ASC-US                                   | 219            | 113        | 51,6        | 218                 | 110        | 50,5        | 221                 | 123        | 55,7        |
| Niedriggradige Dyskaryose (leicht) / LSIL <sup>a</sup> | 151            | 118        | 78,1        | 151                 | 121        | 80,1        | 152                 | 129        | 84,9        |
| Hochgradige Dyskaryose (moderat) / HSIL <sup>b</sup>   | 30             | 30         | 100,0       | 29                  | 28         | 96,6        | 31                  | 31         | 100,0       |
| Hochgradige Dyskaryose (schwer) / HSIL                 | 36             | 36         | 100,0       | 36                  | 35         | 97,2        | 36                  | 36         | 100,0       |
| Sonstiges  | 17             | 11         | 64,7        | 17                  | 11         | 64,7        | 17                  | 10         | 58,8        |
| <b>Insgesamt</b>                                       | <b>3456</b>    | <b>691</b> | <b>20,0</b> | <b>3419</b>         | <b>668</b> | <b>19,5</b> | <b>3339</b>         | <b>695</b> | <b>20,8</b> |

<sup>a</sup> Niedriggradige intraepitheliale Läsion des Plattenepithels

<sup>b</sup> Hochgradige intraepitheliale Läsion des Plattenepithels

Eine Untergruppe (249/3538 [7,8 %]) der in diese Studie aufgenommenen Proben wurde vor der HPV-Beurteilung mit dem Xpert HPV Test und den Vergleichsmethoden mit Eisessigsäure (Glacial Acetic Acid, GAA) vorbehandelt. An einem Zentrum wurde eine modifizierte Version einer im Handel erhältlichen Methode angewendet (71/1169 [6,1 %]; Cytolyt, Hologic, Crawley, GB, EU), während an den anderen beiden Zentren im Labor entwickelte Vorgehensweisen auf Grundlage der Espositis-Methode zum Einsatz kamen (153/1170 [13,1 %] bzw. 25/1198 [2,1 %]).<sup>11–13</sup> Für den Xpert HPV Test ergab sich unabhängig vom Status der GAA-Vorbehandlung eine gute Übereinstimmung mit den Vergleichsmethoden. Siehe Tabelle 9 und Tabelle 10.



**Tabelle 9. Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV Test und der Vergleichsmethode 1 bei mit GAA vorbehandelten Proben<sup>a</sup>**

| Vergleich der Übereinstimmung | n    | Positive prozentuale Übereinstimmung | Negative prozentuale Übereinstimmung | Gesamte prozentuale Übereinstimmung | Kappa-Statistik  |
|-------------------------------|------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Mit GAA vorbehandelt          | 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) |
| Nicht vorbehandelt            | 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) |

<sup>a</sup> Punktschätzungen wie angegeben. Die Konfidenzintervalle sind 95%-KI nach dem exakten Chi-Quadrat-Test.

**Tabelle 10. Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV Test und der Vergleichsmethode 2 bei mit GAA vorbehandelten Proben<sup>a</sup>**

| Vergleich der Übereinstimmung | n    | Positive prozentuale Übereinstimmung | Negative prozentuale Übereinstimmung | Gesamte prozentuale Übereinstimmung | Kappa-Statistik  |
|-------------------------------|------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Mit GAA vorbehandelt          | 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) |
| Nicht vorbehandelt            | 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) |

<sup>a</sup> Punktschätzungen wie angegeben. Die Konfidenzintervalle sind 95%-KI nach dem exakten Chi-Quadrat-Test.

## 17 Nachweisgrenze

Die analytische Sensitivität oder Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) des Xpert HPV Tests wurde anhand von:

1. HPV-positiven Zelllinien: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) und HPV 68 (ME180) in PreservCyt-Lösung mit einem Hintergrund aus PreservCyt-Lösung mit einer HPV-negativen Zelllinie (C33A) und
2. DNA-Plasmiden der vierzehn (14) Hochrisiko-HPV-Zieltypen in einem Hintergrund aus humaner weiblicher genomischer DNA beurteilt.

### 17.1 HPV-positive Zelllinien

Die Nachweisgrenze (LoD) für HPV 16, HPV 18, HPV 45 und HPV 68 wurde geschätzt, indem für jede Zelllinie 20 Replikate bei mindestens sechs Konzentrationen mithilfe einer Reagenziencharge des Xpert HPV Tests analysiert wurden. Die LoDs wurden mittels Probit-Analyse geschätzt. Die behaupteten LoDs wurden bestätigt, indem mindestens 20 auf die geschätzten LoD-Konzentrationen verdünnte Replikate mithilfe von drei Reagenzienchargen des Xpert HPV Tests analysiert wurden. Die behauptete LoD ist definiert als diejenige Konzentration, bei der 95 % von mindestens 20 Replikaten pro Reagenziencharge positiv sind (Tabelle 11).

### 17.2 HPV-DNA-Plasmide

Die Nachweisgrenze (LoD) für 14 Hochrisiko-HPV-DNA-Plasmide wurde anhand von mindestens 60 Replikaten über zwei Bediener und drei Reagenzienchargen hinweg bestätigt. Die Tests wurden an verschiedenen Tagen durchgeführt. Die Konzentration (in Kopien pro PCR-Reaktion), bei der die wahre Gesamt-Positivitätsrate über drei Reagenzienchargen hinweg gepoolt statistisch größer als 95 % ist, wurde für jedes HPV-DNA-Plasmid ermittelt (Tabelle 12).

Tabelle 11. Nachweisgrenze: HPV-positive Zelllinien

| HPV-Typ | Mittels Probit geschätzte LoD (Zellen/ml) | 95%-KI  | 99,9%-KI | Konz. (Zellen/ml) | Reagenziencharge | Pos. aus 20 Repl. | Ct-Mittel (Ziel) | Ct-St.abw. (Ziel) | Gesamt-Ct-Mittel (Ziel) | Gesamt-Ct-St.abw. (Ziel) | % pos. | Gesamt % pos. |
|---------|---|---------|----------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------------|--------------------------|--------|---------------|
| 16      | 71  | 55–87   | 52–127   | 122               | Charge 1         | 19                | 35,6             | 1,0               | 35,3                    | 1,2                      | 95     | 95,0          |
|         |   |         |          |                   | Charge 2         | 19                | 35,0             | 1,4               |                         |                          | 95     |               |
|         |   |         |          |                   | Charge 3         | 19                | 35,4             | 1,2               |                         |                          | 95     |               |
| 18      | 46  | 35–56   | 33–90    | 53                | Charge 1         | 20                | 36,0             | 1,2               | 35,6                    | 1,1                      | 100    | 96,7          |
|         |   |         |          |                   | Charge 2         | 19                | 35,3             | 0,9               |                         |                          | 95     |               |
|         |   |         |          |                   | Charge 3         | 19                | 35,6             | 1,1               |                         |                          | 95     |               |
| 45      | 180                                       | 150–211 | 142–266  | 173               | Charge 1         | 19                | 37,0             | 1,2               | 37,1                    | 1,1                      | 95     | 96,7          |
|         |   |         |          |                   | Charge 2         | 20                | 37,0             | 1,2               |                         |                          | 100    |               |
|         |   |         |          |                   | Charge 3         | 19                | 37,4             | 0,9               |                         |                          | 95     |               |
| 68      | 267                                       | 231–304 | 221–366  | 366               | Charge 1         | 20                | 35,9             | 0,6               | 36,0                    | 0,6                      | 100    | 96,7          |
|         |   |         |          |                   | Charge 2         | 19                | 35,9             | 0,7               |                         |                          | 95     |               |
|         |   |         |          |                   | Charge 3         | 20                | 36,2             | 0,5               |                         |                          | 100    |               |

Tabelle 12. Nachweisgrenze: HPV-DNA-Plasmide

| Zielsequenz | Getestete Kopienkonz. | Anzahl Proben | FN | % pos. | Niedrigeres 1-seitiges 95%-KI | Gesamt-Ct-Mittel | Ct-St.abw |
|-------------|-----------------------|---------------|----|--------|-------------------------------|------------------|-----------|
| 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 Präzision und Reproduzierbarkeit des Assays

Präzision und Reproduzierbarkeit des Xpert HPV Tests wurden in einer 12-tägigen multizentrischen Studie beurteilt, bei der zwei Bediener an jedem von drei Zentren ein aus 16 Proben bestehendes Präzisionspanel verblindet zweimal täglich testeten. Dieses Panel bestand aus angesetzten Proben (Kulturzellen mit verschiedenen HPV-Typen in einem Hintergrund aus nicht-HPV-haltigen Kulturzellen) sowie gepoolten klinischen Proben in PreservCyt-Lösung. In jedem Zentrum wurde eine andere Konfiguration des GeneXpert Systems verwendet (in einem Zentrum ausschließlich GX IV Geräte, in einem Zentrum ein GX XVI und in einem Zentrum ein Infinity 80). Für jede viertägige Zeitspanne mit Studientests wurden drei Chargen des HPV-Tests verwendet. Am Ende der Studie war jede Probe im Präzisionspanel 144 Mal analysiert worden. Die Daten sind nach Assaykanal zusammengefasst, wobei 16 für den HPV-16-Kanal, 18/45 für den HPV-18- und HPV-45-Kanal, 31 für den Kanal HPV 31 und andere Typen, 51 für den HPV-51- und HPV-59-Kanal und 39 für den Kanal HPV 39 und andere Typen steht. Siehe Tabelle 13 und Tabelle 14.

**Tabelle 13. Präzision und Reproduzierbarkeit des Xpert HPV: Panelbeschreibung und positive Übereinstimmung<sup>a, b</sup>**

| Probe<br>(Zielsequenz und<br>relative Konzentration) | Assaykanal | Zentrum 1         |                   | Zentrum 2         |                   | Zentrum 3         |                   | Gesamtü-<br>berein-<br>stimmung |
|--|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
|  |            | Bed1              | Bed2              | Bed1              | Bed2              | Bed1              | Bed2              |                                 |
| <b>Angesetzte Probe<br/>(HPV 16 hoch negativ)</b>    | 16         | 83,3 %<br>(20/24) | 91,7 %<br>(22/24) | 87,5 %<br>(21/24) | 82,6 %<br>(19/23) | 100 %<br>(23/23)  | 83,3 %<br>(20/24) | 88,0 %<br>(125/142)             |
|  | 18/45      | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |
|  | 31         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |
|  | 51         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |
|  | 39         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |
| <b>Angesetzte Probe (HPV<br/>16 schwach positiv)</b> | 16         | 87,5 %<br>(21/24) | 95,7 %<br>(22/23) | 95,8 %<br>(23/24) | 100 %<br>(23/23)  | 95,8 %<br>(23/24) | 95,8 %<br>(23/24) | 95,1 %<br>(135/142)             |
|  | 18/45      | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |
|  | 31         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |
|  | 51         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |
|  | 39         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |
| <b>Angesetzte Probe (HPV<br/>16 moderat positiv)</b> | 16         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(21/21)  | 95,8 %<br>(23/24) | 100 %<br>(24/24)  | 99,3 %<br>(140/141)             |
|  | 18/45      | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(21/21)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(141/141)              |

| Probe<br>(Zielsequenz und<br>relative Konzentration) | Assaykanal | Zentrum 1         |                   | Zentrum 2         |                   | Zentrum 3         |                   | Gesamtü-<br>berei-<br>stimmung |
|--|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|
|  |            | Bed1              | Bed2              | Bed1              | Bed2              | Bed1              | Bed2              |                                |
|  | 31         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(21/21)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(141/141)             |
|  | 51         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(21/21)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(141/141)             |
|  | 39         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(21/21)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(141/141)             |
| <b>Angesetzte Probe<br/>(HPV 18 hoch negativ)</b>    | 16         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)             |
|  | 18/45      | 83,3 %<br>(20/24) | 86,4 %<br>(19/22) | 79,2 %<br>(19/24) | 87,5 %<br>(21/24) | 95,8 %<br>(23/24) | 91,7 %<br>(22/24) | 87,3 %<br>(124/142)            |
|  | 31         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)             |
|  | 51         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)             |
|  | 39         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)             |
| <b>Angesetzte Probe (HPV<br/>18 schwach positiv)</b> | 16         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(144/144)             |
|  | 18/45      | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 91,7 %<br>(22/24) | 95,8 %<br>(23/24) | 91,7 %<br>(22/24) | 100 %<br>(24/24)  | 96,5 %<br>(139/144)            |
|  | 31         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(144/144)             |
|  | 51         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(144/144)             |
|  | 39         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(144/144)             |
| <b>Angesetzte Probe (HPV<br/>18 moderat positiv)</b> | 16         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(141/141)             |
|  | 18/45      | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(141/141)             |
|  | 31         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(141/141)             |

| Probe<br>(Zielsequenz und<br>relative Konzentration) | Assaykanal | Zentrum 1         |                   | Zentrum 2        |                   | Zentrum 3         |                   | Gesamtü-<br>berein-<br>stimmung |
|--|------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
|  |            | Bed1              | Bed2              | Bed1             | Bed2              | Bed1              | Bed2              |                                 |
|  | 51         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(141/141)              |
|  | 39         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(141/141)              |
| <b>Angesetzte Probe<br/>(HPV 68 hoch negativ)</b>    | 16         | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(139/139)              |
|  | 18/45      | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(139/139)              |
|  | 31         | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(139/139)              |
|  | 51         | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(139/139)              |
|  | 39         | 90,9 %<br>(20/22) | 95,5 %<br>(21/22) | 100 %<br>(24/24) | 91,3 %<br>(21/23) | 91,7 %<br>(22/24) | 91,7 %<br>(22/24) | 93,5 %<br>(130/139)             |
| <b>Angesetzte Probe (HPV<br/>68 schwach positiv)</b> | 16         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(141/141)              |
|  | 18/45      | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(141/141)              |
|  | 31         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(141/141)              |
|  | 51         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(141/141)              |
|  | 39         | 95,8 %<br>(23/24) | 95,8 %<br>(23/24) | 100 %<br>(23/23) | 87,0 %<br>(20/23) | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 96,5 %<br>(136/141)             |
| <b>Angesetzte Probe (HPV<br/>68 moderat positiv)</b> | 16         | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |
|  | 18/45      | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |
|  | 31         | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |
|  | 51         | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24) | 95,8 %<br>(23/24) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |

| Probe<br>(Zielsequenz und<br>relative Konzentration)           | Assaykanal | Zentrum 1         |                   | Zentrum 2         |                   | Zentrum 3         |                   | Gesamtü-<br>berein-<br>stimmung |
|--|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
|  |            | Bed1              | Bed2              | Bed1              | Bed2              | Bed1              | Bed2              |                                 |
|  | 39         | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 95,8 %<br>(23/24) | 99,3 %<br>(141/142)             |
| <b>Angesetzte Probe<br/>(HPV 16/45/68<br/>schwach positiv)</b> | 16         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 95,8 %<br>(23/24) | 95,8 %<br>(23/24) | 95,7 %<br>(22/23) | 100 %<br>(24/24)  | 97,9 %<br>(139/142)             |
|  | 18/45      | 87,5 %<br>(21/24) | 95,7 %<br>(22/23) | 79,2 %<br>(19/24) | 87,5 %<br>(21/24) | 95,7 %<br>(22/23) | 95,8 %<br>(23/24) | 90,1 %<br>(128/142)             |
|  | 31         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |
|  | 51         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 95,8 %<br>(23/24) | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 99,3 %<br>(141/142)             |
|  | 39         | 91,7 %<br>(22/24) | 95,7 %<br>(22/23) | 91,7 %<br>(22/24) | 91,7 %<br>(22/24) | 95,7 %<br>(22/23) | 95,8 %<br>(23/24) | 93,7 %<br>(133/142)             |
| <b>Angesetzte<br/>Probe (negativ)</b>                          | 16         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(140/140)              |
|  | 18/45      | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(140/140)              |
|  | 31         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(140/140)              |
|  | 51         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(140/140)              |
|  | 39         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(140/140)              |
| <b>Gepoolte klinische<br/>Probe (HPV 16, HPV 31)</b>           | 16         | 50,0 %<br>(12/24) | 20,8 %<br>(5/24)  | 33,3 %<br>(8/24)  | 18,2 %<br>(4/22)  | 8,3 %<br>(2/24)   | 20,8 %<br>(5/24)  | 25,4 %<br>(36/142)              |
|  | 18/45      | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |
|  | 31         | 20,8 %<br>(5/24)  | 41,7 %<br>(10/24) | 37,5 %<br>(9/24)  | 50,0 %<br>(11/22) | 20,8 %<br>(5/24)  | 33,3 %<br>(8/24)  | 33,8 %<br>(48/142)              |
|  | 51         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |
|  | 39         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(142/142)              |

| Probe<br>(Zielsequenz und<br>relative Konzentration)             | Assaykanal | Zentrum 1         |                   | Zentrum 2         |                   | Zentrum 3         |                  | Gesamtü-<br>berein-<br>stimmung |
|--|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|---------------------------------|
|  |            | Bed1              | Bed2              | Bed1              | Bed2              | Bed1              | Bed2             |                                 |
| <b>Gepoolte klinische<br/>Probe (HPV 18, HPV 39)</b>             | 16         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(144/144)              |
|  | 18/45      | 16,7 %<br>(4/24)  | 20,8 %<br>(5/24)  | 41,7 %<br>(10/24) | 25,0 %<br>(6/24)  | 12,5 %<br>(3/24)  | 20,8 %<br>(5/24) | 22,9 %<br>(33/144)              |
|  | 31         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(144/144)              |
|  | 51         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(144/144)              |
|  | 39         | 4,2 %<br>(1/24)   | 4,2 %<br>(1/24)   | 0 %<br>(0/24)     | 8,3 %<br>(2/24)   | 0 %<br>(0/24)     | 0 %<br>(0/24)    | 2,8 %<br>(4/144)                |
| <b>Gepoolte klinische<br/>Probe (HPV 42,<br/>HPV 51, HPV 59)</b> | 16         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 95,8 %<br>(23/24) | 100 %<br>(24/24) | 99,3 %<br>(142/143)             |
|  | 18/45      | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(143/143)              |
|  | 31         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(143/143)              |
|  | 51         | 25,0 %<br>(6/24)  | 33,3 %<br>(8/24)  | 29,2 %<br>(7/24)  | 34,8 %<br>(8/23)  | 12,5 %<br>(3/24)  | 16,7 %<br>(4/24) | 25,2 %<br>(36/143)              |
|  | 39         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(143/143)              |
| <b>Gepoolte klinische<br/>Probe (HPV 52)</b>                     | 16         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(142/142)              |
|  | 18/45      | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(142/142)              |
|  | 31         | 20,8 %<br>(5/24)  | 41,7 %<br>(10/24) | 33,3 %<br>(8/24)  | 41,7 %<br>(10/24) | 8,7 %<br>(2/23)   | 30,4 %<br>(7/23) | 29,6 %<br>(42/142)              |
|  | 51         | 95,8 %<br>(23/24) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(142/142)              |
|  | 39         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(23/23)  | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(142/142)              |
| <b>Gepoolte klinische<br/>Probe (negativ)</b>                    | 16         | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(22/22)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(142/142)              |

| Probe<br>(Zielsequenz und relative Konzentration) | Assaykanal | Zentrum 1        |                  | Zentrum 2        |                  | Zentrum 3        |                  | Gesamtü-<br>bereinstimmung |
|---|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------------|
|   |            | Bed1             | Bed2             | Bed1             | Bed2             | Bed1             | Bed2             |                            |
|   | 18/45      | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(22/22) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(142/142)         |
|   | 31         | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(22/22) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(142/142)         |
|   | 51         | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(22/22) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(142/142)         |
|   | 39         | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(22/22) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(142/142)         |

<sup>a</sup> Die Übereinstimmung für negative und hoch negative Proben ist als % negativ angegeben; die Übereinstimmung für schwach und moderat positive Proben als % positiv.

<sup>b</sup> Die Studie umfasste insgesamt 34 unbestimmte Proben: HPV 16 hoch neg. (2); HPV 16 schwach pos. (2); HPV 18 mod. pos. (3); HPV 18 hoch neg. (3); HPV 18 mod. pos. (3); HPV 68 hoch neg. (5); HPV 68 schwach pos. (3); HPV 68 mod. pos. (2); HPV 16, 45, 68 (2); angesetzte Proben negativ (4); HPV 16, 31 (2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52 (2); gepoolte klinische Proben negativ (2).

**Tabelle 14. Reproduzierbarkeit des Xpert HPV: Ct-Variabilität für Panelproben<sup>a</sup>**

| Probe (Zielsequenz und relative Konzentration) | Assaykanal (spezifischer Analyt) | n <sup>b</sup> | Mittlerer Ct-Wert | Zwischen Standorten |          | Zwischen Bedienern |          | Zwischen Chargen |          | Zwischen Tagen |          | Innerhalb des Assays |          | Insgesamt |          |
|--|----------------------------------|----------------|-------------------|---------------------|----------|--------------------|----------|------------------|----------|----------------|----------|----------------------|----------|-----------|----------|
|  |                                  |                |                   | SD                  | VK (%)   | SD                 | VK (%)   | SD               | VK (%)   | SD             | VK (%)   | SD                   | VK (%)   | SD        | VK (%)   |
| Angesetzte Probe (HPV 16 hoch negativ)         | 16 (16)                          | 12             | 38,4              | N. zutr.            | N. zutr. | N. zutr.           | N. zutr. | N. zutr.         | N. zutr. | N. zutr.       | N. zutr. | N. zutr.             | N. zutr. | N. zutr.  | N. zutr. |
| Angesetzte Probe (HPV 16 schwach positiv)      | 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      |
| Angesetzte Probe (HPV 16 moderat positiv)      | 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      |
| Angesetzte Probe (HPV 18 hoch negativ)         | 18/45 (18)                       | 22             | 39,2              | N. zutr.            | N. zutr. | N. zutr.           | N. zutr. | N. zutr.         | N. zutr. | N. zutr.       | N. zutr. | N. zutr.             | N. zutr. | N. zutr.  | N. zutr. |
| Angesetzte Probe (HPV 18 schwach positiv)      | 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      |
| Angesetzte Probe (HPV 18 moderat positiv)      | 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      |
| Angesetzte Probe (HPV 68 hoch negativ)         | 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      |
| Angesetzte Probe (HPV 68 schwach positiv)      | 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      |
| Angesetzte Probe (HPV 68 moderat positiv)      | 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      |



| Probe (Zielsequenz und relative Konzentration)    | Assaykanal (spezifischer Analyt) | n <sup>b</sup> | Mittlerer Ct-Wert | Zwischen Standorten |          | Zwischen Bedienern |          | Zwischen Chargen |          | Zwischen Tagen |          | Innerhalb des Assays |          | Insgesamt |          |
|---|----------------------------------|----------------|-------------------|---------------------|----------|--------------------|----------|------------------|----------|----------------|----------|----------------------|----------|-----------|----------|
|   |                                  |                |                   | SD                  | VK (%)   | SD                 | VK (%)   | SD               | VK (%)   | SD             | VK (%)   | SD                   | VK (%)   | SD        | VK (%)   |
| Angesetzte Probe (HPV 16/45/68 schwach positiv)   | 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      |
| Angesetzte Probe (negativ)                        | Negativ (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      |
| Gepoolte klinische Probe (HPV 16, HPV 31)         | 16 (16)                          | 41             | 37,5              | N. zutr.            | N. zutr. | N. zutr.           | N. zutr. | N. zutr.         | N. zutr. | N. zutr.       | N. zutr. | N. zutr.             | N. zutr. | N. zutr.  | N. zutr. |
|   | 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      |
| Gepoolte klinische Probe (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      |
| Gepoolte klinische Probe (HPV 42, HPV 51, HPV 59) | ND (42)                          | N. zutr.       | N. zutr.          | N. zutr.            | N. zutr. | N. zutr.           | N. zutr. | N. zutr.         | N. zutr. | N. zutr.       | N. zutr. | N. zutr.             | N. zutr. | N. zutr.  | N. zutr. |
|   | 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              | N. zutr.          | N. zutr.            | N. zutr. | N. zutr.           | N. zutr. | N. zutr.         | N. zutr. | N. zutr.       | N. zutr. | N. zutr.             | N. zutr. | N. zutr.  | N. zutr. |
| Gepoolte klinische Probe (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      |
| Gepoolte klinische Probe (negativ)                | Negativ (HMBS)                   | 142            | 33,3              | 0,132               | 0,4      | 0                  | 0        | 0,559            | 1,7      | 0              | 0        | 0,876                | 2,6      | 1,047     | 3,1      |

<sup>a</sup> „N. zutr.“ bedeutet nicht genügend kontinuierliche Daten zur Durchführung einer ANOVA-Analyse.

<sup>b</sup> Ergebnisse (von 144) mit Ct-Werten ungleich Null.

## 19 Analytische Spezifität

Ein aus 47 Organismen bestehendes Panel, das im weiblichen Urogenitaltrakt häufig vorkommende Bakterien, Pilze und Viren sowie 12 eng verwandte Typen des humanen Papillomavirus enthielt, wurde mit dem Xpert HPV Test getestet. Alle Organismen wurden zu HPV-negativen Zellen (C33A) in PreservCyt-Lösung sowie zu HPV-negativen Zellen, die mit HPV-16-positiven Zellen (SiHa) beim Dreifachen der Nachweisgrenze versetzt waren, zugegeben. Die Organismen und Testkonzentrationen sind in Tabelle 15 aufgeführt. Die analytische Spezifität betrug 100 % und keiner der Organismen störte den Nachweis von HPV 16.

Tabelle 15. Analytisches Spezifitätspanel

| Organismus                           | Testkonzentration                       | Organismus                             | Testkonzentration                |
|--------------------------------------|---|--|----------------------------------|
| <i>Bacteroides fragilis</i>          | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml              | <i>Streptococcus agalactiae</i>        | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml       |
| <i>Bifidobacterium adolescentis</i>  | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml              | <i>Streptococcus pyogenes</i>          | 3 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml       |
| <i>Bifidobacterium breve</i>         | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml              | <i>Trichomonas vaginalis</i>           | 1 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml       |
| <i>Candida albicans</i>              | 4 x 10 <sup>6</sup> Zellen/ml           | Adenovirus                             | 1 x 10 <sup>6</sup> TCID50/ml    |
| <i>Candida glabrata</i>              | 1 x 10 <sup>8</sup> Zellen/ml           | Cytomegalovirus (CMV)                  | 1 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml    |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>         | 1 x 10 <sup>8</sup> EK <sup>a</sup> /ml | Epstein-Barr-Virus (EBV)               | 1 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml    |
| <i>Clostridium perfringens</i>       | 3 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml              | Hepatitis-B-Virus (HBV)                | 3,6 x 10 <sup>6</sup> IE/ml      |
| <i>Corynebacterium xerosis</i>       | 1 x 10 <sup>7</sup> Zellen/ml           | Hepatitis-C-Virus (HCV)                | 7,62 x 10 <sup>2</sup> IE/ml     |
| <i>Enterobacter cloacae</i>          | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml              | Humanes Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) | 1 x 10 <sup>6</sup> Kopien/ml    |
| <i>Enterococcus faecalis</i>         | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml              | Herpes-simplex-Virus 1 (HSV-1)         | 1 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml    |
| <i>Escherichia coli</i>              | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml              | Herpes-simplex-Virus 2 (HSV-2)         | 1 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml    |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i>       | 8,7 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml            | Humanes Papillomavirus (HPV) 6         | 1,25 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>         | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml              | HPV 11                                 | 1,25 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i>     | 1 x 10 <sup>7</sup> Zellen/ml           | HPV 26                                 | 1,25 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml |
| <i>Lactobacillus crispatus</i>       | 1 x 10 <sup>7</sup> Zellen/ml           | HPV 30                                 | 1,25 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml |
| <i>Lactobacillus delbrueckii</i>     | 1 x 10 <sup>7</sup> Zellen/ml           | HPV 34                                 | 1,25 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml |
| <i>Lactobacillus jensenii</i>        | 3 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml              | HPV 53                                 | 1,25 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>         | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml              | HPV 67                                 | 1,25 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml |
| <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml              | HPV 69                                 | 1,25 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml |
| <i>Proteus mirabilis</i>             | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml              | HPV 70                                 | 1,25 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml |
| <i>Proteus vulgaris</i>              | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml              | HPV 73                                 | 1,25 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>        | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml              | HPV 82                                 | 1,25 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml |
| <i>Staphylococcus aureus</i>         | 1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml              | HPV 85                                 | 1,25 x 10 <sup>7</sup> Kopien/ml |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>    | 3 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml              |  |                                  |

<sup>a</sup> Elementarkörperchen

## 20 Störsubstanzen

Endogene und exogene potenzielle Störsubstanzen, die in zervikalen Proben vorhanden sein können, wurden hinsichtlich der Leistungsfähigkeit des Xpert HPV Tests getestet. Die Substanzen wurden einzeln zu HPV-negativen Zellen, die mit HPV-16-positiven Zellen (SiHa) beim Dreifachen der Nachweisgrenze versetzt waren, zugegeben. Die Substanzen und Testkonzentrationen sind in Tabelle 16 aufgeführt. Es wurde eine Störung durch Vollblut (0,25 Vol.-%) in der Testprobe beobachtet, jedoch bei keiner der anderen endogenen Substanzen bei den angegebenen Testkonzentrationen. Bei keiner der

exogenen Substanzen bei den angegebenen Testkonzentrationen wurde eine Störung beobachtet, ausgenommen Vagisil Salbe gegen Juckreiz (0,25 Gew.-%) und Vagi Gard Feuchtigkeitsgel (0,5 Gew.-%). Zähe Salben können bei Konzentrationen über 0,25 Gew.-% in der Testprobe zu einem druckbedingten Abbruch führen.

**Tabelle 16. Potenzielle Störsubstanzen**

| Substanz                                      | Konzentration                 |
|---|-------------------------------|
| Vollblut                                      | 0,25 Vol.-%                   |
| Schleim                                       | 0,15 Vol.-%                   |
| Leukozyten (PBMC)                             | 1 x 10 <sup>5</sup> Zellen/ml |
| Vagisil Salbe gegen Juckreiz                  | 0,25 Gew.-%                   |
| Clotrimazol Scheidensalbe                     | 0,25 Gew.-%                   |
| Preparation H Hämorrhoidensalbe               | 0,25 Gew.-%                   |
| Miconazol 3                                   | 0,25 Gew.-%                   |
| Monistat 1                                    | 0,25 Gew.-%                   |
| Zovirax Lippenherpescreme                     | 0,25 Gew.-%                   |
| Vagisil Feuchtigkeitssalbe                    | 10 Gew.-%                     |
| Vagi Gard Feuchtigkeitsgel                    | 0,5 Gew.-%                    |
| KY Jelly Gleitgel                             | 10 Gew.-%                     |
| Yeast Gard Scheidenspülung                    | 10 Vol.-%                     |
| Delfen Verhütungsschaum                       | 10 Gew.-%                     |
| VH Essentials Scheidenspülung mit Povidon-Iod | 10 Vol.-%                     |
| Noroforms Deodorant-Scheidenzäpfchen          | 10 Gew.-%                     |

## 21 Kontamination durch Verschleppung

Es wurde eine Studie durchgeführt, um nachzuweisen, dass die abgeschlossenen GeneXpert-Einwegkartuschen eine Kontamination durch Verschleppung bei negativen Proben, die im Anschluss an sehr hoch positive Proben im selben GeneXpert-Modul bearbeitet werden, verhindern. Die Studie bestand aus einer negativen Probe, die unmittelbar im Anschluss an eine sehr hoch HPV-16-positive Probe (d. h. eine Probe, die über 95 % der Ergebnisse für von erkrankten Patientinnen in der vorgesehenen Population entnommenen Proben lag) im selben GeneXpert-Modul bearbeitet wurde. Dieses Test-Schema wurde 20-mal mit zwei GeneXpert-Modulen mit insgesamt 42 Testläufen wiederholt, die 20 positive und 22 negative Proben lieferten. Alle 20 positiven Proben wurden korrekt als HPV-16-positiv ausgegeben und alle 22 negativen Proben wurden korrekt als HPV-negativ ausgegeben.

## 22 Literatur

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. Abgerufen am 4. Januar 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. 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 (Änderung der Verordnung [EG] Nr. 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 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

## 24 Technische Unterstützung




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) des Computers
- 

| Kontaktinformationen            |                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| Vereinigte Staaten von Amerika  | Frankreich                        |
| Telefon: +1 (888) 838 3222      | Telefon: + 33 563 825 319         |
| E-Mail: techsupport@cepheid.com | E-Mail: support@cepheideurope.com |

Die Kontaktinformationen aller Vertretungen des technischen Kundendienstes von Cepheid finden Sie auf unserer Website: [www.cepheid.com/en/CustomerSupport](http://www.cepheid.com/en/CustomerSupport).

## 25 Symbolerklärung

| Symbol  | Bedeutung                     |
|---|-------------------------------|
|  | Bestellnummer                 |
|  | <i>In-vitro</i> -Diagnostikum |
|  | Nicht wiederverwenden         |

| Symbol  | Bedeutung  |
|---|--|
|    | Chargencode                                      |
|    | Gebrauchsanweisung beachten                      |
|    | Vorsicht   |
|    | Hersteller                                       |
|    | Inhalt reicht aus für $n$ Tests                  |
|    | Kontrolle  |
|    | Verfallsdatum                                    |
|    | CE-Kennzeichnung – Einhaltung der EU-Richtlinien |
|    | Temperaturbegrenzung                             |
|    | Biologische Risiken                              |
|   | Achtung  |
|  | Herstellungsland                                 |
|  | Bevollmächtigter 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



## 26 Revisionsverlauf

| Abschnitt        | Beschreibung der Änderung   |
|------------------|---|
| Symbolerklärung  | Symbole „CH REP“ und „Importeur“ sowie die entsprechenden Definitionen zur Symbolerklärung hinzugefügt. Angaben zum CH REP und Importeur mit Adresse für die Schweiz hinzugefügt. |
| Revisionsverlauf | Tabelle mit Revisionsverlauf aktualisiert.  |