

Xpert[®] HIV-1 Viral Load

REF GXHIV-VL-CE-10

REF GXHIV-VL-IN-10

Gebrauchsanweisung

CE 2797 IVD

Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben

Trademark, Patents and Copyright Statements

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

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

© 2014-2023 Cepheid.

See Section 24 Revision History for a description of changes.

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

Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

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

© 2014–2023 Cepheid.

Beschreibung der Änderungen siehe Abschnitt 24 Revisionsverlauf.

Xpert[®] HIV-1 Viral Load

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

1 Markenname

Xpert[®] HIV-1 Viral Load

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert HIV-1 VL

3 Verwendungszweck

Der Xpert HIV-1 VL Test ist ein *In-vitro*-Test nach dem Prinzip der Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) für den Nachweis und die Quantifizierung von RNA des Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) in humanem Plasma, das von HIV-1-positiv bestätigten Erwachsenen mit bekanntem Status einer antiviralen Behandlung stammt, unter Verwendung der automatisierten GeneXpert-Instrumentensysteme. Der Test kann HIV-1-RNA im Bereich von 40 bis 10.000.000 Kopien/ml quantifizieren. Der Xpert HIV-1 VL Test ist für die Quantifizierung von RNA der HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, F, G, H, J, K, CRF01_AE, CRF02_AG und CRF03_AB), Gruppe N und Gruppe O validiert.

Der Xpert HIV-1 VL Test ist für die Verwendung zusammen mit dem klinischen Erscheinungsbild und anderen Labormarkern für die Prognose der Erkrankung sowie für die Verwendung als Hilfsmittel zur Beurteilung der Virusantwort auf die Behandlung mit antiretroviralen Wirkstoffen anhand der Änderung der HIV-1-RNA-Konzentration im Plasma bestimmt. Der Test ist zur Verwendung durch Laborfachkräfte oder speziell ausgebildete Mitarbeiter im Gesundheitswesen bestimmt.

Der Xpert HIV-1 VL Test ist weder für die Verwendung als Screeningtest von Spendern auf HIV-1 noch als diagnostischer Test zur Bestätigung einer Infektion mit HIV-1 bestimmt.

Die für den Xpert HIV-1 VL Test vorgesehene Patientengruppe sind HIV-1-positiv bestätigte Erwachsene mit bekanntem Status einer antiviralen Behandlung.

4 Zusammenfassung und Erklärung

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) ist der Erreger des erworbenen Immundefektsyndroms (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS).^{1,2,3} HIV kann durch Sexualkontakt, Kontakt mit infiziertem Blut, Körperflüssigkeiten oder Blutprodukten, pränatale Infektion eines Fötus sowie perinatale oder postnatale Infektion eines Neugeborenen übertragen werden.^{4,5,6}

Unbehandelt führt eine HIV-1-Infektion zu einer hochgradigen Virenproduktion und Zerstörung von CD4-T-Zellen sowie, trotz einer oft langwierigen klinischen Latenz, zu einem signifikanten Nettoverlust von CD4-T-Zellen und zu AIDS.^{7,8,9}

Die HIV-Diagnostik hat in den vergangenen beiden Jahrzehnten große Fortschritte gemacht und ist weiterhin von großer Bedeutung für die Behandlung und Versorgung von HIV-infizierten Patienten. Die Messung der HIV-1-RNA-Konzentration im Blutplasma (die sogenannte Viruslast) mithilfe von molekular diagnostischen Tests auf Nukleinsäurebasis gilt als Pflegestandard bei der Beurteilung der Prognose von HIV-positiven Patient/innen und ihres Ansprechens auf eine Behandlung mit antiretroviralen Wirkstoffen. Die Beurteilung der viralen Belastung ist, allein oder in Kombination mit CD4-T-Zellen, ein aussagekräftiger Prädiktor für die Krankheitsprogression und deshalb von großem prognostischem Nutzen.^{10,11,12,13,14,15}

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

5 Verfahrensprinzip

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

Der Xpert HIV-1 VL Test enthält Reagenzien für den Nachweis von HIV-1-RNA in Proben sowie zwei interne Kontrollen, die zur Quantifizierung von HIV-1-RNA dienen. Die internen Kontrollen werden darüber hinaus zur Überwachung auf Hemmsubstanzen in der RT- und der PCR-Reaktion eingesetzt. Mit der Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC) werden die Rehydrierung der Reagenzien, die Befüllung des PCR-Röhrchens in der Kartusche, die Unversehrtheit der Sonden und die Farbstoffstabilität überprüft.

6 Reagenzien und Instrumente

6.1 Enthaltene Materialien

Das Xpert HIV-1 VL Testkit enthält ausreichend Reagenzien zur Bearbeitung von 10 Proben oder Qualitätskontroll-Proben. Das Kit enthält die folgenden Materialien:

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

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

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

7 Aufbewahrung und Handhabung

- Die Xpert HIV-1 VL Testkartuschen bei 2–28 °C aufbewahren. Die Kartuschen vor Gebrauch auf Raumtemperatur kommen lassen.
- Den Deckel der Kartusche erst öffnen, wenn Sie bereit sind, die Testung durchzuführen.
- Verwenden Sie die Kartusche innerhalb von vier Stunden nach dem Öffnen des Kartuschendeckels.
- Keine auslaufenden Kartuschen verwenden.

8 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

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

9 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- 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 Prevention¹⁶ und dem Clinical and Laboratory Standards Institute¹⁷ erhältlich.
- Die Sicherheitsvorkehrungen der jeweiligen Einrichtung für den Umgang mit Chemikalien und biologischen Proben sind zu befolgen.
- Konsultieren Sie das Personal für umweltgerechte Abfallentsorgung in Ihrer Institution für die ordnungsgemäße Entsorgung gebrauchter Kartuschen und unbenutzter Reagenzien. Überprüfen Sie die Richtlinien Ihres Bundesstaates, des Hoheitsgebiets und Standortes, da sich diese möglicherweise von den bundesweiten Entsorgungsrichtlinien unterscheiden. Dieses Material weist möglicherweise Merkmale von Sondermüll auf und muss entsprechend entsorgt werden. Einrichtungen sollten die jeweiligen Vorschriften ihres Landes zur Entsorgung von Sondermüll beachten.
- Keine Xpert HIV-1 VL Testreagenzien durch andere Reagenzien ersetzen.
- Den Deckel der Xpert HIV-1 VL Testkartusche erst unmittelbar vor Zugabe der Plasmaprobe öffnen.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach der Entnahme aus der Verpackung fallen gelassen wurden.
- Die Kartusche nicht schütteln. Wenn die Kartusche nach dem Öffnen des Deckels geschüttelt oder fallen gelassen wird, sind die Ergebnisse möglicherweise ungültig.
- Das Etikett mit der Proben-ID nicht auf den Kartuschendeckel oder über das Barcode-Etikett kleben.
- Jede Xpert HIV-1 VL Test-Einwegkartusche wird für die Bearbeitung einer einzelnen Probe verwendet. Benutzte Kartuschen dürfen nicht wiederverwendet werden.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- Jede Einwegpipette dient zum Transfer nur einer Patientenprobe. Einwegpipetten nicht wiederverwenden.
- Saubere Laborkittel und Handschuhe verwenden. Die Handschuhe nach jeder Probe wechseln.
- Bei einer Kontamination des Arbeitsbereichs oder von Geräten mit Proben oder Kontrollen den kontaminierten Bereich mit 1:10 verdünnter haushaltsüblicher Chlorbleiche und anschließend mit 70%igem Ethanol gründlich reinigen. Die Arbeitsoberflächen abwischen, bis sie vollständig getrocknet sind, bevor fortgefahren wird.
- Biologische Proben, Transfervorrichtungen und gebrauchte Kartuschen sind als infektiös anzusehen und mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Bezüglich der angemessenen Entsorgung gebrauchter Kartuschen und nicht verwendeter Reagenzien sind die Umweltschutzvorschriften der jeweiligen Einrichtung einzuhalten. Diese Materialien können chemischen Sondermüll darstellen, der gemäß bestimmten Vorgehensweisen entsorgt werden muss. Falls die Vorschriften des jeweiligen Landes bzw. der jeweiligen Region keine klaren Anweisungen zur Entsorgung enthalten, sollten biologische Proben und gebrauchte Kartuschen gemäß den Richtlinien zur Handhabung und Entsorgung von medizinischen Abfällen der WHO (Weltgesundheitsorganisation) entsorgt werden.
- Anweisungen zur Reinigung und Desinfektion des Instrumentensystems sind jeweils im *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, bzw. *GeneXpert Edge System User's Guide* zu finden.

10 Chemische Gefahren^{18,19}

- Signalwort: ACHTUNG
- **UN-GHS-Gefahrenhinweise**
 - Gesundheitsschädlich bei Verschlucken
 - Verursacht leichte Hautreizungen
 - Verursacht Augenreizungen
- **UN-GHS-Sicherheitshinweise**
 - **Prävention**
 - Nach Gebrauch gründlich waschen.
 - **Reaktion**
 - Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.
 - Bei Hautreizung: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen.
 - BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen.
 - Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen.

11 Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Proben

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

- Für den Xpert HIV-1 VL Test ist eine Mindestmenge von 1 ml Plasma erforderlich. Wenn die im Kit enthaltene Transferpipette verwendet wird, ist eine Mindestmenge von 1,2 ml Plasma erforderlich (siehe Anweisungen in Vorbereitung der Kartusche, Option 1, weiter unten). Alternativ ist bei Verwendung einer Präzisionspipette eine Mindestmenge von 1 ml Plasma erforderlich.
- In BD Vacutainer PPT Plasma-Präparationsröhrchen für molekulardiagnostische Testverfahren oder in sterile Entnahmeröhrchen mit K2-EDTA oder ACD als Antikoagulans entnommenes Vollblut kann vor der Plasmapräparation bis zu 8 Stunden bei 15–30 °C, bis zu 24 Stunden bei 15–25 °C oder bis zu 72 Stunden bei 2–8 °C aufbewahrt werden. Das Zentrifugieren sollte gemäß den Anweisungen des Herstellers erfolgen.
- Vom Vollblut separiertes Plasma kann vor der Testung bis zu 24 Stunden bei 15–30 °C, bis zu 6 Tage bei 2–8 °C oder bis zu 6 Wochen gefroren (≤ -18 °C und ≤ -70 °C) aufbewahrt werden. Das Plasma sollte nach dem Zentrifugieren zur Aufbewahrung aus dem primären Entnahmeröhrchen entfernt werden.
- Plasmaproben sind bis zu drei Einfrier- und Auftauzyklen stabil.

12 Verfahren

12.1 Vorbereitung der Probe

1. Nach dem Zentrifugieren von Vollblutproben kann 1 ml Plasma direkt in die Testkartusche pipettiert werden. Ein ausreichendes Volumen ist entscheidend für gültige Testergebnisse (siehe Anweisungen in „Vorbereitung der Kartusche“, Option 1, weiter unten).
2. Gefrorene Plasmaproben sollten vor dem Test vollständig aufgetaut und auf Raumtemperatur (20–35 °C) äquilibriert werden.
3. Bei 2–8 °C gelagerte Plasmaproben sollten vor dem Test aus dem Kühlschrank genommen und auf Raumtemperatur (20–35 °C) äquilibriert werden.
4. Bei 2–8 °C oder gefroren gelagerte und dann aufgetaute Plasmaproben sollten vor Gebrauch 15 Sekunden lang im Vortexer gemischt werden. Trübe Proben durch kurzes Zentrifugieren (10 Sekunden) klären.

12.2 Vorbereitung der Kartusche

Anmerkung

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

Anmerkung

Wenn weniger als 1 ml Plasma in die Kartusche pipettiert wird, löst dies einen Fehler wegen ungenügenden Probenvolumens (FEHLER 2097 [ERROR 2097]) aus, sodass das Instrument die Probe nicht analysieren kann (siehe Option 1 weiter unten).

Xpert HIV-1 VL Testkartuschen und Proben auf Raumtemperatur kommen lassen, bevor das Plasma in die Kartusche pipettiert wird.

1. Einweg-Schutzhandschuhe tragen.
2. Die Testkartusche auf Beschädigungen überprüfen. Falls die Kartusche beschädigt ist, darf sie nicht verwendet werden.
3. Den Deckel der Testkartusche öffnen.

Anmerkung

Eine dünne Plastikfolie bedeckt den inneren Ring mit 13 Öffnungen der Testkartusche. Diese Folie darf nicht entfernt werden.

- **Option 1:** Wenn die im Kit enthaltene Transferpipette verwendet wird (Abbildung 1), die Pipette bis knapp unterhalb des Ballons, jedoch oberhalb der Linie füllen und mindestens 1 ml Plasma aus dem Entnahmeröhrchen in die Probenkammer der Testkartusche transferieren (Abbildung 2). Die Probe **NICHT** in die Kammer gießen!
- **Option 2:** Wenn eine automatische Pipette verwendet wird, mindestens 1 ml Plasma in die Probenkammer der Testkartusche transferieren (Abbildung 2). Die Probe **NICHT** in die Kammer gießen!



Abbildung 1. Transferpipette für den Xpert HIV-1 VL Test

Nummer	Beschreibung
1	Ballon
2	Die Probe bis knapp unterhalb des Ballons und bis über die Markierung an der Pipette einfüllen.



Abbildung 2. Xpert HIV-1 VL Kartusche (Draufsicht)

4. Die Kartusche mit dem Deckel verschließen und mit dem Test beginnen.

13 Durchführung des Tests

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

13.1 GeneXpert Dx System

13.1.1 Testbeginn

Achten Sie vor Testbeginn darauf:

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

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

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

1. Schalten Sie das GeneXpert Dx System und anschließend den Computer ein und melden Sie sich an. Die GeneXpert Software startet automatisch. Falls nicht, doppelklicken Sie auf das Verknüpfungssymbol für die GeneXpert Dx-Software auf dem Windows®-Desktop.
2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort an.
3. Klicken Sie im Fenster **GeneXpert-System (GeneXpert System)** auf **Test erstellen (Create Test)**. Das Fenster **Test erstellen (Create Test)** wird angezeigt. Das Dialogfeld **Patienten-ID-Barcode scannen (Scan Patient ID Barcode)** wird angezeigt.
4. Scannen oder tippen Sie die Patienten-ID (Patient ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID (Patient ID).
Die Patienten-ID (Patient ID) ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten. Das Dialogfeld **Proben-ID-Barcode scannen (Scan Sample ID Barcode)** wird angezeigt.
5. Scannen oder tippen Sie die Proben-ID (Sample ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID).

Die Proben-ID ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten. Das Dialogfeld **Kartuschen-Barcode scannen (Scan Cartridge Barcode)** wird angezeigt.

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

Anmerkung

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

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

13.1.2 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

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

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

13.2 GeneXpert Edge System

(Eventuell nicht in allen Ländern erhältlich)

13.2.1 Testbeginn

Wichtig

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

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

Anmerkung

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

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

Die GeneXpert Edge-Software lädt automatisch und kurz darauf wird die **Willkommenseite (Welcome screen)** angezeigt.

6. Berühren Sie die Schaltfläche **HIER ZUM START BERÜHREN (TOUCH HERE TO BEGIN)**. Zunächst wird die Schaltfläche **FRÜHERE TESTS ANZEIGEN (VIEW PREVIOUS TESTS)** angezeigt. Innerhalb von 3 Minuten erscheint die Schaltfläche **NEUER TEST (NEW TEST)** auf dem Bildschirm **Start (Home)**, wenn das Instrument funktionsbereit ist.
7. Berühren Sie die Schaltfläche **NEUEN TEST DURCHFÜHREN (RUN NEW TEST)** auf dem Bildschirm **Start (Home)**.
8. Befolgen Sie die Anweisungen auf dem Bildschirm:
 - a) **Scannen Sie die Patienten-/Proben-ID** entweder mit dem Barcodescanner oder geben Sie die Patienten-/Proben-ID manuell ein.
 - b) **Bestätigen Sie die Patienten-/Proben-ID.**
 - c) **Scannen Sie den Barcode der Kartusche.**
Das Feld **Assay auswählen (Select Assay)** wird automatisch ausgefüllt. Berühren Sie **JA (YES)**, wenn die angezeigten Informationen korrekt sind.

Anmerkung

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

- d) **Bestätigen Sie den Test.** Sobald die ADF ausgewählt wurde, bestätigen Sie den Assay.
 - e) **Vorbereitung der Kartusche.** Die Vorbereitung der Kartusche ist auch im Abschnitt „Vorbereitung der Probe“ beschrieben. Befolgen Sie das Video oder die Anweisungen zur Vorbereitung der Probe.
 - f) **Laden Sie die Kartusche.** Öffnen Sie die Modulklappe, an der die grüne Leuchte blinkt. Laden Sie die Kartusche so, dass der Barcode zum Bediener zeigt. Schließen Sie die Klappe.
Die grüne Leuchte hört auf zu blinken und der Test startet. **Test in Bearbeitung (Test in Progress)** wird auf dem Bildschirm angezeigt.
 - g) **Nehmen Sie die Kartusche heraus.**
Wenn der Test beendet ist (die grüne Leuchte erlischt), wird die Klappe automatisch entriegelt. Befolgen Sie zur Entfernung der Kartusche die angezeigten Anweisungen. Die gebrauchte Kartusche und die gebrauchten Handschuhe müssen entsprechend den üblichen Praktiken der jeweiligen Einrichtung in einem geeigneten Proben-Abfallbehälter entsorgt werden.
9. Berühren Sie **WEITER (CONTINUE)**, um das Ergebnis des gerade beendeten Tests anzuzeigen. Berühren Sie **WEITER (CONTINUE)** erneut, um wieder zum Bildschirm **Start (Home)** zurückzukehren.
Damit ist das Verfahren zur Durchführung eines Tests abgeschlossen.

13.2.2 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

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

Anmerkung

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

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

13.3 GeneXpert Infinity System

13.3.1 Testbeginn

Achten Sie vor Testbeginn darauf:

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

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

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

1. Schalten Sie das Instrument ein. Die Xpertise-Software startet automatisch. Falls nicht, doppelklicken Sie auf das Verknüpfungssymbol für die Xpertise-Software auf dem Windows®-Desktop.
2. Melden Sie sich bei dem Computer und anschließend mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort bei der GeneXpert Xpertise-Software an.
3. Klicken Sie im **Start-Arbeitsbereich (Home)** der Xpertise-Software auf **Anforderungen (Orders)** und im Arbeitsbereich **Anforderungen (Orders)** auf **Test anfordern (Order Test)**.
Der Arbeitsbereich **Test anfordern – Patienten-ID (Order Test – Patient ID)** wird angezeigt.
4. Scannen oder tippen Sie die Patienten-ID (Patient ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID (Patient ID).
Die Patienten-ID (Patient ID) ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten.
5. Geben Sie alle weiteren, von Ihrer Einrichtung verlangten Informationen ein und klicken Sie auf die Schaltfläche **WEITER (CONTINUE)**.
Der Arbeitsbereich **Test anfordern – Proben-ID (Order Test – Sample ID)** wird angezeigt.
6. Scannen oder tippen Sie die Proben-ID (Sample ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID).
Die Proben-ID ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten.
7. Klicken Sie auf die Schaltfläche **WEITER (CONTINUE)**.
Der Arbeitsbereich **Order Test – Assay (Test anfordern – Assay)** wird angezeigt.
8. Den Barcode der Kartusche einscannen. Anhand der über den Barcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: „Assay auswählen (Select Assay)“, „Chargen-ID (Reagent Lot ID)“, „Kartuschen-Serienr. (Cartridge SN)“ und „Verfallsdatum (Expiration Date)“.

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

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

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

13.3.2 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

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

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

14 Qualitätskontrolle

Jeder Test enthält eine Kontrolle für ausreichendes Probenvolumen (Sample Volume Adequacy, SVA), einen hohen und niedrigen internen quantitativen Standard (Internal Quantitative Standard High und Low, IQS-H und IQS-L), der gleichzeitig eine Probenbearbeitungskontrolle ist, sowie eine Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC).

- **Ausreichendes Probenvolumen (Sample Volume Adequacy, SVA):** Stellt sicher, dass die Probe korrekt zur Kartusche gegeben wurde. Die SVA überprüft, ob das korrekte Volumen der Probe in die Probenkammer gegeben wurde. Die SVA ist erfolgreich, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt. Falls die SVA fehlschlägt, wird **FEHLER (ERROR) 2096** angezeigt, wenn keine Probe vorhanden ist, oder **FEHLER (ERROR) 2097**, wenn nicht genügend Probe vorhanden ist. Das System lässt nicht zu, dass der Benutzer den Test fortsetzt.
- **Hoher und niedriger interner quantitativer Standard (IQS-H und IQS-L):** IQS-H und IQS-L sind zwei nicht mit HIV verwandte Armored RNA[®]-Kontrollen in Form eines getrockneten Kügelchens, das den gesamten GX-Vorgang durchläuft. IQS-H und IQS-L sind Standards, die anhand des 3. Internationalen Standards der WHO kalibriert wurden. Sie dienen zur Quantifizierung, indem chargenspezifische Parameter zur Berechnung der HIV-1-RNA-Konzentration in der Probe verwendet werden. Außerdem stellen IQS-H und IQS-L eine mit der Probe in Verbindung stehende Hemmung der RT-PCR-Reaktion fest. IQS-H und IQS-L sind erfolgreich, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllen.
- **Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC):** Vor Beginn der PCR-Reaktion misst das GeneXpert-Instrumentensystem das Fluoreszenzsignal der Sonden, um die Rehydrierung der Kügelchen, Füllung des Reaktionsbehälters, Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs zu überprüfen. Die PCC gilt als erfolgreich, wenn die Fluoreszenzsignale die zugewiesenen Akzeptanzkriterien erfüllen.
- **Externe Kontrollen:** Gemäß der Guten Laborpraxis sollten externe Kontrollen, die nicht zum Kit gehören, gemäß den jeweils vor Ort geltenden Anforderungen von Akkreditierungsorganisationen verwendet werden.

15 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden automatisch von dem GeneXpert-Instrumentensystem aus den gemessenen Fluoreszenzsignalen und den eingebetteten Berechnungsalgorithmen berechnet und im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** angezeigt. Bei Verwendung des GeneXpert Dx Systems weiter mit Abbildung 3 und Abbildung 5. Bei Verwendung des GeneXpert Edge Systems weiter mit Abbildung 4 und Abbildung 6. Die möglichen Ergebnisse zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1. HIV-1 VL – Ergebnisse und Interpretation

Ergebnis	Interpretation
HIV-1 ERMITTELT (HIV-1 DETECTED) XX Kopien/ml Siehe Abbildung 3 (GeneXpert Dx System) und Abbildung 4 (GeneXpert Edge System).	HIV-1-RNA wurde bei XX Kopien/ml nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> • HIV-1-RNA ist innerhalb des analytischen Messbereichs ein quantitativer Wert. • IQS-H und IQS-L: BEST. (PASS). • Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
HIV-1 ERMITTELT (HIV-1 DETECTED) > 1 × 10⁷ Kopien/ml	HIV-1-RNA wurde oberhalb des analytischen Messbereichs nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H und IQS-L: BEST. (PASS). • Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
HIV-1 ERMITTELT (HIV-1 DETECTED) < 40 Kopien/ml	HIV-1-RNA wurde unterhalb des analytischen Messbereichs nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H und IQS-L: BEST. (PASS). • Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
HIV-1 NICHT ERMITTELT (HIV-1 NOT DETECTED) Siehe Abbildung 5 (GeneXpert Dx System) und Abbildung 6 (GeneXpert Edge System).	HIV-1-RNA wurde nicht nachgewiesen. Dieses Ergebnis bedeutet nicht, dass das Virus bei dem Patienten beseitigt wurde. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H und IQS-L: BEST. (PASS). • Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
UNGÜLTIG (INVALID)	Anwesenheit oder Abwesenheit von HIV-1-RNA ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Testwiederholung. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H und/oder IQS-L: DEFEKT (FAIL); die Schwellenwert-Zyklen (Cycle threshold, Ct) liegen nicht innerhalb des gültigen Bereichs. • Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
FEHLER (ERROR)	Anwesenheit oder Abwesenheit von HIV-1-RNA ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Testwiederholung. <ul style="list-style-type: none"> • Sondenprüfung: DEFEKT (FAIL); ein oder alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren nicht erfolgreich.
KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) KEIN ERGEBNIS – TEST WIEDERHOLEN (NO RESULT – REPEAT TEST)^a Siehe Abbildung 7.	Anwesenheit oder Abwesenheit von HIV-1-RNA ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Testwiederholung. KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Beispielsweise könnte der Benutzer den Test abgebrochen haben, bevor er abgeschlossen war.

^a Nur für GeneXpert Edge System

Anmerkung

Die Ergebnisse können in der Software von Kopien/ml in IE/ml umgerechnet werden. Anweisungen zum Ändern dieser Einstellung sind jeweils im *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Infinity System Operator Manual* bzw. *GeneXpert Edge System User's Guide* zu finden. Der Umrechnungsfaktor für den Xpert HIV-1 VL Test lautetet 1 Kopie = 1,72 Internationale Einheiten (IE).

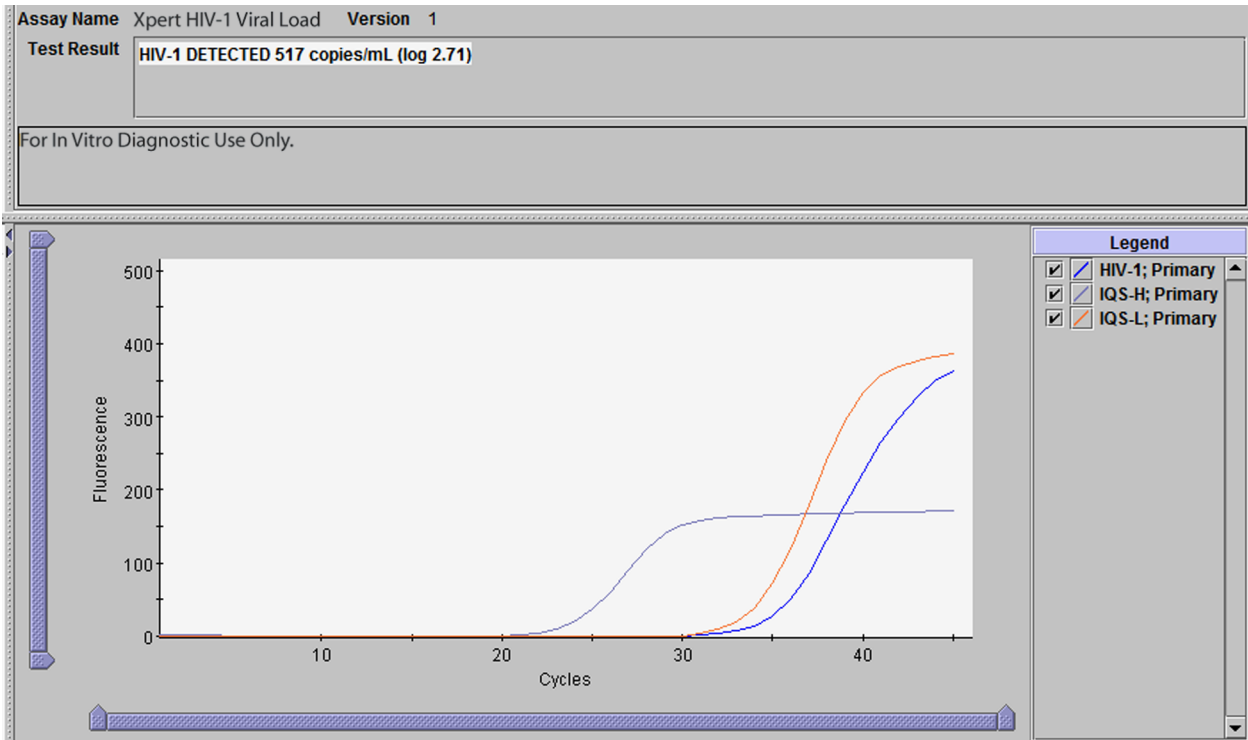


Abbildung 3. HIV-1 ermittelt (HIV-1 Detected), wie auf dem GeneXpert Dx System angezeigt

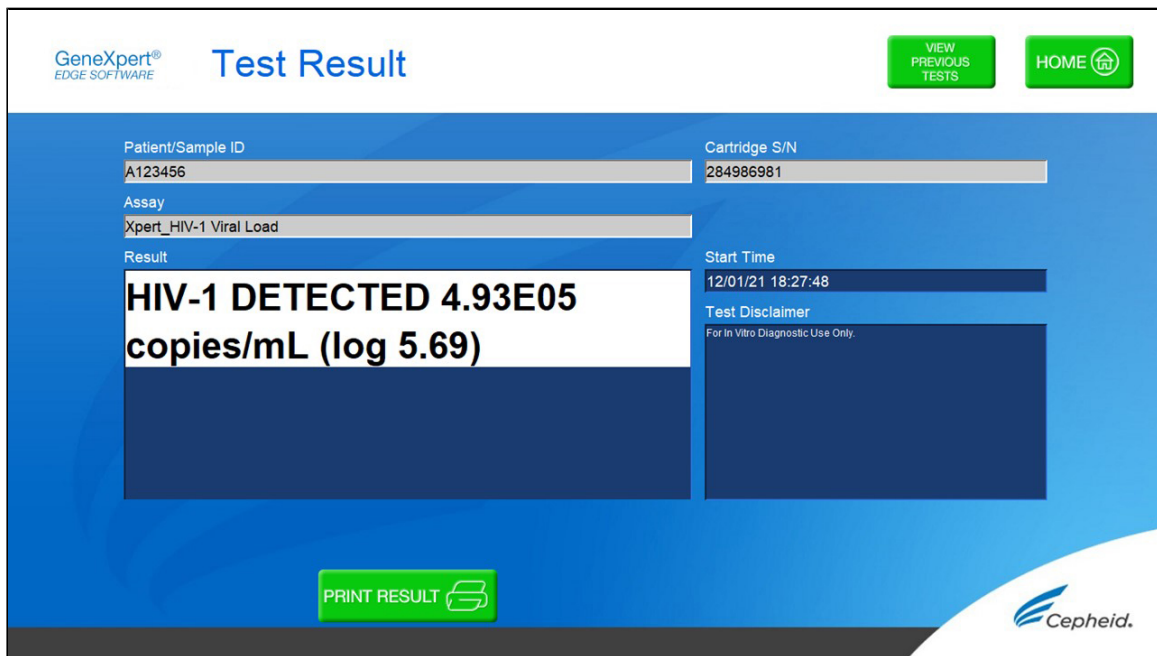


Abbildung 4. HIV-1 ermittelt (HIV-1 Detected), wie auf dem GeneXpert Edge System angezeigt

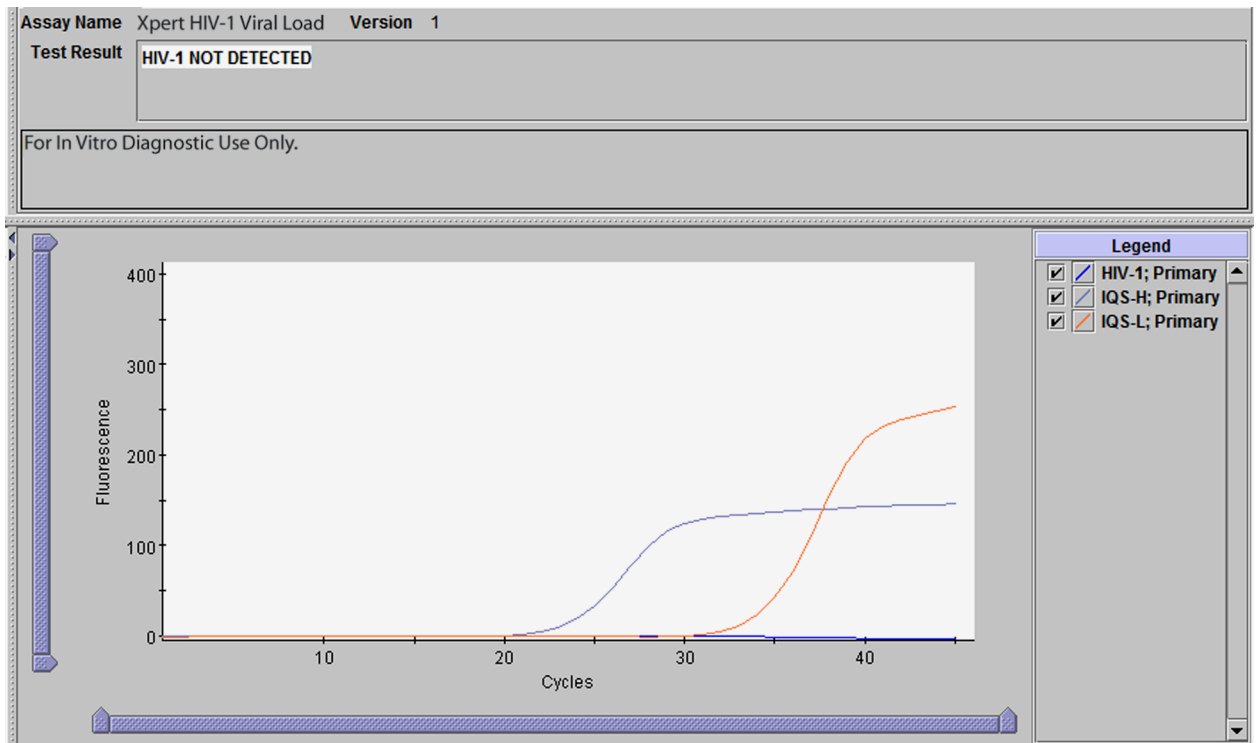


Abbildung 5. HIV-1 nicht ermittelt (HIV-1 Not Detected), wie auf dem GeneXpert Dx System angezeigt

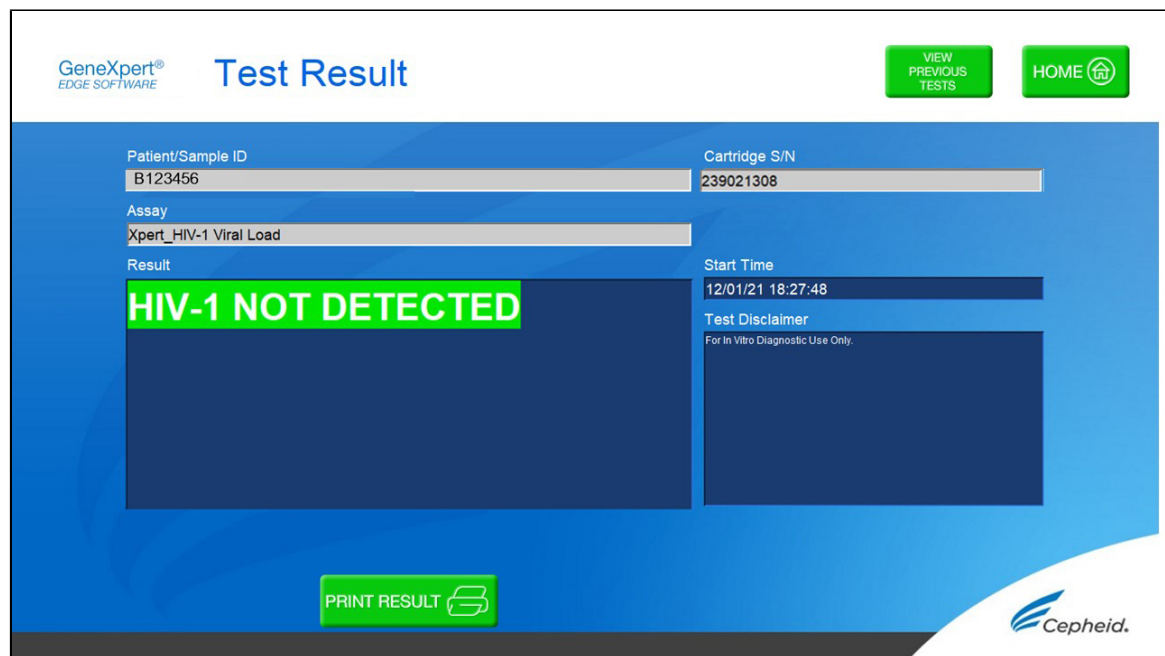


Abbildung 6. HIV-1 nicht ermittelt (HIV-1 Not Detected), wie auf dem GeneXpert Edge System angezeigt

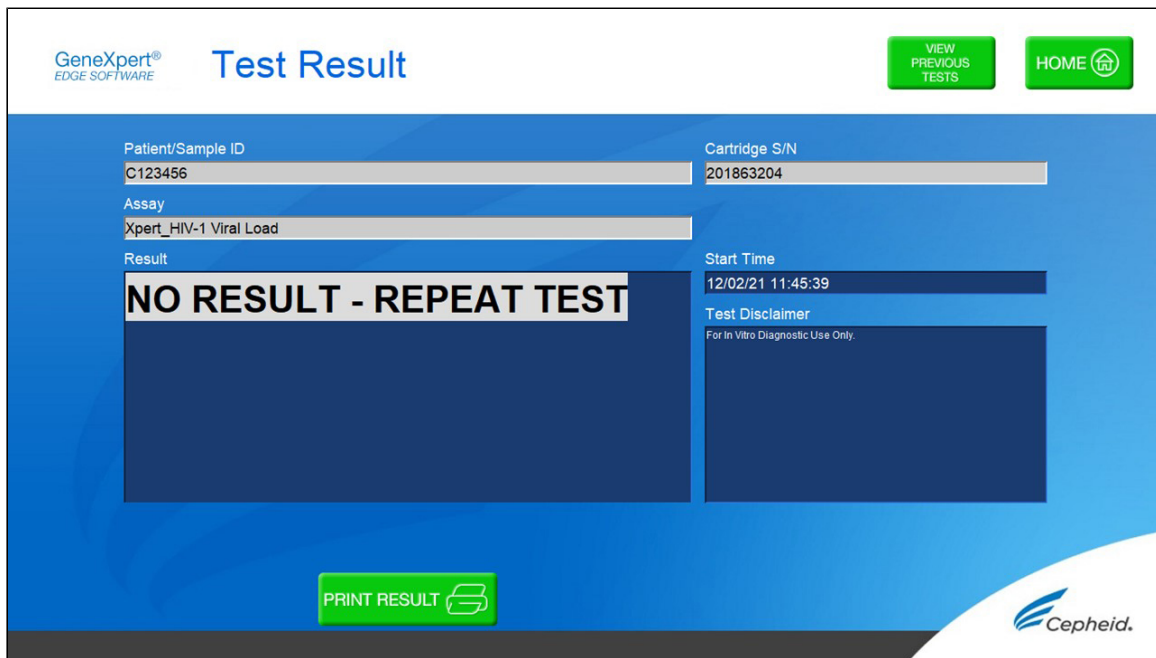


Abbildung 7. Kein Ergebnis – Test wiederholen (No Result - Repeat Test), wie auf dem GeneXpert Edge System angezeigt

16 Wiederholungstests

16.1 Gründe für eine Testwiederholung

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

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

16.2 Testwiederholung

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

1. Nehmen Sie eine neue Kartusche aus dem Kit.
2. Starten Sie einen weiteren Test:
 - Bei Verwendung des GeneXpert Dx System weiter mit Abschnitt 13.1.
 - Bei Verwendung des GeneXpert Edge System weiter mit Abschnitt 13.2.
 - Bei Verwendung des GeneXpert Infinity System weiter mit Abschnitt 13.3.
3. Eine Probe, für die zwei Mal das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** ausgegeben wird, enthält wahrscheinlich eine Hemmsubstanz. Ein Wiederholungstest wird nicht empfohlen.

17 Leistungsmerkmale

17.1 Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) des Xpert HIV-1 VL Tests wurde ermittelt, indem fünf verschiedene Verdünnungen aus zwei verschiedenen HIV-1-Subtyp-B-Referenzstandards, einem Zellkulturstamm und zwei klinischen Proben, jeweils in HIV-1-negativem EDTA-Plasma, angesetzt wurden. Die in der LoD-Studie verwendeten HIV-1-Subtyp-B-Materialien waren das Viral Quality Assurance Laboratory (VQA) Referenzmaterial der AIDS Clinical Trials Group, der 3. internationale HIV-1-Standard der WHO (NIBSC-Code: 10/152), das Zellkulturstamm-Isolat BK132 und zwei klinische Proben. Die Nennkonzentrationen für das Zellkulturstamm-Material und die klinischen Proben wurden mit dem Abbott RealTime HIV-1 Assay zugewiesen. Die Nachweisgrenze wurde für drei Kitchargen und insgesamt 72 Replikate pro Konzentration ermittelt. Die Bewertung erfolgte gemäß der CLSI-Richtlinie E17-A2.²⁰ Die HIV-1-RNA-Konzentration, die mit einer Positivitätsrate von über 95 % nachgewiesen werden kann, wurde anhand einer Probit-Regressionsanalyse ermittelt. Die Ergebnisse für die einzelnen Chargen und Proben gehen aus Tabelle 2 hervor. Die mit dem WHO-Referenzstandard für HIV-1 Subtyp B maximale/höchste beobachtete LoD in EDTA-Plasma betrug 21,1 Kopien/ml (95%-KI 16,1–26,0). Die mit dem VQA-Referenzstandard für HIV-1 Subtyp B maximale/höchste beobachtete LoD in EDTA-Plasma betrug 16,3 Kopien/ml (95%-KI 13,0–19,5).

Tabelle 2. Xpert HIV-1 VL Test – Geschätzte LoD mit Probit-Regression und oberem und unterem 95%-Konfidenzintervall für Proben mit HIV-1 Subtyp B in EDTA-Plasma

Probe	Charge	LoD (Kopien/ml)	95%-KI
WHO	Charge 1	21,1	16,1–26,0
	Charge 2	14,3	11,2–17,5
	Charge 3	19,0	14,3–23,7
VQA	Charge 1	15,5	12,5–18,6
	Charge 2	14,0	11,2–16,7
	Charge 3	16,3	13,0–19,5
Klinische Probe 1	Charge 1	24,0	18,1–29,9
	Charge 2	25,5	19,5–31,5
	Charge 3	23,1	17,5–28,7
Klinische Probe 2	Charge 1	20,3	15,8–24,7
	Charge 2	15,4	12,0–18,7
	Charge 3	28,5	21,3–35,7
Zellkulturprobe	Charge 1	18,8	14,6–23,1
	Charge 2	20,0	15,6–24,4
	Charge 3	32,0	24,7–39,3

Die LoD für das VQA-Referenzmaterial wurde auch in ACD-Plasma unter Verwendung einer Reagenziencharge bestätigt. Die geschätzte LoD für die VQA-Probe mit HIV-1 Subtyp B in ACD-Plasma betrug 15,8 Kopien/ml (95%-KI 12,1–19,5).

Die LoD für den HIV-1-Subtyp B in EDTA-Plasma wurde mit zwei verschiedenen Standardsätzen an drei verschiedenen Kitchargen des Xpert HIV-1 VL Tests mithilfe der Probit-Analyse überprüft:

- LoD mit dem 3. internationalen Standard der WHO: 18,3 Kopien/ml (95%-KI 15,9–20,8)
- LoD mit VQA-Referenzmaterial: 15,3 Kopien/ml (95%-KI 13,5–17,0)

Die Trefferrateanalyse ergibt eine Positivitätsrate von > 95 % bei 40 Kopien/ml für alle getesteten Materialien mit HIV-1 Subtyp B gemäß Tabelle 3. Als LoD für den Xpert HIV-1 VL Test wurden 40 Kopien/ml für HIV-1 Subtyp B in EDTA- und ACD-Plasma ermittelt.

Tabelle 3. Xpert HIV-1 VL Test – LoD für Proben mit HIV-1 Subtyp B in EDTA-Plasma

Probe	Nennkonzentration (Kopien/ml)	Anzahl der Replikate	Anzahl der positiven Proben	Positivitätsrate (%)
WHO	1	72	10	14
	2,5	72	18	25
	5	72	40	56
	10	72	55	76
	20	72	65	90
	40	72	72	100
VQA	1	72	5	7
	2,5	72	20	28
	5	72	30	42
	7,5	72	50	69
	10	72	61	85
	20	72	67	93
Klinische Probe 1	1	72	11	15
	2,5	72	20	28
	5	72	38	53
	10	72	49	68
	20	72	69	96
	40	72	69	96
Klinische Probe 2	1	72	8	11
	2,5	72	17	24
	5	71	27	38
	10	72	47	65
	20	72	62	86
	40	72	72	100
Zellkulturprobe	1	72	4	6
	2,5	72	17	24
	5	72	30	42
	10	72	46	64
	20	72	64	89
	40	72	70	97

Darüber hinaus wurden Verdünnungen von Zellkulturstämmen oder klinischen Proben, die die HIV-1-Gruppe-M-Subtypen A, C-D, F-H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, Gruppe O und Gruppe N repräsentierten, in negativem humanem EDTA-Plasma mit einer Kitcharge des Xpert HIV-1 VL Tests und 24 Replikaten pro Konzentrationsstufe analysiert. Die Nennkonzentrationen für die Zellkulturstämmen und die klinischen Proben wurden mit dem Abbott RealTime HIV-1 Assay zugewiesen. Die Trefferrateanalyse ergibt eine Positivitätsrate von > 95 % bei 40 Kopien/ml für alle Subtypen und Gruppen, gemäß Tabelle 4.

Tabelle 4. Xpert HIV-1 VL Test – LoD-Trefferrateanalyse für Proben mit HIV-1, nicht Subtyp B, in EDTA-Plasma

Gruppe	Subtyp	Niedrigste Konzentrationsstufe > 95 % Trefferrate (Kopien/ml)	Trefferrate (%)
Gruppe M	A	20	96
Gruppe M	C	40	100
Gruppe M	D	20	100
Gruppe M	F	40	100
Gruppe M	G	40	96
Gruppe M	H	20	96
Gruppe M	J	20	100
Gruppe M	K	40	96
Gruppe M	CRF-A/B	20	100
Gruppe M	CRF-A/E	20	96
Gruppe M	CRF-A/G	40	96
Gruppe N	n. a.	10	100
Gruppe O ^a	n. a.	20	100
Gruppe O ^a	n. a.	20	100
Gruppe O ^a	n. a.	10	100

^a Drei verschiedene Isolate

17.2 Quantifizierungsgrenze

Die Quantifizierungsgrenze (Limit of Quantitation, LoQ) ist definiert als die niedrigste Konzentration von HIV-1-RNA, die mit akzeptabler Genauigkeit und Richtigkeit quantifiziert werden kann, und wird anhand des Gesamtanalysefehlers (Total Analytical Error, TAE) ermittelt. Der TAE wurde anhand von Schätzwerten aus einer Analyse der Daten der LoD-Studie (WHO- und VQA-Standard) und der Genauigkeits-/Reproduzierbarkeitsstudie gemäß der CLSI-Richtlinie E17-A2 berechnet.¹⁹

Der TAE der Verdünnungen, deren beobachtete Konzentration bei oder in der Nähe der Assay-Nachweisgrenze von 40 Kopien/ml ($1,60 \log_{10}$) lag, sind in Tabelle 5 aufgeführt. Der TAE wurde anhand zweier verschiedener Methoden abgeschätzt. Die Ergebnisse der TAE-Analyse zeigen, dass der Xpert HIV-1 VL Test 40 Kopien/ml ($1,60 \log_{10}$) mit akzeptabler Richtigkeit und Genauigkeit bestimmen kann, d. h. die LoQ des Xpert HIV-1 VL Tests beträgt 40 Kopien/ml.

Tabelle 5. HIV-1 VL – Geschätzter Gesamtanalysefehler (TAE) in log Kopien/ml

Probe (Studie)	DL-Charge	N	Konzentration (log Kopien/ml)		Verzerrung	SA insgesamt	TAE ^a Absolute Verzerrung + (2xSA)	TAE ^b Quadratwurzel (2) x (2xSA)
			Erwartet	Beobachtet				
Referenzmaterial (Genauigkeit)	DL6	72	2,00	1,96	0,04	0,19	0,43	0,55
	DL7	71	2,00	1,91	0,09	0,19	0,46	0,53
	DL8	72	2,00	1,92	0,08	0,21	0,51	0,60

Probe (Studie)	DL-Charge	N	Konzentration (log Kopien/ml)		Verzerrung	SA insgesamt	TAE ^a Absolute Verzerrung + (2xSA)	TAE ^b Quadratwurzel (2) x (2xSA)
			Erwartet	Beobachtet				
Referenzmaterial (Genauigkeit)	DL6	70	1,60	1,56	0,04	0,22	0,48	0,62
	DL7	71	1,60	1,53	0,08	0,28	0,64	0,80
	DL8	71	1,60	1,54	0,06	0,22	0,50	0,62
WHO (LoD)	DL6	24	1,60	1,53	0,07	0,23	0,52	0,65
	DL7	24	1,60	1,39	0,21	0,24	0,68	0,67
	DL8	24	1,60	1,49	0,11	0,19	0,48	0,52
VQA (LoD)	DL6	24	1,60	1,61	0,00	0,18	0,37	0,51
	DL7	24	1,60	1,54	0,06	0,26	0,58	0,74
	DL8	24	1,60	1,58	0,02	0,26	0,54	0,73

^a TAE berechnet nach dem Westgard-Modell in CLSI EP17-A2 (Abschnitt 6.2).

^b TAE auf Grundlage des Ansatzes der Differenz zwischen zwei Messungen.

Die Ergebnisse der TAE-Analyse zeigen, dass der Xpert HIV-1 VL Test 40 Kopien/ml (1,60 log₁₀) mit akzeptabler Richtigkeit und Genauigkeit bestimmen kann.

17.3 Genauigkeit/Reproduzierbarkeit

Die Genauigkeit/Reproduzierbarkeit des Xpert HIV-1 VL Tests wurde anhand einer Analyse von parallelen Verdünnungen von HIV-1-Referenzmaterial (HIV-1 Subtyp B) in HIV-1-negativem EDTA-Plasma ermittelt. Das verwendete Referenzmaterial wurde anhand des 3. internationalen HIV-1-Standards der WHO (NIBSC-Code: 10/152) kalibriert. Die Studie war als verblindete zweizentrische Vergleichsstudie konzipiert, bei der ein aus sieben Proben bestehendes Panel von HIV-1-Referenzmaterial in HIV-1-negativem EDTA-Plasma bei RNA-Konzentrationen über den gesamten Quantifizierungsbereich des Xpert HIV-1 VL Tests verwendet wurde. Jeweils zwei Bediener an den beiden Studienzentren testeten ein Mal pro Tag über sechs Testtage ein Panel aus einundzwanzig Proben. An einem Zentrum wurde ein Infinity-80 Instrument verwendet, während das andere Zentrum GeneXpert Dx Instrumente einsetzte. Für die Studie wurden drei Chargen von Xpert HIV-1 VL Test-Reagenzien verwendet. Die Genauigkeit/Reproduzierbarkeit wurde in Übereinstimmung mit dem CLSI-Dokument EP5-A2 „Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline“ bewertet.²¹ Die Genauigkeitsergebnisse für jede Kitcharge einzeln und für drei Kitchargen zusammen gehen aus Tabelle 6 hervor.

Tabelle 6. Xpert HIV-1 VL Test – Genauigkeit pro Charge und insgesamt für drei Chargen

Erwartete HIV-1-RNA-Konzentration (log ₁₀ Kopien/ml)	Gesamtgenauigkeit pro Charge						Gesamtgenauigkeit 3 Chargen	
	Charge 1		Charge 2		Charge 3		Insgesamt	
	SA ^a	VK ^b	SA ^a	VK ^b	SA ^a	VK ^b	SA ^a	VK ^b
1,60	0,24	58,6 %	0,29	73,6 %	0,23	57,6 %	0,25	62,5 %
2,00	0,20	48,8 %	0,20	47,3 %	0,22	53,1 %	0,20	49,1 %
3,00	0,10	22,6 %	0,08	18,2 %	0,10	22,6 %	0,09	20,5 %
4,00	0,06	13,7 %	0,07	17,3 %	0,09	19,8 %	0,07	17,1 %
5,00	0,06	13,8 %	0,07	16,3 %	0,08	17,7 %	0,08	17,8 %
6,00	0,05	12,4 %	0,07	15,3 %	0,07	16,2 %	0,08	19,3 %

Erwartete HIV-1-RNA-Konzentration (log ₁₀ Kopien/ml)	Gesamtgenauigkeit pro Charge						Gesamtgenauigkeit 3 Chargen	
	Charge 1		Charge 2		Charge 3		Insgesamt	
	SA ^a	VK ^b	SA ^a	VK ^b	SA ^a	VK ^b	SA ^a	VK ^b
7,00	0,06	14,3 %	0,07	15,5 %	0,09	21,5 %	0,10	22,6 %

^a Gesamt-SA in log₁₀.

^b Der „VK“ ist der lognormale VK anhand der folgenden Formel: $\text{Lognormaler VK(\%)} = \sqrt{10^{[\text{SA}^2 * \ln(10)] - 1}} * 100\text{VK(\%)} = \text{prozentualer Variationskoeffizient; SA} = \text{Standardabweichung; sqrt} = \text{Quadratwurzel}$

Die Reproduzierbarkeit des Xpert HIV-1 VL Tests wurde anhand einer nested ANOVA mit Termen für Zentrum/Instrument, Charge, Tag, Benutzer/Durchlauf und Innerhalb eines Durchlaufs bewertet. Die Standardabweichung und die auf jede Komponente der in log₁₀ angegebenen HIV-1-Konzentrationen zurückgehende prozentuale Variabilität wurden berechnet (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7. Xpert HIV-1 VL Test – Beitrag zur Gesamtvarianz und Gesamtgenauigkeit

HIV-1-RNA-Konzentration (log ₁₀ Kopien/ml)			Beitrag zur Gesamtvarianz SA (VK%)										Gesamtgenauigkeit	
Erwartet	Tatsächlich (Mittel)	N ^a	Zentrum		Charge		Tag		Benutzer/Durchlauf		Innerhalb eines Durchlaufs		Insgesamt	
			SA	(%)	SA	(%)	SA	(%)	SA	(%)	SA	(%)	SA	VK ^b
1,60	1,54	212	0,00	0,0 %	0,00	0,0 %	0,00	0,0 %	0,09	11,7 %	0,23	88,3 %	0,25	62,5 %
2,00	1,93	215	0,00	0,0 %	0,00	0,0 %	0,00	0,0 %	0,04	4,8 %	0,20	95,2 %	0,20	49,1 %
3,00	2,98	215	0,01	0,9 %	0,01	1,2 %	0,00	0,0 %	0,01	2,6 %	0,09	95,3 %	0,09	20,5 %
4,00	3,98	214	0,00	0,0 %	0,01	3,5 %	0,01	1,7 %	0,02	9,1 %	0,07	85,7 %	0,07	17,1 %
5,00	4,99	213	0,00	0,0 %	0,04	21,8 %	0,00	0,0 %	0,03	15,0 %	0,06	63,2 %	0,08	17,8 %
6,00	5,96	215	0,00	0,0 %	0,05	42,1 %	0,02	4,4 %	0,02	6,9 %	0,06	46,7 %	0,08	19,3 %
7,00	6,94	213	0,00	0,0 %	0,07	45,3 %	0,01	0,9 %	0,02	5,3 %	0,07	48,5 %	0,10	22,6 %

^a Anzahl der gültigen Replikate im Testbereich

^b Der „VK“ ist der lognormale VK anhand der folgenden Formel: $\text{Lognormaler VK(\%)} = \sqrt{10^{[\text{SA}^2 * \ln(10)] - 1}} * 100\text{VK(\%)} = \text{prozentualer Variationskoeffizient; SA} = \text{Standardabweichung; sqrt} = \text{Quadratwurzel}$

17.4 Linearer Bereich

Der lineare Bereich des Xpert HIV-1 VL Tests wurde durch Analyse eines aus neun Proben bestehenden Panels mit einem Bereich von 30 (1,48 log₁₀) bis 1 x 10⁷ (7 log₁₀) Kopien/ml ermittelt, das durch parallele Verdünnungen von HIV-1-Referenzmaterial (HIV-1 Subtyp B) in HIV-1-negativem EDTA-Plasma angesetzt wurde. Das verwendete Referenzmaterial wurde anhand des 3. internationalen HIV-1-Standards der WHO (NIBSC-Code: 10/152) kalibriert. Zwei Benutzer testeten das Panel in drei Replikaten an drei verschiedenen Tagen unter Verwendung einer Kitcharge. Darüber hinaus wurde das gleiche Panel in drei Replikaten an einem Testtag unter Verwendung zweier weiterer Kitchargen getestet, sodass insgesamt 30 Replikate pro Panelprobe getestet wurden. Die Linearitätsanalyse erfolgte gemäß der CLSI-Richtlinie EP06-A.²² Die kombinierten Ergebnisse für alle drei Chargen gehen aus Abbildung 8 hervor. Der Xpert HIV-1 VL Test ist linear in einem Bereich von 30 (1,5 log₁₀) bis 1 x 10⁷ (7 log₁₀) Kopien/ml mit einem R²-Wert von 0,9935.

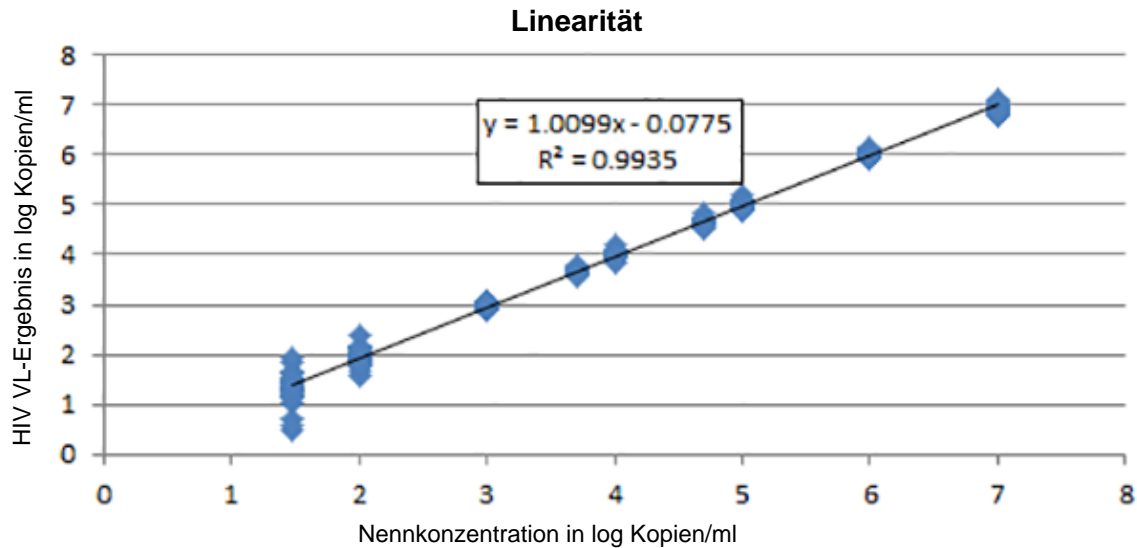


Abbildung 8. Linearität für den Xpert HIV-1 VL Test

17.5 Analytische Reaktivität (Inklusivität)

Die analytische Reaktivität des Xpert HIV-1 VL Tests wurde durch Testung an Zellkultur-Überständen, die für die HIV-1-Gruppe-M-Subtypen A-D, F-H, CRF A/G und A/E, Gruppe N und Gruppe O repräsentativ waren, ermittelt. Die Nennkonzentrationen für die Zellkultur-Überstände wurden mit dem Abbott HIV-1 RealTime zugewiesen. Jeder Zellkultur-Überstand wurde auf die Konzentrationen 1×10^2 , 1×10^4 und 1×10^6 Kopien/ml in HIV-1-negativem EDTA-Plasma verdünnt. Jede Konzentration wurde in sechs Replikaten an einem Tag unter Verwendung einer Kitcharge des Xpert HIV-1 VL Tests getestet. Die mittleren Konzentrationen in \log_{10} , die mit dem Xpert HIV-1 VL Test für alle Subtypen und Gruppen erzielt wurden, wurden mit den Nennkonzentrationen in \log_{10} verglichen. Die in Abbildung 9 dargestellten Ergebnisse zeigen eine gleichwertige Leistung für alle getesteten Repräsentanten der HIV-1-Gruppe-M-Subtypen und Gruppe O. Die mittleren Ergebnisse in \log_{10} für alle getesteten Subtypen und Gruppe O lagen innerhalb von $\pm 0,5 \log_{10}$ der zugewiesenen Eingangskonzentration.

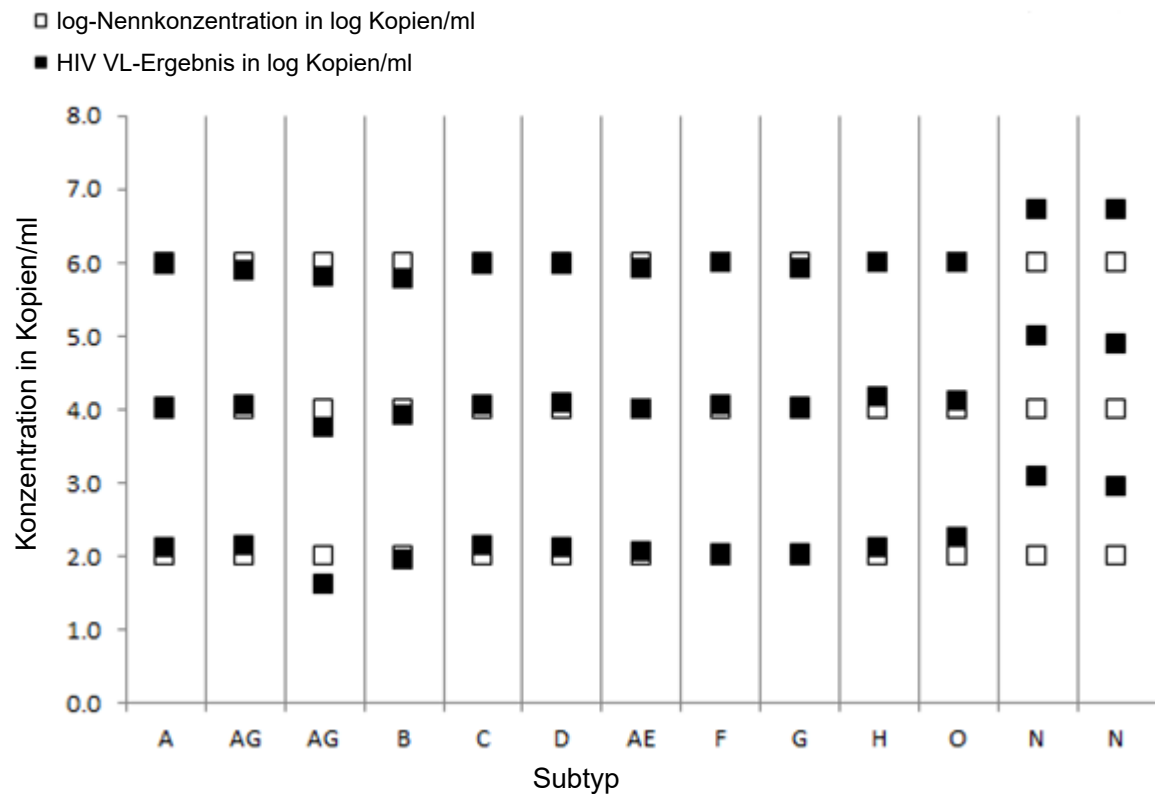


Abbildung 9. Inklusivität für den Xpert HIV-1 VL Test

17.6 Analytische Spezifität (Exklusivität)

Die analytische Spezifität des Xpert HIV-1 VL Tests wurde bewertet, indem Kulturorganismen bei 5×10^4 Partikeln bzw. Kopien/ml Eingangskonzentration zu HIV-1-negativem EDTA-Plasma und zu Plasma, das 1000 Kopien/ml HIV-1-Referenzmaterial (HIV-1 Subtyp B) enthielt, zugegeben wurden. Die getesteten Organismen sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Tabelle 8. Organismen für die analytische Spezifität

<i>Humanes Immundefizienz-Virus 2</i>	<i>Hepatitis-B-Virus</i>
<i>Humanes T-lymphotropes Virus 1</i>	<i>Hepatitis-C-Virus</i>
<i>Humanes T-lymphotropes Virus 2</i>	<i>Herpes-simplex-Virus 1</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Herpes-simplex-Virus 2</i>
<i>Cytomegalovirus</i>	<i>Humanes Herpesvirus 6</i>
<i>Epstein-Barr-Virus</i>	<i>Influenza A</i>
<i>Hepatitis-A-Virus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>

Keiner der getesteten Organismen wies eine Kreuzreaktivität auf und alle HIV-1-positiven Replikate ergaben einen Titer innerhalb von $\pm 0,5$ log der HIV-1-Positivkontrolle bei Testung mit dem Xpert HIV-1 VL Test.

17.7 Potenzielle Störsubstanzen

Es wurde die Anfälligkeit des Xpert HIV-1 VL Tests gegenüber Störungen durch erhöhte Konzentrationen von endogenen Substanzen, von Wirkstoffen, die bei HIV-1-Infizierten Patient/innen verschrieben werden, und von Autoimmunerkrankungs-Markern bewertet. HIV-1-negatives EDTA-Plasma und Plasma, das 1000 Kopien/ml HIV-1-Referenzmaterial (HIV-1 Subtyp B) enthielt, wurden getestet.

Erhöhte Konzentrationen der in Tabelle 9 aufgeführten endogenen Substanzen haben weder Störungen der Quantifizierung des Xpert HIV-1 VL Tests verursacht noch die Spezifität des Tests beeinflusst.

Tabelle 9. Endogene Substanzen und getestete Konzentrationen

Substanz	Getestete Konzentration
Albumin	9 g/dl
Bilirubin	20 mg/dl
Hämoglobin	500 mg/dl
Humane DNA	0,4 mg/dl
Triglyceride	3000 mg/dl

Die in Tabelle 10 aufgeführten Wirkstoffe haben bei Testung beim Dreifachen der Spitzenkonzentration in fünf Wirkstoff-Pools weder Störungen der Quantifizierung des Xpert HIV-1 VL Tests verursacht noch die Spezifität des Tests beeinflusst.

Tabelle 10. Getestete Wirkstoff-Pools

Pool	Wirkstoffe
Kontrolle	n. a.
1	Zidovudin, Saquinavir, Ritonavir, Clarithromycin
2	Abacavirsulfat, Peginterferon 2b, Ribavirin
3	Tenofovir-disoproxil-fumarat, Lamivudin (3TC), Indinavir-sulfat, Ganciclovir, Valganciclovir HCl, Acyclovir, Raltegravir
4	Stavudin (d4T), Efavirenz, Lopinavir/Ritonavir, Enfuvirtide (T-20), Ciprofloxacin
5	Nevirapin, Nelfinavir-mesylat, Azithromycin, Valacyclovir HCl
6	Fosamprenavir-Calcium, Interferon alfa-2b

Tests von Proben von fünf für Autoimmunerkrankungs-Marker positiven Personen (systemischer Lupus erythematoses (SLE), antinukleärer Antikörper (ANA) oder Rheumafaktor (RF)) ergaben keine Störung mit dem Xpert HIV-1 VL Test.

17.8 Antikoagulans (EDTA, PPT-EDTA und ACD)

Für jedes Antikoagulans (EDTA, PPT-EDTA und ACD) wurden Proben von 25 gepaarten HIV-1-positiven Personen und Proben von 25 gepaarten HIV-1-negativen Personen entnommen und unter Verwendung einer Kitcharge des Xpert HIV-1 VL Tests getestet.

Wie aus Abbildung 10 und Abbildung 11 hervorgeht, wurde die gleichwertige Leistung des Xpert HIV-1 VL Tests für mit EDTA gegenüber mit ACD antikoagulierten Proben sowie für mit EDTA gegenüber mit PPT-EDTA antikoagulierten Proben nachgewiesen. Alle in ACD- bzw. PPT-EDTA-Medium entnommenen HIV-1-positiven Proben ergaben HIV-1-RNA-Konzentrationen innerhalb von $\pm 0,5 \log_{10}$ Kopien/ml der in EDTA-Medium entnommenen HIV-1-positiven Probe bei Testung mit dem Xpert HIV-1 VL Test. Alle 25 gepaarten HIV-1-negativen Proben wurden vom Assay nicht ermittelt.

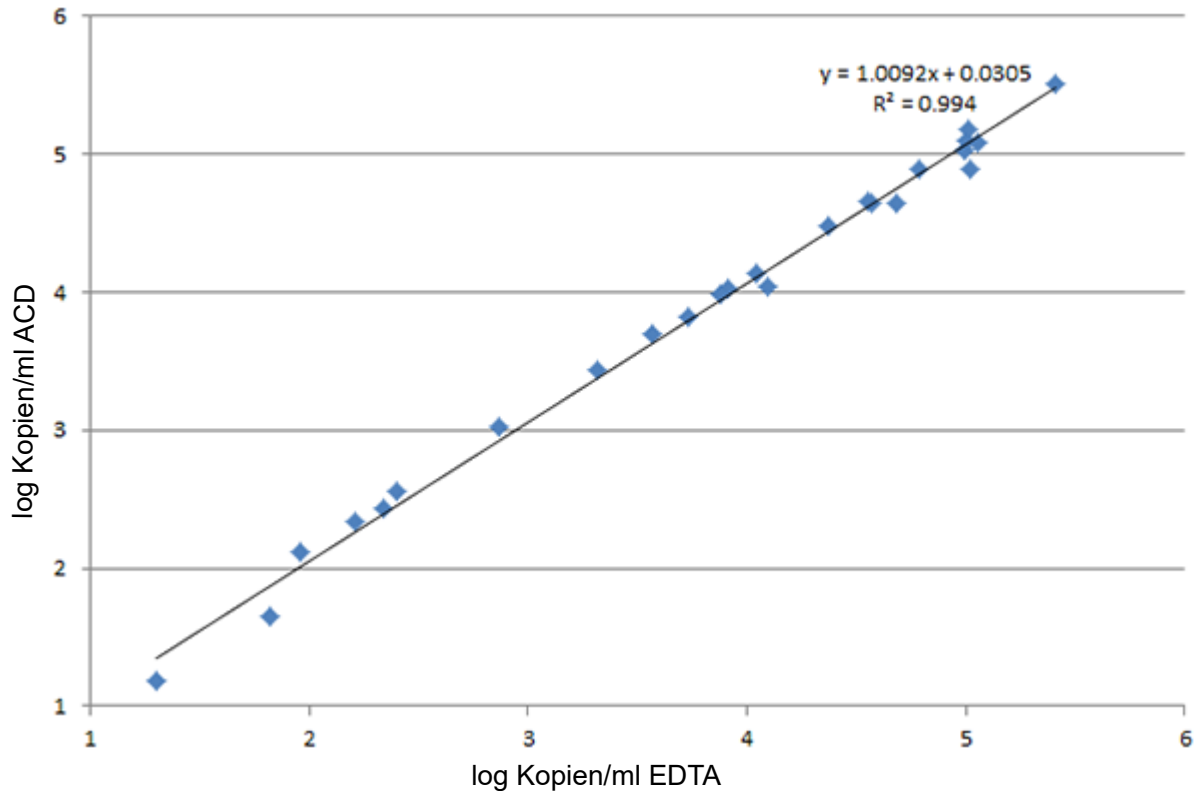


Abbildung 10. Streudiagramm für log Kopien/ml ACD gegenüber log Kopien/ml EDTA

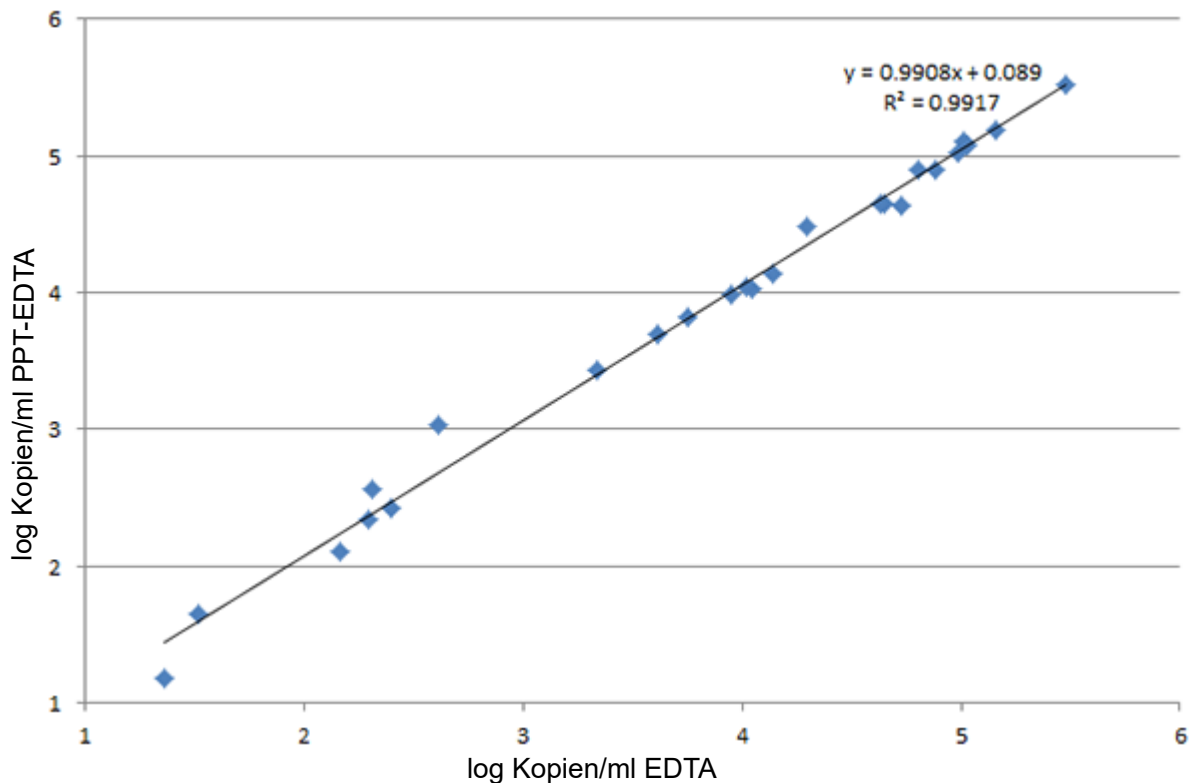


Abbildung 11. Streudiagramm für log Kopien/ml PPT-EDTA gegenüber log Kopien/ml EDTA

18 Einschränkungen

- Der Test zielt mit einer Kombination von Oligonukleotiden, die dafür konzipiert sind, Polymorphismen im Genom zu berücksichtigen, auf einen einzelnen, konservierten Teil der LTR-Region ab. Selten auftretende Mutationen, Basenänderungen, Deletionen oder Insertionen in der LTR-Region des Xpert HIV-1 VL Tests beeinträchtigen eventuell die Bindung der Primer und/oder Sonden, was dazu führt, dass das Virus zu niedrig quantifiziert oder nicht nachgewiesen wird. Dem Benutzer wird geraten, derartige Ereignisse bei der Bewertung von HIV-1-Viruslastergebnissen zu berücksichtigen. Auf eine Virussuppression hindeutende Ergebnisse mit dem Xpert HIV-1 VL machen eventuell weitere Tests mit alternativen, auf andere Gene abzielenden Technologien erforderlich, wenn aufgrund der Umstände (mangelnde Einhaltung der Medikamenteneinnahme, begleitende Labordaten oder sonstige klinische Informationen) Bedenken hinsichtlich der zugrundeliegenden Virämie bestehen. Dem Labor wird außerdem geraten, beim Wechsel der HIV-Testmethode von einer Technologie zu einer anderen Methodenkorrelationsstudien durchzuführen, da Unterschiede zwischen Plattformen und Technologien zu Variationen bei den Ergebnissen zur HIV-Viruslast führen können.
- Der Xpert HIV-1 VL Test wurde nur für die Verwendung mit K2-EDTA-Plasma (einschließlich PPT-EDTA-Plasma) und ACD-Plasma validiert. Die Verwendung dieses Tests zur Analyse anderer Probenotypen kann falsche Ergebnisse liefern.
- Ein negatives Testergebnis schließt eine HIV-1-Infektion nicht aus. Daher darf dieser Test nicht als diagnostischer Test zur Bestätigung einer HIV-1-Infektion verwendet werden.
- Bei Patient/innen, die eine CAR-T-Therapie erhalten haben, können die Ergebnisse mit Xpert (HIV-1 Qual XC, HIV-1 VL usw.) infolge der Anwesenheit der LTR-Zielssequenz in bestimmten Produkten mit chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T) eventuell positiv ausfallen. Zur Bestimmung des jeweiligen HIV-Status von Patient/innen, die eine CAR-T-Behandlung erhalten haben, sollten zusätzliche Bestätigungstests durchgeführt werden.

19 Leistungsmerkmale – Klinische Leistung

19.1 Spezifität

Die Spezifität des Xpert HIV-1 VL Tests wurde anhand von 109 EDTA-Plasmaproben von HIV-1-negativen Blutspendern bewertet. Keine der 109 getesteten Proben wurden vom Xpert HIV-1 VL Test ermittelt, was einer Spezifität von 100 % entspricht (95%-KI = 96,7–100,0).

19.2 Methodenkorrelation

Um die Leistung des Xpert HIV-1 VL Tests relativ zum Abbott HIV-1 RealTime Assay (Vergleichsmethode) zu bewerten, wurde eine Studie an mehreren Zentren unter Verwendung von frischen und gefrorenen humanen Plasmaproben, die von HIV-1-Infizierten stammten, durchgeführt. Von den 724 infrage kommenden Proben von jeweils einer Person stammten 519 (71,7 %) von Männern. Das durchschnittliche Alter betrug $44,5 \pm 11,3$ Jahre mit einem Altersbereich von 18 bis 83 Jahre.

Von den 724 Proben lagen 390 innerhalb des Quantifizierungsbereichs beider Tests, darunter 47 Nicht-B-Subtypen der HIV-1-Gruppe M, einschließlich A-ähnlich, C und C-ähnlich, D, F, G, H, J, AE, AG sowie diverse andere zirkulierende rekombinante Formen (CRFs). Die Deming-Regression zeigt eine sehr gute Korrelation zwischen dem Xpert HIV-1 VL Test und der Vergleichsmethode mit einer Steigung von 1,0589 und einem Schnittpunkt von 0,1771. Der R^2 -Wert betrug 0,9696.

Xpert vs. Vergleichsmethode (log Kopien/ml)

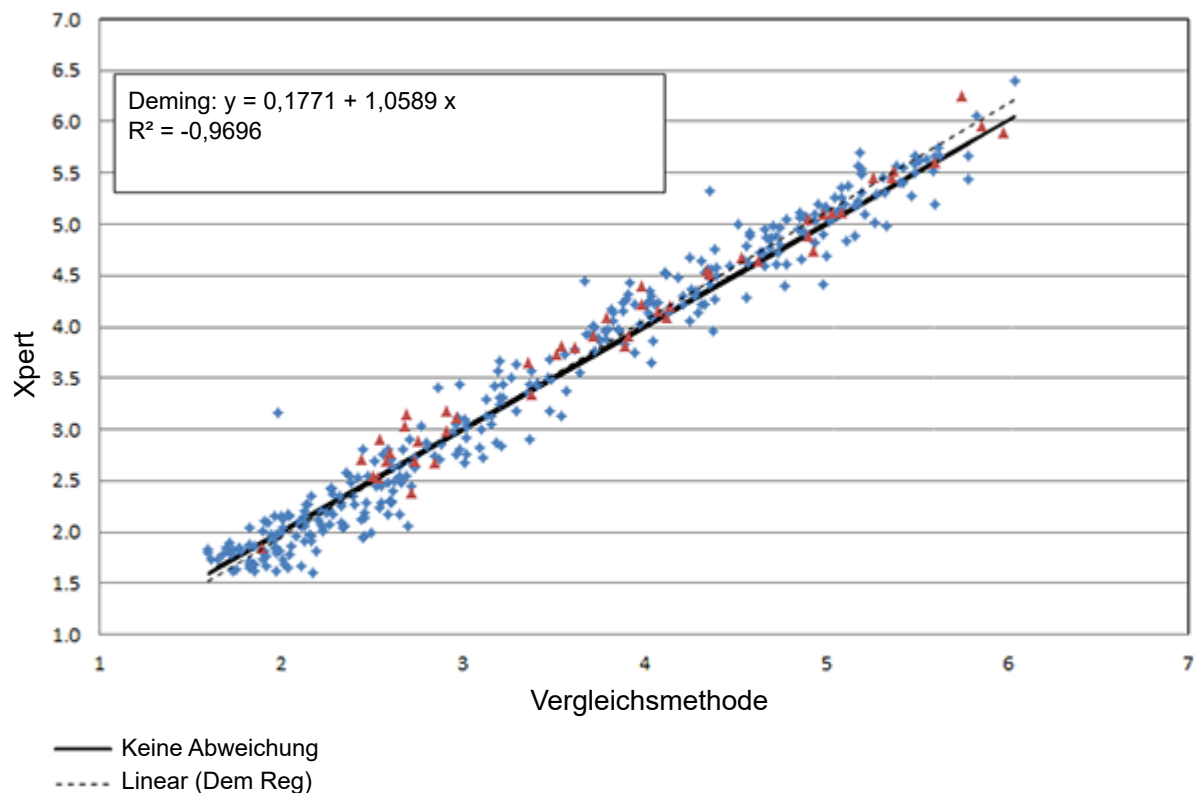


Abbildung 12. Leistung des Xpert HIV-1 VL Tests relativ zu einer Vergleichsmethode

20 Literatur

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868–871.
2. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-I) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984;224:497–500.
3. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-I) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984;224:500–503.
4. Curran JW, Jaffe HW, Hardy AM, et al. Epidemiology of HIV infection and AIDS in the United States. *Science* 1988;239:610–616.
5. Schochetman G, George JR, Hrsg. *AIDS testing: a comprehensive guide to technical, medical, social, legal, and management issues*. 2nd ed. New York: NY Springer-Verlag; 1994.
6. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association* 2000;283:1167–1174.
7. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics *in vivo*: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; 271:1582–1586.
8. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emami EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Nowak MA, Hahn BH, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373:117–122.
9. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373:123–126.
10. Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, Rasheed S, Elbeik T, Reichman R, Japour A, Merigan TC, Hirsch MS. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. *N Engl J Med* 1996; 335:1091–1098.
11. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo CR, Jr. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946–954.
12. Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167–1170.
13. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, Rubin M, Simberkoff MS, Hamilton JD. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med* 1996; 334:426–431.
14. Ruiz L, Romeu J, Clotet B, Balague M, Cabrera C, Sirera G, Ibanez A, Martinez-Picado J, Raventos A, Tural C, Segura A, Foz M. Quantitative HIV-1 RNA as a marker of clinical stability and survival in a cohort of 302 patients with a mean CD4 cell count of 300 x 10(6)/l. *Aids* 1996; 10:F39–44.
15. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME, Jacobsen DM, Shaw GM, Richman DD, Volberding PA. HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med* 1996; 2:625–629.
16. Centers for Disease Control and Prevention. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline*. Document M29 (siehe aktuellste Ausgabe).
18. 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 Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006.
19. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline*. Document EP17-A2 (Second Edition). Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2012
21. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline*. Document EP5-A2.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. NCCLS document EP06-A [ISBN 1-56238-498-8]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.

21 Standorte der Cepheid-Zentralen

Corporate Headquarters

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

European Headquarters

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

22 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 Number) des Computers

Technischer Kundendienst in den Vereinigten Staaten


















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

Technischer Kundendienst in Frankreich

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

Die Kontaktinformationen aller Vertretungen des technischen Kundendiensts von Cepheid finden Sie auf unserer Website:
www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

23 Symbolerklärung

Symbol	Bedeutung
	Bestellnummer
	CE-Kennzeichnung – Einhaltung der EU-Richtlinien
	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum
	Nicht wiederverwenden
	Chargencode
	Gebrauchsanweisung beachten
	Vorsicht
	Hersteller
	Herstellungsland
	Inhalt reicht aus für n Tests
	Kontrolle
	Verfallsdatum
	Temperaturbegrenzung
	Biologische Risiken
	Achtung
	Bevollmächtigter in der Schweiz
	Importeur



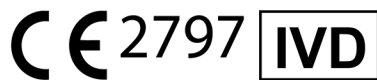
Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



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



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



24 Revisionsverlauf

Beschreibung der Änderung: Von 301-3068-DE Rev. M auf Rev. N

Zweck: Angabe, dass K2-EDTA-Entnahmeröhrchen die Art von EDTA-Entnahmeröhrchen sind, die für die Verwendung mit dem Xpert HIV-1 VL-Test validiert sind.

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Proben	„EDTA“ durch „K2 EDTA“ ersetzt.
Einschränkungen	Angabe „Der Xpert HIV-1 VL-Test wurde nur für die Verwendung mit EDTA- und ACD-Plasma validiert. Wenn andere Probentypen mit diesem Test getestet werden, kann es zu falschen Ergebnissen kommen.“ durch „Der Xpert HIV-1 VL-Test wurde nur für die Verwendung mit K2-EDTA-Plasma (einschließlich PPT-EDTA-Plasma) und ACD-Plasma validiert. Die Verwendung dieses Tests zur Analyse anderer Probentypen kann falsche Ergebnisse liefern.“ ersetzt.
Technische Unterstützung	Auf Standard-Layout aktualisiert.
Revisionsverlauf	Abschnitt Revisionsverlauf aktualisiert.