

Xpert[®] HIV-1 Qual

REF GXHIV-QA-CE-10

Gebrauchsanweisung

CE 2797 **IVD**

Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben

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

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2015–2023 Cepheid.

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

Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

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

© 2015–2023 Cepheid.

Beschreibung der Änderungen siehe Abschnitt 24 Revisionsverlauf.

Xpert[®] HIV-1 Qual

Zur Verwendung als *In-vitro*-Diagnostikum.

1 Markenname

Xpert[®] HIV-1 Qual

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

HIV-1 Qual

3 Verwendungszweck

Der HIV-1 Qual Assay wird auf den GeneXpert Instrument Systems durchgeführt und ist ein qualitativer *In-vitro*-Diagnostest zum Nachweis von Gesamtnukleinsäuren des humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) auf den automatisierten GeneXpert[®] Systemen unter Verwendung von menschlichem Vollblut (VB) und von Trockenblutproben (DBS) von Proben von Personen mit Verdacht auf HIV-1-Infektion. Der Assay ist für Patientenproben über die gesamte 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 HIV-1 Qual Assay ist als Hilfsmittel zur Diagnose einer HIV-1-Infektion in Verbindung mit dem klinischen Bild und anderen Labormarkern bestimmt. Der Assay ist zur Verwendung durch Laborfachkräfte oder speziell ausgebildete Mitarbeiter im Gesundheitswesen bestimmt. Der Assay ist nicht für die Verwendung als Screeningtest auf HIV-1 von Blutspendern bestimmt.

4 Zusammenfassung und Erklärung

Das humane Immundefizienz-Virus (HIV) ist der Erreger des erworbenen Immundefektsyndroms (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS).^{1,2,3} Es kann durch Sexualkontakt, Kontakt mit infiziertem Blut oder Blutprodukten, pränatale Infektion eines Fötus, sowie perinatale und postnatale Infektion eines Neugeborenen übertragen werden.^{4,5,6} Infizierte Personen entwickeln im Zeitraum von Tagen oder Wochen nach dem Erstkontakt in der Regel eine akute Infektion, die durch grippeartige Symptome gekennzeichnet ist.⁷ Akute HIV-Infektionen dauern typischerweise weniger als 14 Tage⁸ und sind mit hochgradiger Virämie assoziiert, bevor eine Immunantwort nachgewiesen werden kann.^{9,10} Daher sind HIV-1-Nukleinsäuretests beim Nachweis einer akuten Infektion sensitiver als herkömmliche Serologietests.⁷

Am Ende des Jahres 2013 lebten 35 Millionen (33,2 Millionen-37,2 Millionen) Menschen mit HIV.¹¹ Unter diesen Infizierten sind 2,1 Millionen Neuinfektionen und schätzungsweise 240.000 Kinder.¹¹ Ein Drittel aller Menschen mit HIV leben in neun Ländern im Süden Afrikas, einer Region, in der lediglich 2 % der Weltbevölkerung beheimatet sind.¹² Ohne rechtzeitige HIV-Testung und Therapieeinleitung stirbt ein Drittel der HIV-infizierten Säuglinge innerhalb des ersten Lebensjahrs und mehr als 50 % in den ersten beiden Lebensjahren.¹¹ Im Gegensatz dazu beträgt das Sterblichkeitsrisiko bei mit HIV infizierten Kindern in den Vereinigten Staaten und Europa lediglich 10-20 %.¹³ Die Frühdiagnose einer HIV-Infektion bei Säuglingen stellt eine Notwendigkeit dar; bei vielen Patienten sind Verlaufsuntersuchungen jedoch nicht möglich, während sie auf einen Frühtest warten, in der Regel DNA-PCR, mit Empfindlichkeit in den ersten 18 Lebensmonaten (mit sehr begrenzter Verfügbarkeit) oder auf einen Schnelltest warten, der ab einem Alter von 15 bis 18 Monaten ausreichend Genauigkeit bietet.^{14,15} Daher sind zur Erkennung einer Infektion bei pädiatrischen Patienten im Alter von 18 Monaten oder jünger HIV-1-Nukleinsäure-Tests empfohlen worden.^{16,17,18,19}

Der HIV-1 Qual Assay verwendet die Technologie der RT = Reverse Transkription, PCR = Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR), um eine hohe Sensitivität beim qualitativen Nachweis der Gesamt-Nukleinsäuren von HIV-1 in Vollblut- oder DBS-Probenotypen zu erzielen.

5 Verfahrensprinzip

Die GeneXpert(GX)-Instrumentensysteme automatisieren und integrieren Probenvorbereitung, Nukleinsäureextraktion und -amplifikation sowie den Nachweis der Zielsequenz in einfachen oder komplexen Proben mithilfe von Echtzeit-Reverse-Transkription-PCR (RT-PCR). Die Systeme bestehen aus einem Instrument, einem PC und einer vorinstallierten Software zur Durchführung der Tests und zum Anzeigen der Ergebnisse. Das System arbeitet mit GeneXpert-Kartuschen (Einwegartikel), die die RT-PCR-Reagenzien enthalten und in denen das RT-PCR-Verfahren abläuft. Da die Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, wird die Kreuzkontamination zwischen Proben minimiert. Eine vollständige Beschreibung des Systems ist im *GeneXpert Dx System Operator Manual* bzw. *GeneXpert Infinity System Operator Manual* zu finden.

Der HIV-1 Qual Assay enthält Reagenzien für den Nachweis der Gesamt-Nukleinsäuren von HIV-1 in Proben sowie eine interne Kontrolle zur Sicherstellung der adäquaten Bearbeitung der Zielsequenz und zur Überwachung von einer vorhandenen Hemmsubstanz/vorhandenen Hemmsubstanzen bei den RT- und PCR-Reaktionen. Mit der Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC) werden die Rehydrierung der Reagenzien, die Befüllung des PCR-Gefäßes in der Kartusche, die Unversehrtheit der Sonden und die Farbstoffstabilität überprüft.

6 Enthaltene Materialien

Das HIV-1 Qual Assay-Kit enthält ausreichend Reagenzien zur Bearbeitung von 10 Patienten- oder Qualitätskontroll-Proben. Das Kit enthält die folgenden Materialien:

HIV-1 Qual Assay-Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern	10
• Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefriergetrocknet)	Je 1 pro Kartusche
• Lysereagenz (Guanidinthiocyanat)	1,4 ml pro Kartusche
• Spülreagenz	0,5 ml pro Kartusche
• Elutionsreagenz	2,5 ml pro Kartusche
• Bindungsreagenz	2,4 ml pro Kartusche
• Proteinase-K-Reagenz	0,48 ml pro Kartusche
HIV-1 Qual Assay Probenreagenz-Set (Probenreagenz)	10
• Lysereagenz (Guanidinthiocyanat)	1,0 ml pro Fläschchen
Einweg-Transferringpipetten (1 ml)	1 Beutel à 10 Stck. pro Kit
100-µl-Einweg-Transfermikropipetten	1 Beutel à 10 Stck. pro Kit
CD	1 pro Kit
• Assay-Definitionsdateien (Assay Definition Files, ADF)	
• Anweisungen zum Importieren der ADF in die GeneXpert Software	
• Gebrauchsanweisung (Packungsbeilage)	

Anmerkung www.cepheid.com oder www.cepheidinternational.comSUPPORT **erhältlich.**

Anmerkung Der 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.

7 Aufbewahrung und Handhabung

- Die HIV-1 Qual Assay-Kartuschen und -Reagenzien bei 2–28 °C aufbewahren.
- Keine Reagenzien verwenden, die trübe geworden sind oder sich verfärbt haben.
- Keine auslaufenden Kartuschen verwenden.

8 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- GeneXpert Dx System oder eines der GeneXpert Infinity System (Bestellnummer variiert abhängig von der Konfiguration): GeneXpert-Instrument, Computer mit spezieller GeneXpert Dx-Software, Version 4.7b oder höher (GeneXpert Dx System) oder Xpertise 6.4b oder höher (Infinity-80/Infinity-48s), Barcodescanner und Benutzerhandbuch.
- Drucker: Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.
- Bei DBS:
 - DBS-Entnahmekit (Filterpapierkarten, z. B. Whatman 903, Munktell oder gleichwertig, Lanzetten, Trockenmittel, wiederverschließbare Plastikbeutel und Tupfer)
 - Schere, steril (wird zum Ausschneiden der Trockenblutproben aus dem Filterpapier empfohlen, wenn keine perforierte DBS-Testkarte verwendet wird)
 - Pinzette
 - Papiertuch/Abwisch Tuch
 - Bleichmittel
 - Eppendorf Thermomixer® C (Eppendorf Bestellnummer 5382 000.015) (nur zur Anwendung für DBS)
 - Eppendorf SmartBlock™ (Eppendorf Bestellnummer 5309 000.007) (nur zur Anwendung für DBS)

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 Patientenproben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention²⁰ und vom Clinical and Laboratory Standards Institute²¹ erhältlich
- Beim Umgang mit Proben und Reagenzien sind Einweg-Schutzhandschuhe, Laborkittel und Augenschutz zu tragen. Nach dem Umgang mit Proben und Testreagenzien sind die Hände gründlich zu waschen.
- Die Sicherheitsvorkehrungen der jeweiligen Einrichtung für den Umgang mit Chemikalien und biologischen Proben sind zu befolgen.
- Werden mehrere Proben gleichzeitig bearbeitet, immer nur eine Kartusche öffnen; die Probe hinzugeben und die Kartusche schließen, bevor die nächste Probe bearbeitet wird. Nach jeder Probe Handschuhe wechseln.
- Um eine Kontamination der Proben oder Reagenzien zu vermeiden, werden die Einhaltung der Guten Laborpraxis und Handschuhwechsel nach Handhabung jeder Patientenprobe empfohlen.
- Keine HIV-1 Qual Assay-Reagenzien durch andere Reagenzien ersetzen.
- Der Deckel der HIV-1 Qual-Assay-Kartusche darf nur für die Zugabe der Probenreagenz und dem Vollblut oder der Probenreagenz behandelten DBS-Probe geöffnet werden.
- Kartuschen, die nass aussehen oder deren Deckelversiegelung aufgebrochen zu sein scheint, dürfen nicht verwendet werden.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach der Entnahme aus der Verpackung fallen gelassen wurden.
- Die Kartusche nicht schütteln. Wenn die Kartusche nach dem Öffnen des Kartuschendeckels geschüttelt oder fallen gelassen wird, sind die Ergebnisse möglicherweise ungültig.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- Jede HIV-1 Qual Assay-Einwegkartusche wird für die Bearbeitung einer einzelnen Probe verwendet. Benutzte Kartuschen dürfen nicht wiederverwendet werden.

Jede Einwegpipette dient zum Transfer nur einer Probe. Benutzte Einwegpipetten nicht wiederverwenden.

- Biologische Proben, Transfervorrichtungen und gebrauchte Kartuschen sind als potenziell 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 der WHO (Weltgesundheitsorganisation) zur Handhabung und Entsorgung von medizinischen Abfällen entsorgt werden.

10 Chemische Gefahren^{23,24}

- Signalwort: Achtung
- **UN-GHS-Gefahrenhinweise**
 - Gesundheitsschädlich bei Verschlucken
 - Verursacht leichte Hautreizungen
 - Verursacht Augenreizungen
- **UN-GHS-Sicherheitshinweise**
 - Prävention
 - Nach Gebrauch gründlich waschen.
 - Reaktion
 - 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 Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.

11 Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Proben

11.1 Entnahme von Vollblut

Vollblut gemäß der Gebrauchsanweisung des Herstellers in sterile Röhrchen mit K2-EDTA (lavendelfarbener Deckel) als Antikoagulans entnehmen. Für den HIV-1 Qual Assay ist eine Mindestmenge von 100 µl Vollblut erforderlich.

Transport und Lagerung von Proben

K2-EDTA-antikoaguliertes Vollblut kann vor der Vorbereitung und Testung der Probe bei 31–35 °C bis zu 8 Stunden, 15–30 °C bis zu 24 Stunden oder bei 2–8 °C bis zu 72 Stunden aufbewahrt werden.

11.2 Entnahme von Trockenblutproben

Das Blut für die Trockenblutproben mit den geeigneten klinischen Verfahren entnehmen. DBS sollten unter Verwendung von Whatman 903- oder Munktell-Filterpapierkarten oder eines gleichwertigen Produkts mit Blut aus einer Fersen-, Finger- oder Zehenpunktion oder mit Blut aus einem K2 EDTA-Röhrchen hergestellt werden. Eine DBS wird hergestellt, indem Blut in jeden abgegrenzten 12-Millimeter-Kreis auf der Filterpapierkarte getropft wird. Darauf achten, dass der gesamte Kreis mit Blut bedeckt ist (ca. 60–70 µl). Jede Probe ist auf mindestens zwei Kreise zu tropfen, um eine Testwiederholung zu ermöglichen.

Wenn Vollblut in ein K2 EDTA-Röhrchen entnommen wurde, die Probe mischen, indem das Röhrchen 8-10 Mal umgedreht wird, bevor das Blut auf den Filter aufgetropft wird. Die Karte mindestens vier Stunden lang bei Raumtemperatur lufttrocknen lassen. Jede Karte einzeln in einen wiederverschließbaren Beutel, der mit einem Trockenmittel versehen ist, verpacken. Frisch entnommene Proben in K2 EDTA-Röhrchen können bis zu 8 Stunden bei 31–35 °C, bis zu 24 Stunden bei 15–30 °C oder bis zu 72 Stunden bei 2–8 °C aufbewahrt werden, bevor die DBS hergestellt werden.

Transport und Lagerung von Proben

Die Filterpapierkarten mit den DBS einzeln in wiederverschließbaren Beuteln, die jeweils mit einem Trockenmittel versehen sind, an die Testlabore zur weiteren Verarbeitung schicken. Die Karten können bei 2–25 °C oder gefroren bei -15 °C oder kälter bis zu 12 Wochen aufbewahrt werden. Die Karten können auch bei 31–35 °C bis zu 8 Wochen aufbewahrt werden.

12 Verfahren

Vor dem Beginn das Fläschchen mit dem Probenreagenz aus dem Kit nehmen und, wenn es gekühlt war, auf Raumtemperatur kommen lassen. Siehe Abbildung 1. Falls das Fläschchen nicht aufrechtstehend aufbewahrt wurde, sicherstellen, dass der Puffer sich am Boden des Fläschchens befindet, indem dieses kräftig geschüttelt wird.

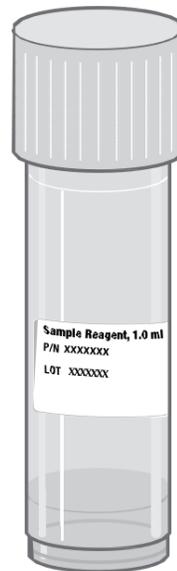


Abbildung 1. HIV-1 Qual Assay-Probenreagenz

12.1 Vorbereitung der Kartusche

Anmerkung Die dünne Plastikfolie, die den inneren Ring mit 13 Öffnungen der Testkartusche bedeckt, nicht entfernen.

Wichtig Der Test muss innerhalb von 30 Minuten nach Zugabe der Probe in die Kartusche begonnen werden.

Vollblut

1. Einweg-Schutzhandschuhe tragen.
2. Das Fläschchen mit dem Probenreagenz mit der Identifikation der Probe beschriften.
3. Die Testkartusche auf Beschädigungen überprüfen. Falls die Kartusche beschädigt ist, darf sie nicht verwendet werden.
4. Den Kartuschendeckel öffnen.
5. Mit der beiliegenden 1 ml Transferpipette (Abbildung 2) oder einer automatischen Pipette 750 µl Probenreagenz in die Probenkammer der Kartusche geben (Abbildung 4).

Anmerkung Die Probenreagenz vor dem Transfer auf Raumtemperatur kommen lassen und die Flasche durch Invertieren mischen. Genau 750 µl in die Probenkammer der -Kartusche transferieren.

6. Die Vollblut-Probe mischen, indem das Fläschchen (EDTA-Mikrotainer oder K2 EDTA-Röhrchen (lavendelfarbener Deckel) mindestens sieben Mal invertiert wird. Unmittelbar danach mit der beiliegenden Mikropipette (siehe Abbildung 3) 100 µl transferieren, indem der obere Ballon zusammengedrückt und dann losgelassen wird, um das Blut zu aspirieren. Erneut zusammendrücken, um das Blut in die Probenkammer der Kartusche zu dispensieren, wo es sich mit dem Probenreagenz mischen wird, das sich bereits in der Probenkammer befindet (Abbildung 4). Alternativ kann eine automatische Pipette verwendet werden, um das Blut in die Probenkammer der Kartusche zu dispensieren (siehe Abbildung 4). Die Probe **NICHT** in die Kammer gießen!

Anmerkung Gewährleisten, dass die 100 µl Blut dem Probenreagenz hinzugefügt wird, das sich bereits in der Probenkammer befindet.

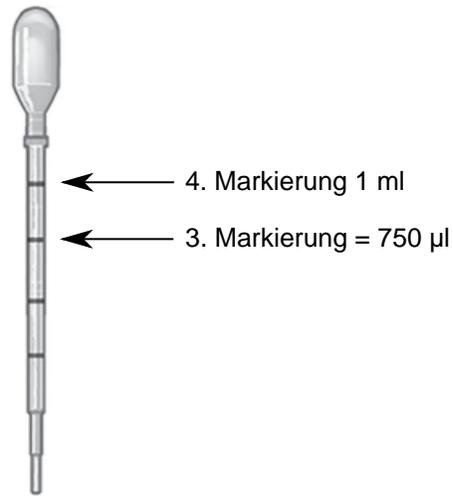


Abbildung 2. HIV-1 Qual 1 ml-Assay-Transferpipette

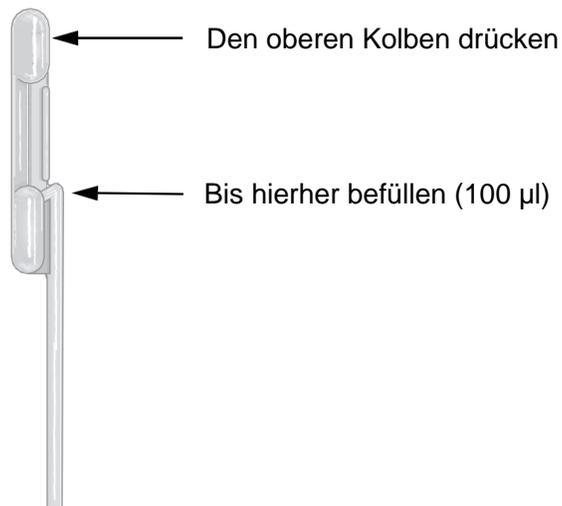


Abbildung 3. HIV-1 Qual 100 µl-Assay-Transfermikropipette



Abbildung 4. HIV-1 Qual Assay-Kartusche (Draufsicht)

Anmerkung

Um eine Kreuzkontamination zu verhindern, Pinzette und Schere (wenn die DBS-Testkarte nicht perforiert ist) nach jeder Probe mit einem Papiertuch und 10%iger Bleichelösung reinigen und abwischen. Die Pinzette und Schere nach jeder Dekontaminierung trocknen.

1. Einweg-Schutzhandschuhe tragen.
2. Den ThermoMixer einschalten und auf 56 °C erwärmen.
3. Das Fläschchen mit dem Probenreagenz mit der Identifikation der Probe beschriften.
4. Mit einer sterilen Schere für jede Probe eine Trockenblutprobe vollständig aus der Filterpapierkarte ausschneiden. Die Trockenblutscheibe an den Abgrenzungslinien entlang ausschneiden. Bei perforierten Kreisen die Trockenblutprobe mithilfe einer Pinzette abtrennen.
5. Den Deckel des Röhrchens mit dem Probenreagenz abschrauben und eine Trockenblutprobe in das Röhrchen legen. Wenn die Trockenblutprobe nicht auf den Boden sinkt, das Blättchen mit der Rückseite der Pinzette behutsam nach unten drücken. Darauf achten, dass die Trockenblutprobe vollständig in den Probenreagenzpuffer eingetaucht ist.
6. Das Röhrchen mit der Trockenblutprobe 15 Minuten bei 56 °C und einer Rotation von 500 U/Min. in den ThermoMixer stellen und inkubieren.
7. Die Testkartusche auf Beschädigungen überprüfen. Falls die Kartusche beschädigt ist, darf sie nicht verwendet werden.
8. Den Kartuschendeckel öffnen.
9. Mit der beiliegenden 1 ml-Transferpipette (siehe Abbildung 2) oder einer automatischen Pipette, die gesamte Flüssigkeit aus der lysierten Trockenblutprobe in die Probenkammer der Kartusche geben (siehe Abbildung 4). Darauf achten, dass die Transferpipette bis über die dritte Markierung befüllt wird. Die Trockenblutprobe möglichst nicht mit der Pipette ansaugen. Die Probe **NICHT** in die Kammer gießen!
10. Schließen Sie den Deckel der Kartusche.

13 Durchführung des Tests

- Bei Verwendung des GeneXpert Dx System weiter mit Abschnitt 13.1.
- Bei Verwendung des GeneXpert Infinity System weiter mit Abschnitt 13.2.

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 Infinity System**13.2.1 Testbeginn**

Achten Sie vor Testbeginn darauf:

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

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

Anmerkung

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

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

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.

13.2.2 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 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 ein ausreichendes Probenvolumen (SAC), eine Probenbearbeitungskontrolle (SPC) sowie eine Sondenprüfungskontrolle (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 ERROR (FEHLER) 2096 angezeigt, wenn keine Probe vorhanden ist, oder ERROR (FEHLER) 2097, wenn nicht genügend Probe vorhanden ist. Das System lässt nicht zu, dass der Benutzer den Test fortsetzt.
- **Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC):** Stellt sicher, dass die Probe korrekt bearbeitet wurde. Die SPC ist eine Armored RNA® in Form eines getrockneten Kügelchens, das in jeder Probenkartusche enthalten ist. Sie dient der Sicherstellung einer korrekten Bearbeitung eines Virus in der Probe. Die SPC überprüft, ob die Lyse des HIV-1 stattgefunden hat, sofern dieses vorhanden ist. Ferner wird kontrolliert, ob die Probe ordnungsgemäß verarbeitet wurde. Des Weiteren wird mit dieser Kontrolle auch eine probenassoziierte Inhibierung der RT-PCR-Reaktion nachgewiesen. Bei einer negativen Probe sollte die SPC positiv sein; bei einer positiven Probe kann sie negativ oder positiv sein. Die SPC hat den Test „bestanden“, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt.
- **Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC):** Vor Beginn der PCR-Reaktion verifiziert das GeneXpert Instrument System anhand des gemessenen Fluoreszenzsignals von den Sonden die Rehydrierung der Kügelchen, die

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

- **Externe Kontrollen:** Externe Kontrollen müssen in Übereinstimmung mit lokalen, bundesstaatlichen und bundesweiten Akkreditierungsvorschriften verwendet werden.

15 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden automatisch vom GeneXpert-Instrumentensystem aus den gemessenen Fluoreszenzsignalen und den eingebetteten Berechnungsalgorithmen berechnet und im Fenster „**Ergebnisse anzeigen (View Results)**“ angezeigt (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6). Die möglichen Ergebnisse zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1. Ergebnisse und Interpretation für den HIV-1 Qual Assay

Ergebnis	Interpretation
HIV-1 ERMITTELT (HIV-1 DETECTED) Siehe Abbildung 5.	Die HIV-1-Zielnukleinsäuren werden detektiert. <ul style="list-style-type: none"> • Die HIV-1-Zielnukleinsäuren weisen einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs auf. • SPC: KA (NA) (keine Angabe); SPC wird ignoriert, weil die HIV-1-Zielamplifikation stattgefunden hat. • Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
HIV-1 NICHT ERMITTELT (HIV-1 NOT DETECTED) Siehe Abbildung 6.	Die HIV-1-Zielnukleinsäuren werden nicht detektiert. Die SPC erfüllt die Akzeptanzkriterien. <ul style="list-style-type: none"> • SPC: BEST. (PASS); die SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs auf. • Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
UNGÜLTIG (INVALID)	Es kann nicht ermittelt werden, ob die HIV-1-Zielnukleinsäuren vorhanden sind oder nicht. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2. <ul style="list-style-type: none"> • SPC: DEFEKT (FAIL); der SPC-Ct-Wert liegt nicht im gültigen Bereich. • Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
FEHLER (ERROR)	Es kann nicht ermittelt werden, ob die HIV-1-Zielnukleinsäuren vorhanden sind oder nicht. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2. <ul style="list-style-type: none"> • HIV-1: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Sondenprüfung^a: DEFEKT (FAIL); ein oder alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren nicht erfolgreich.
KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	Es kann nicht ermittelt werden, ob die HIV-1-Zielnukleinsäuren vorhanden sind oder nicht. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2. KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Beispielsweise könnte der Benutzer den Test abgebrochen haben, bevor er abgeschlossen war. <ul style="list-style-type: none"> • HIV-1: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Sondenprüfung: KA (NA) (Keine Angabe).

^a Wenn die Sondenprüfung bestanden wurde, wurde der Fehler durch Überschreiten des maximalen Druckgrenzwerts oder den Ausfall einer Systemkomponente verursacht.

Anmerkung

Die Assay-Bildschirmabbildungen sind nur Muster. Der Name und die Versionsnummer des Assays kann von den Screenshots in dieser Gebrauchsanweisung abweichen. QC1 und QC2 in den Legenden Abbildung 5 und Abbildung 6 dienen als Kontrolle auf die Anwesenheit von Sonden (siehe „Sondenprüfungskontrolle“ in Abschnitt 14, Qualitätskontrolle); es werden keine Amplifikationskurven erstellt.

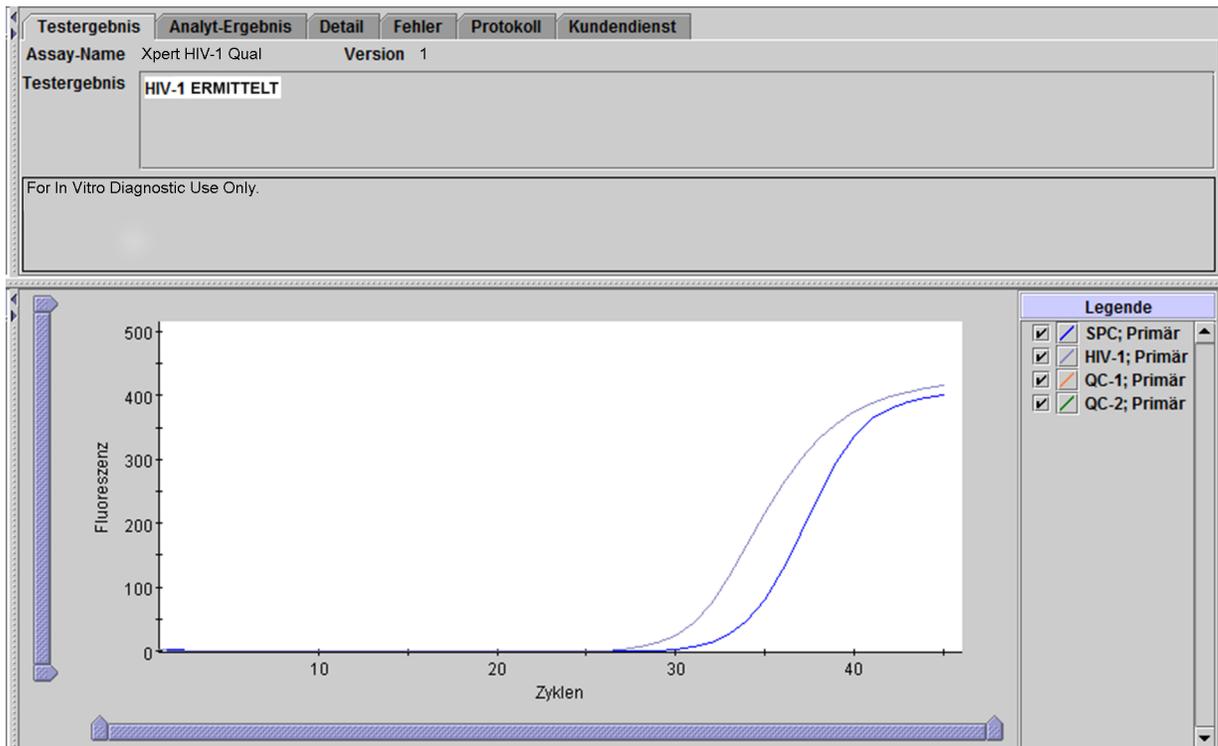


Abbildung 5. HIV-1 ermittelt

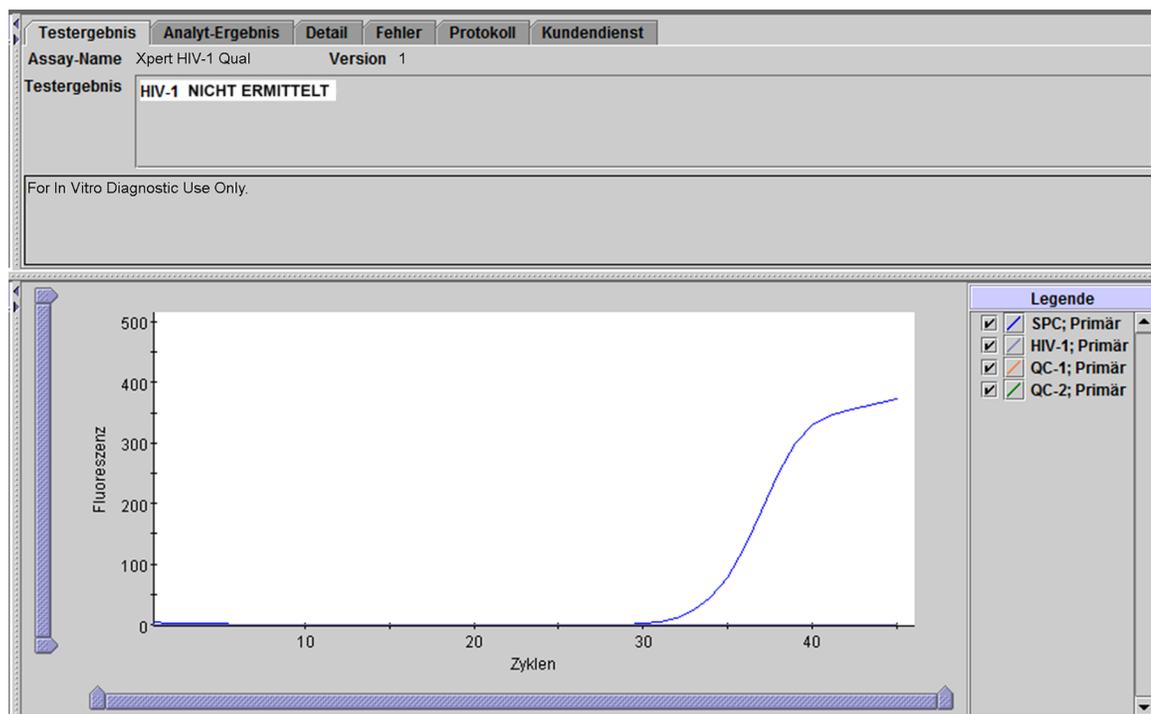


Abbildung 6. HIV-1 nicht ermittelt

16 Testwiederholung

16.1 Gründe für eine Testwiederholung

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

- Für das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** kann es einen oder mehrere der folgenden Gründe geben:
 - Die SPC-Kontrolle ist fehlgeschlagen.
 - Die Probe wurde nicht sachgemäß bearbeitet oder die PCR wurde gehemmt.
- Das Ergebnis **FEHLER (ERROR)** bedeutet, dass der Assay abgebrochen wurde. Mögliche Gründe hierfür sind: Es wurde nicht genügend Probe zugegeben, der Reaktionsbehälter wurde unsachgemäß befüllt, es wurde ein Problem mit der Unversehrtheit 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

Für einen Wiederholungstest mit **UNGÜLTIG (INVALID)**, **FEHLER (ERROR)** oder **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** (die alte Kartusche nicht nochmals verwenden) und neuen Reagenzien.

1. Nehmen Sie eine neue Kartusche aus dem Kit.
2. Siehe Abschnitt 12, einschließlich Abschnitt 12.1 und eine der folgenden:
 - Bei Verwendung des GeneXpert Dx System weiter mit Abschnitt 13.1.
 - Bei Verwendung des GeneXpert Infinity System weiter mit Abschnitt 13.2.

17 Einschränkungen

- Um eine Kontamination von Reagenzien zu vermeiden, werden die Einhaltung der „Guten Laborpraxis“ und Handschuhwechsel nach jeder Patientenprobe empfohlen.
- Selten auftretende Mutationen in der Zielregion des HIV-1 Qual Assays beeinträchtigen eventuell die Bindung der Primer und/oder Sonden, was dazu führt, dass das Virus nicht nachgewiesen wird.
- Ein negatives Testergebnis schließt eine HIV-1-Infektion nicht aus. Die mit dem HIV-1 Qual Assay erzielten Ergebnisse müssen in Verbindung mit dem klinischen Erscheinungsbild und anderen Labormarkern interpretiert werden.
- Der Xpert HIV-1 Qual Test wurde nur für die Verwendung mit K2-EDTA validiert. Die Verwendung dieses Tests zur Analyse anderer Probenotypen kann falsche Ergebnisse liefern.
- Bei Patient/innen, die eine CAR-T-Therapie erhalten haben, können die Ergebnisse mit Xpert (HIV-1 Qual XC, HIV-1 VL usw.) infolge der Anwesenheit der LTR-Zielsequenz in bestimmten Produkten mit chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T) eventuell positiv ausfallen. Zur Bestimmung des jeweiligen HIV-Status von Patient/innen, die eine CAR-T-Behandlung erhalten haben, sollten zusätzliche Bestätigungstests durchgeführt werden.

18 Leistungsmerkmale

18.1 Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) des HIV-1 Qual Assays wurde sowohl für Vollblut- als auch für Trockenblutplättchen-(DBS-)Verfahren anhand von Testläufen mit zwei verschiedenen HIV-1-Subtyp-B-Referenzstandards einschließlich des Referenzmaterials des Viral Quality Assurance Laboratory (VQA) der AIDS Clinical Trials Group und des 3. Internationalen Standards der WHO (NIBSC-Code 10/152), die in HIV-1-negativem EDTA-Vollblut verdünnt wurden, bestimmt. Die Tests erfolgten mit drei Verdünnungsreihen, die jeweils mit einer eindeutigen Reagenzcharge über zwei Benutzer und drei Tage hinweg analysiert wurden. Insgesamt wurden 72 Replikate pro Konzentration getestet. Die Bewertung erfolgte gemäß der CLSI-Richtlinie E17-A2.22. Die HIV-1-RNA-Konzentration, die mit einer Positivitätsrate von über 95 % nachgewiesen werden kann, wurde anhand einer Probit-Regressionsanalyse ermittelt. Die kombinierten Ergebnisse für alle drei Chargen, die mit beiden Proben in Vollblut und DBS getestet wurden, werden in Tabelle 2 und Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 2. Nachweisgrenze in Vollblut für den HIV-1 Qual Assay mittels Probit-Regression^a

	Nennkonzentration (Kopien/ml)	Anzahl der Replikate	Anzahl der positiven Proben	Positivitätsrate (%)	Nachweisgrenze (Limit of detection, LoD) mit 95 % Wahrscheinlichkeit mittels Probit-Schätzung (95%-Konfidenzintervall)
VQA	200	72	66	92	203 Kopien/ml (95 % KI: 181-225 Kopien/ml)
	150	72	55	76	
	100	71	45	63	
	75	72	35	49	
	50	72	34	47	
	25	72	12	17	
	0	72	0	0	
WHO	420	72	72	100	278 Kopien/ml (95 % KI: 253-304 Kopien/ml)
	300	72	66	92	
	240	72	62	86	
	180	72	57	79	
	120	71	47	66	
	60	72	18	25	
	30	72	13	18	
	0	72	0	0	

^a Konversionsfaktor 1 Kopie = verwendete 1,72 IE

Tabelle 3. Nachweisgrenze in Trockenblutproben für den HIV-1 Qual Assay mittels Probit-Regression^a

	Nennkonzentration (Kopien/ml)	Anzahl der Replikate	Anzahl der positiven Proben	Positivitätsrate (%)	Nachweisgrenze (Limit of detection, LoD) mit 95 % Wahrscheinlichkeit mittels Probit-Schätzung (95%-Konfidenzintervall)
VQA	800	72	72	100	531 Kopien/ml (95 % KI: 474-587 Kopien/ml)
	600	71	64	90	
	400	72	64	89	
	200	72	43	60	
	100	72	23	32	
	50	72	4	6	
	0	72	0	0	
WHO	1000	72	71	99	668 Kopien/ml (95 % KI: 593-742 Kopien/ml)
	750	72	69	96	
	500	72	60	83	
	250	72	43	60	

	Nennkonzentration (Kopien/ml)	Anzahl der Replikate	Anzahl der positiven Proben	Positivitätsrate (%)	Nachweisgrenze (Limit of detection, LoD) mit 95 % Wahrscheinlichkeit mittels Probit-Schätzung (95%-Konfidenzintervall)
	125	72	22	31	
	75	72	12	17	
	0	72	0	0	

^a Konversionsfaktor 1 Kopie = verwendete 1,72 IE

18.2 Genauigkeit

Die Genauigkeit des HIV-1 Qual Assays wurde sowohl für Vollblut, als auch DBS-Proben mit vier Serienverdünnungspanels mit jeweils zwei verschiedenen HIV-1 Subtyp B Referenzstandards nachgewiesen: Dem Viral Quality Assurance Laboratory (VQA) Referenzmaterial der AIDS Clinical Trial Group und dem 3. Internationalen Standard der WHO, NIBSC-Code 10/152. Jedes Panel wurde durch Zugabe des Referenzstandards in HIV-1 negativem EDTA-Vollblut vorbereitet. Jedes Panel enthielt eine HIV-1 negative Vollblut- oder DBS-Panelprobe. Das Trockenblut wurde vorbereitet, indem Vollblut auf die Filterpapierkarten mit 65 µL getropft und vor dem Test getrocknet wurde. Die Vollblut- und DBS-Panels wurden mit dem HIV-1 Qual Assay-Verfahren getestet. Jede Panelprobe wurde in vier Replikaten von zwei Benutzern über 9 Tage getestet. Drei verschiedene Kit-Chargen wurden verwendet.

Die Daten wurden analysiert, indem die prozentuale Trefferrate für jede Panelprobe für jede Kit-Charge nach Probentyp berechnet wurde. Der HIV-1 Qual Assay weist eine konsistente Leistung bei und über der Nachweisgrenze (Limit of detection, LoD) sowohl für Vollblut- als auch DBS-Proben auf, wie durch die p-Werte bei >0,05 mit der Chi-Quadrat-Statistik gezeigt. Siehe Tabelle 4 und Tabelle 5.

Tabelle 4. Genauigkeit des HIV-1 Qual Assays in DBS-Proben

DBS - VQA-Referenzstandard				
HIV-1-Nennkonzentration RNA Kopien/ml	Trefferrate (%) (Anz. pos/Anz. Replikate)			p-Wert
	Charge 1	Charge 2	Charge 3	
800	100	100	100	1,00
	(24/24)	(24/24)	(24/24)	
600	92	96	83	0,35
	(22/24)	(22/23)	(20/24)	
400	92	83	92	0,57
	(22/24)	(20/24)	(22/24)	
DBS - WHO-Referenzstandard				
HIV-1-Nennkonzentration RNA Kopien/ml	Trefferrate (%) (Anz. pos/Anz. Replikate)			p-Wert
	Charge 1	Charge 2	Charge 3	
1000	100	96	100	0,36
	(24/24)	(23/24)	(24/24)	
750	92	96	100	0,35
	(22/24)	(23/24)	(24/24)	
500	88	71	92	0,12

(21/24)	(17/24)	(22/24)
---------	---------	---------

Tabelle 5. Genauigkeit des HIV-1 Qual Assays in Vollblut-Proben

Vollblut - VQA-Referenzstandard				
HIV-1-Nennkonzentration RNA Kopien/ml	Trefferate (%) (Anz. pos/Anz. Replikate)			p-Wert
	Charge 1	Charge 2	Charge 3	
200	88	96	92	0,58
	(21/24)	(23/24)	(22/24)	
150	88	79	63	0,12
	(21/24)	(19/24)	(15/24)	
Vollblut - WHO-Referenzstandard				
Vollblut - VQA-Referenzstandard				
HIV-1-Nennkonzentration RNA Kopien/ml	Trefferate (%) (Anz. pos/Anz. Replikate)			p-Wert
	Charge 1	Charge 2	Charge 3	
HIV-1-Nennkonzentration RNA Kopien/ml	Trefferate (%) (Anz. pos/Anz. Replikate)			p-Wert
	Charge 1	Charge 2	Charge 3	
420	100	100	100	1,00
	(24/24)	(24/24)	(24/24)	
300	92	100	83	0,11
	(22/24)	(24/24)	(20/24)	
240	79	83	96	0,22
	(19/24)	(20/24)	(23/24)	

18.3 Linearer Bereich

Die Linearität des HIV-1 Qual Assays wurde sowohl für die Vollblut- und DBS-Verfahren durch die Analyse eines aus fünf Panelproben mittels Reihenverdünnungen von HIV-1 Subtyp B RNA in HIV-1 negativem Vollblut bestimmt. Die HIV-1-Konzentrationen reichten von 1×10^3 bis 1×10^7 Kopien/ml für Vollblut und von $2,5 \times 10^3$ bis $2,5 \times 10^7$ Kopien/ml für DBS und jede Panelprobe wurde in sechs Replikaten mit einer Reagenzcharge analysiert. Das verwendete Referenzmaterial war Acrometrix HIV-1 Kontrolle. Die Ergebnisse für Vollblut und DBS werden in Abbildung 7 beziehungsweise Abbildung 8 aufgeführt und demonstrieren, dass der Assay in einem Bereich von 1×10^3 bis 1×10^7 Kopien/ml mit einem R²-Wert (welcher das Produkt einer Standardkurve ist) von 0,9931 für Vollblut und in einem Bereich von $2,5 \times 10^3$ bis $2,5 \times 10^7$ Kopien/ml mit einem R²-Wert von 0,9955 für DBS linear ist.

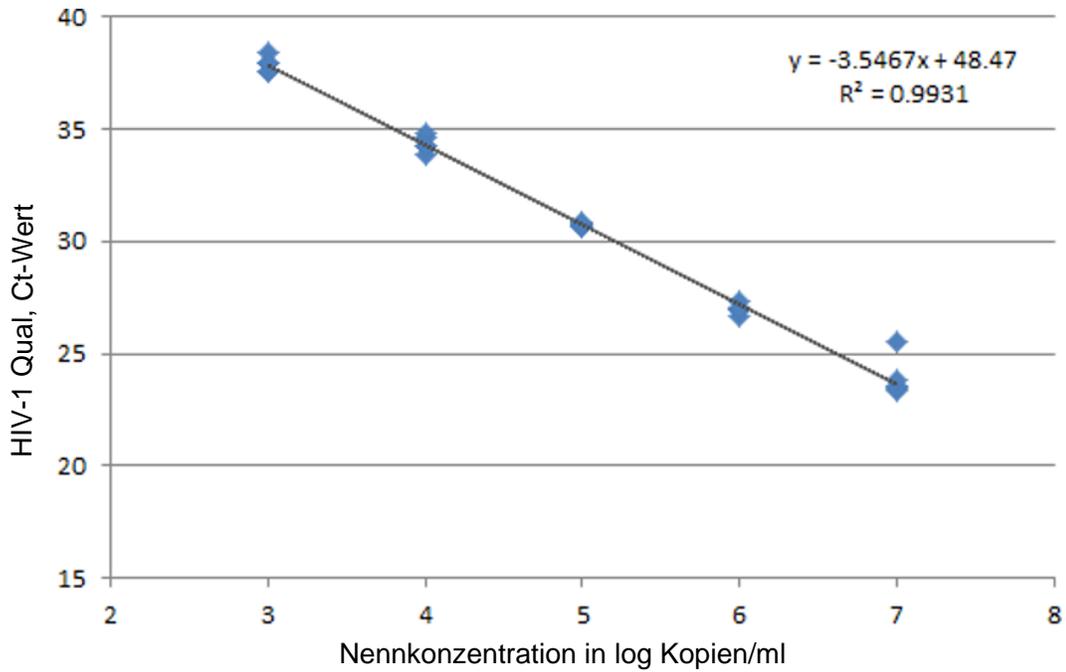


Abbildung 7. Linearität für den HIV-1 Qual Assay bei Vollblut

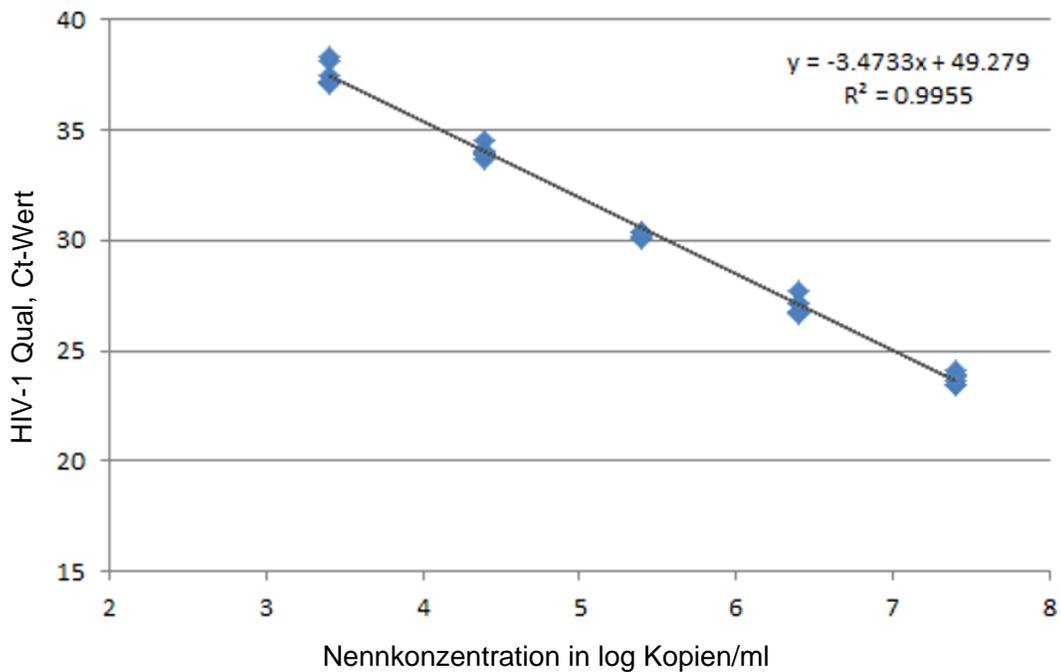


Abbildung 8. Linearität für den HIV-1 Qual Assay bei Trockenblutproben

18.4 Analytische Reaktivität (Inklusivität)

Die analytische Reaktivität des HIV-1 Qual Assays wurde durch Testung von dreizehn Isolaten, die die HIV-1-Gruppe M-Subtypen A, C, D, F, G, H, CRF AG/GH, A/E und A/B, Gruppe N und Gruppe O bewerteten, repräsentiert. Die Nennstammkonzentration wurde mit dem Abbott HIV-1 RealTime RT-PCR Assay durchgeführt (eine Polymerase-Kettenreaktion). Verdünnungsreihen, bestehend aus mindestens sechs Konzentrationen von Zellkultur-Überständen in HIV-1 negativem EDTA-Vollblut erfolgten und die Nachweisgrenze (Limit of detection, LoD) wurde bestimmt. Jede

Konzentration wurde in mindestens zwanzig Replikaten mit zwei Reagenzchargen und dem Vollblut-Verfahren getestet. Die HIV-1 RNA-Konzentration, die mit einer Positivitätsrate von über 95 % nachgewiesen werden kann, wurde mittels Probit-Regressionsanalyse für jedes Isolat nachgewiesen. Die bestimmte Nachweisgrenze (Limit of detection, LoD) wurde mit dem gleichen Isolat in mindestens zwanzig Replikaten mit einer dritten eindeutigen Reagenzcharge und mit einem zweiten Isolat der gleichen Gruppe/des gleichen Subtyps in mindestens zwanzig mit einer Reagenzcharge verifiziert. Eine zusätzliche Verifizierung wurde mit einem Isolat in mindestens 10-20 Replikaten mit einer Reagenzcharge mit dem DBS-Verfahren und der geschätzten DBS-Nachweisgrenzenkonzentration durchgeführt. Die Ergebnisse für die Nachweisgrenze (Limit of detection, LoD) und Verifizierungen mit Vollblut und dem DBS-Verfahren werden in Tabelle 6 zusammengefasst und zeigen, dass der HIV-1 Qual Assay HIV-1 RNA für dreizehn verschiedene Gruppen/Subtypen in Konzentrationen von 680 Kopien/ml (oder geringer) für Vollblut und 1400 Kopien/ml (oder geringer) für DBS eine Positivitätsrate von 95 % nachweist.

Tabelle 6. Analytische Reaktivität (Inklusivität) für den HIV-1 Qual Assay

Gruppe/ Subtyp	Nachweisgrenze in Vollblut, 2 Reagenzchargen			Verifizierung der Nachweisgrenze in Vollblut, 3. eindeutige Reagenzcharge (680 Kopien/ml)	Verifizierung der Nachweisgrenze mit einem 2. Isolat in Vollblut, 1 Reagenzcharge (680 Kopien/ml)		Verifizierung der Erkennung mit DBS, 1 Reagenzcharge (1400 Kopien/ml)	
	Isolatbezeichnung	Nachweisgrenze (Limit of detection, LoD) (Kopien/ml)	95%-KI	Positivitätsrate (%) (n=20)	Isolatbezeichnung	Positivitätsrate (%) (n=20)	Isolatbezeichnung	Positivitätsrate (%) (n=10-20)
Gruppe M/ Subtyp A	92UG029	553	427-678	100	UG275	100	92UG029	100
Gruppe M/ Subtyp C	98TZ017	159	117-201	100	92BR025	100	92BR025	100
Gruppe M/ Subtyp D	94UG114	379	286-471	100	92UG035	100	92UG035	100
Gruppe M/ Subtyp F	93BR020	262	204-320	100	BZ126	100	93BR020	100
Gruppe M/ Subtyp G	RU570	345	267-423	100	BCF-DIOUM	100	RU570	100
Gruppe M/ Subtyp H	V1557	171	139-237	100	BCF-KITA	100	V1557	100
Gruppe M/ Subtyp J	Klinische Probe	438	348-527	100	Klinische Probe	100	Klinische Probe	100
Gruppe M/ Subtyp K	WWRB305- 16	550	433-667	100	KA	NF	WWRB305- 16	94,4
Gruppe M/ Subtyp CRF-A/B	WWRB305-11	208	153-263	100	WWRB305- 12	100	WWRB305- 11	100
Gruppe M/ Subtyp CRF-A/E	92TH001	228	172-285	100	92TH022	95,0	92TH022	100
Gruppe M/ Subtyp CRF- AG/ GH	V1525	501	399-603	100	01CM.0008 BBY (A-G)	100	01CM.0008 BBY	100
Gruppe N	YBF30	232	187-277	100	N1FR2011	100	YBF30	100
Gruppe O	MVP5180	189	145-234	100	CA-9	100	MVP5180	100

18.5 Analytische Spezifität (Exklusivität)

Die analytische Spezifität des HIV-1 Qual Assays wurde bewertet, indem Kulturorganismen bei 5×10^3 Partikeln bzw. Kopien/ml zu HIV-1-negativem EDTA-Vollblut und zu HIV-1-positivem EDTA-Vollblut mit 900 Kopien/ml HIV-1-Referenzmaterial (Subtyp B) hinzugefügt wurden. Die Organismen wurden mit dem Vollblut-Verfahren getestet. Die getesteten Organismen sind in Tabelle 7 aufgelistet. Für keinen der getesteten Organismen ergab sich eine Kreuzreaktivität oder Störung des Nachweises von HIV-1.

Tabelle 7. Organismen für die analytische Spezifität

<i>Candida albicans</i>
Cytomegalovirus
Epstein-Barr-Virus

Hepatitis-A-Virus
Hepatitis-B-Virus
Hepatitis-C-Virus
Herpes-simplex-Virus 1
Herpes-simplex-Virus 2
Humanes Herpesvirus 6
Humanes Immundefizienz-Virus 2
Humanes T-lymphotropes Virus Typ 1
Humanes T-lymphotropes Virus Typ 2
Influenza A
<i>Staphylococcus aureus</i>

18.6 Potenzielle Störsubstanzen

Die Anfälligkeit des HIV-1 Qual Assays gegenüber Störungen durch erhöhte Konzentrationen von endogenen Substanzen und Autoimmunerkrankungs-Markern wurde bewertet. Für die endogenen Substanzen wurde HIV-1 negatives EDTA-VB und HIV-1 positives EDTA-VB bei 2000 Kopien/ml HIV-1 Referenzmaterial (Subtyp B) unter Zugabe der Substanzen getestet.

HIV-1 positive und negative Proben mit endogenen Substanzen wurden als DBS vorbereitet und weiter getestet. Es wurde nachgewiesen, dass erhöhte Konzentrationen der in Tabelle 8 aufgeführten endogenen Substanzen weder die Spezifität des Assays beeinflussen noch den HIV-1-Nachweis stören.

Tabelle 8. Endogene Substanzen und getestete Konzentrationen

Substanz	Getestete Konzentration
Albumin (BSA)	90 mg/ml
Bilirubin	0,2 mg/ml
Hämoglobin	5 mg/ml
Humane DNA	4 µg/ml
Triglyceride	30 mg/ml

Tests von Plasmaproben von fünf Personen pro Autoimmunerkrankungs-Marker mit und ohne Zugabe von HIV-1 Referenzmaterial (Subtyp B) bei 900 Kopien/ml wurde mit dem Vollblut-Verfahren durchgeführt. Keine Störung mit den Autoimmunerkrankungs-Markern systemischer Lupus erythematoses (SLE), antinukleare Antikörper (ANA) oder Rheumafaktor (RF) mit dem HIV-1 Qual Assay wurde nachgewiesen.

18.7 Serokonversions-Sensitivität

Die diagnostische Sensitivität des HIV-1 Qual Assays wurde durch Testung von aufeinanderfolgenden Plasmaproben aus fünfzehn Serokonversions-Panels mit dem Vollblut-Verfahren bewertet. Gleichwertigkeit von Vollblut und Plasma als Probenmatrix wurde nachgewiesen (siehe Abschnitt 18.8). Der HIV-1 Qual Assay wies HIV-1 in 52 von 79 Proben nach. Im Vergleich dazu wurde in 10 von 79 Proben von mindestens einem der HIV-1-Antikörper-Tests (Abbott HIV 1/2 EIA, Abbott PRISM HIV-1/2, Abbott DiaSorin Murex HIV 1.2.O HIV, Bio-Rad GS HIV-1/HIV-2 Plus O EIA, Siemens HIV 1/O/2 Enhanced ADVIA Centaur) nachgewiesen. Bei allen fünfzehn Panels wurde ein positives HIV-1-Testergebnis beim HIV-1 Qual-Assay früher als mit dem HIV-1-Antikörper-Screeningtest erzielt. Zudem wurde die erste HIV-1-positive Reaktion mit dem HIV-1 Qual-Assay bei zwölf von fünfzehn Panels früher erzielt, als im Vergleich zu den p24 Antigen-Tests (Abbott, Coulter HIV-1 p24 Antigen, Innogenetics RL29 oder Perkin Elmer Alliance HIV-1 p24 ELISA). Die Serokonversions-Sensitivität geht aus Tabelle 9 hervor.

Tabelle 9. Serokonversions-Sensitivität des HIV-1 Qual Assays

Artikelnummer altes Panel	Anzahl der Proben	Zeitraum in Tagen	Anz. der reaktiven Panelproben		Tage bis zum ersten reaktiven Ergebnis		Tage zwischen dem ersten reaktiven Ergebnis mit dem HIV-1 Qual und einem beliebigen AK-Test ^a
			HIV-1 Qual	Antikörper- (AK-)Test ^a	HIV-1 Qual	Antikörper- (AK-)Test ^a	
PRB946-00-1.0	4	11	3	0	4	11 ^b	7
PRB948-00-1.0	4	23	2	0	20	23 ^c	3
PRB950-00-1.0	4	28	3	1	18	28	10
PRB955-1.0	5	14	5	2	0 ^c	12	12
PRB956-1.0	5	50	4	1	40	50	10
PRB962-1.0	6	17	4	0	7	17 ^b	10
PRB963-1.0	7	21	3	0	14	21 ^b	7
PRB964-1.0	6	22	3	0	15	22 ^b	7
PRB966-1.0	10	51	5	2	35	48	13
PRB973-1.0	4	11	4	1	0 ^c	11	11
PRB974-1.2	4	16	3	1	7	16	9
PRB975-1.0	5	14	3	0	7	14 ^b	14
PRB976-1.2	4	9	4	0	0 ^c	9 ^b	9
PRB977-1.0	4	15	3	2	2	13	11
PRB978-1.0	7	33	3	0	26	33 ^b	7
Insgesamt	79		52	10			

^a Antikörper-Tests anhand der Daten der Anbieter: Abbott HIV 1/2 EIA, Abbott PRISM HIV-1/2, Abbott Murex HIV 1.2.O HIV, Bio-Rad GS HIV-1/HIV-2 Plus O EIA, Siemens HIB 1/O/2 Enhanced ADVIA Centaur

^b Alle Blutentnahmen waren (nach Angaben des Anbieters) nicht-reaktiv für HIV-1-Antikörper. Der Tag der letzten Blutentnahme wird für „Tage bis zum ersten reaktiven Ergebnis“ herangezogen

^c Alle Blutentnahmen wurden mit dem HIV-1 Qual Assay nachgewiesen

18.8 Gleichwertigkeit der Probenarten (Vollblut und Plasma)

Die gleichwertige Leistung für die zwei verschiedenen Probenarten EDTA-Vollblut und EDTA-Plasma mit dem HIV-1 Qual Assay wurde mit Proben von sechzehn HIV-1 negativen Personen nachgewiesen. Jede Probe wurde aufgeteilt und in einem Plasma-Aliquot und einem Vollblut-Aliquot vorbereitet. Beiden Aliquots wurde HIV-1 RNA mit 700 Kopien/ml zugegeben. Die Aliquots wurden mit dem Vollblut-Protokoll nebeneinander analysiert. Die gleichwertige Leistungsfähigkeit für die beiden Probenarten konnte bestätigt werden.

19 Klinische Leistung

Die Leistungsmerkmale des HIV-1 Qual Assays wurden in zwei Einrichtungen in Afrika beurteilt.

Zu dem Patientenkreis gehörten Personen, deren routinemäßige Versorgung eine Vollblut- bzw. Trockenblut-Probenentnahme für einen Test auf HIV-1 beinhaltete. Für geeignete Patienten, wurden Aliquots und übrig gebliebene Proben zur Testung mit dem HIV-1 Qual Assay und Vergleichstests gewonnen. Das Patienten-Management wurde vor Ort entsprechend den üblichen Praktiken unabhängig von den Untersuchungstestergebnissen fortgesetzt.

Die HIV-1 Qual Assayleistung wurde mit einem Vergleichsassay mit CE-Kennzeichnung verglichen. Der Vergleichsassay wurde für DBS und nicht für Vollblut validiert. Daher wurden die HIV-1 Qual Vollblut-Assay-Ergebnisse mit der Vergleichsmethode für DBS-Ergebnisse verglichen. Wiederholungstests sowohl beim HIV-1 Qual Assay als auch dem Vergleichsassay wurden bei Patientenproben durchgeführt bei denen der HIV-1 Qual Assay und der Vergleichsassay abweichend waren und dienen lediglich Informationszwecken.

19.1 Ergebnisse von Vollblut-Proben

Insgesamt 106 Vollblut-Proben wurden mit dem HIV-1 Qual Assay und dem Vergleichsassay auf HIV-1 getestet. Für den HIV-1 Qual Assay wurde eine positive Übereinstimmung (PPA) von 98,2 % (95%-KI 90.3-100) und eine negative prozentuale Übereinstimmung (NPA) von 98,0 % (95%-KI 89.6-100), in Vollblut relativ zum Vergleichsassay ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10. HIV-1 Qual Assay Leistung gegenüber Vergleichsassay - Vollblut-Proben

		Vergleich HIV-1 Qual Assay - DBS		
		POS	NEG	Insgesamt
HIV-1 Qual Vollblut	POS	54	1 ^a	55
	NEG	1 ^b	50	51
	Insgesamt	55	51	106
		PPA:	98,2% (95%-KI: 90.3-100)	
		NPA:	98,0% (95%-KI: 89.6-100)	

^a Beim Wiederholungstest war die Probe Xpert POS / Vergleich POS

^b Beim Wiederholungstest war die Probe Xpert NEG / Vergleich POS

19.2 Ergebnisse von DBS-Proben

Insgesamt 399 DBS-Proben wurden mit dem HIV-1 Qual Assay und dem Vergleichsassay auf HIV-1 getestet. Für den HIV-1 Qual Assay wurde eine Sensitivität mit PPA von 95,6 % (95 %-KI 91.8-98.0) und Spezifität mit NPA von 98,5 % (95%-KI 95.6-99.7), in DBS relativ zum Vergleichsassay ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 aufgeführt.

19.3 Spezifität bei HIV-seronegativen erwachsenen Blutspendern

Tabelle 11. HIV-1 Qual Assay Leistung gegenüber Vergleichsassay - DBS-Proben

		Vergleich HIV-1 Qual Assay - DBS		
		POS	NEG	Insgesamt
HIV-1 Qual Assay	POS	194	3 ^a	197
	NEG	g ^b	193	202
	Insgesamt	203	196	399

	Vergleich HIV-1 Qual Assay - DBS		
	POS	NEG	Insgesamt
	PPA:	95,6 % (95% KI: 91,8-98)	
	NPA:	98,5% (95% KI: 95,6-99,7)	

^a Beim Wiederholungstest waren 1 von 3 Proben Xpert NEG / Vergleich NEG und 2 von 3 Proben wären Xpert POS / Vergleich POS

^b Beim Wiederholungstest waren 5 von 9 Proben Xpert POS / Vergleich POS und 3 von 9 Proben wären Xpert NEG / Vergleich POS und 1 von 9 waren Xpert NEG / Vergleich NEG.

Im EDTA entnommenes Vollblut wurde von 1017 Blutspendern an zwei Standorten in den Vereinigten Staaten entnommen. Die Proben wurden von einer FDA-zugelassenen Blutbank als HIV-1-negativ bestimmt, sowie durch Antikörper- und Nukleinsäure-Methoden bewertet. Von den 1017 Proben wurden 503 als DBS vorbereitet und 514 wurden von dem HIV-1 Qual Assay als Vollblut getestet. Eine DBS und zwei Vollblutproben waren sowohl beim ersten Test und Wiederholungstest unbestimmt, weshalb sie von der Spezifitätsberechnung ausgeschlossen wurden. Die Spezifität des Assays betrug 100 % (1014/1014), 95%-KI: (99,6–100,0).

19.4 Erfolgsrate des Assays

Von den durchgeführten HIV-1 Qual Assay Durchläufen mit zugelassenen Patientenproben lieferten 97,0 % (1483/1529) beim ersten Testlauf ein gültiges Ergebnis. Die verbleibenden 46 ergaben beim ersten Versuch unbestimmte Ergebnisse. Von den 46 nicht feststellbaren Fällen, ergaben 36 gültige Ergebnisse im Wiederholungs-Assay, drei waren nach dem Wiederholungstest nicht feststellbar und sieben der nicht feststellbaren Fälle wurden aufgrund unzureichendem verbleibenden Volumen nicht wiederholt. Die Gesamterfolgsquote des Assays betrug 99,3 % (1519/1529).

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-1) 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: randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association* 2000;283:1167–1174.
7. Aids.gov. Aids Signs and Symptoms. Aufgerufen im Mai 2015. <https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hiv-aids-101/signs-and-symptoms/>.
8. O'Brien M, et al. Should we treat acute HIV infection? *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012 Jun;9(2):101-10.
9. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *New England Journal of Medicine* 1991;324:961–964.
10. Clark SJ, Saag MS, Decker WD. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine* 1991;324:954–960.
11. Gemeinsames Programm der Vereinten Nationen für HIV/AIDS (UNAIDS). The Gap Report. (Englische Originalversion, Juli 2014, aktualisiert im September 2014). <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/2014gapreport>. Abgerufen am 3. Februar 2015.
12. Hankins C. Overview of the Current State of the Epidemic. *Current HIV/AIDS Reports* 2013;10(2):113–123.
13. Shetty AK. Epidemiology of HIV Infection in Women and Children: A Global Perspective. *Current HIV Research* 2013;11(2):81–92.
14. Sherman GG, Cooper PA, Coovadia AH, et al. Polymerase chain reaction for diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infancy in low resource settings. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2005;24(11):993–997.
15. Sherman GG, Matsebula TC, Jones SA. Is early HIV testing of infants in poorly resourced prevention of mother to child transmission programmes unaffordable? *Tropical Medicine & International Health* 2005;10(11):1108–1113.

16. Read JS. Committee on Pediatric AIDS, American Academy of Pediatrics. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics* 2007;120:e1547–1562.
17. Prendergast A, Tudor-Williams G, Jeena P, et al. International perspectives, progress, and future challenges of paediatric HIV infection. *Lancet* 2007;370:68–80.
18. World Health Organization. *Antivirale Therapie für HIV-Infektionen bei Säuglingen und Kindern: Auf dem Weg zum universellen Zugang, Empfehlungen für einen Ansatz im Bereich der öffentlichen Gesundheit (Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access, recommendations for a public health approach)*. Geneva: World Health Organization; 2006.
19. Global AIDS Alliance. *Scaling up access to early infant diagnostics: accelerating progress through public-private partnerships*. Washington DC: Global AIDS Alliance; 2008.
20. Centers for Disease Control and Prevention. *Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories*. Chosewood LC, Wilson, DE (eds.) 2009; HHS Publication No. (CDC) 21-1112.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline*. Document M29 (siehe aktuellste Ausgabe).
22. CLSI. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline — Second Edition*. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards; 2012.
23. 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. 1907/2007).
24. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

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

Bevor Sie uns kontaktieren

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

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

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/support/contact-us.

23 Symbolerklärung

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

Symbol	Bedeutung
	Nicht wiederverwenden
	Chargencode
	Gebrauchsanweisung beachten
	Hersteller
	Herstellungsland
	Inhalt reicht aus für n Tests
	Kontrolle
	Verfallsdatum
	Temperaturbegrenzung
	Biologische Risiken
	Vorsicht
	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 Änderungen: 301-3048, Rev. K auf Rev. L

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
11, 12.1, 17	K2 für EDTA-Entnahmeröhrchen angegeben.
13	Vorgehensweisen bei GeneXpert Dx System und GeneXpert Infinity System getrennt.
24	Revisionsverlauf hinzugefügt.