

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Gebrauchsanweisung



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.

© 2014–2025 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 GEWÄHRT, DIESES ENTSPRECHEND DER VORLIEGENDEN GEBRAUCHSANWEISUNG ZU VERWENDEN. 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.

© 2014–2025 Cepheid.

Siehe Abschnitt 26 Versionsverlauf für eine Beschreibung der Änderungen.

Xpert[®] HPV

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

1 Markenname

Xpert[®] HPV

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert HPV-Test

3 Verwendungszweck

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

Indikationen für den Xpert HPV-Test:

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

4 Zusammenfassung und Erklärung

Eine persistierende Infektion mit dem HPV-Hochrisikotyp ist die Hauptursache für das Zervixkarzinom und ein Vorläufer für die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN). Das Vorhandensein von HPV wurde weltweit in mehr als 99 % aller Gebärmutterhalskrebs-Diagnosen nachgewiesen.¹ HPV ist ein kleines, unbehülltes, doppelsträngiges DNA-Virus mit einem aus ungefähr 8000 Nukleotiden bestehenden Genom. Es gibt über 150 verschiedene HPV-Typen und ungefähr 40 verschiedene HP-Viren, die die Anogenitalschleimhäute des Menschen infizieren können.² Jedoch gilt nur eine Untergruppe von ungefähr 14 dieser Typen als hoch riskant für die Entstehung des Zervixkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen. Aktuelle Forschungsergebnisse legen nahe, dass sich typenspezifische Screening-Tests und -Protokolle auf der Basis von Hochrisiko-HPV-DNA auf die HPV-Typen 16, 18 und 45 konzentrieren sollten.³ Weltweit gesehen wurden die HPV-Typen 16, 18 und 45 in 75 % aller Plattenepithelkarzinome gefunden und waren nachweislich bei ca. 80 % aller invasiven Zervixkarzinome beteiligt.^{4,5}

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

5 Verfahrensprinzip

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

GeneXpert-Instrumentensysteme automatisieren und integrieren die Probenbearbeitung, Zell-Lyse, Aufreinigung, Nukleinsäureamplifikation und die Detektion der Zielsequenzen in klinischen Proben unter Verwendung von Echtzeit-PCR. Die Systeme bestehen aus einem Instrument, einem Computer und einer vorinstallierten Software zur Durchführung der Tests und zum Anzeigen der Ergebnisse. Die Systeme arbeiten mit GeneXpert-Kartuschen (Einwegartikel), die die PCR-Reagenzien enthalten, die Probe aufnehmen und das PCR-Verfahren ausführen. Da die Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, wird die Kreuzkontamination zwischen Proben minimiert. Eine vollständige Beschreibung der Systeme findet sich im zugehörigen *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* bzw. *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*.

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

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

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

6 Reagenzien und Instrumente

6.1 Bereitgestelltes Material

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

Das Kit enthält die folgenden Materialien:

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

Hinweis

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

Hinweis

Der Proteinstabilisator bovinen Ursprungs in den Kügelchen dieses Produkts wurde ausschließlich aus Rinderplasma 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.

6.2 Aufbewahrung und Handhabung

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

6.3 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- Zervikale Probe, die mithilfe einer besenartigen Abstrichbürste oder einer Kombination aus Endozervikalbürste und Spatel in PreservCyt-Lösung entnommen wurde
- GeneXpert Dx System oder GeneXpert Infinity System (verschiedene Bestellnummern, je nach Konfiguration): GeneXpert-Instrument, Computer, Barcodescanner, Bedienungsanleitung.
 - GeneXpert Dx System: Softwareversion 4.3 oder höher.
 - GeneXpert Infinity-80 und Infinity-48: Software Xpertise Version 6.1 oder höher.
- Entsprechende GeneXpert Instrument System Bedienungsanleitung
- Drucker (Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.)

7 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

7.1 Allgemeines

- Nur zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.
- In klinischen Proben können pathogene Mikroorganismen einschließlich Hepatitisviren und Humanen Immundefizienz-Viren (HIV) vorkommen. Alle biologischen Proben und auch die gebrauchten Kartuschen sind als potenziell infektiös zu behandeln. Da es oft unmöglich ist, potenziell infektiöse Proben zu erkennen, sind alle biologischen Proben gemäß den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu behandeln. Richtlinien für den Umgang mit Proben sind bei den U.S. Centers for Disease Control and Prevention und dem Clinical and Laboratory Standards Institute erhältlich.^{6,7}
- Es sind die Sicherheitsverfahren der jeweiligen Einrichtung für den Umgang mit Chemikalien und die Handhabung von biologischen Proben zu beachten.
- Biologische Proben, Übertragungsvorrichtungen 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.
- Um eine Kontamination von Proben zu vermeiden, werden die Einhaltung der Guten Laborpraxis und Handschuhwechsel nach jeder Patientenprobe empfohlen.

7.2 Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Proben

- **Entnahme der Proben**

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

- **Transport der Patientenproben**

In PreservCyt-Lösung entnommene zervikale Proben können bei 2–30 °C transportiert werden. Beim Transport von HPV-Proben müssen die Vorschriften des jeweiligen Landes, Bundesstaates und der lokalen Behörden für den Transport von Krankheitserregern eingehalten werden.⁸

- **Aufbewahrung der Proben**

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

7.3 Assay/Reagenz

- Ersetzen Sie die Reagenzien des Xpert HPV-Tests nicht durch andere Reagenzien.
- Öffnen Sie den Deckel der Xpert HPV-Kartusche erst, wenn Sie bereit sind, während des Tests eine Probe hinzuzufügen.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach der Entnahme aus der Verpackung fallen gelassen wurden.
- Die Kartusche nicht schütteln. Wenn eine Kartusche nach dem Öffnen geschüttelt oder fallen gelassen wird, kann es zu ungültigen Ergebnissen kommen.
- Bringen Sie das Etikett mit der Proben-ID nicht auf dem Kartuschendeckel oder dem Barcode-Etikett an.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- Jede Xpert HPV-Kartusche wird zur Durchführung eines einzelnen Tests verwendet. Verarbeitete Kartuschen nicht wiederverwenden.
- Saubere Laborkittel und Handschuhe verwenden. Nach der Bearbeitung jeder einzelnen Probe die Handschuhe wechseln.
- Bei einer Kontamination des Arbeitsbereichs oder der Geräte mit Proben oder Kontrollen den kontaminierten Bereich gründlich mit einer 1:10-Verdünnung von Haushaltschlорbleiche und anschließend mit einer 70%igen Ethanol- oder 70%igen Isopropanollösung reinigen. Die Arbeitsoberflächen vor dem Fortfahren abwischen, bis sie vollständig getrocknet sind.

8 Chemische Gefahren^{9,10}

Die Inhaltsstoffe gelten gemäß den EU-Richtlinien zur Einstufung und Kennzeichnung von Stoffen oder Gemischen sowie dem global harmonisierten System zur Einstufung und Kennzeichnung von Stoffen oder Gemischen nicht als gefährlich.

9 Verfahren

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

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

9.1 Vorbereiten der Kartusche

Um die Probe in die Xpert HPV-Kartusche zu geben:

1. Bitte bereithalten:
 - Xpert HPV-Kartusche.
 - Transferpipette (mitgeliefert). Die Linie auf der Pipette zeigt ein Füllvolumen von 1 ml an.
 - Korrekt entnommene und gekennzeichnete Testprobe.
2. Die Testkartusche auf Beschädigungen überprüfen. Falls die Kartusche beschädigt ist, darf sie nicht verwendet werden.
3. Den Kartuschendeckel öffnen.

4. Die Probe durch vorsichtiges Umdrehen des Probenfläschchens 8 bis 10 Mal mischen oder alternativ kurz mit einem Vortex-Mischer bei halber Geschwindigkeit für 5 Sekunden mischen.
5. Die Transferpipette aus der Verpackung nehmen.
6. Den Deckel des Probenfläschchens öffnen, den Ballon der Transferpipette zusammendrücken, die Pipette in das Fläschchen einführen und den Ballon loslassen, um die Transferpipette bis zur 1-ml-Markierung zu füllen. Siehe Abbildung 1. Sicherstellen, dass sich in der gefüllten Pipette keine Luftblasen befinden.

Wichtig Möglichst keinen überschüssigen Schleim in die Kartusche geben.

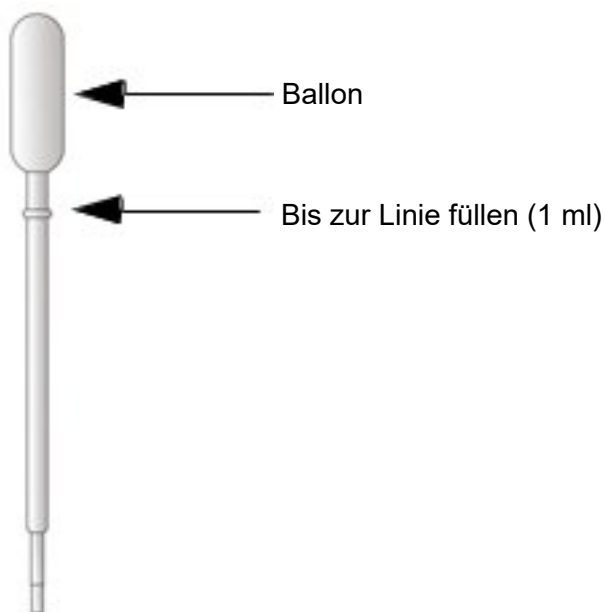


Abbildung 1. Transferpipette und Füllmarkierung

7. Den Inhalt der Pipette in die Probenkammer der Kartusche entleeren. Siehe Abbildung 2.



Abbildung 2. Xpert HPV-Kartusche (Draufsicht)

8. Den Kartuschendeckel schließen.

9.2 Testbeginn

Wichtig

Bevor Sie den Test starten, stellen Sie sicher, dass die Assay-Definitionsdateien (ADF) von Xpert HPV in die Software importiert sind. In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte zur Durchführung des Tests aufgelistet. Ausführliche Anweisungen finden Sie im GeneXpert Dx System Operator Manual bzw. im GeneXpert Infinity System Operator Manual.

Hinweis

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

In diesem Abschnitt werden die Standardschritte zur Bedienung des GeneXpert System aufgelistet. Ausführliche Anweisungen finden Sie, abhängig vom verwendeten Modell, im *GeneXpert Dx System Operator Manual* oder im *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. Schalten Sie das GeneXpert Instrument System ein:

- Schalten Sie bei Verwendung des GeneXpert Dx Instrument zuerst das Instrument und dann den Computer ein. Die GeneXpert-Software startet automatisch oder muss eventuell durch einen Doppelklick auf das Verknüpfungssymbol für die GeneXpert Dx-Software auf dem Windows®-Desktop gestartet werden.

oder

- Bei Verwendung des GeneXpert Infinity Instrument fahren Sie das Instrument hoch. Die GeneXpert-Software startet automatisch oder es kann erforderlich sein, doppelt auf das Verknüpfungssymbol für die Xpertise-Software auf dem Windows-Desktop zu klicken.

2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Passwort bei der Software des GeneXpert Instrument System an.

3. Klicken Sie im Fenster des GeneXpert System auf **Create Test** (Test erstellen, GeneXpert Dx) oder auf **Orders** (Bestellungen) und **Order Test** (Test bestellen, Infinity). Das Fenster „Create Test“ (Test erstellen) wird eingeblendet. Siehe Abbildung 3.

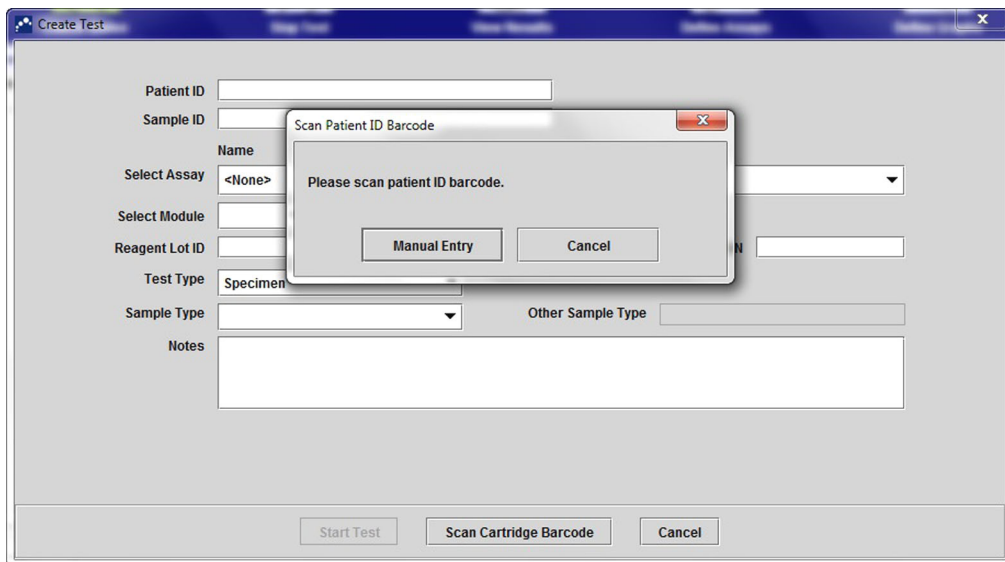


Abbildung 3. GeneXpert Dx, Fenster „Test erstellen“

- Scannen Sie die Patienten-ID oder geben Sie sie manuell ein (optional). Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID. Die Patienten-ID ist mit den Testergebnissen verknüpft und wird im Fenster „View Results“ (Ergebnisse anzeigen) angezeigt.
- Scannen oder tippen Sie die Proben-ID ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID. Die Proben-ID ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster „View Results (Ergebnisse anzeigen)“ sowie in allen Berichten. Das Dialogfenster „Scan Cartridge (Kartusche scannen)“ erscheint.
- Scannen Sie den Barcode auf der Xpert HPV-Kartusche. Das Fenster „Create Test“ (Test erstellen) wird eingeblendet. Anhand der über den Barcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: „Assay auswählen“, „Reagenz-Chargen-ID“, „Kartuschen-Seriennr.“ und „Verfallsdatum“.

Hinweis

Wenn sich der Barcode auf der Xpert HPV-Kartusche nicht einscannen lässt, wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche gemäß den Anweisungen in Abschnitt 14. Testwiederholung.

Patient ID: P177834
 Sample ID: S23433

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

Select Assay: Xpert HPV 16_18-45
 Select Module: Xpert HPV HR_16_18-45
 Reagent Lot ID*: Xpert HPV 16_18-45
 Test Type: Specimen
 Sample Type:
 Other Sample Type:
 Notes:
 Start Test Scan Cartridge Barcode Cancel

Abbildung 4. GeneXpert Dx-Fenster „Test erstellen“ mit Dropdown-Menü „Assay auswählen“

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

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

- Test nur auf Hochrisiko-HPV: Wählen Sie **Xpert HPV HR** aus. Es wird ein positives oder negatives Gesamtergebnis für das Vorhandensein eines der 14 nachweisbaren Hochrisiko-HPV-Typen gemeldet. Ein Beispiel ist in Abbildung 5 gezeigt.
- Genotypisierungstest für HPV 16, 18/45: Wählen Sie **Xpert HPV 16_18-45** aus, um ein positives oder negatives Ergebnis zu erhalten für:
 - HPV 16 sowie für
 - Genotyp HPV 18 oder HPV 45.

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

- Kombiniertes Hochrisiko-HPV- und HPV-Genotyptest: Wenn **Xpert HPV HR_16_18-45** ausgewählt wird, wird ein positives oder negatives Ergebnis für HPV 16, HPV 18/45 sowie für das Vorhandensein eines oder mehrerer der anderen 11 Hochrisikotypen als „Other HR HPV“ (Andere HR HPV) ausgegeben. Ein Beispiel ist in Abbildung 7 gezeigt.

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

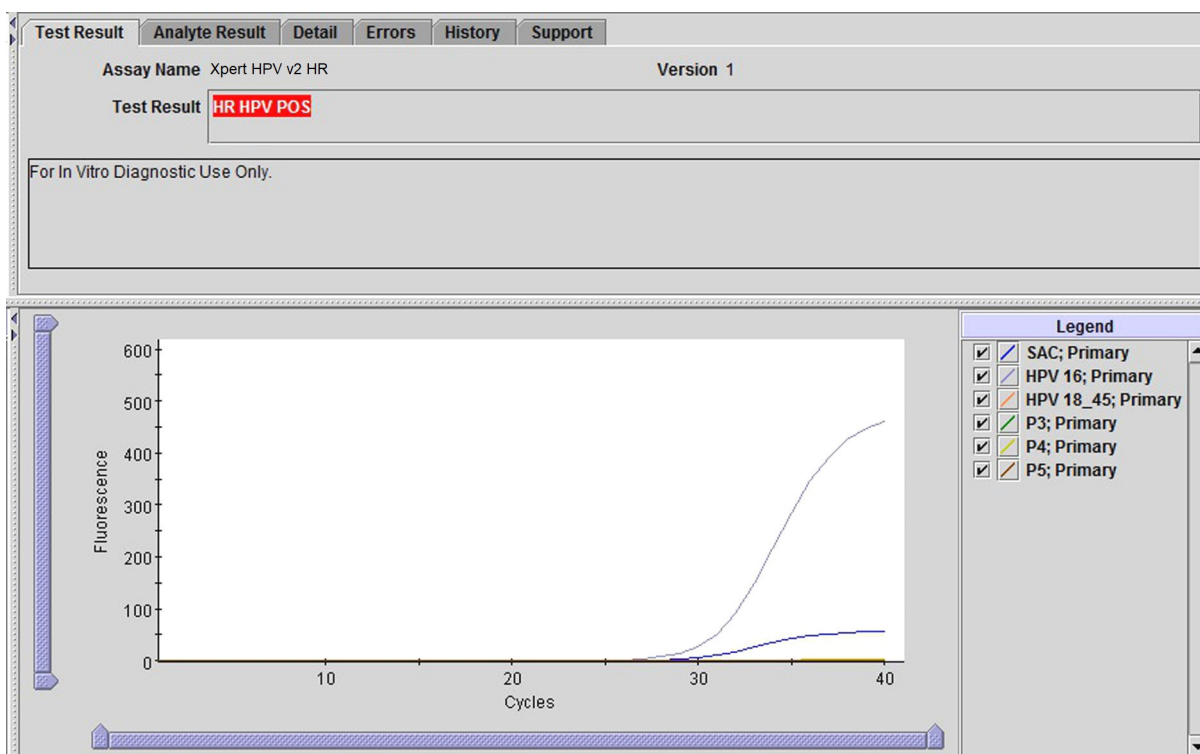


Abbildung 5. HPV HR positiv

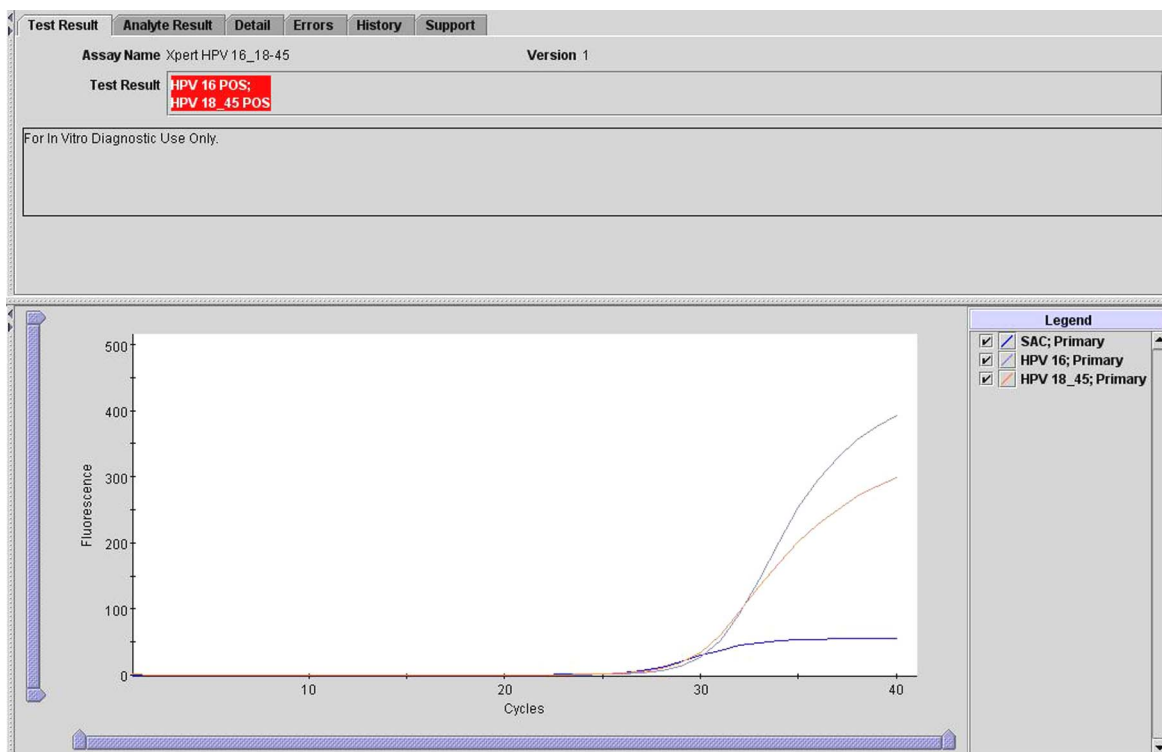


Abbildung 6. HPV 16_18-45 positiv

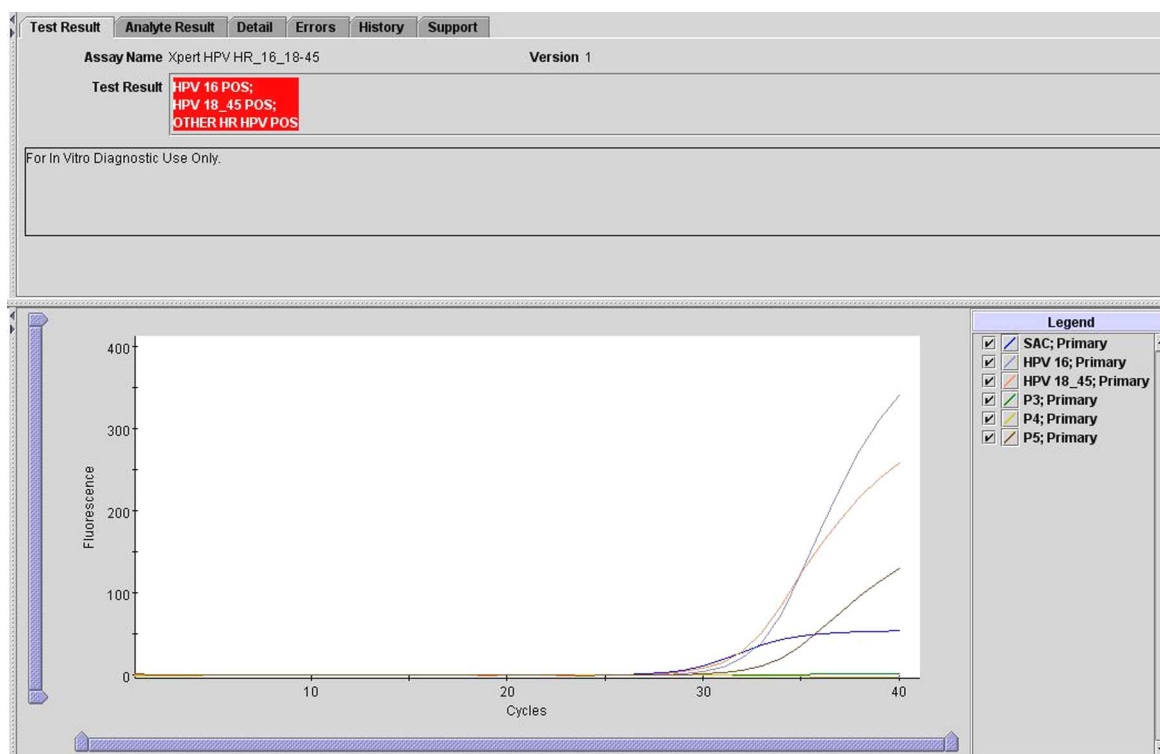


Abbildung 7. HPV HR_16_18-45 positiv

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

Bei Verwendung des GeneXpert Dx Instrument:

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

Hinweis Die Zeit bis zum Ergebnis beträgt etwa 60 Minuten.

10 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

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

11 Qualitätskontrolle

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

- **Sondenprüfungskontrolle (PCC):** Vor Beginn der PCR-Reaktion misst das GeneXpert-Instrument das Fluoreszenzsignal der Sonden, um die Rehydrierung der Kügelchen, Füllung des Reaktionsbehälters, Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs zu überprüfen. Die PCC hat den Test „bestanden“, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt.
- **Probenadäquanzzkontrolle (SAC):** Die SAC-Reagenzien weisen das Vorliegen einer einzigen Kopie pro Zelle eines humanen Gens nach und überwachen, ob die Probe humane DNA enthält.
- **Externe Kontrollen:** Zur Einhaltung von lokalen, bundesstaatlichen und bundesweiten Akkreditierungsvorschriften können ggf. externe Kontrollen verwendet werden.

12 Interpretation der Ergebnisse

Das GeneXpert-Instrumentensystem interpretiert die Ergebnisse anhand der gemessenen Fluoreszenzsignale und eingebauten Berechnungsalgorithmen. Die Ergebnisse werden auf der Registerkarte „Testergebnis“ im Fenster „Ergebnisse anzeigen“ angezeigt. Der Xpert HPV-Test liefert Testergebnisse für HPV-Ziele entsprechend den in Tabelle 1 gezeigten Ergebnissen und Interpretationen.

Hinweis Sobald der Test gestartet ist, werden nur die Testergebnisse für den ausgewählten Test erfasst.

Tabelle 1. Xpert HPV-Ergebnisse und Interpretationen

Ergebnis	Interpretation
HR HPV POS Siehe Abbildung 9.	Der Nachweis von Hochrisiko-HPV-DNA ist positiv. <ul style="list-style-type: none"> • Die Hochrisiko-HPV-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. • SAC: Nicht zutreffend. Die SAC wird ignoriert, da die Amplifikation der HPV-Zielsequenz mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. • PCC: PASS (BESTANDEN); alle Sondenprüfungsergebnisse haben bestanden.
HPV 16 POS Siehe Abbildung 11, Abbildung 13 und Abbildung 16.	Der Nachweis von HPV-16-DNA ist positiv. <ul style="list-style-type: none"> • Die HPV-16-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. • SAC: Nicht zutreffend. Die SAC wird ignoriert, da die Amplifikation der HPV-Zielsequenz mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. • PCC: PASS (BESTANDEN); alle Sondenprüfungsergebnisse haben bestanden.
HPV 18_45 POS Siehe Abbildung 14 und Abbildung 16.	Der Nachweis von HPV-18_45-DNA ist positiv. <ul style="list-style-type: none"> • Die HPV-18/45-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. • SAC: Nicht zutreffend. Die SAC wird ignoriert, da die Amplifikation der HPV-Zielsequenz mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. • PCC: PASS (BESTANDEN); alle Sondenprüfungsergebnisse haben bestanden.
OTHER HR HPV POS (ANDERE HR HPV POS) Siehe Abbildung 15 und Abbildung 16.	Andere Hochrisiko-HPV-DNA wird als positiv nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> • Die anderen Hochrisiko-HPV-DNA-Zielsequenzen weisen einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. • SAC: Nicht zutreffend. Die SAC wird ignoriert, da die Amplifikation der anderen Hochrisiko-HPV-Zielsequenzen mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. • PCC: PASS (BESTANDEN); alle Sondenprüfungsergebnisse haben bestanden.

Ergebnis	Interpretation
HR HPV NEG Siehe Abbildung 8.	Hochrisiko-HPV-DNA liegt unterhalb der Nachweisgrenze. <ul style="list-style-type: none"> Die Hochrisiko-HPV-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert außerhalb des gültigen Bereichs und/oder einen Fluoreszenzendpunkt unterhalb des eingestellten Minimums auf. SAC: PASS (BESTANDEN); die PCR-Amplifikation der SAC-Zielsequenz ergibt einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums. PCC: PASS (BESTANDEN); alle Sondenprüfungsergebnisse haben bestanden.
HPV 16 NEG Siehe Abbildung 10, Abbildung 12, Abbildung 14 und Abbildung 15.	HPV-16-DNA liegt unterhalb der Nachweisgrenze. <ul style="list-style-type: none"> Die HPV-16-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert außerhalb des gültigen Bereichs und/oder einen Fluoreszenzendpunkt unterhalb des eingestellten Minimums auf. SAC: PASS (BESTANDEN); die PCR-Amplifikation der SAC-Zielsequenz ergibt einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums. PCC: PASS (BESTANDEN); alle Sondenprüfungsergebnisse haben bestanden.
HPV 18_45 NEG Siehe Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12, Abbildung 13 und Abbildung 15.	HPV-18–45-DNA liegt unterhalb der Nachweisgrenze. <ul style="list-style-type: none"> Die HPV-18/45-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert außerhalb des gültigen Bereichs und/oder einen Fluoreszenzendpunkt unterhalb des eingestellten Minimums auf. SAC: PASS (BESTANDEN); die PCR-Amplifikation der SAC-Zielsequenz ergibt einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums. PCC: PASS (BESTANDEN); alle Sondenprüfungsergebnisse haben bestanden.
OTHER HR HPV NEG (ANDERE HR HPV NEG) Siehe Abbildung 12, Abbildung 13 und Abbildung 14.	Andere Hochrisiko-HPV-DNA liegt unterhalb der Nachweisgrenze. <ul style="list-style-type: none"> Die anderen Hochrisiko-HPV-DNA-Zielsequenzen weisen einen Ct-Wert außerhalb des gültigen Bereichs und/oder einen Fluoreszenzendpunkt unterhalb des eingestellten Minimums auf. SAC: PASS (BESTANDEN); die PCR-Amplifikation der SAC-Zielsequenz ergibt einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums. PCC: PASS (BESTANDEN); alle Sondenprüfungsergebnisse haben bestanden.
INVALID (UNGÜLTIG) Siehe Abbildung 17.	Vorliegen oder Abwesenheit der DNA-Zielsequenz für HPV ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 14. Testwiederholung. <ul style="list-style-type: none"> SAC: FAIL (DEFEKT); die SAC weist einen Ct-Wert außerhalb des gültigen Bereichs und/oder einen Fluoreszenzendpunkt unterhalb des eingestellten Minimums auf. PCC: PASS (BESTANDEN); alle Sondenprüfungsergebnisse haben bestanden.
ERROR (FEHLER)	Vorliegen oder Abwesenheit der DNA-Zielsequenz für HPV ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 14. Testwiederholung. <ul style="list-style-type: none"> SAC: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) PCC: FAIL (FEHLGESCHLAGEN)*; ein oder alle Sondenprüfungsergebnisse sind unbrauchbar. * Wenn die Sondenprüfung bestanden wurde, wurde der Fehler durch Überschreiten des maximalen Druckgrenzwerts oder den Ausfall einer Systemkomponente verursacht.
NO RESULT (KEIN ERGEBNIS)	Vorliegen oder Abwesenheit der DNA-Zielsequenz für HPV ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 14. Testwiederholung. KEIN ERGEBNIS bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Zum Beispiel hat der Benutzer einen laufenden Test abgebrochen oder es ist zu einem Stromausfall gekommen. <ul style="list-style-type: none"> HPV: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) SAC: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) PCC: N. zutr. (nicht zutreffend)

Hinweis

Die Bildschirme in diesem Abschnitt zeigen Beispiele für die drei Assays. Abbildung 8 und Abbildung 9 verwenden Xpert HPV HR, Abbildung 10 und Abbildung 11 Xpert HPV 16_18-45 und Abbildung 12 bis Abbildung 14 Xpert HPV HR_16_18-45 aus dem Dropdown-Menü. (Siehe Abschnitt 9.2. Testbeginn und das in Abbildung 4 dargestellte Dropdown-Menü).

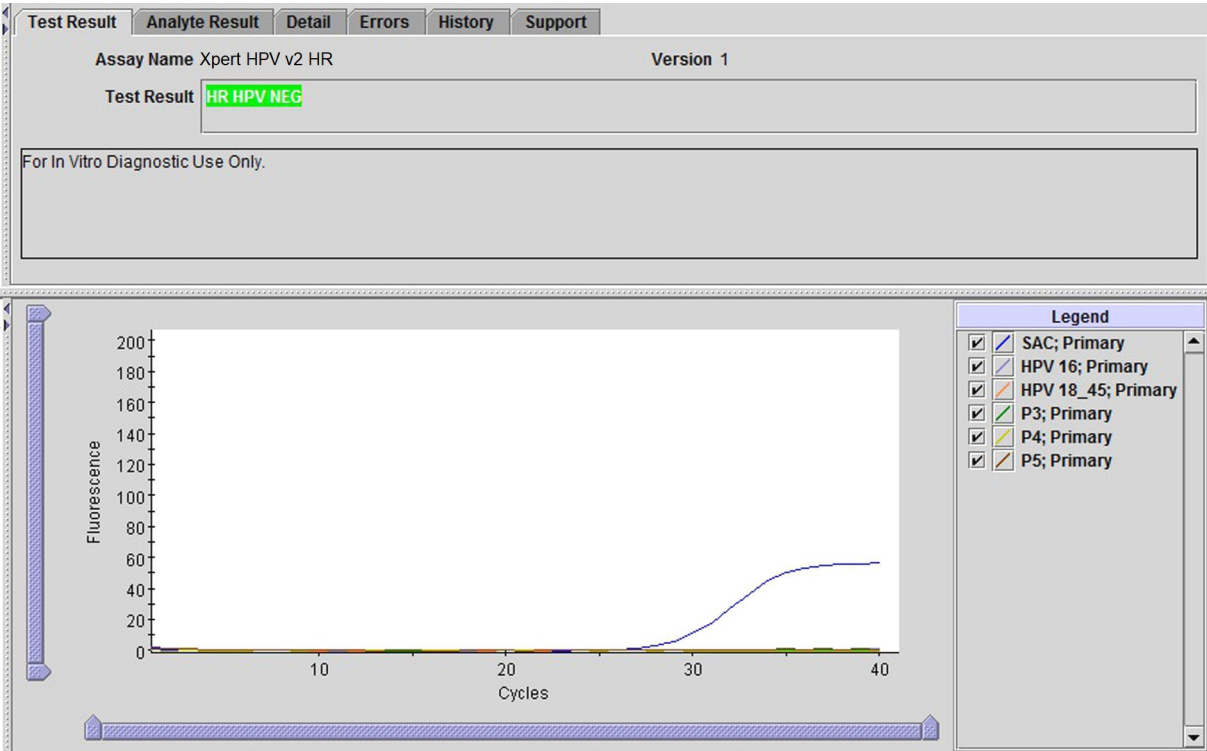


Abbildung 8. Hochrisiko-HPV negativ (Ergebnis mit Xpert HPV HR)

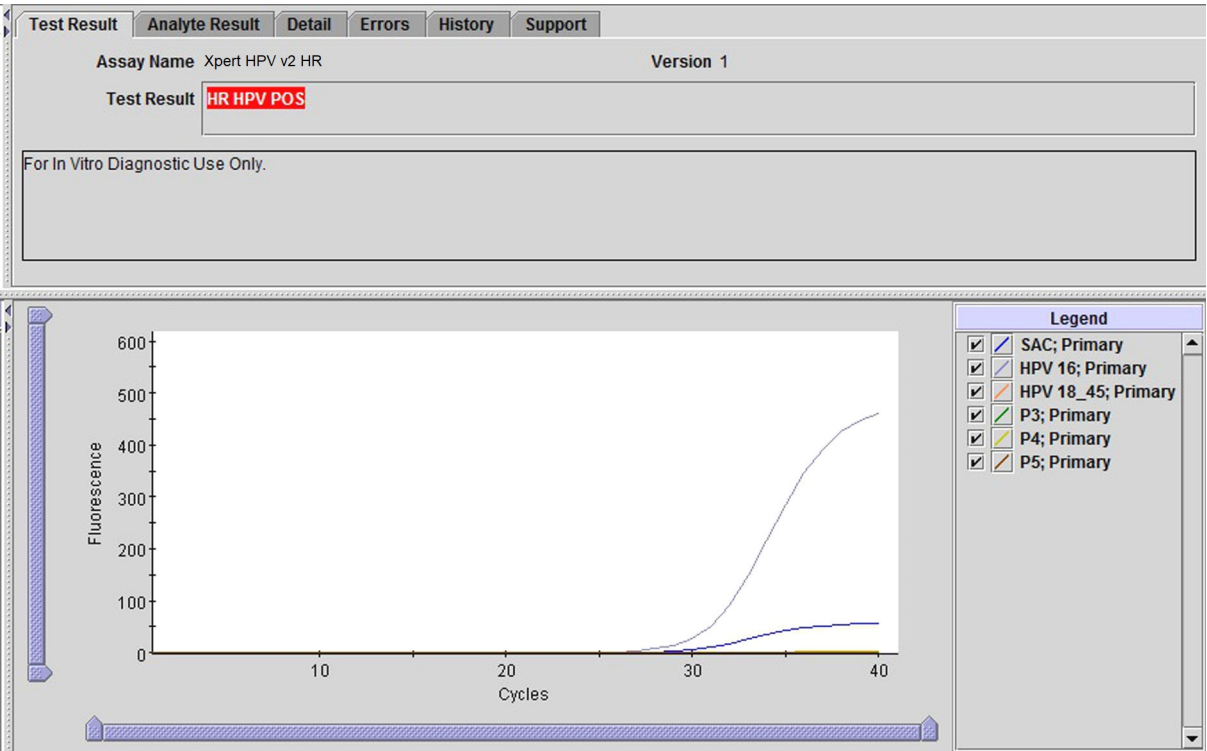


Abbildung 9. Hochrisiko-HPV positiv (Ergebnis mit Xpert HPV HR)

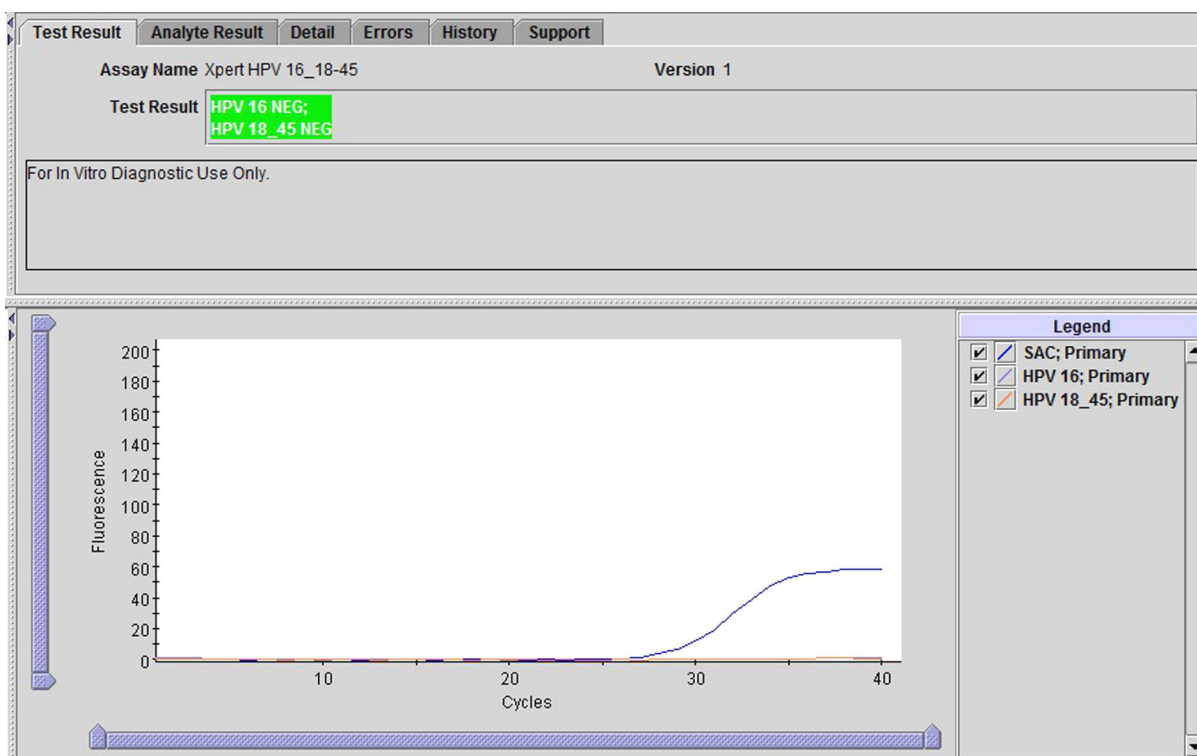


Abbildung 10. HPV 16 negativ; HPV 18-45 negativ (Ergebnis mit Xpert HPV 16_18-45)

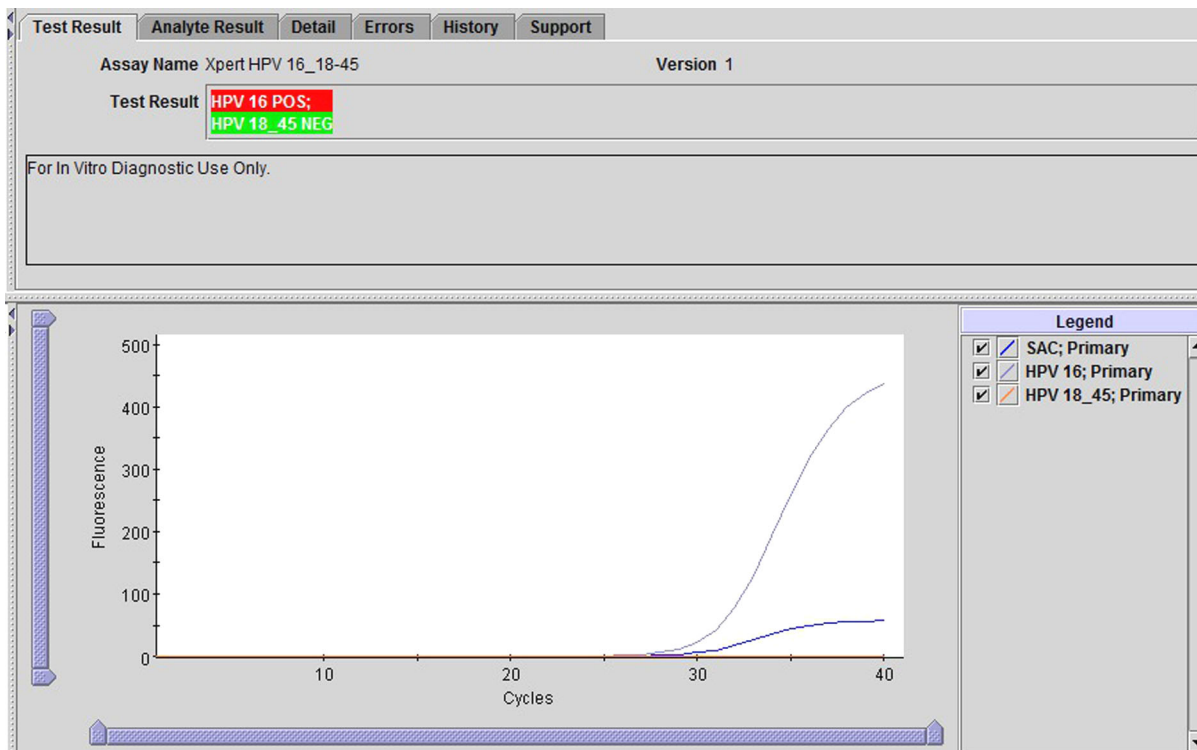


Abbildung 11. HPV 16 positiv; HPV 18-45 negativ (Ergebnis mit Xpert HPV 16_18-45)

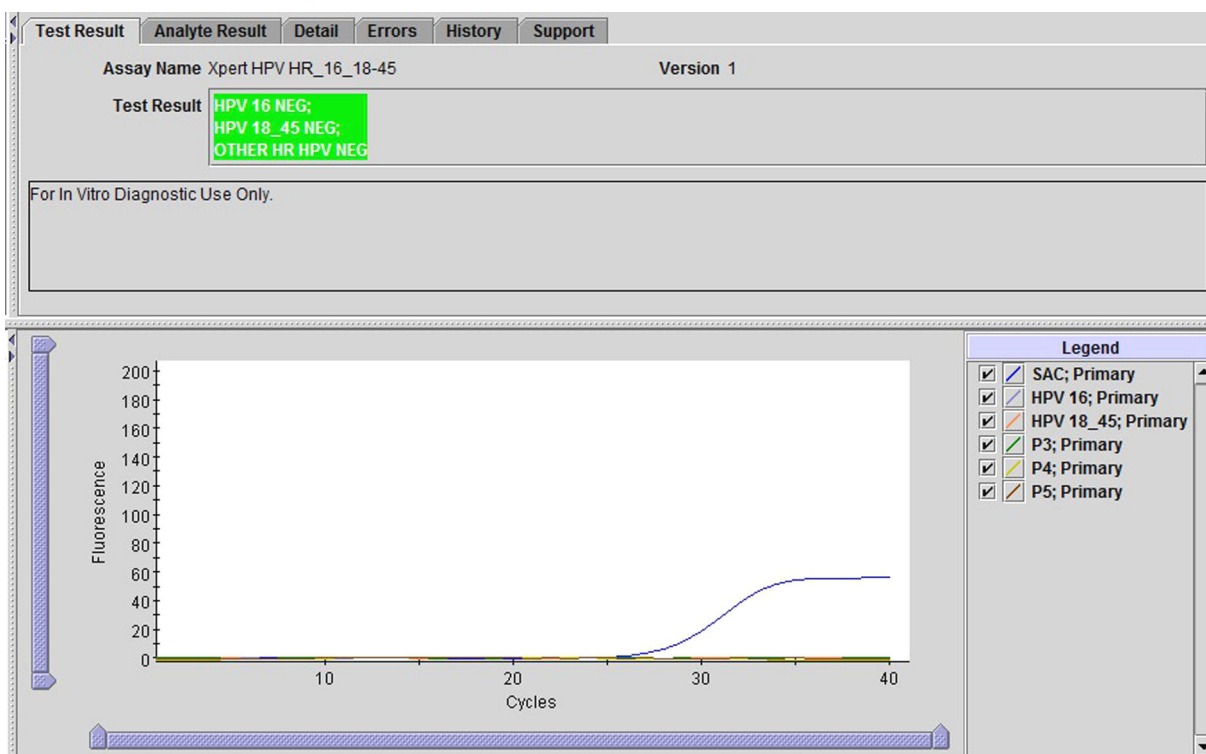


Abbildung 12. HPV 16 negativ; HPV 18-45 negativ; andere Hochrisiko-HPV negativ (Ergebnis mit Xpert HPV HR_16_18-45)

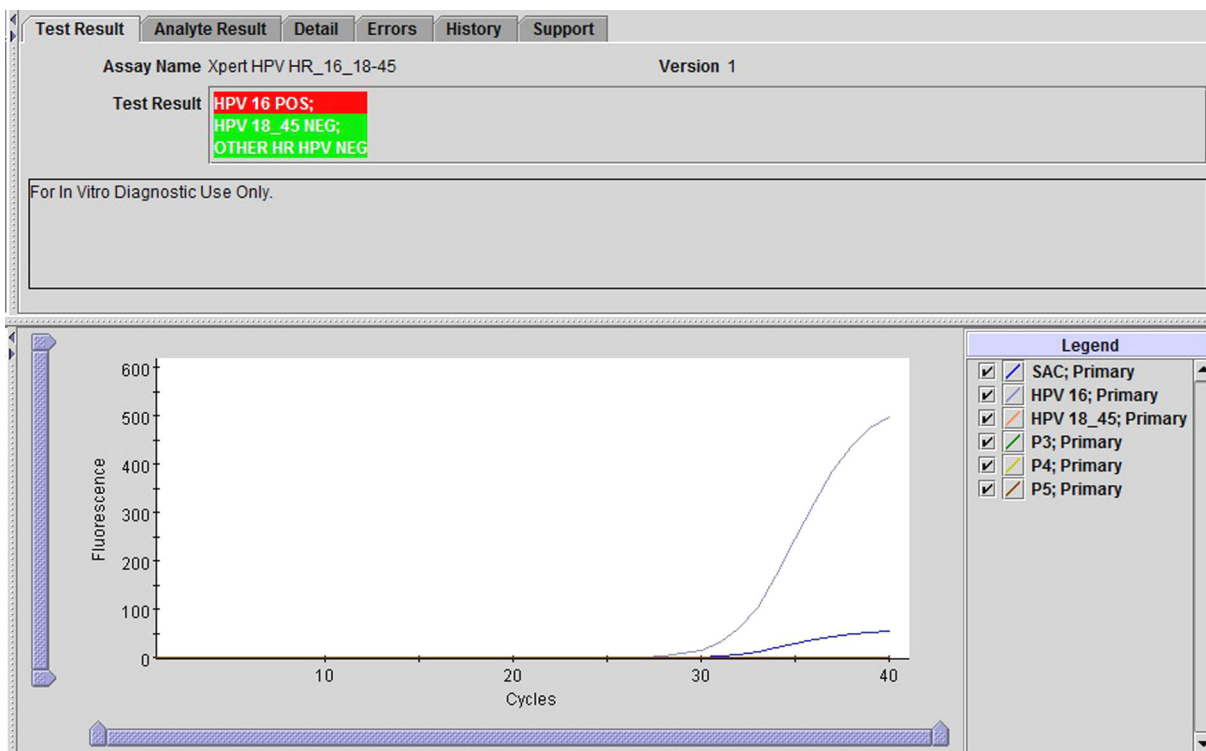


Abbildung 13. HPV 16 positiv; HPV 18-45 negativ; andere Hochrisiko-HPV negativ (Ergebnis mit Xpert HPV HR_16_18-45)

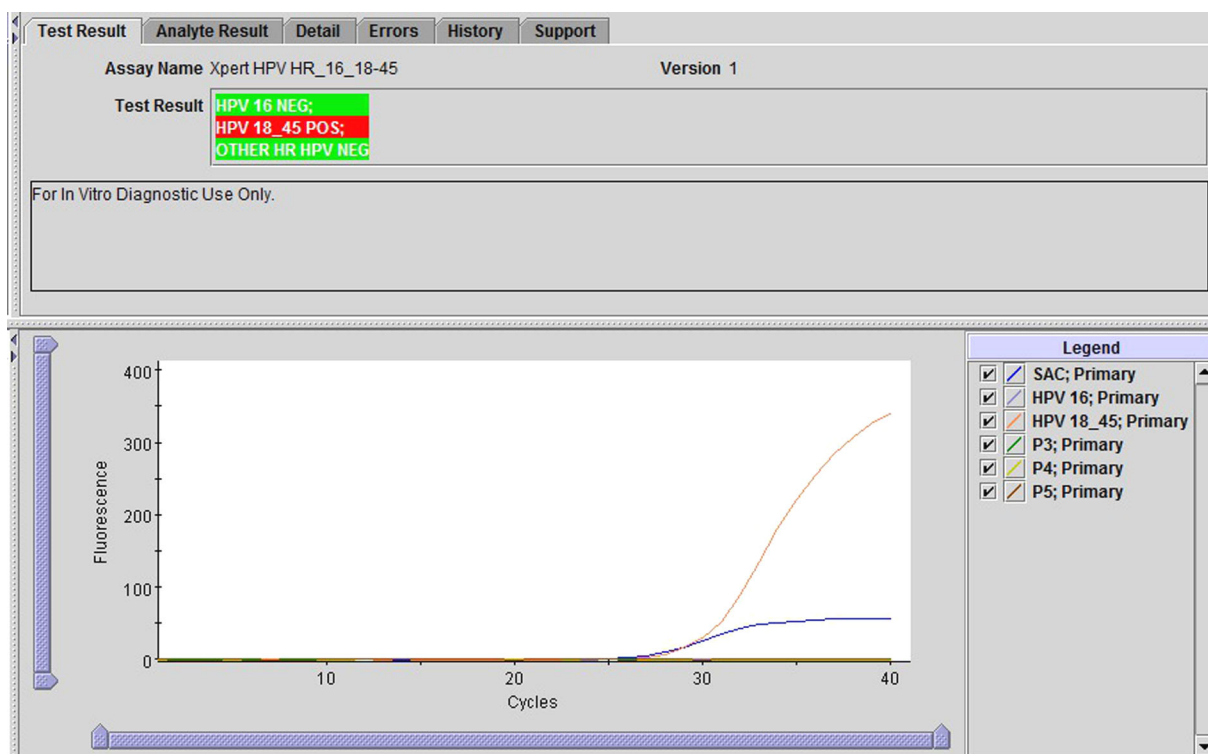


Abbildung 14. HPV 16 negativ; HPV 18-45 positiv; andere Hochrisiko-HPV-Typen negativ (Ergebnis mit dem Xpert HPV HR_16_18-45)

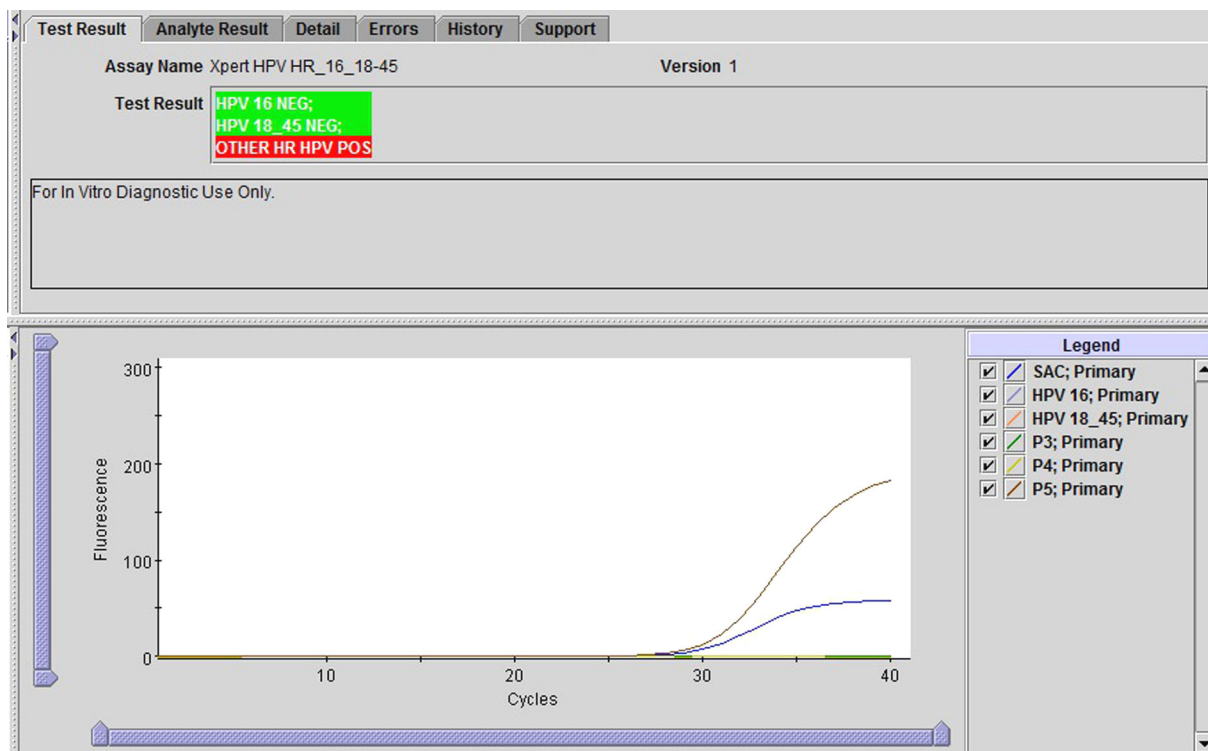


Abbildung 15. HPV 16 negativ; HPV 18-45 negativ; andere Hochrisiko-HPV-Typen positiv (Ergebnis mit dem Xpert HPV HR_16_18-45)

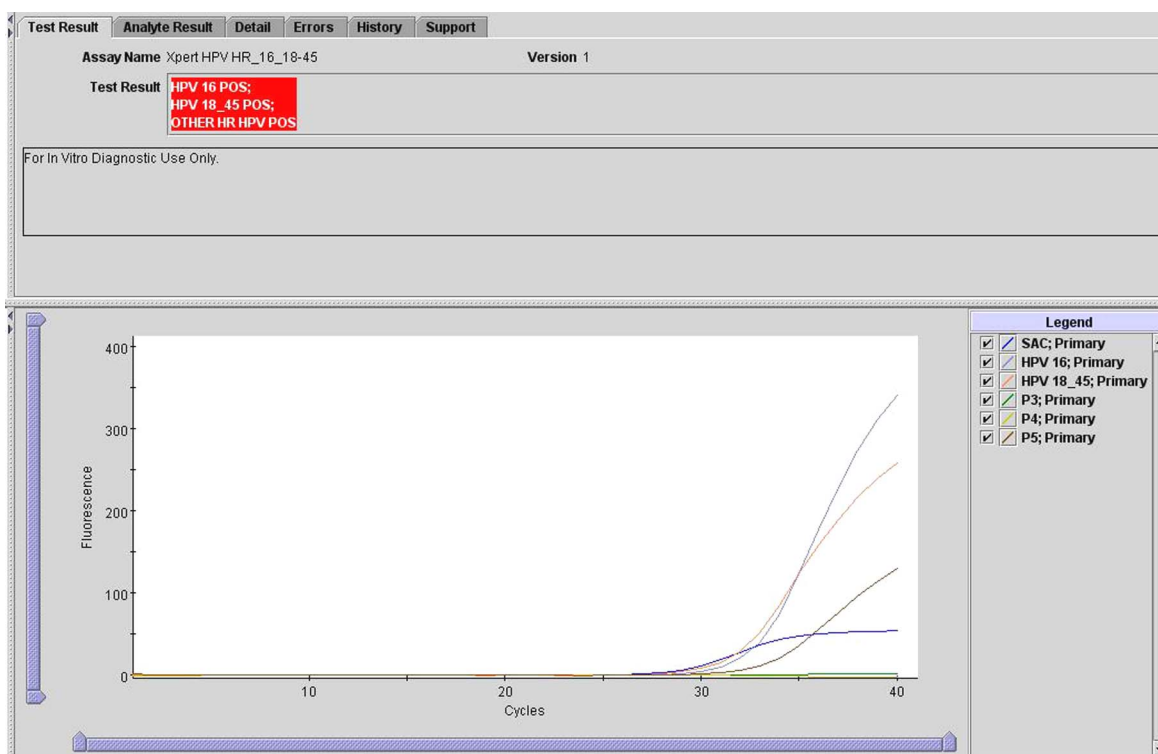


Abbildung 16. HPV 16 positiv, HPV 18-45 positiv; andere Hochrisiko-HPV-Typen positiv (Ergebnis mit dem Xpert HPV HR_16_18-45)

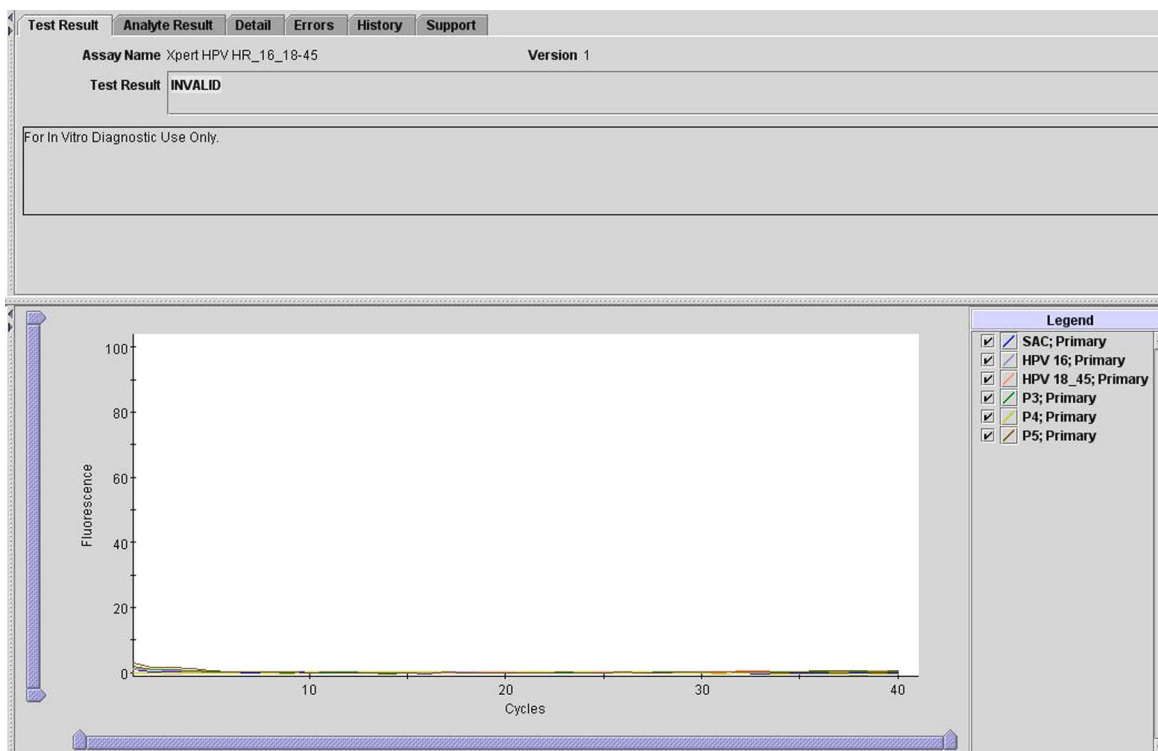


Abbildung 17. HPV HR_16_18-45 ungültig (Ergebnis mit dem Xpert HPV HR_16_18-45)

13 Gründe für eine Testwiederholung

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

- Ein **INVALID**-Ergebnis (UNGÜLTIG) weist darauf hin, dass die SAC fehlgeschlagen ist, die Probe nicht ordnungsgemäß verarbeitet wurde, die PCR gehemmt war oder die Probe unzureichend war.
- Ein **ERROR**-Ergebnis (FEHLER) weist darauf hin, dass der Test abgebrochen wurde, möglicherweise weil der Reaktionsbehälter unsachgemäß gefüllt wurde, ein Problem mit der Unversehrtheit einer Reagenziensonde festgestellt wurde, Druckgrenzwerte überschritten wurden, eine Sondenprüfung fehlgeschlagen ist oder ein Fehler bei der Ventilpositionierung erkannt wurde.
- Ein **NO RESULT**-Ergebnis (KEIN ERGEBNIS) weist darauf hin, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Zum Beispiel hat der Benutzer einen laufenden Test abgebrochen oder es ist zu einem Stromausfall gekommen.

14 Testwiederholung

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

15 Einschränkungen

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

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

16 Klinische Leistung

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

Die klinische Sensitivität und Spezifität des Xpert HPV-Tests, der Vergleichsmethode 1 und der Vergleichsmethode 2 im Datensatz der Stufe II in Bezug auf einen Krankheitsstatus \geq CIN2 sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Klinische Leistung relativ zum Krankheitsstatus \geq CIN2^a

	Xpert HPV- Test (Probe A) ^b	Xpert HPV- Test (Probe B) ^c	Vergleichsmethode 1 ^d	Vergleichsmethode 2 ^e
Sensitivität	(99/109) 90,8% (83,8–95,5 %)	(100/110) 90,9% (83,9–95,6 %)	(103/111) 92,8% (86,3–96,8 %)	(96/111) 86,5% (78,7–92,2 %)
Spezifität	(182/429) 42,4% (37,7–47,3 %)	(194/446) 43,5% (38,8–48,2 %)	(178/453) 39,3% (34,8–44,0 %)	(212/451) 47,0% (42,3–51,7 %)
Positiver prädiktiver Wert	(99/346) 28,6% (23,8–33,7 %)	(100/352) 28,4% (23,8–33,4 %)	(103/378) 27,2% (22,8–32,0 %)	(96/335) 28,7% (23,9–33,8 %)
Negativer prädiktiver Wert	(182/192) 94,8% (90,6–97,5 %)	(194/204) 95,1% (91,2–97,6 %)	(178/186) 95,7% (91,7–98,1 %)	(212/227) 93,4% (89,3–96,3 %)

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

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

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

^d n = 564.

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

Die klinische Sensitivität und Spezifität des Xpert HPV-Tests, der Vergleichsmethode 1 und der Vergleichsmethode 2 im Datensatz der Stufe II relativ zum Krankheitsstatus \geq CIN3 sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3. Klinische Leistung relativ zum Krankheitsstatus \geq CIN3^a

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4. Leistung des Xpert HPV-Tests im Vergleich zu Krankheitsstatus \geq CIN2, nach Altersgruppen

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

Tabelle 5. Leistung des Xpert HPV-Tests im Vergleich zu \geq CIN3-Krankheitsstatus, nach Altersgruppen

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

Eine zweite klinische Studie wurde durchgeführt, um die Leistung des Xpert HPV-Tests in Populationen zu beurteilen, die den von organisierten Zervixkarzinom-Screening-Programmen bedienten Zielpopulationen näher kommen. Diese Studie war eine multizentrische Methodenvergleichsstudie anhand von Restproben, die aus PreservCyt-Lösung entnommen worden waren und die von Frauen im Alter von 20 bis 60 Jahren stammten, die an organisierten Programmen zum Zervixkarzinom-Screening in Großbritannien teilnahmen. Mit seltenen Ausnahmen wurden alle Proben in dieser Studie mithilfe einer besenartigen Abstrichbürste gemäß der ThinPrep-Packungsbeilage entnommen. Diese Studie umfasste die gleichen beiden Vergleichsmethoden, wobei Vergleichsmethode 1 als primäre Vergleichsmethode und Vergleichsmethode 2 als sekundäre Vergleichsmethode diente. Die Stichprobengrößen für die Studie wurden für zwei Altersgruppen (Frauen im Alter von 20 bis 29 und Frauen im Alter von 30 bis 60) berechnet, die eine Beurteilung der Übereinstimmung (mit 95 %-KI) sowie eine Berechnung der Kappa-Statistik (mit 95 %-KI) relativ zu beiden Vergleichsmethoden zulassen sollten.

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

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

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

Vergleich der Übereinstimmung	n	Positive prozentuale Übereinstimmung	Negative prozentuale Übereinstimmung	Gesamte prozentuale Übereinstimmung	Kappa-Statistik
Gesamt^a	3.418	90,3 % (87,8–92,5 %)	97,1 % (96,4–97,7 %)	95,8 % (95,1–96,5 %)	0,87 (0,85–0,89)
20–29 Jahre	833	92,7 % (89,4–95,2 %)	94,9 % (92,6–96,7 %)	94,0 % (92,2–95,5 %)	0,88 (0,84–0,91)
30–60 Jahre	2.585	87,8 % (83,7–91,2 %)	97,6 % (96,9–98,2 %)	96,4 % (95,6–97,1 %)	0,84 (0,81–0,87)
Zytologie normal	2.975	85,1 % (81,0–88,6 %)	97,1 % (96,8–98,0 %)	95,8 % (95,2–96,6 %)	0,81 (0,78–0,85)
Zytologie > normal	443	96,7 % (93,9–98,4 %)	91,0 % (85,1–95,1 %)	94,8 % (92,3–96,7 %)	0,88 (0,83–0,93)

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

Eine Analyse der Studiendaten zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV-Test und der Vergleichsmethode 2. Diese Übereinstimmung war unabhängig von der Altersgruppe der Teilnehmerinnen (20–29 Jahre und 30–60 Jahre) und dem zytologischen Status (normal [NILM] und schlechter als normal [schlechter als NILM]). Eine Zusammenfassung der Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV-Test und der Vergleichsmethode 2 ist in Tabelle 7 dargestellt.

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

Vergleich der Übereinstimmung	n	Positive prozentuale Übereinstimmung	Negative prozentuale Übereinstimmung	Gesamte prozentuale Übereinstimmung	Kappa-Statistik
Gesamt^a	3.418	84,5 % (81,8–87,3 %)	96,5 % (95,7–97,2 %)	94,1 % (93,3–94,9 %)	0,82 (0,79–0,84)
20–29 Jahre	833	94,2 % (91,1–96,5 %)	93,3 % (90,7–95,3 %)	93,6 % (91,8–95,2 %)	0,87 (0,83–0,90)
30–60 Jahre	2.585	76,0 % (71,2–80,3 %)	97,2 % (96,5–97,9 %)	94,2 % (93,3–95,1 %)	0,75 (0,71–0,79)
Zytologie normal	2.975	77,9 % (73,3–82,2 %)	96,6 % (95,9–97,3 %)	94,3 % (93,4–95,1 %)	0,74 (0,70–0,78)
Zytologie > normal	443	92,5 % (89,0–95,1 %)	93,6 % (87,8–97,2 %)	92,8 % (90,0–95,0 %)	0,83 (0,77–0,89)

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

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

Tabelle 8. HPV-Positivität nach Methode und Zytologiestatus

Kategorie (Großbritannien/USA)	Xpert HPV-Test			Vergleichsmethode 1			Vergleichsmethode 2		
	Insgesamt	Pos.	% pos.	Insgesamt	Pos.	% pos.	Insgesamt	Pos.	% pos.
Normal / NILM	2.975	374	12,6	2.975	362	12,2	2.975	367	12,3
Grenzwertig / ASC-US	215	113	52,6	215	108	50,2	215	120	55,8
Niedriggradige Dyskaryose (leicht) / LSIL^a	149	116	77,9	149	120	80,5	149	126	84,6
Hochgradige Dyskaryose (mäßig) / HSIL^b	28	28	100,0	28	27	96,4	28	28	100,0
Hochgradige Dyskaryose (schwer) / HSIL	35	35	100,0	35	34	97,1	35	35	100,0
Andere	16	10	62,5	16	10	62,5	16	9	56,3
Insgesamt	3.418	676	19,9	3.418	661	19,3	3.418	685	20,0

^a Niedriggradige intraepitheliale Läsion des Plattenepithels

^b Hochgradige squamöse intraepitheliale Läsion.

Eine Untergruppe [245/3418 (7,2 %)] der in diese Studie aufgenommenen Proben wurde vor der HPV-Beurteilung mit dem Xpert HPV-Test und den Vergleichsmethoden mit Eisessigsäure (Glacial Acetic Acid, GAA) vorbehandelt. An einem Zentrum wurde eine modifizierte Version einer im Handel erhältlichen Methode angewendet [70/1138 (6,2 %)]; CytoLyt, Hologic, Crawley, UK, EU), während an den anderen beiden Zentren im Labor entwickelte Vorgehensweisen auf Grundlage der Esposito-Methode zum Einsatz kamen [148/1129 (13,1 %) bzw. 22/1151 (1,9 %)].^{11–13} Der Xpert HPV-Test zeigt eine gute Übereinstimmung mit den Vergleichsmethoden, unabhängig vom GAA-Vorbehandlungsstatus. Siehe Tabelle 9 und Tabelle 10.

Tabelle 9. Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV-Test und der Vergleichsmethode 1 bei mit GAA vorbehandelten Proben^a

Vergleich der Übereinstimmung	n	Positive prozentuale Übereinstimmung	Negative prozentuale Übereinstimmung	Gesamte prozentuale Übereinstimmung	Kappa-Statistik
Mit GAA vorbehandelt	245	94,3% (86,0–98,4 %)	96,6 % (92,7–98,7 %)	95,9% (92,6–98,0 %)	0,90 (0,84–0,96)
Nicht vorbehandelt	3.173	89,8 % (87,1–92,2 %)	97,2 % (96,5–97,8 %)	95,8 % (95,1–96,5 %)	0,86 (0,84–0,89)

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

Tabelle 10. Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV-Test und der Vergleichsmethode 2 bei mit GAA vorbehandelten Proben^a

Vergleich der Übereinstimmung	n	Positive prozentuale Übereinstimmung	Negative prozentuale Übereinstimmung	Gesamte prozentuale Übereinstimmung	Kappa-Statistik
Mit GAA vorbehandelt	245	87,3 % (72,3–94,0 %)	94,3% (89,7–97,2 %)	92,2% (88,2–95,3 %)	0,81 (0,73–0,89)
Nicht vorbehandelt	3.173	84,4 % (81,2–87,0 %)	96,6 % (95,9–97,3 %)	94,3% (93,4–95,0 %)	0,82 (0,79–0,84)

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

17 Nachweisgrenze

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

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

17.1 HPV-positive Zelllinien

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

17.2 HPV-DNA-Plasmide

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

Tabelle 11. Nachweisgrenze: HPV-positive Zelllinien

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

Tabelle 12. Nachweisgrenze: HPV-DNA-Plasmide

Ziel	Getestete Kopienkonz.	Anzahl Proben	FN	% pos.	Niedrigeres 1-seitiges 95%-KI	Gesamt-Ct-Mittel	Ct-St.abw.
HPV 35	15	60	0	100	95,1%	33,9	0,426
HPV 39	20	60	0	100	95,1%	36,5	0,352
HPV 45	10	100	0	100	97,0%	35,6	0,533
HPV 51	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,587
HPV 52	15	60	0	100	95,1%	34,7	0,543
HPV 56	15	101	0	100	97,1%	36,6	0,525
HPV 58	20	60	0	100	95,1%	33,7	0,412
HPV 59	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,618
HPV 66	30	60	0	100	95,1%	36,6	0,33
HPV 68	15	100	0	100	97,0%	36,9	0,445
HPV 16	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,559
HPV 18	10	141	1	99,3	96,7%	35,9	0,585
HPV 31	10	100	0	100	97,0%	34,2	0,529
HPV 33	10	100	0	100	97,0%	35,0	0,642

18 Präzision und Reproduzierbarkeit des Assays

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

Tabelle 13. Präzision und Reproduzierbarkeit des Xpert HPV-Tests Panelbeschreibung und positive Übereinstimmung ^{a,b}

Probe (Zielsequenz und relative Konzentration)	Assaykanal	Zentrum 1		Zentrum 2		Zentrum 3		Gesamt- übereinstimmung
		Bed. 1	Bed. 2	Bed. 1	Bed. 2	Bed. 1	Bed. 2	
Angesetzte Probe (HPV 16 hoch negativ)	16	83,3% (20/24)	91,7% (22/24)	87,5% (21/24)	82,6% (19/23)	100% (23/23)	83,3% (20/24)	88,0% (125/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
Angesetzte Probe (HPV 16 schwach positiv)	16	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,1% (135/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Angesetzte Probe (HPV 16 moderat positiv)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (140/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)

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

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

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

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

Probe (Zielsequenz und relative Konzentration)	Assaykanal	Zentrum 1		Zentrum 2		Zentrum 3		Gesamt- überein- stimmung
		Bed. 1	Bed. 2	Bed. 1	Bed. 2	Bed. 1	Bed. 2	
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

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

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

Tabelle 14. Reproduzierbarkeit des Xpert HPV: Ct-Variabilität für Panelproben^a

Patientenprobe (Zielsequenz und relative Konzentration)	Assaykanal (spezifischer Analyt)	n ^b	Mittlerer Ct-Wert	Zwischen Standorten		Zwischen Bedienern		Zwischen Chargen		Zwischen Tagen		Innerhalb des Assay		Insgesamt	
				SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
Ange-setzte Probe (HPV 16 hoch negativ)	16 (16)	12	38,4	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.
Ange-setzte Probe (HPV 16 schwach positiv)	16 (16)	135	35,4	0	0	0,605	1,7	0,425	1,2	0	0	1,003	2,8	1,246	3,5
Ange-setzte Probe (HPV 16 moderat positiv)	16 (16)	140	34,0	0	0	0,288	0,8	0,211	0,6	0	0	0,972	2,9	1,036	3,0
Ange-setzte Probe (HPV 18 hoch negativ)	18/45 (18)	22	39,2	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.
Ange-setzte Probe (HPV 18 schwach positiv)	18/45 (18)	139	35,9	0	0	0,408	1,1	0,414	1,2	0	0	1,149	3,2	1,287	3,6
Ange-setzte Probe (HPV 18 moderat positiv)	18/45 (18)	140	34,1	0	0	0	0	0,430	1,3	0,170	0,5	1,049	3,1	1,146	3,4
Ange-setzte Probe (HPV 68 hoch negativ)	39 (68)	116	39,5	0	0	0,811	2,1	0,296	0,7	0	0	1,025	2,6	1,340	3,4
Ange-setzte Probe (HPV 68 schwach positiv)	39 (68)	141	36,2	0,055	0,2	0,362	1,0	0,099	0,3	0,265	0,7	0,703	1,9	0,843	2,3
Ange-setzte Probe (HPV 68 moderat positiv)	39 (68)	142	34,7	0	0	0,060	0,2	0,196	0,6	0	0	0,789	2,3	0,815	2,3

Patientenprobe (Zielsequenz und relative Konzentration)	Assaykanal (spezifischer Analyt)	n ^b	Mittlerer Ct-Wert	Zwischen Standorten		Zwischen Bedienern		Zwischen Chargen		Zwischen Tagen		Innerhalb des Assay		Insgesamt	
				SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
Angesetzte Probe (HPV 16/45/68 schwach positiv)	16 (16)	140	35,4	0,042	0,1	0,497	1,4	0,124	0,4	0	0	1,171	3,3	1,278	3,6
	18/45 (45)	133	37,2	0	0	0	0	0,454	1,2	0	0	1,586	4,3	1,649	4,4
	39 (68)	141	36,4	0,056	0,2	0	0	0	0	0,280	0,8	0,876	2,4	0,922	2,5
Angesetzte Probe (negativ)	Negativ (HMBS)	140	28,9	0,126	0,4	0,323	1,1	0,115	0,4	0	0	0,714	2,5	0,802	2,8
Gepoolte klinische Probe (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.
	31 (31)	97	38,2	0	0	0	0	0,356	0,9	0,453	1,2	1,411	3,7	1,524	4,0
Gepoolte klinische Probe (HPV 18, HPV 39)	18 (16)	47	39,7	0,643	1,6	0	0	0	0	1,148	2,9	1,388	3,5	1,913	4,8
	39 (39)	61	39,8	0	0	0,741	1,9	0	0	0	0	1,197	3,0	1,408	3,5
Gepoolte klinische Probe (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.
	51 (51)	92	38,9	0,452	1,2	0	0	0	0	0,088	0,2	1,348	3,5	1,424	3,7
	59 (59)	0	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.	N. zutr.
Gepoolte klinische Probe (HPV 52)	31 (52)	82	38,2	0,307	0,8	0	0	0	0	0	0	2,738	7,2	2,756	7,2
Gepoolte klinische Probe (negativ)	Negativ (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

^a „N. zutr.“ bedeutet, dass nicht genügend kontinuierliche Daten zur Durchführung einer ANOVA-Analyse vorliegen.

^b Ergebnisse mit Ct-Werten ungleich Null (von 144).

19 Analytische Spezifität

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

Tabelle 15. Analytisches Spezifitätspanel

Organismus	Testkonzentration	Organismus	Testkonzentration
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 x 10 ⁶ CFU/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 ⁶ Zellen/ml	Adenovirus	1 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 ⁸ Zellen/ml	Cytomegalovirus (CMV)	1 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 ⁸ EK ^a /ml	Epstein-Barr-Virus (EBV)	1 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml	Hepatitis-B-Virus (HBV)	3,6 x 10 ⁶ IE/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 ⁷ Zellen/ml	Hepatitis-C-Virus (HCV)	7,62 x 10 ² IE/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Humanes Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1)	1 x 10 ⁶ Kopien/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Herpes-simplex-Virus 1 (HSV-1)	1 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Herpes-simplex-Virus 2 (HSV-2)	1 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 ⁷ CFU/ml	Humanes Papillomavirus (HPV) 6	1,25 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 11	1,25 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁷ Zellen/ml	HPV 26	1,25 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁷ Zellen/ml	HPV 30	1,25 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 ⁷ Zellen/ml	HPV 34	1,25 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml	HPV 53	1,25 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 67	1,25 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 69	1,25 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 70	1,25 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 73	1,25 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 82	1,25 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 85	1,25 x 10 ⁷ Kopien/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 ⁶ CFU/ml		

^a Elementarkörperchen

20 Störsubstanzen

Potenzielle endogene und exogene Störsubstanzen, die in zervikalen Proben vorhanden sein können, wurden in Bezug auf die Leistung des Xpert HPV-Tests untersucht. Die Substanzen wurden einzeln zu HPV-negativen Zellen, die mit HPV-16-positiven Zellen (SiHa) beim Dreifachen der Nachweisgrenze versetzt waren, zugegeben. Die Substanzen und Testkonzentrationen sind in Tabelle 16 aufgeführt. Es wurde eine Störung durch Vollblut (0,25 Vol.-%) in der Testprobe beobachtet, jedoch bei keiner der anderen endogenen Substanzen bei den angegebenen Testkonzentrationen. Bei keiner der exogenen Substanzen bei den angegebenen Testkonzentrationen wurde eine Störung beobachtet, ausgenommen Vagisil Salbe gegen Juckreiz (0,25 Gew.-%) und Vagi Gard Feuchtigkeitsgel (0,5 Gew.-%). Zähe Salben können bei Konzentrationen über 0,25 Gew.-% in der Testprobe zu einem druckbedingten Abbruch führen.

Tabelle 16. Potenzielle Störsubstanzen

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

21 Kontamination durch Verschleppung

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

22 Literatur

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189(1):12-19.
2. Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Abgerufen am 4. Januar 2012.
3. Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002; 325(7364): 572-579.
4. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* 2010; 11(11): doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
5. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128: 927-935. doi:10.1002/ijc.25396.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (Refer to latest edition.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Refer to latest edition.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. VERORDNUNG (EG) Nr. 1272/2008 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen zur Änderung und Aufhebung der Liste der Sicherheitshinweise, Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG (zur Änderung der Verordnung (EG)).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26. März 2012)(29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In *Clinical Cytopathology*. London: Butterworths, 1989: 54.
12. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. *Acta Cytol.* 1983; 27(2):114-118.
13. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In *Compendium on Cytopreparative Techniques*. Tutorials of Cytology. 1974; 3. Auflage: 1.

23 Standort der Cepheid-Unternehmenszentrale

Konzernzentrale

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

24 Technische Unterstützung

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

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

Technischer Kundendienst in den Vereinigten Staaten



















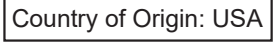
Telefon: + 1 888 838 3222 E-Mail: techsupport@cepheid.com

Technischer Kundendienst in Frankreich

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

Kontaktinformationen für alle Cepheid-Niederlassungen mit technischem Support sind auf unserer Website verfügbar:
www.cepheid.com/en/support/contact-us.

25 Symbolerklärung

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



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

CH **REP**

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



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



26 Revisionsverlauf

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
Zusammenfassung und Erklärung	UKCA-spezifische Inhalte wurden entfernt.
Bereitgestelltes Material	Klärung des tierischen Ursprungs des Proteinstabilisators, der in dem Produkt verwendet wird.
Assay/Reagenz	UKCA-spezifische Inhalte wurden entfernt.
Chemische Gefahren	UKCA-spezifische Inhalte wurden entfernt.
Qualitätskontrolle	Schreibfehler korrigiert.
Interpretation der Ergebnisse	Die Anmerkung im Anschluss an Tabelle 1 wurde korrigiert und bezieht sich nun auf Assays.
Klinische Leistung	UKCA-spezifischer Inhalt im Text nach Tabelle 5 wurde entfernt. Die Tabellen 6, 7, 8, 9 und 10 wurden aktualisiert, um sie an den überarbeiteten Bericht über die klinische Studie R082B anzupassen.
Analytische Spezifität	Formatierung in Tabelle 15 wurde korrigiert.
Standort der Cepheid-Unternehmenszentrale	Die Adresse des europäischen Hauptsitzes wurde entfernt.
Technische Unterstützung	UKCA-spezifische Inhalte wurden entfernt.
Symbolerklärung	Die Symbole für folgende Herkunftsländer wurden hinzugefügt: Schweden und Vereinigte Staaten von Amerika. Die Symbole wurden gemäß EN ISO 15223:1-2021 aktualisiert.