

Xpert[®] HPV v2

REF GXHPV2-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.

© 2024 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.

© 2024 Cepheid.

Beschreibung der Änderungen siehe Revisionsverlauf.

Xpert[®] HPV v2

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

1 Markenname

Xpert[®] HPV v2

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert HPV v2

3 Zweckbestimmung

3.1 Verwendungszweck

Der Xpert[®] Xpert HPV v2 Test erfolgt auf GeneXpert[®]-Systemen und ist ein automatisierter, qualitativer *In-vitro*-Test für den Nachweis der Region E6/E7 des viralen DNA-Genoms von Hochrisikotypen des humanen Papillomavirus (HPV) in Patientenproben. Der Test führt eine Multiplex-Amplifikation der Ziel-DNA mittels Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) von 14 HPV-Hochrisikotypen in einer einzigen Analyse durch. Im Einzelnen identifiziert der Xpert HPV v2 Test HPV 16 und HPV 18/45 in zwei getrennten Nachweiskanälen und weist gleichzeitig in einem gepoolten Ergebnis 11 andere Hochrisikotypen (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68) nach. Als Proben können ausschließlich in PreservCyt[®]-Lösung (Hologic Corp.) entnommene Zervixzellen verwendet werden. Zervikale Proben, die nach der Entnahme in PreservCyt-Lösung mit Eisessigsäure (Glacial Acetic Acid, GAA) vorbehandelt wurden, um überschüssige rote Blutkörperchen vor der zytologischen Auswertung zu lysieren, wurden ebenfalls für die Verwendung mit dem Xpert HPV v2 Test validiert.

- Der Xpert HPV v2 Test kann zusammen mit einem Pap-Abstrich verwendet werden, um das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein der HPV-Genotypen 16 und 18/45 und weiterer HPV-Genotypen mit hohem Risiko bei erwachsenen Frauen zu beurteilen, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs oder einer hochgradigen Erkrankung aufweisen.
- Der Xpert HPV v2 Test kann als primärer Screeningtest verwendet werden, um erwachsene Frauen zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs oder einer hochgradigen Erkrankung aufweisen.

Diese Informationen können zusammen mit der Beurteilung des Arztes hinsichtlich der Anamnese der Patientin, anderen Risikofaktoren sowie Fachrichtlinien als Leitlinie für die Behandlung der Patientin dienen.

3.2 Vorgesehene Anwender/Umgebung

Der Xpert HPV v2 Test ist zur Durchführung durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen, das in der Anwendung des Tests geschult ist. Dieser Test ist für die Anwendung im Labor bestimmt.

4 Zusammenfassung und Erklärung

Eine persistierende Infektion mit dem HPV-Hochrisikotyp ist die Hauptursache für das Zervixkarzinom und ein Vorläufer für die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN). Bei mehr als 99 % der Fälle von Zervixkarzinom weltweit wurde eine Beteiligung von HPV festgestellt. HPV ist Schätzungen zufolge für mehr als 90 % der Fälle von Zervixkarzinom verantwortlich.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 angetroffen und waren nachweislich bei ca. 80 % aller invasiven Zervixkarzinome beteiligt.^{4,5}

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

5 Verfahrensprinzip

Der Xpert HPV v2 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, Nukleinsäureextraktion und -amplifikation und den Nachweis 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. Das System erfordert die Verwendung von GeneXpert-Kartuschen (Einwegartikel), die die PCR-Reagenzien enthalten, und führt die Probenextraktion und das PCR-Verfahren aus. 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 v2 Test enthält Reagenzien für den Nachweis von Hochrisiko-HPV. Der Xpert HPV v2 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 v2 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.

Der Xpert HPV v2 Test enthält Primer und Sonden für den Nachweis von bestimmten Genotypen bzw. gepoolten Ergebnissen, und zwar wie folgt: „SAC“ für die Probenadäquanzkontrolle, „HPV 16“ für HPV 16, „HPV 18_45“ für das gepoolte HPV-18/45-Ergebnis, „P3“ für das gepoolte Ergebnis für einen der HPV-Typen 31, 33, 35 52 oder 58, „P4“ für das gepoolte Ergebnis für einen der HPV-Typen 51 oder 59 sowie „P5“ für das gepoolte Ergebnis für einen der HPV-Typen 39, 56, 66 oder 68.

6 Reagenzien und Instrumente

6.1 Enthaltene Materialien

Das Xpert HPV v2-Kit (GXHPV2-CE-10) enthält genügend Reagenzien für die Bearbeitung von 10 Qualitätskontroll- und/oder Patientenproben.

Das Kit enthält die folgenden Materialien:

Xpert HPV v2-Kartuschen		10
Komponente/Reagenz	Wirkstoff	Menge
Kügelchen (gefriergetrocknet)	Taq DNA-Polymerase < 50 U/Kügelchen	2 pro Kartusche
	Primer und Sonden < 0,001 %	
	dNTPs < 0,05 %	
	Primer und Sonden < 0,001 %	
	Proteinstabilisator < 0,5 % (Rindererzeugnis)	
Reagens	Chelatbildner < 0,05 %	2 ml pro Kartusche
	Tris-Puffer < 0,5 %	
	Tensid < 0,2 %	
	Salz 1 < 0,3 %	
	Ammoniumsulfat < 0,3 %	
	Salz 2 < 0,1 %	

Das Kit enthält die folgenden Bestandteile:

Bestandteile des Kits

Einweg-Transferpipetten (1 ml)

1 Beutel à 10 Stck.
pro Kit

CD

1 pro Kit

- Assay-Definitionsdateien (Assay Definition Files, ADF)
- Anweisungen zum Importieren der Assay-Definitionsdatei (ADF) in die GeneXpert Software
- Gebrauchsanweisung (Instructions for Use, IFU)

Anmerkung

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

Anmerkung

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

6.2 Aufbewahrung und Handhabung

- Die Xpert HPV v2 Testkartuschen bei 2–28 °C bis zum auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum aufbewahren.
- Den Deckel der Kartusche erst öffnen, wenn Sie bereit sind, die Testung durchzuführen.

- Keine auslaufenden Kartuschen verwenden.
- Keine Kartuschen verwenden, die zuvor eingefroren wurden.
- Kartuschen nicht nach dem Verfallsdatum 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 mit spezieller GeneXpert Software, Version 4.3 oder höher (GeneXpert Dx-System) oder Xpertise 6.1 oder höher (GeneXpert Infinity-System), Barcodescanner und entsprechendes Benutzerhandbuch für das GeneXpert-System.
- Drucker (Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.)
- Bleichmittel bzw. Natriumhypochlorit
- Ethanol oder denaturiertes Ethanol

7 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Nur zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.
- In klinischen Proben können pathogene Mikroorganismen einschließlich Hepatitisviren und Humanen Immundefizienz-Viren (HIV) vorkommen. Alle biologischen Proben und auch die gebrauchten Kartuschen sind als potenziell infektiös zu behandeln. Da es oft unmöglich ist, potenziell infektiöse Proben zu erkennen, sind alle biologischen Proben gemäß den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu behandeln. Richtlinien für den Umgang mit Proben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention und dem Clinical and Laboratory Standards Institute erhältlich.^{6,7}
- Es sind die Sicherheitsverfahren der jeweiligen Einrichtung für den Umgang mit Chemikalien und die Handhabung von biologischen Proben zu beachten.
- 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.
- Um eine Kontamination von Proben zu vermeiden, werden die Einhaltung der Guten Laborpraxis und Handschuhwechsel nach jeder Patientenprobe empfohlen.
- Keine Reagenzien des Xpert HPV v2 Tests durch andere Reagenzien ersetzen.
- Der Deckel der Xpert HPV v2-Kartusche darf nur für die Zugabe der Probe geöffnet werden.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach der Entnahme aus der Verpackung fallen gelassen wurden.
- Die Kartusche nicht schütteln. Wenn eine Kartusche nach dem Öffnen geschüttelt oder fallen gelassen wird, kann es zu ungültigen Ergebnissen kommen.
- Das Etikett mit der Proben-ID nicht auf den Kartuschendeckel oder über das Barcode-Etikett kleben.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- Jede Xpert HPV v2-Kartusche dient zur Durchführung eines einzigen Tests (Einwegartikel). Verbrauchte Kartuschen nicht wiederverwenden.
- Jede Einwegpipette dient zum Transfer nur einer Probe. Benutzte Einwegpipetten nicht wiederverwenden.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach Zugabe der Probe umgestoßen wurden.
- Saubere Laborkittel und Handschuhe verwenden. Nach der Bearbeitung jeder einzelnen Probe die Handschuhe wechseln.
- Bei einer Kontamination von Arbeitsoberflächen oder Geräten mit Proben oder Kontrollen den kontaminierten Bereich mit 1:10 verdünnter Chlorbleiche oder Natriumhypochlorit und anschließend mit 70%igem Ethanol oder

70%igem Isopropanol gründlich reinigen. Die Arbeitsoberflächen abwischen, bis sie vollständig getrocknet sind, bevor fortgefahren wird.

- Für den Fall, dass es bei der Verwendung von Chlorbleiche spritzt, sollten geeignete Sicherheitsmaßnahmen ergriffen werden und es wird die Bereitstellung von Möglichkeiten zum ausreichenden Auswaschen der Augen oder Abspülen der Haut in solchen Fällen empfohlen.
- Eine Anleitung zur Reinigung und Desinfektion des Instrumentensystems findet sich im zugehörigen Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System oder Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System.

8 Chemische Gefahren^{9,10}

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

9 Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Proben

• Entnahme der Proben

Zervikale Proben, die in PreservCyt-Lösung entnommen wurden, wurden für die Verwendung mit dem Xpert HPV v2 Test validiert. Bei der Entnahme der zervikalen Proben die Anweisungen des jeweiligen Herstellers befolgen.

• Transport der Proben

In PreservCyt-Lösung entnommene zervikale Proben können bei 2 °C–30 °C transportiert werden. Beim Transport von zervikalen Proben müssen die einschlägigen staatlichen, Bundes-, Landes- und Regionalvorschriften für den Transport von Krankheitserregern eingehalten werden.

• Aufbewahrung der Proben

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

10 Verfahren

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

10.1 Vorbereitung der Probe

Nach dem Mischen der zervikalen Probe mindestens 1 ml Probe direkt in die Testkartusche pipettieren (siehe Abschnitt 12.2).

- Die zervikale Probe vermischen, indem das Probenfläschchen 8 bis 10 Mal vorsichtig umgedreht wird. Alternativ kann es kurz im Vortex gemischt werden (5 Sekunden kontinuierlich bei halber Geschwindigkeit).

10.2 Vorbereitung der Kartusche

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

1. Einweg-Schutzhandschuhe tragen.
2. Die Testkartusche auf Beschädigungen überprüfen. Falls die Kartusche beschädigt ist, darf sie nicht verwendet werden.
3. Die Kartusche mit der Probenidentifikation beschriften.
4. Den Deckel der Testkartusche öffnen.
5. Probe in die Testkartusche geben.

Anmerkung Die dünne Plastikfolie, die den inneren Ring der Kartusche bedeckt, nicht entfernen.

- Bei Verwendung der im Kit enthaltenen Transferpipette (Abbildung 1) den Deckel des Probenfläschchens öffnen, die Transferpipette aus der Verpackung nehmen, den Ballon der Transferpipette zusammendrücken, die

Pipette in das Fläschchen einführen und den Ballon loslassen, sodass die Transferpipette bis zur 1-ml-Linie füllt (Abbildung 1). Sicherstellen, dass sich in der gefüllten Pipette keine Luftblasen befinden. Den Inhalt der Pipette in die Probenkammer der Kartusche exprimieren (Abbildung 2).

Wichtig Möglichst keinen überschüssigen Schleim in die Kartusche geben.

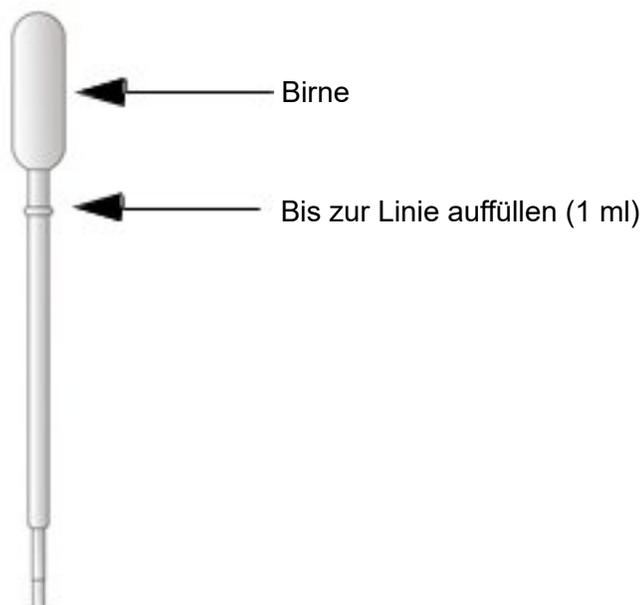


Abbildung 1. Transferpipette und Füllmarkierung



Abbildung 2. Xpert HPV v2-Kartusche (Draufsicht)

6. Den Kartuschendeckel schließen. Sicherstellen, dass der Deckel fest eingerastet ist.

10.3 Import der Assay-Definitionsdateien (ADF)

Wichtig Sicherstellen, dass die Assay-Definitionsdateien (ADF) für den Xpert HPV v2 Test in die Software importiert wurden, bevor der Test gestartet wird.

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

- Test nur auf Hochrisiko-HPV: Wenn der Test **Xpert HPV v2 HR** ausgewählt wird, erfolgt als Ausgabe ein positives oder negatives Gesamtergebnis für das Vorhandensein eines beliebigen Typs aus der Gruppe der 14 nachweisbaren Hochrisiko-HPV-Typen.
- Genotypisierungstest für HPV 16, 18/45: Wenn der Test **Xpert HPV v2 16, 18-45** ausgewählt wird, erfolgt als Ausgabe ein positives oder negatives Ergebnis für:
 - HPV 16 sowie für
 - Genotyp HPV 18 oder HPV 45.

Spezifische Ergebnisse für alle anderen HPV-Typen werden weder erfasst noch angezeigt.

- Kombiniertes Hochrisiko-HPV- und HPV-Genotypentest: Wenn der Test **Xpert HPV v2 HR_16, 18-45** ausgewählt wird, erfolgt als Ausgabe ein positives oder negatives Ergebnis für HPV 16, HPV 18/45 sowie für das Vorhandensein eines oder mehrerer der anderen 11 Hochrisikotypen als „Andere HR-HPV (Other HR HPV)“. Ein Beispiel ist in dargestellt. Nach Testbeginn wird nur das Testergebnis für den in diesem Schritt ausgewählten Test erfasst. Nicht erfasste Daten lassen sich nicht wiederherstellen.

11 Durchführung des Tests

- Bei Verwendung des GeneXpert Dx System weiter mit Abschnitt 11.1.
- Bei Verwendung des GeneXpert Infinity System weiter mit Abschnitt 11.2.

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 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.

11.1.2 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.

11.2 GeneXpert Infinity System

11.2.1 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.
- 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.

11.2.2 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 Berichtsdatei im PDF-Format anzuzeigen bzw. zu erstellen.

12 Qualitätskontrolle

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

- **Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, 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.
- **Probenadäquanzkontrolle (Sample Adequacy Control, SAC):** Die SAC-Reagenzien weisen die Anwesenheit einer einzelnen Kopie eines humanen Gens pro Zelle 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.

13 Interpretation der Ergebnisse

Das GeneXpert-Instrumentensystem interpretiert die Ergebnisse anhand der gemessenen Fluoreszenzsignale und eingebauten Berechnungsalgorithmen. Die Ergebnisse werden auf der Registerkarte „Testergebnis (Test Result)“ im Fenster „Ergebnisse anzeigen (View Results)“ angezeigt. Der Xpert HPV v2 Test gibt Testergebnisse für HPV-Zielsequenzen entsprechend den in Tabelle 1 dargestellten Ergebnissen und Interpretationen aus.

Anmerkung Nach Testbeginn werden nur die Testergebnisse für die ausgewählte ADF erfasst.

Tabelle 1. Ergebnisse und Interpretationen des Xpert HPV v2 Tests

ADF	Ergebnis	Interpretation
Xpert HPV v2 HR	HR-HPV POS (HR HPV POS)	<p>Der Nachweis von Hochrisiko-HPV-DNA ist positiv.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Hochrisiko-HPV-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. SAC: Keine Angabe. Die SAC wird ignoriert, da die Amplifikation der HPV-Zielsequenz mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
	HR-HPV NEG (HR HPV NEG)	<p>Hochrisiko-HPV-DNA liegt unterhalb der Nachweisgrenze.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Hochrisiko-HPV-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert außerhalb des gültigen Bereichs und/oder einen Fluoreszenzpunkt unterhalb des eingestellten Minimums auf. SAC: BEST. (PASS); die PCR-Amplifikation der SAC-Zielsequenz ergibt einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzpunkt oberhalb des eingestellten Minimums. PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
Xpert HPV v2 16_18-45 und Xpert HPV v2 HR 16 18-45	HPV 16 POS	<p>Der Nachweis von HPV-16-DNA ist positiv.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die HPV-16-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. SAC: Keine Angabe. Die SAC wird ignoriert, da die Amplifikation der HPV-Zielsequenz mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
	HPV 18_45 POS	<p>Der Nachweis von HPV-18_45-DNA ist positiv.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die HPV-18/45-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. SAC: Keine Angabe. Die SAC wird ignoriert, da die Amplifikation der HPV-Zielsequenz mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
Xpert HPV v2 16_18-45 und Xpert HPV v2 HR 16 18-45	HPV 16 NEG	<p>HPV-16-DNA liegt unterhalb der Nachweisgrenze.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die HPV-16-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert außerhalb des gültigen Bereichs und/oder einen Fluoreszenzpunkt unterhalb des eingestellten Minimums auf. SAC: BEST. (PASS); die PCR-Amplifikation der SAC-Zielsequenz ergibt einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzpunkt oberhalb des eingestellten Minimums. PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
	HPV 18_45 NEG	<p>HPV-18/45-DNA liegt unterhalb der Nachweisgrenze.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die HPV-18/45-DNA-Zielsequenz weist einen Ct-Wert außerhalb des gültigen Bereichs und/oder einen Fluoreszenzpunkt unterhalb des eingestellten Minimums auf. SAC: BEST. (PASS); die PCR-Amplifikation der SAC-Zielsequenz ergibt einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzpunkt oberhalb des eingestellten Minimums. PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.

ADF	Ergebnis	Interpretation
Xpert HPV v2 HR 16 18-45	ANDERE HR-HPV POS (OTHER HR HPV POS)	<p>Der Nachweis von anderer Hochrisiko-HPV-DNA ist positiv.</p> <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: Keine Angabe. Die SAC wird ignoriert, da die Amplifikation der anderen Hochrisiko-HPV-Zielsequenzen mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
	ANDERE HR-- HPV NEG (OTHER HR HPV NEG)	<p>Andere Hochrisiko-HPV-DNA liegt unterhalb der Nachweisgrenze.</p> <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: BEST. (PASS); die PCR-Amplifikation der SAC-Zielsequenz ergibt einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums. PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
Gilt für alle ADFs	UNGÜLTIG (INVALID)	<p>Vorliegen oder Abwesenheit der DNA-Zielsequenz für HPV ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Testwiederholung.</p> <ul style="list-style-type: none"> SAC: DEFEKT (FAIL); die SAC weist einen Ct-Wert außerhalb des gültigen Bereichs und/oder einen Fluoreszenzendpunkt unterhalb des eingestellten Minimums auf. PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
	FEHLER (ERROR)	<p>Vorliegen oder Abwesenheit der DNA-Zielsequenz für HPV ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Testwiederholung.</p> <ul style="list-style-type: none"> SAC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) PCC: DEFEKT (FAIL)*; ein oder alle Sondenprüfungsergebnisse waren nicht erfolgreich. <p>* Wenn die Sondenprüfung bestanden wurde, wurde der Fehler durch Überschreiten des maximalen Druckgrenzwerts oder den Ausfall einer Systemkomponente verursacht.</p>
	KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	<p>Vorliegen oder Abwesenheit der DNA-Zielsequenz für HPV ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Testwiederholung. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> HPV: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) SAC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) PCC: KA (NA) (Keine Angabe)

14 Wiederholungstests

14.1 Gründe für eine Testwiederholung

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

- Für das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** kann es einen oder mehrere der folgenden Gründe geben:

- Der SAC-Ct-Wert liegt nicht innerhalb des gültigen Bereichs.
- Die Probe wurde nicht sachgemäß bearbeitet, die PCR war gehemmt oder es wurde nicht genügend Probenmaterial eingesetzt.
- Das Ergebnis **FEHLER (ERROR)** bedeutet, dass der Test abgebrochen wurde. Mögliche Ursachen können die unsachgemäße Füllung des Reaktionsbehälters, ein Problem mit der Unversehrtheit einer Reagenzsonde, das Überschreiten des Grenzwerts für den Maximaldruck oder ein Fehler bei der Ventilpositionierung sein.
- **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Zum Beispiel hat der Benutzer einen laufenden Test abgebrochen oder es ist zu einem Stromausfall gekommen.

14.2 Testwiederholung

- Wenn das Ergebnis eines Tests **UNGÜLTIG (INVALID)**, **FEHLER (ERROR)** oder **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** lautet, testen Sie die betroffene Probe erneut mit einer neuen Kartusche. (Kartuschen nicht wiederverwenden.)
- Eine neue Kartusche aus dem Kit nehmen.
- Die verbliebene Probe beschaffen.
- Bei Abschnitt 10 „Verfahren“, fortfahren.
- 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 v2 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 v2 Test wurde nur mit den in dieser Packungsbeilage beschriebenen Vorgehensweisen validiert. Änderungen an diesen Vorgehensweisen können die Leistung des Tests beeinträchtigen.
- Bei Vorliegen der folgenden Substanzen kann es zu einer Störung des Assays kommen: Vollblut ($\geq 0,25$ Vol.-%), periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC) ($\geq 1 \times 10^6$ Zellen/ml), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ Zellen/ml), Vagisil Salbe gegen Juckreiz ($\geq 0,25$ Gew.-%) oder Vagi Gard Feuchtigkeitsgel ($\geq 0,5$ Gew.-%).
- Zähle Scheidensalben ($> 0,25$ Gew.-%) können zu einem druckbedingten Abbruch führen.
- Die Auswirkungen anderer möglicher Variablen wie Scheidenausfluss, Verwendung von Tampons oder Scheidenspülung sowie Variablen bei der Probenentnahme wurden bisher nicht untersucht.
- Der Xpert HPV v2 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 v2 Tests wurde nicht bei Patientinnen im Alter von unter 18 Jahren bewertet.
- Die Leistung des Xpert HPV v2 Tests wurde nicht bei Frauen nach einer Hysterektomie bewertet.
- Der Xpert HPV v2 Test wurde nicht für die Verwendung mit von einem Arzt oder von der Patientin selbst entnommenen Scheidenabstrichen validiert.
- Der Xpert HPV v2 Test wurde nicht bei Patientinnen bewertet, die aktuell mit antimikrobiellen Wirkstoffen gegen Infektionen wie Chlamydien und Gonorrhö behandelt wurden.
- Wie bei vielen diagnostischen Tests sollten die Ergebnisse des Xpert HPV v2 Tests in Zusammenschau mit anderen, dem Arzt zur Verfügung stehenden Labor- und klinischen Daten interpretiert werden.
- Die Leistung des Xpert HPV v2 Tests wurde nicht bei gegen HPV geimpften Personen bewertet.
- Die Leistung des Xpert HPV v2 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 unzureichend für den Xpert HPV v2 Test.
- Die Leistung des Xpert HPV v2 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 v2 Test schließt die Möglichkeit von zytologischen Abnormitäten oder eines zukünftigen bzw. zugrunde liegenden CIN2, CIN3 oder Karzinoms nicht aus.
- Der Xpert HPV v2 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 v2 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 Leistungsfähigkeit des Xpert HPV v2 Tests wurde in einer zweistufigen, multizentrischen (sieben Zentren in den USA), prospektiven Studie beurteilt, in die Frauen aller Altersgruppen aufgenommen wurden, die zu einer kolposkopischen Untersuchung überwiesen worden waren. Die Überweisung erfolgte aufgrund mindestens eines anomalen früheren Ergebnisses beim Pap-Abstrich, eines anomalen Ergebnisses beim Pap-Abstrich zusammen mit einem positiven Ergebnis mit einem Hochrisiko-HPV-Test oder eines sonstigen klinischen Verdachts auf Zervixkarzinom. 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 v2 Test und zwei Hochrisiko-HPV-Tests mit FDA-Zulassung zu ermöglichen. Die Analysen mit diesen Vergleichsmethoden wurden entsprechend den jeweiligen US-IVD-Packungsbeilagen durchgeführt. Probe A wurde für die zytologische Auswertung und die anschließende Analyse mit dem Xpert HPV v2 Test verarbeitet. Probe B war für die HPV-Analyse mit den HPV-Vergleichstests und dem Xpert HPV v2 Test reserviert. Beide Proben wurden entsprechend der ThinPrep-Packungsbeilage mit einer Kombination aus Endozervikalbürste und Spatel entnommen. Von jeder Teilnehmerin wurden mindestens zwei zervikale Stanzbiopsate sowie in Fällen mit unbefriedigender kolposkopischer Bewertung aufgrund schlechter Sichtbarkeit der Transformationszone eine ECC (endozervikale Kürettage) entnommen. Die pathologische Untersuchung der Biopsate und ECC-Proben erfolgte aus Gründen des Versorgungsstandards/der Behandlung der Patientin zunächst lokal und anschließend retrospektiv und verblindet durch ein Gremium aus drei erfahrenen Pathologen, die im Konsens zu einem endgültigen Zervixpathologiestatus kamen. Im Stadium I der Studienaufnahme wurden 144 Teilnehmerinnen (Altersspanne: 20–70 Jahre) mit 31 Fällen \geq CIN2 aufgenommen. Anhand der Daten aus Stadium I wurde mittels Grenzwertoptimierung ein Satz klinische Grenzwerte für den Test relativ zu den Krankheitsendpunkten \geq CIN2 und \geq CIN3 geschätzt. Im Stadium II der Studienaufnahme wurden 564 Teilnehmerinnen (Altersspanne: 18–75 Jahre) mit 111 Fällen \geq CIN2 aufgenommen. Anhand der Daten aus Stadium II wurden die klinischen Grenzwerte relativ zu den Krankheitsendpunkten \geq CIN2 und \geq CIN3 mittels Grenzwertoptimierung verfeinert. Es wurde retrospektiv eine Homogenitätsanalyse durchgeführt, um die Poolfähigkeit der Ergebnisse aus Stadium I und Stadium II zu bestätigen; dabei ergab sich, dass die Ergebnisse über mehrere Populations- und Probenparameter hinweg poolbar waren.

Klinische Sensitivität und Spezifität des Xpert HPV v2 Tests, der Vergleichsmethode 1 und der Vergleichsmethode 2 im Datensatz des Stadiums II relativ zum Krankheitsstatus \geq CIN2 sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

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

	Xpert HPV v2 Test (Probe A)^b	Xpert HPV v2 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 %)

	Xpert HPV v2 Test (Probe A) ^b	Xpert HPV v2 Test (Probe B) ^c	Vergleichsmethode 1 ^d	Vergleichsmethode 2 ^e
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 Proben keine ausreichende Probenmenge für den Xpert-Test; 17 Proben im ersten Test und Wiederholungstest unbestimmt.

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

d n = 564.

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

Klinische Sensitivität und Spezifität des Xpert HPV v2 Tests, der Vergleichsmethode 1 und der Vergleichsmethode 2 im Datensatz des Stadiums II relativ zum Krankheitsstatus \geq CIN3 sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

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

	Xpert HPV v2 Test (Probe A) ^b	Xpert HPV v2 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. Bei neun Proben keine ausreichende Probenmenge für den Xpert-Test; 17 Proben im ersten Test und Wiederholungstest unbestimmt; bei einer Probe wurde kein Konsens bezüglich des Status CIN2 oder CIN3 erzielt.

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

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

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

Eine Beurteilung der analytischen Übereinstimmung im Datensatz des Stadiums II ergab eine Gesamtübereinstimmung des Xpert HPV v2 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 v2 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 v2 Tests (Probe B) mit der Vergleichsmethode 2 (n = 554 gepaarte Vergleiche) betrug 87,4 % (95%-KI 84,3–90,0; Kappa-Statistik 0,73).

Die klinische Leistungsfähigkeit des Xpert HPV v2 Tests für die Pap-Test-Proben A und B, sortiert nach Altersgruppen, wurde sowohl für den Krankheitsstatus \geq CIN2 als auch \geq CIN3 ermittelt. Die klinische Leistungsfähigkeit relativ zum Krankheitsstatus \geq CIN2 geht aus Tabelle 4 hervor und die klinische Leistungsfähigkeit relativ zum Krankheitsstatus \geq CIN3 aus Tabelle 5.

Tabelle 4. Leistungsfähigkeit des Xpert HPV v2 Tests gegenüber Krankheitsstatus \geq CIN2, nach Altersgruppen

Altersgruppe	Pap A		Pap B	
	Sensitivität (95%-KI)	Spezifität (95%-KI)	Sensitivität (95%-KI)	Spezifität (95%-KI)
20–29	95,7 % (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)
\geq 60	100 % (2,5–100)	33,3 % (9,9–65,1)	100 % (2,5–100)	30,8 % (9,1–61,4)

Tabelle 5. Leistungsfähigkeit des Xpert HPV v2 Tests gegenüber Krankheitsstatus \geq CIN3, nach Altersgruppen

Altersgruppe	Pap A		Pap B	
	Sensitivität (95%-KI)	Spezifität (95%-KI)	Sensitivität (95%-KI)	Spezifität (95%-KI)
20–29	96,7 % (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)
\geq 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 Leistungsfähigkeit des Xpert HPV v2 Tests in Populationen, die besser mit den in organisierten Programmen zum Zervixkarzinom-Screening zu erwartenden Populationen übereinstimmen, zu beurteilen. Diese Studie war eine multizentrische Methodenvergleichsstudie anhand von Restproben, die in PreservCyt-Lösung entnommen worden waren und die von Frauen im Alter von 20 bis 60 Jahren stammten, die an organisierten Programmen zum Zervixkarzinom-Screening in Großbritannien teilnahmen. Mit seltenen Ausnahmen wurden alle Proben in dieser Studie mithilfe einer besenartigen Abstrichbürste gemäß der ThinPrep-Packungsbeilage entnommen. Diese

Studie umfasste die gleichen beiden Vergleichsmethoden, wobei Vergleichsmethode 1 als primäre Vergleichsmethode und Vergleichsmethode 2 als sekundäre Vergleichsmethode diente. Die Stichprobengrößen für die Studie wurden für zwei Altersgruppen (Frauen im Alter von 20 bis 29 und Frauen im Alter von 30 bis 60) berechnet, die eine Beurteilung der Übereinstimmung (mit 95%-KI) sowie eine Berechnung der Kappa-Statistik (mit 95%-KI) relativ zu beiden Vergleichsmethoden zulassen sollten.

In dieser Studie wurden Restproben mit Ergebnissen einer zytologischen Auswertung zur Beurteilung mit dem Xpert HPV v2 Test und den Vergleichsmethoden 1 und 2 in drei Aliquots. Die Reihenfolge der Aliquotentnahme für die Analyse mit dem Xpert HPV v2 Test und der Vergleichsmethode 1 wurde derart randomisiert, dass ca. 50 % der ersten Aliquots für die Analyse mit dem Xpert HPV v2 Test und 50 % der ersten Aliquots für die Vergleichsmethode 1 verwendet wurden. Das dritte Aliquot war stets für die Analyse mit der Vergleichsmethode 2 reserviert. Unabhängig von der Aliquotierungsreihenfolge wurde das Fläschchen mit der Ausgangsprobe jeweils gemischt, bevor ein Aliquot entnommen wurde, um die Homogenität der Proben zu gewährleisten. Die Analysen mit den Vergleichsmethoden wurden entsprechend den jeweiligen CE-IVD-Packungsbeilagen durchgeführt, die hinsichtlich der Vorgehensweisen mit den US-IVD-Packungsbeilagen identisch waren; für die Analyse der Ergebnisse wurden die Grenzwertparameter aus den US-IVD-Packungsbeilagen herangezogen.

Eine Analyse der Studiendaten ergab eine weitgehende Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV v2 Test und der Vergleichsmethode 1. Diese Übereinstimmung war unabhängig von der Altersgruppe der Teilnehmerin (20–29 Jahre und 30–60 Jahre) und dem zytologischen Status (normal [NILM, Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy] und schlechter als normal [schlechter als NILM]). Eine Zusammenfassung der Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV v2 Test und der Vergleichsmethode 1 geht aus Tabelle 6 hervor.

Tabelle 6. Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV v2 Test und der Vergleichsmethode 1

Vergleich der Übereinstimmung	n	Positive prozentuale Übereinstimmung	Negative prozentuale Übereinstimmung	Gesamte prozentuale Übereinstimmung	KappaStatistik
Insgesamt^a	3.418	90,43 % (87,89 %–92,56 %)	97,1 % (96,4 %–97,7 %)	95,8 % (95,1 %–96,5 %)	0,87 (0,85–0,89)
Alter 20–29	833	92,97 % (89,4 %–95,42 %)	94,9 % (92,6 %–96,7 %)	94,1 % (92,2 %–95 %)	0,88 (0,84–0,91)
Alter 30–60	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 %)	97,14 % (96,6 %–98,0 %)	95,8 % (95,1 %–96,6 %)	0,81 (0,78–0,854)
Zytologie > normal	443	96,7 % (93,9 %–98,4 %)	91 % (84,9 %–95,0 %)	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 ergab eine gute Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV v2 Test und der Vergleichsmethode 2. Diese Übereinstimmung war unabhängig von der Altersgruppe der Teilnehmerin (20–29 Jahre und 30–60 Jahre) und dem zytologischen Status (normal [NILM] und schlechter als normal [schlechter als NILM]). Eine Zusammenfassung der Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV v2 Test und der Vergleichsmethode 2 geht aus Tabelle 7 hervor.

Tabelle 7. Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV v2 Test und der Vergleichsmethode 2

Vergleich der Übereinstimmung	n	Positive prozentuale Übereinstimmung	Negative prozentuale Übereinstimmung	Gesamte prozentuale Übereinstimmung	KappaStatistik
Insgesamt^a	3.418	84,5 % (81,8 %–87,34 %)	96,5 % (95,7 %–97,2 %)	94,1 % (93,0 %–94,7 %)	0,82 (0,79–0,84)
Alter 20–29	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)
Alter 30–60	2.858	76 % (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 Positivitätsraten vergleichbar und stimmten im Wesentlichen mit den für andere Populationen mit niedriger Prävalenz der Erkrankung berichteten Positivitätsraten (z. B. die ALTS-Studie) überein. Eine Zusammenfassung der mit der jeweiligen Methode gemessenen HPV-Positivitätsrate nach Zytologiestatus geht aus Tabelle 8 hervor.

Tabelle 8. HPV-Positivität nach Methode und Zytologiestatus

Kategorie (Großbritannien/USA)	Xpert HPV v2 Assay			Vergleichsmethode 1			Vergleichsmethode 2		
	Insgesamt	Pos	% pos. (95%-KI)	Insgesamt	Pos	% pos. (95%-KI)	Insgesamt	Pos	% pos. (95%-KI)
Normal / NILM	2.975	374	12,6 (11,4–13,8)	2.975	362	12,2 (11,0–13,4)	2.975	367	12,3 (11,2–13,6)
Grenzwertig / ASC-US	215	113	52,6 (45,7–59,4)	215	108	50,2 (43,4–57,1)	215	120	55,8 (48,9–62,6)
Niedriggradige Dyskaryose (leicht)/LSIL^a	149	116	77,9 (70,3–84,2)	149	120	80,5 (73,3–86,6)	149	126	84,6 (77,7–90,0)
Hochgradige Dyskaryose	28	28	100,0 (87,7–100)	28	27	96,4 (81,7–99,9)	28	28	100,0 (87,7–100)
Hochgradige Dyskaryose (schwer) / HSIL^b	35	35	100,0 (90,0–100)	35	34	97,1 (85,1–99,9)	35	35	100,0 (90,0–100)
Sonstiges	16	10	62,5 (35,4–84,8)	16	10	62,5 (35,4–84,8)	16	9	56,3 (29,9–80,2)

Kategorie (Großbritannien/USA)	Xpert HPV v2 Assay			Vergleichsmethode 1			Vergleichsmethode 2		
	Insgesamt	Pos	% pos. (95%-KI)	Insgesamt	Pos	% pos. (95%-KI)	Insgesamt	Pos	% pos. (95%-KI)
Insgesamt	3.418	676	19,9 (18,5– 21,2)	3.418	661	19,3 (18,0– 20,7)	3.418	685	20,0 (18,7– 21,4)

- a Niedriggradige intraepitheliale Läsion des Plattenepithels
b Hochgradige intraepitheliale Läsion des Plattenepithels

Eine Untergruppe (249/3538 [7,8 %]) der in diese Studie aufgenommenen Proben wurde vor der HPV-Beurteilung mit dem Xpert HPV v2 Test und den Vergleichsmethoden mit Eisessigsäure (Glacial Acetic Acid, GAA) vorbehandelt. An einem Zentrum wurde eine modifizierte Version einer im Handel erhältlichen Methode angewendet (71/1169 [6,1 %]; CytoLyt, Hologic, Crawley, GB, EU), während an den anderen beiden Zentren im Labor entwickelte Vorgehensweisen auf Grundlage der Esposito-Methode zum Einsatz kamen (153/1170 [13,1 %] bzw. 25/1198 [2,1 %]).^{11–13} Für den Xpert HPV v2 Test ergab sich unabhängig vom Status der GAA-Vorbehandlung eine gute Übereinstimmung mit den Vergleichsmethoden. Siehe Tabelle 9 und Tabelle 10.

Tabelle 9. Übereinstimmung zwischen dem Xpert HPV v2 Test und der Vergleichsmethode 1 bei mit GAA vorbehandelten Patientenproben^a

Vergleich der Übereinstimmung	n	Positive prozentuale Übereinstimmung	Negative prozentuale Übereinstimmung	Gesamte prozentuale Übereinstimmung	KappaStatistik
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 v2 Test und der Vergleichsmethode 2 bei mit GAA vorbehandelten Patientenproben^a

Vergleich der Übereinstimmung	n	Positive prozentuale Übereinstimmung	Negative prozentuale Übereinstimmung	Gesamte prozentuale Übereinstimmung	KappaStatistik
Mit GAA vorbehandelt	245	87,3 % (72,9 %– 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 wie angegeben. Die Konfidenzintervalle sind 95%-KI nach dem exakten Chi-Quadrat-Test.

17 Analytische Leistung

17.1 Nachweisgrenze

Die analytische Sensitivität oder Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) des Xpert HPV v2 Tests wurde anhand von:

1. HPV-positive 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.

HPV-positive Zelllinien

Die 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 Kit-Charge des Xpert HPV v2 Tests analysiert wurden. Die LoDs wurden mittels Probit-Analyse geschätzt. Die behaupteten LoDs wurden verifiziert, indem mindestens 20 auf die geschätzten LoD-Konzentrationen verdünnte Replikate mithilfe von drei Kit-Chargen des Xpert HPV v2 Tests analysiert wurden. Die behauptete LoD ist definiert als diejenige Konzentration, bei der 95 % von mindestens 20 Replikaten pro Reagenziencharge positiv sind (Tabelle 11).

HPV-DNA-Plasmide

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

Tabelle 11. Nachweisgrenze: HPV-positive Zelllinien

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

Tabelle 12. Nachweisgrenze: HPV-DNA-Plasmide

Zielsequenz	Getestete Kopienkonz.	Anzahl Proben	FN	% pos.	Niedrigeres 1-seitiges 95%-KI	Gesamt-Ct-Mittel	Ct-St.abw
HPV 35	15	60	0	100	95,1 %	33,9	0,426
HPV 39	20	60	0	100	95,1 %	36,5	0,352
HPV 45	10	100	0	100	97,0 %	35,6	0,533
HPV 51	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,587
HPV 52	15	60	0	100	95,1 %	34,7	0,543
HPV 56	15	101	0	100	97,1 %	36,6	0,525

Zielsequenz	Getestete Kopienkonz.	Anzahl Proben	FN	% pos.	Niedrigeres 1-seitiges 95%-KI	Gesamt-Ct-Mittel	Ct-St.abw
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 v2 Tests wurden in einer 12-tägigen multizentrischen Studie beurteilt, bei der zwei Bediener an jedem von drei Zentren ein aus 16 Proben bestehendes Präzisionspanel verblindet zweimal täglich testeten. Dieses Panel bestand aus angesetzten Proben (Kulturzellen mit verschiedenen HPV-Typen in einem Hintergrund aus nicht-HPV-haltigen Kulturzellen) sowie gepoolten klinischen Proben in PreservCyt-Lösung. In jedem Zentrum wurde eine andere Konfiguration des GeneXpert Systems verwendet (in einem Zentrum ausschließlich GX IV Geräte, in einem Zentrum ein GX XVI und in einem Zentrum ein Infinity 80). Für jede viertägige Zeitspanne mit Studientests wurden drei Chargen des Xpert HPV v2 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 v2: Panelbeschreibung und positive Übereinstimmung^{a, b}

Probe (Zielsequenz und relative Konzentration)	Assaykanal	Zentrum 1		Zentrum 2		Zentrum 3		Gesamtübereinstimmung
		Bed1	Bed2	Bed1	Bed2	Bed1	Bed2	
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)

Probe (Zielsequenz und relative Konzentration)	Assaykanal	Zentrum 1		Zentrum 2		Zentrum 3		Gesamtübere- instimmung
		Bed1	Bed2	Bed1	Bed2	Bed1	Bed2	
	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)
	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 % (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 % (144/144)					
	51	100 % (24/24)	100 % (144/144)					

Probe (Zielsequenz und relative Konzentration)	Assaykanal	Zentrum 1		Zentrum 2		Zentrum 3		Gesamtübere- instimmung
		Bed1	Bed2	Bed1	Bed2	Bed1	Bed2	
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
Ange-setzte 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)
	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)
Ange-setzte 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)
Ange-setzte 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)
Ange-setzte 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)

Probe (Zielsequenz und relative Konzentration)	Assaykanal	Zentrum 1		Zentrum 2		Zentrum 3		Gesamtübere- instimmung
		Bed1	Bed2	Bed1	Bed2	Bed1	Bed2	
	18/45	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (142/142)				
	31	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (142/142)				
	51	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	99,3 % (141/142)
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)

Probe (Zielsequenz und relative Konzentration)	Assaykanal	Zentrum 1		Zentrum 2		Zentrum 3		Gesamtübere- instimmung
		Bed1	Bed2	Bed1	Bed2	Bed1	Bed2	
	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)
Gepoolte klinische Probe (HPV 18, HPV 39)	16	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 % (144/144)				
	51	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)

Probe (Zielsequenz und relative Konzentration)	Assaykanal	Zentrum 1		Zentrum 2		Zentrum 3		Gesamtübere- instimmung
		Bed1	Bed2	Bed1	Bed2	Bed1	Bed2	
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)
	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 Patientenproben ist als % negativ angegeben; die Übereinstimmung für niedrig und moderat positive Patientenproben 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 v2: Ct-Variabilität für Panelproben^a

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

Probe (Zielsequenz und relative Konzentration)	Assaykanal (spezifischer Analyt)	n ^b	Mittlerer Ct-Wert	Zwischen Standorten		Zwischen Bedienern		Zwischen Chargen		Zwischen Tagen		Innerhalb des Assay		Insgesamt	
				SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	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. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	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. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	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. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
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 nicht genügend kontinuierliche Daten zur Durchführung einer ANOVA-Analyse.

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

19 Analytische Spezifität

Ein aus 47 Organismen bestehendes Panel, das im weiblichen Urogenitaltrakt häufig vorkommende Bakterien, Pilze und Viren sowie 12 eng verwandte Typen des humanen Papillomavirus enthielt, wurde mit dem Xpert HPV v2 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 TCID50/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/ml ^a	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

Organismus	Testkonzentration	Organismus	Testkonzentration
<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 Potenzielle Störsubstanzen

Endogene und exogene potenzielle Störsubstanzen, die in zervikalen Proben vorhanden sein können, wurden hinsichtlich der Leistungsfähigkeit des Xpert HPV v2 Tests getestet. Die Substanzen wurden einzeln zu HPV-negativen Zellen, die mit HPV-16-positiven Zellen (SiHa) beim Dreifachen der Nachweisgrenze versetzt waren, zugegeben. Die Substanzen und Testkonzentrationen sind in Tabelle 16 aufgeführt. Es wurde eine Störung durch Vollblut (0,25 Vol.-%) in der Testprobe beobachtet, jedoch bei keiner der anderen endogenen Substanzen bei den angegebenen Testkonzentrationen. Bei keiner der exogenen Substanzen bei den angegebenen Testkonzentrationen wurde eine Störung beobachtet, ausgenommen Vagisil Salbe gegen Juckreiz (0,25 Gew.-%) und Vagi Gard Feuchtigkeitsgel (0,5 Gew.-%). Zähe Salben können bei Konzentrationen über 0,25 Gew.-% in der Testprobe zu einem druckbedingten Abbruch führen.

Tabelle 16. Potenzielle Störsubstanzen

Substanz	Konzentration
Vollblut	0,25 Vol.-%
Schleim	0,15 Vol.-%
Leukozyten (PBMC)	1 x 10 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 Zusammenfassung der Sicherheit und Leistung

Eine Zusammenfassung der Sicherheit und Leistung des Xpert HPV v2 Tests ist auf EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>) verfügbar.

23 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 Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006.
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012)(29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In *Clinical Cytopathology*. London: Butterworths, 1989: 54.
12. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. *Acta Cytol.* 1983; 27(2):114-118.
13. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In *Compendium on Cytopreparative Techniques*. Tutorials of Cytology. 1974; 3rd Edition: 1.

24 Standorte von Cepheid-Zentralen und Wirtschaftsbeteiligten

Konzernzentrale

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Konzernzentrale in Europa

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

Verantwortlicher Hersteller



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Bevollmächtigter



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

Importeur



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

25 Technische Unterstützung

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

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

Melden Sie im Zusammenhang mit dem Test aufgetretene schwerwiegende Vorkommnisse an Cepheid und an die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, in dem das schwerwiegende Vorkommnis vorgefallen ist.

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 Kundendienstes von Cepheid finden Sie auf unserer Website: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

26 Symbolerklärung

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



27 Revisionsverlauf

Erstausgabe von 302-6157 Rev. A

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
27	Freigabe der vom BSI genehmigten 302-6157 Rev. 2 in die Produktions-Rev. A.