

**REF** 300500 NeuMoDx™ HIV-1 Quant Test Strip

**R only**

VOORZICHTIG: Voor VS: uitsluitend bestemd voor export

**IVD** Voor *in-vitro*diagnostisch gebruik met het NeuMoDx 288 System en NeuMoDx 96 Molecular Systems

 Ga voor updates van bijsluiters naar: [www.qiagen.com/neumodx-ifu](http://www.qiagen.com/neumodx-ifu)

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van NeuMoDx 288 Molecular System voor gedetailleerde instructies; O/N 40600108

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van NeuMoDx 96 Molecular System voor gedetailleerde instructies; O/N 40600317

### BEOOGD GEBRUIK

De NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, uitgevoerd op het NeuMoDx 96 Molecular System en NeuMoDx 288 Molecular System (NeuMoDx System(s)), is een automatische, kwantitatieve en kwalitatieve *in-vitro*diagnostische nucleïnezuuramplificatietest voor de detectie en kwantificering van RNA van humaan immunodeficiëntievirus type 1 (HIV-1) in menselijk plasma.

De NeuMoDx HIV-1 Quant Assay is bestemd voor gebruik samen met het klinische beeld en andere laboratoriummarkers voor prognose van de aandoening, als hulpmiddel bij het klinisch beheer van met HIV-1 besmette patiënten en de monitoring van de effecten van antiretrovirale behandeling, zoals gemeten door wijzigingen in HIV-1-RNA-concentraties in het plasma. De assay kan HIV-1-RNA kwantificeren in het bereik van 34,2 tot  $5,0 \times 10^7$  IE/ml ( $1,5-7,7 \log_{10}$  IE/ml). De NeuMoDx HIV-1 Quant Assay is gevalideerd voor de kwantificering van RNA uit HIV-1-groep M (subtypes A, B, C, D, F, G, H, K, CRF01\_AG, CRF02\_AG) N, O en P.

De NeuMoDx HIV-1 Quant Assay is bestemd als hulpmiddel bij de diagnose van HIV-1-infectie, inclusief acute of primaire infectie. De aanwezigheid van HIV-1-RNA in het plasma van patiënten zonder antilichamen tegen HIV-1 wijst op acute of primaire HIV-1-infectie. De NeuMoDx HIV-1 Quant Assay kan worden gebruikt als aanvullende test voor specimens die herhaaldelijk reactieve resultaten opleveren met goedgekeurde HIV-immunoassays en als bevestiging van HIV-1-infectie.

De NeuMoDx HIV-1 Quant Assay is niet bedoeld voor gebruik als donorscreeningstest voor HIV-1 die erop gericht is de aanwezigheid van HIV-1 in bloed of bloedproducten op te sporen.

### SAMENVATTING EN UITLEG

Voor de bereiding van plasma wordt volbloed afgenomen in steriele bloedafnamebuisjes die ethyleendiaminetetra-azijnzuur (Ethyleendiaminetetraacetic Acid; EDTA) of zuurcitraatdextrose (Acid Citrate-Dextrose; ACD) bevatten als antistollingsmiddelen, of in plasmabereidingsbuisjes (Plasma Preparation Tubes; PPT). Ter voorbereiding op de test wordt het plasma in een secundair specimenbuisje of gefractioneerd bloed in een primair specimenbuisje dat compatibel is met het NeuMoDx System in een speciale specimendrager in het NeuMoDx System geplaatst om de verwerking in gang te zetten. Van elk specimen wordt een aliquot deel van het plasmamonster van 600 µl gemengd met NeuMoDx Lysis Buffer 3. Het NeuMoDx System voert vervolgens automatisch alle stappen uit die nodig zijn voor de extractie van het beoogde nucleïnezuur, het voorbereiden van het geïsoleerde RNA voor realtime reverse transcriptie polymerasekettingreactie (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction; RT-PCR) en, indien aanwezig, het amplificeren en detecteren van de amplificatieproducten (secties van het HIV-1-genoom in geconserveerde gebieden). De NeuMoDx HIV-1 Quant Assay omvat een RNA-monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control; SPC2) als hulpmiddel voor het opsporen van mogelijke remmers en fouten van het NeuMoDx System of van reagentia die tijdens het extractie- en het amplificatieproces kunnen optreden.

Humaan immunodeficiëntievirus (HIV) is de etiologische verwekker van verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS) en wordt in twee belangrijke types verdeeld – het vaakst voorkomende en pathogene type is HIV type 1 (HIV-1). HIV-1 kan worden overgedragen via seksueel contact, blootstelling aan besmet bloed of bloedproducten, of van een besmette moeder aan de foetus.<sup>1-4</sup> Acute HIV-1-infectie, gekenmerkt door griepachtige symptomen, ontwikkelt zich 3 tot 5 weken na de initiële infectie en gaat gepaard met hoge niveaus van viremie. De specifieke immuunrespons van HIV-1 kan worden gedetecteerd binnen 4 tot 6 weken nadat de eerste symptomen optreden.<sup>5-9</sup>

Bij seroconversie gaan de meeste patiënten in een asymptomatische fase die jaren kan duren. Kwantitatieve meting van HIV-1-RNA-concentraties in perifere bloed heeft in aanzienlijke mate bijgedragen aan het begrip van de pathogenese van HIV-1-infectie en bleek een essentiële parameter bij de prognose en het beheer van personen die met HIV-1 zijn besmet.<sup>10-11</sup> Beslissingen over het starten of veranderen van de antiretrovirale therapie worden begeleid door de monitoring van HIV-1-RNA-concentraties (virale belasting) in het plasma, telling van CD4+ T-cellen en de klinische toestand van de patiënt.<sup>12-17</sup> Het doel van antiretrovirale therapie is om de replicatie van HIV-1 te laten dalen tot onder detecteerbare niveaus van momenteel beschikbare tests van de virale belasting. Virusniveaus in het perifere bloed kunnen worden gekwantificeerd door meting van het HIV p24-antigen in serum, door kwantitatieve kweek van HIV uit plasma, of door directe meting van viraal RNA in plasma met behulp van technologieën voor nucleïnezuur- of signaal-amplificatie.<sup>9-11</sup> Moleculaire technieken zoals reverse transcriptie-geïmmuniseerde polymerasekettingreactie zijn op grote schaal gebruikt om nucleïnezuren te amplificeren.<sup>11</sup> NeuMoDx HIV-1 Quant Assay maakt gebruik van RT-PCR-technologie met homogene realtime fluorescentiedetectie. De assay bevat amplificatie en detectie met dubbele target, d.w.z. met twee onafhankelijke gebieden van het HIV-1-genoom als doelwit. Het gedegenereerde ontwerp van de assay maakt bovendien de detectie van diverse subtypes uit groep M (A, B, C, D, F, G, H, K) mogelijk, inclusief circulerende recombinante vormen, en isolaten uit groep N, O en P. De assayresultaten worden gerapporteerd in internationale eenheden per ml (IE/ml).

### UITGANGSPUNT VAN DE PROCEDURE

De NeuMoDx HIV-1 Quant Assay combineert automatische RNA-extractie en amplificatie/detectie door realtime RT-PCR. Voor de bereiding van plasma worden volbloedspecimens verzameld in EDTA-, ACD- of PPT-buisjes. Het primaire (gefractioneerde) bloedspecimen of een aliquot deel van plasma in een compatibel secundair specimenbuisje wordt voorzien van een barcode en in het NeuMoDx System geplaatst. Het NeuMoDx System zuigt automatisch een aliquot van het plasma op en mengt dit met NeuMoDx Lysis Buffer 3 en de in de NeuMoDx Extraction Plate opgenomen reagentia om de verwerking in gang te zetten. Het NeuMoDx System automatiseert en integreert extractie en concentratie van RNA, bereiding van reagentia, nucleïnezuuramplificatie/detectie van de beoogde sequentie met behulp van realtime RT-PCR. De geïntegreerde monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control, SPC2) dient als hulpmiddel voor het opsporen van remmers en fouten van het systeem, het proces of de reagentia. Zodra het specimen in het NeuMoDx System is geplaatst, zijn er geen handelingen meer nodig door een laborant.

Het NeuMoDx System gebruikt een combinatie van hitte, lytisch enzym en extractiereagentia om automatisch lysis en RNA-extractie uit te voeren en remmende stoffen te verwijderen. De vrijgekomen nucleïnezuuren worden opgevangen door paramagnetische deeltjes. De deeltjes, met gebonden nucleïnezuur, worden geladen in de NeuMoDx Cartridge waar de ongebonden elementen worden weggespoeld met NeuMoDx Wash Reagent. Het gebonden RNA wordt vervolgens geëluëerd met behulp van NeuMoDx Release Reagent. Het NeuMoDx System doordrenkt de bedrijfseigen NeuDry™-amplificatiereagentia met het geëluëerde RNA. Deze reagentia bevatten alle elementen die nodig zijn voor de amplificatie van het HIV-1- en SPC2-doelwitmateriaal. Zo kunnen zowel de doel- als controle-RNA-sequenties tegelijkertijd worden geamplificeerd en gedetecteerd. Na reconstitutie van de gedroogde RT-PCR-reagentia brengt het NeuMoDx System het bereide RT-PCR-mengsel over naar één PCR-kamer (per specimen) van de NeuMoDx Cartridge. Reverse transcriptie, amplificatie en detectie van de controle- en doel-sequenties (indien aanwezig) vinden plaats in de PCR-kamer. De NeuMoDx Cartridge is ontworpen om het amplificaat na RT-PCR te bevatten, waardoor het risico op besmetting na amplificatie vrijwel volledig wordt weggenomen.

De geamplificeerde doelen worden realtime gedetecteerd met behulp van hydrolyseprobeverbindingen (meestal aangeduid met TaqMan®-verbindingen) die gebruikmaken van fluorogene, amplificaat-specifieke oligonucleotideprobleculen van hun respectievelijke doelen. TaqMan-probes bestaan uit een fluorofoor die covalent is bevestigd aan het 5'-uiteinde van de oligonucleotideprobe en een quencher die is bevestigd aan het 3'-uiteinde. De fluorofoor en de quencher bevinden zich vlak bij elkaar op de intacte probe, waardoor het quenchermolecuul het fluorescent dat wordt uitgestraald door de fluorofoor kan onderdrukken door middel van Förster-resonantie-energieoverdracht (Förster Resonance Energy Transfer; FRET).

TaqMan-probes zijn zo ontworpen dat ze hybridiseren binnen een DNA-gebied dat is geamplificeerd door een specifieke set primers. Terwijl de Taq-DNA-polymerase de primer verlengt en de nieuwe streng synthetiseert, degradeert de activiteit van de 5'- tot 3'-exonuclease van de Taq-DNA-polymerase de probe die aan de template is gehybridiseerd. Door de degradatie geeft de probe de fluorofoor vrij en wordt de nabijheid met de quencher verbroken, waardoor het dovende effect door middel van FRET wordt doorbroken en detectie van de fluorofoor mogelijk wordt. Het resulterende fluorescente signaal dat wordt gedetecteerd in de kwantitatieve RT-PCR-thermocycler van het NeuMoDx System is recht evenredig aan de vrijgekomen fluorofoor en kan worden gecorreleerd met de hoeveelheid doelmateriaal dat aanwezig is.

Er wordt een TaqMan-probe gebruikt die gemerkt is met een fluorofoor (Bekrachtiging: 490 nm en emissie: 521 nm) aan het 5'-uiteinde en een donkere quencher aan het 3'-uiteinde voor het detecteren van HIV-1-RNA. Voor de detectie van SPC2 is de TaqMan-probe gemerkt met een andere fluorescerende kleurstof (Bekrachtiging: 535 nm en emissie: 556 nm) aan het 5'-uiteinde en een donkere quencher aan het 3'-uiteinde. De software van het NeuMoDx System meet het fluorescentiesignaal dat aan het einde van elke amplificatiecyclus wordt uitgezonden door de TaqMan-probes. Wanneer de amplificatie is voltooid, analyseert de software van het NeuMoDx System de gegevens en geeft het systeem de uitslag POSITIEF (Positief), NEGATIEF (Negatief), INDETERMINATE (Onbepaald) of UNRESOLVED (Onbekend). Indien een resultaat positief is en de berekende concentratie binnen de grenzen voor kwantificering ligt, geeft de software van het NeuMoDx System ook een kwantitatieve waarde verbonden aan het monster op.

### REAGENTIA/VERBRUIKARTIKELEN

#### Meegeleverde materialen

REF	Inhoud	Tests per eenheid	Tests per verpakking
300500	<b>NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip</b> <i>Gedroogde RT-PCR-reagentia met HIV-1- en SPC2-specifieke TaqMan-probe en -primers</i>	16	96

### Benodigde aanvullende materialen (afzonderlijk verkrijgbaar)

REF	Inhoud
100200	<b>NeuMoDx Extraction Plate</b> <i>Gedroogde paramagnetische deeltjes, lytisch enzym en monsterverwerkingscontroles</i>
800304	<b>NeuMoDx HIV-1 Calibrators</b> <i>Sets met HIV-1 hoge en lage kalibrators voor eenmalig gebruik, om de validiteit van de standaardcurve vast te stellen</i>
900301	<b>NeuMoDx HIV-1 External Controls</b> <i>Sets van HIV-1-positieve en -negatieve controles voor eenmalig gebruik</i>
400600	<b>NeuMoDx Lysis Buffer 3</b>
400100	<b>NeuMoDx Wash Reagent</b>
400200	<b>NeuMoDx Release Reagent</b>
100100	<b>NeuMoDx Cartridge</b>
235903	<b>Hamilton CO-RE/CO-RE II Tips (300 µl) met filters</b>
235905	<b>Hamilton CO-RE/CO-RE II Tips (1000 µl) met filters</b>

### Benodigde instrumenten

NeuMoDx 288 Molecular System [REF 500100] of NeuMoDx 96 Molecular System [REF 500200]



### WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN

- De NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip is uitsluitend geschikt voor *in-vitro*diagnostisch gebruik met NeuMoDx Molecular Systems.
- Gebruik de reagentia en de verbruiksartikelen niet na de vermelde houdbaarheidsdatum.
- Gebruik de reagentia niet als de verzegeling is verbroken of als de verpakking bij aankomst is beschadigd.
- Gebruik de verbruiksartikelen of reagentia niet als de beschermhoes bij levering is geopend of beschadigd.
- Er moet een geldige testkalibratie zijn (verkregen door het verwerken van hoge en lage kalibrators uit de set NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF 800304]) voordat er testresultaten kunnen worden gegenereerd voor klinische monsters.
- Externe controles (uit de NeuMoDx HIV-1 External Controls [REF 900301]) moeten om de 24 uur worden verwerkt tijdens het testen met de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay.
- Het minimale specimenvolume van secundaire aliquots is afhankelijk van de grootte van het buisje of de specimenbuisjesdrager volgens de onderstaande specificaties. Een volume onder het opgegeven minimum kan leiden tot de fout 'Quantity Not Sufficient' (Te weinig volume).
- Het gebruik van specimen die bij ongeschikte temperaturen of langer dan de gespecificeerde opslagtijd zijn bewaard, kan leiden tot ongeldige of foutieve resultaten.
- Voorkom besmetting van reagentia en verbruiksartikelen met microben en ribonuclease (RNase). Bij het gebruik van secundaire buisjes wordt aanbevolen steriele RNase-vrije wegwerppipetten te gebruiken. Gebruik voor elk specimen een nieuwe pipet.
- Hanteer of demonteer na het amplificatieproces geen NeuMoDx Cartridges om besmetting te voorkomen. Haal onder geen enkele omstandigheid NeuMoDx Cartridges uit de container voor biologisch gevaarlijk afval (NeuMoDx 288 Molecular System) of de afvalbak voor biologisch gevaarlijk afval (NeuMoDx 96 Molecular System). De NeuMoDx Cartridge is ontworpen om besmetting te voorkomen.
- Let goed op dat de NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip, de aanvullende benodigde verbruiksartikelen en reagentia voor de test, de persoonlijke beschermingsuitrusting zoals handschoenen en een laboratoriumjas, en het NeuMoDx System niet worden verontreinigd wanneer er in het laboratorium ook PCR-tests met open buisjes worden uitgevoerd.
- Draag schone, poedervrije handschoenen van nitril bij het hanteren van NeuMoDx-reagentia en -verbruiksartikelen. Let goed op dat u de bovenkant van de NeuMoDx Cartridge, de folielaag van de NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip en de NeuMoDx Extraction Plate of de bovenkant van de NeuMoDx Lysis Buffer 3 niet aanraakt; pak de verbruiksartikelen en reagentia alleen bij de zijkanten vast.
- Voor elk reagens zijn veiligheidsinformatiebladen (VIB's) beschikbaar (waar van toepassing) via [www.qiagen.com/neumodx-ifu](http://www.qiagen.com/neumodx-ifu)
- Was uw handen grondig na het uitvoeren van de test.
- Pipetteer niet met de mond. Rook, drink of eet niet in ruimten waarin specimen of reagentia worden verwerkt.
- Behandel specimen altijd alsof ze infectieus zijn en volg procedures voor veilig werken in het laboratorium, zoals beschreven in *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*<sup>18</sup> en in CLSI-document M29-A4.<sup>19</sup>
- Voer ongebruikte reagentia en afval af in overeenstemming met nationale, federale, provinciale en lokale regelgeving.



### OPSLAG, HANTERING EN STABILITEIT VAN HET PRODUCT

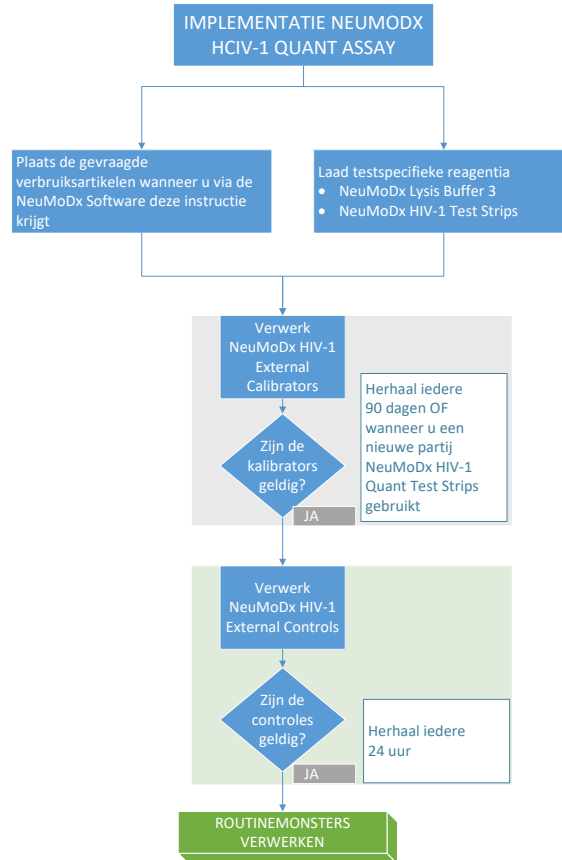
- De NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strips blijven in de primaire verpakking tot en met de vermelde uiterste gebruiksdatum op het productetiket stabiel bij 15-23 °C.
- De NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strips worden verzonden in een geïsoleerde houder die pakketten met gelkoelmiddel bevat.
- Gebruik verbruiksartikelen en reagentia niet als de uiterste gebruiksdatum is verstreken.
- Gebruik testproducten niet als de binnen- of buitenverpakking zichtbaar is beschadigd.
- Laad testproducten die eerder op een ander NeuMoDx System zijn geladen niet nogmaals.
- Wanneer de NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip geladen is, kan de strip maximaal zeven (7) dagen op het NeuMoDx System blijven. De resterende houdbaarheid van geladen teststrips wordt door de software bijgehouden en direct aan de gebruiker gemeld. Het systeem vraagt de gebruiker om teststrips die na de toegestane periode worden gebruikt te verwijderen.
- Hoewel ze niet besmettelijk zijn, moeten NeuMoDx-kalibrators en externe controles na gebruik als biologisch gevaarlijk afval van het laboratorium worden verwijderd, om het risico op verontreiniging door het doelnucleïnezuur te verlagen.

### AFNAME, TRANSPORT EN OPSLAG VAN SPECIMENS



1. Hanteer alle specimens, kalibrators en controles alsof ze infectieuze agentia zouden kunnen overdragen.
2. Vries geen volbloed of specimens in die in primaire buisjes worden bewaard.
3. Voor de bereiding van plasmaspecimens moet er volbloed worden afgenomen in steriele buisjes met EDTA of ACD als antistollingsmiddel. Volg de instructies van de fabrikant van de specimenafnamebuisjes voor bereiding en opslag.
4. Specimens kunnen worden getest in primaire afnamebuisjes of secundaire specimenbuisjes. Aanbevolen voor testen met primaire buisjes: BD Vacutainer® Plus Plastic K<sub>2</sub>EDTA Tube (BD #368589) of BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube (BD #362799).
5. Bereide plasma- en serumspecimens kunnen maximaal 8 uur in het NeuMoDx System worden bewaard voorafgaand aan de verwerking. Als bijkomende opslagtijd vereist is, wordt aanbevolen dat de specimens worden gekoeld of bevroren als secundaire plasma-aliquots.
6. Bewaar bereide plasmaspecimens voorafgaand aan het testen maximaal 7 dagen bij 2 tot 8 °C en maximaal 8 uur bij kamertemperatuur.
7. Bereide specimens kunnen voor plasma bij ≤ -20 °C gedurende maximaal 8 weken worden bewaard voor verwerking.
  - a. Als de monsters bevroren zijn, laat u ze bij kamertemperatuur (15 °C-30 °C) volledig ontdooien; vortex om een gelijkmatig verdeeld monster te verkrijgen.
  - b. Zodra de bevroren monsters ontdooit zijn, dienen de tests binnen 8 uur te worden uitgevoerd.
  - c. Plasmamonsters mogen niet meer dan 4 cycli van bevriezen/ontdooien ondergaan voor gebruik
8. Als specimens worden verzonden, moeten ze worden verpakt en gelabeld conform de toepasselijke landelijke en/of internationale regelgeving.
9. Label de specimens duidelijk en geef aan dat ze moeten worden getest op HIV-1.
10. Ga verder met de instructies in de paragraaf *Testvoorbereiding*.

Het volledige implementatieproces van de NeuMoDx HIV-1 assay is hieronder samengevat in *afbeelding 1*.



Afbeelding 1: Implementatieworkflow voor de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

## GEBRUIKSHANDLEIDING

### Testvoorbereiding

1. Breng het barcodelabel voor het specimen aan op een specimenbuisje dat compatibel is met het NeuMoDx System. Het primaire bloedafnamebuisje kan worden gelabeld en direct op de specimenbuisjesdrager voor 24 of 32 buisjes worden geplaatst, na centrifugatie volgens de richtlijnen van de fabrikant. U kunt ook een aliquot van het plasma naar een tweede buisje overbrengen om in het NeuMoDx System te verwerken.
2. Als u het specimen in het primaire afnamebuisje test, plaatst u het buisje met barcode in een specimenbuisjesdrager. Zorg er daarbij voor dat de dop is verwijderd alvorens het buisje op het NeuMoDx System te laden.
3. Als u een secundair buisje gebruikt, brengt u een aliquot van plasma over naar een specimenbuisje dat voorzien is van een barcode en dat compatibel is met het NeuMoDx System (zie hieronder voor het juiste volume):
  - Specimenbuisjesdrager (32 buisjes): 11-14 mm diameter en 60-120 mm hoogte; minimaal vulvolume  $\geq 750 \mu\text{l}$
  - Specimenbuisjesdrager (24 buisjes): 14,5-18 mm diameter en 60-120 mm hoogte; minimaal vulvolume  $\geq 1200 \mu\text{l}$
  - Specimenbuisjesdrager met laag volume (32 buisjes): 1,5 ml microcentrifugebuisje met conische bodem; minimaal vulvolume  $\geq 700 \mu\text{l}$

### Bediening van het NeuMoDx System

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx 288 en NeuMoDx 96 Molecular Systems (o/n 40600108 en 40600317) voor gedetailleerde instructies

1. Plaats NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip(s) in een of meer NeuMoDx System-teststripdragers en plaats de teststripdrager(s) met behulp van het aanraakscherm in het NeuMoDx System.
2. Plaats de benodigde verbruiksartikelen in de betreffende dragers van het NeuMoDx System als de software van het NeuMoDx System dat aangeeft. Laad de dragers voor verbruiksartikelen vervolgens met behulp van het aanraakscherm in het NeuMoDx System.

3. Vervang het NeuMoDx Wash Reagent en het NeuMoDx Release Reagent en leeg het primerafval en de container voor biologisch gevaarlijk afval (alleen NeuMoDx 288 Molecular System), de bak voor tipafval (alleen NeuMoDx 96 Molecular System) of de afvalbak voor biologisch gevaarlijk afval (alleen NeuMoDx 96 Molecular System) als u de instructie hiervoor krijgt op het scherm van de NeuMoDx System-software.
4. Verwerk de NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF 800304] en/of NeuMoDx HIV-1 External Controls [REF 900301] als u de instructie hiervoor krijgt via de software van het NeuMoDx System. Meer informatie over kalibrators en controles vindt u terug in de paragraaf *Resultaten verwerken*.
5. Plaats de specimen-/kalibrator-/controlebuisjes in een specimenbuisjesdrager en controleer of alle dopjes van de buisjes zijn verwijderd.
6. Plaats de specimenbuisjesdrager(s) in het autoladerrek en plaats de drager(s) met behulp van het aanraakscherm in het NeuMoDx System. Omdat er een geldige testopdracht in het systeem aanwezig is, wordt hierdoor de verwerking van de geladen specimen voor de aangegeven tests gestart.

### BEPERKINGEN

1. De NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip kan alleen worden gebruikt in NeuMoDx Molecular Systems.
2. De prestaties van de NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip zijn vastgesteld voor plasmaspecimens die zijn bereid met volbloed dat is afgenomen met EDTA/ACD als antistollingsmiddel. Het gebruik van de NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip met andere bronnen is niet beoordeeld en de prestatiekenmerken voor andere soorten specimen zijn onbekend.
3. De prestaties van de NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip zijn vastgelegd voor testen met primaire buisjes met behulp van BD Vacutainer Plus Plastic K<sub>2</sub>EDTA Tubes en BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube.
4. De NeuMoDx HIV-1 Quant Assay mag niet worden gebruikt met monsters van gehepariniseerde mensen.
5. Aangezien de detectie van HIV-1 afhankelijk is van het aantal virale deeltjes dat in het monster aanwezig is, zijn betrouwbare resultaten afhankelijk van de manier waarop specimen worden afgenomen, behandeld en bewaard.
6. De NeuMoDx HIV-1 Calibrators en NeuMoDx HIV-1 External Controls moeten worden verwerkt zoals aanbevolen in de bijsluiters, wanneer de software van het NeuMoDx System daarom vraagt, voordat routinematige klinische monsters worden verwerkt.
7. Foutieve resultaten kunnen worden veroorzaakt door onjuiste afname, hantering of opslag van specimen, door technische fouten of door het door elkaar halen van specimenbuisjes. Bovendien kunnen zich vals-negatieve resultaten voordoen wanneer het aantal virusdeeltjes in het monster lager is dan de detectielimiet van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay.
8. Het bedienen van het NeuMoDx System mag alleen worden uitgevoerd door medewerkers die zijn getraind in het gebruik van het NeuMoDx System.
9. Als zowel het HIV-1- als het SPC2-doelwit niet amplificeert, wordt er een ongeldig resultaat (Indeterminate (Onbepaald) of Unresolved (Onbekend)) gerapporteerd en moet de test worden herhaald.
10. Als het resultaat van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay Positief (Positief) is, maar de kwantificeringswaarde niet binnen het kwantificeringsbereik ligt, geeft het NeuMoDx System aan of de gedetecteerde HIV-1-waarde lager dan de ondergrens voor kwantificering (Lower Limit of Quantitation; LLoQ) of hoger dan de bovengrens voor kwantificering (Upper Limit of Quantitation; ULoQ) was.
11. Als de gedetecteerde HIV-1-waarde lager dan de LLoQ was, kan de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay (indien gewenst) worden herhaald met een ander aliquot deel van het specimen.
12. Als de gedetecteerde HIV-1-waarde hoger dan de ULoQ was, kan de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay worden herhaald met een verdund aliquot deel van het oorspronkelijke specimen. Een verdunding van 1:100 of 1:1000 in HIV-1-negatief plasma of Basematrix 53 Diluent (Basematrix) (SeraCare, Milford, MA, VS) is aanbevolen. De concentratie van het oorspronkelijke specimen kan als volgt worden berekend:
 
$$\text{oorspronkelijke specimenconcentratie} = \log_{10}(\text{verdunningsfactor}) + \text{gerapporteerde concentratie van het verdunde monster}$$
13. De incidentele aanwezigheid van PCR-remmers in plasma kan resulteren in een kwantificeringsfout van het systeem. Als dat gebeurt, wordt aanbevolen om de test te herhalen met hetzelfde specimen, verdund in Basematrix in een verhouding van 1:10 of 1:100.
14. Een positief resultaat is niet altijd een indicatie voor de aanwezigheid van levende HIV-1. Een positief resultaat doet echter wel het vermoeden rijzen dat er HIV-1-RNA aanwezig is.
15. Verwijderingen of mutaties in de geconserveerde gebieden waarop de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay is gericht kunnen de detectie beïnvloeden en kunnen leiden tot een foutief resultaat.
16. De resultaten van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay moeten door de arts worden beschouwd als aanvulling op klinische observaties en overige beschikbare informatie.
17. Gebruik de goede laboratoriumpraktijken, zoals het aantrekken van nieuwe handschoenen bij het hanteren van specimen van verschillende patiënten, om besmetting te voorkomen.

### RESULTATEN VERWERKEN

Beschikbare resultaten kunnen worden bekeken of afgedrukt vanuit het tabblad 'Results' (Resultaten) in het venster Results (Resultaten) op het aanraakscherm van het NeuMoDx System.

De resultaten van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay worden automatisch gegenereerd door de software van het NeuMoDx System, dat gebruikmaakt van het beslissingsalgoritme en de resultaatverwerkingsparameters die in het NeuMoDx HIV-1-assaydefinitiebestand (HIV-1 ADF) worden vermeld. Een NeuMoDx HIV-1 Quant Assay-resultaat kan worden gerapporteerd als Negative (Negatief), Positive (Positief) met een gerapporteerde HIV-1-concentratie, Positive (Positief) boven ULoQ, Positive (Positief) onder LLoQ, Indeterminate (Onbepaald) of Unresolved (Onbekend), afhankelijk van de amplificatiestatus van het doelmateriaal en de monsterverwerkingscontrole. Resultaten worden gerapporteerd op basis van het ADF-beslissingsalgoritme, volgens het overzicht in de onderstaande *tabel 1*.

**Tabel 1: Overzicht van het beslissingsalgoritme van de HIV-1 Quant Assay**

RESULTAAT*	HIV-1-doelwit(ten)	Monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control, SPC2)
<b>Positive (Positief) met gerapporteerde concentratie</b>	Amplified (Geamplificeerd), $1,5 \leq [\text{HIV-1}] \leq 7,7 \log_{10} \text{ IE/ml}$	Amplified (Geamplificeerd) of Not Amplified (Niet geamplificeerd)
<b>Positive (Positief), boven ULoQ</b>	Amplified (Geamplificeerd), $[\text{HIV-1}] > 7,7 \log_{10} \text{ IE/ml}$	Amplified (Geamplificeerd) of Not Amplified (Niet geamplificeerd)
<b>Positive (Positief), onder LLoQ</b>	Amplified (Geamplificeerd), $[\text{HIV-1}] < 1,5 \log_{10} \text{ IE/ml}$	Amplified (Geamplificeerd) of Not Amplified (Niet geamplificeerd)
<b>Negative (Negatief)</b>	Not Amplified (Niet geamplificeerd)	Amplified (Geamplificeerd)
<b>Indeterminate (Onbepaald)</b>	Not amplified, System Error Detected (Niet geamplificeerd, Systeemfout gedetecteerd)	
<b>Unresolved (Onbekend)</b>	Not amplified, No System Error Detected (Niet geamplificeerd, Geen systeemfout gedetecteerd)	

\*Het kwantificeringsbereik van NeuMoDx HIV-1 Quant Assay is 1,5 tot 7,7  $\log_{10}$  IE/ml. Een POSITIVE (POSITIEF) resultaat geeft aan dat HIV-1-RNA werd gedetecteerd en aids in de diagnose van HIV-1-infectie. Een NEGATIVE (NEGATIEF) resultaat geeft ofwel de afwezigheid van HIV-1-RNA aan, ofwel ligt de virale belasting onder de detectielimiet. Fout-negatieve resultaten of resultaten met verkeerd lage virale belasting kunnen worden veroorzaakt door een verkeerde specimenafname of -opslag. De resultaten moeten worden geïnterpreteerd in de context van relevante klinische en laboratoriumbevindingen.

### Testberekening

- Voor monsters binnen het kwantificeringsbereik van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay wordt de concentratie HIV-1-RNA in de monsters berekend met behulp van de opgeslagen standaardcurve in combinatie met de kalibratiecoëfficiënt.
  - Een kalibratiecoëfficiënt wordt berekend op basis van de resultaten van de NeuMoDx HIV-1 Calibrators die zijn verwerkt om de validiteit van de standaardcurve vast te stellen voor een specifieke partij NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strips met een specifiek NeuMoDx System.
  - De kalibratiecoëfficiënt wordt mee opgenomen in de uiteindelijke bepaling van de concentratie HIV-1-RNA.
- De resultaten van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay worden gerapporteerd in  $\log_{10}$  IE/ml. De conversiefactor voor de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay is 0,75 kopie/IE.
- De resulterende kwantificering van onbekende monsters kan worden getraceerd volgens een gekalibreerd referentiemateriaal verkregen van het National Institute for Biological Standards and Control.

### Testkalibratie

Een geldige kalibratie op basis van de standaardcurve is vereist om HIV-1-RNA in de specimens te kwantificeren. Om geldige testresultaten te genereren, moet een testkalibratie worden uitgevoerd met behulp van door NeuMoDx Molecular, Inc. geleverde kalibrators.

### Kalibrators

- NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF 800304] bevatten niet-besmettelijke, ingesloten HIV-1-doelwit bereid in Basematrix.
- Er moet telkens een set HIV-1-kalibrators worden verwerkt bij elke nieuwe partij NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strips wanneer er een nieuw HIV-1-assaydefinitiebestand naar het NeuMoDx System wordt geüpload, wanneer de validiteitsperiode van de huidige set kalibrators is verstreken (momenteel ingesteld op 90 dagen) of wanneer de software van het NeuMoDx System wordt gewijzigd.
- De software van het NeuMoDx System geeft een melding weer wanneer kalibrators moeten worden verwerkt. Er kan geen nieuwe partij teststrips worden gebruikt voor het uitvoeren van tests voordat de kalibrators met succes zijn verwerkt.
- De kalibratievaliditeit wordt als volgt vastgesteld:



- a) Er moet een set van twee kalibrators, één (1) hoge en één (1) lage, worden verwerkt om de validiteit vast te stellen.
  - b) Ten minste twee (2) van de drie (3) replica's moeten resultaten opleveren die zich binnen de vooraf gedefinieerde parameters bevinden. Het nominale doelwit voor de lage kalibrator is  $3 \log_{10}$  IE/ml en het nominale doelwit voor de hoge kalibrator is  $5 \log_{10}$  IE/ml.
  - c) Een kalibratiecoëfficiënt wordt berekend om rekening te houden met de verwachte variatie tussen partijen teststrips. Deze kalibratiecoëfficiënt wordt gebruikt om de eindconcentratie van HIV-1 te bepalen.
5. Als één of beide kalibrators ongeldig worden verklaard, verwerkt u de ongeldige kalibrator(s) opnieuw met een nieuwe flacon. Als één kalibrator de validiteitstest niet heeft doorstaan, kunt u de test ook alleen met de gefaalde kalibrator herhalen, omdat het niet vereist is dat de gebruiker beide kalibrators opnieuw test.
6. Als de kalibrator(s) na elkaar ongeldig worden verklaard, neemt u contact op met NeuMoDx Molecular, Inc.

### Kwaliteitscontrole

Lokale regelgeving stelt meestal dat het laboratorium verantwoordelijk is voor controleprocedures om de nauwkeurigheid en precisie van het gehele analyseproces te bewaken. Ook moet zij het aantal, type en de frequentie van testcontrolemiddelen vaststellen met behulp van geverifieerde werkingsspecificaties voor een niet-gemodificeerd, goedgekeurd testsysteem.

### Externe controles

1. NeuMoDx HIV-1 External Controls [REF 900301] bevatten uitsluitend positieve controles van niet-besmettelijke, ingesloten HIV-1-doelwit bereid in Basematrix en negatieve controles van Basematrix.
2. Positieve en negatieve externe controles moeten om de 24 uur worden verwerkt door het testen met de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay. Als er geen set met geldige externe controleresultaten bestaat, attendeert de software van het NeuMoDx System de gebruiker erop dat controles moeten worden verwerkt voordat monsterresultaten kunnen worden gerapporteerd.
3. De validiteit van externe controles wordt door het NeuMoDx System beoordeeld op basis van het verwachte resultaat. De positieve controle dient een HIV-1 Positief (Positief) resultaat op te leveren en de negatieve controle een HIV-1 Negatief (Negatief) resultaat.
4. In geval van afwijkende resultaten bij externe controles doet u het volgende:
  - a) Een Positief (Positief) testresultaat dat wordt gerapporteerd voor een negatieve-controlemonster duidt op besmetting van het specimen.
  - b) Een Negatief (Negatief) testresultaat dat wordt gerapporteerd voor een positieve-controlemonster kan erop wijzen dat er een probleem is met reagentia of het instrument.
  - c) In beide bovengenoemde gevallen of bij een onbepaald resultaat (IND) herhaalt u de NeuMoDx HIV-1 External Controls met nieuwe flacons van de controle(s) die de validiteitstest niet heeft (hebben) doorstaan.
  - d) Als de positieve NeuMoDx HIV-1 External Control een Negatief (Negatief) resultaat blijft opleveren, neemt u contact op met de technische service van NeuMoDx.
  - e) Als de negatieve NeuMoDx HIV-1 External Control een Positief (Positief) resultaat blijft opleveren, probeert u alle mogelijke besmettingsbronnen te verwijderen, onder meer door alle reagentia te vervangen. Neem contact op met de technische service van NeuMoDx als het probleem aanhoudt.

### (Interne) monsterverwerkingscontroles

Een exogene monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control, SPC2) is in de NeuMoDx Extraction Plate opgenomen en ondergaat met elk monster het hele proces van extractie van nucleïnezuur en realtime RT-PCR-amplificatie. SPC2-specifieke primers en -probe zijn ook opgenomen in elke NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip, waardoor de detectie van SPC2 en het doelwit-HIV-1-RNA (indien aanwezig) mogelijk is via multiplexe RT-PCR. Detectie van SPC2-amplificatie zorgt ervoor dat de software van het NeuMoDx System de doeltreffendheid van de RNA-extractie en RT-PCR-amplificatieprocessen kan monitoren.

### Ongeldige resultaten

Als een NeuMoDx HIV-1 Quant Assay die met het NeuMoDx System is uitgevoerd, geen geldig resultaat oplevert, wordt dit gerapporteerd als Indeterminate (Onbepaald) (IND) of Unresolved (Onbekend) (UNR), afhankelijk van de fout die is opgetreden.

Een IND-resultaat wordt gerapporteerd als er een fout wordt gedetecteerd in het NeuMoDx System tijdens de verwerking van het monster. Wanneer een IND-resultaat wordt gerapporteerd, wordt aanbevolen om de test opnieuw uit te voeren.

Een resultaat wordt gerapporteerd als UNR (Onbekend) als er geen geldige amplificatie van HIV-1-RNA of SPC2 is gedetecteerd. Dit wijst mogelijk op een reagensdefect of de aanwezigheid van remmers. Wanneer een UNR-resultaat wordt gerapporteerd, wordt in eerste instantie aanbevolen om de test opnieuw uit te voeren. Als deze test ook een ongeldig resultaat oplevert, kan specimenverdunding worden gebruikt om de effecten van mogelijke monstervermindering te verminderen.



### PRESTATIEKENMERKEN

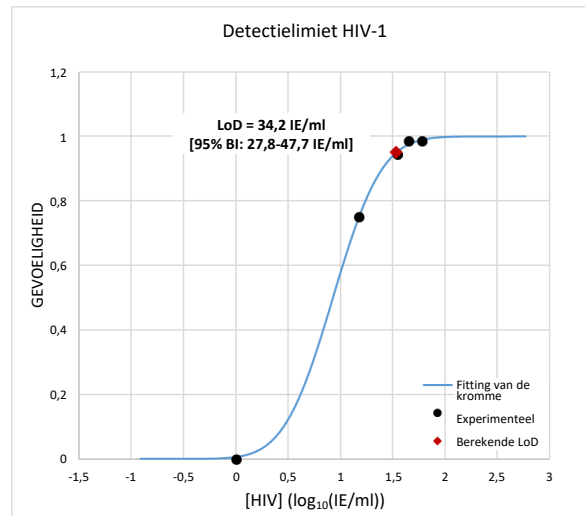
#### Analytische gevoeligheid – Detectielimiet

De analytische gevoeligheid van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay werd gekenmerkt door het testen van een verdunningsreeks die kan worden getraceerd volgens de 3<sup>e</sup> internationale HIV-1-norm van de WHO in gescreend HIV-1-RNA-negatief EDTA-plasma om de detectielimiet (Limit of Detection; LoD) op de NeuMoDx Systems te bepalen. De LoD wordt bepaald als het laagste doelniveau waarbij  $\geq 95\%$  werd gedetecteerd, zoals vastgesteld met een probitanalyse. De studie werd uitgevoerd over een periode van drie (3) dagen met gebruik van verschillende systemen, laboranten, runs en partijen van NeuMoDx HIV-1 Quant Assay-reagentia. Met elk systeem werden 12 replica's van elke verdunningsconcentratie per dag verwerkt. De detectiepercentages zijn weergegeven in *tabel 2*.

**Tabel 2:** Positieve detectiepercentages voor de bepaling van de LoD van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

Doelwitconcentratie (IE/ml)	Doelwitconcentratie ( $\log_{10}$ IE/ml)	Aantal geldige tests	Aantal positieve	Detectiepercentage (%)
60	1,78	72	71	98,6%
45	1,65	72	71	98,6%
35	1,54	72	68	94,4%
15	1,18	72	54	75,0%
0	-	72	0	0%

Door middel van probitanalyse werd de LoD van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay in plasma bij alle genotypes vastgesteld op **34,2 IE/ml** (**1,5  $\log_{10}$  IE/ml**) met een 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van 27,8 tot 47,7 IE/ml (1,4-1,7  $\log_{10}$  IE/ml) zoals getest met het NeuMoDx 288 Molecular System [*afbeelding 2*].



**Afbeelding 2:** Probitanalyse van de detectielimiet van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

#### Analytische gevoeligheid – Ondergrens voor kwantificering

De ondergrens voor kwantificering (Lower Limit of Quantitation; LLoQ) is gedefinieerd als de laagste doelconcentratie waarbij een detectie van  $> 95\%$  werd bereikt en totale analytische fout (Total Analytical Error; TAE)  $\leq 1$  was. Om de LLoQ te bepalen, werd de totale analytische fout (Total Analytical Error, TAE) berekend voor elke HIV-1-doelconcentratie als onderdeel van de LoD-berekening. TAE wordt als volgt gedefinieerd:

$$\text{TAE} = \text{vertekening} + 2 \cdot \text{SD} \quad (\text{Westgard-statistiek})$$

waarbij

**vertekening** (bias) de absolute waarde is van het verschil tussen het gemiddelde van de berekende concentratie en de verwachte concentratie

**SD** verwijst naar de standaardafwijking (Standard Deviation) van de gekwantificeerde waarde van het monster

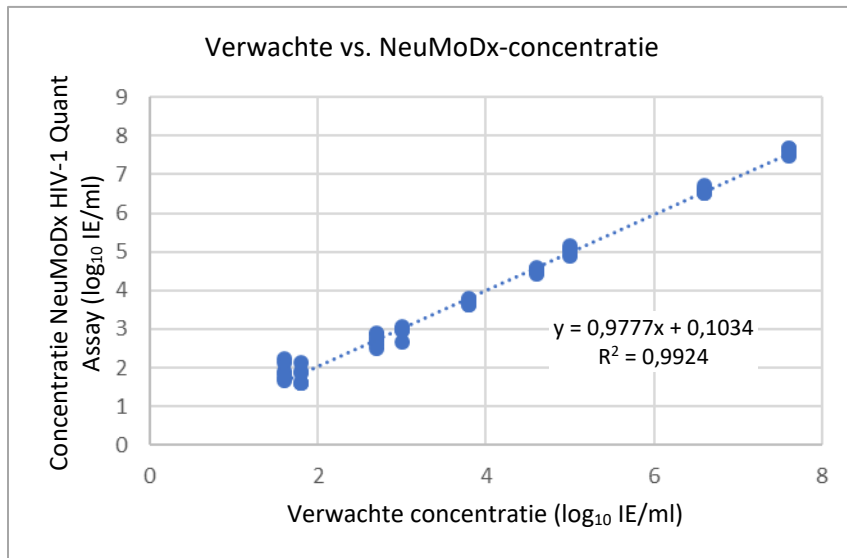
De verzamelde resultaten voor de vier (4) concentraties HIV-1-plasmaspecimens die bij het LLoQ-onderzoek werden gebruikt middels subtype B, zijn weergegeven in *tabel 3*. Omdat de berekende TAE  $\leq 1$  was bij HIV-1-concentraties onder de LoD, heeft de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay een ondergrens voor kwantificering die equivalent is aan de detectielimiet: **34,2 IE/ml** (95% BI 27,8-47,7 IE/ml) of **1,5  $\log_{10}$  IE/ml** (95% BI 1,4-1,7  $\log_{10}$  IE/ml).

**Tabel 3:** LLoQ NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, met vertekening en TAE

Doelconc. (IE/ml)	Doelconc. (log <sub>10</sub> IE/ml)	Gemiddelde conc. (log <sub>10</sub> IE/ml)	Detectie (%)	SD	Vertekening	TAE
60	1,78	1,76	99	0,28	0,02	0,59
45	1,65	1,82	99	0,30	0,17	0,78
35	1,54	1,69	94	0,39	0,15	0,93
15	1,18	1,52	75	0,54	0,34	1,44

### Analytische gevoeligheid – Lineariteit en bepaling van bovengrens voor kwantificering

De lineariteit en bovengrens voor kwantificering (Upper Limit of Quantitation; ULoQ) van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay werden vastgelegd door een verdunningsreeks te bereiden van HIV-1 afkomstig van The External Quality Assurance Program Oversight Laboratory (Duke University, NC, VS), AccuPlex™ Recombinant HIV/HCV Control (Seracare, MA, VS) en HIV-1 RNA Working Reagent 2 voor NAT-assays (NIBSC). Een panel van negen leden werd bereid in gebundeld HIV-1-RNA-negatief EDTA-plasma met een concentratiebereik van 7,70-1,70 log<sub>10</sub> IE/ml. Met de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay werd aangetoond dat HIV-1 kan worden gekwantificeerd over het lineaire bereik van 6 log<sub>10</sub> met een nauwkeurigheid van ± 0,33 log<sub>10</sub> IE/ml, gebaseerd op de standaardfout zoals berekend door het 95% betrouwbaarheidsinterval. Er werd geen significant voordeel behaald met het gebruik van de regressie-analyse van de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> orde. De ULoQ werd vastgesteld op **7,7 log<sub>10</sub> IE/ml** op basis van deze onderzoeksgegevens. De vergelijking tussen de HIV-1-assayconcentraties die door het NeuMoDx System werden gerapporteerd en de verwachte waarden is weergegeven in *afbeelding 3*.

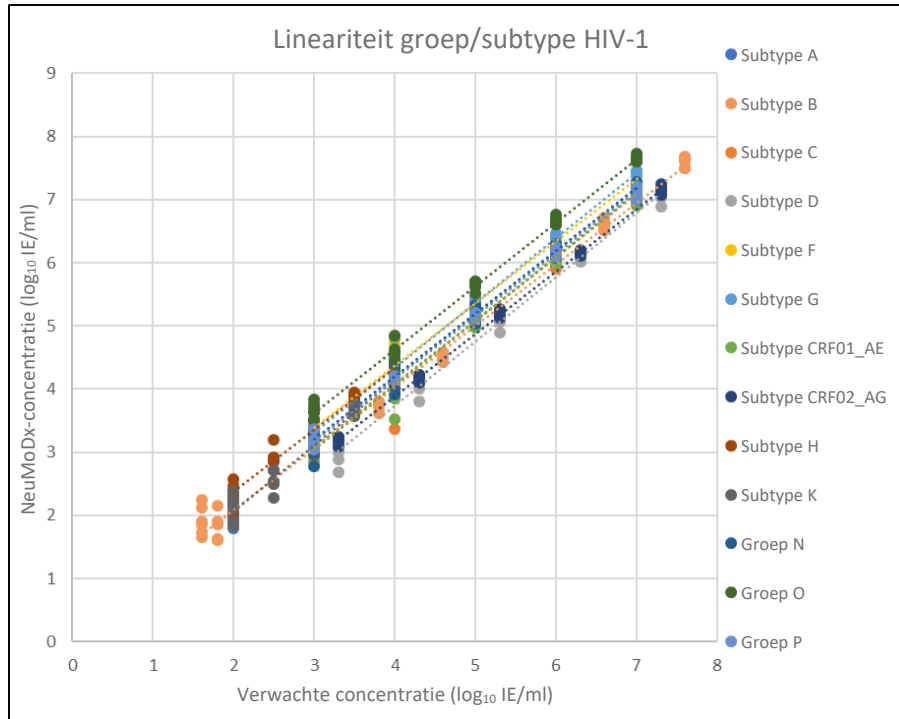

**Afbeelding 3:** Lineair bereik van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

### Analytische gevoeligheid – Lineariteit bij verschillende genotypen

De lineariteit van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay in HIV-1-groepen M (subtypes A, B, C, D, F, G, H, K, CRF01\_AE, CRF02\_AG), N, O en P werd bepaald door minstens vijf (5) verschillende concentraties van elke groep/subtype HIV-1 bereid in gebundeld HIV-1-RNA-negatief EDTA-plasma te testen. De niveaus van HIV-1-doelwit getest in dit onderzoek waren afhankelijk van de concentratie van het bronspecimen en verschilden daarom per groep/subtype. Het onderzoek werd uitgevoerd bij elk groep/subtype met behulp van zes (6) replica's op elk niveau. De lineariteit werd bepaald over de geteste bereiken en wordt weergegeven in *tabel 4* en *afbeelding 4*.

**Tabel 4:** Lineariteit van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay in groepen M, N, O en P

Groep	Subtype	Lineariteitsvergelijking $y = \text{kwantificering NeuMoDx HIV-1 Quant Assay (log}_{10} \text{ IE/ml)}$ $x = \text{verwachte kwantificering (log}_{10} \text{ IE/ml)}$	R <sup>2</sup>
M	A	$y = 1,0217x - 0,008$	0,9953
	B	$y = 0,9715x + 0,1442$	0,9933
	C	$y = 1,0055x + 0,0658$	0,9879
	D	$y = 1,0203x - 0,3554$	0,9941
	F	$y = 0,9872x + 0,4278$	0,9955
	G	$y = 1,0282x + 0,2223$	0,9970
	CRF01_AE	$y = 1,0163x - 0,0053$	0,9824
	CRF02_AG	$y = 0,99x - 0,0783$	0,9989
	H	$y = 0,9803x + 0,4187$	0,9730
	K	$y = 1,0441x - 0,0223$	0,9684
N		$y = 0,996x + 0,2117$	0,9876
O		$y = 1,0043x + 0,6167$	0,9942
P		$y = 0,9927x + 0,1903$	0,9974


**Afbeelding 4:** Lineariteit van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay bij verschillende subtypes

#### Analytische specificiteit – Mogelijk interfererende microbiële contaminanten

De analytische specificiteit van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay werd geëvalueerd door het testen van een panel van micro-organismen (*tabel 5*) bereid in HIV-1-RNA-negatief EDTA-plasma bij hoge concentraties voor kruisreactiviteit. De mogelijke interferentie werd beoordeeld met behulp van hetzelfde panel van micro-organismen bereid in EDTA-plasma en verrijkt met HIV-1 bij 2,02 log<sub>10</sub> IE/ml. Er werd geen kruisreactiviteit waargenomen en alle HIV-1-negatieve microbiële monsters leverden negatieve resultaten op. Alle HIV-1-positieve microbiële monsters leverden positieve resultaten op en in deze monsters werd geen significante interferentie waargenomen, zoals de minimale afwijking in gerapporteerde HIV-1-kwantificering uit controlespecimens zonder mogelijk interfererende micro-organismen bewijst. Bijkomende mogelijke kruisreactiviteit werd beoordeeld door nucleotidesequenties van NeuMoDx HIV Quant Assay-doelwitten te vergelijken met de volledige genomen van 26 extra pathogenen (*tabel 6*) met behulp van de Basis lokale zoektool voor alignement (Basic Local Alignment Search Tool; BLASTn), ter beschikking gesteld door het National Center for Biotechnology Information (NCBI). De vergelijkende sequentie-analyse toonde geen analogie tussen beoogde sequenties en de onderzochte genomen.

**Tabel 5:** Geteste pathogenen voor analytische specificiteit

Mogelijk interfererend micro-organisme
Hepatitis A-virus
Hepatitis B-virus
Hepatitis C-virus
Humaan T-cel leukemievirus type 1 (HTLV-1)
Humaan T-cel leukemievirus type 2 (HTLV-2)
Humaan immunodeficiëntievirus type 2 (HIV-2)
Immunodeficiëntievirus bij apen (Simian Immunodeficiency Virus, SIV)
Epstein-Barr-virus

**Tabel 6:** Micro-organismen opgenomen in de BLASTn-analyse van sequentie-alignering

Micro-organisme	Volgnummer(s)	Micro-organisme	Volgnummer(s)
Adenovirus type 12	X73487.1	Humaan herpesvirus 5	GQ221974.1 KR534211.1 GQ221975.1 NC_006273.2
BK-polyomavirus	AB369101.1 NC_001538.1 AB369092.1	Humaan herpesvirus 7	AF037218.1 NC_001716.2
<i>Chlamydia trachomatis</i>	CP018052.1 CP017731.1	Humaan herpesvirus 8	NC_009333.1
<i>Cutibacterium acnes</i>	NZ_CP006032.1	Humaan papillomavirus type 18	NC_001357.1 MF288723.1
Denguevirus	KR919821.1 KR052012.1	Humaan papillomavirus type 16	KY549222.1 KY549321.1
Herpes Simplex-virus type 2	Z86099.2	Humaan parvovirus B19	KX752821.1 MH201456.1
Humaan adenovirus 2	J01917.1 AC_000007.1	Influenza A (alle segmenten)	MN253846.1 MH797924.1 MH842686.1 MN037420.1
Humaan adenovirus 5	KX868466.2 AC_000008.1 AY601635.1	JC-virus	J02226.1 AB081030.1
Humaan adenovirus C	AY339865.1	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	CP034022.1 CP041586.1
Humaan betaherpesvirus 6A	NC_001664.4 X83413.2	<i>Propionibacterium acnes C1</i>	CP003877.1
Humaan herpesvirus 1	X14112.1 JQ780693.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	AP017922.1
Humaan herpesvirus 2	LT797626.1 JN561323.2	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	AP008934.1
Humaan herpesvirus 3	DQ479962.1 KC847290.1	Westnijlvirus	M12294.2 MF797870.1

**Analytische specificiteit – Mogelijk interfererende endogene en exogene stoffen**

De gevoeligheid van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay voor interferentie door geneesmiddelen die vaak worden voorgeschreven aan personen die met HIV-1 zijn besmet, hoge concentraties van endogene stoffen en de aanwezigheid van auto-immuunziekten werd geëvalueerd. Gescreend HIV-1-RNA-negatief EDTA-plasma werd verrijkt met 3 log<sub>10</sub> IE/ml HIV-1 en met albumine (120 mg/ml), bilirubine (0,03 mg/ml), hemoglobine (3,5 mg/ml), triglyceriden (5,3 mg/ml) en samenstellingen van geneesmiddelen (tabel 7) bij driemaal de C<sub>max</sub>. Plasma met ziektekiemen voor systemische lupus erythematoses (SLE), antinucleair antilichaam (ANA) en reumatoïde artritis (RA) werd eveneens negatief gescreend en verrijkt met 3 log<sub>10</sub> IE/ml HIV-1 voor de tests. Er werd geen significante interferentie waargenomen. De resultaten van de studie worden samengevat in tabel 8.

**Tabel 7:** Samenstellingen van geneesmiddelen getest op interferentie

Classificatie van het geneesmiddel	Naam van het geneesmiddel
Immuunmodulator	Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Ribavirine
CCR5-antagonist	Maraviroc
Farmacokinetische versterker	Cobicistat
Niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI)	Doravirine, Efavirenz, Nevirapine, Rilpivirine
Proteaseremmer (Protease Inhibitor, PI)	Darunavir, Amprenavir, Ritonavir, Saquinavir, Simeprevir
Nucleoside reverse-transcriptaseremmer (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NRTI) of DNA-polymeraseremmer	Cidofovir, Lamivudine, Ganciclovir, Tenofoviridisoproxil, Zidovudine, Valganciclovir, Abacavirsulfaat, Emtricitabine, Entecavir, Foscarnet, Sofosbuvir
Integraseremmer	Raltegravir, Dolutegravir
Fusieremmer	Enfuvirtide
Behandeling van opportunistische infecties	Azithromycine, Clarithromycine, Fluconazol, Sulfamethoxazol, Trimethoprim

**Tabel 8:** Samenvatting interferentietests – Exogene en endogene stoffen

Endogeen	Gemiddelde [HIV-1] (log <sub>10</sub> IE/ml)	Vertekening (log <sub>10</sub> IE/ml)
Albumine	3,03	-0,11
Bilirubine	3,04	-0,09
Hemoglobine	3,04	-0,09
Triglyceriden	3,14	0,01
Exogeen (geneesmiddelen)	Gemiddelde [HIV-1] (log <sub>10</sub> IE/ml)	Vertekening (log <sub>10</sub> IE/ml)
Pool 1: Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Ribavirine, Maraviroc, Cobicistat	3,06	-0,07
Pool 2: Raltegravir, Dolutegravir, Efavirenz, Nevirapine, Rilpivirine	3,04	-0,09
Pool 3: Doravirine, Darunavir, Amprenavir, Ritonavir, Saquinavir	3,11	-0,02
Pool 4: Simeprevir, Enfuvirtide, Abacavirsulfaat, Emtricitabine, Entecavir, Foscarnet	3,12	-0,01
Pool 5: Cidofovir, Lamivudine, Ganciclovir, Tenofoviridisoproxil, Zidovudine, Valganciclovir	3,14	0,01
Pool 6: Sofosbuvir, Azithromycine, Clarithromycine, Fluconazol, Sulfamethoxazol, Trimethoprim	3,13	0
Ziektebeeld	Gemiddelde [HIV-1] (log <sub>10</sub> IE/ml)	Vertekening (log <sub>10</sub> IE/ml)
Systemische lupus erythematoses (SLE)	3,00	-0,13
Antinucleair antilichaam (ANA)	3,10	-0,03
Reumatoïde artritis (RA)	3,25	0,12

### Precisie

De precisie van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay werd bepaald door het testen van een panel met vier leden van HIV-1-monsters bereid in HIV-1-negatief plasma (met HIV-1-subtype B en groep O uit EQAPOL, Duke University) op drie (3) NeuMoDx Systems over een periode van zes (6) dagen. In totaal werden 12 runs uitgevoerd op elk systeem voor elk monsterniveau, wat resulteerde in 216 replica's per niveau over het testbereik. De precisie binnen een sessie, binnen een dag en binnen een systeem werd gekenmerkt en de algehele standaardafwijking bedroeg  $\leq 0,15 \log_{10}$  IE/ml. Er is geen significant verschil in prestaties waargenomen tussen verschillende systemen, dagen of runs, zoals weergegeven in *tabel 9*. Het verschil in precisie tussen bedieners is niet gekenmerkt, aangezien de bediener geen significante rol speelt bij het verwerken van monsters met het NeuMoDx System.

**Tabel 9:** Binnen-laboratoriumprecisie – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay met NeuMoDx Systems

	Doelconc. ( $\log_{10}$ IE/ml)	Gemiddelde conc. ( $\log_{10}$ IE/ml)	SD binnen een systeem	SD binnen een dag	SD binnen een run	(Algehele) binnen-laboratorium-SD
Subtype B	5,7	5,62	0,09	0,09	0,09	0,10
	3,7	3,62	0,10	0,10	0,10	0,13
Groep O	4,7	4,65	0,09	0,09	0,09	0,12
	2,7	2,66	0,13	0,13	0,12	0,15

### Variatie tussen partijen

De reproduceerbaarheid tussen verschillende partijen van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay werd geverifieerd door retrospectieve analyse van kwaliteitstestgegevens voor drie (3) verschillende partijen van kritische reagentia. Deze gegevens werden gegenereerd via het functioneel testen van de reagentia op een panel met drie leden van HIV-doelwit (AccuPlex Recombinant HIV/HCV Control) in HIV-1-RNA-negatief plasma, samen met negatieve plasmamonsters. In totaal werden er 18 positieve en 14 negatieve replica's verwerkt per partij NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strips. De variaties binnen en tussen de partijen werden geanalyseerd en de resultaten worden weergegeven in *tabel 10*. De totale absolute vertekening was niet hoger dan  $0,14 \log_{10}$  IE/ml en de totale standaardafwijking viel onder  $0,25 \log_{10}$  IE/ml. Er werd geen significant verschil in prestaties tussen de partijen waargenomen, aangezien de kwantificering van alle panelleden binnen de tolerantiespecificatie viel.

**Tabel 10:** Reproduceerbaarheid tussen partijen – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

Doelconc. ( $\log_{10}$ IE/ml)	Gemiddelde conc. Algehele ( $\log_{10}$ IE/ml)	Aantal geldige tests	Vertekening  ( $\log_{10}$ IE/ml)	SD tussen partijen	SD binnen partij	Algehele SD
5,00	4,96	18	0,04	0,08	0,08	0,12
3,00	2,86	17	0,14	0,12	0,18	0,22
2,00	1,92	18	0,08	0,17	0,14	0,22

### Effectiviteit van controle

Een monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control; SPC2) is opgenomen in de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay om proces- en/of amplificatiefouten te rapporteren. De effectiviteit van deze interne controle werd getest op de analoge NeuMoDx HCV Quant Assay onder omstandigheden die representatief zijn voor cruciale procesfouten die tijdens de monsterverwerking kunnen optreden en die mogelijk niet worden gedetecteerd door de prestatiebewakingssensoren van het NeuMoDx System. Matig-positieve en -negatieve monsters werden verwerkt om de interne controle te testen met de aanwezigheid van reactieremmers, geen levering van NeuMoDx Wash Reagent en geen wash-lek. De omstandigheden die een nadelig effect hadden op de detectie van het doelwit werden tevens waargenomen in de detectie van SPC2, hieronder samengevat in *tabel 11*. Alle geteste scenario's toonden het vermogen van de monsterverwerkingscontrole om fouten adequaat te monitoren, of dat de niet-gedetecteerde fouten geen significant effect hebben op de detectie en kwantificering van het doelwit.

**Tabel 11:** Overzicht van onderzoek rond de doeltreffendheid van monsterverwerkingscontrole

Gesimuleerde foutconditie	Status SPC2-amplificatie	Status doelamplificatie	Resultaat assay
Presence of Inhibitor (Aanwezigheid van remmer)	Not Amplified (Niet geamplificeerd)	Not Amplified (Niet geamplificeerd)	Unresolved (Onbekend)
No Wash Reagent Delivered (Geen Wash-reagens geleverd)	Not Amplified (Niet geamplificeerd)	Not Amplified (Niet geamplificeerd)	Unresolved (Onbekend)
No Wash Blowout (Geen Wash-lek)	Amplified (Geamplificeerd)	Amplified (Geamplificeerd)	Positive, $\pm 0,3 \log_{10}$ IU/ml of Control (Positief, $\pm 0,3 \log_{10}$ IE/ml van controle)

**Kruisbesmetting**

Het kruisbesmettingspercentage voor de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay werd vastgesteld door zes (6) runs afwisselend hoog-positieve en negatieve HIV-1-monsters te testen. In totaal 36 negatieve replica's en 36 HIV-1-replica's met hoge titer bij  $6,0 \log_{10}$  IE/ml werden verwerkt in een dambordconfiguratie. Alle replica's van negatieve monsters werden als negatief gerapporteerd, wat aantoont dat er geen kruisbesmetting was tijdens de verwerking van de monsters op het NeuMoDx System.

**Matrxequivalentie van het specimen**

Er zijn tests uitgevoerd om de specimenmatrxequivalentie aan te tonen tussen volbloed dat in EDTA- en ACD-afnamebuisjes is afgenomen voor de bereiding van plasma. Er werden aanvullende tests uitgevoerd om de equivalentie tussen verse en bevroren plasmaspecimens (verzameld in de twee soorten buisjes) te bepalen. Verse specimens werden bewaard op 2-4 °C tot ze werden verrijkt met vier niveaus van HIV-1 (inclusief een negatief niveau) die het kwantitatieve bereik van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay behelzen, en hun equivalentie werd getest. Vervolgens werden de monsters minstens 24 uur bevroren op  $\leq -20$  °C. Na deze periode van bevroren opslag werden de specimens ontdooid en opnieuw getest. De equivalentie is bepaald door de resultaten van EDTA versus ACD en verse versus bevroren plasmaspecimens te vergelijken aan de hand van een regressieanalyse. De resultaten van de gegevensanalyse via lineaire regressie toonden geen significant verschil in gerapporteerde waarden tussen EDTA en ACD, of tussen verse en bevroren opslagomstandigheden van plasma getest met de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay.

Bijkomende tests werden uitgevoerd om de equivalentie van de prestaties van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay op primaire versus secundaire specimens aan te tonen. Panels van HIV-1-negatieve donorspecimens verrijkt met HIV-1-doelwit (AccuPlex Recombinant HIV/HCV Control) en van HIV-1-positieve donorspecimens werden eerst verwerkt uit de primaire specimenbuisen. Na verwerking van de primaire buizen werd het resterend plasma van elk specimen verdeeld in een secundair specimenbuisje en opnieuw verwerkt. Er werd geen significant verschil gevonden in de gerapporteerde resultaten tussen de verwerking van primaire en secundaire plasmabuisjes.

**Vergelijking van klinische methoden**

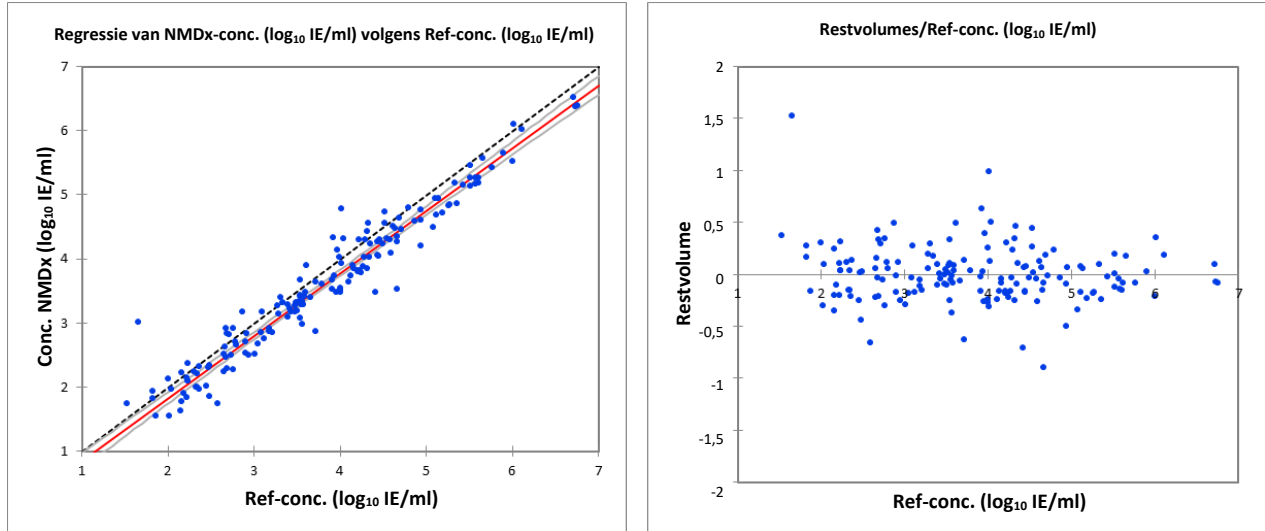
De kwalitatieve en kwantitatieve prestaties van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay werden vergeleken met die van een door FDA/CE-IVD goedgekeurde comparatorassay. Interne tests werden uitgevoerd via een enkel-blind onderzoek van geanonimiseerde, resterende plasmaspecimens verkregen van een bij de FDA geregistreerde leverancier. In totaal werden 723 plasmaspecimens verwerkt met behulp van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay op meerdere NeuMoDx Systems. Alle monsters die aanvankelijk een ongelukkig resultaat opleverden werden opnieuw met succes verwerkt, wat geldige resultaten opleverde voor alle specimens binnen dit onderzoek.

Verwerkings- en systeemfouten aangetroffen tijdens het testen waren minimaal en lagen ruim binnen de acceptatiecriteria. In totaal twaalf (12) onbepaalde (IND) resultaten en zeven (7) onbekende (UNR) resultaten leveren een percentage onbepaalde resultaten op van 1,48% (95% BI: 0,85-2,57%) en een percentage onbekende resultaten van 0,86% (95% BI: 0,42-1,77%). Het totale percentage geldige resultaten bedroeg 97,7% (95% BI: 96,4-98,5%).

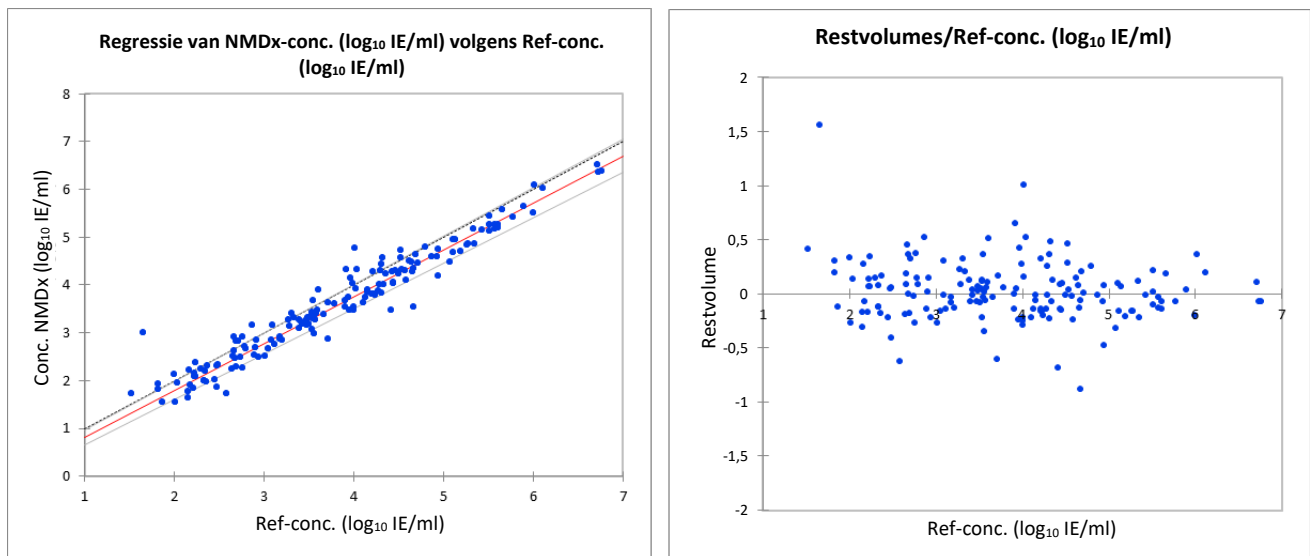
Van de 723 geldige resultaten werden 165 gerapporteerd als positief door de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay met de overeenkomstige concentratiewaarden die door de referentietests werden toegekend. Er werden Deming- en Passing-Bablok-regressie-analyses toegepast om de concentratiewaarden van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay te correleren met de waarden van de referentietests.

Er werden regressiegrafieken en grafieken van restvolumes gegenereerd om de correlatie tussen de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay-concentraties en de concentratiewaarden van de referentietests voor alle geteste monsters met door beide toegekende concentraties weer te geven. De grafieken gegenereerd met behulp van de Deming-methode en de Passing-Bablok-methode worden getoond in *afbeelding 5 en 6*, respectievelijk. De kwaliteit van de analyse via Deming-regressie (fit) blijkt uit een hellingscoëfficiënt van 0,975 (95% BI: 0,939, 1,011) en een intercept (vertekening) van -0,121 (95% BI: -0,276, 0,033), wat aantoont dat de concentratieresultaten verkregen uit de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay- en referentietests sterk gecorreleerd zijn met aanvaardbare vertekening. De kwaliteit van de lineaire regressie-analyse (fit) van Passing-Bablok blijkt uit een hellingscoëfficiënt van 0,981 (95% BI: 0,950, 1,012) en een intercept (vertekening) van -0,167 (95% BI: -0,288, -0,036), wat eveneens aantoont dat de concentratieresultaten verkregen tussen de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay- en referentietests sterk gecorreleerd zijn met aanvaardbare vertekening. De resultaten van de Deming- Passing-Bablok-analyses worden hieronder samengevat in *tabel 12*.





**Afbeelding 5:** Grafieken van equivalentie (links) en restvolumes (rechts) – Cumulatieve analyse van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay- versus referentietests – Deming-analyse



**Afbeelding 6:** Grafieken van equivalentie (links) en restvolumes (rechts) – Cumulatieve analyse van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay- versus referentietests – Passing-Bablok-analyse

**Tabel 12:** Overzicht van lineaire regressie-analyses met Deming en Passing-Bablok

Deming-analyse		Passing-Bablok-analyse	
Intercept	Hellingscoëfficiënt	Intercept	Hellingscoëfficiënt
-0,121	0,975	-0,167	0,981
95% BI (-0,276, 0,033)	95% BI (0,939, 1,011)	95% BI (-0,288, -0,036)	95% BI (0,950, 1,012)

Van de 723 geldige resultaten die zijn verkregen met de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay waren er 171 positief volgens de referentietests en 552 negatief. De gevoeligheid en specificiteit van de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay werden berekend ten opzichte van de referentietests en worden hieronder samengevat in *tabel 13*. Van de 171 positief geteste monsters waren er 165 ook positief volgens de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, wat een gevoeligheid van 96,5% betekent (95% BI: 92,6-98,4%). Van de 552 negatief geteste monsters waren er 551 ook negatief volgens de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, wat een gevoeligheid van 99,8% betekent (95% BI: 99,0-100%).

**Tabel 13:** Resultaten van kwalitatieve methodevergelijking voor de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay t.o.v. referentietests

		Referentietest		
		Hiv-1	Positive (Positief)	Negative (Negatief)
NeuMoDx	Positive (Positief)	165	1	166
	Negative (Negatief)	6	551	557
	Totaal	171	552	723
<b>Gevoeligheid = 96,5%</b> (95% BI 92,6-98,4%)				
<b>Specificiteit = 99,8%</b> (95% BI 99,0-100%)				

Bovendien werden in totaal 12 commerciële seroconversiepanels, inclusief 75 individuele plasmamonsters, verwerkt met de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay om de detectie van HIV-1-RNA vóór die van antilichamen/antigenen met behulp van commercieel verkrijgbare tests aan te tonen. Panelleden vóór seroconversie, met vroege seroconversie en met seroconversie werden in de analyse opgenomen. De analyse werd uitgevoerd om het eerste bloedmonster waarbij HIV-1-RNA wordt gedetecteerd door de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay te vergelijken met het eerste bloedmonster dat positief is voor HIV-1 antilichaam/antigen (Ab/Ag) zoals gerapporteerd door commercieel verkrijgbare, door FDA/CE-IVD goedgekeurde bloedtests. Voor alle geteste panels detecteerde de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay HIV-1-RNA minstens één bloedmonster vroeger dan de bloedtests voor detectie van antilichamen/antigenen. De resultaten worden samengevat in *tabel 14*.

**Tabel 14:** Vergelijking seroconversiepanels – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay versus bloedtest voor HIV-1 Ab/Ag

Panel-ID	Dag van bloedmonster met eerste positieve resultaat	
	NeuMoDx HIV-1 Quant Assay	HIV-1 Ab/Ag-bloedtest
PRB969	4	7
PRB968	5	7
0600-0230	2	4
0600-0270	2	3
0600-0258	2	3
0600-0244 (PRB962)	3	5
0600-0272	3	4
PRB967	2	4
PRB964	3	6
PRB963	4	6
0600-0263	5	7
PRB956	2	4

Bijkomende analyses werden uitgevoerd om het eerste bloedmonster waarbij HIV-1-RNA wordt gedetecteerd door de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay te vergelijken met het eerste bloedmonster dat positief is voor HIV-1-RNA zoals gemeld door commercieel verkrijgbare, door FDA/CE-IVD goedgekeurde NAT-tests. Voor alle geteste panels detecteerde de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay HIV-1-RNA in hetzelfde bloedmonster als de andere NAT-tests voor detectie van HIV-1-RNA. In twee panels detecteerde de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay HIV-1-RNA één bloedmonster vroeger dan andere NAT-tests. De resultaten worden samengevat in *tabel 15*.

**Tabel 15:** Vergelijking seroconversiepanels – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay versus NAT voor HIV-1-RNA

Panel-ID	Dag van bloedmonster met eerste positieve resultaat	
	NeuMoDx HIV-1 Quant Assay	Referentie-NAT
PRB969	4	4
PRB968	5	5
0600-0230	2	2
0600-0270	2	2
0600-0258	2	2
0600-0244 (PRB962)	3	3
0600-0272	3	3
PRB967	2	2
PRB964	3	4
PRB963	4	5
0600-0263	5	5
PRB956	2	2

### LITERATUUR

1. Barré-sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(12):877-83.
2. Piot P, Plummer FA, Mhalu FS, Lamboray JL, Chin J, Mann JM. AIDS: an international perspective. *Science.* 1988;239(4840):573-9.
3. Acheson ED. AIDS: a challenge for the public health. *Lancet.* 1986;1(8482):662-6.
4. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS.* 2012;26(10):1205-13.
5. Gaines H, Von Sydow MA, Von Stedingk LV, et al. Immunological changes in primary HIV-1 infection. *AIDS.* 1990;4(10):995-9.
6. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1993;328(5):327-35.
7. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1991;324(14):961-4.
8. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 1991;324(14):954-60.
9. Coombs RW, Collier AC, Allain JP, et al. Plasma viremia in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1989;321(24):1626-31.
10. Horsburgh CR, Ou CY, Jason J, et al. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. *Lancet.* 1989;2(8664):637-40.
11. Piatak M, Saag MS, Yang LC, et al. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science.* 1993;259(5102):1749-54.
12. Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA.* 2007;297(21):2349-50.
13. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Updated December 18, 2019.
14. Cohen MS, Chen YQ, Mccauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(6):493-505.
15. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature.* 1995;373(6510):123-6.
16. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature.* 1995;373(6510):117-22.
17. Dimitrov DS, Martin MA. HIV results in the frame. CD4+ cell turnover. *Nature.* 1995;375(6528):194-5.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5<sup>th</sup> edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014.

### HANDELSMERKEN

NeuMoDx™ en NeuDry™ zijn handelsmerken van NeuMoDx Molecular, Inc.

AccuPlex™ is een handelsmerk van SeraCare Life Sciences, Inc.











BD Vacutainer® is een gedeponeerd handelsmerk van Becton, Dickinson and Company

BD en PPT™ zijn handelsmerken van Becton, Dickinson and Company

TaqMan® is een gedeponeerd handelsmerk van Roche Molecular Systems, Inc.

Alle andere productnamen, handelsmerken en gedeponeerde handelsmerken die in dit document kunnen voorkomen, zijn eigendom van hun respectieve eigenaars.

### SYMBOLLEN

SYMBOOL	BETEKENIS
<b>R only</b>	Gebruik uitsluitend op voorschrift
	Fabrikant
<b>IVD</b>	<i>In-vitro</i> diagnostisch medisch hulpmiddel
	Geautoriseerde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap
<b>REF</b>	Catalogusnummer
<b>LOT</b>	Batchcode
	Uiterste gebruiksdatum
	Temperatuurbeperving
	Vochtigheidsbeperving
	Niet hergebruiken
	Inhoud voldoende voor $<n>$ tests
	Raadpleeg de gebruikshandleiding
	Voorzichtig
	Biologische risico's
<b>CE</b>	CE-markering

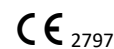


NeuMoDx Molecular, Inc.  
1250 Eisenhower Place  
Ann Arbor, MI 48108, VS

Sponsor (AUS):  
QIAGEN Pty Ltd  
Level 2 Chadstone Place  
1341 Dandenong Rd  
Chadstone VIC 3148  
Australië



Emergo Europe B.V.  
Westervoortsedijk 60  
6827 AT Arnhem  
Nederland



Technische ondersteuning/alertheidsmeldingen: [support@qiagen.com](mailto:support@qiagen.com)

Patent: [www.neumodx.com/patents](http://www.neumodx.com/patents)