

# Xpert<sup>®</sup> HPV

**REF** GXHPV-CE-10

Upute za upotrebu

**IVD** CE

## **Izjave o zaštitnom znaku, patentima i vlasničkim pravima**

### **Trademark, Patents and Copyright Statements**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

**© 2014-2023 Cepheid.**

See Revision History for a description of changes.

Cepheid<sup>®</sup>, logotip Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> i Xpert<sup>®</sup> zaštitni su znakovi društva Cepheid, registriranog u SAD-u i drugim državama.

Svi ostali zaštitni znakovi vlasništvo su svojih odnosnih vlasnika.

KUPNJOM OVOG PROIZVODA KUPCU SE DODJELJUJE NEPRENOSIVO PRAVO NA NJEGOVU UPOTREBU U SKLADU S OVIM UPUTAMA ZA UPOTREBU. NIKAKVA SE DRUGA PRAVA NE DODJELJUJU IZRIČITO, IMPLICITNO ILI PREKLIZIJOM. NADALJE, KUPNJOM OVOG PROIZVODA NE DODJELJUJU SE NIKAKVA PRAVA NA PREPRODAJU.

**© 2014. – 2023. Cepheid.**

Pogledajte Povijest revizija za opis promjena.

# Xpert<sup>®</sup> HPV

---

Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.

## 1 Zaštićeni naziv

Xpert<sup>®</sup> HPV

## 2 Uobičajeni ili ustaljeni naziv

Test Xpert HPV

## 3 Namjena

Test Xpert HPV kvalitativni je *in vitro* test za otkrivanje regije E6/E7 virusnog DNK genoma iz humanog papiloma virusa (HPV) visokog rizika u uzorcima bolesnika. Test provodi složenu amplifikaciju ciljnog DNK lančanom reakcijom polimerazom u stvarnom vremenu (PCR) za 14 tipova HPV-a visokog rizika u jednoj analizi. Xpert HPV specifično identificira tipove HPV 16 i HPV 18/45 u dva odvojena kanala za otkrivanje te prijavljuje 11 ostalih tipova visokog rizika (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68) u skupnom rezultatu. Uzorci su ograničeni na stanice vrata maternice prikupljene u otopinu PreservCyt<sup>®</sup> (Hologic Corp.). Uzorci vrata maternice prikupljeni u otopinu PreservCyt koja je prethodno obrađena ledenom octenom kiselinom radi lize suvišnih eritrocita za citološki pregled također su potvrđeni za upotrebu s testom Xpert HPV.

Indikacije za test Xpert HPV:

- Test Xpert HPV može se upotrebljavati s uzorkom papa testa za procjenu prisutnosti ili odsutnosti tipova HPV-a visokog rizika. Taj se podatak, zajedno s liječničkom procjenom bolesnikove anamneze, ostalim faktorima rizika i profesionalnim smjernicama, može upotrijebiti za određivanje postupanja s bolesnikom.
- Test Xpert HPV može se upotrebljavati s uzorkom papa testa za procjenu prisutnosti ili odsutnosti genotipova HPV-a 16 i 18/45. Taj se podatak, zajedno s liječničkom procjenom bolesnikove anamneze, ostalim faktorima rizika i profesionalnim smjernicama, može upotrijebiti za određivanje postupanja s bolesnikom.

## 4 Sažetak i objašnjenje

Trajna infekcija HPV-om visokog rizika glavni je uzrok raka vrata maternice i prekursor cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN). Prisutnost HPV-a implicirana je u više od 99 % slučajeva raka vrata maternice širom svijeta.<sup>1</sup> HPV je mali dvolančani DNK virus bez ovojnice s genomom od otprilike 8000 nukleotida. Postoji više od 150 različitih tipova HPV-a, a otprilike 40 tipova HPV-a može zaraziti ljudsku anogenitalnu sluznicu.<sup>2</sup> No samo podskup od otprilike 14 od tih tipova smatra se visokim rizikom za razvoj raka vrata maternice i njegovih prekursorskih lezija. Nedavni nalazi ukazuju da bi se testovi probira koji se temelje na DNK u HPV-u visokog rizika specifični za tip trebali usredotočiti na tipove HPV-a 16, 18 i 45.<sup>3</sup> Na globalnoj razini tipovi HPV-a 16, 18 i 45 pronađeni su u 75 % svih karcinoma pločastih stanica te je utvrđeno da se povezuju s otprilike 80 % svih invazivnih vrsta raka vrata maternice.<sup>4,5</sup>

---

**Bilješka** U ovoj publikaciji „HPV” ili „HR HPV” označava „HPV visokog rizika,” osim ako nije drugačije naznačeno.

---

## 5 Načelo postupka

Test Xpert HPV automatizirani je test za kvalitativno otkrivanje i diferencijaciju DNK u HPV-u. Test se provodi na sustavima instrumenta Cepheid GeneXpert.

Sustavi instrumenta GeneXpert automatiziraju i integriraju obradu uzorka, lizu stanica, pročišćavanje, amplifikaciju nukleinske kiseline te otkrivanje ciljnih sekvenci u kliničkim uzorcima pomoću lančane reakcije polimerazom (PCR) u stvarnom vremenu. Sustavi se sastoje od instrumenta, osobnog računala i unaprijed instaliranog softvera za izvođenje testova i pregled rezultata. Sa sustavima je potrebno upotrebljavati jednokratne uloške GeneXpert koji primaju PCR reagense, prihvaćaju uzorak i provode obradu PCR-om. Budući da su ulošci autonomni, križna kontaminacija između uzoraka svedena je na minimum. Čitav opis sustava potražite u odgovarajućem Korisničkom priručniku za sustav *GeneXpert Dx* i/ili Korisničkom priručniku za sustav *GeneXpert Infinity*.

Test Xpert HPV uključuje reagense za otkrivanje HPV-a visokog rizika. Test Xpert HPV namijenjen je za upotrebu s uzorcima vrata maternice prikupljenima u PreservCyt pomoću proizvoda nalik metlici ili kombinacije endocervikalne četkice/lopatice. Mogu se upotrebljavati i uzorci vrata maternice prethodno obrađeni određenim metodama ledenom oćenom kiselinom. Uzorci vrata maternice prikupljeni u otopinu PreservCyt potvrđeni su za upotrebu s testom Xpert HPV. Slijedite upute proizvođača za prikupljanje uzoraka vrata maternice.

Kontrola prikladnosti uzorka (SAC) i kontrola provjere sonde (PCC) također su uključene u uložak. SAC reagensi otkrivaju prisutnost jedne kopije ljudskog gena i prate sadrži li uzorak odgovarajući broj ljudskih stanica za provedbu kvalitativne procjene statusa HPV-a. PCC provjerava rehidraciju reagensa, napunjenost epruvete za PCR u ulošku, cjelovitost sonde i stabilnost boje.

Kanali sadrže početnice i sonde za otkrivanje specifičnih genotipova ili skupnih rezultata kako slijedi: „SAC; Primarni” za kontrolu prikladnosti uzorka, „HPV 16; Primarni” za HPV 16, „HPV 18\_45; Primarni” za skupni rezultat za HPV 18/45, „P3; Primarni” za skupni rezultat za bilo koji od tipova HPV-a 31, 33, 35, 52 ili 58, „P4: „Primarni” za skupni rezultat tipova HPV-a 51 ili 59, te „P5; Primarni” za skupni rezultat bilo kojeg od tipova HPV-a 39, 56, 66 ili 68. Za primjer legende testa proučite Slika 5.

## 6 Reagensi i instrumenti

### 6.1 Isporučeni materijal

Komplet Xpert HPV (GXHPV-CE-10) sadrži dovoljno reagensa za obradu 10 uzoraka kontrole kvalitete i/ili uzoraka.

Komplet sadrži sljedeće:

<b>Ulošci testa Xpert HPV s integriranim reakcijskim epruvetama</b>	<b>10</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kuglicu 1 i 2 (osušene zamrzavanjem)</li> <li>• Reagens pufera</li> </ul>	1 od svakog po ulošku 2,0 ml po ulošku
<b>Prijenosne pipete (1 ml)</b>	<b>10</b>
<b>CD</b>	<b>1</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datoteke definicije analize (ADF)</li> <li>• Upute za uvoz ADF-a u softver GeneXpert</li> <li>• Upute za upotrebu (Uputa)</li> </ul>	

#### Bilješka

Sigurnosno-tehnički listovi (SDS) dostupni su na stranici [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) ili [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) pod karticom **PODRŠKA (SUPPORT)**.

#### Bilješka

Goveđi serumski albumin (BSA) u kuglicama u ovom proizvodu proizveden je isključivo od goveđe plazme koja potječe iz Sjedinjenih Država. Životinje nisu hranjene proteinima preživača ili nekih drugih životinja; životinje su podvrgnute testiranju prije i nakon smrti. Tijekom obrade nije bilo miješanja materijala s drugim životinjskim materijalima.

### 6.2 Čuvanje i rukovanje

- Čuvajte uloške i reagense testa Xpert HPV na 2 – 28 °C.
- Ne otvarajte uložak dok niste spremni provesti testiranje. Upotrijebite uloške u roku od 30 minuta nakon otvaranja poklopca uloška.
- Nemojte upotrebljavati reagense ili uloške kojima je istekao rok valjanosti.
- Nemojte upotrebljavati uložak na kojemu je došlo do curenja.

## 6.3 Potrebni materijali koji nisu isporučeni

- Uzorak vrata maternice prikupljen u PreservCyt pomoću proizvoda nalik metlici ili kombinacije endocervikalne četkice/ lopatice
- Sustav GeneXpert Dx ili GeneXpert Infinity (kataloški broj ovisi o konfiguraciji): Instrument GeneXpert, računalo, čitač crtičnih kodova, korisnički priručnik.
  - Sustav GeneXpert Dx: Verzija softvera 4.3 ili novija.
  - GeneXpert Infinity-80 i Infinity-48: Verzija softvera Xpertise 6.1 ili novija.
- Odgovarajući korisnički priručnik sustava instrumenta GeneXpert
- Pisač (ako je potreban pisač, obratite se Tehničkoj podršci društva Cepheid da biste dogovorili kupnju preporučenog pisača.)

## 7 Upozorenja i mjere opreza

### 7.1 Općenito

- Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- Patogeni organizmi, uključujući viruse hepatitisa i virusa humane imunodeficijencije (HIV) mogu biti prisutni u kliničkim uzorcima. Sa svim biološkim uzorcima, uključujući iskorištene uložke, postupajte kao da mogu prenijeti uzročnike zaraznih bolesti. Budući da često nije moguće znati koji bi biološki uzorci mogli biti zarazni, sa svim biološkim uzorcima treba postupati primjenjujući standardne mjere opreza. Smjernice za rukovanje uzorkom dostupne su u Centrima za kontrolu i prevenciju bolesti i Institutu za kliničke i laboratorijske standarde u SAD-u.<sup>6,7</sup>
- Slijedite sigurnosne procedure svoje ustanove za rad s kemikalijama i rukovanje biološkim uzorcima.
- Biološki uzorci, prijenosni pribor i iskorišteni uložci trebaju se smatrati sposobnima za prijenos uzročnika zaraznih bolesti te su potrebne standardne mjere opreza. Za pravilno odlaganje iskorištenih uložaka i neiskorištenih reagensa slijedite postupke za upravljanje otpadom svoje ustanove. Ti materijali mogu pokazivati značajke opasnog kemijskog otpada, za što su potrebni posebni nacionalni ili regionalni postupci za odlaganje. Ako nacionalni ili regionalni propisi ne pružaju jasne upute o pravilnom odlaganju, biološki uzorci i iskorišteni uložci trebaju se odložiti prema smjernicama za rukovanje i odlaganje medicinskog otpada Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO).
- Preporučuje se dobra laboratorijska praksa i promjena rukavica između rukovanja uzorcima bolesnika, radi izbjegavanja kontaminacije uzoraka.

### 7.2 Prikupljanje, transport i čuvanje uzoraka

#### • Prikupljanje uzorka

Uzorci vrata maternice prikupljeni u otopinu PreservCyt potvrđeni su za upotrebu s testom Xpert HPV. Slijedite upute proizvođača za prikupljanje uzoraka vrata maternice.

#### • Prijevoz uzorka

Uzorci vrata maternice prikupljeni u otopinu PreservCyt mogu se prevoziti na temperaturi 2 – 30 °C. Prijevoz uzoraka HPV-a mora biti sukladan s državnim, saveznim i lokalnim propisima za prijevoz etioloških agensa.<sup>8</sup>

#### • Čuvanje uzorka

Uzorci vrata maternice prikupljeni u otopinu PreservCyt mogu se čuvati na temperaturi 2 – 30 °C do šest mjeseci nakon datuma prikupljanja.

### 7.3 Test/reagens

- Nemojte zamjenjivati reagens testu Xpert HPV drugim reagensima.
- Ne otvarajte poklopac uložka testa Xpert HPV dok niste spremni dodati uzorak tijekom testiranja.
- Nemojte upotrebljavati uložak koji vam je ispao nakon što ste ga izvadili iz pakiranja.
- Nemojte tresti uložak. Ako protresete uložak nakon njegova otvaranja ili vam ispadne, možete dobiti nevažecé rezultate.
- Nemojte stavljati ID naljepnicu uzorka na poklopac uložka ili na naljepnicu s crtičnim kodom.
- Nemojte upotrebljavati uložak s oštećenom reakcijskom epruvetom.

- Svaki uložak za jednokratnu upotrebu Xpert HPV koristi se za obradu jednog testa. Nemojte ponovno upotrebljavati obrađene uloške.
- Nemojte upotrebljavati uložak koji se prevrnuo nakon dodavanja uzorka.
- Nosite čiste laboratorijske kute i rukavice. Promijenite rukavice između obrade svakog uzorka.
- U slučaju kontaminacije radnog prostora ili opreme uzorcima ili kontrolama temeljito očistite onečišćeno područje razrijeđenom otopinom kućnog izbjeljivača s klorom u omjeru 1:10, a zatim 70 %-tnim etanolom ili 70 %-tnom otopinom izopropanola. Dobro osušite radne površine brisanjem prije nastavka rada.

## 8 Kemijske opasnosti<sup>9,10</sup>

Sastojci se ne smatraju opasnim u skladu s uredbama EU-a za razvrstavanje i označavanje tvari ili smjesa ili Globalno usklađenim sustavom razvrstavanja i označavanja tvari ili smjesa.

## 9 Postupak

Prije pokretanja tih postupaka provjerite da instrument GeneXpert radi s verzijom softvera GeneXpert Dx 4.3 ili novijom ili verzijom softvera Xpertise 6.1 ili novijom.

---

**Važno** Pokrenite test u roku od 30 minuta od otvaranja poklopca uloška.

---

### 9.1 Priprema uloška

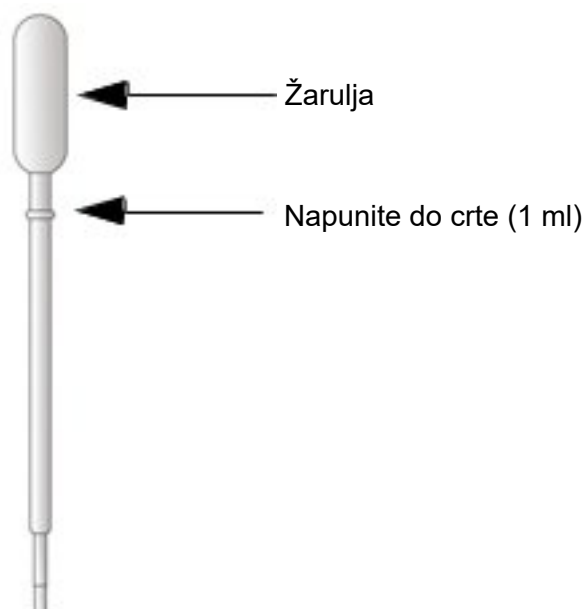
Da biste dodali uzorak u uložak Xpert HPV:

1. Nabavite sljedeće stavke:
  - Uložak Xpert HPV.
  - Prijenosnu pipetu (isporučena). Crta na pipeti označava volumen napunjenosti od 1 ml.
  - Testni uzorak koji je prikupljen i označen na odgovarajući način.
2. Provjerite ima li na ulošku testa oštećenja. Ako je oštećen, nemojte ga koristiti.
3. Otvorite poklopac uloška.
4. Promiješajte uzorak nježnim preokretanjem epruvete s uzorkom osam do deset puta ili kratkim kontinuiranim miješanjem u vrtložnoj miješalici na pola brzine u trajanju od pet sekundi.
5. Odmotajte prienosnu pipetu.
6. Otvorite poklopac bočice s uzorkom, stisnite lopticu na prienosnoj pipeti, umetnite pipetu u bočicu i pustite lopticu da biste napunili prienosnu pipetu do crte od 1 ml. Pogledajte Slika 1. Pobrinite se da je pipeta napunjena i da nema prisutnih mjehurića zraka.

---

**Važno** Nemojte dodavati previše sluzi u uložak.

---



Slika 1. Prijenosna pipeta i oznaka napunjenosti

7. Izbacite sadržaj pipete u komoru za uzorak u ulošku. Pogledajte Slika 2.



Slika 2. Slika 2. Uložak Xpert HPV (pogled odozgo)

8. Zatvorite poklopac uloška.

## 9.2 Pokretanje testa

Prije pokretanja testa pobrinite se da su datoteke definicije analize (ADF) za test Xpert HPV uvezene u softver.

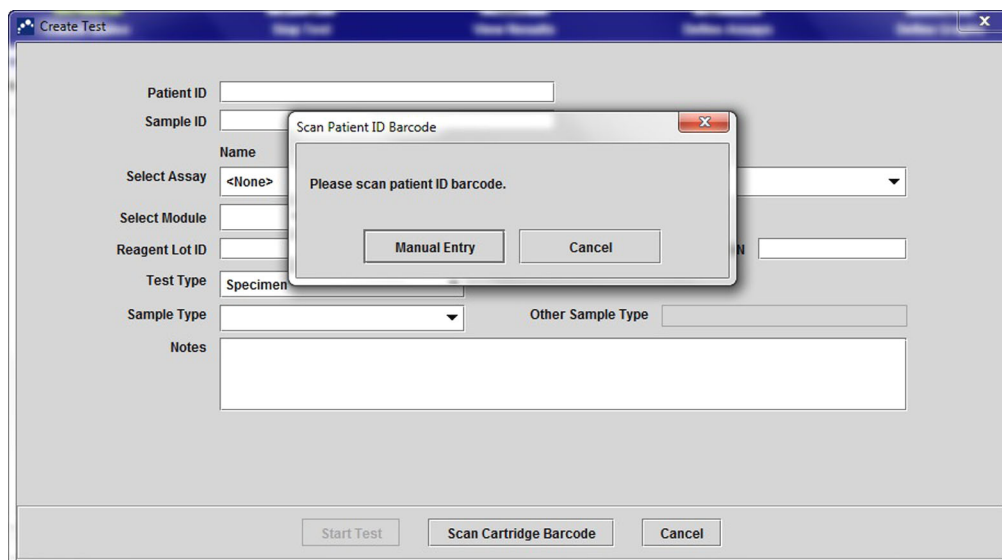
**Važno** Ovaj odsječak navodi osnovne korake provođenja testa. Detaljne upute potražite u Korisničkom priručniku sustava GeneXpert Dx ili Korisničkom priručniku sustava GeneXpert Infinity.

**Bilješka** Koraci koje je potrebno slijediti mogu se razlikovati ako je administrator sustava promijenio zadani tijek rada sustava.

Ovaj odjeljak navodi zadane korake za rad sa sustavom GeneXpert. Detaljne upute potražite u *Korisničkom priručniku sustava GeneXpert Dx* ili u *Korisničkom priručniku sustava GeneXpert Infinity*, ovisno o modelu koji se upotrebljava.

1. Uključite sustav instrumenta GeneXpert:

- Ako upotrebljavate instrument GeneXpert Dx, prvo uključite instrument, a zatim uključite računalo. Softver GeneXpert pokrenut će se automatski ili će biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu prečaca za softver GeneXpert Dx na radnoj površini sustava Windows®.
- ili
- Ako upotrebljavate instrument GeneXpert Infinity, uključite ga. Softver GeneXpert pokrenut će se automatski ili će biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu prečaca za softver Xpertise na radnoj površini sustava Windows.
2. Prijavite se u softver sustava instrumenta GeneXpert svojim korisničkim imenom i lozinkom.
  3. U prozoru sustava GeneXpert kliknite **Izradi test (Create test)** (GeneXpert Dx) ili kliknite **Nalozi (Orders) i Izdaj nalog za test (Order test)** (Infinity). Pojavljuje se prozor Izradi test (Create Test). Pogledajte Slika 3.



**Slika 3. Prozor Izradi test (Create Test) u sustavu GeneXpert Dx**

4. Očitajte ili upišite ID bolesnika (Patient ID) (neobavezno). Ako upisujete ID bolesnika (Patient ID), pripazite da ga točno upišete. ID bolesnika povezan je s rezultatom testa i prikazuje se u prozoru Prikaz rezultata (View Results).
5. Očitajte ili upišite ID uzorka. Ako upisujete ID uzorka (Sample ID), pripazite da ga točno upišete. ID uzorka povezan je s rezultatom testa i prikazuje se u prozoru Prikaz rezultata (View Results) te u svim izvješćima. Pojavljuje se dijaloški okvir Očitajte uložak (Scan Cartridge).
6. Očitajte crtični kod na ulošku Xpert HPV. Pojavljuje se prozor Izradi test (Create Test). Pomoću informacija na crtičnom kodu softver će automatski ispuniti okvire za sljedeća polja: Odaberi test (Select Assay), ID serije reagensa (Reagent Lot ID), Serijski broj uložka (Cartridge SN) i Rok valjanosti (Expiration Date).

#### **Bilješka**

Ako se crtični kod na ulošku Xpert HPV ne može očitati, tada ponovite test s novim uloškom prateći postupak u Odjeljak 14. Postupak ponovnog testiranja.



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

**Slika 4. Prozor Izradi test (Create Test) u softveru GeneXpert Dx s padajućim izbornikom Odaberi test (Select Assay)**

7. U padajućem izborniku **Odaberi test (Select Assay)** (pogledajte Slika 4) odaberite odgovarajuću datoteku definicije analize (ADF) za naloženi test na HPV.

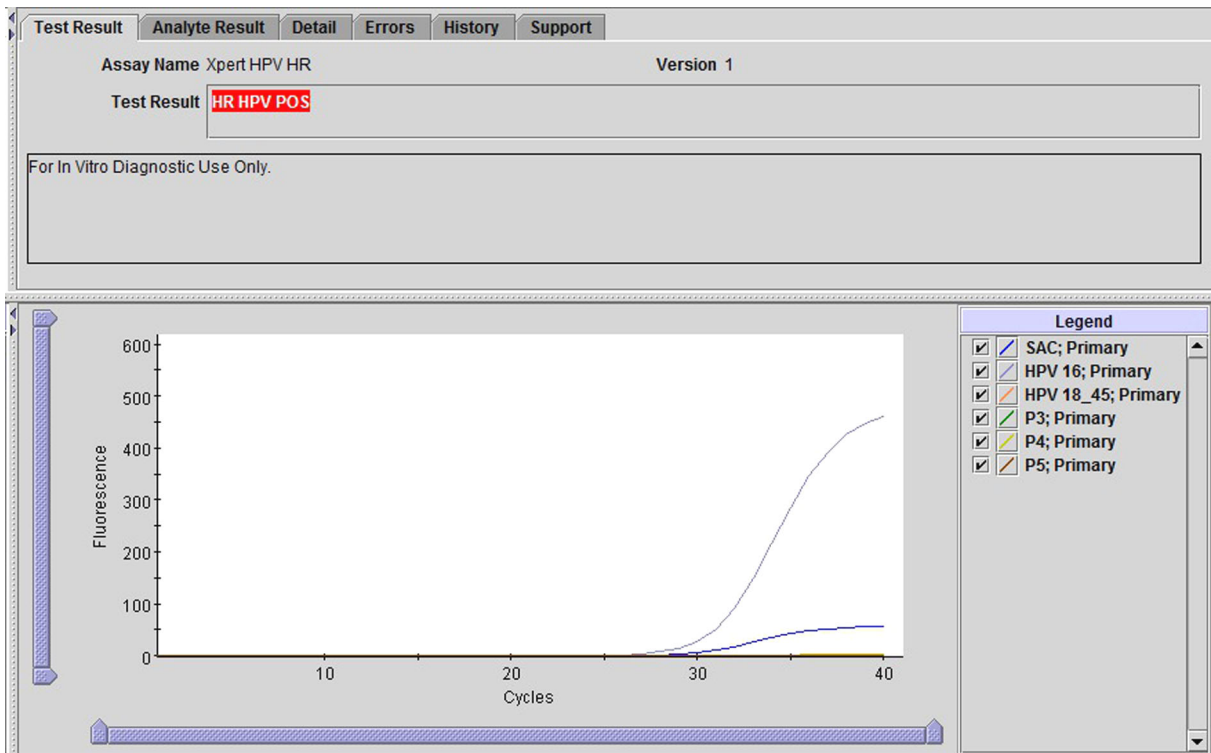
Test Xpert HPV može se konfigurirati na zadane postavke na bilo koju od tri ADF-a prema nahodjenju laboratorija. Zahtjevi liječnika za refleksnom genotipizacijom HPV-a 16 ili HPV-a 18/45 mogu se naložiti pod opcijom Test specifičnog genotipa HPV-a ili, tamo gdje je to indicirano, pokrenuti u sklopu cjelokupnog testa visokog rizika i genotipa.

- Samo test na HPV visokog rizika: Odabrani **Xpert HPV HR** prijavljuje pozitivan ili negativan ukupni rezultat za prisutnost bilo kojeg od 14 otkrivenih HPV tipova visokog rizika. Slika 5 prikazuje primjer.
- Test genotipizacije HPV-a 16, 18/45: Odabrani **Xpert HPV 16\_18-45** prijavljuje pozitivan ili negativan rezultat za:
  - HPV 16 te za
  - genotip za HPV 18 ili HPV 45.

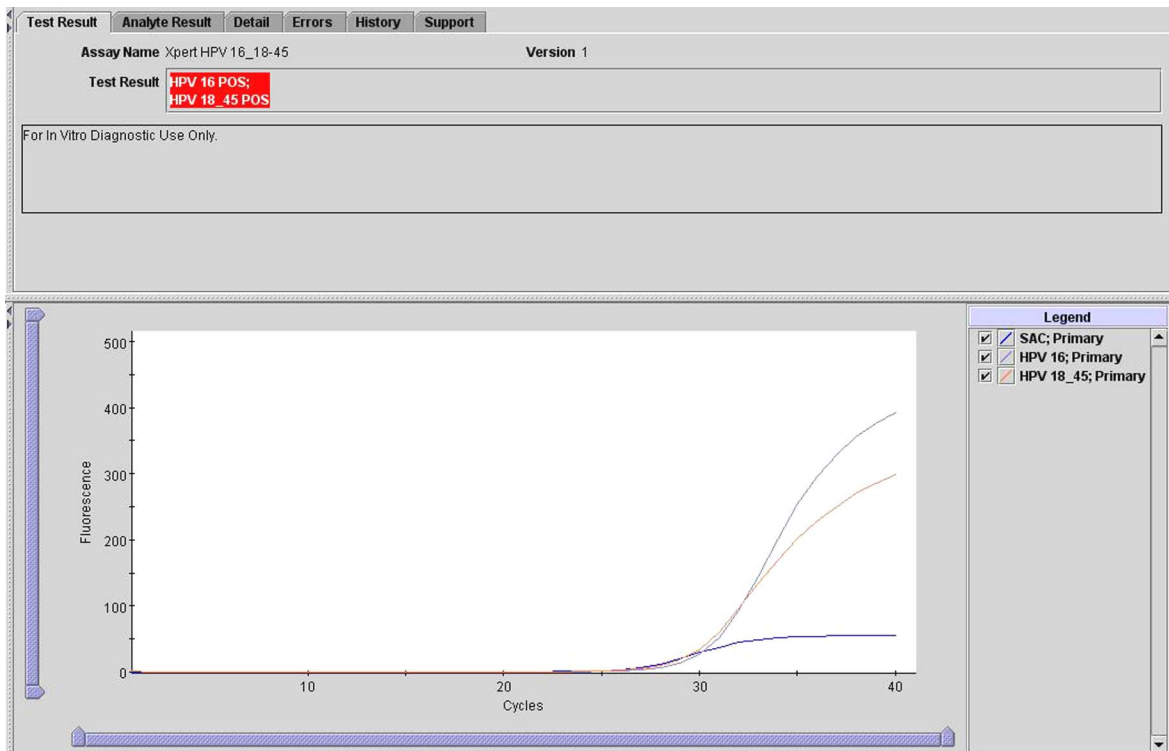
Specifični rezultati svih ostalih tipova HPV-a nisu prikupljeni niti prikazani. Slika 6 prikazuje primjer.

- Test na HPV kombiniranog visokog rizika i genotipa HPV-a: Odabrani **Xpert HPV HR\_16\_18-45** prijavljuje pozitivan ili negativan rezultat za HPV 16, za HPV 18/45 i za prisutnost bilo kojeg od preostalih 11 ostalih tipova visokog rizika kao „Ostali HPV visokog rizika.” Slika 7 prikazuje primjer.

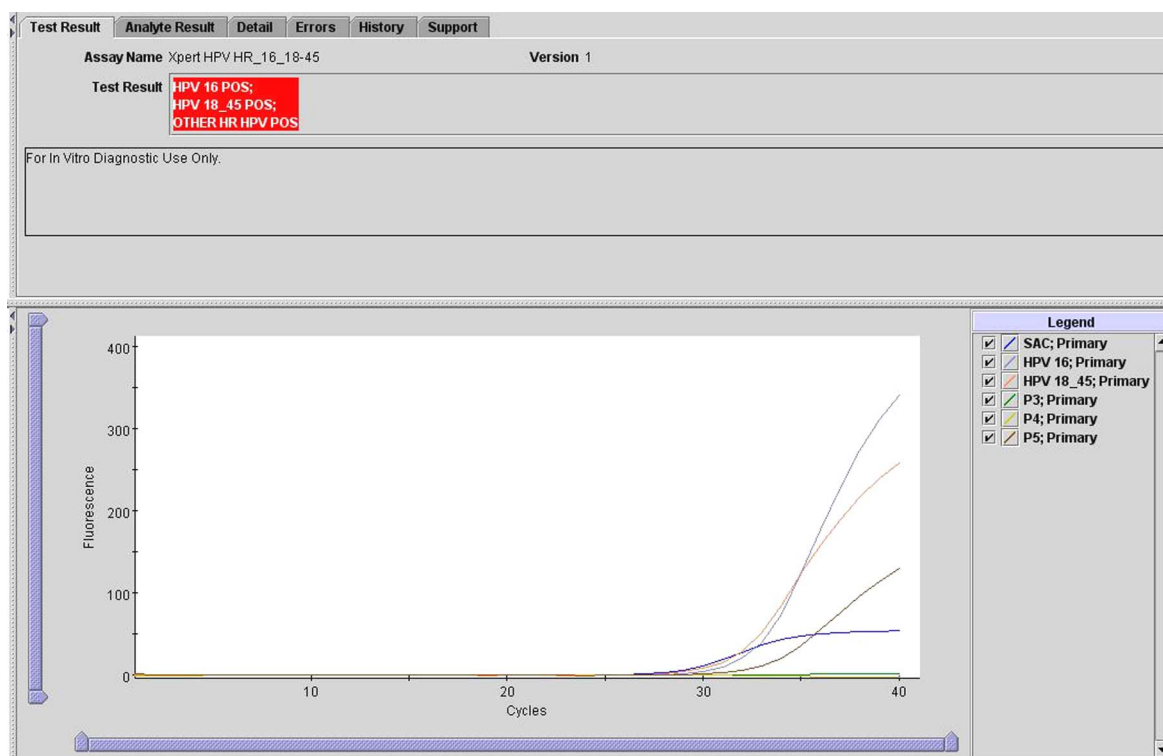
**Bilješka** U ovom će se koraku, nakon pokretanja testa, prikupiti samo rezultat testa za odabrani test. Neprikupljene podatke nije moguće vratiti radi ponovne upotrebe.



Slika 5. HPV HR Pozitivan



Slika 6. HPV 16\_18-45 Pozitivan



**Slika 7. HPV HR\_16\_18-45 Pozitivan**

8. Kliknite **Pokreni test (Start test)** (GeneXpert Dx) ili **Pošalji (Submit)** (Infinity). Ako se to od Vas zatraži, unesite svoju lozinku.
  9. Za sustav GeneXpert Infinity stavite uložak na pokretnu traku. Uložak će se automatski napuniti, test će se pokrenuti, a iskorišteni uložak premjestiti u spremnik za otpad.
- ili

Za instrument GeneXpert Dx:

- a. Otvorite vrata modula instrumenta dok trepti zeleno svjetlo i postavite uložak.
- b. Zatvorite vrata. Test se pokreće, a zeleno svjetlo prestaje treperiti. Kad test završi, svjetlo se gasi.
- c. Prije nego što otvorite vrata modula i izvadite uložak, pričekajte da sustav otključa vrata.
- d. Iskorištene uloške treba odložiti u odgovarajuće spremnike za otpad od uzoraka u skladu sa standardnim praksama vaše ustanove.

**Bilješka** Vrijeme potrebno za dobivanje rezultata iznosi otprilike 60 minuta.

## 10 Prikaz i ispis rezultata

Detaljnije upute o prikazu i ispisu rezultata potražite u *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Dx* ili *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Infinity*.

## 11 Kontrola kvalitete

Svaki test uključuje kontrolu provjere sonde (PCC) i kontrolu prikladnosti uzorka (SAC).

- **Kontrola provjere sonde (PCC):** Prije početka reakcije PCR-a instrument GeneXpert mjeri fluorescentni signal iz sonde s ciljem praćenja rehidracije kuglica, punjenja reakcijske epruvete, cjelovitosti sonde i stabilnosti boje. PCC zadovoljava ako ispunjava potvrđene kriterije za prihvaćanje.
- **Kontrola prikladnosti uzorka (SAC):** SAC reagensi otkrivaju prisutnost jedne kopije ljudskog gena prisutne u jednoj kopiji po stanici i prate sadrži li uzorak ljudski DNK.
- **Vanjske kontrole:** vanjske kontrole mogu se upotrebljavati u skladu s lokalnim, državnim i saveznim organizacijama za akreditaciju, prema potrebi.

## 12 Tumačenje rezultata

Sustav instrumenta GeneXpert tumači rezultate na temelju izmjerenih fluorescentnih signala i ugrađenih algoritama za izračun te se ti rezultati prikazuju u kartici Rezultat testa (Test Result) u prozoru Prikaz rezultata (View Results). Test Xpert HPV daje rezultate testa za HPV ciljeve prema rezultatima i tumačenjima koje prikazuje Tablica 1.

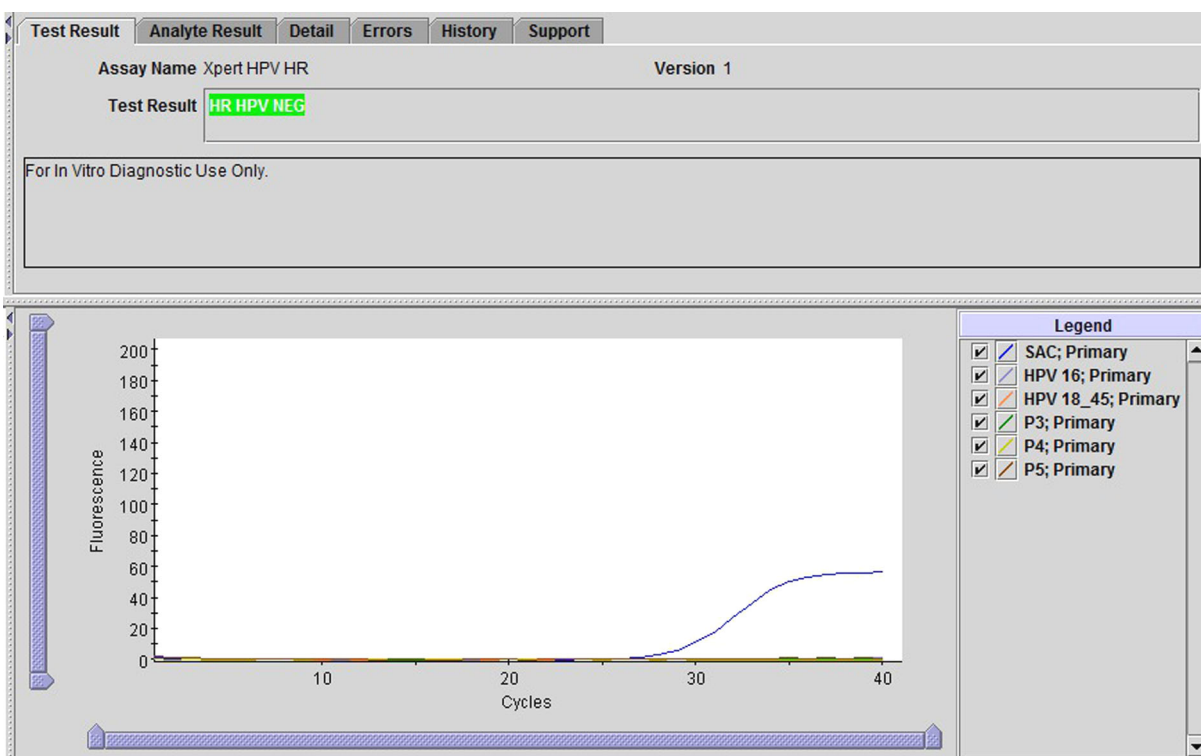
**Bilješka** Nakon pokretanja testa prikupit će se samo rezultati testa za odabrani test.

**Tablica 1. Rezultati i tumačenje testa Xpert HPV**

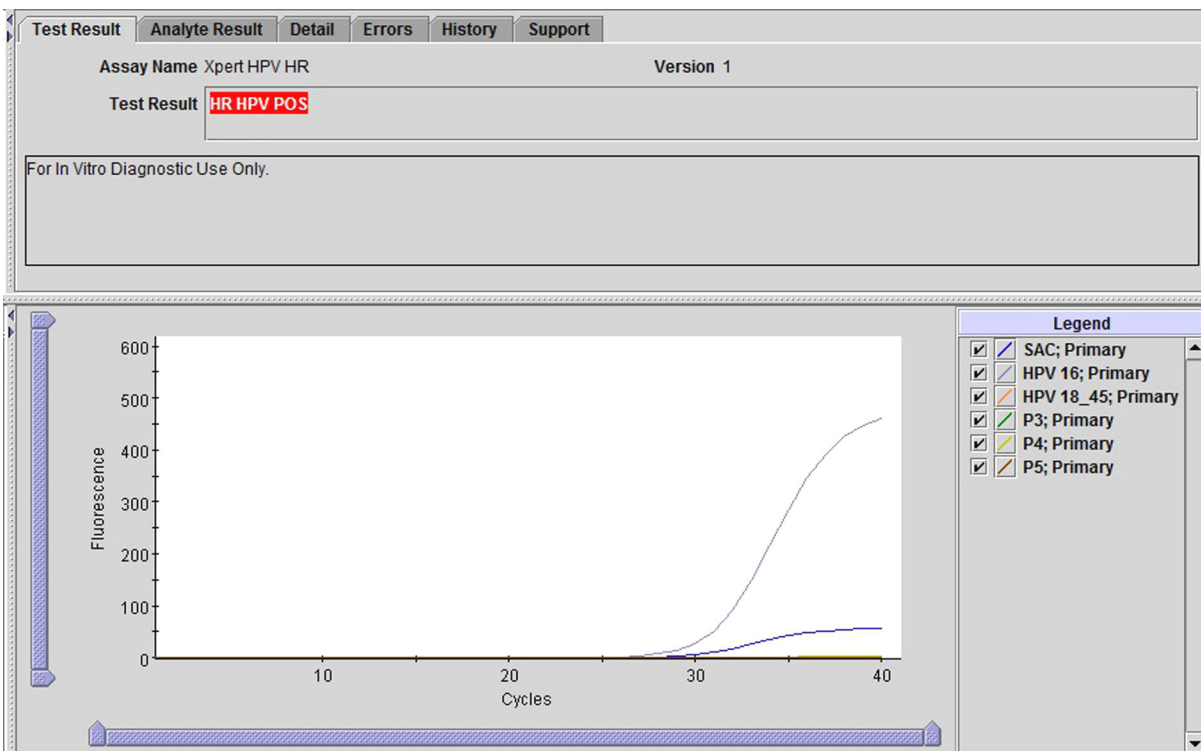
Rezultat	Tumačenje
<b>HR HPV POZ</b> Pogledajte Slika 9.	DNK za HPV visokog rizika otkriven je kao pozitivan. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciljni DNK za HPV visokog rizika ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga.</li> <li>• SAC: Nije primjenjivo. SAC se zanemaruje jer ciljna amplifikacija za HPV može biti konkurentna toj kontroli.</li> <li>• PCC: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.</li> </ul>
<b>HPV 16 POZ</b> Pogledajte Slika 11, Slika 13 i Slika 16.	DNK za HPV 16 otkriven je kao pozitivan. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciljni DNK za HPV 16 ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga.</li> <li>• SAC: Nije primjenjivo. SAC se zanemaruje jer ciljna amplifikacija za HPV može biti konkurentna toj kontroli.</li> <li>• PCC: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.</li> </ul>
<b>HPV 18_45 POZ</b> Pogledajte Slika 14 i Slika 16.	DNK za HPV 18_45 otkriven je kao pozitivan. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciljni DNK za HPV 18/45 ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga.</li> <li>• SAC: Nije primjenjivo. SAC se zanemaruje jer ciljna amplifikacija za HPV može biti konkurentna toj kontroli.</li> <li>• PCC: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.</li> </ul>
<b>OSTALI HR HPV POZ</b> Pogledajte Slika 15 i Slika 16.	Ostali DNK za HPV visokog rizika otkriven je kao pozitivan. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciljni ostali DNK za HPV visokog rizika ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga.</li> <li>• SAC: Nije primjenjivo. SAC se zanemaruje jer ciljna amplifikacija za ostali HPV visokog rizika može biti konkurentna toj kontroli.</li> <li>• PCC: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.</li> </ul>
<b>HR HPV NEG</b> Pogledajte Slika 8.	DNK za HPV visokog rizika ispod je granice otkrivanja. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciljni DNK za HPV visokog rizika ima Ct koji nije unutar valjanog raspona i/ili krajnju točku fluorescencije ispod postavke praga.</li> <li>• SAC: ZADOVOLJAVA (PASS); amplifikacija PCR-a za ciljni SAC daje Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga.</li> <li>• PCC: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.</li> </ul>

Rezultat	Tumačenje
<b>HPV 16 NEG</b> Pogledajte Slika 10, Slika 12, Slika 14 i Slika 15.	DNK za HPV 16 ispod je granice otkrivanja. <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ciljni DNK za HPV 16 ima Ct koji nije unutar valjanog raspona i/ili krajnju točku fluorescencije ispod postavke praga.</li> <li>● SAC: ZADOVOLJAVA (PASS); amplifikacija PCR-a za ciljni SAC daje Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga.</li> <li>● PCC: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.</li> </ul>
<b>HPV 18_45 NEG</b> Pogledajte Slika 10, Slika 11, Slika 12, Slika 13 i Slika 15.	DNK za HPV 18-45 ispod je granice otkrivanja. <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ciljni DNK za HPV 18/45 ima Ct koji nije unutar valjanog raspona i/ili krajnju točku fluorescencije ispod postavke praga.</li> <li>● SAC: ZADOVOLJAVA (PASS); amplifikacija PCR-a za ciljni SAC daje Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga.</li> <li>● PCC: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.</li> </ul>
<b>OSTALI HR HPV NEG</b> Pogledajte Slika 12, Slika 13 i Slika 14.	Ostali DNK za HPV visokog rizika ispod je granice otkrivanja. <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ciljni DNK za ostali HPV visokog rizika ima Ct koji nije unutar valjanog raspona i/ili krajnju točku fluorescencije ispod postavke praga.</li> <li>● SAC: ZADOVOLJAVA (PASS); amplifikacija PCR-a za ciljni SAC daje Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga.</li> <li>● PCC: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.</li> </ul>
<b>NEVAŽEĆI (INVALID)</b> Pogledajte Slika 17.	Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljnog DNK za HPV. Ponovite test prema uputama koje navodi Odjeljak 14. Postupak ponovnog testiranja. <ul style="list-style-type: none"> <li>● SAC: NEUSPJEŠAN (FAIL); Ct za SAC nije unutar valjanog raspona i/ili je krajnja točka fluorescencije ispod postavke praga.</li> <li>● PCC: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.</li> </ul>
<b>POGREŠKA (ERROR)</b>	Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljnog DNK za HPV. Ponovite test prema uputama koje navodi Odjeljak 14. Postupak ponovnog testiranja. <ul style="list-style-type: none"> <li>● SAC: NEMA REZULTATA (NO RESULT)</li> <li>● PCC: NEUSPJEŠNA* (FAIL); svi ili jedan rezultat provjere sonde nije uspio.</li> </ul> <p>* Ako je provjera sonde zadovoljila, pogrešku je uzrokovalo ograničenje maksimalnog tlaka koje je premašilo prihvatljivi raspon ili kvar komponente sustava.</p>
<b>NEMA REZULTATA (NO RESULT)</b>	Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljnog DNK za HPV. Ponovite test prema uputama koje navodi Odjeljak 14. Postupak ponovnog testiranja. Poruka <b>NEMA REZULTATA (NO RESULT)</b> označava da je prikupljeno nedovoljno podataka. Na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku ili je došlo do nestanka napajanja. <ul style="list-style-type: none"> <li>● HPV: NEMA REZULTATA (NO RESULT)</li> <li>● SAC: NEMA REZULTATA (NO RESULT)</li> <li>● PCC: NP (nije primjenjivo) (NA (not applicable))</li> </ul>

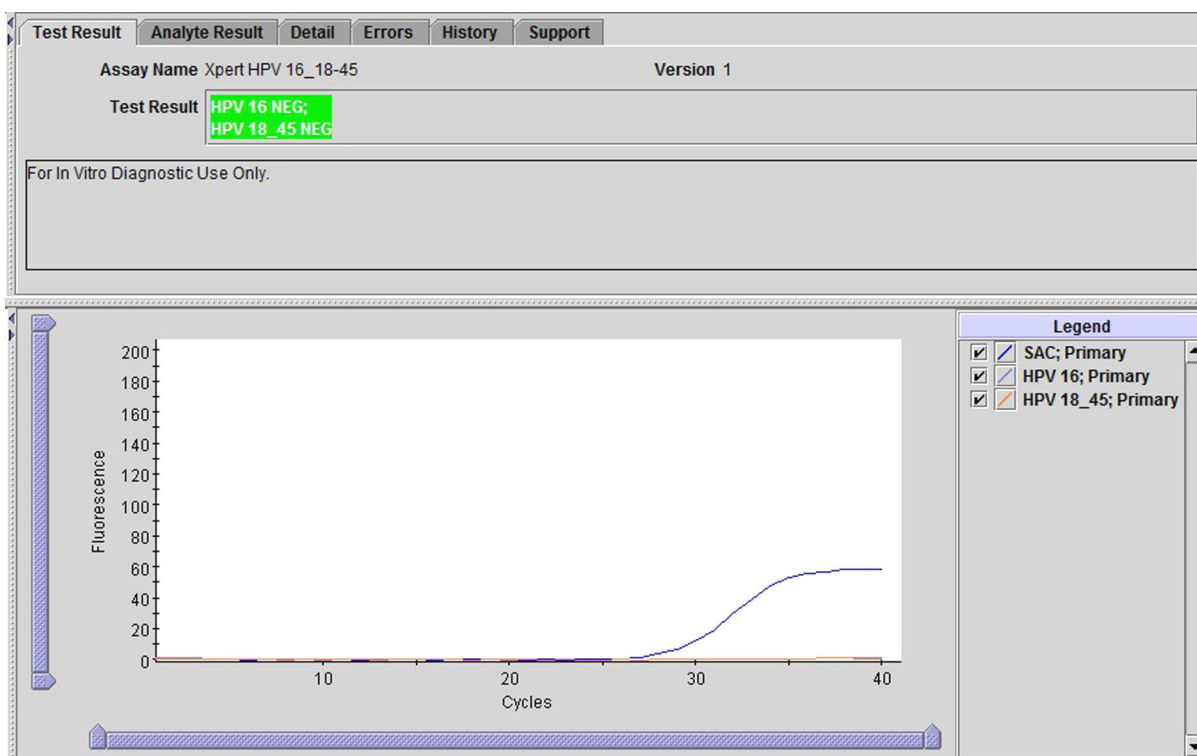
**Bilješka** Zasloni prikazani u ovom odjeljku odražavaju primjere primjenom tri testa. Slika 8 i Slika 9 upotrebljavaju test Xpert HPV HR, Slika 10 i Slika 11 upotrebljavaju test Xpert HPV 16\_18-45, a Slika 12 do Slika 14 upotrebljavaju test Xpert HPV HR\_16\_18-45 iz padajućeg izbornika. (Pogledajte Odjeljak 9.2. Pokretanje testa i padajući izbornik prikazan u Slika 4).



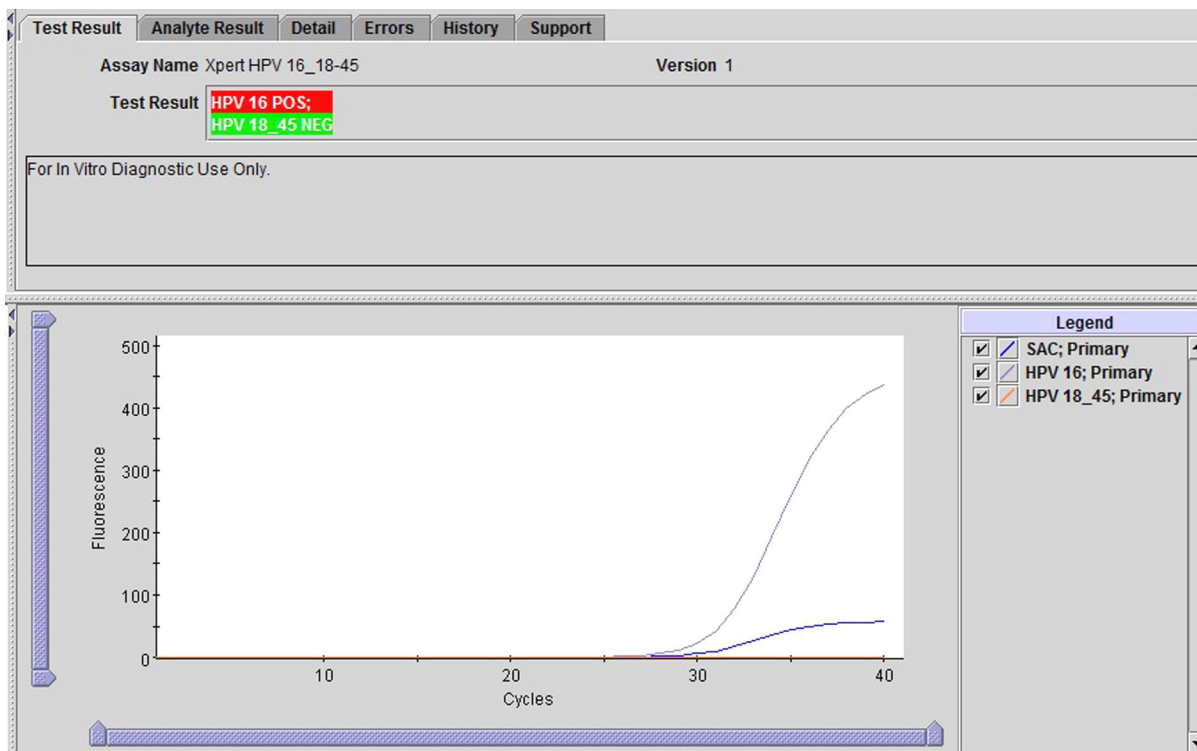
Slika 8. HPV visokog rizika negativan (rezultat upotrebom testa Xpert HPV HR)



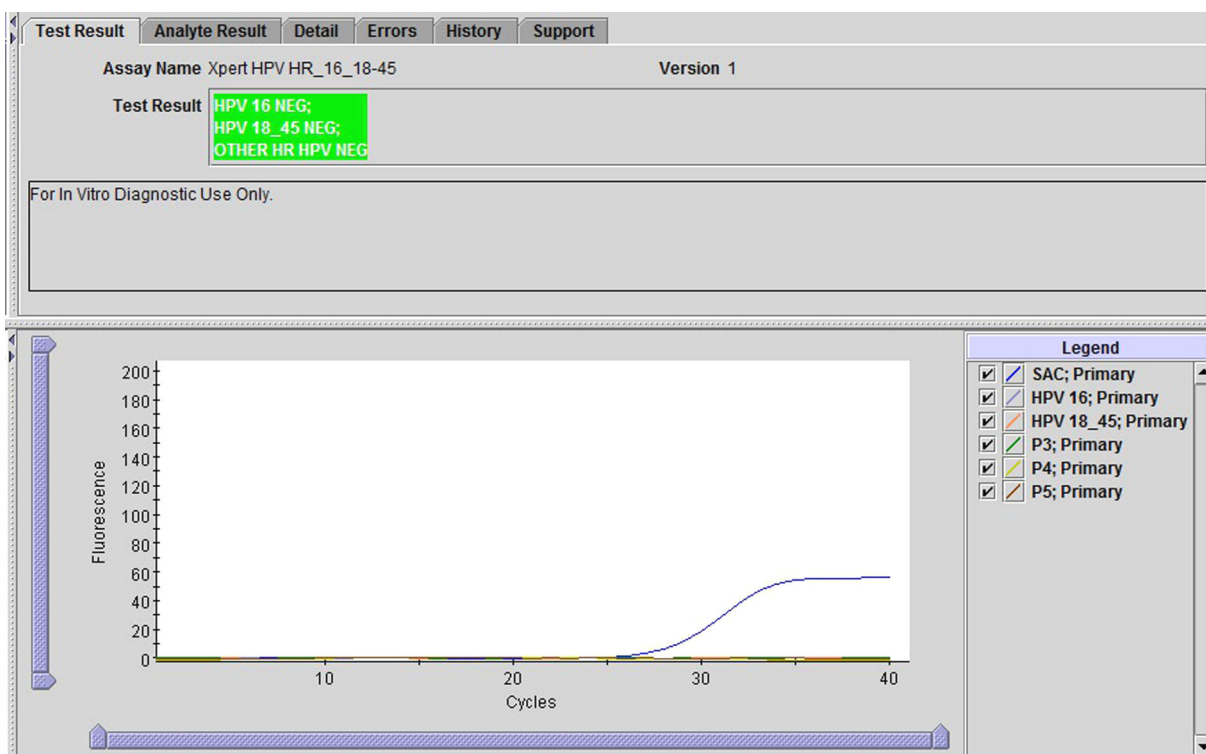
Slika 9. HPV visokog rizika pozitivan (rezultat upotrebom testa Xpert HPV HR)



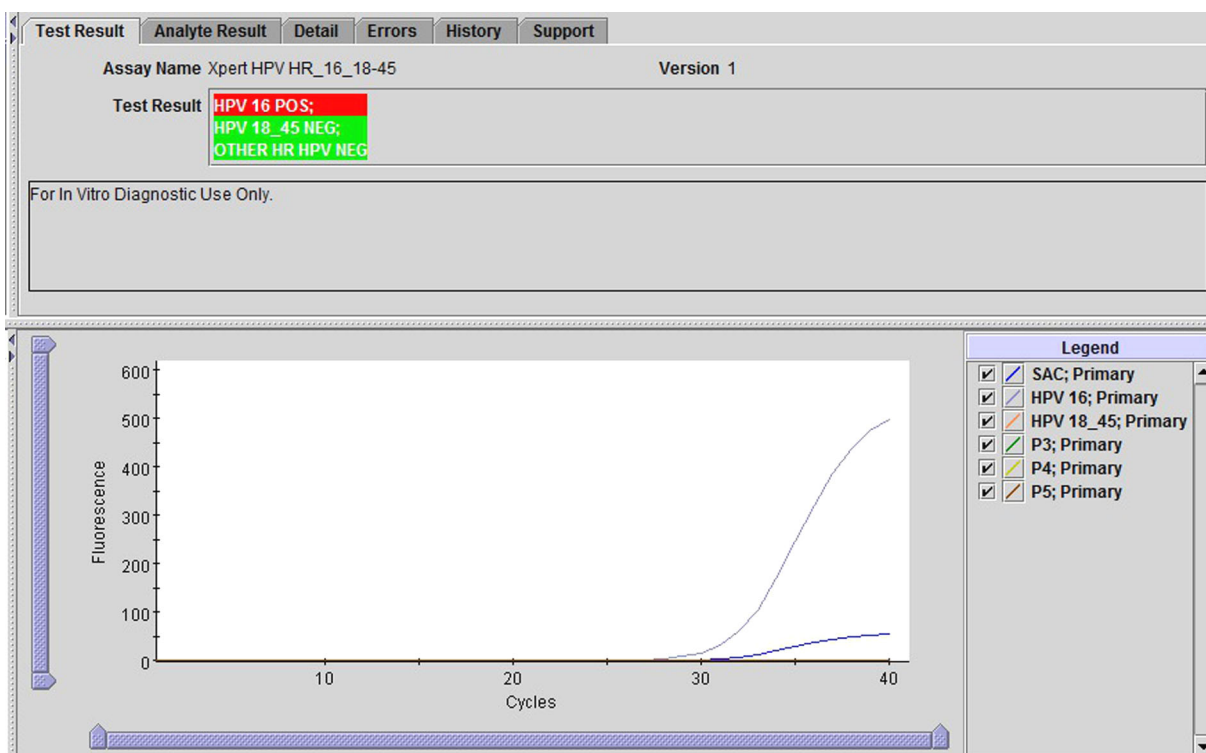
Slika 10. HPV 16 negativan; HPV 18-45 negativan (rezultat upotrebom testa Xpert HPV 16\_18-45)



Slika 11. HPV 16 pozitivan; HPV 18-45 negativan (rezultat upotrebom testa Xpert HPV 16\_18-45)

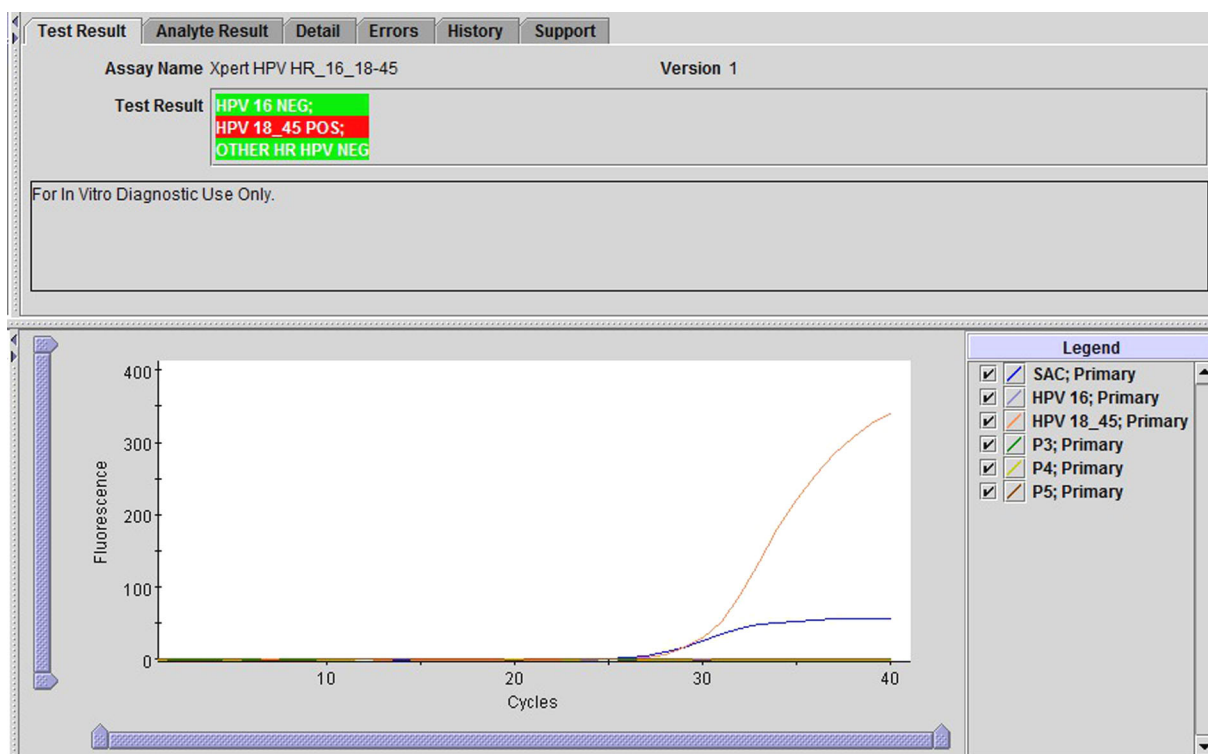


Slika 12. HPV 16 negativan; HPV 18-45 negativan; ostali HPV visokog rizika negativan (rezultat upotrebom testa Xpert HPV HR\_16\_18-45)

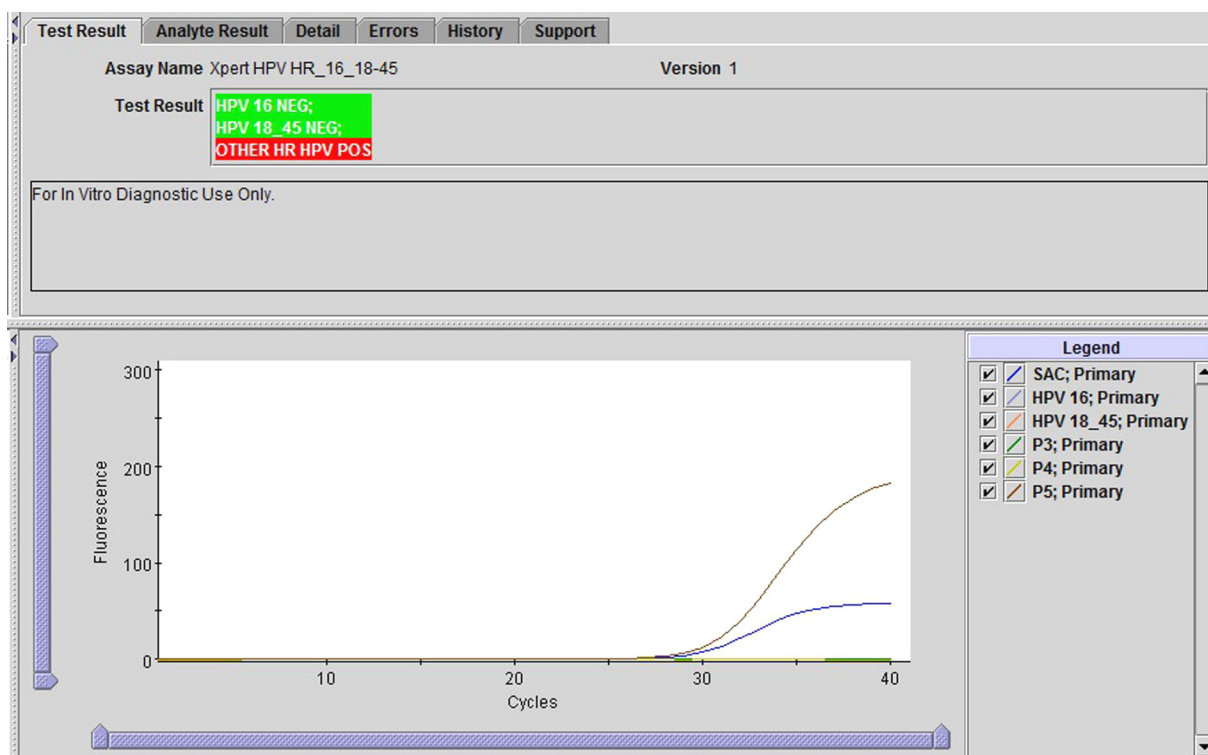


Slika 13. HPV 16 pozitivan; HPV 18-45 negativan; ostali HPV visokog rizika negativan (rezultat upotrebom testa Xpert HPV HR\_16\_18-45)

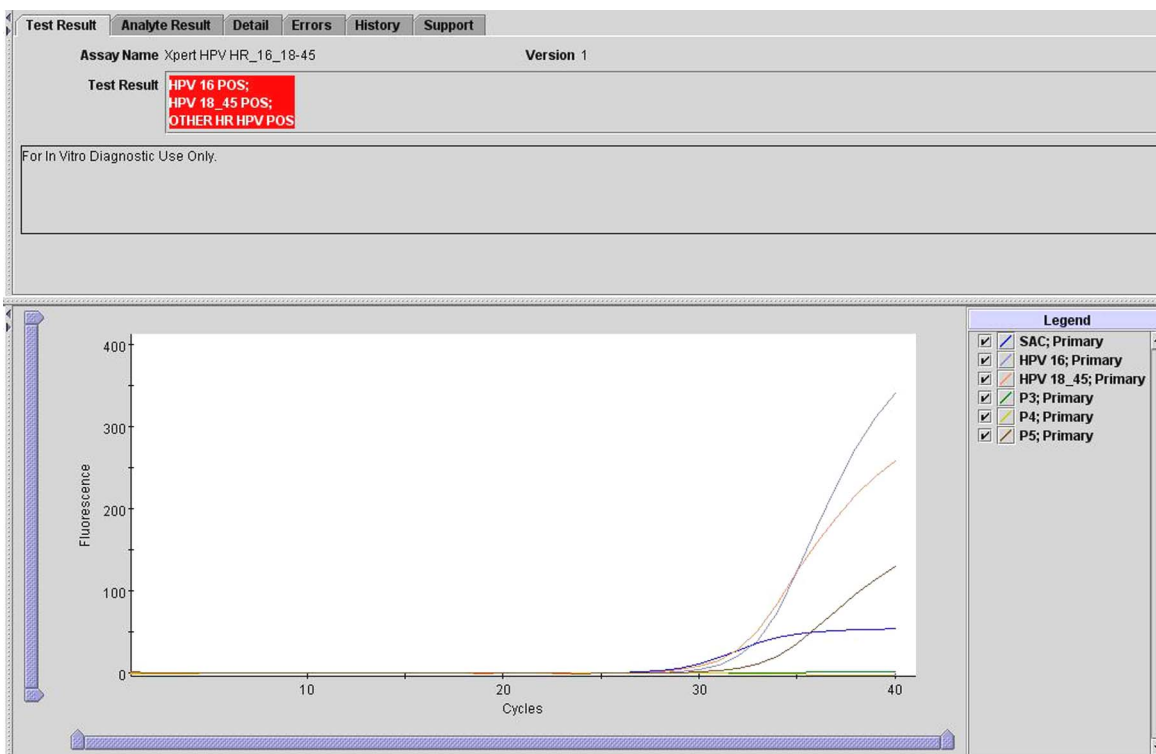




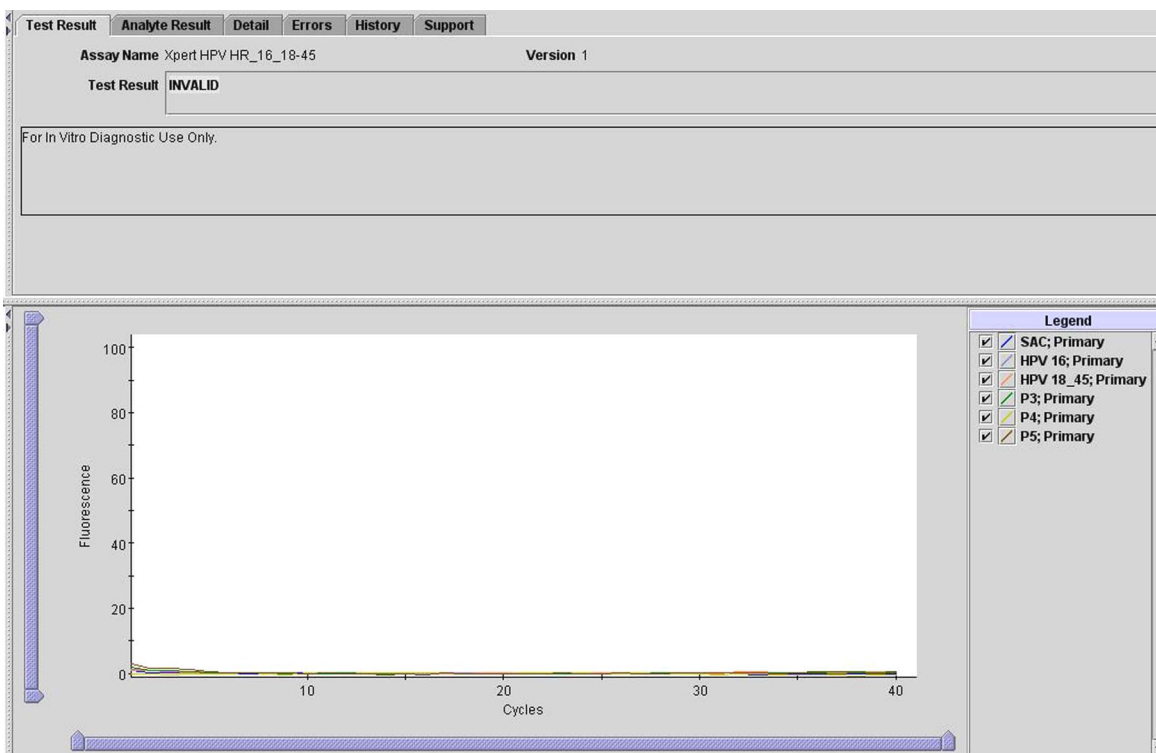
Slika 14. HPV 16 negativan; HPV 18-45 pozitivan; ostali HPV visokog rizika negativan (rezultat upotrebom testa Xpert HPV HR\_16\_18-45)



Slika 15. HPV 16 negativan; HPV 18-45 negativan; ostali HPV visokog rizika pozitivan (rezultat upotrebom testa Xpert HPV HR\_16\_18-45)



Slika 16. HPV 16 pozitivan, HPV18-45 pozitivan; ostali HPV visokog rizika pozitivan (rezultat upotrebom testa Xpert HPV HR\_16\_18-45)



Slika 17. HPV HR\_16\_18-45 nevažeci (rezultat upotrebom testa Xpert HPV HR\_16\_18-45)

## 13 Razlozi za ponavljanje testa

U slučaju javljanja nekih od rezultata testa navedenih u nastavku ponovite test prema uputama u Odjeljak 14. Postupak ponovnog testiranja.

- **NEVAŽEĆI (INVALID)** rezultat ukazuje na to da SAC nije uspio, uzorak nije ispravno obrađen, PCR je bio spriječen ili je uzorak bio neodgovarajući.
- Rezultat **POGREŠKA (ERROR)** ukazuje na to da je test prekinut, vjerojatno zato što je reakcijska epruveta bila pogrešno napunjena, uočen je problem s cjelovitošću sonde, premašeno je ograničenje tlaka, provjera sonde nije uspjela ili je otkrivena pogreška u položaju ventila.
- Poruka **NEMA REZULTATA (NO RESULT)** ukazuje na to da je prikupljeno nedovoljno podataka. Na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku ili je došlo do nestanka napajanja.

## 14 Postupak ponovnog testiranja

- Ponovite test s novim uloškom (nemojte ponovno upotrebljavati uložak). Pogledajte Odjeljak 9. Postupak.
- Uzmite preostali uzorak.
- Ako volumen preostalog uzorka nije dovoljan ili ako ponovljeni test nastavlja javljati poruku **NEVAŽEĆI (INVALID)**, **POGREŠKA (ERROR)** ili **NEMA REZULTATA (NO RESULT)**, prikupite novi uzorak i ponovite test s novim uloškom.

## 15 Ograničenja

- Budući da otkrivanje HPV-a ovisi o količini DNK prisutnog u uzorku, pouzdani rezultati ovise o ispravnom prikupljanju uzorka, rukovanju uzorkom i njegovoj pohrani.
- Test Xpert HPV potvrđen je samo s uzorcima vrata maternice prikupljenima u otopini PreservCyt pomoću uređaja nalik metlici ili kombinacije endocervikalne četkice/lopatice.
- Pogrešni rezultati testa mogu se javiti zbog neodgovarajućeg prikupljanja uzorka, tehničke pogreške, miješanja uzoraka ili zbog toga što je broj kopija DNK za HPV ispod granice otkrivanja testa.
- Test Xpert HPV potvrđen je pomoću procedura isporučenih samo u ovoj uputi. Izmjena tih procedura može izmijeniti učinak testa.
- Interferencija testa može se uočiti u prisutnosti: pune krvi ( $\geq 0,25$  % v/v), mononuklearnih stanica periferne krvi (PBMC) ( $\geq 1 \times 10^6$  stanica/ml), gljivice *Candida albicans* ( $\geq 1 \times 10^8$  stanica/ml), kreme protiv svrbeža Vagisil ( $\geq 0,25$  % w/v) ili gela za ovlaživanje Vagi Gard ( $\geq 0,5$  % w/v).
- Prisutnost gustih vaginalnih krema ( $> 0,25$  % w/v) u uzorku može dovesti do prekida tlaka.
- Nisu utvrđeni učinci ostalih potencijalnih varijabli kao što je vaginalni iscedak, upotreba tampona, ispiranje i varijable prikupljanja uzorka.
- Test Xpert HPV daje kvalitativne rezultate. Ne može se pronaći veza između veličine Ct vrijednosti i broja stanica u zaraženom uzorku.
- Učinkovitost testa Xpert HPV nije procijenjena u bolesnika mlađih od 18 godina.
- Učinkovitost testa Xpert HPV nije procijenjena u žena s povijesti histerektomije.
- Test Xpert HPV nije potvrđen za upotrebu s uzorcima vaginalnog brisa koje je prikupio liječnik ili bolesnik.
- Test Xpert HPV nije procijenjen u bolesnika koji se trenutačno liječe antimikrobnim sredstvima za infekcije kao što su klamidija ili gonoreja.
- Kao i kod većine dijagnostičkih testova, rezultate testa Xpert HPV treba tumačiti zajedno s drugim laboratorijskim i kliničkim podacima dostupnima liječniku.
- Učinkovitost testa Xpert HPV nije procijenjena kod pojedinaca cijepljenih protiv HPV-a.
- Test Xpert HPV nije procijenjen u slučajevima sumnje u spolno zlostavljanje.
- Prevalencija infekcije HPV-om u nekoj populaciji može utjecati na učinkovitost.
- Uzorci koji sadrže manje od 1 ml otopine PreservCyt smatraju se neodgovarajućima za test Xpert HPV.
- Učinkovitost testa Xpert HPV nije procijenjena u uzorcima vrata maternice koji su prethodno obrađeni radi citološkog pregleda pomoću uređaja za obradu koji nije ThinPrep 2000 Processor.
- Negativan rezultat testa Xpert HPV ne isključuje mogućnost citoloških abnormalnosti ili budućeg ili podležećeg stanja CIN2, CIN3 ili raka.
- Test Xpert HPV otkriva E6/E7 virusni DNK HPV tipova visokog rizika 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68. Ovaj test ne otkriva E6/E7 DNK HPV tipova niskog rizika (npr., 6, 11, 42, 43, 44) budući da ne postoji klinička korist od procjene prisutnosti tipova HPV-a niskog rizika u kontekstu probira na rak vrata maternice.

- Otkrivanje DNK HPV-a visokog rizika ovisi o broju kopija prisutnih u uzorku i na njega mogu utjecati metode prikupljanja uzorka, faktori kod bolesnika, faza infekcije i prisutnost ometajućih tvari.
- Upotreba ovog proizvoda mora biti ograničena na osoblje obučeno o upotrebi testa Xpert HPV.
- Kod ovog testa mogu se javiti lažno pozitivni ili lažno negativni rezultati.
- Mutacije ili polimorfizmi u regijama vezivanja početnice ili sonde mogu utjecati na otkrivanje ciljnih tipova HPV-a te dovesti do lažno negativnog rezultata.

## 16 Klinička učinkovitost

Karakteristike kliničke učinkovitosti testa Xpert HPV procijenjene su u dvofaznom, multicentričnom [sedam lokacija u SAD-u], prospektivnom ispitivanju koje je uključivalo žene svih dobnih skupina koje su upućene na kolposkopski pregled na temelju jednog ili više prijašnjih neuobičajenih rezultata papa testa u kombinaciji s pozitivnim rezultatom testa na HPV visokog rizika ili drugom kliničkom sumnjom u rak vrata maternice. Dva uzorka ThinPrep (uzorak A i uzorak B) prikupljeni su od svake ispitanice tijekom kolposkopije kao podrška citološkom pregledu i usporednom testiranju testom Xpert HPV i dva testa na HPV visokog rizika koja je odobrila američka Agencija za hranu i lijekove. Analize tim usporednim metodama provedene su prema odgovarajućim uputama za in vitro dijagnostički proizvod (US-IVD) u SAD-u. Uzorak A obrađen je za citološki pregled nakon analize testom Xpert HPV. Uzorak B sačuvan je za analizu na HPV usporednim testovima na HPV i testom Xpert HPV. Oba uzorka prikupljena su pomoću kombinacije endocervikalne četkice/lopatice prema uputi za proizvod ThinPrep. Od svake ispitanice prikupljene su najmanje dvije biopsije vrata maternice kliještima, kao i endocervikalna kiretaža za nezadovoljavajuće kolposkopske procjene u kojima je bila prisutna loša vizualizacija skvamokolumnarnog spoja. Patološki pregled biopsije i uzoraka endocervikalne kiretaže (ECC-a) prvo je proveden lokalno radi standardnog liječenja/postupanja s bolesnicom, a zatim retrospektivno, na slijepi način, pomoću panela od tri stručna patološka pregleda kako bi se odredio konsenzus konačnog statusa bolesti vrata maternice. Prva faza upisivanja uključivala je 144 ispitanika (dobnog raspona: 20 – 70 godina) s 31 slučajem  $\geq$  CIN2. Podaci iz prve faze upotrijebljeni su za procjenu skupa kliničkih graničnih vrijednosti za test u odnosu na krajnje točke bolesti  $\geq$  CIN2 i  $\geq$  CIN3 pomoću pristupa operativnih karakteristika primatelja (ROC). Druga faza upisivanja uključivala je 564 ispitanika (dobnog raspona: 18 – 75 godina) sa 111 slučajeva  $\geq$  CIN2. Podaci iz druge faze upotrijebljeni su za ponovno definiranje kliničkih graničnih vrijednosti u odnosu na krajnje točke bolesti  $\geq$  CIN2 i  $\geq$  CIN3 pomoću pristupa ROC. Retrospektivno, analiza homogenosti provedena je da bi se potvrdila mogućnost stavljanja rezultata iz prve i druge faze u skupine; u višestrukim parametrima populacije i uzoraka, rezultate je moguće staviti u skupine.

Klinička osjetljivost i specifičnost testa Xpert HPV, usporedna metoda 1 i usporedna metoda 2 u skupu podataka druge faze u odnosu na status bolesti  $\geq$  CIN2 sažete su u Tablica 2.

Tablica 2. Klinička učinkovitost u odnosu na status bolesti  $\geq$  CIN2<sup>a</sup>

	Test Xpert HPV (uzorak A) <sup>b</sup>	Test Xpert HPV (uzorak B) <sup>c</sup>	Usporedna metoda 1 <sup>d</sup>	Usporedna metoda 2 <sup>e</sup>
<b>Osjetljivost</b>	(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 %)
<b>Specifičnost</b>	(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 %)
<b>Positivna prediktivna vrijednost</b>	(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 %)
<b>Negativna prediktivna vrijednost</b>	(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 %)

<sup>a</sup> Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali pouzdanosti su 95 %-tni CI Fisherovog egzaktnog testa.

- <sup>b</sup> n = 538. Za devet uzoraka nije prikupljeno dovoljno uzorka za testiranje testom Xpert; 17 uzoraka bilo je neodređeno nakon početnog i ponovljenog testiranja.
- <sup>c</sup> n = 556. Osam uzoraka bilo je neodređeno nakon početnog i ponovljenog testiranja.
- <sup>d</sup> n = 564.
- <sup>e</sup> n = 562. Dva uzorka bila su neodređena nakon početnog i ponovljenog testiranja.

Klinička osjetljivost i specifičnost testa Xpert HPV, usporedna metoda 1 i usporedna metoda 2 u skupu podataka druge faze u odnosu na status bolesti  $\geq$  CIN3 sažete su u Tablica 3.

**Tablica 3. Klinička učinkovitost u odnosu na status bolesti  $\geq$  CIN3<sup>a</sup>**

	Test Xpert HPV (uzorak A) <sup>b</sup>	Test Xpert HPV (uzorak B) <sup>c</sup>	Usporedna metoda 1 <sup>d</sup>	Usporedna metoda 2 <sup>e</sup>
<b>Osjetljivost</b>	(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 %)
<b>Specifičnost</b>	(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 %)
<b>Pozitivna prediktivna vrijednost</b>	(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 %)
<b>Negativna prediktivna vrijednost</b>	(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 %)

<sup>a</sup> Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali pouzdanosti su 95 %-tni CI Fisherovog egzaktnog testa.

<sup>b</sup> n = 537. Za devet uzoraka nije prikupljeno dovoljno uzorka za testiranje testom Xpert; 17 uzoraka bilo je neodređeno nakon početnog i ponovljenog testiranja; za jedan uzorak nije postignut konsenzus o statusu CIN2 u odnosu na CIN3.

<sup>c</sup> n = 555. Osam uzoraka bilo je neodređeno nakon početnog i ponovljenog testiranja; za jedan uzorak nije postignut konsenzus o statusu CIN2 u odnosu na CIN3.

<sup>d</sup> n = 563. Za jedan uzorak nije postignut konsenzus o statusu CIN2 u odnosu na CIN3.

<sup>e</sup> n = 561. Dva uzorka bila su neodređena nakon početnog i ponovljenog testiranja; za jedan uzorak nije postignut konsenzus o statusu CIN2 u odnosu na CIN3.

Procjena analitičkog slaganja u skupu podataka druge faze pokazala je ukupno slaganje između testa Xpert HPV i nje same (uzorak A u odnosu na uzorak B; n = 533 uparene usporedbe) od 94,6 % (95 %-tni CI 92,3 – 96,3; statistika Kappa 0,88). Ukupno slaganje između testa Xpert HPV (uzorak B) i usporedne metode 1 (n = 556 uparenih usporedbi) iznosio je 92,4 % (95 %-tni CI 89,9 – 94,5; statistika Kappa 0,83). Ukupno slaganje između testa Xpert HPV (uzorak B) i usporedne metode 2 (n = 554 uparene usporedbe) iznosio je 87,4 % (95 %-tni CI 84,3 – 90,0; statistika Kappa 0,73).

Klinička učinkovitost testa Xpert HPV test za uzorak papa testa A i B, razvrstano prema dobnoj skupini ispitanika, određena je za status bolesti  $\geq$  CIN2 i  $\geq$  CIN3. Klinička učinkovitost u odnosu na bolest  $\geq$  CIN2 predstavljena je u Tablica 4, a klinička učinkovitost u odnosu na bolest  $\geq$  CIN3 predstavljena je u Tablica 5.

**Tablica 4. Učinkovitost testa Xpert HPV u odnosu na bolest  $\geq$  CIN2 prema dobnoj skupini**

Dobna skupina	Papa A		Papa B	
	Osjetljivost (95 %-tni CI)	Specifičnost (95 %-tni CI)	Osjetljivost (95 %-tni CI)	Specifičnost (95 %-tni CI)

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

Tablica 5. Učinkovitost testa Xpert HPV u odnosu na bolest ≥ CIN3 prema dobnoj skupini

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

Drugo kliničko ispitivanje provedeno je da bi se procijenila učinkovitost testa Xpert HPV u populacijama koje bliže nalikuju namijenjenoj populaciji koju pokrivaju programi organiziranog probira na rak vrata maternice. To je ispitivanje bilo multicentrično ispitivanje usporedbe metoda koje se oslanjalo na preostale uzorke prikupljene u PreservCyt, dobivene od žena u dobi od 20 do 60 godina koje su sudjelovale u programima organiziranog probira na rak vrata maternice u Ujedinjenom Kraljevstvu. Uz rijetke iznimke, svih prikupljeni uzorci u tom ispitivanju prikupljeni su uređajem nalik metlici prema uputi za proizvod ThinPrep. U to su ispitivanje uključene iste dvije usporedne metode, pri čemu je usporedna metoda 1 bila primarna usporedna metoda, a usporedna metoda 2 sekundarna usporedna metoda. Veličine uzoraka za ispitivanje izračunate su za dvije dobne skupine (žene u dobi od 20 do 29 godina i žene u dobi od 30 do 60 godina) koje bi podržale procjenu slaganja (uz 95 %-tni CI) te izračun statistike Kappa (uz 95 %-tni CI) u odnosu na svaku usporednu metodu.

U tom ispitivanju preostali su uzorci s rezultatima citološke procjene podijeljeni u tri alikvota za procjenu testom Xpert HPV i usporednim metodama 1 i 2. Sekvenca uklanjanja alikvota za analizu testom Xpert HPV i usporednom metodom 1 randomizirana je tako da je ~50 % prvih alikvota upotrijebljeno za analizu testom Xpert HPV, a 50 % prvih alikvota upotrijebljeno je za usporednu metodu 1. Treći je alikvot uvijek rezerviran za analizu usporednom metodom 2. Bez obzira

na sekvencu alikvota, bočica s izvornim uzorkom promiješana je prije uklanjanja svakog alikvota kako bi se osigurala homogenost uzorka. Analiza usporednim metodama dovršena je prema odnosnim uputama za CE-IVD, koje su proceduralno identične uputama za US-IVD; analiza rezultata koristi se parametrima graničnih vrijednosti iz uputa za US-IVD.

Analiza podataka iz ispitivanja pokazuje značajno slaganje između testa Xpert HPV i usporedne metode 1. To slaganje ne ovisi o dobnoj kategoriji ispitanika (dob 20 – 29 i 30 – 60) i citološkom statusu [normalan (NILM, negativan na intraepitelnu leziju ili malignost) i lošiji od normalnog (lošiji od NILM-a)]. Sažetak slaganja između testa Xpert HPV i usporedne metode 1 prikazan je u Tablica 6.

**Tablica 6. Slaganje između testa Xpert HPV i usporedne metode 1**

Usporedba slaganja	n	Pozitivno postotno slaganje	Negativno postotno slaganje	Ukupno postotno slaganje	Statistika Kappa
Ukupno <sup>a</sup>	3438	90,4 % (87,9 – 92,6 %)	97,1 % (96,4 – 97,7 %)	95,8 % (95,1 – 96,5 %)	0,87 (0,85 – 0,89)
Dob 20 – 29	829	92,9 % (89,7 – 95,4 %)	94,9 % (92,5 – 96,7 %)	94,1 % (92,3 – 95,6 %)	0,88 (0,84 – 0,91)
Dob 30 – 60	2609	87,8 % (83,8 – 91,2 %)	97,6 % (96,9 – 98,2 %)	96,4 % (95,6 – 97,0 %)	0,84 (0,81 – 0,87)
Normalna citologija	2798	85,3 % (81,0 – 88,9 %)	97,4 % (96,6 – 98,0 %)	95,9 % (95,1 – 96,6 %)	0,81 (0,78 – 0,84)
Normalna > citologija	441	96,7 % (93,9 – 98,4 %)	90,8 % (84,9 – 95,0 %)	94,8 % (92,3 – 96,7 %)	0,88 (0,83 – 0,93)

<sup>a</sup> Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali pouzdanosti su 95 %-tni CI Fisherovog egzaktnog testa.

Analiza podataka iz ispitivanja pokazuje dobro slaganje između testa Xpert HPV i usporedne metode 2. To slaganje ne ovisi o dobnoj kategoriji ispitanika (dob 20 – 29 i 30 – 60) i citološkom statusu [normalan (NILM) i lošiji od normalnog (lošiji od NILM-a)]. Sažetak slaganja između testa Xpert HPV i usporedne metode 2 prikazan je u Tablica 7.

**Tablica 7. Slaganje između testa Xpert HPV i usporedne metode 2**

Usporedba slaganja	n	Pozitivno postotno slaganje	Negativno postotno slaganje	Ukupno postotno slaganje	Statistika Kappa
Ukupno <sup>a</sup>	3313	84,5 % (81,5 – 87,1 %)	96,3 % (95,5 – 97,0 %)	93,9 % (93,0 – 94,7 %)	0,81 (0,79 – 0,84)
Dob 20 – 29	835	94,2 % (91,1 – 96,5 %)	93,1 % (90,5 – 95,1 %)	93,5 % (91,6 – 95,1 %)	0,87 (0,83 – 0,90)
Dob 30 – 60	2478	75,5 % (70,7 – 79,9 %)	97,1 % (96,3 – 97,8 %)	94,0 % (93,0 – 94,9 %)	0,75 (0,71 – 0,79)
Normalna citologija	2798	76,9 % (72,3 – 82,2 %)	96,5 % (95,5 – 97,2 %)	94,0 % (93,0 – 95,0 %)	0,73 (0,69 – 0,77)
Normalna > citologija	441	92,5 % (89,0 – 95,1 %)	93,5 % (87,6 – 97,2 %)	92,7 % (89,9 – 95,0 %)	0,83 (0,77 – 0,88)

<sup>a</sup> Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali pouzdanosti su 95 %-tni CI Fisherovog egzaktnog testa.

Kao dodatna mjera analitičkog slaganja, u ovom je ispitivanju procijenjen postotak pozitivnosti na HPV prema citološkom statusu. Kod uzoraka slične veličine procijenjenih svakom metodom postotci pozitivnosti na HPV koje su prijavile sve tri metode za HPV slične su i u općenitom slaganju sa postotcima pozitivnosti na HPV koji su prijavljeni kod drugih populacija s niskom prevalencijom bolesti (npr., ispitivanje ALTS). Sažetak postotaka pozitivnosti na HPV izmjeren svakom metodom prema citološkom statusu prikazan je u Tablica 8.

Tablica 8. Pozitivnost HPV-a prema metodi i citološkom statusu

Kategorija (UK/SAD)	Test Xpert HPV			Usporedna metoda 1			Usporedna metoda 2		
	Ukupan	Poz.	% Poz.	Ukupan	Poz.	% Poz.	Ukupan	Poz.	% Poz.
Normalno / NILM	3003	383	12,8	2968	363	12,2	2882	366	12,7
Granično / ASC-US	219	113	51,6	218	110	50,5	221	123	55,7
Diskarioza niskog stupnja (blaga) / LSIL <sup>a</sup>	151	118	78,1	151	121	80,1	152	129	84,9
Diskarioza visokog stupnja (umjerena) / HSIL <sup>b</sup>	30	30	100,0	29	28	96,6	31	31	100,0
Diskarioza visokog stupnja (teška) / HSIL	36	36	100,0	36	35	97,2	36	36	100,0
Ostalo	17	11	64,7	17	11	64,7	17	10	58,8
<b>Ukupan</b>	<b>3456</b>	<b>691</b>	<b>20,0</b>	<b>3419</b>	<b>668</b>	<b>19,5</b>	<b>3339</b>	<b>695</b>	<b>20,8</b>

<sup>a</sup> Skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja.

<sup>b</sup> Skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja.

Podskup [249/3538 (7,8 %)] uzoraka upisanih u ovo ispitivanje prethodno je obrađen ledenom octenom kiselinom prije procjene HPV-a testom Xpert HPV i usporednim metodama. Jedna je lokacija upotrijebila izmijenjenu verziju komercijalne metodologije [71/1169 (6,1 %)]; CytoLyt, Hologic, Crawley, UK, EU), dok su ostale dvije lokacije upotrijebile postupke razvijene u laboratoriju na temelju metode Espostis [153/1170 (13,1 %), odnosno 25/1198 (2,1 %)].<sup>11-13</sup> Test Xpert HPV pokazuje dobro slaganje s usporednim metodama neovisno o statusu prethodne obrade ledenom octenom kiselinom. Pogledajte Tablica 9 i Tablica 10.

Tablica 9. Slaganje između testa Xpert HPV i usporedne metode 1 u uzorcima prethodno obrađenima ledenom octenom kiselinom<sup>a</sup>

Usporedba slaganja	n	Pozitivno postotno slaganje	Negativno postotno slaganje	Ukupno postotno slaganje	Statistika Kappa
Prethodna obrada ledenom octenom kiselinom	243	94,2 % (85,8 – 98,4 %)	96,6 % (92,6 – 98,7 %)	95,9 % (92,6 – 98,0 %)	0,90 (0,84 – 0,96)
Neliječeni	3180	89,7 % (87,0 – 92,0 %)	97,2 % (96,5 – 97,8 %)	95,8 % (95,0 – 96,5 %)	0,86 (0,84 – 0,89)

<sup>a</sup> Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali pouzdanosti su 95 %-tni CI Fisherovog egzaktnog testa.

Tablica 10. Slaganje između testa Xpert HPV i usporedne metode 2 u uzorcima prethodno obrađenima ledenom octenom kiselinom<sup>a</sup>

Usporedba slaganja	n	Pozitivno postotno slaganje	Negativno postotno slaganje	Ukupno postotno slaganje	Statistika Kappa
--------------------	---	-----------------------------	-----------------------------	--------------------------	------------------



Usporedba slaganja	n	Pozitivno postotno slaganje	Negativno postotno slaganje	Ukupno postotno slaganje	Statistika Kappa
Prethodna obrada ledenom octenom kiselinom	246	87,7 % (97,9 – 94,2 %)	94,2 % (89,6 – 97,2 %)	92,3% (88,2 – 95,3 %)	0,82 (0,74 – 0,90)
Neliječeni	3067	84,1 % (81,0 – 86,9 %)	96,5 % (95,7 – 97,2 %)	94,0 % (93,1 – 94,8 %)	0,81 (0,78 – 0,84)

<sup>a</sup> Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali pouzdanosti su 95 %-tni CI Fisherovog egzaktnog testa.

## 17 Granica otkrivanja

Analitička osjetljivost ili granica otkrivanja (LoD) testa Xpert HPV procijenjena je s pomoću:

1. staničnih linija pozitivnih na HPV: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) i HPV 68 (ME180) u otopini PreservCyt koja je sadržavala pozadinu stanične linije negativne na HPV (C33A), i
2. DNK plazmide 14 ciljanih tipova HPV-a visokog rizika u pozadini ljudskog ženskog genetskog DNK.

### 17.1 Stanične linije pozitivne na HPV

Granica otkrivanja (LoD) za HPV 16, HPV 18, HPV 45 i HPV 68 procijenjena je pokretanjem 20 ponavljanja pri najmanje šest koncentracija za svaku staničnu liniju pomoću jedne serije reagensa testa Xpert HPV. LoD-ovi su procijenjeni analizom probit. Navedeni LoD-ovi potvrđeni su analizom najmanje 20 ponavljanja razrijeđenih u procijenjene koncentracije LoD-a pomoću tri serije reagensa testa Xpert HPV. Navedeni LoD definira se kao koncentracija pri kojoj je 95 % od najmanje 20 ponavljanja po seriji reagensa pozitivno (Tablica 11).

### 17.2 HPV DNK plazmidi

Granica otkrivanja (LoD) za 14 DNK plazmida HPV-a visokog rizika potvrđena je uz najmanje 60 ponavljanja s dva korisnika i tri serije reagensa. Testovi su pokrenuti u različitim danima. Razina (u kopijama po PCR reakciji) na kojoj je ukupan stvarno pozitivan postotak statistički veći od 95 % skupnih uzoraka u tri serije reagensa određen je za svaki od DNK plazmida za HPV (Tablica 12).

Tablica 11. Granica otkrivanja: Stanične linije pozitivne na HPV

HPV tip	Procj. LoD-a prema Probit-u (stanica/ml)	95 %-tni CI	99,9 %-tni CI	Razina pouzd. (stanica/ml)	Serijski reagens	Poz. od 20 pon.	Pros. Ct (Cilj)	Ct StOdst (Cilj)	Ukupni pros. Ct (Cilj)	Ukupni Ct StOdst. (Cilj)	% Poz.	Ukupni % poz.
16	71	55 – 87	52 – 127	122	Serijski 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Serijski 2	19	35,0	1,4			95	
					Serijski 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35 – 56	33 – 90	53	Serijski 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Serijski 2	19	35,3	0,9			95	
					Serijski 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150 – 211	142 – 266	173	Serijski 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Serijski 2	20	37,0	1,2			100	
					Serijski 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231 – 304	221 – 366	366	Serijski 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Serijski 2	19	35,9	0,7			95	

HPV tip	Procj. LoD-a prema Probit-u (stanica/ml)	95 %-tni CI	99,9 %-tni CI	Razina pouzd. (stanica/ml)	Serijska reagensa	Poz. od 20 pon.	Prosje. Ct (Cilj)	Ct StOdst (Cilj)	Ukupan prosj. Ct (Cilj)	Ukupan Ct StOdst. (Cilj)	% Poz.	Ukupan % poz.
					Serijska 3	20	36,2	0,5			100	

Tablica 12. Granica otkrivanja: HPV DNK plazmidi

Cilj	Testirana razina kopija	Broj uzoraka	FN	% Poz.	Donji jednostrani 95 %-tni CI	Ct ukupan prosj.	Ct StOdst.
HPV 35	15	60	0	100	95,1 %	33,9	0,426
HPV 39	20	60	0	100	95,1 %	36,5	0,352
HPV 45	10	100	0	100	97,0 %	35,6	0,533
HPV 51	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,587
HPV 52	15	60	0	100	95,1 %	34,7	0,543
HPV 56	15	101	0	100	97,1 %	36,6	0,525
HPV 58	20	60	0	100	95,1 %	33,7	0,412
HPV 59	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,618
HPV 66	30	60	0	100	95,1 %	36,6	0,33
HPV 68	15	100	0	100	97,0 %	36,9	0,445
HPV 16	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,559
HPV 18	10	141	1	99,3	96,7 %	35,9	0,585
HPV 31	10	100	0	100	97,0 %	34,2	0,529
HPV 33	10	100	0	100	97,0 %	35,0	0,642

## 18 Preciznost i reproducibilnost testa

Preciznost i reproducibilnost testa Xpert HPV procijenjena je u 12-dnevnom, multicentričnom ispitivanju u kojem su dva korisnika na svakoj od tri lokacije slijepo testirala 16-člani panel preciznosti dvaput na dan. Taj se panel sastojao od umjetnih uzoraka (uzgojenih stanica koje su sadržavale različite tipove HPV-a u pozadini uzgojenih stanica koje nisu sadržavale HPV) i skupnih kliničkih uzoraka u otopini PreservCyt. Svaka je lokacija koristila drugačiju konfiguraciju sustava GeneXpert (jedna je lokacija koristila samo GX IVs, druga je koristila GX XVI, a treća je lokacija koristila Infinity 80). Za svako četverodnevno razdoblje testiranja u ispitivanju upotrijebljene su tri serije testa na HPV. Na kraju ispitivanja svaki je član panela preciznosti procijenjen 144 puta. Podaci su sažeti prema kanalu testa, predstavljeni kao 16 za kanal HPV-a 16, 18/45 za kanal HPV-a 18 i HPV-a 45, 31 za kanal HPV-a 31 i kanal ostalih tipova, 51 za kanal HPV-a 51 i HPV-a 59 te 39 za kanal HPV-a 39 i kanal ostalih tipova. Pogledajte Tablica 13 i Tablica 14.

Tablica 13. Preciznost i reproducibilnost testa Xpert HPV: Opis panela i pozitivno slaganje <sup>a, b</sup>

Uzorak (Ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa	Lokacija 1		Lokacija 2		Lokacija 3		Ukupno slaganje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
<b>Umjetni uzorak (HPV 16 visoko negativan)</b>	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)
<b>Umjetni uzorak (HPV 16 nisko pozitivan)</b>	16	87,5 % (21/24)	95,7 % (22/23)	95,8 % (23/24)	100 % (23/23)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,1 % (135/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
<b>Umjetni uzorak (HPV 16 umjereno pozitivan)</b>	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)
<b>Umjetni uzorak (HPV 18 visoko negativan)</b>	16	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)

Uzorak (Ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa	Lokacija 1		Lokacija 2		Lokacija 3		Ukupno slaganje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Umjetni uzorak (HPV 18 nisko pozitivan)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	96,5 % (139/144)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
Umjetni uzorak (HPV 18 umjereno pozitivan)	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)
Umjetni uzorak (HPV 68 visoko negativan)	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)

Uzorak (Ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa	Lokacija 1		Lokacija 2		Lokacija 3		Ukupno slaganje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Umjetni uzorak (HPV 68 nisko pozitivan)	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)
Umjetni uzorak (HPV 68 umjereno pozitivan)	16	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	18/45	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	99,3 % (141/142)
Umjetni uzorak (HPV 16/45/68 nisko pozitivan)	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)

Uzorak (Ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa	Lokacija 1		Lokacija 2		Lokacija 3		Ukupno slaganje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Umjetni uzorak (negativan)	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)
Skupni klinički uzorak (HPV 16, HPV 31)	16	50,0 % (12/24)	20,8 % (5/24)	33,3 % (8/24)	18,2 % (4/22)	8,3 % (2/24)	20,8 % (5/24)	25,4 % (36/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	20,8 % (5/24)	41,7 % (10/24)	37,5 % (9/24)	50,0 % (11/22)	20,8 % (5/24)	33,3 % (8/24)	33,8 % (48/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
Skupni klinički uzorak (HPV 18, HPV 39)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	18/45	16,7 % (4/24)	20,8 % (5/24)	41,7 % (10/24)	25,0 % (6/24)	12,5 % (3/24)	20,8 % (5/24)	22,9 % (33/144)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)

Uzorak (Ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa	Lokacija 1		Lokacija 2		Lokacija 3		Ukupno slaganje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
<b>Skupni klinički uzorak (HPV 42, HPV 51, HPV 59)</b>	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)
<b>Skupni klinički uzorak (HPV 52)</b>	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)
<b>Skupni klinički uzorak (negativan)</b>	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)

<sup>a</sup> Slaganje kod negativnih i visoko negativnih uzoraka prikazano je kao % negativnog rezultata; slaganje nisko i umjereno pozitivnih uzoraka prikazano kao % pozitivnog rezultata.

<sup>b</sup> Ispitivanje je uključivalo ukupno 34 neodređenih rezultata: HPV 16 visoko neg. (2); HPV 16 nisko poz. (2); HPV 18 umj. poz. (3); HPV 18 visoko neg. (3); HPV 18 umj. poz. (3); HPV 68 visoko neg. (5); HPV 68 nisko poz. (3); HPV 68 umj. poz. (2); HPV 16, 45, 68(2); negativan na skupni klinički uzorak (4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); negativan na umjetni pozitivni uzorak (2).

**Tablica 14. Reproducibilnost testa Xpert HPV: Varijabilnost Ct-a za članove panela<sup>a</sup>**

Uzorak (ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa (specifični analit)	n <sup>b</sup>	Prosječni Ct	Među lokacijama		Među korisnicima		Među serijama		među danima		Unutar testa		Ukupan	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Umjetni uzorak (HPV 16 visoko negativan)	16 (16)	12	38,4	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)
Umjetni uzorak (HPV 16 nisko pozitivan)	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
Umjetni uzorak (HPV 16 umjereno pozitivan)	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
Umjetni uzorak (HPV 18 visoko negativan)	18/45 (18)	22	39,2	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)
Umjetni uzorak (HPV 18 nisko pozitivan)	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
Umjetni uzorak (HPV 18 umjereno pozitivan)	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
Umjetni uzorak (HPV 68 visoko negativan)	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
Umjetni uzorak (HPV 68 nisko pozitivan)	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
Umjetni uzorak (HPV 68 umjereno pozitivan)	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
Umjetni uzorak (HPV 16/45/68 nisko pozitivan)	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
Umjetni uzorak (negativan)	Negativan (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
Skupni klinički uzorak (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)
	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
Skupni klinički uzorak (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
Skupni klinički uzorak (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)
	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	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)	NP (NA)
Skupni klinički uzorak (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



Uzorak (ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa (specifični analit)	n <sup>b</sup>	Prosječni Ct	Među lokacijama		Među korisnicima		Među serijama		među danima		Unutar testa		Ukupan	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Skupni klinički uzorak (negativan)	Negativan (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

<sup>a</sup> NP (NA) označava nedovoljno kontinuiranih podataka za provedbu analize ANOVA.

<sup>b</sup> Rezultati s Ct vrijednostima koje nisu nula od 144.

## 19 Analitička specifičnost

Testom Xpert HPV testiran je panel od 47 mikroorganizama, uključujući bakterije, gljivice i viruse koji se obično nalaze u ženskom urogenitalnom traktu, kao i 12 blisko povezanih tipova humanog papiloma virusa. Svi su organizmi nabodeni na stanice negativne na HPV (C33A) u otopini PreservCyt te na stanice negativne na HPV nabodene sa 16 stanica pozitivnih na HPV (SiHa) pri trostrukoj granici otkrivanja. Tablica 15 navodi organizme i testne koncentracije. Analitička specifičnost iznosila je 100 %, a nijedan od organizama nije ometao otkrivanje virusa HPV 16.

Tablica 15. Panel analitičke specifičnosti

Organizam	Testna koncentracija	Organizam	Testna koncentracija
<i>Bacteriodes fragilis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 <sup>6</sup> stanica/ml	Adenovirus	1 x 10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 <sup>8</sup> stanica/ml	Citomegalovirus (CMV)	1 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> EB <sup>a</sup> /ml	Epstein-Barrov virus (EBV)	1 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml	Virus hepatitisa B (HBV)	3,6 x 10 <sup>6</sup> IU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 <sup>7</sup> stanica/ml	Virus hepatitisa C (HCV)	7,62 x 10 <sup>2</sup> IU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	Virus humane imunodeficijencije 1 (HIV-1)	1 x 10 <sup>6</sup> kopija/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	1 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	1 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml	Humani papiloma virus (HPV) 6	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 11	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 <sup>7</sup> stanica/ml	HPV 26	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 <sup>7</sup> stanica/ml	HPV 30	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 <sup>7</sup> stanica/ml	HPV 34	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml	HPV 53	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 67	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml

Organizam	Testna koncentracija	Organizam	Testna koncentracija
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 69	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 70	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 73	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 82	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 85	1,25 x 10 <sup>7</sup> kopija/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml		

<sup>a</sup> elementarnih tijela.

## 20 Ometajuće tvari

Potencijalno ometajuće endogene i egzogene tvari koje mogu biti prisutne u uzorcima vrata maternice procijenjene su u odnosu na učinkovitost testa Xpert HPV. Tvari su pojedinačno razrijeđene u stanice negativne na HPV nabodene sa 16 stanica pozitivnih na HPV (SiHa) pri trostrukoj granici otkrivanja. Tablica 16 navodi tvari i testne koncentracije. Interferencija je uočena s punom krvi (0,25 % v/v) u testnom uzorku, no ne i s bilo kojim drugim endogenim tvarima pri zadanim testnim koncentracijama. Interferencija nije uočena ni sa kojom egzogenom tvari pri zadanim testnim koncentracijama, osim kod kreme protiv svrbeža Vagisil (0,25 % w/v) i gela za ovlaživanje Vagi Gard (0,5 % w/v). Guste kreme mogu dovesti do prekida tlaka pri koncentracijama iznad 0,25 % w/v u testnom uzorku.

**Tablica 16. Potencijalno ometajuće tvari**

Tvar	Koncentracija
Puna krv	0,25 % v/v
Sluz	0,15 % v/v
Leukociti (PBMC)	1 x 10 <sup>5</sup> stanica/ml
Krema protiv svrbeža Vagisil	0,25 % w/v
Vaginalna krema Clotrimazole	0,25 % w/v
Krema za hemeroide pripravak H	0,25 % w/v
Mikonazol 3	0,25 % w/v
Monistat 1	0,25 % w/v
Krema za herpes Zovirax	0,25 % w/v
Ovlaživač Vagisil	10 % w/v
Gel za ovlaživanje Vagi-Gard	0,5 % w/v
Osobni lubrikant KY Jelly	10 % w/v
Sredstvo za ispiranje Yeast Gard	10 % v/v
Vaginalna pjena za kontracepciju Delfen	10 % w/v
Ljekovito sredstvo za ispiranje s povidon-jodom VH Essentials	10 % v/v
Ženski mirisni čepići Norforms	10 % w/v

## 21 Prenosivost kontaminacije

Ispitivanje je provedeno da bi se dokazalo da jednokratni, autonomni ulošci GeneXpert sprečavaju prenosivost kontaminacije u pokretanju testova negativnih uzoraka nakon vrlo visoko pozitivnih uzoraka u istom modulu GeneXpert. Ispitivanje se sastojalo od negativnog uzorka obrađenog u istom modulu GeneXpert odmah nakon vrlo visoko pozitivnog uzorka na HPV 16 (dovoljno visokog da premaši 95 % rezultata dobivenih iz uzoraka oboljelih bolesnika u populaciji kojoj je test namijenjen). Ova shema testiranja ponovljena je 20 puta na dva modula GeneXpert za ukupno 42 pokretanja testova, što je dalo 20 pozitivnih i 22 negativna uzorka. Svih 20 pozitivnih uzoraka ispravno je prijavljeno kao pozitivni na HPV 16, a sva 22 negativna uzorka ispravno su prijavljena kao negativni na HPV.

## 22 Reference

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. Preuzeto 4. siječnja 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. (Proučite posljednje izdanje.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Proučite posljednje izdanje.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2006 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 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.

## 23 Lokacije glavnih sjedišta tvrtke Cepheid

### Glavno sjedište

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

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

### Europsko sjedište

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

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

## 24 Tehnička pomoć




Prije nego se obratite Tehničkoj podršci tvrtke Cepheid, prikupite sljedeće podatke:















- Naziv proizvoda
- Broj serije
- Serijski broj instrumenta
- Poruke o greškama (ako postoje)
- Verzija softvera i, ako je primjenjivo, broj servisne oznake računala
- 

Informacije za kontakt	
<b>Sjedinjene Države</b>	<b>Francuska</b>
Telefon: + 1 888 838 3222	Telefon: + 33 563 825 319
E-pošta: techsupport@cepheid.com	E-pošta: support@cepheideurope.com

Podaci o kontaktu za sve urede tvrtke Cepheid za tehničku podršku dostupni su na našoj internetskoj stranici: [www.cepheid.com/en/CustomerSupport](http://www.cepheid.com/en/CustomerSupport).

## 25 Tablica simbola

Simbol	Značenje
	Kataloški broj
	<i>In vitro</i> dijagnostički medicinski proizvod
	Ne upotrebljavati višekratno

Simbol	Značenje
	Kod serije
	Proučite upute za upotrebu
	Oprez
	Proizvođač
	Sadrži dovoljno za $n$ testova
	Kontrola
	Rok valjanosti
	Oznaka CE – sukladnost s europskim propisima
	Ograničenje temperature
	Biološki rizici
	Upozorenje
	Država proizvodnje
	Ovlašteni predstavnik u Švicarskoj
	Uvoznik



Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna  
Sweden



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



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



## 26 Povijest revizija

Odjeljak	Opis promjene
Tablica simbola	Dodan predstavnik za Švicarsku i simboli uvoznika te definicije u tablici simbola. Dodan predstavnik za Švicarsku i informacije o uvozniku s adresom u Švicarskoj.
Povijest revizija	Ažurirana tablica Povijest revizija.