

# Xpert<sup>®</sup> HPV

**REF** GXHPV-CE-10

Kasutusjuhend

**IVD** CE

## **Kaubamärke, patente ja autoriõigusi puudutavad avaldused**

### **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 Section 27 Revision History for a description of changes.

Cepheid<sup>®</sup>, Cepheidi logo, GeneXpert<sup>®</sup> ja Xpert<sup>®</sup> on Cepheidi USA-s ja teistes maades registreeritud kaubamärgid.

Kõik muud kaubamärgid kuuluvad vastavatele omanikele.

TOOTE OSTMISEL SAAB OSTJA LOOVUTAMATU ÕIGUSE SEDA TOODET KASUTADA VASTAVALT KÄESOLEVALE KASUTUSJUHENDILE. OSTJA EI SAA OTSESELT, KAUDSELT EGA ESTOPPELI DOKTRIINI KOHASELT ÜHTEGI MUUD ÕIGUST. LISAKS SELLELE EI SAA OSTJA MINGEID ÕIGUSI TOOTE EDASIMÜÜGIKS.

© 2014-2023 Cepheid.

Muudatuste kirjeldust vt jaotisest 27 Redaktsioonialalugu.

# Xpert<sup>®</sup> HPV

---

Ainult *in vitro* diagnostiliseks kasutamiseks.

## 1 Kaubanduslik nimetus

Xpert<sup>®</sup> HPV

## 2 Levinud või tavapärane nimetus

Test Xpert HPV

## 3 Sihtstarve

Test Xpert HPV on kvalitatiivne *in vitro* test kõrge riskiga inimese papilloomiviiruse (HPV) viiruse DNA genoomi E6 / E7 piirkonna tuvastamiseks patsiendi proovides. Test viib läbi sihtDNA multipleksse amplifikatsiooni reaajas toimuva polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) abil 14 kõrge riskiga HPV tüübi suhtes ühes analüüsis. Xpert HPV identifitseerib konkreetselt HPV 16 ja HPV 18/45 tüübid kahes erinevas tuvastuskanalis ning teatab 11-st muust kõrge riskiga tüübist (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68) koondtulemusena. Proovid piirduvad PreservCyt<sup>®</sup> lahuses (Hologic Corp.) kogutud emakakaela rakkudega. Emakakaela proovid, mis on kogutud PreservCyt lahusesse ja mida on eeltöödeldud jää-äädikhappega (GAA), et lüüsida liigseid punaseid vereliblesid tsütoloogiliseks hindamiseks, on valideeritud kasutamiseks ka testis Xpert HPV.

Näidustused testiks Xpert HPV:

- Testi Xpert HPV saab kasutada koos Pap prooviga, et hinnata kõrge riskiga HPV tüüpide olemasolu või puudumist. Seda teavet koos arsti hinnanguga patsiendi haigusloo, muude riskitegurite ja professionaalsete juhiste kohta võib kasutada patsiendi ravi juhtimisel.
- Testi Xpert HPV saab kasutada koos Pap prooviga, et hinnata HPV genotüüpide 16 ja 18/45 olemasolu või puudumist. Seda teavet koos arsti hinnanguga patsiendi haigusloo, muude riskitegurite ja professionaalsete juhiste kohta võib kasutada patsiendi ravi juhtimisel.

## 4 Kokkuvõtte ja selgitus

Kõrge riskiga HPV püsiv nakatumine on emakakaelavähi peamine põhjus ja emakakaela intraepiteeliaalse neoplaasia (CIN) eelkäija. HPV esinemist on seostatud enam kui 99%-l emakakaelavähkidest kogu maailmas.<sup>1</sup> HPV on väike kapslita kaheahelaline DNA viirus, mille genoom sisaldab umbes 8000 nukleotiidi. On rohkem kui 150 erinevat tüüpi HPV-d ja umbes 40 tüüpi HPV-d, mis võivad nakatada inimese anogenitaalset limaskestast.<sup>2</sup> Kuid emakakaelavähi ja selle eelkäija leesionide tekkimise riskiks peetakse ainult umbes alamrühma 14 sellisest tüübist. Hiljutised leiud viitavad sellele, et tüübispetsiifilised kõrge riskiga HPV-DNA-põhised skriiningtestid ja -protokollid peaksid keskenduma HPV tüüpidele 16, 18 ja 45.<sup>3</sup> Ülemaailmselt leiti HPV tüüpe 16, 18 ja 45 75%-l kõigist lamerakk-kartsinoomidest ja on kindlaks tehtud, et see on seotud ligikaudu 80%-ga kõigist invasiivsetest emakakaelavähkidest.<sup>4,5</sup>

---

**Märkus** Selles väljaandes tähendab "HPV" või "HR HPV" kõrge riskiga HPV-d, kui pole märgitud teisiti.

---

## 5 Protseduuri põhimõtte

Test Xpert HPV on automatiseeritud test HPV DNA kvalitatiivseks tuvastamiseks ja diferentseerimiseks. Testi jaoks kasutatakse instrumendisüsteeme Cepheid GeneXpert.

GeneXperti instrumendisüsteemid automatiseerivad ja integreerivad proovide puhastamist, rakkude lüüsi, puhastamist, nukleiinhapete amplifikatsiooni ning sihtjärjestuse tuvastamist kliinilistes proovides, kasutades reaalaaja PCR-i. Süsteemid koosnevad instrumendist, personaalarvutist ja eellaaditud tarkvarast testide analüüsimiseks ja tulemuste vaatamiseks. Süsteemidele on vajalikud ühekordselt kasutatavad GeneXperti kassetid, mis sisaldavad PCR reagente, hoiustavad proovi ning milles toimuvad PCR-i protsessid. Kuna kassetid on iseseisvad, on proovide vaheline ristsaastumine minimeeritud. Süsteemide täieliku kirjelduse leiata asjakohasest Süsteemi *GeneXpert Dx operaatorijuhendist* või *Süsteemi GeneXpert Infinity operaatorijuhendist*.

Test Xpert HPV sisaldab reagente kõrge riskiga HPV tuvastamiseks. Test Xpert HPV on loodud kasutamiseks emakakaela proovidel, mis on kogutud PreservCyt'i kas harjalaadse seadme või endotservikaalse harja/spaatli kombinatsiooniga. Võib kasutada ka emakakaela proove, mida on eeltöödeldud teatud jää-äädikhappe (GAA) meetoditega. PreservCyt lahuses kogutud emakakaela proovid on valideeritud kasutamiseks koos testiga Xpert HPV. Emakakaela proovide kogumisel järgige tootja juhiseid.

Kassett sisaldab ka proovi adekvaatsuse kontrolli (SAC) ja sondikontrolli kontrolli (PCC). SAC reagentid tuvastavad inimese ühe geeni eksemplari olemasolu ja jälgivad, kas proov sisaldab piisavat arvu inimrakke HPV seisundi kvalitatiivseks hindamiseks. PCC verifitseerib reagenti rehüdratsiooni, kasseti PCR-i katsuti täitmist, sondi terviklikkust ja värvaine stabiilsust.

Kanalid sisaldavad praimereid ja sonde spetsiifiliste genotüüpide tuvastamiseks või koondtulemusi järgmiselt: „SAC; Primaarne” proovi adekvaatsuse kontrolliks “HPV 16; Primaarne” HPV 16 jaoks, „HPV 18\_45; Primaarne” HPV 18/45 koondtulemuse jaoks, “P3; Primaarne” kõigi HPV tüüpide 31, 33, 35 52 või 58 koondtulemuse jaoks, “P4: Primaarne” HPV tüüpide 51 või 59 koondtulemuse jaoks ja “P5; Primaarne” HPV tüüpide 39, 56, 66 või 68 koondtulemuse jaoks. Analüüsi legendi näite osas vt Joonis 5-te.

## 6 Reagentid ja instrumendid

### 6.1 Tarnitud materjal

Xpert HPV (GXHPV-CE-10) komplekt sisaldab piisavalt reagente 10 proovi või kvaliteedikontrolli proovi töötlemiseks.

Komplekt sisaldab järgmist.

<b>Xpert HPV kassetid integreeritud reaktsioonikatsutitega</b>	<b>10</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kuulike 1 ja 2 (külmuivatatud)</li> <li>• Puhverreagent</li> </ul>	iga 1 tk kasseti kohta 2,0 ml kasseti kohta
<b>Ülekandepipetid (1 ml)</b>	<b>10</b>
<b>CD-plaat</b>	<b>1</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analüüsi definitsioonifailid (ADF)</li> <li>• Juhised ADF-i importimiseks GeneXperti tarkvarasse</li> <li>• Kasutusjuhend (pakendi infoleht)</li> </ul>	

**Märkus** Ohutuskaardid (SDS) on saadaval aadressil [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) või [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com), vahekaardil **TUGI (SUPPORT)**.

**Märkus** Toote kuulikestes sisalduv veise seerumi albumiin (BSA) on saadud ja toodetud ainult Ameerika Ühendriikidest pärit veiseplasmast. Loomadele ei söödeta mäletsejavalku ega muud loomset valku; loomad läbisid tapmise eel- ja järeltestimise. Töötlemise ajal ei segatud materjali teiste loomsete materjalidega.

### 6.2 Hoiustamine ja käsitlemine

- Hoidke Xpert HPV kassette ja reaktiive temperatuuril 2–28 °C.
- Ärge avage kassetti enne, kui olete valmis testimiseks. Kasutage kassett ära 30 minuti jooksul pärast kasseti kaane avamist.
- Ärge kasutage reagente või kassette, mille aegumistähtpäev on möödunud.
- Ärge kasutage kassetti, mis on lekkinud.

## 6.3 Mitte tranitud kuid vajalikud materjalid

- Emakakaela proov, mis on kogutud PreservCyt'i kas harjalaadse seadme või endotservikaalse harja/spaatli kombinatsiooniga
- Süsteem GeneXpert Dx või süsteem GeneXpert Infinity (kataloognumber sõltub konfiguratsioonist): GeneXperti instrument, arvuti, võetkoodiskanner, kasutusjuhend.
  - Süsteem GeneXpert Dx: tarkvaraversioon 4.3 või uuem.
  - GeneXpert Infinity-80 ja Infinity-48: Xpertise tarkvaraversioon 6.1 või uuem.
- Sobiv GeneXperti instrumendisüsteemi kasutusjuhend
- Printer (kui printer on vajalik, pöörduge soovitatava printeri ostmise asjus Cepheidi tehnilise toe poole.)

## 7 Hoiatused ja ettevaatusabinõud

### 7.1 Üldine

- Ainult *in vitro* diagnostiliseks kasutamiseks.
- Kliinilistes proovides võivad esineda patogeensed mikroorganismid, sealhulgas hepatiidi viirused ja inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV). Käideldge kõiki bioloogilisi proove ja ka kasutatud kassette nii, nagu need oleksid võimalikud nakkuslike materjalide levitajad. Kuna sageli pole võimalik teada, milline proov võib olla nakkuslik, tuleb kõiki bioloogilisi proove käidelda standardseid ettevaatusabinõusid järgides. Proovide käitlemise suunised on saadaval USA-s asutustes Center for Disease Control and Prevention ning Clinical and Laboratory Standards Institute.<sup>6,7</sup>
- Kemikaalidega töötamisel ja bioloogiliste proovide käitsemisel järgige oma asutuse ohutusprotseduure.
- Bioloogilisi proove, ülekandeseadmeid ja kasutatud kassette tuleb pidada nakkuslike materjalide võimalikeks levitajateks, mis nõuavad standardseid ettevaatusabinõusid. Järgige asutuse keskkonnajäätmete protseduure kasutatud kassettide ja kasutamata reagentide nõuetekohase kõrvaldamise kohta. Nendel materjalidel võib olla ohtlikele keemilistele jäätmetele iseloomulikke omadusi, mille tõttu tuleb kohaldada riiklike või piirkonna käitlusprotseduure. Kui riiklikud või piirkonna määrad ei anna selget suunist nõuetekohase kõrvaldamise kohta, tuleb bioloogilised proovid ja kasutatud kassetid kõrvaldada vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) meditsiiniliste jäätmete käitlemise ja kõrvaldamise juhistele.
- Proovide saastumise vältimiseks on soovitatav järgida häid laboritavasid ja vahetada patsiendiproovide käitsemise vahel kindaid.

### 7.2 Proovide kogumine, transport ja hoiustamine

#### • Proovide kogumine

PreservCyt lahuses kogutud emakakaela proovid on valideeritud kasutamiseks koos testiga Xpert HPV. Emakakaela proovide kogumisel järgige tootja juhiseid.

#### • Proovi transport

PreservCyt lahuses kogutud emakakaela proove saab transportida temperatuuril 2–30 °C. HPV proovide transport peab vastama etioloogiliste ainete transportimise riiklikele, föderaalsetele, osariigi ja kohalikele määrustele.<sup>8</sup>

#### • Proovi hoiustamine

PreservCyt lahuses kogutud emakakaela proove võib hoiustada temperatuuril 2–30 °C kuni kuus kuud pärast kogumise kuupäeva.

### 7.3 Analüüs/reagent

- Ärge asendage Xpert HPV reagente teiste reagentidega.
- Ärge avage Xpert HPV kasseti kaant enne kui olete valmis proovi testimise jooksul lisama.
- Ärge kasutage kassetti, mis on pärast pakendist väljavõtmist kukkunud.
- Ärge kassetti raputage. Kasseti raputamine või kukutamine pärast kasseti avamist võib põhjustada kehtetuid tulemusi.
- Ärge paigutage proovi ID etiketti kasseti kaanele ega võetkoodi etiketile.
- Ärge kasutage kassetti, mille reaktsioonikatsuti on kahjustatud.

- Igat ühekordselt kasutatavat Xpert HPV kassetti kasutatakse ühe testi töötlemiseks. Ärge kasutage töödeldud kassette uuesti.
- Ärge kasutage kassetti, mis on pärast proovi lisamist ümber lükatud.
- Kandke puhas laborikitlit ja kindaid. Enne järgmise proovi töötlemist vahetage kindaid.
- Tööala või seadmete proovide või kontrollidega saastumise korral puhastage saastunud ala põhjalikult tarbekloorvalgendi lahusega kontsentratsiooni vahekorras 1:10 ja seejärel 70% etanooli või 70% isopropanooli lahusega. Enne jätkamist pühkige tööpinnad täiesti kuivaks.

## 8 Keemilised ohud<sup>9,10</sup>

Koostisosi ei peeta ohtlikeks vastavalt ainete või segude klassifitseerimise ja märgistamise ELi direktiividele või ühtsele ülemaailmsele kemikaalide klassifitseerimise ja märgistamise süsteemile.

## 9 Protseduur

Enne nende protseduuride alustamist veenduge, et GeneXperti instrument töötab tarkvara versiooniga GeneXpert Dx 4.3 või uuem või Xpertise tarkvara versiooniga 6.1 või uuem.

---

**Tähtis** Alustage testi 30 minuti jooksul peale kasseti kaane avamist.

---

### 9.1 Kasseti ettevalmistamine

Proovi lisamiseks Xpert HPV testikassetti tehke järgmist.

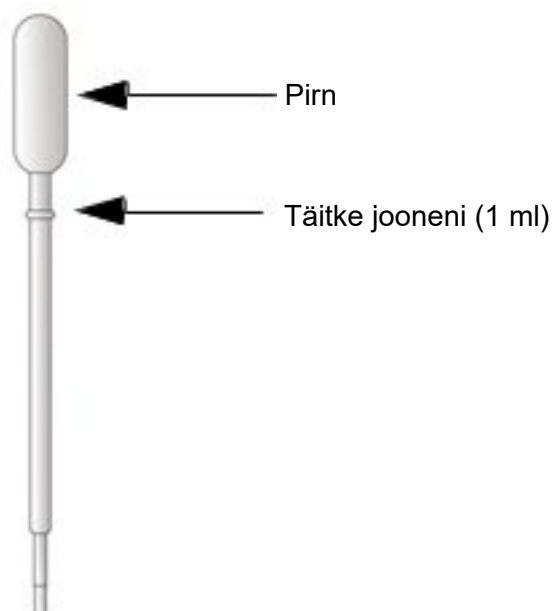
1. Hankige järgmised üksused:
  - Xpert HPV kassett.
  - Ülekandepipett (komplektis). Pipeti joon näitab 1 ml täitemahtu.
  - Asjakohaselt kogutud ja märgistatud testproov.
2. Kontrollige testi kassetti kahjustuste suhtes. Kui kassett on kahjustatud, ärge seda kasutage.
3. Avage kasseti kaas.
4. Segage proov, pöörates prooviviaali ettevaatlikult 8–10 korda või keeristades lühiajaliselt keerisseguriga poolel kiirusel 5 sekundi jooksul.
5. Pakkige ülekandepipett lahti.
6. Avage prooviviaali kaas, suruge ülekandepipeti balloon kokku, sisestage pipett viaali ja vabastage balloon, et täita pipett 1 ml jooneni. Vt Joonis 1. Veenduge, et pipett on täidetud ja õhumullid puuduvad.

---

**Tähtis** Vältige kassetile liigse lima lisamist.

---

#### Joonis 1. Ülekandepipett ja täitejoon



7. Väljutage pipeti sisu kasseti proovikambrisse. Vt Joonis 2.



Joonis 2. Joonis 2. Xpert HPV kassett (üldvaade)

8. Sulgege kasseti kaas.

## 9.2 Testi alustamine

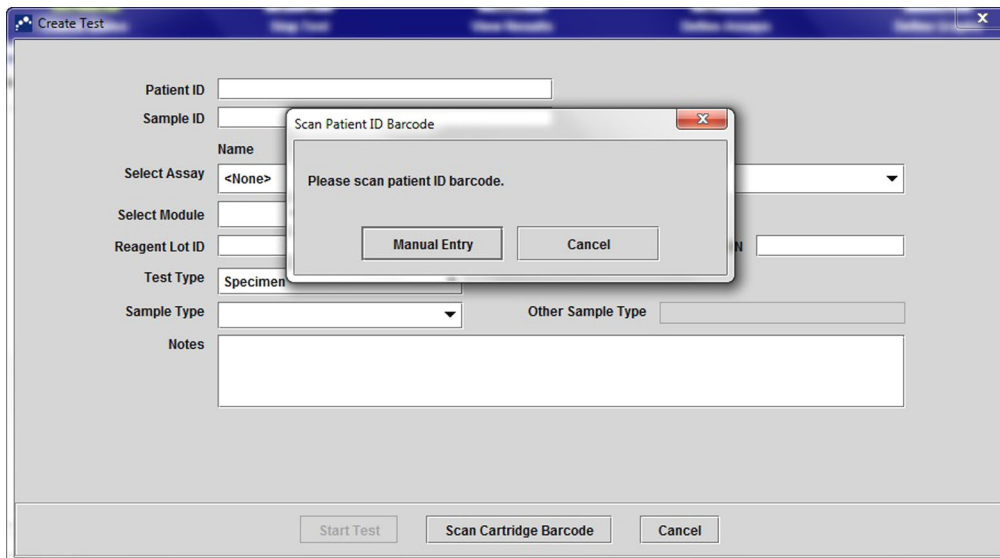
Enne testi alustamist veenduge et analüüsi Xpert HPV definitsioonifailid (ADF) on tarkvarasse imporditud.

**Tähtis** Selles jaotises on loetletud testi analüüsimise põhisammud. Vaadake üksikasjalikke juhiseid Süsteemi GeneXpert Dx operaatorijuhendist või Süsteemi GeneXpert Infinity operaatorijuhendist.

**Märkus** Järgitavad sammud võivad erineda, kui süsteemid administraator muutis süsteemi vaike töövoogu.

Selles jaotises on loetletud vaikumisi läbitavad etapid GeneXperti süsteemi käitamisel. Olenevalt kasutatava instrumendi mudelist vaadake üksikasjalikke juhiseid *Süsteemi GeneXpert Dx operaatorijuhendist* või *Süsteemi GeneXpert Infinity operaatorijuhendist*.

1. Lülitage GeneXperti instrument sisse.
  - Kui kasutate instrumenti GeneXpert Dx, lülitage esmalt sisse instrument ja seejärel arvuti. GeneXpert tarkvara käivitub automaatselt; kui ei käivitu, topeltklõpsake GeneXpert Dx-i tarkvara otsetee ikooni Windows®-i töölaual. või
  - Kui kasutate instrumenti GeneXpert Infinity, käivitage instrument. GeneXperti tarkvara käivitub automaatselt; kui ei käivitu, topeltklõpsake Xpertise'i tarkvara otsetee ikooni Windowsi töölaual.
2. Logige oma kasutajanime ja parooli abil sisse instrumentisüsteemi GeneXpert tarkvarasse.
3. Süsteemi GeneXpert aknas klõpsake **Testi loomine (Create Test)** (GeneXpert Dx) või **Korraldused (Orders)** ja **Esita testikorraldus (Order Test)** (Infinity). Ilmub aken Testi loomine (Create Test) Vt Joonis 3.



**Joonis 3. GeneXpert Dx testi loomise aken**

4. Skannige või tippige patsiendi ID (Patient ID) (valikuline). Kui tipite Patsiendi ID (Patient ID) sisse, veenduge, et Patsiendi ID (Patient ID) on sisestatud õigesti. Patsiendi ID (Patient ID) on seotud testi tulemustega ning seda kuvatakse aknas Tulemuste vaatamine (View Results).
5. Skannige või tippige sisse Proovi ID (Sample ID). Kui tipite Proovi ID (Sample ID) sisse, veenduge, et Proovi ID (Sample ID) on sisestatud õigesti. Proovi ID (Sample ID) on seotud testi tulemustega ning seda kasutatakse aknas Tulemuste vaatamine (View Results) ja kõigis aruannetes. Kuvatakse dialoogiboks Skanni kassetti (Scan Cartridge).
6. Skannige Xpert HPV kasseti vöötcode'i. Ilmub aken Testi loomine (Create Test) Vöötcode'i teabe abil täidab tarkvara automaatselt järgmiste väljade ruudud: Analüüsi valimine (Select Assay), Reagenti partii ID (Reagent Lot ID), Kasseti SN (Cartridge SN) ja Aegumistähtpäev (Expiration Date).

#### Märkus

Kui Xpert HPV testikasseti vöötcode ei skanni, korrake testi uue kassetiga, järgides protseduuri Jaotis 14. Kordustestimise protseduur-s.



**Joonis 4. GeneXpert Dx testi loomise aken koos analüüsi valimise rippmenüüga**

7. Valige rippmenüüst **Analüüsi valimine (Select Assay)** (vt. Joonis 4) tellitud HPV testi jaoks sobiv analüüsi definitsioonifail (ADF).

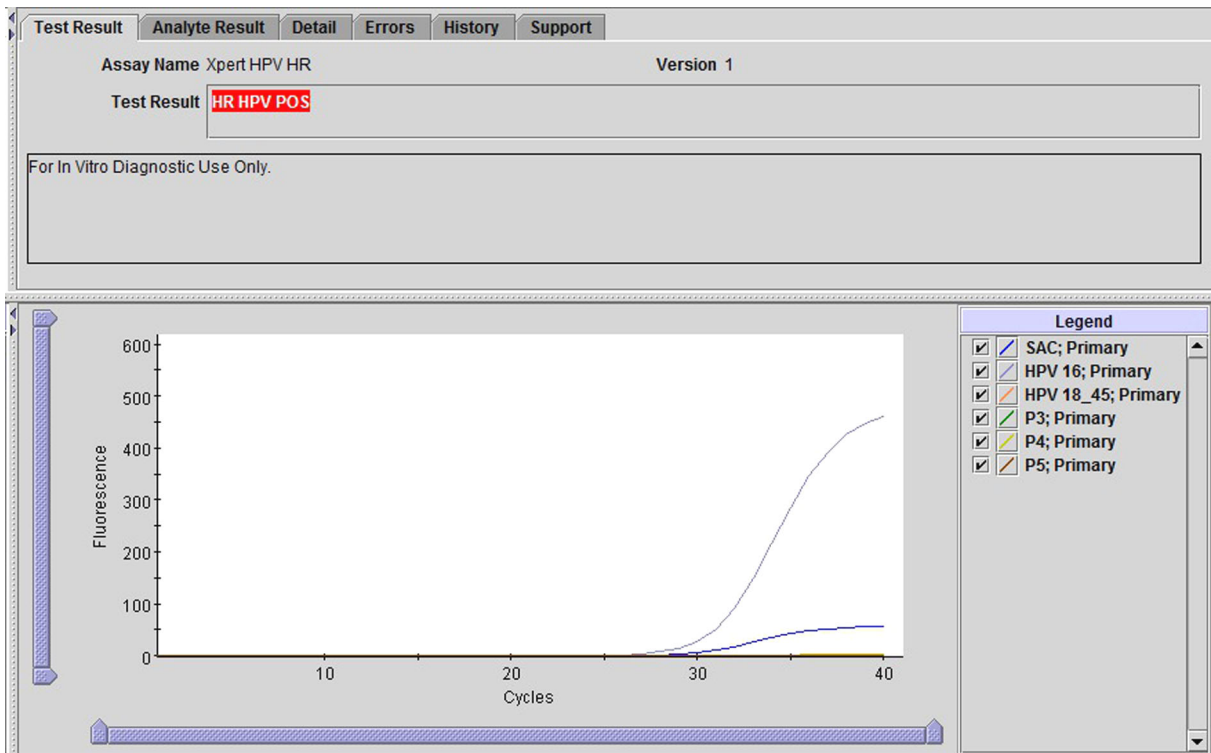
Testi Xpert HPV saab labori äranägemisel konfigurereida vaikimisi mis tahes kolmest ADF-ist. Arsti taotlusi HPV 16 või HPV 18/45 reflektogenotüpiseerimiseks saab tellida HPV genotüübispetsiifilise testi alusel või vajaduse korral läbi viia täieliku kõrge riski ja genotüübi testi osana.

- Ainult kõrge riskiga HPV test: Valik **Xpert HPV kõrge risk (Xpert HPV HR)** annab positiivse või negatiivse üldtulemuse mis tahes 14 tuvastatud kõrge riskiga HPV tüübi esinemise kohta. Näide on toodud Joonis 5-s.
- HPV 16, 18/45 genotüpiseerimise test: Valik **Xpert HPV 16\_18-45 (Xpert HPV 16\_18-45)** annab positiivse või negatiivse tulemuse:
  - HPV 16 ja
  - HPV 18 või HPV 45 genotüübi osas.

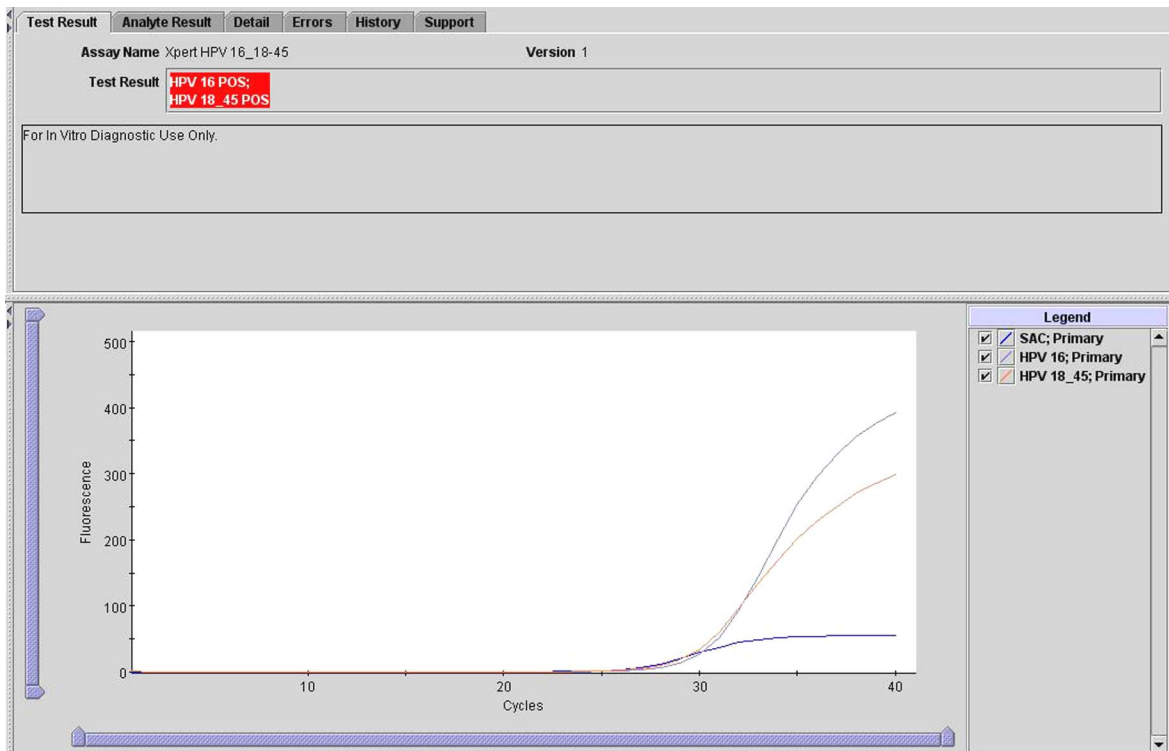
Kõigi teiste HPV tüüpide konkreetseid tulemusi ei koguta ega kuvata. Näide on toodud Joonis 6-s.

- Kombineeritud kõrge riskiga HPV ja HPV genotüübi test: Valik **Xpert HPV HR\_16\_18-45 (Xpert HPV HR\_16\_18-45)** annab positiivse või negatiivse tulemuse HPV 16, HPV 18/45 ja mis tahes ülejäänud 11 kõrge riskiga tüübi puhul kui “Muu kõrge riskiga HPV”. Näide on toodud Joonis 7-s.

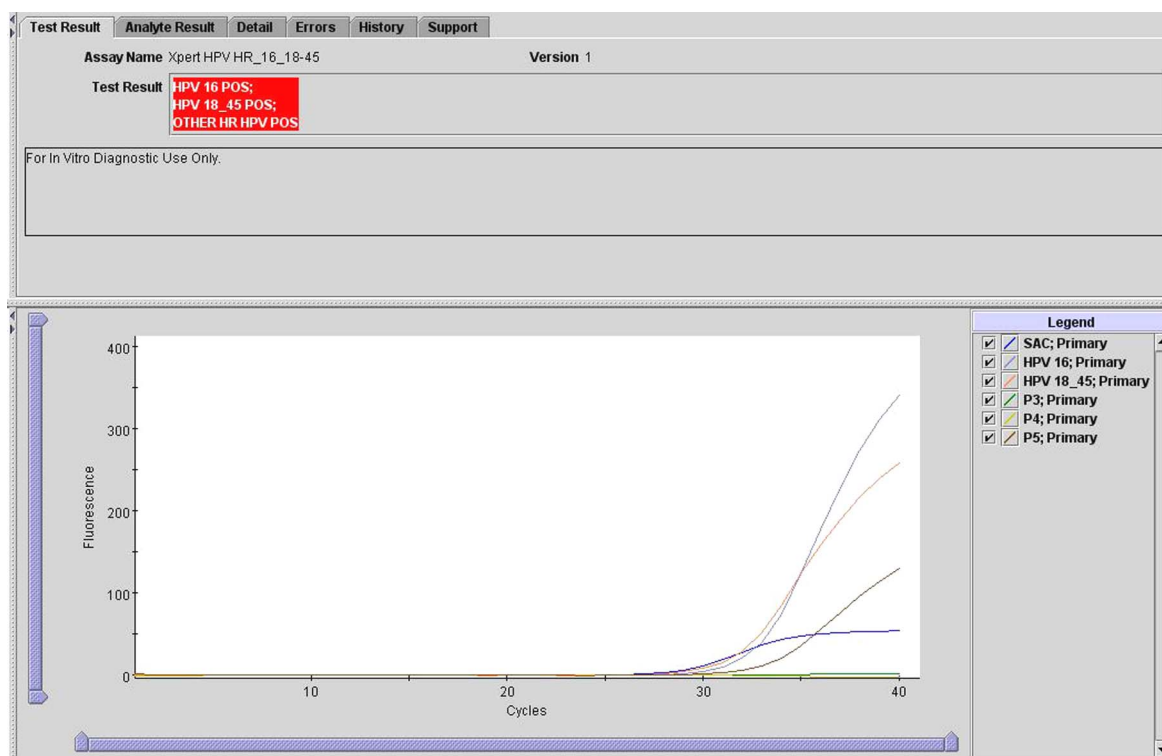
**Märkus** Pärast testi alustamist kogutakse ainult selles sammus valitud testi tulemus. Kogumata andmeid ei saa taastada.



Joonis 5. HPV HR positiivne



Joonis 6. HPV 16\_18-45 positiivne



Joonis 7. HPV HR\_16\_18-45 positiivne

8. Klõpsake **Alusta testi (Start Test)** (GeneXpert Dx) või **Edasta (Submit)** (Infinity). Sisestage oma parool, kui seda palutakse.
9. Süsteemi GeneXpert Infinity korral asetage kassett konveierilindile. Kassett laaditakse automaatselt, test käivitatakse ja kasutatud kassett väljutatakse jäätmekonteinerisse.  
või  
Instrumendi GeneXpert Dx korral tehke järgmist.
  - a. Avage vilkuv roheline tulega instrumendimooduli luuk ja laadige kassett.
  - b. Sulgege luuk. Test käivitub ja roheline tuli ei vilgu enam. Kui test on lõppenud, lülitub tuli välja.
  - c. Enne mooduli luugi avamist ja kasseti eemaldamist oodake, kuni süsteem avab luugi lukust.
  - d. Pange kasutatud kassetid vastavasse proovi jäätmekonteinerisse järgides asutuse tavapraktikat.

**Märkus** Tulemuseni jõudmiseks kulub ligikaudu 60 minutit.

## 10 Tulemuste vaatamine ja printimine

Täpsemad juhised tulemuste kuvamise ja printimise kohta vt *süsteemi GeneXpert Dx operaatorijuhendist* või *süsteemi GeneXpert Infinity operaatorijuhendist*.

## 11 Kvaliteedikontroll

Iga test sisaldab proovi töötlemise kontrolli (SPC) ja proovi adekvaatsuse kontrolli (SAC).

- **Sondikontrolli kontroll (PCC):** enne PCR-i reaktsiooni algust mõõdab GeneXperti instrument sondide fluorestsentsi signaali, et jälgida kuulikeste rehüdratsiooni, reaktsioonikatsuti täitmist, sondi terviklikkust ja värvaine stabiilsust. PCC kinnitab nõuetekohasust, kui valideeritud vastuvõtukriteeriumid on täidetud.
- **Proovi asjakohasuse kontrolli (SAC):** SAC reagentid tuvastavad ühe inimese geeni koopias olemasolu ühes koopias raku kohta ja jälgivad, kas proov sisaldab inimese DNA-d.
- **Välised kontrollid:** väliseid kontrolle võib kasutada vastavalt kohaliku, piirkonna või riikliku akrediteerimisasutuse nõuetele.

## 12 Tulemuste tõlgendamine

Instrumendisüsteem GeneXpert tõlgendab tulemusi mõõdetud fluorestsentsisignaali järgi, kasutades süsteemiseseid arvutusprogramme, ja näitab neid aknas Tulemuste vaatamine (View Results) kaardil Testitulemused (Test Results). Test Xpert HPV annab HPV sihtmärkide testitulemused vastavalt Tabel 1-s näidatud tulemustele ja tõlgendustele.

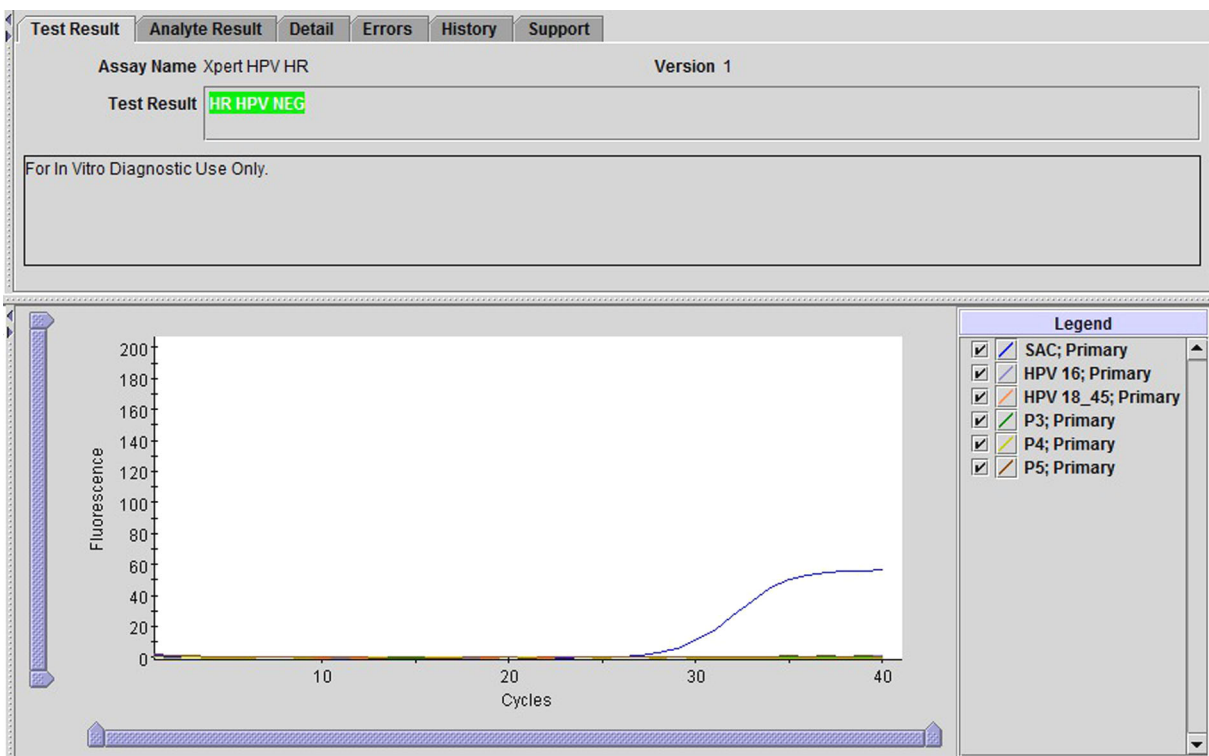
**Märkus** Pärast testi alustamist kogutakse ainult valitud testi tulemused.

**Tabel 1. Xpert HPV tulemused ja nende tõlgendamine**

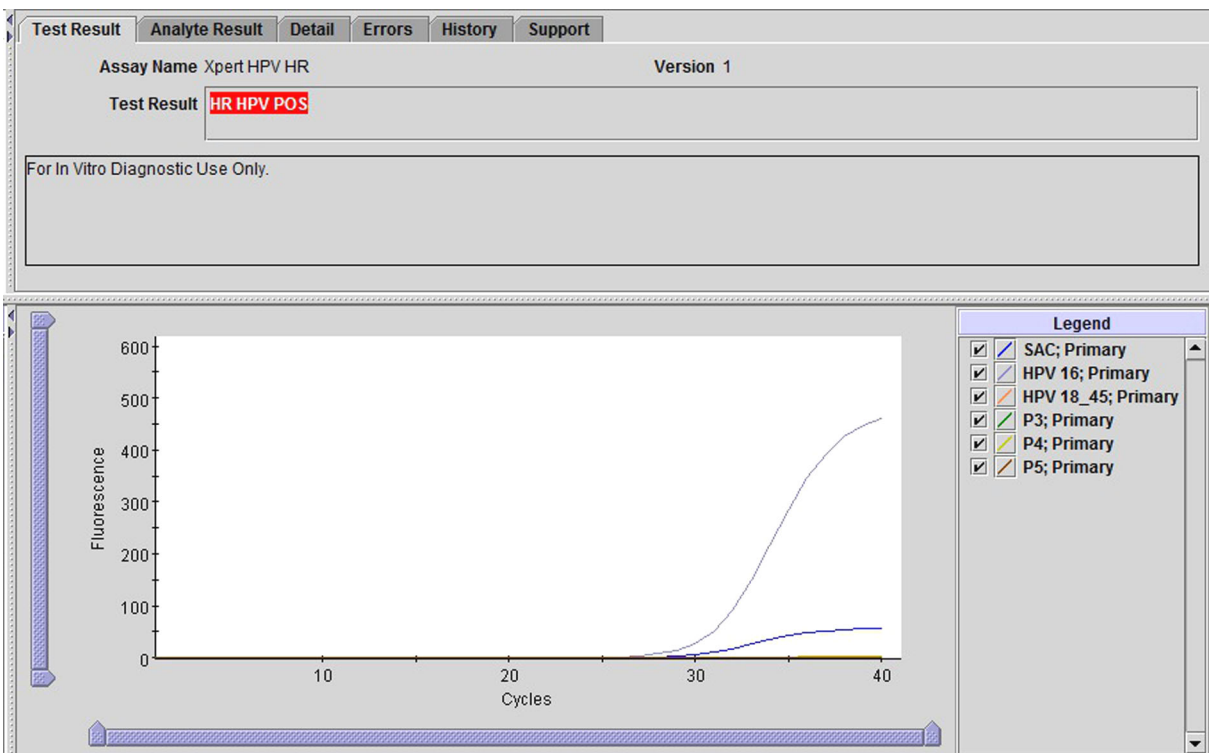
Tulemus	Tõlgendamine
<b>Kõrge riskiga HPV POS (HR HPV POS)</b> Vt Joonis 9.	Kõrge riskiga HPV DNA tuvastatakse positiivsena. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sihitud kõrge riskiga HPV DNA-l on Ct kehtivas vahemikus ja fluorestsentsi tulemusnäitaja üle seatud läve.</li> <li>• SAC (proovi asjakohasuse kontroll): Ei kohaldu. SAC-i ignoreeritakse, kuna HPV sihtmärgi võimendamine võib selle kontrolliga konkureerida.</li> <li>• PCC: LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<b>HPV 16 POS (HPV 16 POS)</b> Vt Joonis 11, Joonis 13 ja Joonis 16.	HPV 16 DNA tuvastatakse positiivsena. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sihitud HPV 16 DNA-l on Ct kehtivas vahemikus ja fluorestsentsi tulemusnäitaja üle seatud läve.</li> <li>• SAC (proovi asjakohasuse kontroll): Ei kohaldu. SAC-i ignoreeritakse, kuna HPV sihtmärgi võimendamine võib selle kontrolliga konkureerida.</li> <li>• PCC: LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<b>HPV 18_45 POS (HPV 18_45 POS)</b> Vt Joonis 14 ja Joonis 16.	HPV 18_45 DNA tuvastatakse positiivsena. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sihitud HPV 18/45 DNA-l on Ct kehtivas vahemikus ja fluorestsentsi tulemusnäitaja üle seatud läve.</li> <li>• SAC (proovi asjakohasuse kontroll): Ei kohaldu. SAC-i ignoreeritakse, kuna HPV sihtmärgi võimendamine võib selle kontrolliga konkureerida.</li> <li>• PCC: LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<b>TEISED KÕRGE RISKIGA HPV-d POS (OTHER HR HPV POS)</b> Vt Joonis 15 ja Joonis 16.	Teised kõrge riskiga HPV DNA-d tuvastatakse positiivsena. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sihitud muu kõrge riskiga HPV DNA on Ct kehtivas vahemikus ja fluorestsentsi tulemusnäitaja üle seatud läve.</li> <li>• SAC (proovi asjakohasuse kontroll): Ei kohaldu. SAC-i ignoreeritakse, kuna muu kõrge riskiga HPV sihtmärgi võimendamine võib selle kontrolliga konkureerida.</li> <li>• PCC: LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<b>HR HPV NEG (HR HPV NEG)</b> Vt Joonis 8.	Kõrge riskiga HPV DNA on tuvastustasemest madalam. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sihitud kõrge riskiga HPV DNA-l ei ole Ct kehtivas vahemikus ja/või fluorestsentsi tulemusnäitaja on seatud lävest allpool.</li> <li>• SAC (proovi asjakohasuse kontroll): LÄBITUD (PASS); SAC-eesmärgi PCR-amplifikatsioon annab Ct kehtivas vahemikus ja fluorestsentsi tulemusnäitaja üle seatud läve.</li> <li>• PCC: LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>

Tulemus	Tõlgendamine
<b>HPV 16 NEG (HPV 16 NEG)</b> Vt Joonis 10, Joonis 12, Joonis 14 ja Joonis 15.	HPV 16 DNA on tuvastustasemest madalam. <ul style="list-style-type: none"> <li>Sihitud HPV 16 DNA-I ei ole Ct kehtivas vahemikus ja/või fluorestsentsi tulemusnäitaja on seatud lävest allpool.</li> <li>SAC (proovi asjakohasuse kontroll): LÄBITUD (PASS); SAC-eesmärgi PCR-amplifikatsioon annab Ct kehtivas vahemikus ja fluorestsentsi tulemusnäitaja üle seatud läve.</li> <li>PCC: LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<b>HPV 18_45 NEG (HPV 18_45 NEG)</b> Vt Joonis 10, Joonis 11, Joonis 12, Joonis 13 ja Joonis 15.	HPV 18-45 DNA on tuvastustasemest madalam. <ul style="list-style-type: none"> <li>Sihitud HPV 18/45 DNA-I ei ole Ct kehtivas vahemikus ja/või fluorestsentsi tulemusnäitaja on seatud lävest allpool.</li> <li>SAC (proovi asjakohasuse kontroll): LÄBITUD (PASS); SAC-eesmärgi PCR-amplifikatsioon annab Ct kehtivas vahemikus ja fluorestsentsi tulemusnäitaja üle seatud läve.</li> <li>PCC: LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<b>MUU KÕRGE RISKIGA HPV DNA NEG (OTHER HR HPV NEG)</b> Vt Joonis 12, Joonis 13 ja Joonis 14.	Teise kõrge riskiga HPV DNA on tuvastustasemest madalam. <ul style="list-style-type: none"> <li>Sihitud muu kõrge riskiga HPV DNA ei ole Ct kehtivas vahemikus ja/või fluorestsentsi tulemusnäitaja on seatud lävest allpool.</li> <li>SAC (proovi asjakohasuse kontroll): LÄBITUD (PASS); SAC-eesmärgi PCR-amplifikatsioon annab Ct kehtivas vahemikus ja fluorestsentsi tulemusnäitaja üle seatud läve.</li> <li>PCC: LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<b>KEHTETU (INVALID)</b> Vt Joonis 17.	HPV sihtmärk-DNA olemasolu või puudumist ei õnnestunud kindlaks teha. Korrake testi vastavalt juhiste, vt Jaotis 14. Kordustestimise protseduur. <ul style="list-style-type: none"> <li>SAC (proovi asjakohasuse kontroll): NURJUNUD (FAIL); SAC Ct ei ole kehtivas vahemikus ja/või fluorestsentsi tulemusnäitaja seatud lävest allpool.</li> <li>PCC: LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<b>VIGA (ERROR)</b>	HPV sihtmärk-DNA olemasolu või puudumist ei õnnestunud kindlaks teha. Korrake testi vastavalt juhiste, vt Jaotis 14. Kordustestimise protseduur. <ul style="list-style-type: none"> <li>SAC (proovi asjakohasuse kontroll): TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)</li> <li>PCC: NURJUNUD (FAIL)*; kõik sondikontrolli tulemused või üks neist on nurjunud.</li> </ul> *Kui sondikontroll õnnestub, põhjustab viga lubatud vahemikku ületav maksimumrõhu piir või süsteemikomponendi rike.
<b>TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)</b>	HPV sihtmärk-DNA olemasolu või puudumist ei õnnestunud kindlaks teha. Korrake testi vastavalt juhiste, vt Jaotis 14. Kordustestimise protseduur. Näit <b>TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)</b> tähendab, et kogutud andmete hulk oli ebapiisav. Näiteks peatas operaator poolelioleva testi või tekkis elektrikatkestus. <ul style="list-style-type: none"> <li>HPV: TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)</li> <li>SAC (proovi asjakohasuse kontroll): TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)</li> <li>PCC: – (ei kohaldu) (NA (not applicable))</li> </ul>

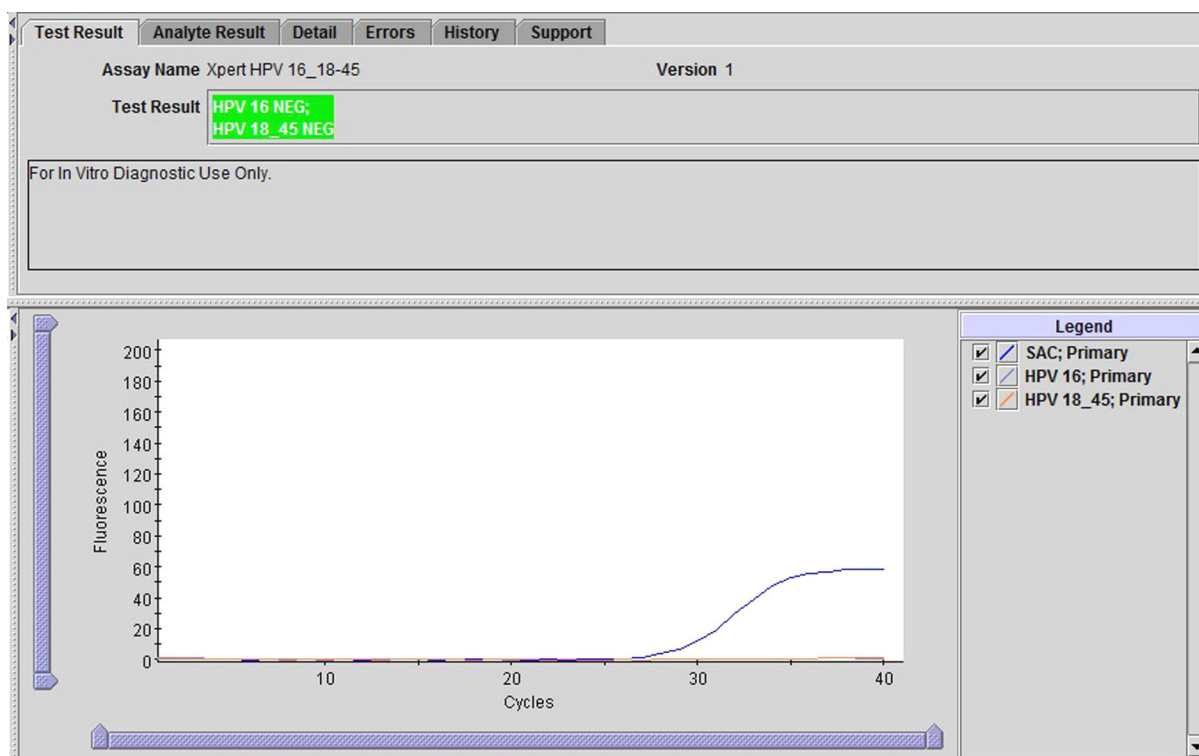
**Märkus** Selles jaotises kuvatud ekraanid kajastavad kolme testi näiteid. Joonis 8 ja Joonis 9 kasutavad Xpert HPV HR-i, Joonis 10 ja Joonis 11 kasutavad Xpert HPV 16\_18-45, ja Joonis 12 kuni Joonis 14 kasutavad Xpert HPV HR\_16\_18-45 rippmenüüst. (Vaadake Jaotis 9.2. Testi alustamine-te ja rippmenüüd, mis on illustreeritud Joonis 4-s).



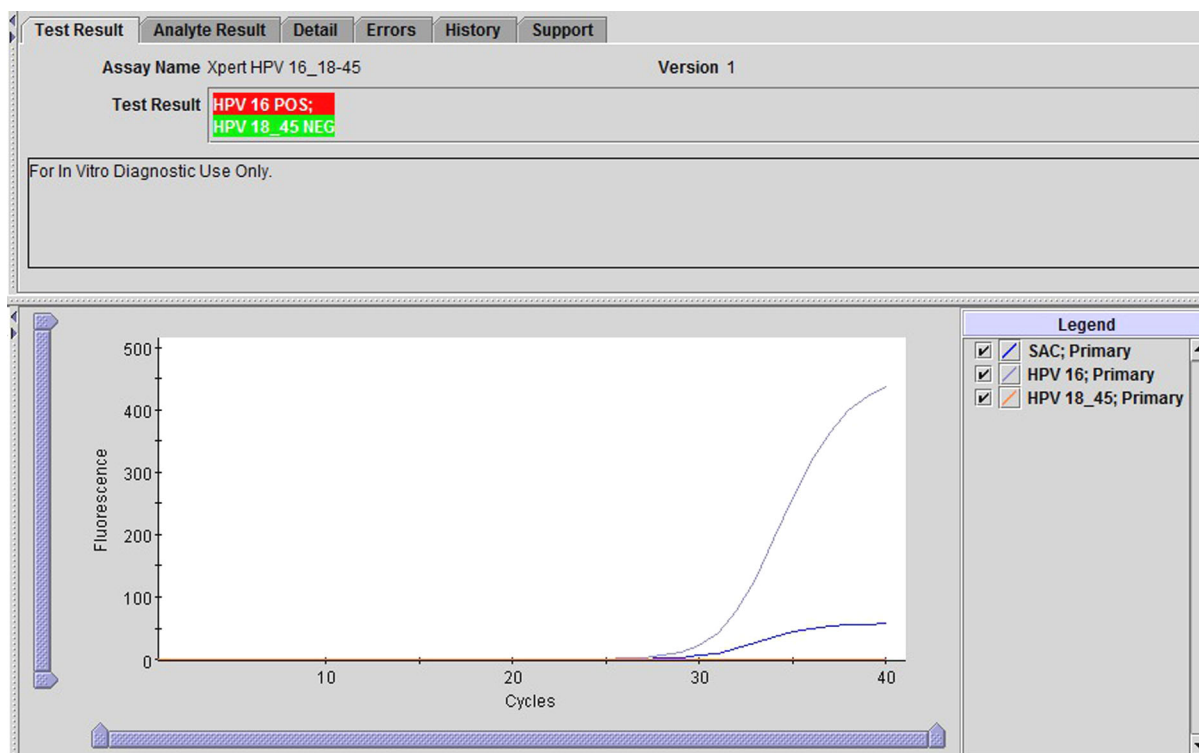
Joonis 8. Kõrge riskiga HPV negatiivne (tulemus Xpert HPV HR kasutamisel)



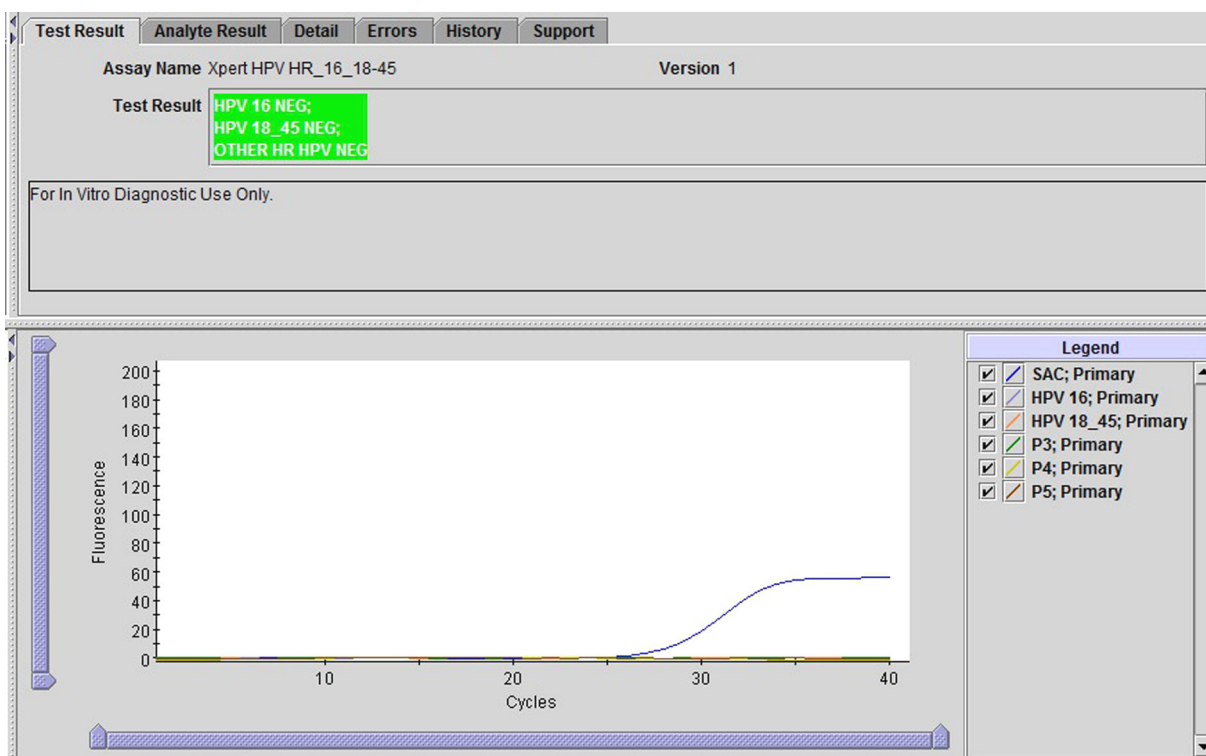
Joonis 9. Kõrge riskiga HPV positiivne (tulemus Xpert HPV HR kasutamisel)



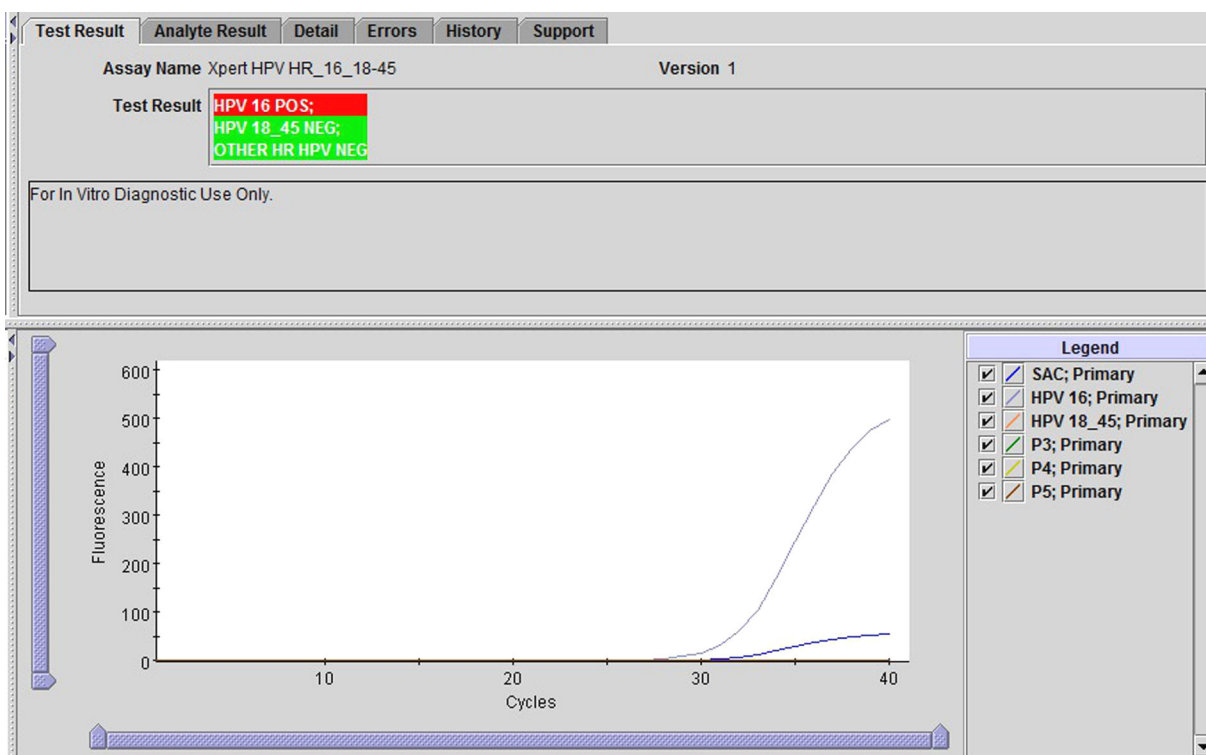
Joonis 10. HPV 16 negatiivne; HPV 18-45 negatiivne (tulemus Xpert HPV 16\_18-45 kasutamisel)



Joonis 11. HPV 16 positiivne; HPV 18-45 negatiivne (tulemus Xpert HPV 16\_18-45 kasutamisel)

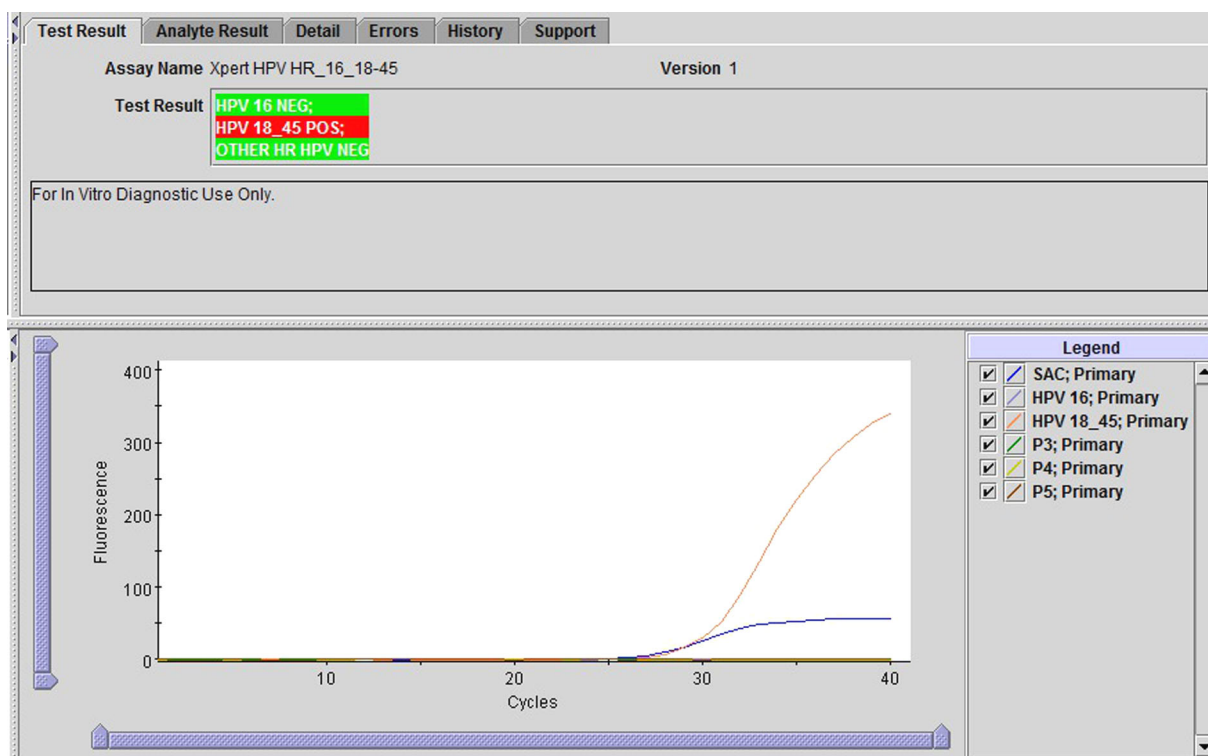


Joonis 12. HPV 16 negatiivne; HPV 18-45 negatiivne; muu kõrge riskiga HPV negatiivne(tulemus Xpert HPV HR\_16\_18-45 kasutamisel)

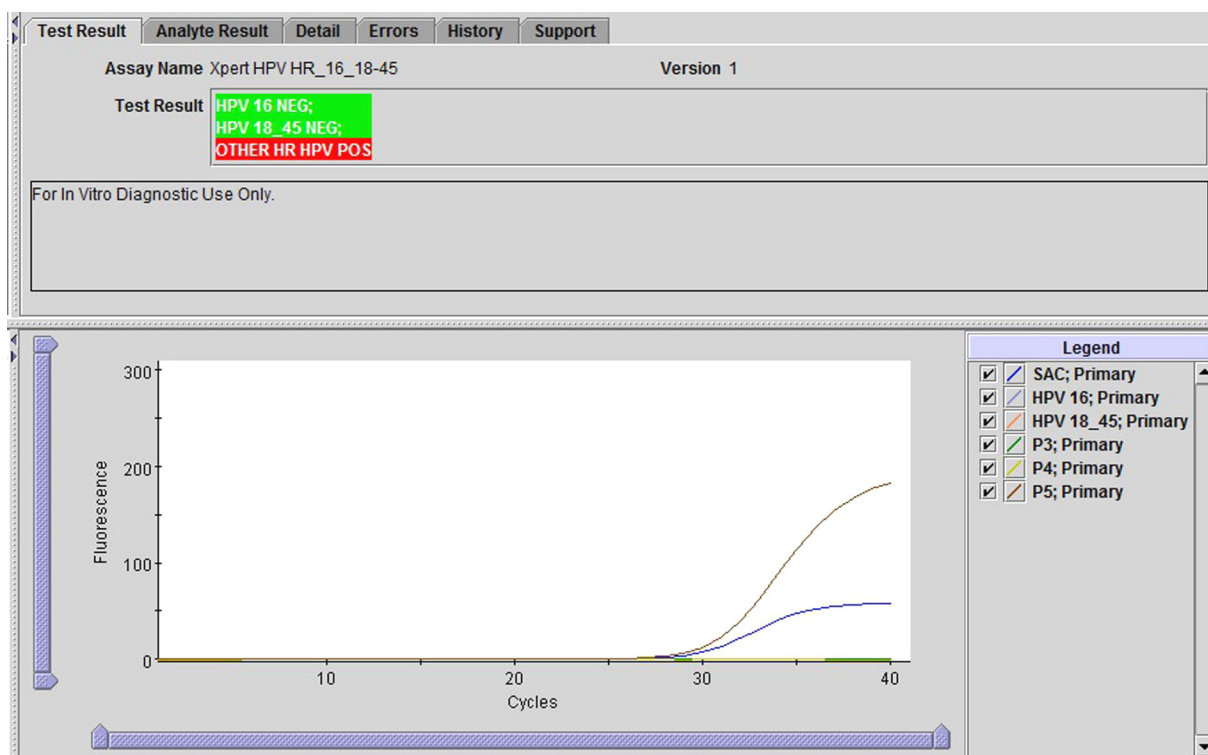


Joonis 13. HPV 16 positiivne; HPV 18-45 negatiivne; muu kõrge riskiga HPV negatiivne(tulemus Xpert HPV HR\_16\_18-45 kasutamisel)

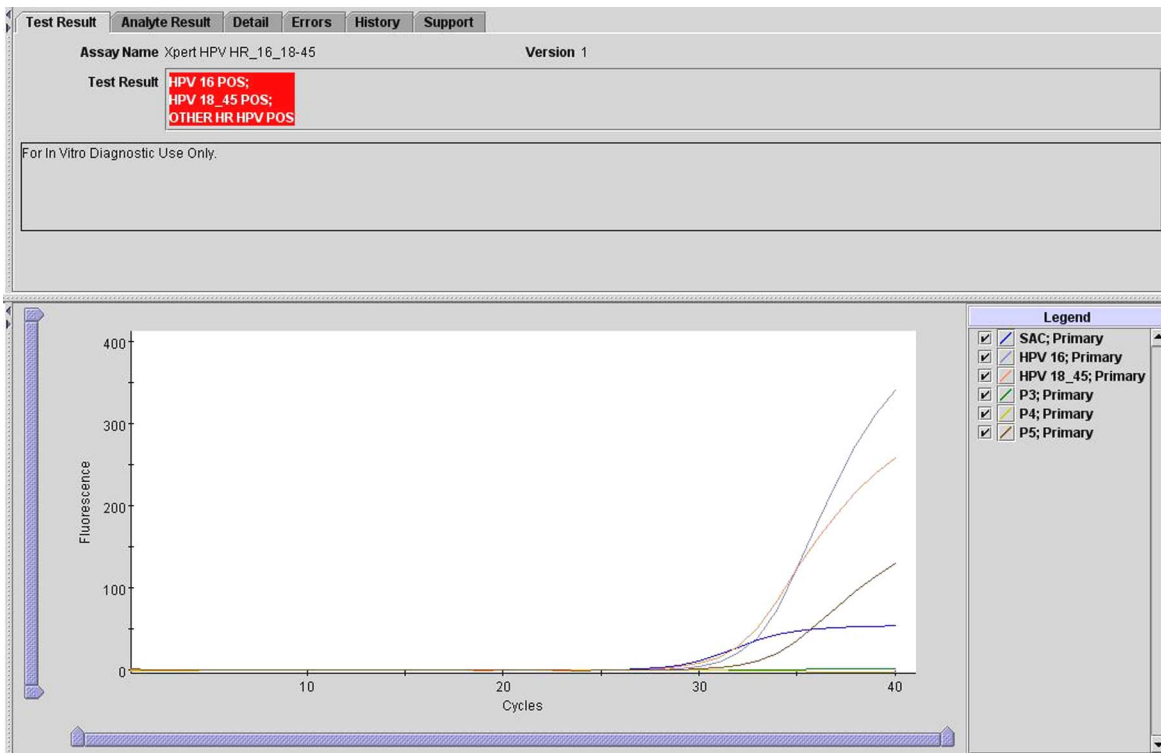




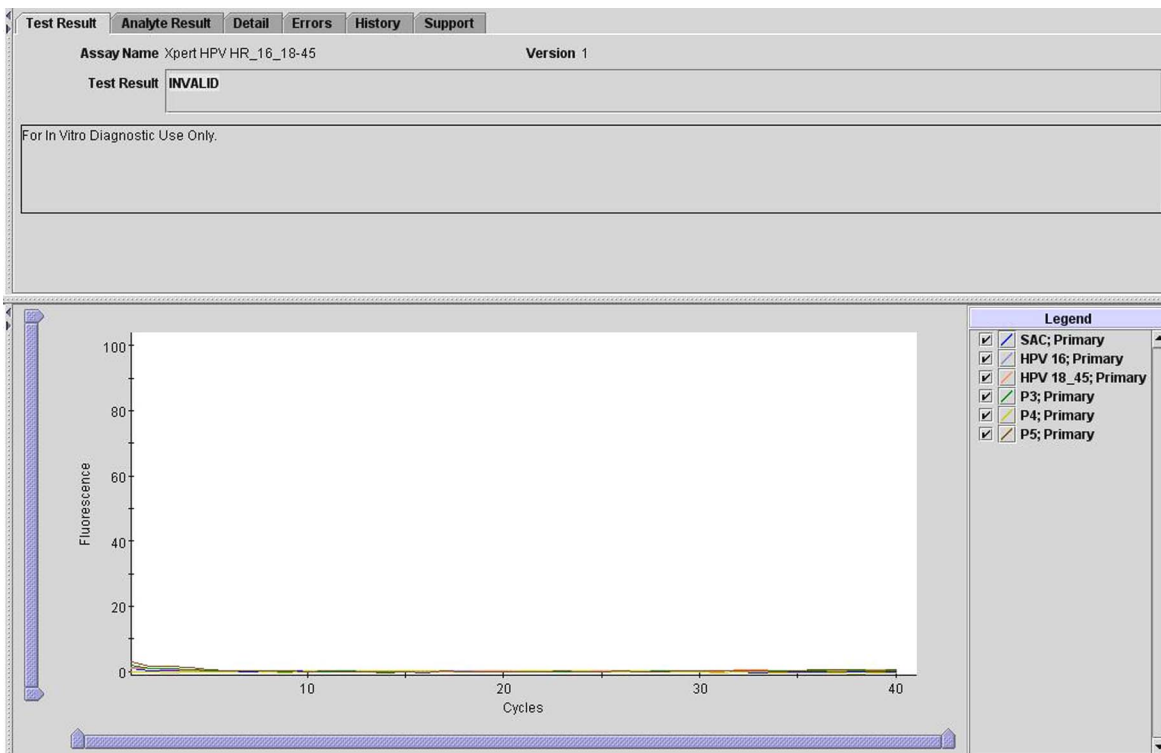
**Joonis 14. HPV 16 negatiivne; HPV 18-45 positiivne; muu kõrge riskiga HPV negatiivne(tulemus Xpert HPV HR\_16\_18-45 kasutamisel)**



**Joonis 15. HPV 16 negatiivne; HPV 18-45 negatiivne; muu kõrge riskiga HPV positiivne(tulemus Xpert HPV HR\_16\_18-45 kasutamisel)**



Joonis 16. HPV 16 positiivne; HPV18-45 positiivne; muu kõrge riskiga HPV positiivne (tulemus Xpert HPV HR\_16\_18-45 kasutamisel)



Joonis 17. HPV HR\_16\_18-45 on kehtetu (tulemus Xpert HPV HR\_16\_18-45 kasutamisel)

## 13 Testi kordamise põhjused

Mõne allpool loetletud testitulemuse esinemisel korrake testi vastavalt juhistele Jaotis 14. Kordustestimise protseduur-s.

- Tulemus **KEHTETU (INVALID)** näitab, et SAC nurjus, proovi pole töödeldud nõuetekohaselt, PCR on inhibeeritud või proov oli ebaadekvaatne.
- Tulemus **VIGA (ERROR)** näitab, et test katkestus, sest reaktsioonikatsuti oli tõenäoliselt valesti täidetud, tuvastati probleem reagendisondi terviklikkusega, ületati maksimaalsed rõhupiirid, sondikontroll nurjus või tuvastati klapi asendiviga.
- Näit **TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)** tähendab, et kogutud andmete hulk oli ebapiisav. Näiteks peatas operaator poolelioleva testi või tekkis elektrikatkestus.

## 14 Kordustestimise protseduur

- Korrake testi, kasutades uut kasseti (ärge kasutage kasseti uuesti). Vt Jaotis 9. Protseduur.
- Hankige järelejäänud proov.
- Kui järelejäänud proovi maht on ebapiisav või kui kordusanalüüs annab endiselt tulemuse **KEHTETU (INVALID)**, **VIGA (ERROR)** või **TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)**, koguge uus proov ja korrake testi uue kassetiga.

## 15 Piirangud

- Kuna HPV tuvastamine sõltub proovis oleva DNA kogusest, sõltuvad usaldusväärsed tulemused proovide nõuetekohasest kogumisest, käitlemisest ja säilitamisest.
- Test Xpert HPV on valideeritud ainult emakakaela proovidega, mis on kogutud PreservCyt lahusesse, kasutades kas harjalaadset seadet või endotservikaalse harja/spaatli kombinatsiooni.
- Väärade testitulemusi võib põhjustada vale proovide kogumine, tehniline viga, proovide segunemine, või proovi tuvastuspiirist madalam HPV DNA koopiade arv.
- Testi Xpert HPV valideeriti ainult sellel pakendi infolehel kirjeldatud protseduuride abil. Protseduuride muutmine võib testi toimivust muuta.
- Analüüsi häirimist võib täheldada järgmiste ainete juuresolekul: täisveri ( $\geq 0,25\%$  maht/maht), perifeerse vere mononukleaarsed rakud (PBMK) ( $\geq 1 \times 10^6$  rakku/ml), *Candida albicans* ( $\geq 1 \times 10^8$  rakku/ml), Vagisil sügelemisvastane kreem ( $\geq 0,25\%$  kaal/maht) või Vagi Gard niisutav geel ( $\geq 0,5\%$  kaal/maht).
- Paksude tupekreemide ( $> 0.25\%$  kaal/maht) olemasolu proovis võib põhjustada rõhu katkemist.
- Muude potentsiaalsete muutujate, näiteks tupe eritise, tampoonide kasutamise, tupe veega puhastamine ja proovide kogumise muutujate mõju ei ole kindlaks tehtud.
- Test Xpert HPV annab kvalitatiivseid tulemusi. Ct väärtuse suuruse ja nakatunud proovi rakkude arvu vahel ei saa korrelatsiooni luua.
- Testi Xpert HPV toimivust ei ole hinnatud alla 18 aasta vanustel patsientidel.
- Testi Xpert HPV toimivust ei ole hinnatud naistel, kellel on anamneesis hüsterektoomia.
- Testi Xpert HPV ei ole valideeritud kasutamiseks arsti või patsiendi kogutud tupest võetud proovidega.
- Testi Xpert HPV ei ole hinnatud patsientidega, keda praegu ravitakse antimikroobsete ainetega selliste infektsioonide vastu nagu klamüüdia või gonorröa.
- Nagu paljude diagnostiliste testidega tuleb testi Xpert HPV tulemusi tõlgendada koos muude labori- ja kliiniliste andmetega, mis on arstile kättesaadavad.
- Testi Xpert HPV toimivust pole HPV-ga vaksineeritud isikutel hinnatud.
- Testi Xpert HPV pole seksuaalse väärkohtlemise kahtluse korral hinnatud.
- HPV-nakkuse levimus populatsioonis võib mõjutada toimivust.
- Proove, mis sisaldavad vähem kui 1 ml PreservCyt lahust, peetakse testi Xpert HPV jaoks ebapiisavaks.
- Testi Xpert HPV toimivust ei ole hinnatud emakakaela proovides, mis on tsütoloogia hindamiseks eeltöödeldud, kasutades muid protsessoreid kui ThinPrep 2000 protsessor.
- Testi Xpert HPV negatiivne tulemus ei välista tsütoloogiliste kõrvalekallete ega tulevase või olemasoleva CIN2, CIN3 või vähi võimalust.
- Test Xpert HPV tuvastab kõrge riskiga HPV tüüpide 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68 viiruse DNA E6/E7. See test ei tuvasta HPV madala riskiga tüüpide (nt 6, 11, 42, 43, 44) E6/E7 DNA-d, kuna emakakaelavähi sõeluuringute kontekstis puudub madala riskiga HPV tüüpide olemasolu hindamiseks kliiniline kasulikkus.
- Kõrge riskiga HPV DNA tuvastamine sõltub proovis olevate koopiade arvust ja seda võivad mõjutada proovide kogumise meetodid, patsiendi tegurid, nakatumise staadium ja segavate ainete olemasolu.

- Selle toote kasutamine peab piirduma personaliga, kes on koolitatud testi Xpert HPV kasutamiseks.
- Selle testiga võib saada valepositiivseid või valenegatiivseid tulemusi.
- Mutatsioonid või polümorfismid praimerite või sondide siduvusaladel võivad mõjutada sihitud HPV tüüpide tuvastamist ja põhjustada väärtulemusi.

## 16 Kliiniline toimivus

Testi Xpert HPV kliinilisi toimeomadusi hinnati kaheastmelises mitmekeskuselises [seitse USA keskust] prospektiivses uuringus, milles osalesid igas vanuses kolposkoopia hindamisele suunatud naised ühe või mitme eelneva ebanormaalse Pap-testi tulemuse, ebanormaalse Pap-testi tulemuse koos kõrge riskiga HPV testi positiivse tulemuse või muu emakakaelavähi kliinilise kahtlusega. Kolposkoopia ajal koguti igalt kastealuselt kaks ThinPrep proovi (proov A ja B) tsütoloogia hindamiseks ja võrdluskatseteks testiga Xpert HPV ja kahe FDA poolt heaks kiidetud kõrge riskiga HPV testiga. Nende võrdlusmeetoditega läbiviidud analüüsid tehti vastavate US-IVD pakendi infolehtede järgi. Proov A töödeldi tsütoloogia hindamiseks, millele järgnes analüüs testiga Xpert HPV. Proov B reserveeriti HPV analüüsiks võrdlevate HPV testidega ja testiga Xpert HPV. Mõlemad proovid koguti ThinPrepi pakendi infolehe järgi endotservikaalse harja/spaatliga. Igalt katsealuselt koguti vähemalt kaks emakakaela puurbiopsiat, samuti emakakaela kaabe (ECC) mitterahuldavate kolposkoopiade hindamiseks, mille puhul transformatsioonitsooni visualiseerimine oli halb. Biopsia ja emakakaela kaabe (ECC) proovide patoloogiline hindamine viidi kõigepealt läbi kohapeal patsiendi standardraviks ja seejärel pimesi tagasiulatavalt kolmest ekspert patoloogist koosneva paneeli poolt, et määrata konsensuslikult emakakaelahaiguse staatus. Värbamise I etapp hõlmas 144 katsealust (vanusevahemik: 20–70 aastat), 31 juhul  $\geq$  CIN2. I etapi andmeid kasutati testi kliiniliste läviväärtuste kogumi hindamiseks  $\geq$  CIN2 ja  $\geq$  CIN3 haiguse tulemusnäitajate suhtes, kasutades vastuvõtja tööomaduste (ROC) meetodit. Värbamise II etapp hõlmas 564 katsealust (vanusevahemik: 18–75 aastat), 111 juhul  $\geq$  CIN2. II etapi andmeid kasutati kliiniliste läviväärtuste täpsustamiseks  $\geq$  CIN2 ja  $\geq$  CIN3 haiguse tulemusnäitajate suhtes, kasutades ROC-meetodit. Retrospektiivselt viidi läbi homogeensuse analüüs, et kinnitada I ja II etapi tulemuste koondatavust; mitme populatsiooni ja proovi parameetrite lõikes on tulemused koondatavad.

Testi Xpert HPV, võrdlusmeetodi 1 ja võrdlusmeetodi 2 kliiniline tundlikkus ja spetsiifilisus II etapi andmekogumis  $\geq$  CIN2 haiguse seisundi kohta on kokku võetud Tabel 2-s.

**Tabel 2. Kliiniline toimivus  $\geq$  CIN2 haiguse staatuses<sup>a</sup>**

	Test Xpert HPV (proov A) <sup>b</sup>	Test Xpert HPV (proov B) <sup>c</sup>	Võrdlusmeetod 1 <sup>d</sup>	Võrdlusmeetod 2 <sup>e</sup>
<b>Tundlikkus</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>Spetsiifilisus</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>Positiivne ennustav väärtus</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>Negatiivne ennustav väärtus</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> Punkt hinnang nagu näidatud. Usaldusvahemikud on Fisher-täpne 95% CI.

<sup>b</sup> n = 538. Üheksa proovi kvaliteet ei olnud piisav Xpert-iga testimiseks; Esialgsel ja uuesti testimisel jäid 17 proovi määratlemata.

<sup>c</sup> n = 556. Esialgsel ja uuesti testimisel jäid kaheksa proovi määratlemata.

<sup>d</sup> n = 564.

<sup>e</sup> n = 562. Esialgsel ja uuesti testimisel jäid kaks proovi määratlemata.

Testi Xpert HPV, võrdlusmeetodi 1 ja võrdlusmeetodi 2 kliiniline tundlikkus ja spetsiifilisus II etapi andmekogumis  $\geq$  CIN3 haiguse seisundi kohta on kokku võetud Tabel 3-s.

**Tabel 3. Kliiniline toimivus  $\geq$  CIN3 haiguse staatuse suhtes<sup>a</sup>**

	Test Xpert HPV (proov A) <sup>b</sup>	Test Xpert HPV (proov B) <sup>c</sup>	Võrdlusmeetod 1 <sup>d</sup>	Võrdlusmeetod 2 <sup>e</sup>
<b>Tundlikkus</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>Spetsiifilisus</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>Positiivne ennustav väärtus</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>Negatiivne ennustav väärtus</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> Punkt hinnang nagu näidatud. Usaldusvahemikud on Fisher-täpne 95% CI.

<sup>b</sup> n = 537. Üheksa proovi kvaliteet ei olnud piisav Xpert-iga testimiseks; Esialgsel ja uuesti testimisel jäid 17 proovi määratlemata; ühe proovi puhul ei saavutatud konsensust CIN2 ja CIN3 staatuse osas.

<sup>c</sup> n = 555. Esialgsel ja uuesti testimisel jäid kaheksa proovi määratlemata; ühe proovi puhul ei saavutatud konsensust CIN2 ja CIN3 staatuse osas.

<sup>d</sup> n = 563. Ühe proovi puhul ei saavutatud konsensust CIN2 ja CIN3 staatuse osas.

<sup>e</sup> n = 561. Esialgsel ja uuesti testimisel jäid kaks proovi määratlemata; ühe proovi puhul ei saavutatud konsensust CIN2 ja CIN3 staatuse osas.

Analüütilise ühilduvuse hindamine II etapi andmekogumis näitas üldist ühilduvust testi Xpert HPV ja iseenda vahel (proov A vs proov B; n = 533 paaritatud võrdlust) 94,6% (95% usaldusvahemik 92,3–96,3; kapp näitaja 0,88). Testi Xpert HPV (proov B) ja võrdlusmeetodi 1 (n = 556 paaritatud võrdlust) üldine ühilduvus oli 92,4% (95% usaldusvahemik 89,9 - 94,5; kapp näitaja 0,83). Testi Xpert HPV (proov B) ja võrdlusmeetodi 2 (n = 554 paaritatud võrdlust) üldine ühilduvus oli 87,4% (95% usaldusvahemik 84,3 - 90,0; kapp näitaja 0,73).

Testi Xpert HPV kliiniline toimivus proovide A ja B Pap-testi kohta, sorteerituna katsealuste vanuserühmade kaupa, määrati mõlema haiguse staatuse suhtes  $\geq$  CIN2 ja  $\geq$  CIN3. Kliiniline toimivus  $\geq$  CIN2 haiguse suhtes on esitatud Tabel 4-s ja kliiniline tulemus  $\geq$  CIN3 haiguse suhtes on esitatud Tabel 5-s.

**Tabel 4. Testi Xpert HPV toimivus vs  $\geq$  CIN2 haigus vanuserühmade kaupa**

Vanuserühm	Pap A		Pap B	
	Tundlikkus (95% usaldusvahemik)	Spetsiifilisus (95% usaldusvahemik)	Tundlikkus (95% usaldusvahemik)	Spetsiifilisus (95% usaldusvahemik)

Vanuserühm	Pap A		Pap B	
	Tundlikkus (95% usaldusvahemik)	Spetsiifilisus (95% usaldusvahemik)	Tundlikkus (95% usaldusvahemik)	Spetsiifilisus (95% usaldusvahemik)
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)

Tabel 5. Testi Xpert HPV toimivus vs ≥ CIN3 haigus vanuserühmade kaupa

Vanuserühm	Pap A		Pap B	
	Tundlikkus (95% usaldusvahemik)	Spetsiifilisus (95% usaldusvahemik)	Tundlikkus (95% usaldusvahemik)	Spetsiifilisus (95% usaldusvahemik)
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)

Teine kliiniline uuring viidi läbi, et hinnata testi Xpert HPV toimivust populatsioonides, mis sarnanevad paremini emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringute sihtgrupi patsientidega. See uuring oli mitmekeskuseline meetodite võrdlusuuring, mis tugines PreservCytis kogutud jääkproovidele, mis saadi Suurbritannias organiseeritud emakakaelavähi sõeluuringutes osalenud 20–60-aastastelt naistelt. Välja arvatud üksikud erandid, koguti kõik selle uuringu proovid ThinPrep'i pakendi infolehe järgi harjalaadse seadmega. Selles uuringus lisati samad kaks võrdlusmeetodit - esmane võrdlusmeetod oli võrdlusmeetod 1 ja sekundaarne võrdlusmeetod oli võrdlusmeetod 2. Uuringu valimi suurused arvatati kahele vanuserühmale (naised vanuses 20–29 ja naised vanuses 30–60), mis toetaksid ühilduvuse hindamist (95% usaldusvahemikuga) ja kappa näitaja arvutamist (95% usaldusvahemikuga) iga võrdlusmeetodi suhtes.

Selles uuringus jagatitsütoloogia hindamise tulemustega jääkproovid testi Xpert HPV ning võrdlusmeetodite 1 ja 2 hindamiseks kolmeks alikvoodiks. Alikvootide eemaldamise järjestus Xpert HPV ja võrdlusmeetodi 1 analüüsimiseks randomiseeriti nii, et ~ 50% esimestest alikvootidest kasutati Xpert HPV analüüsiks ja 50% esimestest alikvootidest kasutati võrdlusmeetodi 1 jaoks. Kolmas alikvoot reserveeriti alati võrdlusmeetodiga 2 analüüsimiseks. Vaatamata alikvootjärjestusele segati lähteproovi vial enne iga alikvoodi eemaldamist, et tagada proovi homogeensus. Analüüs võrdlusmeetoditega viidi lõpule vastavate CE-IVD pakendi infolehtede järgi, mis olid protseduuriliselt identsed USA-IVD pakendi infolehtedega; tulemuste analüüsimisel kasutati USA-IVD pakendi infolehtede läviväärtuste parameetreid.

Uuringuandmete analüüs näitas olulist ühilduvust testi Xpert HPV ja võrdlusmeetodi 1 vahel. See ühilduvus ei sõltu katsealuse vanuserühmast (vanuses 20–29 ja vanuses 30–60) ja tsütoloogilisest seisundist [normaalne (NILM, intraepiteliaalset lesiooni ega pahaloomulisi muutusi ei esine) ja normist halvem (halvem kui NILM)]. Testi Xpert HPV ja võrdlusmeetodi 1 vahelise ühilduvuse kokkuvõtte on esitatud Tabel 6-s.

**Tabel 6. Testi Xpert HPV ja võrdlusmeetodi 1 vaheline ühilduvus**

Ühilduvuse võrdlus	n	Positiivse protsendi ühilduvus	Negatiivse protsendi ühilduvus	Üldine protsendi ühilduvus	Kappa näitaja
Üldine <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)
Vanuses 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)
Vanuses 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)
Normaalne tsütoloogia	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)
Tsütoloogia > normaalne	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> Punkt hinnang nagu näidatud. Usaldusvahemikud on Fisher-täpne 95% CI.

Uuringuandmete analüüs näitas head ühilduvust testi Xpert HPV ja võrdlusmeetodi 2 vahel. See ühilduvus ei sõltu katsealuse vanuserühmast (vanuses 20–29 ja vanuses 30–60) ja tsütoloogilisest seisundist [normaalne (NILM) ja normist halvem (halvem kui NILM)]. Testi Xpert HPV ja võrdlusmeetodi 2 vahelise ühilduvuse kokkuvõtte on esitatud Tabel 7-s.

**Tabel 7. Testi Xpert HPV ja võrdlusmeetodi 2 vaheline ühilduvus**

Ühilduvuse võrdlus	n	Positiivse protsendi ühilduvus	Negatiivse protsendi ühilduvus	Üldine protsendi ühilduvus	Kappa näitaja
Üldine <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)
Vanuses 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)
Vanuses 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)
Normaalne tsütoloogia	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)
Tsütoloogia > normaalne	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> Punkt hinnang nagu näidatud. Usaldusvahemikud on Fisher-täpne 95% CI.

Analüütilise ühilduvuse lisameetmena hinnati selles uuringus HPV positiivsuse määra tsütoloogilise staatuse järgi. Mõlemal meetodil hinnatud sarnase suurusega proovide valimis on kolme HPV meetodi järgi teatatud HPV positiivsuse määrad sarnased ja üldiselt kooskõlas teiste madala haiguse levimusega populatsioonide (nt ALTS uuring) teatatud HPV positiivsuse määradega. Kokkuvõtte HPV positiivsuse määradest, mis on mõõdetud iga meetodi järgi vastavalt tsütoloogilisele staatusele, on esitatud Tabel 8-s.

Tabel 8. HPV positiivsus meetodi ja tsütoloogia staatuse järgi

Kategooria (ÜK/USA)	Test Xpert HPV			Võrdlusmeetod 1			Võrdlusmeetod 2		
	Kokku	Pos	% Pos	Kokku	Pos	% Pos	Kokku	Pos	% Pos
Normaalne / NILM	3003	383	12,8	2968	363	12,2	2882	366	12,7
Piiripealne / kindlaksmääramata tähendusega atüüpilised lameepiteeli rakud (ASC-US)	219	113	51,6	218	110	50,5	221	123	55,7
Kerge düskarioos / LSIL <sup>a</sup>	151	118	78,1	151	121	80,1	152	129	84,9
Möödukas düskarioos / HSIL <sup>b</sup>	30	30	100,0	29	28	96,6	31	31	100,0
Raske düskarioos / HSIL	36	36	100,0	36	35	97,2	36	36	100,0
muu	17	11	64,7	17	11	64,7	17	10	58,8
<b>Kokku</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> lamerakuline intraepiteliaalne lesioon, low-grade.

<sup>b</sup> Lamerakuline intraepiteliaalne lesioon, high-grade.

Selles uuringus osalenud proovide alamrühm [249/3538 (7,8%)] töödeldi enne HPV hindamist testiga Xpert HPV ja võrdlusmeetoditega jää-äädikhappega (GAA). Ühes keskuses kasutati kommertsmeetodika modifitseeritud versiooni [71/1169 (6,1%)]; CytoLyt, Hologic, Crawley, ÜK, EL), samas kui kahes teises keskuses kasutati laboris välja töötatud Espositise meetodil põhinevaid protseduure [vastavalt 153/1170 (13,1%) ja 25/1198 (2,1%)].<sup>11-13</sup> Test Xpert HPV näitab head ühilduvust võrdlusmeetoditega sõltumata GAA eeltöötamise staatusest. Vt Tabel 9 ja Tabel 10.

Tabel 9. Ühilduvus test Xpert HPV ja võrdlusmeetodi 1 vahel GAA eeltööteldud proovides<sup>a</sup>

Ühilduvuse võrdlus	n	Positiivse protsendi ühilduvus	Negatiivse protsendi ühilduvus	Üldine protsendi ühilduvus	Kappa näitaja
GAA eeltööteldud	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)
Töötlemata	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> Punkthinnangud vastavad näidatule. Usaldusvahemikud on Fisher-täpne 95% CI.

Tabel 10. Ühilduvus test Xpert HPV ja võrdlusmeetodi 2 vahel GAA eeltööteldud proovides<sup>a</sup>

Ühilduvuse võrdlus	n	Positiivse protsendi ühilduvus	Negatiivse protsendi ühilduvus	Üldine protsendi ühilduvus	Kappa näitaja
GAA eeltööteldud	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)
Töötlemata	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> Punkthinnangud vastavad näidatule. Usaldusvahemikud on Fisher-täpne 95% CI.



## 17 Tuvastuspiir

Testi Xpert HPV analüütilist tundlikkust või avastamispiiri (LoD) hinnati, kasutades:

1. HPV positiivseid rakuliine: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) ja HPV 68 (ME180) PreservCyt lahuses, mis sisaldas HPV negatiivse rakuliini (C33A) tausta, ja
2. 14 sihitud kõrge riskiga HPV tüüpi DNA plasmidi inimnaise genoomse DNA taustal.

### 17.1 HPV positiivsed rakuliinid

HPV 16, HPV 18, HPV 45 ja HPV 68 tuvastuspiir (LoD) hinnati, analüüsides 20 replikaati vähemalt kuues kontsentratsioonis iga rakuliini kohta, kasutades testi Xpert HPV ühte reagendipartiid. LoD-d hinnati probit-analüüsi abil. Väidetud LoD-d kinnitati, analüüsides vähemalt 20 replikaati, mis olid lahjendatud hinnanguliste LoD-kontsentratsioonideni, kasutades testi Xpert HPV kolme reagendipartiid. Väidetud LoD on määratletud kui kontsentratsioon, mille korral 95% vähemalt 20 replikaadist ühe reagendipartii kohta on positiivsed (Tabel 11).

### 17.2 HPV DNA plasmiidid

14 kõrge riskiga HPV DNA plasmidi tuvastuspiir (LoD) kinnitati minimaalselt 60 kordusega kahe operaatori poolt ja kolmes reagendipartiis. Testid tehti erinevatel päevadel. Kõigi HPV DNA plasmidide jaoks määrati tase (koopiates PCR-reaktsiooni kohta), mille puhul üldine tegelik positiivne määr on statistiliselt suurem kui 95%, koondatuna kolmes reagendipartiis (Tabel 12).

Tabel 11. Tuvastuspiir: HPV positiivsed rakuliinid

HPV tüüp	Probiti hinnanguline LoD (rakud/ml)	95% CI	99,9% CI	Usaldus tase (rakud/ml)	Reagendipartii	Pos 20 replikaadist	Ct keskmine (sihtmärk)	Ct standardhälve (sihtmärk)	Üldine Ct keskmine (sihtmärk)	Üldine Ct standardhälve (sihtmärk)	% Pos	Üldine % Pos
16	71	55 – 87	52 – 127	122	Partii 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Partii 2	19	35,0	1,4			95	
					Partii 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35 – 56	33 – 90	53	Partii 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Partii 2	19	35,3	0,9			95	
					Partii 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150 – 211	142 – 266	173	Partii 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Partii 2	20	37,0	1,2			100	
					Partii 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231 – 304	221 – 366	366	Partii 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Partii 2	19	35,9	0,7			95	
					Partii 3	20	36,2	0,5			100	

Tabel 12. Tuvastuspiir: HPV DNA plasmiidid

Sihtmärk	Testitud koopiate tase	Proovide arv	FN	% Pos	Alumine ühepoolne 95% usaldusvahemik	Ct suur keskmine	Ct standardhälve
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

Sihtmärk	Testitud koopiaste tase	Proovide arv	FN	% Pos	Alumine ühepoolne 95% usaldusvahemik	Ct suur keskmine	Ct standardhälve
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 Analüüsi kordustäpsus ja reprodutseeritavus

Testi Xpert HPV kordustäpsust ja reprodutseeritavust hinnati 12-päevases mitmekeskuselises uuringus, kus kaks operaatorit kõigist kolmest keskusest testisid pimesi kaks korda päevas 16-liikmelist täppispaneeli. See paneel koosnes nii loodud proovidest (kultiveeritud rakud, mis sisaldasid erinevat tüüpi HPV-d mitte-HPV-d sisaldavate kultiveeritud rakkude taustal) kui ka ühendatud kliinilistest proovidest PreservCyt'is. Igas keskuses kasutati süsteemi GeneXpert erinevat konfiguratsiooni (ühes keskuses kasutati ainult GX IV-sid, ühes keskuses GX XVI ja ühes keskuses Infinity 80). Uuringute iga neljapäevase katseperioodi jaoks kasutati kolme HPV testi partiid. Uuringu lõpuks hinnati täppispaneeli igat liiget 144 korda. Andmed on kokku võetud analüüsikanalite kaupa, kujutatuna kui 16 HPV 16 kanali jaoks, 18/45 HPV 18 ja HPV 45 kanali jaoks, 31 HPV 31 ja muud tüüpi kanali jaoks, 51 HPV 51 ja HPV 59 kanalite jaoks ning 39 HPV 39 ja muud tüüpi kanalite jaoks. Vt Tabel 13 ja Tabel 14.

Tabel 13. Xpert HPV kordustäpsus ja reprodutseeritavus: Paneeli kirjeldus ja positiivne ühilduvus<sup>a, b</sup>

Proov (Siht- ja suhteline kontsentratsioon)	Analüüsi kanal	Labor 1		Labor 2		Labor 3		Üldühilduvus
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
<b>Loodud proov (HPV 16 kõrge negatiivne)</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>Loodud proov (HPV 16 madal positiivne)</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>Loodud proov (HPV 18 mõdukas positiivne)</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>Loodud proov (HPV 18 kõrge negatiivne)</b>	16	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Proov (Siht- ja suhteline kontsentratsioon)	Analüüsi kanal	Labor 1		Labor 2		Labor 3		Üldühilduvus
		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)
<b>Loodud proov (HPV 18 madal positiivne)</b>	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)
<b>Loodud proov (HPV 18 mõõdukas positiivne)</b>	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)
<b>Loodud proov (HPV 68 kõrge negatiivne)</b>	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)

Proov (Siht- ja suhteline kontsentratsioon)	Analüüsi kanal	Labor 1		Labor 2		Labor 3		Üldühilduvus
		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)
<b>Loodud proov (HPV 68 madal positiivne)</b>	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)
<b>Loodud proov (HPV 68 mõõdukas positiivne)</b>	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)
<b>Loodud proov (HPV 16/45/68 madal positiivne)</b>	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)

Proov (Siht- ja suhteline kontsentratsioon)	Analüüsi kanal	Labor 1		Labor 2		Labor 3		Üldühilduvus
		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)
Loodud proov (negatiivne)	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)
Puulitud kliiniline proov (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)
Puulitud kliiniline proov (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)

Proov (Siht- ja suhteline kontsentratsioon)	Analüüsi kanal	Labor 1		Labor 2		Labor 3		Üldühilduvus
		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>Puulitud kliiniline proov (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>Puulitud kliiniline proov (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>Puulitud kliiniline proov (negatiivne)</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> Negatiivsete ja väga negatiivsete proovide ühilduvus on näidatud negatiivse protsendina; madala ja mõõduka positiivse proovi ühilduvus näidatud % positiivne.

<sup>b</sup> uuring hõlmas kokku 34 määramatut: HPV 16 kõrge neg(2); HPV 16 madal pos(2); HPV 18 mõõdukas pos(3); HPV 18 kõrge neg(3); HPV 18 mõõdukas pos(3); HPV 68 kõrge neg(5); HPV 68 madal pos(3); HPV 68 madal pos(2); HPV 16, 45, 68(2); loodud positiivne(4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); ühendatud kliiniline proov-negatiivne(2).

**Tabel 14. Xpert HPV reprodutseeritavus: Paneeli liikmete Ct varieeruvus<sup>a</sup>**

Proov (siht- ja suhteline kontsentratsioon)	Analüüsi kanal (spetsiifiline analüüt)	n <sup>b</sup>	Keskmine Ct	Keskuste vahel		Keskuste Operaatorite vahel		Keskuste Partiide vahel		Päevade vahel		Analüüsi sees		Kokku	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Loodud proov (HPV 16 kõrge negatiivne)	16 (16)	12	38,4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Loodud proov (HPV 16 madal positiivne)	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
Loodud proov (HPV 16 mõõdukas positiivne)	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
Loodud proov (HPV 18 kõrge negatiivne)	18/45 (18)	22	39,2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Loodud proov (HPV 18 madal positiivne)	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
Loodud proov (HPV 18 mõõdukas positiivne)	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
Loodud proov (HPV 68 kõrge negatiivne)	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
Loodud proov (HPV 68 madal positiivne)	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
Loodud proov (HPV 68 mõõdukas positiivne)	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
Loodud proov (HPV 16/45/68 madal positiivne)	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
Loodud proov (negatiivne)	Negatiivne (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
Puulitud kliiniline proov (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	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
Puulitud kliiniline proov (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
Puulitud kliiniline proov (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	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	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Puulitud kliiniline proov (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
Puulitud kliiniline proov (negatiivne)	Negatiivne (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> NA näitab, et ANOVA analüüsi tegemiseks pole piisavalt pidevaid andmeid.

<sup>b</sup> tulemusi 144-st, mille Ct väärtus pole null.



## 19 Analüütiline spetsiifilisus

Testiga Xpert HPV testiti 47 organismist koosnevat paneeli, sh baktereid, seeni ja viirusi, mida tavaliselt leidub naiste urogenitaaltraktis, ning 12 lähedases suguluses olevat inimese papilloomiviiruse tüüpi. Kõiki organisme lisati PreservCyt lahuses HPV negatiivsetesse rakkudesse (C33A) ja HPV negatiivsetesse rakkudesse lisati HPV 16 positiivseid rakke (SiHa) kolmekordse tuvastuspiiriga. Organismid ja uuritavad kontsentratsioonid on loetletud Tabel 15-s. Analüütiline spetsiifilisus oli 100% ja ükski organismidest ei seganud HPV 16 tuvastamist.

Tabel 15. Analüütilise spetsiifilisuse paneel

Mikroorganism	Testi kontsentratsioon	Mikroorganism	Testi kontsentratsioon
<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> rakku/ml	Adenovirus	1 x 10 <sup>6</sup> TCID50/ml
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 <sup>8</sup> rakku/ml	Tsütomegaloviirus (CMV)	1 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> EB <sup>a</sup> /ml	Epsteini-Barri viirus (EBV)	1 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml	B-hepatiidi viirus (HBV)	3,6 x 10 <sup>6</sup> IU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 <sup>7</sup> rakku/ml	C-hepatiidi viirus (HCV)	7,62 x 10 <sup>2</sup> IU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	Inimese immuunpuudulikkuse viirus 1 (HIV-1)	1 x 10 <sup>6</sup> koopiat/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	Herpes simplex viirus 1 (HSV-1)	1 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	Herpes simplex viirus 2 (HSV-2)	1 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml	Inimese papilloomiviirus (HPV) 6	1,25 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 11	1,25 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 <sup>7</sup> rakku/ml	HPV 26	1,25 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 <sup>7</sup> rakku/ml	HPV 30	1,25 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 <sup>7</sup> rakku/ml	HPV 34	1,25 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml	HPV 53	1,25 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 67	1,25 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 69	1,25 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 70	1,25 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 73	1,25 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 82	1,25 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 85	1,25 x 10 <sup>7</sup> koopiat/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 <sup>6</sup> CFU/ml		

<sup>a</sup> elementaarkehakesi.

## 20 Segavad ained

Emakakaela proovides esineda võivad potentsiaalselt segavaid endogeenseid ja eksogeenseid aineid hinnati võrdluses testi Xpert HPV toimivusega. Ained lahjendati individuaalselt HPV-negatiivsete rakkudesse, millele oli lisatud HPV 16-positiivseid rakke (SiHa) kolmekordse tuvastuspiiriga. Ained ja uuritavad testimiskontsentratsioonid on loetletud Tabel 16-s. Testproovis täheldati häirivust täisverega (0,25% mahuprotsent), kuid antud testkontsentratsioonides ei täheldatud häirivust ühegi teise endogeense ainega. Antud testkontsentratsioonides ei täheldatud häirivust ühegi eksogeense ainega, va Vagisil sügelusvastane kreem (0,25% kaal/maht) ja Vagi Gard niisutav geel (0,5% kaal/maht). Paksud kreemid kontsentratsioonil üle 0,25% kaal/maht test proovides võivad põhjustada rõhu katkemise.

**Tabel 16. Potentsiaalselt segavad ained**

Aine	Kontsentratsioonid
Täisveri	0,25% maht/maht
Lima	0,15% maht/maht
Leukotsüüdid (PBMC)	1 x 10 <sup>5</sup> rakku/ml
Vagisil sügelusvastane kreem	0,25% kaal/maht
Klotrimasooli tupekreem	0,25% kaal/maht
Preparation H hemorroidikreem	0,25% kaal/maht
Miconazole 3	0,25% kaal/maht
Monistat 1	0,25% kaal/maht
Zovirax külmavillikreem	0,25% kaal/maht
Vagisil niisutaja	10% kaal/maht
Vagi-Gard niisutav geel	0,5% kaal/maht
KY Jelly isiklik määrdeaine	10% kaal/maht
Yeast Gard Douche	10% maht/maht
Delfeni tupe rasestumisvastane vaht	10% kaal/maht
VH Essentials povidooni-joodi Douche	10% maht/maht
Norforms naiste deodorantküünlad	10% kaal/maht

## 21 Kontaminatsiooni ülekandumine

Tehti uuring eesmärgiga demonstreerida, et ühekordselt kasutatavad iseseisvad GeneXpert-kassetid ennetavad ristisaastumist negatiivsetes proovides kui samas GeneXpert moodulis on eelnevalt töödeldud kõrgelt positiivseid proove. Uuring koosnes negatiivsest proovist, mida töödeldi samas GeneXpert moodulis kohe pärast väga kõrge HPV 16 positiivset proovi (piisavalt kõrge, et ületada 95% haigestunud sihtgrupi patsientide proovide tulemused). Seda testimiskeemi korrati 20 korda kahel GeneXpert moodulil kokku 42 analüüsiga, saades tulemuseks 20 positiivset ja 22 negatiivset proovi. Kõik 20 positiivset proovi teatati õigesti kui HPV 16 positiivne ja kõik 22 negatiivset proovi teatati õigesti kui HPV negatiivne.

## 22 Viited

- 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.
- 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. Retrieved January 4, 2012.
- 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. (Vaadake viimast väljaannet.)
7. CLSI Publication M29. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. (Vaadake viimast väljaannet.)
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 2008 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 Cepheidi peakontorite aadressid

### Ettevõtte peakontor

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Tel: + 1 408 541 4191  
Faks: + 1 408 541 4192  
www.cepheid.com

### Euroopa peakontor

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Tel: + 33 563 825 300  
Faks: + 33 563 825 301  
www.cepheidinternational.com

## 24 Tehniline abi





Enne Cepheidi tehnilise toe poole pöördumist koguge järgmine teave.














- Toote nimetus
- Partii number
- Instrumendi seerianumber
- Veateated (olemasolu korral)
- Tarkvaraversioon ja olemasolu korral arvutihoolduse sildi number
- 

Kontaktandmed	
USA	Prantsusmaa
Tel: + 1 888 838 3222	Tel: + 33 563 825 319
E-post: techsupport@cepheid.com	E-post: support@cepheideurope.com

Kõigi Cepheidi tehnilise toe kontorite kontaktandmed on saadaval meie veebisaidil [www.cepheid.com/en/CustomerSupport](http://www.cepheid.com/en/CustomerSupport).

## 25 Sümbolite tabel

Sümbol	Tähendus
	Katalooginumber
	<i>In vitro</i> diagnostiline meditsiiniseade
	Korduvalt mitte kasutada
	Partii kood

Sümbol	Tähendus
	Juhinduge kasutusjuhendist
	Ettevaatust!
	Tootja
	Sisaldab piisavalt $n$ testi jaoks
	Kontroll
	Aegumiskuupäev
	CE-märgis – vastavus Euroopa nõuetele
	Temperatuuripiirang
	Bioloogilised ohud
	Hoiatus
	Tootmisriik
	Volitatud esindaja Šveitsis
	Importija



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 Redaktsioonijalugu

Jaotis	Muudatuse kirjeldus
Sümbolite tabel	Lisati CH REP ja importija sümbolid ja definitsioonid sümbolite tabelisse. Lisati CH REP ja importija teave koos Šveitsi aadressiga.
Redaktsioonijalugu	Uuendati redaktsioonijaloo tabelit.