GeneXpert®
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® HPV v2

REF GXHPV2-CE-10

Upute za uporabu

CE 2797 IVD

Cepheid®

In vitro dijagnostički medicinski proizvod

302-6157-HR, Rev. izd. B
2025-04

Izjave o žigovima, patentima i autorskom pravu

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

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2024-2025 Cepheid.

Cepheid®, logotip Cepheid, GeneXpert® i Xpert® 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 PREKLUZIJOM. NADALJE, KUPNJOM OVOG PROIZVODA NE DODJELJUJU SE NIKAKVA PRAVA NA PREPRODAJU.

© 2024. – 2025. Cepheid.

Odjeljak 27 sadrži opis promjena, Povijest revizija.

Xpert® HPV v2

Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.

1 Zaštićeni naziv

Xpert® HPV v2

2 Uobičajeni ili ustaljeni naziv

Xpert HPV v2

3 Predviđena svrha

3.1 Namjena

Test Xpert® Xpert HPV v2 koji se izvodi na sustavima GeneXpert® jest automatizirani, kvalitativni *in vitro* test za otkrivanje regije E6/E7 virusnog DNK genoma iz humanog papiloma virusa (HPV) visokog rizika u uzorcima bolesnika. U testu se provodi složena amplifikacija ciljnog DNK lančanom reakcijom polimeraze u stvarnom vremenu (PCR) za 14 tipova HPV-a visokog rizika u jednoj analizi. Test Xpert HPV v2 specifično identificira tipove HPV 16 i HPV 18/45 u dva odvojena kanala za otkrivanje te bilježi 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® (Hologic Corp.). Uzorci vrata maternice prikupljeni u otopinu PreservCyt koji su prethodno obrađeni ledenom octenom kiselinom radi lize suvišnih eritrocita za citološki pregled također su potvrđeni za upotrebu s testom Xpert HPV v2.

- Test Xpert HPV v2 može se upotrebljavati s uzorkom papa testa za procjenu prisutnosti ili odsutnosti genotipova 16 i 18/45 i drugih HPV genotipova visokog rizika kod odraslih žena za koje postoji povećani rizik od razvoja raka vrata maternice ili prisutnosti bolesti visokog stupnja.
- Test Xpert HPV v2 može se upotrebljavati kao primarni test probira prve linije za identifikaciju odraslih žena za koje postoji povećani rizik od razvoja raka vrata maternice ili prisutnosti bolesti visokog stupnja.

Taj se podatak, zajedno s liječničkom procjenom bolesnikove anamneze, drugim faktorima rizika i profesionalnim smjernicama, može upotrijebiti za određivanje postupanja s bolesnikom.

3.2 Predviđeni korisnik/okruženje

Predviđeno je da test Xpert HPV v2 izvode zdravstveni djelatnici obučeni za uporabu testa. Ovaj test namijenjen je za uporabu u laboratorijskom okruženju.

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 povezuje se s više od 99 % slučajeva raka vrata maternice širom svijeta.Procjenjuje se da je HPV odgovoran za više od 90 % slučajeva raka vrata maternice.[1] HPV je mali dvolančani DNK virus bez ovojnice s genomom od otprilike 8000 nukleotida. Postoji više od 150 različitih tipova HPV-a te oko 40 tipova HPV-a koji mogu zaraziti ljudsku anogenitalnu sluznicu.[2] No sam se podskup od otprilike 14 tipova smatra visokorizičnim za razvoj raka grlića vrata maternice i njegovih prekursornih lezija. Nedavna otkrića upućuju na to da bi se probirni testovi i protokoli za određene

tipove visokorizičnog HPV-a utemeljeni na DNK-u trebali usredotočiti na tipove HPV-a 16, 18 i 45.[3] Tipovi HPV-a 16, 18 i 45 na globalnoj su razini pronađeni u 75 % svih karcinoma skvamoznih stanica te je utvrđeno da su povezani s približno 80 % svih invazivnih karcinoma vrata maternice.[4,5]

Napomena U ovoj publikaciji „HPV” ili „HR HPV” označava „HPV visokog rizika”, osim ako nije drukčije naznačeno.

5 Načelo postupka

Test Xpert HPV v2 automatizirani je test za kvalitativno otkrivanje i diferencijaciju DNK HPV-a. Test se provodi na sustavima instrumenta Cepheid GeneXpert ®.

Sustavi instrumenta GeneXpert automatiziraju i integriraju obradu uzorka, ekstrakciju i amplifikaciju nukleinske kiseline te otkrivanje ciljnih sekvenci u kliničkim uzorcima pomoću lančane reakcije polimeraze (PCR) u stvarnom vremenu. Sustavi se sastoje od instrumenta, osobnog računala i unaprijed instaliranog softvera za izvođenje testova i pregled rezultata. Sustavi zahtijevaju jednokratne uloške GeneXpert koji sadržavaju PCR reagense i provode ekstrakciju uzorka i PCR procese. 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 v2 uključuje reagense za otkrivanje visokorizičnog HPV-a. Test Xpert HPV v2 namijenjen je za upotrebu s uzorcima vrata maternice prikupljenima u PreservCyt pomoću instrumenta nalik metlici ili kombinacije endocervikalne četkice/lopatice. Mogu se upotrebljavati i uzorci vrata maternice prethodno obrađeni određenim metodama s ledenom octenom kiselinom. Uzorci vrata maternice prikupljeni u otopinu PreservCyt potvrđeni su za upotrebu s testom Xpert HPV v2. Slijedite upute proizvođača za prikupljanje uzoraka vrata maternice.

Kontrola prikladnosti uzorka (engl. Sample Adequacy Control, SAC) i kontrola provjere sonde (engl. Probe Check Control, 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.

Test Xpert HPV v2 sadrži početnice i sonde za otkrivanje specifičnih genotipova ili skupnih rezultata kako slijedi: „SAC” za kontrolu prikladnosti uzorka, „HPV 16” za HPV 16, „HPV 18_45” za skupni rezultat HPV 18/45, „P3” za skupni rezultat bilo kojeg od HPV tipova 31, 33, 35, 52 ili 58, „P4” za skupni rezultat bilo kojeg HPV tipa 51 ili 59 i „P5” za skupni rezultat bilo kojeg HPV tipa 39, 56, 66 ili 68.

6 Reagensi i instrumenti

6.1 Isporučeni materijali

Komplet Xpert HPV v2 (GXHPV2-CE-10) sadrži dovoljno reagensa za obradu 10 uzoraka kontrole kvalitete i/ili uzoraka.

Komplet sadrži sljedeće:

Ulošci Xpert HPV v2		**10**
Sastavnica/reagens	**Aktivni sastojak**	**Količina**
Kuglice (osušene zamrzavanjem)	Taq DNK polimeraza < 50 U/kuglica	2 po ulošku
	Početnice i sonde < 0,001 %	
	dNTP-ovi < 0,05 %	
	Početnice i sonde < 0,001 %	
	Proteinski stabilizator < 0,5% (goveđe podrijetlo)	
Reagens	Kelatno sredstvo < 0,05 %	2 ml po ulošku
	Tris pufer < 0,5 %	
	Deterdžent < 0,2%	
	Sol 1 < 0,3 %	

	Amonijev sulfat < 0,3 %	
	Sol 2 < 0,1 %	

Komplet sadrži sljedeće sastojke:

Sastavnice kompleta	
Jednokratne prijenosne pipete od 1 ml	1 vrećica s 10 komada po kompletu
CD	1 po kompletu

- Datoteke definicije analize (ADF)
- Upute za uvoz ADF-a u softver GeneXpert
- Upute za upotrebu (IFU)

Napomena Sigurnosno-tehnički listovi (SDS) dostupni su na stranici www.cepheid.com ili www.cepheidinternational.com pod karticom **PODRŠKA (SUPPORT)**.

Napomena Proteinski stabilizator (goveđeg podrijetla) u kuglicama u ovom proizvodu proizveden je isključivo od goveđe plazme koja potječe iz Sjedinjenih Američkih 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 v2 na temperaturi od 2 – 28 °C do isteka roka valjanosti navedenog na oznaci.
- Ne otvarajte poklopac uloška dok niste spremni provesti test.
- Nemojte upotrebljavati uložak na kojemu je došlo do curenja.
- Nemojte upotrebljavati uložak koji je prethodno bio zamrznut.
- Nemojte upotrebljavati uložak nakon isteka roka valjanosti.

6.3 Potrebni materijali koji nisu isporučeni

- Uzorak vrata maternice prikupljen u PreservCyt pomoću instrumenta nalik metlici ili kombinacije endocervikalne četkice/lopatice
- GeneXpert Dx System ili GeneXpert Infinity System (kataloški broj ovisi o konfiguraciji): instrument GeneXpert, računalo sa zakonom zaštićenim softverom GeneXpert verzije 4.3 ili novije (sustav GeneXpert Dx) ili Xpertise 6.1 ili noviji (sustav GeneXpert Infinity), čitač crtičnih kodova i odgovarajući korisnički priručnik sustava GeneXpert.
- Pisač (Ako je potreban pisač, obratite se Tehničkoj podršci društva Cepheid da biste dogovorili kupnju preporučenog pisača.)
- Izbjeljivač ili natrijev hipoklorit
- Etanol ili denaturirani etanol

7 Upozorenja i mjere opreza

- Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- U kliničkim uzorcima mogu biti prisutni patogeni organizmi, uključujući viruse hepatitisa i virus humane imunodeficijencije (HIV). Sa svim biološkim uzorcima, uključujući iskorištene uloške, 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 uzorcima dostupne su od Centra za kontrolu i prevenciju bolesti i Instituta za kliničke i laboratorijske standarde u SAD-u.[67]
- Slijedite sigurnosne procedure svoje ustanove za rad s kemikalijama i rukovanje biološkim uzorcima.

- Biološki uzorci, prijenosni pribor i iskorišteni ulošci 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 svoje ustanove za upravljanje otpadom. Ti materijali mogu pokazivati značajke opasnog kemijskog otpada koji zahtijeva specifične nacionalne ili regionalne postupke zbrinjavanja. Ako nacionalni ili regionalni propisi ne daju jasne upute za pravilno odlaganje u otpad, biološki uzorci i iskorišteni ulošci u otpad se odlažu prema smjernicama za rukovanje i odlaganje medicinskog otpada Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO).
- Preporučuje se primjena dobre laboratorijske prakse i promjena rukavica između rukovanja uzorcima bolesnika radi izbjegavanja kontaminacije uzoraka.
- Reagense Xpert HPV v2 nemojte mijenjati drugim reagensima.
- Poklopac uloška za Xpert HPV v2 otvarajte isključivo za dodavanje uzorka.
- 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 nevažeće rezultate.
- Nemojte stavljati naljepnicu s ID-om uzorka na poklopac uloška ni na naljepnicu s crtičnim kodom.
- Nemojte upotrebljavati uložak s oštećenom reakcijskom epruvetom.
- Svaki uložak Xpert HPV v2 za jednokratnu upotrebu koristi se za obradu jednog testa. Nemojte ponovno upotrebljavati obrađene uloške.
- Jednokratna pipeta upotrebljava se za prijenos jednog uzorka. Nemojte višekratno upotrebljavati jednokratne pipete.
- Nemojte upotrebljavati uložak koji se prevrnuo nakon dodavanja uzorka.
- Nosite čiste laboratorijske kute i rukavice. Promijenite rukavice između obrade dvaju uzoraka.
- U slučaju kontaminacije radnog područja ili opreme uzorcima ili kontrolama, temeljito očistite kontaminirano područje otopinom kućnog klornog izbjeljivača ili natrijevog hipoklorita u omjeru 1:10, a zatim 70 %-tnom otopinom etanola ili 70 %-tnom otopinom izopropanola. Prije nastavka rada dobro osušite radne površine brisanjem.
- U slučaju prskanja do kojeg može doći prilikom upotrebe izbjeljivača potrebno je poduzeti odgovarajuće zaštitne mjere te se savjetuje prisutnost instalacija za odgovarajuće ispiranje očiju ili kože u takvim slučajevima.
- Upute za čišćenje i dezinfekciju sustava instrumenata potražite u odgovarajućem korisničkom priručniku sustava GeneXpert Dx ili korisničkom priručniku sustava GeneXpert Infinity.

8 Kemijske opasnosti[9,10]

Sastojci se ne smatraju opasnima prema direktivama ili uredbama EU-a za razvrstavanje i označavanje tvari ili smjesa.

9 Prikupljanje, transport i čuvanje uzoraka

- **Prikupljanje uzorka**

  Uzorci vrata maternice prikupljeni u otopinu PreservCyt potvrđeni su za upotrebu s testom Xpert HPV v2. Slijedite upute proizvođača za prikupljanje uzoraka vrata maternice.
- **Transport uzorka**

  Uzorci vrata maternice prikupljeni u otopinu PreservCyt mogu se prevoziti na temperaturi 2 – 30 ºC. Prijevoz cervikalnih uzoraka mora biti u skladu s državnim, saveznim i lokalnim propisima za prijevoz etioloških agensa.
- **Čuvanje uzorka**

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

10 Postupak

Važno **Pokrenite test u roku od 30 minuta nakon dodavanja uzorka u uložak.**

10.1 Priprema uzorka

Nakon miješanja cervikalnog uzorka pipetom unesite najmanje 1 ml uzorka izravno u testni uložak (pogledajte odjeljak 12.2).

- Promiješajte cervikalni uzorak nježnim preokretanjem bočice s uzorkom 8 do 10 puta ili kratkim kontinuiranim miješanjem u vrtložnoj miješalici na pola brzine u trajanju od 5 sekundi.

10.2 Priprema uloška

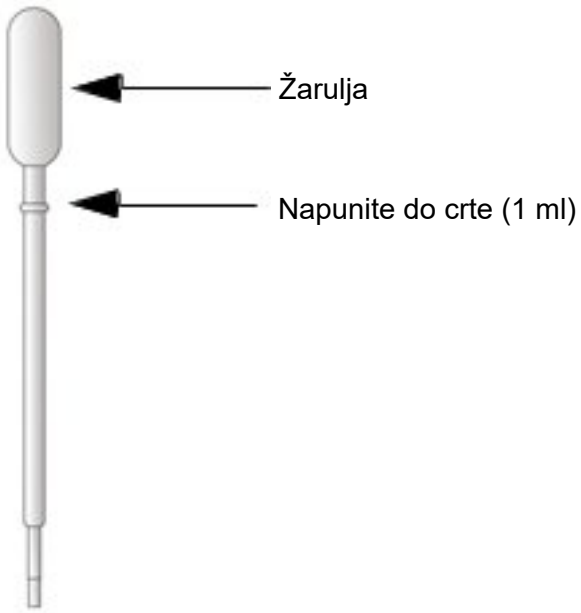
Važno **Pokrenite test u roku od 30 minuta nakon dodavanja uzorka u uložak.**

1. Nosite jednokratne zaštitne rukavice.
2. Provjerite da testni uložak nije oštećen. Ako je oštećen, nemojte ga koristiti.
3. Označite uložak identifikacijskom oznakom uzorka.
4. Otvorite poklopac testnog uloška.
5. Dodajte uzorak u testni uložak.

Napomena Nemojte uklanjati tanku plastičnu foliju koja prekriva unutarnji prsten uloška.

- Ako upotrebljavate pipetu za prijenos koja se isporučuje u kompletu (slika 1), otvorite poklopac bočice s uzorkom, odmotajte pipetu za prijenos, stisnite balon na pipeti za prijenos, umetnite pipetu u bočicu i pustite balon da biste napunili pipetu za prijenos do crte od 1 ml (slika 1). Provjerite je li pipeta napunjena i da nema prisutnih mjehurića zraka. Sadržaj pipete izbacite u komoru za uzorak u ulošku (slika 2).

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



Slika 1. Pipeta za prijenos i oznaka napunjenosti

Slika 2. Uložak Xpert HPV v2 (pogled s gornje strane)

6. Zatvorite poklopac uloška. Pobrinite se da poklopac dobro sjedne na svoje mjesto.

10.3 Uvoz datoteka definicije analize

Važno **Prije pokretanja testa obavezno u softver uvezite datoteke definicije analize (ADF) za test Xpert HPV v2.**

Test Xpert HPV može se konfigurirati da po zadanom odabire bilo koji od tri ADF-a prema nahođenju laboratorija. Zahtjevi liječnika za refleksnom genotipizacijom HPV-a 16 ili HPV-a 18/45 mogu se naložiti pod opcijom za test specifičnog genotipa HPV-a ili, kad je to indicirano, pokrenuti u sklopu cjelokupnog testa visokog rizika i genotipa.

- Samo test na HPV visokog rizika: ako se odabere **Xpert HPV v2 HR**, prijavljuje se pozitivan ili negativan ukupni rezultat u slučaju otkrivanja prisutnosti bilo kojeg od 14 tipova HPV-a visokog rizika.
- Test genotipizacije HPV-a 16, 18/45: ako se odabere **Xpert HPV v2 16 18-45**, prijavljuje se pozitivan ili negativan rezultat za:
  - HPV 16 te za
  - genotip za HPV 18 ili HPV 45.

  Specifični rezultati svih ostalih tipova HPV-a ne prikupljaju se niti se prikazuju.
- Kombinirani test na HPV visokog rizika i genotip HPV-a: ako se odabere **Xpert HPV v2 HR 16 18-45**, prijavljuje se pozitivan ili negativan rezultat za HPV 16, za HPV 18/45 i za prisutnost bilo kojeg od preostalih 11 drugih tipova visokog rizika kao „Other HR HPV”. U ovom će se koraku nakon pokretanja testa prikupiti samo rezultat testa za odabrani test. Neprikupljene podatke nije moguće vratiti radi ponovne upotrebe.

11 Pokretanje testa

- Za GeneXpert Dx System pogledajte Odjeljak 11.1.
- Za GeneXpert Infinity System pogledajte Odjeljak 11.2.

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 Pokretanje testa

Prije pokretanja testa provjerite sljedeće:

Važno
- Sustav pokreće ispravnu verziju softvera GeneXpert Dx prikazanu u odjeljku – Potrebni materijali, ali nisu dostavljeni.
- U softver je uvezena odgovarajuća datoteka definicije mjerenja.

U ovom se odjeljku navode osnovni koraci za pokretanje testa. Za detaljne upute pogledajte *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

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

1. Uključite GeneXpert Dx System, a zatim uključite računalo i prijavite se. Softver GeneXpert automatski će se pokrenuti. U suprotnom dvaput kliknite ikonu prečaca za softver GeneXpert Dx na radnoj površini sustava Windows®.
2. Prijavite se svojim korisničkim imenom i lozinkom.
3. U prozoru **GeneXpert System** (Sustav GeneXpert) kliknite **Create Test** (Izradi test).
   Prikazat će se prozor **Create Test** (Izrada testa). Prikazat će se dijaloški okvir **Scan Patient ID barcode** (Očitajte crtični kod s ID oznakom bolesnika).
4. Očitajte ili upišite ID bolesnika (Patient ID). Ako upisujete ID bolesnika (Patient ID), pripazite da ga točno upišete. ID bolesnika povezan je s rezultatima testa i prikazuje se u prozoru **View Results** (Prikaz rezultata) te u svim izvješćima. Otvorit će se dijaloški okvir **Scan Sample ID barcode** (Očitajte crtični kod s ID oznakom uzorka).
5. Očitajte ili upišite ID uzorka. Ako upisujete ID uzorka (Sample ID), pripazite da ga točno upišete. ID uzorka povezan je s rezultatima testa i prikazuje se u prozoru **View Results** (Prikaz rezultata) te u svim izvješćima. Prikazat će se dijaloški okvir **Scan Cartridge Barcode** (Očitajte crtični kod uloška).
6. Očitajte crtični kod na ulošku. 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 uloška (Cartridge SN) i Rok valjanosti (Expiration Date).

Napomena Ako nije moguće skenirati crtični kod uloška testa, ponovite test s novim uloškom. Ako ste očitali crtični kod uloška u softveru, a datoteka definicije mjerenja nije dostupna, prikazat će se zaslon u kojem se navodi da datoteka definicije mjerenja nije učitana u sustav. Ako se prikaže taj zaslon, obratite se tehničkoj podršci društva Cepheid.

7. Kliknite **Start Test** (Pokreni test). U dijaloškom okviru koji se prikaže upišite svoju lozinku ako se to zatraži.
8. Otvorite vrata modula instrumenta dok trepti zeleno svjetlo i postavite uložak.
9. Zatvorite vrata. Test se pokreće, a zeleno svjetlo prestaje treperiti.
   Kad test završi, svjetlo se gasi.
10. Prije nego što otvorite vrata modula, pričekajte da sustav otključa vrata, a zatim izvadite uložak.
11. Odložite iskorištene uloške u odgovarajuće spremnike za otpad od uzoraka u skladu sa standardnim praksama vaše ustanove.

11.1.2 Prikaz i ispis rezultata

U ovom se odjeljku navode osnovni koraci za prikaz i ispis rezultata. Detaljnije upute o prikazu i ispisu rezultata potražite u *GeneXpert Dx System Operator Manual* ili *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. Za prikaz rezultata kliknite ikonu **View Results** (Prikaz rezultata).
2. Nakon završetka testa kliknite gumb **Report** (Izvješće) u prozoru **View Results** (Prikaz rezultata) za prikaz i/ili izradu PDF datoteke s izvješćem.

11.2 GeneXpert Infinity System

11.2.1 Pokretanje testa

Prije pokretanja testa provjerite sljedeće:

Važno
- nalazi li se na sustavu odgovarajuća verzija softvera Xpertise, prikazana u odjeljku Potrebni materijali koji nisu isporučeni
- U softver je uvezena odgovarajuća datoteka definicije mjerenja.

U ovom se odjeljku navode osnovni koraci za pokretanje testa. Za detaljne upute pogledajte *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

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

1. Uključite instrument. Softver Xpertise automatski će se pokrenuti. U suprotnom dvaput kliknite ikonu prečaca za softver Xpertise na radnoj površini sustava Windows®.
2. Prijavite se na računalo, a zatim se svojim korisničkim imenom i lozinkom prijavite u softver GeneXpert Xpertise.
3. Na radnoj površini **Xpertise Software Home** (Početna stranica softvera Xpertise) kliknite **Orders** (Nalozi), a na radnoj površini **Orders** (Nalozi) kliknite **Order Test** (Nalog za test).

Prikazat će se radna površina **Order Test - Patient ID** (Nalog za test – ID bolesnika).

4. Očitajte ili upišite ID bolesnika (Patient ID). Ako upisujete ID bolesnika (Patient ID), pripazite da ga točno upišete. ID bolesnika povezan je s rezultatima testa i prikazuje se u prozoru **View Results** (Prikaz rezultata) te u svim izvješćima.
5. Unesite dodatne informacije koje su potrebne prema pravilima vaše ustanove pa kliknite gumb **CONTINUE** (NASTAVI).
   Prikazat će se radna površina **Order Test - Sample ID** (Nalog za test – ID uzorka).
6. Očitajte ili upišite ID uzorka. Ako upisujete ID uzorka (Sample ID), pripazite da ga točno upišete.
   ID uzorka povezan je s rezultatima testa i prikazuje se u prozoru **View Results** (Prikaz rezultata) te u svim izvješćima.
7. Kliknite gumb **CONTINUE** (NASTAVI).
   Prikazat će se radna površina **Order Test - Assay** (Nalog za test – mjerenje).
8. Očitajte crtični kod na ulošku. 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 uloška (Cartridge SN) i Rok valjanosti (Expiration Date).

Napomena Ako nije moguće skenirati crtični kod uloška testa, ponovite test s novim uloškom. Ako ste očitali crtični kod uloška u softveru, a datoteka definicije mjerenja nije dostupna, prikazat će se zaslon u kojem se navodi da datoteka definicije mjerenja nije učitana u sustav. Ako se prikaže taj zaslon, obratite se tehničkoj podršci društva Cepheid.

Nakon očitavanja uloška prikazuje se radna površina **Order Test - Test Information** (Nalog za test – podaci o testu).

9. Provjerite jesu li podaci točni pa kliknite **Submit** (Pošalji). U dijaloškom okviru koji se prikaže upišite svoju lozinku ako se to zatraži.
10. Stavite uložak na pokretnu traku.
    Uložak se automatski puni, test se pokreće, a iskorišteni uložak premješta se u spremnik za otpad.

11.2.2 Prikaz i ispis rezultata

Ovaj odsječak navodi osnovne korake za prikaz i ispis rezultata. Detaljnije upute o prikazu i ispisu rezultata potražite u *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. Na radnoj površini **početne stranice softvera Xpertise** kliknite na ikonu **REZULTATI (RESULTS)**. Prikazat će se izbornik Rezultati.
2. U izborniku Rezultati odaberite gumb **PRIKAZ REZULTATA (VIEW RESULTS)**. Prikazat će se radna površina **Prikaz rezultata (View Results)** s rezultatima testa.
3. Kliknite na gumb **IZVJEŠĆE (REPORT)** za prikaz i/ili izradu PDF datoteke s izvješćem.

12 Kontrola kvalitete

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

- **Kontrola provjere sonde (PCC)**: Prije nego što započne PCR reakcija, instrument GeneXpert mjeri fluorescentni signal iz sondi 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.

13 Tumačenje rezultata

Sustav instrumenta GeneXpert rezultate tumači na temelju izmjerenih fluorescentnih signala i ugrađenih algoritama za izračun te se ti rezultati prikazuju na kartici Test Result (Rezultat testa) u prozoru View Results (Prikaz rezultata). Test Xpert HPV v2 rezultate za ciljani HPV daje prema rezultatima i tumačenjima koje prikazuje Tablica 1.

Napomena Nakon pokretanja testa prikupit će se samo rezultati testa za odabrani ADF.

Tablica 1. Rezultati i tumačenje testa Xpert HPV v2

ADF	Rezultat	Tumačenje
Xpert HPV v2 HR	**HR HPV POS**	DNK za HPV visokog rizika otkriven je kao pozitivan. ● Ciljni DNK za HPV visokog rizika ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. ● SAC: nije primjenjivo. SAC se zanemaruje jer amplifikacija ciljanog HPV-a može ometati tu kontrolu. ● PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
	HR HPV NEG	DNK za HPV visokog rizika ispod je granice otkrivanja. ● Ciljni DNK za HPV visokog rizika ima Ct koji nije unutar valjanog raspona i/ili krajnju točku fluorescencije ispod postavke praga. ● SAC: PASS (zadovoljava); amplifikacija PCR-a za ciljni SAC daje Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. ● PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
Xpert HPV v2 16_18-45 i Xpert HPV v2 HR 16 18-45	**HPV 16 POS**	DNK za HPV 16 otkriven je kao pozitivan. ● Ciljni DNK za HPV 16 ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. ● SAC: nije primjenjivo. SAC se zanemaruje jer amplifikacija ciljanog HPV-a može ometati tu kontrolu. ● PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
	HPV 18_45 POS	DNK za HPV 18_45 otkriven je kao pozitivan. ● Ciljni DNK za HPV 18/45 ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. ● SAC: nije primjenjivo. SAC se zanemaruje jer amplifikacija ciljanog HPV-a može ometati tu kontrolu. ● PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
Xpert HPV v2 16_18-45 i Xpert HPV v2 HR 16 18-45	**HPV 16 NEG**	DNK za HPV 16 ispod je granice otkrivanja. ● Ciljni DNK za HPV 16 ima Ct koji nije unutar valjanog raspona i/ili krajnju točku fluorescencije ispod postavke praga. ● SAC: PASS (zadovoljava); amplifikacija PCR-a za ciljni SAC daje Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. ● PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
	HPV 18_45 NEG	DNK za HPV 18-45 ispod je granice otkrivanja. ● Ciljni DNK za HPV 18/45 ima Ct koji nije unutar valjanog raspona i/ili krajnju točku fluorescencije ispod postavke praga. ● SAC: PASS (zadovoljava); amplifikacija PCR-a za ciljni SAC daje Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. ● PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
Xpert HPV v2 HR 16 18-45	**OTHER HR HPV POS**	Kao pozitivan je otkriven drugi DNK za HPV visokog rizika. ● Ciljni DNK za drugi HPV visokog rizika ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. ● SAC: nije primjenjivo. SAC se zanemaruje jer ciljna amplifikacija za ostali HPV visokog rizika može biti konkurentna toj kontroli. ● PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.

ADF	Rezultat	Tumačenje
	OTHER HR HPV NEG	Drugi DNK za HPV visokog rizika ispod je granice otkrivanja. ● Ciljni DNK za drugi HPV visokog rizika ima Ct koji nije unutar valjanog raspona i/ili krajnju točku fluorescencije ispod postavke praga. ● SAC: PASS (zadovoljava); amplifikacija PCR-a za ciljni SAC daje Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku fluorescencije iznad postavke praga. ● PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
Primjenjuje se na sve ADF-ove	**INVALID (NEVAŽEĆI)**	Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljnog DNK za HPV. Ponovite test prema uputama koje navodi Odjeljak 14.2. ● SAC: FAIL (NEUSPJEŠAN); Ct za SAC nije unutar valjanog raspona i/ili je krajnja točka fluorescencije ispod postavke praga. ● PCC: PASS (zadovoljava); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
	ERROR (POGREŠKA)	Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljnog DNK za HPV. Ponovite test prema uputama koje navodi Odjeljak 14.2. ● SAC: NO RESULT (NEMA REZULTATA) ● PCC: FAIL (NEUSPJEŠAN)*; nijedan rezultat provjere sonde nije zadovoljavajući ili jedan od njih nije zadovoljavajući. * Ako je provjera sonde zadovoljila, pogrešku je uzrokovalo ograničenje maksimalnog tlaka koje je premašilo prihvatljivi raspon ili kvar komponente sustava.
	NO RESULT (NEMA REZULTATA)	Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljnog DNK za HPV. Ponovite test prema uputama koje navodi Odjeljak 14.2. Poruka **NO RESULT** (NEMA REZULTATA) upućuje na to da je prikupljeno nedovoljno podataka. Na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku ili je došlo do nestanka napajanja. ● HPV: NO RESULT (NEMA REZULTATA) ● SAC: NO RESULT (NEMA REZULTATA) ● PCC: NA (nije primjenjivo)

14 Ponovno testiranje

14.1 Razlozi za ponavljanje testa

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

- **NEVAŽEĆI (INVALID)** rezultat označava jedan ili više sljedećih slučajeva:
  - Ct-ovi za SAC nisu unutar valjanog raspona.
  - Uzorak nije ispravno obrađen, PCR je bio spriječen ili uzorak nije bio odgovarajući.
- Rezultat **POGREŠKA (ERROR)** označava da je test prekinut. Mogući razlozi uključuju sljedeće: reakcijska epruveta bila je pogrešno napunjena, uočen je problem s cjelovitošću sonde reagensa, premašeno je ograničenje maksimalnog tlaka 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.

14.2 Postupak ponovnog testiranja

- Ako je rezultat testa **NEVAŽEĆI (INVALID)**, **POGREŠKA (ERROR)** ili **NEMA REZULTATA (NO RESULT)**, upotrijebite novi uložak za ponovno testiranje zahvaćenog uzorka. (Nemojte ponovno upotrebljavati uložak)
- Izvadite novi uložak iz kompleta.

- Uzmite preostali uzorak.
- Idite na Odjeljak 10, Postupak.
- 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 v2 potvrđen je samo s uzorcima vrata maternice prikupljenima u otopini PreservCyt pomoću instrumenta 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 v2 potvrđen je samo pomoću postupaka navedenih u ovoj uputi. Izmjena tih postupaka može izmijeniti učinak testa.
- Interferencija testa može se uočiti u prisutnosti: pune krvi (≥ 0,25 % v/v), mononuklearnih stanica periferne krvi (PBMC) (≥ 1 x 10^6 stanica/ml), gljivice *Candida albicans* (≥ 1 x 10^8 stanica/ml), kreme protiv svrbeža Vagisil (≥ 0,25 % m/v) ili gela za ovlaživanje Vagi Gard (≥ 0,5 % m/v).
- Prisutnost gustih vaginalnih krema (> 0,25 % m/v) u uzorku može dovesti do prekida tlaka.
- Nisu utvrđeni učinci ostalih potencijalnih varijabli kao što je vaginalni iscjedak, upotreba tampona, ispiranje i varijable prikupljanja uzorka.
- Test Xpert HPV v2 pruža kvalitativne rezultate. Ne može se pronaći veza između veličine Ct vrijednosti i broja stanica u zaraženom uzorku.
- Učinkovitost testa Xpert HPV v2 nije procijenjena u bolesnika mlađih od 18 godina.
- Učinkovitost testa Xpert HPV v2 nije procijenjena u žena s povijesti histerektomije.
- Test Xpert HPV v2 nije potvrđen za upotrebu s uzorcima vaginalnog brisa koje je prikupio liječnik ili bolesnica.
- Test Xpert HPV v2 nije procijenjen u bolesnica koje se trenutačno liječe antimikrobnim sredstvima protiv infekcija kao što su klamidija ili gonoreja.
- Kao i kod većine dijagnostičkih testova, rezultate testa Xpert HPV v2 treba tumačiti zajedno s drugim laboratorijskim i kliničkim podacima dostupnima liječniku.
- Učinkovitost testa Xpert HPV v2 nije procijenjena kod pojedinaca cijepljenih protiv HPV-a.
- Test Xpert HPV v2 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 v2.
- Učinkovitost testa Xpert HPV v2 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 v2 ne isključuje mogućnost citoloških abnormalnosti ili budućeg ili podležećeg stanja CIN2, CIN3 ili raka.
- Test Xpert HPV v2 otkriva E6/E7 virusni DNK tipova HPV-a visokog rizika 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68. Ovaj test ne otkriva E6/E7 DNK tipova HPV-a 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 v2.
- 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 v2 procijenjene su u dvofaznom, multicentričnom [sedam lokacija u SAD-u], prospektivnom ispitivanju u koje su bile uključene žene svih dobi upućene na kolposkopski pregled. Uputnica se temeljila na jednom ili više prijašnjih abnormalnih rezultata papa-testa, abnormalnom rezultatu papa-testa u kombinaciji s pozitivnim rezultatom testa na HPV visokog rizika ili drugoj kliničkoj sumnji na rak vrata maternice. Dva uzorka ThinPrep (uzorak A i uzorak B) prikupljena su od svake ispitanice tijekom kolposkopije za citološki pregled i usporedno testiranje testom Xpert HPV v2 i dvama testovima na HPV visokog rizika koje je odobrila američka Agencija za hranu i lijekove (FDA). 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 v2. Uzorak B sačuvan je za analizu na HPV usporednim testovima na HPV i testom Xpert HPV v2. 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) najprije 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 dobio konsenzus konačnog statusa bolesti vrata maternice. U prvu fazu bile su uključene 144 ispitanice (raspon dobi: 20 – 70 godina) s 31 slučajem ≥ CIN2. Podaci iz prve faze upotrijebljeni su za procjenu skupa kliničkih graničnih vrijednosti za test u odnosu na krajnje točke bolesti ≥ CIN2 i ≥ CIN3 pomoću pristupa operativnih karakteristika primatelja (ROC). U drugu fazu bile su uključene 564 ispitanice (raspon dobi: 18 – 75 godina) sa 111 slučajeva ≥ CIN2. Podaci iz druge faze upotrijebljeni su za ponovno definiranje kliničkih graničnih vrijednosti u odnosu na krajnje točke bolesti ≥ CIN2 i ≥ CIN3 pomoću pristupa ROC. Retrospektivno je provedena analiza homogenosti da bi se potvrdila mogućnost stavljanja rezultata iz prve i druge faze u skupine; za višestruke parametre populacije i uzoraka rezultate je moguće staviti u skupine.

Sažetak kliničke osjetljivosti i specifičnosti testa Xpert HPV v2, usporedna metoda 1 i usporedna metoda 2 u skupu podataka druge faze u odnosu na status bolesti ≥ CIN2 sadrži Tablica 2.

Tablica 2. Klinička učinkovitost u odnosu na status bolesti ≥ CIN2[a]

	Test Xpert HPV v2 (uzorak A)[b]	Test Xpert HPV v2 (uzorak B)[c]	Usporedna metoda 1[d]	Usporedna metoda 2[e]
Osjetljivost	(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 %)
Specifičnost	(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 %)
Pozitivna prediktivna vrijednost	(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 %)
Negativna prediktivna vrijednost	(182/192) 94,8 % (90,6 – 97,5 %)	(194/204) 95,1 % (91,2 – 97,6 %)	(178/186) 95,7 % (91,7 – 98,1 %)	(212/227) 93,4 % (89,3 – 96,3 %)

a Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali su pouzdanosti 95-postotni CI Fisherova egzaktnog testa.

b n = 538. Za devet uzoraka nije prikupljeno dovoljno uzorka za testiranje testom Xpert; 17 uzoraka bilo je neodređeno nakon početnog i ponovljenog testiranja.

c n = 556. Osam uzoraka bilo je neodređeno nakon početnog i ponovljenog testiranja.

d n = 564.

e n = 562. Dva uzorka bila su neodređena nakon početnog i ponovljenog testiranja.

Sažetak kliničke osjetljivosti i specifičnosti testa Xpert HPV v2, usporedna metoda 1 i usporedna metoda 2 u skupu podataka druge faze u odnosu na status bolesti ≥ CIN3 sadrži Tablica 3.

Tablica 3. Klinička učinkovitost u odnosu na status bolesti ≥ CIN3[a]

	Test Xpert HPV v2 (uzorak A)[b]	Test Xpert HPV v2 (uzorak B)[c]	Usporedna metoda 1[d]	Usporedna metoda 2[e]
Osjetljivost	(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 %)
Specifičnost	(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 %)
Pozitivna prediktivna vrijednost	(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 %)
Negativna prediktivna vrijednost	(187/191) 97,9 % (94,7 – 99,4 %)	(199/203) 98,0 % (95,0 – 99,5 %)	(182/185) 98,4 % (95,3 – 99,7 %)	(216/226) 95,6 % (92,0 – 97,9 %)

a Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali su pouzdanosti 95-postotni CI Fisherova egzaktnog testa.

b 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.

c 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.

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

e 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 v2 i njega samog (uzorak A u odnosu na uzorak B; n = 533 uparene usporedbe) od 94,6 % (95-postotni CI 92,3 – 96,3; statistika Kappa 0,88). Ukupno slaganje između testa Xpert HPV v2 (uzorak B) i usporedne metode 1 (n = 556 uparene usporedbe) bilo je 92,4 % (95-postotni CI 89,9 – 94,5; statistika Kappa 0,83). Ukupno slaganje između testa Xpert HPV v2 (uzorak B) i usporedne metode 2 (n = 554 uparene usporedbe) bilo je 87,4 % (95-postotni CI 84,3 – 90,0; statistika Kappa 0,73).

Klinička učinkovitost testa Xpert HPV v2 za uzorak papa-testa A i B, razvrstana prema dobnoj skupini ispitanica, određena je za status bolesti ≥ CIN2 i ≥ CIN3. Kliničku učinkovitost u odnosu na bolest ≥ CIN2 sadrži Tablica 4, a kliničku učinkovitost u odnosu na bolest ≥ CIN3 sadrži Tablica 5.

Tablica 4. Učinkovitost testa Xpert HPV v2 u odnosu na bolest ≥ CIN2 prema dobnoj skupini

	Papa A		Papa B	
Dobna skupina	**Osjetljivost (95-postotni CI)**	**Specifičnost (95-postotni CI)**	**Osjetljivost (95-postotni CI)**	**Specifičnost (95-postotni 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)

	Papa A		Papa B	
Dobna skupina	**Osjetljivost (95-postotni CI)**	**Specifičnost (95-postotni CI)**	**Osjetljivost (95-postotni CI)**	**Specifičnost (95-postotni CI)**
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 v2 u odnosu na bolest ≥ CIN3 prema dobnoj skupini

	Papa A		Papa B	
Dobna skupina	**Osjetljivost (95-postotni CI)**	**Specifičnost (95-postotni CI)**	**Osjetljivost (95-postotni CI)**	**Specifičnost (95-postotni 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 v2 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-postotni CI) te izračun statistike Kappa (uz 95-postotni CI) u odnosu na svaku usporednu metodu.

U tom ispitivanju preostali su uzorci s rezultatima citološke procjene raspoređeni u tri alikvota za procjenu testom Xpert HPV v2 i usporednim metodama 1 i 2. Sekvenca uklanjanja alikvota za analizu testom Xpert HPV v2 i usporednom metodom 1 randomizirana je tako da je ~50 % prvih alikvota upotrijebljeno za analizu testom Xpert HPV v2, a 50 % prvih alikvota upotrijebljeno 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 predmetnim uputama u formatu CE-IVD, koje su proceduralno identične uputama u formatu US-IVD; analiza rezultata koristi se parametrima graničnih vrijednosti iz uputa po formatu US-IVD.

Analiza podataka iz ispitivanja pokazuje znatno slaganje između testa Xpert HPV v2 i usporedne metode 1. To slaganje ne ovisi o dobnoj kategoriji ispitanica (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)]. Tablica 6 prikazuje sažetak slaganja između testa Xpert HPV v2 i usporedne metode 1.

Tablica 6. Slaganje između testa Xpert HPV v2 i usporedne metode 1

Usporedba slaganja	n	Postotak podudarnosti pozitivnih rezultata	Postotak podudarnosti negativnih rezultata	Ukupno postotno slaganje	Statistika Kappa
Ukupno[a]	3.418	90,3 % (87,8 – 92,5 %)	97,1 % (96,4 – 97,7 %)	95,8 % (95,1 – 96,5 %)	0,87 (0,85 – 0,89)
Dob 20 – 29	833	92,7 % (89,4 – 95,2 %)	94,9 % (92,6 – 96,7 %)	94,0 % (92,2 – 95,5 %)	0,88 (0,84 – 0,91)
Dob 30 – 60	2.585	87,8 % (83,7 – 91,2 %)	97,6 % (96,9 – 98,2 %)	96,4 % (95,6 – 97,1 %)	0,84 (0,81 – 0,87)
Normalna citologija	2.975	85,1 % (81,0 – 88,6 %)	97,1 % (96,8 – 98,0 %)	95,8 % (95,2 – 96,6 %)	0,81 (0,78 – 0,85)
Citologija > normalna	443	96,7 % (93,9 – 98,4 %)	91,0 % (85,1 – 95,1 %)	94,8 % (92,3 – 96,7 %)	0,88 (0,83 – 0,93)

[a] Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali su pouzdanosti 95-postotni CI Fisherova egzaktnog testa.

Analiza podataka iz ispitivanja pokazuje dobro slaganje između testa Xpert HPV v2 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)]. Tablica 7 prikazuje sažetak slaganja između testa Xpert HPV v2 i usporedne metode 2.

Tablica 7. Slaganje između testa Xpert HPV v2 i usporedne metode 2

Usporedba slaganja	n	Postotak podudarnosti pozitivnih rezultata	Postotak podudarnosti negativnih rezultata	Ukupno postotno slaganje	Statistika Kappa
Ukupno[a]	3.418	84,5 % (81,8 – 87,3 %)	96,5 % (95,7 – 97,2 %)	94,1 % (93,3 – 94,9 %)	0,82 (0,79 – 0,84)
Dob 20 – 29	833	94,2 % (91,1 – 96,5 %)	93,3 % (90,7 – 95,3 %)	93,6 % (91,8 – 95,2 %)	0,87 (0,83 – 0,90)
Dob 30 – 60	2.585	76,0 % (71,2 – 80,3 %)	97,2 % (96,5 – 97,9 %)	94,2 % (93,3 – 95,1 %)	0,75 (0,71 – 0,79)
Normalna citologija	2.975	77,9 % (73,3 – 82,2 %)	96,6 % (95,9 – 97,3 %)	94,3 % (93,4 – 95,1 %)	0,74 (0,70 – 0,78)
Citologija > normalna	443	92,5 % (89,0 – 95,1 %)	93,6 % (87,8 – 97,2 %)	92,8 % (90,0 – 95,0 %)	0,83 (0,77 – 0,89)

[a] Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali su pouzdanosti 95-postotni CI Fisherova 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). Tablica 8 prikazuje sažetak postotaka pozitivnosti na HPV izmjeren svakom metodom prema citološkom statusu.

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

	Mjerenje Xpert HPV v2			Usporedna metoda 1			Usporedna metoda 2		
Kategorija (UK/SAD)	**Ukupno**	**Poz.**	**% poz. (95-postotni CI)**	**Ukupno**	**Poz.**	**% poz. (95-postotni CI)**	**Ukupno**	**Poz.**	**% poz. (95-postotni CI)**
Normalno / NILM	2.975	374	12,6 (11,4 – 13,8)	2.975	362	12,2 (11,0 – 13,4)	2.975	367	12,3 (11,2 – 13,6)
Granično / ASC-US	215	113	52,6 (45,7 – 59,4)	215	108	50,2 (43,4 – 57,1)	215	120	55,8 (48,9 – 62,6)
Diskarioza niskog stupnja (blaga) / LSIL[a]	149	116	77,9 (70,3 – 84,2)	149	120	80,5 (73,3 – 86,6)	149	126	84,6 (77,7 – 90,0)
Diskarioza visokog stupnja	28	28	100,0 (87,7 – 100)	28	27	96,4 (81,7 – 99,9)	28	28	100,0 (87,7 – 100)
Diskarioza visokog stupnja (teška) / HSIL[b]	35	35	100,0 (90,0 – 100)	35	34	97,1 (85,1 – 99,9)	35	35	100,0 (90,0 – 100)
Ostalo	16	10	62,5 (35,4 – 84,8)	16	10	62,5 (35,4 – 84,8)	16	9	56,3 (29,9 – 80,2)
Ukupno	3.418	676	19,9 (18,5 – 21,2)	3.418	661	19,3 (18,0 – 20,7)	3.418	685	20,0 (18,7 – 21,4)

[a] Lezija skvamoznog intraepitela niskog stupnja.

[b] Lezija skvamoznog intraepitela visokog stupnja.

Podskup uzoraka [245/3418 (7,2 %)] uključenih u ovo ispitivanje prethodno je obrađen ledenom octenom kiselinom prije procjene HPV-a testom Xpert HPV v2 i usporednim metodama. Na jednoj lokaciji korištena je izmijenjena verzija komercijalne metodologije [70/1138 (6,2 %)]; CytoLyt, Hologic, Crawley, UK, EU, dok su na ostale dvije lokacije korišteni postupci razvijeni u laboratoriju na temelju metode Espostis [148/1129 (13,1 %), odnosno 22/1151 (1,9 %)].[11–13] Test Xpert HPV v2 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 v2 i usporedne metode 1 u uzorcima prethodno obrađenima ledenom octenom kiselinom[a]

Usporedba slaganja	n	Postotak podudarnosti pozitivnih rezultata	Postotak podudarnosti negativnih rezultata	Ukupno postotno slaganje	Statistika Kappa
Prethodna obrada ledenom octenom kiselinom	245	94,3 % (86,0 – 98,4 %)	96,6 % (92,7 – 98,7 %)	95,9 % (92,6 – 98,0 %)	0,90 (0,84 – 0,96)
Neliječeni	3.173	89,8 % (87,1 – 92,2 %)	97,2 % (96,5 – 97,8 %)	95,8 % (95,1 – 96,5 %)	0,86 (0,84 – 0,89)

[a] Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali su pouzdanosti 95-postotni CI Fisherova egzaktnog testa.

Tablica 10. Slaganje između testa Xpert HPV v2 i usporedne metode 2 u uzorcima prethodno obrađenima ledenom octenom kiselinom[a]

Usporedba slaganja	n	Postotak podudarnosti pozitivnih rezultata	Postotak podudarnosti negativnih rezultata	Ukupno postotno slaganje	Statistika Kappa
Prethodna obrada ledenom octenom kiselinom	245	87,3 % (72,9 – 94,0 %)	94,3 % (89,7 – 97,2 %)	92,2 % (88,2 – 95,3 %)	0,81 (0,73 – 0,89)
Neliječeni	3.173	84,4 % (81,2 – 87,0 %)	96,6 % (95,9 – 97,3 %)	94,3 % (93,4 – 95,0 %)	0,82 (0,79 – 0,84)

[a] Procjene točke iznose kako je navedeno. Intervali su pouzdanosti 95-postotni CI Fisherova egzaktnog testa.

17 Analitička učinkovitost

17.1 Granica otkrivanja

Analitička osjetljivost ili granica otkrivanja (LoD) testa Xpert HPV v2 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 plazmida 14 ciljanih tipova HPV-a visokog rizika u pozadini ljudskog ženskog genomskog DNK.

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 kompleta testa Xpert HPV v2. LoD-ovi su procijenjeni analizom probit. Navedeni LoD-ovi potvrđeni su analizom najmanje 20 ponavljanja razrijeđenih u procijenjene koncentracije LoD-a pomoću tri serije kompleta testa Xpert HPV v2. Navedeni LoD definira se kao koncentracija pri kojoj je 95 % od najmanje 20 ponavljanja po seriji reagensa pozitivno (Tablica 11).

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. Testovi su pokrenuti na različite dane. 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)	Serija reagensa	Poz. od 20 pon.	Prosj. Ct (Cilj)	Ct StOdst (Cilj)	Ukupan prosj. Ct (Cilj)	Ukupan Ct StOdst. (Cilj)	% poz.	Ukupan % poz.
16	71	55 – 87	52 – 127	122	Serija 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Serija 2	19	35,0	1,4			95	
					Serija 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35 – 56	33 – 90	53	Serija 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Serija 2	19	35,3	0,9			95	
					Serija 3	19	35,6	1,1			95	

HPV tip	Procj. LoD-a prema probit-u (stanica/ml)	95 %-tni CI	99,9 %-tni CI	Razina pouzd. (stanica/ml)	Serija reagensa	Poz. od 20 pon.	Prosj. Ct (Cilj)	Ct StOdst (Cilj)	Ukupan prosj. Ct (Cilj)	Ukupan Ct StOdst. (Cilj)	% poz.	Ukupan % poz.
45	180	150 – 211	142 – 266	173	Serija 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Serija 2	20	37,0	1,2			100	
					Serija 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231 – 304	221 – 366	366	Serija 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Serija 2	19	35,9	0,7			95	
					Serija 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 obnovljivost testa

Preciznost i obnovljivost testa Xpert HPV v2 procijenjena je u 12-dnevnom multicentričnom ispitivanju u kojem su dva korisnika na svakoj od triju lokacija slijepo testirala 16-člani panel preciznosti dvaput na dan. Panel se sastojao od umjetnih uzoraka (uzgojenih stanica koje su sadržavale različite tipove HPV-a na pozadini uzgojenih stanica koje nisu sadržavale HPV) i skupnih kliničkih uzoraka u otopini PreservCyt. Svaka je lokacija primjenjivala drugačiju konfiguraciju sustava GeneXpert (jedna je lokacija primjenjivala samo GX IVs, druga je primjenjivala GX XVI, a treća je lokacija primjenjivala Infinity 80). Za svako četverodnevno razdoblje testiranja u ispitivanju upotrijebljene su tri serije testa Xpert HPV v2. 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 obnovljivost testa Xpert HPV v2: opis panela i pozitivno slaganje [a], [b]

Uzorak (ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno slaganje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Umjetni uzorak (HPV 16 visoko negativan)	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)
Umjetni uzorak (HPV 16 nisko pozitivan)	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)
Umjetni uzorak (HPV 16 umjereno pozitivan)	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)
Umjetni uzorak (HPV 18 visoko negativan)	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	Centar 1		Centar 2		Centar 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	Centar 1		Centar 2		Centar 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	Centar 1		Centar 2		Centar 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	Centar 1		Centar 2		Centar 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)
Skupni klinički uzorak (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	99,3 % (142/143)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (143/143)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (143/143)
	51	25,0 % (6/24)	33,3 % (8/24)	29,2 % (7/24)	34,8 % (8/23)	12,5 % (3/24)	16,7 % (4/24)	25,2 % (36/143)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (143/143)
Skupni klinički uzorak (HPV 52)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
	31	20,8 % (5/24)	41,7 % (10/24)	33,3 % (8/24)	41,7 % (10/24)	8,7 % (2/23)	30,4 % (7/23)	29,6 % (42/142)
	51	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
Skupni klinički uzorak (negativan)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)

[a] Slaganje negativnih i visoko negativnih uzoraka prikazano je kao % negativnog rezultata; slaganje nisko i umjereno pozitivnih uzoraka prikazano kao % pozitivnog rezultata.

[b] 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. Obnovljivost testa Xpert HPV v2: varijabilnost Ct-a za članove panela[a]

Uzorak (ciljna i relativna koncentracija)	Kanal testa (specifični analit)	N[b]	Srednja vrijed-nost Ct	Među lokacijama		Među korisnicima		Među serijama		Među danima		Unutar testa		Ukupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Umjetni uzorak (HPV 16 visoko negativan)	16 (16)	12	38,4	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
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	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
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)	Negativno (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	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
	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	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
	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	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
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[b]	Srednja vrijed-nost Ct	Među lokacijama		Među korisnicima		Među serijama		Među danima		Unutar testa		Ukupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Skupni klinički uzorak (negativan)	Negativno (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

[a] NP označava nedovoljno kontinuiranih podataka za provedbu analize ANOVA.

[b] Broj rezultata s vrijednosti Ct koja nije nula od njih 144.

19 Analitička specifičnost

Testom Xpert HPV v2 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 nadodani u stanice negativne na HPV (C33A) u otopini PreservCyt te u stanice negativne na HPV u kojima su dodane stanice pozitivne na HPV 16 (SiHa) pri koncentraciji trostruko višoj od granice 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
Bacteriodes fragilis	1 x 10^8 CFU/ml	*Streptococcus agalactiae*	1 x 10^8 CFU/ml
Bifidobacterium adolescentis	1 x 10^8 CFU/ml	*Streptococcus pyogenes*	3 x 10^6 CFU/ml
Bifidobacterium breve	1 x 10^8 CFU/ml	*Trichomonas vaginalis*	1 x 10^6 CFU/ml
Candida albicans	4 x 10^6 stanica/ml	Adenovirus	1 x 10^6 TCID50/ml
Candida glabrata	1 x 10^8 stanica/ml	Citomegalovirus (CMV)	1 x 10^7 kopija/ml
Chlamydia trachomatis	1 x 10^8 EB[a]/ml	Epstein-Barrov virus (EBV)	1 x 10^7 kopija/ml
Clostridium perfringens	3 x 10^7 CFU/ml	Virus hepatitisa B (HBV)	3,6 x 10^6 IU/ml
Corynebacterium xerosis	1 x 10^7 stanica/ml	Virus hepatitisa C (HCV)	7,62 x 10^2 IU/ml
Enterobacter cloacae	1 x 10^8 CFU/ml	Virus humane imunodeficijencije 1 (HIV-1)	1 x 10^6 kopija/ml
Enterococcus faecalis	1 x 10^8 CFU/ml	Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	1 x 10^7 kopija/ml
Escherichia coli	1 x 10^8 CFU/ml	Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	1 x 10^7 kopija/ml
Fusobacterium nucleatum	8,7 x 10^7 CFU/ml	Humani papiloma virus (HPV) 6	1,25 x 10^7 kopija/ml
Klebsiella pneumoniae	1 x 10^8 CFU/ml	HPV 11	1,25 x 10^7 kopija/ml
Lactobacillus acidophilus	1 x 10^7 stanica/ml	HPV 26	1,25 x 10^7 kopija/ml
Lactobacillus crispatus	1 x 10^7 stanica/ml	HPV 30	1,25 x 10^7 kopija/ml
Lactobacillus delbrueckii	1 x 10^7 stanica/ml	HPV 34	1,25 x 10^7 kopija/ml
Lactobacillus jensenii	3 x 10^7 CFU/ml	HPV 53	1,25 x 10^7 kopija/ml
Neisseria gonorrhoeae	1 x 10^8 CFU/ml	HPV 67	1,25 x 10^7 kopija/ml

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

[a] elementarna tijela.

20 Potencijalno interferirajuće tvari

Potencijalno interferirajuće endogene i egzogene tvari koje mogu biti prisutne u uzorcima vrata maternice procijenjene su u odnosu na učinkovitost testa Xpert HPV v2. Tvari su pojedinačno razrijeđene u stanice negativne na HPV u koje su dodane stanice pozitivne na HPV 16 (SiHa) u koncentraciji trostruko većoj od granice 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 s 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 interferirajuće tvari

Tvar	Koncentracija
Puna krv	0,25 % v/v
Sluz	0,15 % v/v
Leukociti (PBMC)	1 x 10^5 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 Sažetak o sigurnosti i učinkovitosti

Sažetak sigurnosti i učinkovitosti testa Xpert HPV v2 dostupan je na web-mjestu EUDAMED (https://ec.europa.eu/tools/eudamed).

23 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. (najnovije izdanje)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (najnovije izdanje)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. UREDBA (EZ) br. 1272/2008 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 16. prosinca 2008. o razvrstavanju, označivanju i pakiranju tvari i smjesa, o izmjeni i stavljanju izvan snage Popisa oznaka obavijesti, Direktive 67/548/EEZ i Direktive 1999/45/EZ te o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1907/2007.
10. UREDBA (EZ) br. 1907/2006 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 18. prosinca 2006. o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH), osnivanju Europske agencije za kemikalije, izmjeni Direktive 1999/45/EZ i stavljanju izvan snage Uredbe Vijeća (EEZ) br. 793/93 i Uredbe Komisije (EZ) br. 1488/94, kao i Direktive Vijeća 76/769/EEZ i direktiva Komisije 91/155/EEZ, 93/67/EEZ, 93/105/EZ i 2000/21/EZ.

    Kemijske opasnosti utvrđene prema Uredbi (EZ) br. 1272/2008 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 16. prosinca 2008. o razvrstavanju, označivanju i pakiranju tvari i smjesa, o izmjeni i stavljanju izvan snage Direktiva 67/548/EEZ i 1999/45/EZ i o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1907/2006 TE UREDBI (EZ) br. 1907/2006 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 18. prosinca 2006. o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH) navedene su na sigurnosno-tehničkim listovima koji su dostupni na www.cepheid.com i www.cepheidinternational.com na kartici SUPPORT (Podrška).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. U Clinical Cytopathology. London: Butterworths, 1989: 54.
12. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. Acta Cytol. 1983; 27(2):114-118.
13. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In Compendium on Cytopreparative Techniques. Tutorials of Cytology. 1974; 3rd Edition: 1.

24 Lokacije sjedišta društva Cepheid i gospodarski subjekti

Glavno sjedište

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Zakoniti proizvođač

Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Ovlašteni predstavnik

CH REP

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

Uvoznik

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

25 Tehnička pomoć

Prije nego što 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.

Korisnici trebaju prijaviti ozbiljne štetne događaje povezane s testom društvu Cepheid i nadležnom tijelu države članice u kojoj je došlo do ozbiljnog štetnog događaja.

Tehnička podrška u Sjedinjenim Državama

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

Tehnička podrška u Francuskoj

Telefon: + 33 563 825 319 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/support/contact-us.

26 Tablica simbola

Simbol	Značenje
REF	Kataloški broj
IVD	*In vitro* dijagnostički medicinski proizvod
	Ne upotrebljavati višekratno
LOT	Kod serije
	Proučite upute za upotrebu
	Oprez
	Proizvođač
CC	Država proizvodnje
Σ	Sadrži dovoljno za *n* testova
CONTROL	Kontrola
	Rok uporabe
CE	Oznaka CE – sukladnost s europskim propisima
	Ograničenje temperature
	Biološki rizici
CH REP	Ovlašteni predstavnik u Švicarskoj
Country of Origin: Sweden	Zemlja porijekla: Švedska
	Uvoznik

CE 2797 IVD

27 Povijest revizija

Ažuriranje 302-6157 Rev. A u Rev. B

Odjeljak	Datum izdanja	Opis promjene
Rev. B	8. 2025.	Odjeljak 16: ispravak brojki kliničkih podataka u tablici 6, tablici 7 i u tekstu nakon tablice 8. Odjeljak 24: uklonjena adresa sjedišta za EU.