

**REF** 617007 NeuMoDx™ HPV Test Strip

**R only**

UZMANĪBU! Tikai ASV eksportam

**IVD** Lietošanai *in vitro* diagnostikā sistēmās NeuMoDx 288 un NeuMoDx 96 Molecular Systems

 Elektroniskā versija ir pieejama šeit: [www.qiagen.com/neumodx-ifu](http://www.qiagen.com/neumodx-ifu)

Detalizētus norādījumus skatiet NeuMoDx 288 Molecular System operatora rokasgrāmatā; daļas Nr. 40600108

Detalizētus norādījumus skatiet NeuMoDx 96 Molecular System operatora rokasgrāmatā; daļas Nr. 40600317

### PAREDZĒTĀ LIETOŠANA

NeuMoDx HPV Assay, ko veic sistēmā NeuMoDx 96 Molecular System un NeuMoDx 288 Molecular System (NeuMoDx System), ir ātra, automatizēta, *in vitro* diagnostikai paredzēta, no reāllaika PĶR atkarīga nukleīnskābes amplifikācijas analīze augsta riska tipa cilvēka papilomas vīrusa (human papillomavirus, HPV) DNS kvalitatīvai noteikšanai dzemdes kakla parauga materiālos. Tests specifiski nosaka HPV16 un HPV18, kā arī vienlaikus nosaka citus augsta riska tipus (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67 un 68) klīniski nozīmīgā infekcijas līmenī. Dzemdes kakla parauga materiāli, kurus var testēt ar NeuMoDx HPV Assay, ietver dzemdes kakla parauga materiālus, kas ir klīniski savākti, izmantojot sukcas/birstes veida savākšanas ierīci, un uzglabāti PreservCyt® (HOLOGIC) un SurePath™ (BD) šķidrums citoloģijas konteinerā. Analīzi ir paredzēts izmantot kā primāru testu 21 gadu vecu un vecāku sievietēm pārbaudīšanai, vai viņas nav pakļautas dzemdes kakla (pirms)vēža riskam, lai noteiktu, vai nav nepieciešams nosūtījums kolposkopijas izmeklējumam vai citai novērošanas procedūrai, un kā novērošanas testu sievietēm, kurām Pap testa rezultāti liecina par nenoteiktas nozīmes netipiskām plakanšūnām (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) vai zemas pakāpes plakanšūnu intraepiteliālu bojājumu (low-grade squamous intra-epithelial lesion, LSIL), lai noteiktu, vai nav nepieciešams nosūtījums kolposkopijas izmeklējumam vai citai novērošanas procedūrai. Šo informāciju kopā ar ārsta citoloģijas, slimības vēstures, citu riska faktoru izvērtējumu un profesionāliem norādījumiem var izmantot pacienta ārstēšanas organizēšanai.

Šo produktu ir paredzēts izmantot profesionāliem lietotājiem, piemēram, tehniķiem un laborantiem, kas ir apguvuši *in vitro* diagnostikas procedūras un molekulārās bioloģijas metodes.

### KOPSAVILKUMS UN SKAIDROJUMS

Dzemdes kakla vēzi un tā prekursora bojājumus (cervikāla intraepiteliāla neoplāzija, CIN) izraisa augsta riska tipa cilvēka papilomas vīrusu (human papillomavirus, HPV) pastāvīga infekcija.<sup>1-3</sup> HPV pieder Papillomaviridae dzimtai un ir mazi vīrusi ar divpavedienu DNS. Cirkulārā genoma lielums ir aptuveni 7,9 kilobāzes. Ir identificēti vairāk nekā 100 HPV tipi, no kuriem noteikti HPV tipi, kas zināmi kā augsta riska HPV (hrHPV), piemēram, HPV 16 un 18, ir saistīti ar glotādu bojājumu izraisīšanu, un šādi bojājumi var progresēt līdz ļaundabīgam veidojumam. Vīrusa genoms satur agrīnus (early, E) un vēlinus (late, L) gēnus, kas kodē attiecīgi agrīniem un vēliniem HPV dzīves cikla posmiem nepieciešamos proteīnus. Augsta riska HPV tipu E6 un E7 gēnu produktiem ir kancerogēnas īpašības, un tie ir nepieciešami saimniekšūnas ļaundabīgai transformācijai.<sup>4</sup> Ļaundabīga attīstība bieži ir saistīta ar vīrusu integrēšanos saimniekšūnas genomā.<sup>5</sup> Integrēšanās rada vīrusa genoma pārtraukumu reģionā, kas var pļesties no E1 līdz L1 atvērtajam nolasīšanas rāmim.<sup>6</sup> Tas var ietekmēt PĶR mediēto vīrusa DNS amplifikāciju šajos reģionos. Tā kā ne tikai transformētā fenotipa ierosināšana, bet arī tā saglabāšana ir atkarīga no vīrusa onkoproteīnu pastāvīgas ekspresijas, vīrusa E6/E7 reģions nemainīgi saglabājas integrētajos vīrusa genomos dzemdes kakla vēzī.<sup>6,7,8</sup>

Dzemdes kakla vēzis ir reta HPV infekcijas komplikācija; ir aprēķināts, ka hrHPV infekcijas risks mūža garumā ir 80%, bet vairākums infekciju novērš saimniekorganisma imūnsistēma.<sup>9</sup> Kad HPV infekcija ir izzudusi, CIN bojājumi parasti regresē.<sup>10</sup>

HPV DNS tests nodrošina labāku aizsardzību pret dzemdes kakla vēzi un tā CIN prekursora bojājumiem, salīdzinot ar dzemdes kakla šūnu paraugu citomorfoloģisko analīzi (t.i., Pap uztriepi), 30 gadu un vecāku sievietēm primārajā profilaktiskajā pārbaudē un 21 gada un vecāku sievietēm ar ASC-US vai LSIL dzemdes kakla citoloģijas rezultātu šķirošanā (ASC-US).<sup>11-15</sup> Ar HPV saistīta primārā profilaktiskā pārbaude ir ieviesta vairākās valstīs pasaulē, kā arī ir publicētas starptautiskās vadlīnijas par prasībām HPV DNS testam dzemdes kakla vēža primārai profilaktiskai pārbaudei.<sup>16</sup> NeuMoDx HPV Assay analīzes mērķis ir iekonservētais apgabals HPV genoma E7 gēnā, tādējādi novēršot iespējamus kļūdaini negatīvos rezultātus pēc vīrusu integrācijas saimniekorganisma genomā.

### PROCEDŪRAS PRINCIPI

NeuMoDx HPV Assay apvieno automatizētu DNS ekstrakciju un amplifikāciju/noteikšanu, izmantojot reāllaika PĶR. Dzemdes kakla parauga materiālus paņem šķidrā citoloģijas šķīdumā, pēc tam pārnes saderīgā sekundārajā parauga stobriņā ar svītrkoda uzlīmi un ievieto sistēmā NeuMoDx System. NeuMoDx System automātiski aspirē parauga materiāla alikvoto daļu, kas sajaucama ar NeuMoDx Lysis Buffer 2 un NeuMoDx Extraction Plate esošajiem līdzekļiem, lai sāktu apstrādi. NeuMoDx System nodrošina automatizētu un integrētu DNS ekstrahēšanu un koncentrācijas noteikšanu, reaģenta sagatavošanu, kā arī nukleīnskābes amplifikāciju/mērķa sekvenču noteikšanu, izmantojot reāllaika PĶR. Beta globīna (βG) DNS, kas ir katrā pareizi savāktā parauga materiālā, kalpo kā endogēnā parauga procesa kontrolmateriāls un palīdz kontrolēt inhibējošo vielu klātbūtni, kā arī sistēmas, procesa vai reaģenta kļūmes. Pēc parauga materiāla un nepieciešamo palīgmateriālu ievietošanas sistēmā NeuMoDx System operatoram vairs nav jāiesaistās.

NeuMoDx System automātiski veic līzi, DNS ekstrakciju un inhibitoru noņemšanu. Paramagnētiskās daļiņas piesaista atbrīvojušās nukleīnskābes. Daļiņas ar piesaistīto nukleīnskābi ievieto kasetnē NeuMoDx Cartridge, kur nesaistītos elementus aizskalo ar NeuMoDx Wash Reagent. Pēc tam saistīto DNS eluē, izmantojot NeuMoDx Release Reagent. NeuMoDx System izmanto DNS, lai rehidrētu patentētos NeuDry™ amplifikācijas reaģentus, kas satur visus komponentus, kuri ir nepieciešami 15 HPV mērķa molekulu (ja tādas ir), kā arī beta globīna mērķa molekulu amplifikācijas 40 cikliem. Tādējādi iespējama mērķa un kontroles DNS sekvenču vienlaicīga amplifikācija un noteikšana. Kad sausie PQR reaģenti ir izšķīdināti, sagatavoto PQR maisījumu NeuMoDx System iepilda vienā no NeuMoDx Cartridge PQR kamerām (atbilstoši parauga materiālam). Kontroles un mērķa sekvenču (ja tādas ir) amplifikācija un noteikšana notiek PQR kamerā. Kasetnē NeuMoDx Cartridge ir paredzēts ietvert amplikonu pēc PQR, būtībā novēršot piesārņošanas risku pēc amplifikācijas.

Amplificētos mērķus nosaka reāllaikā, izmantojot hidrolīzes zondes ķīmiju (ko parasti sauc par TaqMan® ķīmiju) ar fluorogēnās oligonukleotīdu zondes molekulām, kas ir specifiskas to attiecīgo mērķu amplikoniem. TaqMan zondes satur fluoroforu, kas kovalenti saistīts ar oligonukleotīda zondes 5' galu, un dzēsēju 3' galā. Kamēr zonde ir neskarta, fluorofors un dzēsējs ir tuvu viens otram, tāpēc dzēsēja molekula var apslāpēt fluorofora izstaroto fluorescenci Fērstera rezonanses enerģijas pārnesei (Förster Resonance Energy Transfer, FRET) ceļā.

TaqMan zondēm ir paredzēts piesaistīties DNS reģionā, kas amplificēts ar īpašu praimeru kopumu. Taq DNS polimerāzei pagarinot praimeru un sintezējot jauno pavedienu, Taq DNS polimerāzes 5'–3' eksonukleāzes aktivitāte noārda zondi, kas ir piesaistījusies pie matricas. Zondei noārdoties, atbrīvojas fluorofors, un tā vairs nav tuvu dzēsējam, tādējādi FRET dēļ zūd dzēsēšanas efekts un ir iespējams noteikt fluoroforu. Iegūtais fluorescences signāls, kas noteikts NeuMoDx System PQR amplifikatorā, ir tieši proporcionāls atbrīvotajam fluoroforam, un to var saistīt ar esošā mērķa daudzumu.

TaqMan zondi, kas iezīmēta ar fluoroforu 5' galā un tumšu dzēsēju 3' galā, izmanto, lai noteiktu HPV 16 (470/510 nm), HPV 18 (625/660 nm) un pārējos klīniski nozīmīgus augsta riska (high risk, HR) tipus ("citi HPV"; 530/555 nm). β globīna noteikšanai TaqMan zonde ir iezīmēta ar citu fluorescenci krāsvielu (585/610 nm) 5' galā un tumšu dzēsēju 3' galā. NeuMoDx System programmatūra uzrauga fluorescences signālu, ko katra amplifikācijas cikla beigās izstaro TaqMan zondes. Kad amplifikācija pabeigta, NeuMoDx System programmatūra analizē datus un ziņo rezultātu (POSITIVE (Pozitīvs)/NEGATIVE (Negatīvs)/INDETERMINATE (Nenoteikts)/UNRESOLVED (Nenoskaidrots)/NO RESULT (Nav rezultāta)).

### REAĢENTI/PALĪGMATERIĀLI

#### Nodrošinātais materiāls

ATS	Saturs	Vienības iepakojumā	Testu skaits vienībā	Testi iepakojumā
617007	<b>NeuMoDx HPV Test Strip</b> Žāvēti PQR reaģenti, kas satur HPV un βG specifisku TaqMan® zondi un primerus	6	16	96

#### Nepieciešamie materiāli, kas jāiegādājas atsevišķi (iegādājami atsevišķi no NeuMoDx)

ATS	Saturs
100200	<b>NeuMoDx Extraction Plate</b> Žāvētas paramagnētiskas daļiņas, lizējošs enzīms un β globīna kontrolmateriāls
400500	<b>NeuMoDx Lysis Buffer 2</b>
401600	<b>NeuMoDx Viral Lysis Buffer*</b>
400100	<b>NeuMoDx Wash Reagent</b>
400200	<b>NeuMoDx Release Reagent</b>
100100	<b>NeuMoDx Cartridge</b>
235903	<b>Hamilton® CO-RE/CO-RE II uzgaļi (300 µl) ar filtriem</b>
235905	<b>Hamilton CO-RE/CO-RE II uzgaļi (1000 µl) ar filtriem</b>

\*Nepieciešams iepriekš apstrādātu SurePath paraugu apstrādei

#### Nepieciešamie piederumi

**NeuMoDx 288 Molecular System** [REF 500100] vai **NeuMoDx 96 Molecular System** [REF 500200]

### BRĪDINĀJUMI UN PIESARDZĪBAS PASĀKUMI

- Testa strēmēlīte NeuMoDx HPV Test Strip ir paredzēta lietošanai *in vitro* diagnostikā tikai sistēmās NeuMoDx System.
- Reaģentus un palīgmateriālus nedrīkst lietot pēc norādītā derīguma termiņa beigām.
- Reaģentus nedrīkst lietot, ja drošības noslēgs ir saplīsis vai saņemšanas brīdī iepakojums ir bojāts.
- Palīgmateriālus un reaģentus nedrīkst lietot, ja saņemšanas brīdī aizsargmaisīņš ir atvērts vai saplīsis.

- Sekundāro alikvoto daļu parauga materiāla minimālais tilpums ir atkarīgs no stobriņa lieluma/parauga materiālu stobriņu turētāja, kā norādīts tālāk. Ja tilpums ir mazāks par norādīto minimālo tilpumu, var rasties kļūda "Quantity Not Sufficient" (Daudzums nav pietiekams).
- Ja izmanto parauga materiālus, kas glabāti neatbilstošā temperatūrā, vai pēc norādītā glabāšanas laika, iegūtie rezultāti var būt nederīgi vai kļūdaini.
- Ar NeuMoDx Molecular System drīkst lietot tikai SurePath parauga materiālus, kas ir iepriekš apstrādāti ar Viral Lysis Buffer. Neatšķaidīti parauga materiāli var radīt nederīgus vai suboptimālus rezultātus.
- Validācijas pētījumos, ko veica, lai novērtētu parauga materiālu stabilitāti sistēmā, PreservCyt paņemšanas barotnes lielās gaistamības dēļ novēroja līdz 20% parauga materiāla iztvaikošanu. Nav paredzams, ka tas negatīvi ietekmē paraugu rezultātus, taču tas jāņem vērā, sagatavojot paraugus apstrādei vēlāk. Izmantojot iepriekš apstrādātus SurePath parauga materiālus, netika novērota būtiska iztvaikošana.
- Jāizvairās no visu reaģentu un palīgmateriālu mikrobioloģiskā un dezoksiribonukleāžu (DNāze) piesārņojuma. Lietojot sekundāros stobriņus, ieteicams izmantot sterilas DNāzi nesaturošas vienreizlietojamas pārneses pipetes. Katram parauga materiālam jāizmanto jauna pipete.
- Lai izvairītos no piesārņošanas, pēc amplifikācijas nedrīkst rīkoties ar NeuMoDx Cartridge vai to izjaukt. Nekādā gadījumā neizņemt kasetnes NeuMoDx Cartridge no bioloģiski bīstamo atkritumu konteina (NeuMoDx 288 Molecular System) vai bioloģiski bīstamo atkritumu tvertnes (NeuMoDx 96 Molecular System). Kasetne NeuMoDx Cartridge ir izveidota tā, lai nepieļautu kontamināciju.
- Ja laboratorijā veic arī PĶR testus ar atvērtiem stobriņiem, jāuzmanās, lai nepiesārņotu NeuMoDx HPV Test Strip, testēšanai nepieciešamos papildu palīgmateriālus un reaģentus, individuālos aizsarglīdzekļus, piemēram, cimdus un laboratorijas uzsvārcus, kā arī NeuMoDx System.
- Rīkojoties ar NeuMoDx reaģentiem un palīgmateriāliem, jāvalkā tīri nitrila cimdi bez pulvera. Jāuzmanās, lai nepieskartos kasetnes NeuMoDx Cartridge augšējai virsmai, NeuMoDx HPV Test Strip un plates NeuMoDx Extraction Plate folijas noslēgvirsmi vai NeuMoDx Lysis Buffer 2 augšējai virsmai; rīkojoties ar palīgmateriāliem un reaģentiem, drīkst pieskarties tikai sānu virsmām.
- Drošības datu lapas (DDL) katram reaģentam (attiecīgā gadījumā) atrodamas tīmekļa vietnē [www.qiagen.com/neumodx-ifu](http://www.qiagen.com/neumodx-ifu).
- Pēc testa veikšanas rūpīgi nomazgāt rokas.
- Vietas nedrīkst iesūkt pipetē ar muti. Zonās, kur notiek darbības ar parauga materiāliem vai reaģentiem, nedrīkst smēķēt, dzert vai ēst.
- Ar parauga materiāliem vienmēr jārīkojas tā, it kā tie būtu inficēti, un saskaņā ar drošām laboratorijas procedūrām, piemēram, tām, kas aprakstītas dokumentā *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*<sup>17</sup> un CLSI dokumentā M29-A4.<sup>18</sup>
- Neizlietotie reaģenti un atkritumi jālikvidē saskaņā ar valsts, federālajiem, pašvaldības, pavalsts un vietējiem noteikumiem.
- Nelietot atkārtoti.

### PRODUKTA GLABĀŠANA, APIEŠANĀS AR TO UN STABILITĀTE

- Primārajā iepakojumā testa strēmeliņu NeuMoDx HPV Test Strip ir stabilas visu derīguma termiņu, kas norādīts uz izstrādājuma tiešās etiķetes, ja to glabā no 15 līdz 23 °C temperatūrā.
- Nevienu testa produktu, kas iepriekš bijis ievietots *citā* NeuMoDx System, nedrīkst ievietot atkārtoti.
- Kad NeuMoDx HPV Test Strip ir ievietota sistēmā NeuMoDx System, to var neizņemt no instrumenta 14 dienas. Programmatūra reāllaikā izseko un ziņo lietotājam par ielādēto testa strēmeliņu atlikušo glabāšanas ilgumu. Sistēma parādīs uzaicinājumu izņemt testa strēmeliņu, kas tiek lietota ilgāk par pieļaujamo periodu.

### PARAUGA MATERIĀLA PAŅEMŠANA, RĪCĪBA AR TO, GLABĀŠANA UN TRANSPORTĒŠANA

1. NeuMoDx HPV Assay ir paredzēts lietot kopā ar paraugiem, kas iegūti no dzemdes kakla parauga materiāliem. Dzemdes kakla parauga materiāla apstiprinātā savākšanas vide ir PreservCyt un SurePath. Parauga materiāls jāgatavo un jāglabā atbilstīgi parauga materiāla paņemšanas ierīces ražotāja norādījumiem.
2. SurePath parauga materiāli pirms izmantošanas ir iepriekš jāapstrādā saskaņā ar tālāk sniegtajiem specifiskajiem norādījumiem.
3. **Lai nodrošinātu atbilstošu sistēmas veiktspēju, pirms apstrādes atdzēsētiem paraugiem vismaz 30 minūtes ir jāatrodas istabas temperatūrā.**
4. Sagatavotus dzemdes kakla parauga materiālus sistēmā NeuMoDx System var glabāt līdz 24 stundām pirms apstrādes. Ja nepieciešams papildu glabāšanas laiks, parauga materiālus ieteicams glabāt atbilstoši šādiem nosacījumiem:  
Dzemdes kakla parauga materiāli **PreservCyt** vidē:
  - a. Līdz 6 nedēļām pēc parauga paņemšanas 15–25 °C temperatūrā
  - b. Līdz 3 mēnešiem pēc parauga paņemšanas 2–8 °C temperatūrā
  - c. Līdz pat 8 gadiem, uzglabājot -80 °C temperatūrā. Ja parauga materiāli ir sasaldēti, ļaujiet tiem atkust līdz galam istabas temperatūrā (15–30 °C) un maisiet, lai ģenerētu viendabīgi izkļiedētu paraugu.

Dzemesdes kakla parauga materiāli **SurePath** vidē:

- a. Līdz pat 30 dienas pēc parauga savākšanas, glabājot 2–30 °C temperatūrā
  - b. Līdz pat 180 dienas pēc parauga savākšanas, glabājot 2–8 °C temperatūrā
  - c. Līdz pat 180 dienas, glabājot -20 °C temperatūrā. Ja parauga materiāli ir sasaldēti, ļaujiet tiem atkust līdz galam istabas temperatūrā (15–30 °C) un maisiet, lai ģenerētu viendabīgi izkliedētu paraugu.
5. Ja parauga materiālus pāravadā, tie jāiesaiņo un jāmarķē saskaņā ar piemērojamiem valsts un/vai starptautiskajiem noteikumiem.
  6. Parauga materiāli skaidri jāmarķē, un jānorāda, ka parauga materiāli ir paredzēti HPV testēšanai.

### LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

#### Testa sagatavošana – PRESERVCYT

1. Ar NeuMoDx System saderīgam parauga materiāla stobriņam uzlīmējiet parauga materiāla svītrkoda uzlīmi.
2. Stobriņu ar svītrkoda uzlīmi ievietojiet paraugu stobriņu turētājā un pirms ievietošanas sistēmā NeuMoDx System noteikti noņemiet vāciņu.
3. Sadaliet parauga materiālu alikvotās daļās, lai iegūtu tilpumu, kā norādīts tālāk par **PreservCyt** paraugiem:
  - Parauga materiālu stobriņu turētājs (32 stobriņi): diametrs 11–14 mm un augstums 60–120 mm; minimālais uzpildes tilpums = 400 µl
  - Parauga materiālu stobriņu turētājs (24 stobriņi): diametrs 14,5–18 mm un augstums 60–120 mm; minimālais uzpildes tilpums = 850 µl
  - Maza tilpuma parauga materiālu stobriņu turētājs (32 stobriņi): 1,5 ml koniska dibena mikrocentrifūgas stobriņš; minimālais uzpildes tilpums = 250 µl

#### Testa sagatavošana – SUREPATH

1. Veiciet SurePath parauga materiāla iepriekšēju apstrādi, izmantojot NeuMoDx Viral Lysis Buffer tilpuma attiecību 1:1, un rūpīgi samaisiet. Lai iegūtu minimālo parauga materiāla tilpumu, izmantojiet attiecīgo tilpumu, kā norādīts tālāk.
2. Kad ir sasniegta istabas temperatūra, pirms procesa turpināšanas inkubējiet 20 minūtes 90°C temperatūrā.
3. Ar NeuMoDx System saderīgam parauga materiāla stobriņam uzlīmējiet parauga materiāla svītrkoda uzlīmi.
4. Stobriņu ar svītrkoda uzlīmi ievietojiet paraugu stobriņu turētājā un pirms ievietošanas sistēmā NeuMoDx System noteikti noņemiet vāciņu.
5. Sadaliet parauga materiālu alikvotās daļās, lai iegūtu tilpumu, kā norādīts tālāk par **SurePath** paraugiem:
  - Parauga materiālu stobriņu turētājs (32 stobriņi): diametrs 11–14 mm un augstums 60–120 mm; minimālais uzpildes tilpums = 450 µl
  - Parauga materiālu stobriņu turētājs (24 stobriņi): diametrs 14,5–18 mm un augstums 60–120 mm; minimālais uzpildes tilpums = 800 µl
  - Maza tilpuma parauga materiālu stobriņu turētājs (32 stobriņi): 1,5 ml koniska dibena mikrocentrifūgas stobriņš; minimālais uzpildes tilpums = 300 µl

#### NeuMoDx System darbība

*Detalizētus norādījumus skatiet NeuMoDx 288 un 96 Molecular Systems operatora rokasgrāmatā (daļas Nr. 40600108 un 40600317)*

1. Ielādējiet sistēmā NeuMoDx System testa pasūtījumu atbilstoši vēlamajam parauga materiālam veidam.
  - PreservCyt paraugi tiek testēti, definējot parauga materiāla nosaukumu “Cytology” (Citoloģija).
  - SurePath paraugi tiek testēti, definējot parauga materiāla nosaukumu “UserSpecified1”.

Ja tas nav definēts testa pasūtījumā, pēc noklusējuma tiks izmantots parauga materiāla tips PreservCyt.

2. Piepildiet vienu vai vairākus NeuMoDx System Test Strip Carrier ar testa strēmelītēm NeuMoDx HPV Test Strip un izmantojiet skārienekrānu, lai testa strēmelīšu turētājus ielādētu sistēmā NeuMoDx System.
3. Ja NeuMoDx System programmatūra parāda uzaicinājumu, NeuMoDx System palīgmateriālu turētājos ievietojiet nepieciešamos palīgmateriālus un izmantojiet skārienekrānu, lai turētājus ielādētu sistēmā NeuMoDx System.
4. Ja NeuMoDx System programmatūra parāda uzaicinājumu un ja vajadzīgs, nomainiet NeuMoDx Wash Reagent, NeuMoDx Release Reagent, iztukšojiet uzpildes atkritumus, bioloģiski bīstamo atkritumu konteineru (tikai NeuMoDx 288 Molecular System), uzgaļu atkritumu tvertni (tikai NeuMoDx 96 Molecular System) vai bioloģiski bīstamo atkritumu tvertni (tikai NeuMoDx 96 Molecular System).
5. Paraugu stobriņus ievietojiet paraugu stobriņu turētājā un visiem stobriņiem noteikti noņemiet vāciņus.
6. Parauga materiālu stobriņu turētājus ievietojiet automātiskās ievietošanas ierīces plauktā un izmantojiet skārienekrānu, lai turētājus ielādētu sistēmā NeuMoDx System. Tādējādi sāksies ielādēto parauga materiālu apstrāde ar norādītajiem testiem, pieņemot, ka sistēmā ir derīgs testa pasūtījums.

### IEROBEŽOJUMI

1. NeuMoDx HPV Test Strip var izmantot tikai ar NeuMoDx Systems.
2. NeuMoDx HPV Test Strip testa strēmelišu veiktspēja ir noteikta lietošanai ar paraugiem, kas iegūti no dzemdes kakla parauga materiāliem PreservCyt, SurePath vai līdzīgā citoloģijas vidē. NeuMoDx HPV Test Strip lietošana kopā ar citiem avotiem nav novērtēta, tāpēc citu parauga materiāla veidu vai savākšanas vides veiktspējas parametri nav zināmi.
3. Ar NeuMoDx Molecular System drīkst lietot tikai SurePath parauga materiālus, kas ir iepriekš apstrādāti ar Viral Lysis Buffer. Neatšķaidīti parauga materiāli var radīt nederīgus vai suboptimālus rezultātus.
4. HPV noteikšana ir atkarīga no audu daudzuma paraugā, tāpēc rezultātu ticamība ir atkarīga no parauga materiālu pareizas paņemšanas, rīcības ar tiem un glabāšanas.
5. Kļūdainu rezultātu iemesls var būt parauga materiālu nepareiza paņemšana, rīkošanās ar tiem, glabāšana, tehniska kļūme vai parauga materiālu stobriņu sajaukšana. Turklāt, ja vīrusa daļiņu skaits paraugā ir zemāks par NeuMoDx HPV Assay noteikšanas robežvērtību, var rasties kļūdaini negatīvs rezultāts.
6. Strādāt ar NeuMoDx System drīkst tikai darbinieki, kas ir apguvuši zināšanas par NeuMoDx System lietošanu.
7. Ja gan HPV mērķi, gan β globīna mērķis neamplificē, tiek ziņots nederīgs rezultāts (Indeterminate (Nenoteikts), No Result (Nav rezultāta) vai Unresolved (Nenoskaidrots)), un tests ir jāatkārto.
8. Pozitīvs rezultāts ne vienmēr liecina par dzīvotspējīga HPV klātbūtni. Tomēr pozitīva rezultāta gadījumā ir iespējama HPV DNS klātbūtne.
9. Delēcijas vai mutācijas saglabājušajos reģionos, kas ir NeuMoDx HPV Assay mērķis, var ietekmēt noteikšanu, tādējādi var iegūt kļūdainu rezultātu.
10. NeuMoDx HPV Assay iegūtie rezultāti jāizmanto kā papildinājums klīniskajiem novērojumiem un citai ārstam pieejamajai informācijai.
11. Lai novērstu piesārņojumu, ieteicams ievērot labu laboratoriju praksi, tostarp pēc darba ar katra pacienta parauga materiāliem mainīt cimdus.

### REZULTĀTU APSTRĀDE

Pieejamos rezultātus var apskatīt vai izdrukāt cilnē "Results" (Rezultāti), kas atrodama NeuMoDx System skārienekrāna logā Results (Rezultāti). NeuMoDx HPV Assay rezultātus automātiski ģenerē NeuMoDx System programmatūra, izmantojot lēmuma algoritmu un rezultātu apstrādes parametrus, kas norādīti NeuMoDx HPV Assay definīcijas failā (HPV ADF). Ziņotais NeuMoDx HPV Assay rezultāts atbilstoši mērķu amplifikācijas statusam un parauga apstrādes kontrolmateriālam var būt šāds: Negative (Negatīvs), Positive (Pozitīvs), Indeterminate (Nenoteikts) (IND), No Result (Nav rezultāta) (NR) vai Unresolved (Nenoskaidrots) (UNR). Rezultāti tiek ziņoti, pamatojoties uz ADF lēmuma algoritmu, kas apkopots tālāk šeit: 1. tabula.

Ir noteiktas visu mērķa molekulu Ct robežvērtības, un tās ir sniegtas tālāk 2. tabulā, saskaņojot ar analīzes klīnisko nozīmīgumu. Var būt gadījumi, kad tiek novērota mērķa molekulas amplifikācijas līkne, bet tiek ziņots rezultāts "Negative" (Negatīvs). Šī ziņošana atbilst rezultātu apstrādei un NeuMoDx apstiprinātajiem robežvērtību kritērijiem.

Ziņotie NeuMoDx HPV testa rezultāti ir jānovērtē ārstam, ņemot vērā arī citas atrades.

**1. tabula.** HPV Assay lēmumu pieņemšanas algoritma apkopojums

REZULTĀTS	HPV16	HPV18	Citi HPV	APSTRĀDES KONTROLMATERIĀLS (βG)
<b>POSITIVE (Pozitīvs)</b>	AMPLIFIED (Amplificēts)	N/A^	N/A^	N/A^
<b>POSITIVE (Pozitīvs)</b>	N/A^	AMPLIFIED (Amplificēts)	N/A^	N/A^
<b>POSITIVE (Pozitīvs)</b>	N/A^	N/A^	AMPLIFIED (Amplificēts)	N/A^
<b>NEGATIVE (Negatīvs)</b>	NOT AMPLIFIED (Nav amplificēts)	NOT AMPLIFIED (Nav amplificēts)	NOT AMPLIFIED (Nav amplificēts)	AMPLIFIED (Amplificēts)
<b>IND</b>	NOT AMPLIFIED, System Error Detected, Sample Processing Completed (NAV AMPLIFICĒTS, Konstatēta sistēmas kļūda, Parauga apstrāde pabeigta)			
<b>IND (Nenoteikts)/NR (Nav rezultāta)*</b>	NOT AMPLIFIED, System Error Detected, Sample Processing Aborted (NAV AMPLIFICĒTS, Konstatēta sistēmas kļūda, Parauga apstrāde pārtraukta)			
<b>UNR</b>	NOT AMPLIFIED, No System Errors Noted (Nav amplificēts, Nav pamanītu sistēmas kļūdu)			

\* Karodziņš No Result (Nav rezultāta) tiek ziņots tikai NeuMoDx System programmatūras versijā 1.8 un jaunākās versijās.

^ N/A = nav attiecināms

### 2. tabula. Pozitīva rezultāta Ct robežvērtības

REZULTĀTS	HPV16	HPV18	Citi HPV	APSTRĀDES KONTROLMATERIĀLS (βG)
<b>POSITIVE (Pozitīvs)</b>	33	33	30	N/A*

\* N/A = nav attiecināms

#### Kvalitātes kontrole

Vietējie noteikumi parasti paredz, ka laboratorija ir atbildīga par kontroles procedūrām, ar ko uzrauga pilna analizēšanas procesa akurātumu un precizitāti, un ka tai, izmantojot apstiprinātas darbības efektivitātes specifiskācijas nepārveidotai apstiprinātai testu sistēmai, jānosaka, cik reīžu, kādā veidā un cik bieži jātestē kontrolmateriāli.

#### Lietotāja definēti (ārēji) kontrolmateriāli

1. Ir jāizvēlas piemēroti lietotāja definēti kontrolmateriāli, kas laboratorijai ir jāapstiprina saskaņā ar vietējiem norādījumiem. Ņemiet vērā, ka lietotāja definētajiem kontrolmateriāliem jāatbilst tādām pašām iepriekš norādītajām minimālā tilpuma specifiskācijām kā klīniskajiem paraugiem atbilstoši paraugu stobriņu turētāja lielumam.
2. Apstrādājot lietotāja definētus kontrolmateriālus, marķētos kontrolmateriālus ievietojiet paraugu stobriņu turētājā un izmantojiet skārienekrānu, lai turētāju no automātiskās ievietošanas ierīces plaukta ievietotu sistēmā NeuMoDx System. Pēc definēšanas NeuMoDx System atpazīst svītrkodus un sāk apstrādāt kontrolmateriālus.
3. Lietotājiem ieteicams ik pēc 24 stundām apstrādāt vienu komplektu pozitīvu un negatīvu lietotāja definētu kontrolmateriālu.
4. Pozitīvs testa rezultāts, kas ziņots negatīvam lietotāja definētam kontrolmateriāla paraugam, var liecināt par parauga materiāla kontaminācijas problēmu. Padomus problēmu novēršanai skatiet *NeuMoDx 288 vai 96 Molecular System operatora rokasgrāmatā*.
5. Negatīvs rezultāts, kas ziņots pozitīvam lietotāja definētam kontrolmateriāla paraugam, var liecināt par problēmu, kas ir saistīta ar reaģentu vai NeuMoDx System. Padomus problēmu novēršanai skatiet *NeuMoDx 288 vai 96 Molecular System operatora rokasgrāmatā*.

#### Parauga apstrādes (iekšējais) kontrolmateriāls

β globīns (βG) noder kā endogēns iekšējais kontrolmateriāls, jo tas ir pareizi paņemtās dzemdes kakla iztriepēs. βG mērķis ir pakļauts visam nukleīnskābes ekstrakcijas un reāllaika PĶR amplifikācijas procesam katram paraugam, un tas arī pilda parauga kvalitātes pārbaudes funkcijas. Katrā NeuMoDx HPV Test Strip ir iekļauti βG specifiski praimeri un zondes, kā arī praimeri un zondes vairākām HPV mērķa molekulām, kas nodrošina βG kopā ar HPV DNS (ja tas pastāv) noteikšanu, izmantojot vairāku amplikonu PĶR. βG amplifikācijas noteikšanas dēļ NeuMoDx System programmatūra var pārraudzīt parauga materiāla paņemšanas, DNS ekstrakcijas un PĶR amplifikācijas procesu efektivitāti.

#### NeuMoDx System kontroles

NeuMoDx System veic dažādas tālāk norādītās instrumenta iekšējās kontroles.

1. NeuMoDx System pirms PĶR automātiski veic "UZPILDES PĀRBAUDI", lai pārliecinātos, ka PĶR kamerā ir iepildīts šķīdums un ka tajā ir pietiekami daudz fluorescento zonžu.
2. NeuMoDx System programmatūra pastāvīgi kontrolē sistēmas sensorus un aktuatorus, lai nodrošinātu drošu un efektīvu sistēmas darbību.
3. Aktīvi kontrolējot aspirēšanas un iepildīšanas darbības, tiek īstenoti vairāki šķīduma kļūdu atkopšanas režīmi, lai nodrošinātu to, ka sistēma var pabeigt visu paraugu apstrādi drošā un efektīvā veidā vai sniegtu atbilstošu kļūdas kodu.
4. NeuMoDx System ir aprīkota ar automātiskas atkārtotas apstrādes/atkārtotās iespēju, ko galalietotājs var izvēlēties izmantot, lai rezultāta INVALID (NEDERĪGS) gadījumā tests tiktu automātiski atkārtoti apstrādāts un tādējādi mazinātu rezultātu ziņošanas aizkavēšanos.

#### Nederīgi rezultāti

Ja NeuMoDx HPV Assay, kas veikts sistēmā NeuMoDx System, neģenerē derīgu rezultātu, tas atbilstoši radušās kļūdas veidam tiek ziņots kā Indeterminate (Nenoteikts) (IND), Unresolved (Nenoskaidrots) (UNR) vai No Result (Nav rezultāta) (NR).

Rezultāts IND tiek ziņots, ja parauga apstrādes laikā tiek konstatēta NeuMoDx System kļūda. Ja tiek ziņots IND rezultāts, ieteicama atkārtota testēšana.

UNR rezultāts tiks ziņots, ja nebūs konstatēta HPV DNS vai βG derīga amplifikācija, kas liecina par iespējamu reaģenta kļūdu vai inhibitoru klātbūtni. Ja tiek ziņots UNR rezultāts, kā pirmā darbība ieteicama atkārtota testēšana. Ja atkārtota testēšana ir nesekmīga, jebkādas parauga inhibīcijas efektu mazināšanai var izmantot parauga materiāla atšķaidījumu.

NR rezultāts tiks ziņots, ja parauga apstrāde būs pārtraukta sistēmas kļūdas dēļ. Ja tiek ziņots NR rezultāts, ieteicama atkārtota testēšana. \* Šis karodziņš tiek ziņots tikai NeuMoDx Software versijā 1.8 un jaunākās versijās. Vecākās programmatūras versijās šī kļūda tiek uzrādīta kā IND.

### DARBĪBAS EFEKTIVITĀTES RAKSTURLIELUMI

#### Analītiskais jutīgums

Noteikšanas robežu (limit of detection, LoD) noteica, izmantojot sērijveida trīskāršu gBlock (genoma DNS divpavedienu bloki) atšķaidījumu sērijas, kas saturēja amplikona reģionu no katra mērķa HPV tipa (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67, 68) un  $\beta$  globīnu. Katru sešu elementu atšķaidījuma sēriju sagatavoja uz 2000 ng/ml cilvēka DNS fona (izņemot  $\beta$  globīnam) un koncentrāciju testēja 45 reizes. Rezultāti no pētījuma, kurā LoD tika noteikta, izmantojot 95% atbilstības koeficienta analīzi, ir tālāk sniegti 3. tabulā.

#### 3. tabula. Augsta riska HPV 15 tipu un beta globīna gēna NeuMoDx HPV Assay noteikšanas robeža (Limit of Detection, LoD)

Mērķis	Noteikšanas robeža (kopijas/ml)
HPV 16	8230
HPV 18	2743
HPV 31	24 691
HPV 33, 35, 39, 45, 51, 56, 66, 67	74 074
HPV 52, 58, 59	222 222
HPV 68	666 667
Beta globīns	74 074

#### Analītiskais specifiskums

NeuMoDx HPV Assay analītiskais specifiskums tika noteikts, salīdzinot ar tā HPV genoma DNS, kas nav analīzes mērķis, (4. tabula) ar  $1 \times 10^6$  kopijām/ml un ar potenciāli patogēniem maksts mikroorganismiem, kas norādīti 5. tabulā, ar  $1 \times 10^6$  CFU/ml vai  $1 \times 10^5$  PFU/ml. Analīze neuzrādīja krustenisko reakciju ar nemērķētu HPV tipiem 6, 11, 26, 30, 34, 53, 69, 73, 82, 85 vai mikroorganismiem. Pozitīvus rezultātus "citi HPV" novēroja HPV 70 (iespējams, augstās sekvenču homologijas starp tipiem 39, 68 un 70 dēļ), un sekojošs titrēšanas pētījums liecināja, ka šo tipu var noteikt koncentrācijā  $\geq 4,12 \times 10^6$  kopijas/ml. Pamatojoties uz epidemioloģiskiem, filoģenētiskiem un funkcionāliem pētījumiem, HPV 70 uzskata par varbūtēji kancerogēnu.

#### 4. tabula. Nemērķēti HPV tipi, kam novērtēta krusteniskā reakcija

HPV nemērķēti genotipi	
HPV 6	HPV 69
HPV 11	HPV 70
HPV 26	HPV 73
HPV 30	HPV 82
HPV 34	HPV 85
HPV 53	

#### 5. tabula. Mikroorganismi, kam novērtēta krusteniskā reakcija

Mikroorganisms		
Adenovīruss*	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	Epšteina-Barra vīruss	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus agalactiae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Herpesvīruss 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	Herpesvīruss 2	<i>Staphylococcus faecalis</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Staphylococcus pyogenes</i>
Citomegalovīruss	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Treponema pallidum**</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	

\* testēts koncentrācijā  $1 \times 10^5$  (TCID<sub>50</sub>)/ml

\*\* veikts ar *in silico* analīzi

#### Analītiskā reproducējamība

NeuMoDx HPV Assay analītisko reproducējamību novērtēja, izmantojot to pašu datu kopu, ko izmantoja noteikšanas robežas pētījumā. Paraugus testēja ar 3x LoD 3 dažādās NeuMoDx Molecular System: 1 N288 un 2 N96 sistēmās, izmantojot 3 dažādas NeuMoDx HPV Test Strips partijas.

Dati kopumā uzrādīja izcilu reproducējamību ar maksimālo CV 3,0% visiem testētajiem genotipiem, kā redzams 6. tabulā. Turklāt šī datu kopa tika izmantota, lai demonstrētu dažādu reaģentu un sistēmu reproducējamību, kā redzams 7. tabulā.

**6. tabula** Testētie hrHPV genotipi

Mērķis	Mērķa koncentrācija	kopijas/ml	Trāpījumu procents	Vispārējais CV
B globīns	3 reizes pārsniedz LoD	222222	100% (45/45)	1,8%
HPV 16		24691	100% (44/44)	1,3%
HPV 18		8230	100% (45/45)	1,3%
HPV 31		74074	100% (45/45)	1,3%
HPV 33		222222	100% (45/45)	1,6%
HPV 35		222222	100% (45/45)	0,8%
HPV 39		222222	100% (45/45)	1,4%
HPV 45		222222	100% (45/45)	1,5%
HPV 51		222222	100% (45/45)	1,8%
HPV 52		666667	97,8% (44/45)	3,0%
HPV 56		222222	100% (45/45)	1,3%
HPV 58		666667	100% (44/44)	2,4%
HPV 59		666667	100% (45/45)	2,5%
HPV 66		222222	100% (45/45)	1,8%
HPV 67		222222	100% (45/45)	1,4%
HPV 68		2000000	100% (45/45)	2,9%

**7. tabula.** Reproducējamība starp partijām un starp sistēmām

Mērķis	Partiju mainīguma VK			Sistēmu variācijas VK		
	1. partija	2. partija	3. partija	1. sistēma (N96)	2 sistēma (N288)	3. sistēma (N96)
B globīns	1,5%	2,4%	1,0%	1,7%	2,4%	1,0%
HPV 16	0,9%	1,1%	1,6%	1,8%	1,0%	0,9%
HPV 18	1,2%	1,6%	0,9%	1,1%	1,0%	1,5%
HPV 31	1,3%	1,5%	1,1%	1,1%	1,2%	1,1%
HPV 33	2,1%	1,4%	1,2%	0,9%	2,5%	0,9%
HPV 35	0,7%	0,7%	0,9%	0,9%	0,7%	0,8%
HPV 39	1,6%	1,6%	0,8%	1,1%	1,9%	0,9%
HPV 45	1,5%	1,4%	1,7%	1,4%	1,6%	1,1%
HPV 51	2,1%	1,2%	1,9%	1,1%	2,3%	1,4%
HPV 52	2,2%	4,0%	2,5%	1,5%	3,9%	1,6%
HPV 56	1,4%	1,5%	1,1%	0,6%	1,5%	1,3%
HPV 58	1,3%	3,2%	2,2%	2,1%	1,8%	3,0%
HPV 59	2,3%	2,4%	2,7%	1,1%	2,3%	0,9%
HPV 66	2,5%	1,5%	0,8%	1,3%	2,3%	1,3%
HPV 67	1,1%	1,2%	1,8%	0,6%	2,1%	1,1%
HPV 68	1,4%	3,1%	3,8%	1,5%	3,9%	1,9%

**Traucējošās vielas**

Kontrolētajiem PreservCyt paraugiem pievienoja rekombinantu bakulovīrusu, kas ietver HPV 16, 18, 51 un beta globīna amplikona apgabalu ar daudzumu 1000 kopijas/ml un vielas, kas ir norādītas 8. tabulā. Nevienai vielai nebija nozīmīgas inhibīcijas aktivitātes uz analīzes darbības efektivitāti.



### 8. tabula. Testētās iespējami traucējošās vielas

	Vielā	Koncentrācija
Endogēnā	Pilnšinis (cilvēka)	1% (tilpumkoncentrācija)
	Leikocīti	10 <sup>6</sup> šūnas/ml
	Mucīns	1% (tilpumkoncentrācija)
Eksogēnā	Dušas līdzeklis	1% (tilpumkoncentrācija)
	Pretsēnišu krēms	1% (masas)
	Spermicīds	1% (masas)
	Maksts lubrikants	1% (masas)
	Izsmidzināms līdzeklis sievietēm	1% (tilpumkoncentrācija)
	Kontracepcijas putas	1% (masas)

#### Paraugu stabilitāte sistēmā

Rekombinanta bakulovīrusa kontrolmateriālu, kas satur HPV 16, 18, 51 un beta globīna mērķa molekulas un apmēram 3 reizes pārsniedz LOD cp/ml, pievienoja SurePath vai PreservCyt parauga savākšanas videi un apstrādāja, izmantojot NeuMoDx HPV Assay. Pabeidzot apstrādi, visus pozitīvos un negatīvos parauga materiāla stobriņus atstāja sistēmas darbīgā 4, 8 un 24 stundas un pēc tam testēja vēlreiz. Visu to citoloģijas parauga materiālu paredzamais rezultāts, kuriem bija pievienota mērķa molekula, visos laika atskaites punktos bija POSITIVE (Pozitīvs), bet to citoloģijas parauga materiālu rezultāts, kuriem nebija pievienota mērķa molekula, bija NEGATIVE (Negatīvs) (visos laika atskaites punktos). Pilnīga atbilstība paredzamajam rezultātam tika novērota 24 stundu laika atskaites punktā, demonstrējot 24 stundu stabilitāti instrumentā, ja testēšanai izmantoja NeuMoDx HPV Assay. Rezultāti ir apkopoti tālāk šeit: 9. tabula. Uzglabājot PreservCyt paraugus ievietotus sistēmā 24 stundas, tie iztvaikoja par līdz pat 20%, bet tas neietekmēja mērķa molekulu noteikšanu testētajā līmenī.

### 9. tabula. Paraugu stabilitātes sistēmā datu kopsavilkums

Parauga materiālu stabilitāte sistēmā	Mērķis	PreservCyt		SurePath	
		T <sub>0</sub>	24 st.	T <sub>0</sub>	24 st.
		Sakritība, %	Sakritība, %	Sakritība, %	Sakritība, %
Pozitīva rezultāta datu kopa	HPV 16	100%	100%	100%	100%
	HPV 18	100%	100%	100%	100%
	Citi HPV	100%	100%	100%	100%
	Beta globīns	100%	100%	100%	100%
Negatīva rezultāta datu kopa	Negatīvs rezultāts (attiecas tikai uz beta globīnu)	100%	100%	100%	100%

#### PreservCyt savākšanas vides klīniskā veiktspēja

NeuMoDx HPV Assay 2. vai augstākas stadijas dzemdes kakla intraepitēlija neoplāzijas (CIN2+) pārbaudīšanai dzemdes kakla parauga materiālos, kas savākti PreservCyt savākšanas vidē, klīniskais jutīgums un specifiskums tika novērtēti, izmantojot līdzvērtīgu analīzi, kas saistīta ar atsauces analīzi (piemēram, augsta riska HPV GP5+/6+-PQR-EIA), saskaņā ar starptautiskām vadlīnijām par prasībām HPV testam dzemdes kakla vēža profilaktiskajai pārbaudei.<sup>16</sup> Izņemot atsevišķu gadījumu pētījuma formātu, tika testēti 67 paraugi, kas paņemti no 30 gadu vecām vai vecākām sievietēm ar histoloģiski apstiprinātu CIN2+ (t.i., gadījumi; 10. tabula). Lai noteiktu klīnisko jutīgumu, testēja 823 šķidrums bāzētus citoloģiskus paraugus, kas 2 gados pēc novērošanas secīgi paņemti no skrīninga populācijas sievietēm ar normālu citoloģiju un bez pierādītas CIN2+ (t.i., kontroles). NeuMoDx HPV Assay sekmīgas izpildes vispārējais rādītājs bija 99,4% (818/823), kā norādīts 11. tabulā. NeuMoDx HPV Assay klīniskais jutīgums CIN2+ gadījumā bija 92,5% (62/67; 95% TI 83,3–96,9), un klīniskais specifiskums CIN2+ gadījumā bija 95,6% (782/818; 95% TI 92,2–97,6), abi šie rādītāji bija līdzvērtīgi atsauces analīzes GP5+/6+-PQR EIA rādītājiem (attieciņi  $P = 0,02$  un  $P < 0,0001$ ).

**10. tabula.** No 30+ gadu vecām sievietēm ar apstiprinātu CIN2+ paņemtu paraugu klīniskā jutīguma rezultāti

Atsauces tests	NeuMoDx HPV Assay		
	POZ.	NEG.	KOPĀ
POZ.	61	2	63
NEG.	1	3	4
KOPĀ	62	5	67
Klīniskais jutīgums testam NeuMoDx HPV Assay: 92,5% (95% TI 83,3–96,9)			

**11. tabula.** No sievietēm ar normālu citoloģiju un bez apstiprināta CIN2+ paņemtu paraugu klīniskā specifiskuma rezultāti

Atsauces tests	NeuMoDx HPV Assay		
	POZ.	NEG.	KOPĀ
POZ.	28	19	47
NEG.	8	763	771
KOPĀ	36	782	818
Klīniskais specifiskums testam NeuMoDx HPV Assay: 95,6% (95% TI 92,2–97,6)			

Par 30 gadiem jaunākām sievietēm testēja 173 šķidrums bāzētus citoloģiskus paraugus, kas iegūti no sievietēm, kuras apmeklēja ambulanci. NeuMoDx HPV Assay sekmīgas izpildes rādītājs bija 98,3% (170/173) (12. tabula). NeuMoDx HPV Assay CIN3+ jutīgums bija 91,1% (41/45; 95% TI 78,6–96,6) un CIN3+ jutīgums bija 51,2% (64/125; 95% TI 42,5–60,0). Relatīvā jutīguma un specifiskuma vērtības, salīdzinot ar QIAScreen HPV PQR testu, bija attiecīgi 1,03 un 1,10.

**12. tabula.** NeuMoDx HPV Assay darbības efektivitāte <30 gadu vecām sievietēm, ko stratificēja pēc histoloģijas, un QIAScreen HPV PQR testa rezultāts

Histoloģija	QIAScreen HPV PQR tests	NeuMoDx HPV Assay		
		NEG.	POZ.	KOPĀ
<= CIN1	NEG.	53	1	54
	POZ.	6	43	49
	KOPĀ	59	44	103
CIN2	NEG.	4	-	4
	POZ.	1	17	18
	KOPĀ	5	17	22
CIN3+	NEG.	4	1	5
	POZ.	-	40	40
	KOPĀ	4	41	45
KOPĀ	NEG.	61	2	63
	POZ.	7	100	107
	KOPĀ	68	102	170

Sievietēm ar ASC-US vai LSIL, CIN2+ klīniskais jutīgums bija 91,7% (11/12; 95% TI 58,7–98,8), bet CIN2+ klīniskais specifiskums bija 75,0% (15/20; 95% TI 52,2–89,2) (13. tabula).

**13. tabula.** NeuMoDx HPV Assay darbības efektivitāte sievietēm ar ASC-US/LSIL citoloģiju, ko stratificēja pēc histoloģijas, un atsaucē testa rezultāts

Histoloģija	Atsaucē analīze	NeuMoDx HPV Assay		
		NEG.	POZ.	KOPĀ
<= CIN1	NEG.	13	-	13
	POZ.	2	5	7
	KOPĀ	15	5	20
CIN2	NEG.	-	-	-
	POZ.	-	6	6
	KOPĀ	-	6	6
CIN3+	NEG.	1	-	1
	POZ.	-	5	5
	KOPĀ	1	5	6
KOPĀ	NEG.	14	-	14
	POZ.	2	16	18
	KOPĀ	16	16	32

#### SurePath savākšanas vides klīniskā veiktspēja

NeuMoDx HPV Assay klīniskais jutīgums un specifiskums attiecībā uz CIN2+ noteikšanu tika pārbaudīts, izmantojot 948 dzemdes kakla parauga materiālus, kas savākti SurePath savākšanas vidē, izmantojot atsevišķu gadījumu pētījuma formātu. NeuMoDx HPV Assay relatīvais jutīgums un specifiskums attiecībā uz CIN2+, salīdzinot ar klīniski apstiprinātu atsaucē analīzi (t.i., HPV riska analīzi), tika noteikts, izmantojot "līdzvērtīga rādītāja testa" statistikas metodi.

Klīnisko jutīgumu noteica, izmantojot 106 paraugus, kas paņemti no sievietēm ar diagnosticētu un histoloģiski apstiprinātu CIN2+ statusu (t.i., gadījumi). Sieviešu vidējais vecums bija 38 gadi (diapazons 30–58 gadi). Tika noteikts, ka NeuMoDx HPV Assay jutīgums ir 92,5% (98/106; 95% TI: 85,6–96,2), kas ir līdzīgs HPV riska atsaucē analīzes rādītājam (14. tabula). NeuMoDx HPV Assay relatīvais jutīgums, salīdzinot ar HPV riska analīzi, bija 1,00 ar līdzvērtīga rādītāja testa vērtību  $P=0,0009$ .

Klīniskais specifiskums tika noteikts, izmantojot 842 LBC paraugus (SurePath), kas savākti no profilaktiskās pārbaudes populācijas sievietēm ar normālu citoloģiju un bez CIN2+ pazīmēm novērošanas 2 gadu periodā. Sieviešu vidējais vecums bija 43 gadi (diapazons 30–59), un 98,6% (935/948) paraugu bija derīgi. NeuMoDx HPV Assay specifiskums bija 93,5% (775/829; 95% TI: 91,6–95,0), bet HPV riska atsaucē analīzes rādītājs bija 91,9% (762/829; 95% TI: 89,9–93,6) (15. tabula). NeuMoDx HPV Assay relatīvais specifiskums, salīdzinot ar HPV riska analīzi, bija 1,02 ar līdzvērtīga rādītāja testa vērtību  $P<0,0001$ .

**14. tabula.** No sievietēm ar apstiprinātu CIN2+ SurePath savākšanas vidē paņemto paraugu klīniskā jutīguma rezultāti

Atsaucē tests	NeuMoDx HPV Assay		
	POZ.	NEG.	KOPĀ
POZ.	97	1	98
NEG.	1	7	8
KOPĀ	98	8	106
Klīniskais jutīgums testam NeuMoDx HPV Assay: 92,5% (95% TI 85,6–96,2)			

**15. tabula.** No sievietēm ar normālu citoloģiju un bez apstiprināta CIN2+ SurePath savākšanas vidē paņemto paraugu klīniskā specifiskuma rezultāti

Atsaucē tests	NeuMoDx HPV Assay		
	POZ.	NEG.	KOPĀ
POZ.	48	6	54
NEG.	19	756	775
KOPĀ	67	775	842
Klīniskais specifiskums testam NeuMoDx HPV Assay: 93,5% (95% TI 91,6–95,0)			

#### Klīniskā reproducējamība

PreservCyt savākšanas vidē paņemto parauga materiālu testa reproducējamība vienā laboratorijā un sakritība dažādās laboratorijās tika novērtēta saskaņā ar starptautiskām vadlīnijām par prasībām HPV testam dzemdes kakla vēža profilaktiskajai pārbaudei.<sup>16</sup> Pētījuma norises laikā dzemdes kakla parauga materiālu testa reproducējamība vienā laboratorijā bija 96,0% (484/504; 95% TI 94,3–97,4) ar kappa vērtību ( $\kappa$ ) 0,90 (16. tabula). Šo testu momentu rezultāti pēc tam tika novērtēti, lai noteiktu sakritību ar citu testēšanas laboratoriju rādītājiem, iegūstot sakritības starp dažādām laboratorijām rādītāju 96,4% (486/504; 95% TI 94,8–97,7) ar  $\kappa=0,91$  un 94,4% (476/504; 95% TI 92,5–96,1) ar  $\kappa=0,86$  attiecīgi pirmajam un otrajam testa momentam (17. tabula).

**16. tabula.** Reproducējamība laboratorijas robežās NeuMoDx HPV Assay lietošanas laikā

NeuMoDx HPV Assay 1. testa rezultāts	NeuMoDx HPV Assay 2. testa rezultāts		
	NEG.	POZ.	KOPĀ
NEG.	347	13	360
POZ.	7	137	144
KOPĀ	354	150	504
Reproducējamība = 96,0% (95% TI 94,3–97,4); k = 0,90			

**17. tabula.** NeuMoDx HPV Assay starplaboratoriju sakritība

NeuMoDx HPV Assay ārējais tests	NeuMoDx HPV Assay – 1. iekšējā testa rezultāts			NeuMoDx HPV Assay – 2. iekšējā testa rezultāts		
	NEG.	POZ.	KOPĀ	NEG.	POZ.	KOPĀ
NEG.	355	13	368	347	21	368
POZ.	5	131	136	7	129	136
KOPĀ	360	144	504	354	150	504
96,4% sakritība (95% TI 94,8–97,7); k = 0,91			94,4% sakritība (95% TI 92,5–96,1); k = 0,86			

### ATSAUCES

1. Walboomers J, Jacobs M, Manos M, Bosch F, Kummer J, Shah K, Snijders P, Peto J, Meijer C, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J.Pathol.* 1999;189(1):12-9.
2. Munoz N, Bosch F, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah K, Snijders P, Meijer C. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N.Engl.J.Med.* 2003;348(6):518-27.
3. Bosch F, Lorincz A, Munoz N, Meijer C, Shah K. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J.Clin.Pathol.* 2002;55(4):244-65.
4. Snijders P, Steenbergen R, Heideman D, Meijer C. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J.Pathol.* 2006;208(2):152-64.
5. Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, Klaes R, Driesch C, Melsheimer P, Kisseljov F, Durst M, Schneider A, von Knebel DM. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res.* 2008;68(1):307-13.
6. Kraus I, Driesch C, Vinokurova S, Hovig E, Schneider A, von Knebel D, Durst M. The majority of viral-cellular fusion transcripts in cervical carcinomas cotranscribe cellular sequences of known or predicted genes. *Cancer Res.* 2008;68(7):2514-22.
7. Horner S, DeFilippis R, Manuelidis L, DiMaio D. Repression of the human papillomavirus E6 gene initiates p53-dependent, telomerase-independent senescence and apoptosis in HeLa cervical carcinoma cells. *J.Virol.* 2004;78(8):4063-73.
8. Butz K, Ristriani T, Hengstermann A, Denk C, Scheffner M, Hoppe-Seyler F. siRNA targeting of the viral E6 oncogene efficiently kills human papillomavirus-positive cancer cells. *Oncogene* 2003;22(38):5938-45.
9. Baseman, J. G. & Koutsky, L. A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J. Clin. Virol.* 32 (Suppl. 1), S16–S24 (2005).
10. Nobbenhuis M, Helmerhorst T, van den Brule A, Rozendaal L, Voorhorst F, Bezemer P, Verheijen R, Meijer C. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet.* 2001;358(9295):1782-1783.
11. Rijkaart D, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade F, Bulkman N, Heideman D, Kenter G, Cuzick J, Snijders P, Meijer C. 2012. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 13:78–88.
12. Sankaranarayanan R, Nene B, Shastri S, Jayant K, Muwonge R, Budukh A, Hingmire S, Malvi S, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar V, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw K. 2009. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N. Engl. J. Med.* 360:1385–1394
13. Cubie H, Cuschieri K, Understanding HPV tests and their appropriate applications, *Cytopathology* 24 (5) (2013) 289–308.
14. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer C, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J, Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer, *Vaccine* 30 (Suppl. 5) (2012) F88–99.
15. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions, *Cochrane Database Syst. Rev.* (3) (2013)
16. Meijer C, Berkhof J, Castle P, Hesselink A, Franco E, Ronco G, Arbyn M, Bosch F, Cuzick J, Dillner J, Heideman D, Snijders P. 2009. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int.J.Cancer* 124:516–520.
17. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5<sup>th</sup> edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014.

### PREČU ZĪMES

NeuMoDx™ un NeuDry™ ir NeuMoDx Molecular, Inc. preču zīmes.












Hamilton® ir Hamilton Company reģistrēta preču zīme.

PreservCyt® ir Hologic, Inc. reģistrēta preču zīme.

SurePath™ ir Becton Dickinson (BD) preču zīme.

Visi citi produktu nosaukumi, preču zīmes un reģistrētās preču zīmes, kas redzamas šajā dokumentā, pieder to attiecīgajiem īpašniekiem.

### SIMBOLU SKAJDROJUMS

<b>R only</b>	Lietošanai tikai ar recepti		Temperatūras robežvērtība
	Ražotājs		Nelietot atkārtoti
	Medicīniska ierīce <i>in vitro</i> diagnostikai		Satur pietiekami daudz materiāla <n> testiem
	Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā		Skatīt lietošanas instrukciju
	Kataloga numurs		Uzmanību!
	Partijas kods		Bioloģiskie riski
	Derīguma termiņš		CE zīme



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

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



Emergo Europe B.V.  
Westervoortsedijk 60  
6827 AT Arnhem  
The Netherlands



Tehniskais atbalsts/uzraudzības ziņojumiem: [support@qiagen.com](mailto:support@qiagen.com)

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