


Cervista™ HPV HR

REF 92-011, PRD-01560

**KUN FOR EKSPORT.
IKKE FOR SALG I USA ELLER CANADA.****TILTENKT BRUK**

Cervista HPV HR-test er ment for to bruksområder:

1. I kombinasjon med livmorhalscytologisk undersøkelse for kvinner på 30 år og over, for å fastlegge pasientbehandlingen.
2. I risikovurderingen (triageringen) av pasienter som har Pap-testresultater med atypiske skvamøse celler av ubestemt signifikans (ASC-US), for å bestemme behovet for undersøkelse ved kolposkopi.

92-011-  96PRD-01560-  384 -15 °C
-30 °C**Autorisert representant for EU:****Hologic Ltd.
Heron House Oaks Business Park
Crewe Road****Wythenshawe, Manchester
M23 9HZ, UK****Tel: +44 (0)161 946 2206****Fax: +44 (0)161 602 0995****Email: AuthorisedRepresentativeEurope@hologic.com****Må ikke lagres i frostfri fryser.
Må skjermes for lys.**

INNHALDSFORTEGNELSE

| | |
|---|-----------|
| TILTENKT BRUK | 1 |
| BRUKTE FORKORTELSER | 3 |
| SAMMENDRAG OG FORKLARING AV TESTEN | 4 |
| PROSEDYREPRINSIPPER | 4 |
| LEVERTE REAGENSER | 6 |
| ADVARSLER OG FORSIKTIGHETSREGLER | 7 |
| KRAV TIL LAGRING OG HÅNDTERING | 7 |
| TILLEGGSREAGENSER OG -MATERIALER | 7 |
| NØDVENDIGE MATERIALER SOM IKKE MEDFØLGER | 7 |
| Forbruksvarer | 7 |
| Utstyr..... | 8 |
| PRØVEINNSAMLING, DNA-EKSTRAHERING OG LAGRING FOR ANALYSE | 8 |
| TESTPROSEDYRE FOR CERVISTA MTA-SYSTEMET | 8 |
| MANUELL TESTPROSEDYRE FOR CERVISTA HPV HR | 9 |
| Reaksjonsprosedyre | 9 |
| Datainnsamling | 9 |
| PROSEDYREMERKNADER OG FORHOLDSREGLER | 10 |
| TOLKNING AV RESULTATER | 10 |
| TERMINOLOGI | 11 |
| KVALITETSKONTROLL | 12 |
| Negativ kontroll | 12 |
| HPV-kontroller | 12 |
| Testverifisering | 12 |
| BEGRENSNINGER | 13 |
| YTELSESKARAKTERISTIKKER | 13 |
| Klinisk prøveeffekt | 13 |
| PRESISJON | 19 |
| Resultatet av Cervista HPV HR-testen..... | 21 |
| FEILSØKING MANUELL TESTPROSEDYRE FOR CERVISTA HPV HR | 22 |
| PROBLEMLØSNING FOR CERVISTA MTA-SYSTEM | 26 |
| LITTERATURFORTEGNELSE | 27 |

BRUKTE FORKORTELSER

| | |
|------------|--|
| ASC-US: | Atypiske skvamøse celler av ubestemt signifikans |
| CIN: | Intra-epitel neoplasi i livmorhals |
| DNA: | Deoksyribonukleinsyre |
| FAM: | Karboksyfluorescein-fargestoff fargestoff |
| FRET: | Fluoriserende resonansenergioverføring |
| FOZ: | Fold over zero (prøve- eller kontrollsignal dividert med No target Control-signal) |
| gDNA: | Genomisk DNA |
| HIST2H2BE: | Human histon 2-gen, H2be gen |
| HPV: | Humant papillomavirus |
| HR: | Høyrisiko |
| Maks.: | Maksimum |
| MTA: | Medium Throughput Automation (Automasjon for middels gjennomstrømning) |
| Min.: | Minimum |
| NTC: | No Target Control |
| Oligo: | Oligonukleotid |
| Pap: | Papanicolau-livmorhalscytologitest |
| Red: | Redmond rødt fargestoff |
| RFU: | Relativ fluorescensenhet |

SAMMENDRAG OG FORKLARING AV TESTEN

I USA forekommer det årlig rundt 11 000 nye tilfeller med invasiv livmorhalskreft og over 3500 dødsfall.¹ For det tidligste stadiet av livmorhalskreft er den relative overlevelsesraten etter 5 år 92 %, og for alle stadier av livmorhalskreft er overlevelsesraten etter 5 år 72 %.¹ Livmorhalskreft skyldes en varig infeksjon med humant papillomavirus (HPV).² Det er tidligere påvist at livmorhalskreft kan forebygges i stor grad med et program for cytologisk undersøkelse og HPV-undersøkelse for å oppdage og behandle lesjoner ved forstadium til kreft.

Over 100 HPV-typer har retningslinjer for pasientbehandling blitt dokumentert i litteraturen, hvorav omtrent 40 har infisert det anogenitale området og overføres seksuelt. Av de seksuelt overførte typene av HPV, vurderes 14 onkogeniske genotyper (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68) som høyrisikotyper (HR), og gjenkjennes nå som årsaken til nesten alle former for livmorhalskreft.^{1,2} Tilstedeværelsen av høyrisiko HPV DNA sammen med et usikkert eller tvetydig cytologiresultat (ASC-US), utsetter en kvinne for økt risiko for å ha en underliggende intraepitel neoplasie 2 eller 3 (CIN 2 eller CIN 3) i livmorhalsen.^{4,6,7} CIN 3, som kun forekommer i omtrent 5 % av tilfeller med ASC-US,⁵ er en umiddelbar forløper for livmorhalskreft og derfor meget viktig å oppdage for pasientbehandlingen.² Derfor er identifikasjonen av disse kvinnene med ASC-US cytologi sammen med en høyrisiko HPV-infeksjon, en nyttig hjelp for leger til å beslutte hvem som skal overvåkes eller behandles mer aggressivt.^{2,4,8,9}

Fra 2002 har blitt publisert av forskjellige grupper helsepersonell i USA som anbefaler hvordan kvinner bør undersøkes for livmorhalskreft i samsvar med alder, tilstedeværelse av cytologiske abnormaliteter i en Pap-test-prøve og andre faktorer.^{6,10,11} Disse pasientstyringsretningslinjene anbefaler testing for tilstedeværelse av høyrisikotyper av HPV som en vanlig screeningmetode, i kombinasjon med cytologi i spesielle tilfeller. De viktigste anbefalingene i de siste profesjonelle praksisretningslinjene, *2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests*, omfatter: 1) undersøke kvinner fra 30 år og eldre, kombinert med cytologi eller andre screeningmetoder, og 2) behandling av kvinner over 20 år med ASC-US.^{3,11} I alle tilfeller vil beslutninger om pasientbehandling reflektere pasientens totale cytologihistorikk og andre risikofaktorer, i tillegg til tilstedeværelse eller fravær av høyrisiko HPV-typer.^{6,8,11}

PROSEDYREPRINSIPPER

Cervista HPV HR er en kvalitativ, *in vitro* diagnostisk test for påvisning av DNA fra 14 høyrisiko HPV-typer, nemlig typene 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68.

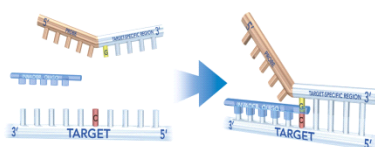
Cervista HPV HR-testen bruker Invader™-kjemi, en signalforsterkningsmetode for å oppdage spesifikke nukleinsyresekvenser. Denne metoden bruker to typer isotermiske reaksjoner: en primær reaksjon som oppstår på DNA-målesekvensen, og en sekundær reaksjon som gir et fluorescerende signal (se figur 1). I primærreaksjonen bindes to typer sekvensspesifikke oligonukleotider (dvs. en probe-oligonukleotide og en Invader-oligonukleotide) til DNA-målesekvensen. Når disse oligonukleotidene overlappes med minst ett basepar på målesekvensen, dannes en invasiv struktur som fungerer som et substrat for Cleavase™-enzymet. Enzymet spalter 5'-delen (flapp) av proben i overlappsposisjonen.

Probene finnes i stort molart overskudd og sirkulerer hurtig på og av målesekvensen slik at mange spaltede 5'-flapper genereres per målesekvens. De spaltede flappene bindes så til en universal fluorescensresonans-energioverføringshårnål (FRET)-oligonukleotid som skaper en annen invasiv struktur som Cleavase-enzymet gjenkjenner som et substrat. Enzymet spalter FRET-oligonukleotider mellom fluoroforen og quencher-molekylet og gir et fluorescenssignal etter hvert som den spaltede flapen sykler på og av. For hver kopi av målet resulterer de kombinerte primære og sekundære reaksjonene i 10^6 – 10^7 foldesignalforsterkninger per time.¹² Flapsekvensene og FRET-oligonukleotidene er universelle siden de ikke er komplementære til målesekvensen.

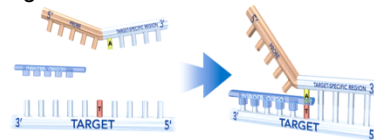
Reagensene for denne prøven leveres som tre oligonukleotidblandinger som oppdager de 14 typene av HPV gruppert i samsvar med fylogenetisk relasjon, dvs. virustyper med lignende DNA-sekvenser. Oligonukleotider som bindes til det humane histon 2-genet (H2be, HIST2H2BE) finnes også i disse tre oligonukleotidblandinger. HIST2H2BE fungerer som en intern kontroll ved å produsere et semikvantitativt signal fra genomisk DNA som er til stede i prøven. Formatet på Cervista HPV HR-testen gir simultan påvisning av HPV DNA-sekvenser og HIST2H2BE i en enkel brønn ved å benytte to forskjellige 5'-flapsekvenser på sondene samt to forskjellige FRET-oligonukleotider, hver med en spektralt distinkt fluorofor (FAM og Red). Med hensikt bindes de frigjorte 5'-flappene kun til sine respektive FRET-oligonukleotider for å generere målspesifikt signal (se figur 1).

Et positivt resultat indikerer at minst en av de 14 høyrisikotypene finnes i DNA-prøven. Resultatet representeres av et FAM-fluorescent signal som ligger over en empirisk avledet cutoff-verdi. For hver reaksjon er et negativt resultat representert ved et FAM-fluorescent signal som ligger under en empirisk avledet cut-offverdi. Som et middel for å bestemme den relative mengden av prøve-DNA i hver reaksjon, måles human HIST2H2BE med et Red fluorescent signal som ligger over en empirisk avledet cut-offverdi i hver reaksjon. Denne målingen tjener som en kvalitetskontrollmekanisme for å bekrefte at et negativt resultat ikke skyldes utilstrekkelig prøve.

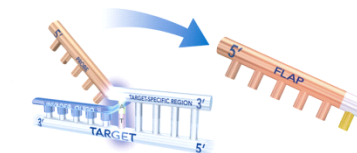
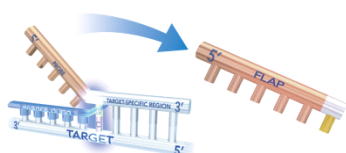
1a. HPV-oligoer danner invasiv struktur på HPV DNA



1b. HIST2H2BE-oligoer danner en invasiv struktur på genomisk DNA



2. Cleavase-enzym gjenkjenner struktur og spalter probe-oligoer.



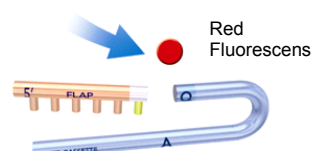
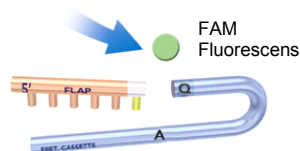
3a. Flapper fra HPV-sonde-oligoer danner invasiv struktur på FAM FRET-oligoer



3b. Flaper fra HIST2H2BE-sonde-oligoer danner invasiv struktur på Red FRET-oligoer



4. Cleavase-enzym gjenkjenner struktur og frigjør fluoroforer fra FRET-oligoer som skaper fluorescenssignal.



Figur 1: En grafisk fremstilling av Invader-kjemi i Cervista HPV HR

LEVERTE REAGENSER

Merknad: For informasjon om eventuelle fare- og sikkerhetssetninger som kan være forbundet med reagenser, se Safety Data Sheet Library (HMS-biblioteket) på www.hologic.com/sds.

Tabell 1: Cervista HPV HR Innhold

| Reagens | Flaskeetikettforkortelse | Flaskemengde og reagensvolum (REF 92-011) | Flaskemengde og reagensvolum (REF PRD-01560) | Komponentbeskrivelse |
|---------------------------|--|--|---|---|
| HPV Oligo Mix 1 | O1 (Blått lokk og blå stripe) | 1 x 1400 µL | 8 x 1400 µL | Oligonukleotider med affinitet til HPV-typer 51, 56 og 66 suspendert i vann og MOPS-buffer (pH 7,5) |
| HPV Oligo Mix 2 | O2 (Gult lokk og gul stripe) | 1 x 1400 µL | 8 x 1400 µL | Oligonukleotider med affinitet til HPV-typer 18, 39, 45, 59 og 68 suspendert i vann og MOPS-buffer (pH 7,5) |
| HPV Oligo Mix 3 | O3 (Oransje lokk og oransje stripe) | 1 x 1400 µL | 8 x 1400 µL | Oligonukleotider med affinitet til HPV-typer 16, 31, 33, 35, 52 og 58 suspendert i vann og MOPS-buffer (pH 7,5) |
| Cleavase enzym-oppløsning | E (Lilla lokk og lilla stripe) | 1 x 1100 µL | 8 x 970 µL | Cleavase enzym suspendert i 140 mM MgCl ₂ , 10 mM Tris (pH 8,0), 25 mM KCl, 0,25 % Tween 20, 0,25 % Nonidet P40, 25 % Glycerol og 0,05 mg/mL BSA |
| HPV Kontroll 1 | C1 (Blankt lokk og svart stripe) | 1 x 350 µL | 8 x 350 µL | 1000 kopier/µL klonede HPV type 51 DNA og 3000 kopier/µL klonede HIST2H2BE DNA i gjærsopp tRNA og 10 mM Tris, 0,1 mM EDTA buffer |
| HPV Kontroll 2 | C2 (Blankt lokk og svart stripe) | 1 x 350 µL | 8 x 350 µL | 1000 kopier/µL klonede HPV type 18 DNA og 3000 kopier/µL klonede HIST2H2BE DNA i gjærsopp tRNA og 10 mM Tris, 0,1 mM EDTA buffer |
| HPV Kontroll 3 | C3 (Blankt lokk og svart stripe) | 1 x 350 µL | 8 x 350 µL | 1000 kopier/µL klonede HPV type 16 DNA og 3000 kopier/µL klonede HIST2H2BE DNA i gjærsopp tRNA og 10 mM Tris, 0,1 mM EDTA buffer |
| No Target Control | NTC (Blankt lokk og svart stripe) | 1 x 350 µL | 8 x 350 µL | Gjærsopp tRNA og 10 mM Tris, 0,1 mM EDTA buffer |

ADVARSLER OG FORSIKTIGHETSREGLER

1. For *in vitro* diagnostisk bruk.
2. Universelle sikkerhetsregler skal brukes ved håndtering av menneskevev eller -væsker. Prøver skal avhendes i samsvar med lokale bestemmelser.
3. Bland ikke reagenser fra forskjellige partier eller fra forskjellige flasker av samme parti.
4. Bruk ikke reagenser etter utløpsdatoen.
5. Produktkomponenter (produktrester, forpakning) kan betraktes som laboratorieavfall. Avhend ubrukte reagenser og avfall i samsvar med pålagte føderale, statlige og lokale forskrifter.

KRAV TIL LAGRING OG HÅNDTERING

- Alle reagenser må lagres mellom -30 °C og -15 °C.
- Bruk ikke reagenser som er gått over datoen angitt på utsiden av forpakningen.
- Må ikke lagres i "frostfri" fryser.
- Må skjermes for lys.
- Ta ut reagenser fra fryseren og la dem tine i minst 30 minutter før bruk i romtemperatur eller til en visuell inspeksjon viser at det ikke er noe frosset materiale til stede.
- Virvle reagenser før bruk hver gang.
- Hologic anbefaler ikke mer enn seks (6) fryse-/tinesykluser for Cervista HPV HR-testreagenser.
- Forbered reaksjonsblandinger før bruk hver gang. Forberedte reaksjonsblandinger skal brukes innen 30 minutter.

TILLEGGSREAGENSER OG -MATERIALER

Invader Call Reporter™-programvare er en nødvendig komponent i denne IVD-testen. Denne programvaren leveres én gang, med den første bestillingen av Cervista HPV HR-testen, og etterpå når trinnsvis oppdatering av programvaren lanseres. Kontakt din lokale representant hvis det er nødvendig med flere kopier.

Genfind® DNA Extraction Kit er et tilbehør til Cervista HPV HR-testen. Kontakt din lokale representant for å bestille Genfind DNA Extraction Kit ([REF](#) 95-449).

NØDVENDIGE MATERIALER SOM IKKE MEDFØLGER

Forbruksvarer

- Pipettetupper, filterbarriere og nukleasefrie
- 96-brønn polypropylenplater
- Klare plateforseglinger
- Mineralolje, molekylærbiologisk kvalitet
- 2,0 mL sterile polypropylenrør og skrulokk

Utstyr

- Cervista MTA System for automasjonsbrukere
- Pipetter
- Virvler
- Tecan® Infinite™ F200, Tecan GENios™ eller BioTek® FLx800™ fluorescensplateleser
- Bordmaskin med Microsoft® Windows® XP- eller Windows 7-operativsystem og Microsoft Excel- og Adobe® Reader®-programvare.
- Termisk cykler eller ovn som kan opprettholde korrekte reaksjonstemperaturer

PRØVEINNSAMLING, DNA-EKSTRAHERING OG LAGRING FOR ANALYSE

Livmorhalsprøver som kan testes med Cervista HPV HR-testen, inkluderer følgende:

- Prøver innsamlet i PreservCyt™-løsning, ThinPrep™ Pap-test-oppbevaringssystemet, ved hjelp av godkjent innsamlingsutstyr.
- Prøver innsamlet i SurePath™-konserveringsvæske ved hjelp av godkjent innsamlingsutstyr.

Livmorhalsprøver i PreservCyt-løsning kan lagres i romtemperatur (20–30 °C) i opptil 24 uker før utføring av testen.

Livmorhalsprøver i SurePath-konserveringsvæske kan lagres ved romtemperatur (20–30 °C) i opptil 6 uker før testen gjennomføres.

Genfind DNA Extraction Kit ([REF](#) 95-449) er godkjent for å kunne brukes med Cervista HPV HR-testen. Den anbefalte prosedyren for DNA-ekstrahering fra livmorhalsprøver i PreservCyt-løsning eller SurePath konserveringsvæske er inkludert i bruksanvisningen for Genfind DNA Extraction Kit.

Laboratorier som utfører Cervista HPV HR-testen med andre ekstraheringsmetoder enn den som brukes i det godkjente Genfind DNA Extraction Kit, er ansvarlig for sin egen godkjenning av metoden.

DNA-prøver kan lagres ved 2 til 8 °C i opptil fire uker. For lagring utover fire uker plasseres prøvene i en fryser mellom -30 °C og -15 °C.

TESTPROSEDYRE FOR CERVISTA MTA-SYSTEMET

Se bruksanvisningen for Cervista MTA (delenummer: MAN-02378-002) for bruk av det automatiserte systemet til gjennomføring av Cervista HPV HR-testen.

MANUELL TESTPROSEDYRE FOR CERVISTA HPV HR

Reaksjonsprosedyre

1. Tilsett 10 μL av hver kontroll- og prøve-DNA til tre brønner i en 96-brønnplate som indikert i testplateoppsettet (se figur 2).

| | Blanding 1 | Blanding 2 | Blanding 3 | Blanding 1 | Blanding 2 | Blanding 3 | Blanding 1 | Blanding 2 | Blanding 3 | Blanding 1 | Blanding 2 | Blanding 3 |
|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| A | C1 | C1 | C1 | S5 | S5 | S5 | S13 | S13 | S13 | S21 | S21 | S21 |
| B | C2 | C2 | C2 | S6 | S6 | S6 | S14 | S14 | S14 | S22 | S22 | S22 |
| C | C3 | C3 | C3 | S7 | S7 | S7 | S15 | S15 | S15 | S23 | S23 | S23 |
| D | NTC | NTC | NTC | S8 | S8 | S8 | S16 | S16 | S16 | S24 | S24 | S24 |
| E | S1 | S1 | S1 | S9 | S9 | S9 | S17 | S17 | S17 | S25 | S25 | S25 |
| F | S2 | S2 | S2 | S10 | S10 | S10 | S18 | S18 | S18 | S26 | S26 | S26 |
| G | S3 | S3 | S3 | S11 | S11 | S11 | S19 | S19 | S19 | S27 | S27 | S27 |
| H | S4 | S4 | S4 | S12 | S12 | S12 | S20 | S20 | S20 | S28 | S28 | S28 |

Figur 2: Cervista HPV HR-testplateoppsett

2. Dekk over hver brønn med 20 μL mineralolje og plateforseglingstape for å minimalisere fordampning.
3. Inkuber prøvene ved 95 °C i 5 minutter i en termisk sykler.
4. Bland reagensene og reaksjonsblandningene grundig og konsistent før bruk.
5. Forbered reaksjonsblandningene som indikert i blandeforberedningsarket (utskrevet fra Invader Call Reporter-programvaren) eller i samsvar med beregningene i tabell 2. Forbered en reaksjonsblanding for hver av de tre HPV Oligo-blandingene.

Tabell 2. Forberedelsesinstruksjoner for reaksjonsblanding

| Komponent | $\mu\text{L}/\text{brønn}$ | Antall reaksjoner Prøver og kontroller (k) | 25 % Overskudd | Totalt volum |
|---------------------------------|----------------------------|---|-------------------|---------------------------|
| HPV Oligo blanding 1, 2 eller 3 | 8 μL | k | 1,25 | = $8k(1,25)$ |
| Cleavase enzymløsning | 2 μL | k | 1,25 | = $2k(1,25)$ |
| Totalt blandevolum | 10 μL | k | 1,25 | = $10k(1,25) \mu\text{L}$ |

6. Reduser innstilling av termisk sykleretemperaturen til 63 °C.
7. Tilsett 10 μL av den korrekte reaksjonsblandingen til hver brønn som inneholder en kontroll eller prøve (se figur 2), pass på at pipetten er under mineraloljen.
8. Inkuber platen ved 63 °C i 4 timer.

Datainnsamling

1. Bring alltid platen til romtemperatur før avlesing. Hvis platen ikke umiddelbart kan avleses, må den lagres i 2-8 °C (det anbefales å avlese platen innen 24 timer fra testen ble fullført).
2. Plasser 96-brønnplaten (brønn A1 må være i det øvre venstre hjørnet) i plateholderen til fluorescensplateleseren. Fjern plateforseglingstapen.
3. Definer platetypen for å sette opp koordinatene og prøvehøyden for den spesifikke platetypen. Lagre innstillingene.

4. Avles hele platen. Det kreves to separate skanninger: FAM (eksitasjon = 485 nm, emisjon = 530 nm) og Red (eksitasjon = 560 nm, emisjon = 612 nm). For å oppdage HPV-signalet bør instrumentet innstilles til først å oppdage FAM-fargestoffet. For å oppdage den genomiske DNA-prøven, bør instrumentet innstilles til å oppdage Red-fargestoffet.
5. Juster forsterkningen på fluorescensplateleseren til den er i det lineære dynamiske området til leseren, i samsvar med produsentens instruksjoner. Forsterkningen bør innstilles slik at No Target Control (NTC) avgir verdier som er i bakgrunnsområdet til leseren, med en minimums-RFU på 600. NTC-verdiene trenger ikke å være identiske for FAM- og Red-avlesninger.

PROSEDYREMERKNADER OG FORHOLDSREGLER

1. Laboratorier skal bruke god laboratoriepraksis og følge alle gjeldende statlige og lokale forskrifter.
2. Bland prøver, reagenser og reaksjonsblandinger grundig og konsekvent.
3. Bruk nukleasefrie, sterile engangspipettetupper med aerosolbarriere til hver tilsetning og overføring for å unngå krysskontaminering.
4. Bruk nukleasefrie engangsør av polypropylen til å forberede reaksjonsblandingene.
5. Verifiser at 96-brønnplattetyper er kompatibel med den spesifikke termiske syklere og fluorescensplateleseren som skal brukes, før testen begynner.*
6. Bruk kun kalibrert utstyr.
7. Kontroller må tilføres de tildelte posisjonene på testplateoppsettet vist i figur 2 for at Invader Call Reporter-programvaren skal fungere korrekt.
8. Bruk frisk mineralolje for hvert reaksjonsoppsett (ikke overfør disse reagensene tilbake til den opprinnelige beholderen når de er brukt).
9. Se testplateoppsettet for å sikre at den korrekte blandingen er tilført den korrekte kolonnen.*
10. Plasser alltid pipettetuppen nær bunnen av brønnen for å sikre at reaksjonsblandingen tilføres under mineraloljen. Bland ved å skånsomt fylle og tømme pipettetuppen 3–5 ganger.*

*Prosedyremerknad 5, 9 og 10 gjelder ikke for Cervista MTA-systemet.

TOLKNING AV RESULTATER

Et signal til lydverdi (prøvesignal målt mot signal fra en No Target Control-reaksjonsbrønn) genereres for hver av disse tre reaksjonene. Denne signal til lyd-verdien refereres til som FOZ (Fold-Over-Zero). Et endelig positivt, negativt eller ubestemt resultat for enhver bestemt prøve, genereres basert på analysen av tre separate reaksjonsbrønner.

Forholdet mellom HPV FOZ-verdier generert av de tre reaksjonsblandingene, bestemmer om en prøve er positiv. HPV FOZ-forholdet beregnes ved å dividere den høyeste HPV FOZ-verdien fra enhver av de tre reaksjonsblandingene med den laveste HPV FOZ-verdien for de tre. Hvis en FOZ-verdi er mindre enn 1, avrundes den oppover til 1 for forholdsregningen. Hvis HPV FOZ-forholdet er større enn eller lik 1,525, så er prøven positiv for HPV. Likevel kan alle tre reaksjonsbrønner, i en delmengde av blandede infeksjoner, generere et signal mye høyere enn bakgrunnen. I noen tilfeller kan disse blandede infeksjonene generere positive signaler av lignende intensitet i alle tre reaksjonsbrønnene og derfor et HPV FOZ-forhold under 1,525. For å unngå risikoen for en falsk negativ på grunn av tre positive, som beskrevet ovenfor, anvendes en beregning nummer to som følger: Hvis FOZ-forholdet er under 1,525, men for alle tre individuelle FOZ-reaksjonsverdier større enn eller lik en annen cut-offverdi på 1,93, er prøven positiv for HPV.

Et ubestemt svar genereres i tre forskjellige scenarier 1) hvis % CV mellom gDNA FOZ-verdiene er $\geq 25,0$ % (høy % CV), 2) hvis alle tre HPV FOZ-verdiene er $< 0,7$ (lav HPV FOZ) og 3) hvis gjennomsnitts gDNA FOZ til en negativ prøve er $< 1,5$ (lav gDNA).

Et sammendrag av prøvesvarkriterier beskrevet ovenfor er vist i figur 3.

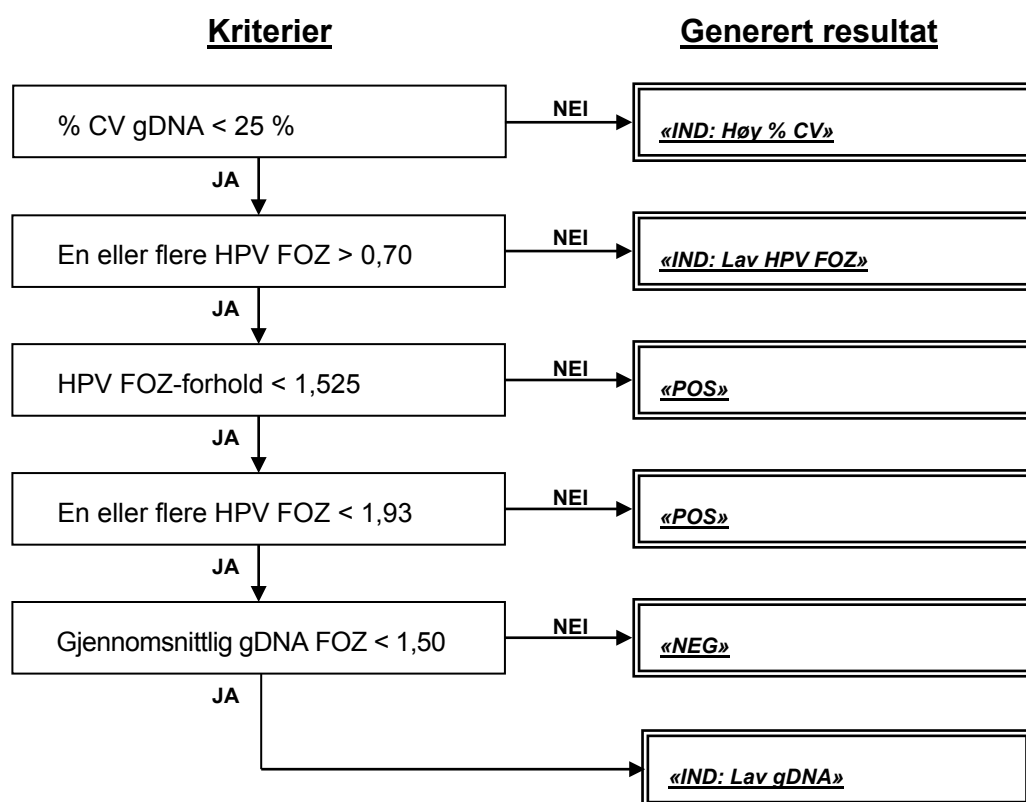
TERMINOLOGI

HPV FOZ: For hver HPV Oligo-blanding divideres FAM-signalet for prøven med FAM-signalet til No Target Control.

HPV FOZ-forhold: Den høyeste HPV FOZ av de tre HPV Oligo-blandingene dividert med den laveste HPV FOZ av de tre HPV Oligo-blandingene (normalisert til 1,0 hvis FOZ er under 1,0).

Gjennomsnitt gDNA FOZ: Gjennomsnittsverdien bestemt av de tre genomiske DNA FOZ-verdiene innhentet fra hver av de tre reaksjonsblandingene, beregnes ved å dividere Red-signalet til prøven med Red-signalet til No Target Control.

% CV gDNA FOZ: Variasjonskoeffisienten i % for gDNA FOZ-verdiene generert av de tre HPV Oligo-blandingene.



Figur 3: Prøvesvarkriterier i rekkefølge fra topp til bunn

KVALITETSKONTROLL

Negativ kontroll

1. No Target Control må avgi de korrekte resultatene for at prøvene på denne platen skal være gyldige. Hvis den ikke oppfyller disse kriteriene, er prøvene og kontrollene på denne platen ugyldige og må gjentas (se tabell 3).
2. Minimumssignalet for hver av de tre blandingene må være større eller lik 600 RFU (≥ 600).
3. % CV av gjennomsnitts HPV-signalet fra alle tre blandingene må være mindre enn 25,0 % ($< 25,0\%$), hvis ikke er prøvene og kontrollene på denne platen ugyldige og må gjentas (se tabell 3).
4. % CV av gjennomsnitts gDNA-signalet fra alle tre blandingene må være mindre enn 25,0 % ($< 25,0\%$).

Tabell 3: Kriterier for No Target Control

| Resultat | Min. HPV Signal | Min. gDNA Signal | Maks. % CV (HPV og gDNA) |
|----------|-----------------|------------------|--------------------------|
| Gyldig | 600 | 600 | 24,9 % |

HPV-kontroller

1. HPV-kontroller (HPV-kontroller 1-3) må avgi de korrekte resultatene for at testen skal være gyldig. Hvis kontroller ikke oppfyller disse kriteriene, er prøvene på denne platen også ugyldige og må gjentas (se tabell 4).
2. Et HPV FOZ-forhold bestemmes ved å dele den høyeste HPV FOZ av de tre reaksjonsblandingene med den laveste HPV FOZ av de tre (normalisert til 1,0 hvis under 1,0). HPV kontroll 1 bør avgi en positiv HPV FOZ-verdi ($\geq 1,525$) for kun HPV Oligo-blanding 1, HPV kontroll 2 bør avgi en positiv HPV FOZ-verdi ($\geq 1,525$) for kun HPV Oligo-blanding 2, og HPV kontroll 3 bør avgi en positiv HPV FOZ-verdi ($\geq 1,525$) for kun HPV Oligo-blanding 3.
3. gDNA FOZ-middelverdien av alle tre blandingene må være større eller lik 1,50 ($\geq 1,50$), hvis ikke er kontrollen ugyldig for lav gDNA.
4. % CV av middelverdien av gDNA FOZ fra alle tre blandingene må være mindre enn 25,0 % ($< 25,0\%$).

Tabell 4: HPV-kontroll og prøvekriterier

| Kontroll | Resultat | HPV FOZ Forhold | Positiv FOZ-blanding | Gjennomsnitt gDNA FOZ | % CV gDNA FOZ |
|----------------|-----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|---------------|
| HPV Kontroll 1 | Gyldig kontroll | $\geq 1,525$ | Kun blanding 1 | $\geq 1,50$ | $< 25,0\%$ |
| HPV Kontroll 2 | Gyldig kontroll | $\geq 1,525$ | Kun blanding 2 | $\geq 1,50$ | $< 25,0\%$ |
| HPV Kontroll 3 | Gyldig kontroll | $\geq 1,525$ | Kun blanding 3 | $\geq 1,50$ | $< 25,0\%$ |

Testverifisering

1. Prøveresultater er gyldige hvis både positive og negative kontroller avgir korrekte resultater. Hvis No Target Control (negativ kontroll) er ugyldig og/eller noen av resultatene for positiv(e) kontroll(er) er ugyldig(e), er alle resultatene på den platen ugyldige og må gjentas. Se feilsøkingdelene i bruksanvisningen og brukerhåndboken for Invader Call Reporter-programvaren. Se problemløsningsavsnittet i bruksanvisningen for Cervista MTA (delenummer MAN-02378-002) til Cervista MTA-systemet.
2. Alle kravene til kvalitetskontroll skal utføres i samsvar med de gjeldende nasjonale, internasjonale og regionale forskriftene.

BEGRENSNINGER

1. Cervista HPV HR-testen påviser DNA av høyrisiko HPV-typer 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68. Denne testen påviser ikke DNA av lavrisiko HPV-typer (f.eks. 6, 11, 42, 43, 44).
2. Cervista HPV HR-testen viser kryssreaktivitet for to typer HPV av ukjent risiko. Et HPV-positivt resultat ble observert med 5000 kopier/reaksjoner av HPV-type 67 og 50 000 kopier/reaksjoner av HPV-type 70.
3. Et negativt resultat utelukker ikke muligheten for HPV-infeksjon fordi meget små nivåer av infeksjon eller prøvefeil kan gi et misvisende negativt resultat.
4. Testen er kun godkjent til bruk med livmorhalscytologiprøver innsamlet i PreservCyt-løsning eller SurePath-konserveringsvæske.
5. Effekten av Cervista HPV HR-testen ble fastlagt ved å bruke DNA ekstrahert med Genfind DNA Extraction Kit.
6. Interferens ble observert i livmorhalsprøver innsamlet i PreservCyt-løsning forurenset med høye nivåer (2 %) av prevensjonsgelé og/eller antisoppkremer når DNA ble isolert med Genfind DNA Extraction Kit. Under disse betingelsene kan det forekomme falske negative resultater.
7. Interferens ble observert i flere livmorhalsprøver som ble innsamlet i SurePath-konserveringsvæske kontaminert med prevensjonsgelé og/eller antisoppkremer med et nivå på 0,5 % og glidemiddelet ASTROGLIDE® med et nivå på 0,5 % når DNA ble isolert med Genfind DNA Extraction Kit. Under disse forholdene kan det oppstå misvisende negative resultater. Den potensielle interferensen til glidemiddelet ASTROGLIDE ble ikke testet i livmorhalsprøver innsamlet i PreservCyt-løsning.

YTELSESKARAKTERISTIKKER

Klinisk prøveeffekt

En flersteds tverrseksjonert og prospektiv klinisk studie ble iverksatt for å evaluere effekten av Cervista HPV HR-testen for oppdagelse av humant papillomavirus og livmorhals intraepitel neoplasia grad 2 eller høyere (CIN2+) i flytende cytologiprøver. Rester av ThinPrep-cytologiprøver ble tatt fra 3540 kvinner som gjennomgikk rutineundersøkelse for livmorhalskreft. Denne studien omfattet 2026 kvinner på 30 år og eldre med normale cytologiretultater (WNL) og 1514 kvinner på 18 år og eldre med ASC-US-resultater. Cytologiprøvene ble tatt fra 89 klinikker over hele USA. DNA ble ekstrahert fra rester av ThinPrep-livmorhalsprøver etter fullførte rutineundersøkelser for livmorhalskreft. DNA ble deretter testet ved å bruke Cervista HPV HR-testen.

Den analytiske effekten av testen ble målt mot PCR/sekvens-resultater. DNA-prøverester fra både ASC-US og WNL-subjekter ble brukt til PCR-forsterkning og -sekvensiering. DNA-prøver ble forsterket ved å bruke konsensusprimere for HPV L1-genet. En del av humanbetaglobin-genet ble også forsterket som en intern kontroll. Rensede amplikoner ble brukt som mal i flersekvensreaksjoner for 14 høyrisikotyper av HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68. Sekvensdata ble analysert ved å bruke forskjellig programvare for sekvensinnretting.

En sammenligning av Cervista HPV HR-testen med PCR/sekvens-metoden blant både ASC-US og WNL-subjekter, resulterte i totalt 86,1 % overensstemmelse mellom de to metodene (95 % CI = 84,9 - 87,3 %). Den positive overensstemmelsesprosenten mellom de to metodene var 91,8 (89,7 - 93,6 %) og den negative overensstemmelsesprosenten var 84,2 % (95 % CI = 82,7 - 85,7).

Den kliniske effekten til Cervista HPV HR-testen ble målt mot resultater fra kolposkopi og histologi. Biopsiprøver ble tatt av kvinner med ASC-US-cytologi i henhold til retningslinjer for behandlingsstandard ved hver deltakende klinikk. Konsensushistologiretultater som ble gitt av et sentralt vurderingspanel tjente som «gullstandard» for å avgjøre tilstedeværelse eller fravær av sykdom. I mangel av histologidata innebar fraværet av kolposkopisk synlige livmorhalslesjoner og ingen biopsi fraværet av sykdom.

Det var 1347 ASC-US-emner med kjent sykdomsstatus (sentral histologi eller negativ kolposkopi) og Cervista HPV HR-resultater. En sammenligning av Cervista HPV HR-resultater med kolposkopi/sentral histologi er vist i tabellene 5 og 6.

Tabell 5: Cervista HPV HR versus kolposkopi/konsensus histologiretultater (CIN2+) blant kvinner med ASC-US-cytologi

| Cervista HPV HR | Kolposkopi/ histologi | | Total |
|----------------------------|-----------------------|----------------------|-------|
| | Positiv ^b | Negativ ^c | |
| Positiv | 64 | 705 | 769 |
| Negativ^a | 5 | 573 | 578 |
| Total | 69 | 1278 | 1347 |

^a Inkluderer ubestemte resultater

^b CIN2+ histologi

^c Ingen CIN eller CIN1 ved sentral histologi eller kolposkopi uten sentral histologi

Tabell 6: Cervista HPV HR versus kolposkopi/konsensus histologiretultater (CIN3+) blant kvinner med ASC-US-cytologi

| Cervista HPV HR | Kolposkopi/ histologi | | Total |
|----------------------|-----------------------|----------------------|-------|
| | Positiv ^b | Negativ ^c | |
| Positiv | 22 | 705 | 727 |
| Negativ ^a | 0 | 573 | 573 |
| Total | 22 | 1278 | 1300 |

^a Inkluderer ubestemte resultater

^b CIN3+ inkluderer en adenokarsinom in situ

^c Ingen CIN, CIN1 eller CIN2 ved sentral histologi eller kolposkopi uten sentral histologi

Blant kvinner med ASC-US-cytologi var den kliniske følsomheten av testen for CIN2+ 92,8 % (95 % CI = 83,9 % - 97,6 %) og den negative forventede verdien var 99,1 % (95 % CI = 98,0 - 99,7). Den kliniske følsomheten og de negative forventede verdiene av testen for CIN 3 er begge 100 % (95 % CI = 84,6 % - 100 % og 99,4 % - 100 %).

Det er et antall nøkkelvariabler som er kjent for å påvirke effekt karakteristikkene til enhver HPV-test i en klinisk studie. Disse inkluderer, men er begrenset til, livmorhalsprøveteknikker, kvaliteten på cytologiretultater, alderen på den testede populasjonen, sykdomsforekomst, sykdomskonstateringsmetoder og metoder for histologisk tolkning. Gitt antallet variabler til stede under HPV-rutinetesting over flere klinikker, er det verd å legge merke til at mange av resultatene fremkommet fra Hologic kliniske forsøk samsvarer med de som er sett under kontrollerte forsøksbetingelser beskrevet i ASC-US/LSIL Triage Study (ALTS).^{7,4} En sammenligning av studiedesign, sykdomsforekomst og kliniske effekt karakteristikk for Hologic-studien og ALTS er vist i tabell 7. Forskjellen i CIN2+ forholdene som er observert mellom de to studiene, kan reflektere populasjonsforskjeller samt sykdomskonstateringsforskjeller.

Tabell 7: Sammenligning av Hologic klinisk forsøk og ALTS^{7,4}

| Kriterium | ALTS | Hologic |
|---|-------------------|-------------------|
| Antall deltakende klinikker/stater | 4 / 4 | 89 / 22 |
| Gjennomsnittsalder på pasienter | 29 | 33 |
| Pasienter med fullført kolposkopi | 1149 ^a | 1347 ^b |
| Pasienter uten lesjoner; ikke utført biopsi (%) | 25 % | 28 % |
| Pasienter uten patologiske lesjoner på biopsi (%) | 49 % | 53 % |
| Pasienter med CIN1 (%) | 15 % | 14 % |
| Pasienter med CIN2+ (%) | 11 % | 5 % |
| Påvisningsrate for CIN2+ | 96 % | 93 % |
| Påvisningsrate for CIN3+ | 96 % | 100 % |
| Negativ forventet verdi for CIN2+ | 98,9 % | 99,1 % |
| Negativ forventet verdi for CIN3+ | 99,5 % | 100,0 % |
| Henvisningsrate for kolposkopi | 57 % | 57 % ^c |
| PCR-samsvar | 82,7 % | 86,1 % |

^a Umiddelbar kolposkopi-del av ALTS

^b Antall pasienter med kjent sykdomsstatus og Cervista HPV HR-resultater

^c Henvisningsrate for kvinner 30 år og eldre var 43 %

Analytisk sensitivitet

Klonede HPV plasmid DNA, som representerer de 14 HPV-typene oppdaget med Cervista HPV HR-testen, ble testet for å bestemme den enkeltes analytiske følsomhet overfor hver spesifikke type. Individuelle verdier for påvisningsgrense (LoD) ble beregnet for de 14 HPV-typene (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) som en funksjon av en LoB-måling (Limit of Blank) og en populasjonsvariasjonsmåling (SD) fra flere konsentrasjoner av det spesifikke HPV-målet (CLSI/NCCLS guideline EP17-A Vol. 24 No. 34). Ni HPV-negativt karakteriserte DNA-prøver isolert fra livmorhalsprøver ble brukt for å bestemme LoB-verdien (FAM FOZ-forhold = 1,20). Hver HPV plasmid DNA ble testet ved konsentrasjoner på 7500, 5000, 2500 og 1250 kopier per reaksjon, hver i en bakgrunn av tre genomiske DNA-konsentrasjoner isolert fra en HPV-negativ cellelinje (10 ng, 100 ng og 1 µg per reaksjon). Alle positive og negative prøver ble testet i repeteringer på åtte.

Grensen for oppdagelse for hver HPV-type er referert i tabell 8. Grenser er beskrevet i form av FAM FOZ-forholdet og som en kopinummer-rekkefølge.

Tabell 8: Cervista HPV HR-test, sammendrag for analytisk følsomhet

| HPV DNA-type | LoD (Kopinummer/reaksjon) | LoD (FAM FOZ-forhold) | SD |
|--------------|------------------------------|--------------------------|-------|
| 16 | 1250-2500 | 1,34 | 0,08 |
| 18 | 1250-2500 | 1,34 | 0,08 |
| 31 | 1250-2500 | 1,30 | 0,06 |
| 33 | 2500-5000 | 1,31 | 0,07 |
| 35 | 5000-7500 | 1,34 | 0,09 |
| 39 | 2500-5000 | 1,30 | 0,06 |
| 45 | 1250-2500 | 1,31 | 0,06 |
| 51 | 2500-5000 | 1,35 | 0,09 |
| 52 | 1250-2500 | 1,28 | 0,04 |
| 56 | 1250-2500 | 1,37 | 0,10 |
| 58 | 2500-5000 | 1,35 | 0,09 |
| 59 | 2500-5000 | 1,35 | 0,09 |
| 66 | 2500-5000 | 1,30 | 0,06 |
| 68 | 2500-5000 | 1,30 | 0,06 |
| Middel | | 1,324 | 0,074 |

Nøyaktighet og spesifisitet sammenlignet med en PCR / DNA-sekvensieringsmetode

Det ble utført en studie utformet for å evaluere evnen til Cervista HPV HR-testen til å oppdage høyrisiko HPV DNA fra kliniske prøver. Prøvene ble karakterisert ved å bruke en forskningsmetode for HPV-genotyping som anvendte degenerert PCR-forsterkning fulgt av HPV-typespesifikk sekvensiering. PCR/sekvensieringsmetoden ble brukt som den eneste determinanten for tilstedeværelse av HPV DNA.

Studien omfatter 192 prøver lagret i PreservCyt-løsning, hvorav 189 hadde klare sekvensresultater. Av disse 189 prøvene ble to prøver ikke bestemt av Cervista HPV HR-testen. Ikke bestemte resultater ble ikke inkludert i den komparative analysen for Cervista HPV HR-testen og PCR/sekvensieringsmetoder.

Andelen PCR/sekvensnegative resultater som var positive med Cervista HPV HR-testen, var 5/187. Motsatt var andelen PCR/sekvenspositive resultater som var negative med Cervista HPV HR-testen, 11/187 (se tabell 9).

Ved analysering på denne måten ble det observert en total overensstemmelse på 91,4 % (171/187; 95 % CI = 86,5-95,0) mellom metodene med en positiv og negativ overensstemmelse på 89,8 % og 93,7 %, henholdsvis (95 % CI = 82,5-94,8 og 85,8-97,9).

Tabell 9: Påvisning av HPV DNA ved å sammenligne Cervista HPV HR-test til PCR med typespesifikk sekvensiering

| | | PCR/sekvensiering | | |
|----------------------|---------|-------------------|---------|-------|
| | | Negativ | Positiv | Total |
| Cervista HPV HR-test | Negativ | 74 | 11 | 85 |
| | Positiv | 5 | 97 | 102 |
| | Total | 79 | 108 | 187 |

Reproduserbarhet

I denne undersøkelsesstudien er den totale reproduserbarhet av Cervista HPV HR-testen vurdert på tre steder ved å bruke et panel av kultiverte HPV-positive og -negative celler og HPV-positive og negative livmorhalsprøver. DNA ble ekstrahert fra 2 mL med livmorhalsprøver eller kultiverte celler suspendert i PreservCyt-løsning. DNA ble ekstrahert ved å bruke Genfind DNA Extraction Kit. Seksten prøver ble testet på tre steder på fem ikke sammenhengende dager innen en periode på to uker. To partier med Cervista HPV HR-sett og tre partier med Genfind DNA Extraction Kits ble brukt til studiet.

Overensstemmelse innenfor dag/sted ble vurdert ved å beregne den prosentvise overensstemmelsen mellom kjøringene for de tre mulige paringene innen hver av dagene/stedene. Gjennomsnittlig prosentvis overensstemmelse og ensidig eksakt pålitelighetsintervall på 95 % vises først for hvert sted (intra-sted reproduserbarhet), deretter for alle tre stedene (inter-sted reproduserbarhet).

Overensstemmelse mellom dag/innen sted ble vurdert ved å beregne prosentvis overensstemmelse mellom kjøringene for to vilkårlige kjøring utført på to separate dager innenfor ett sted for alle mulige paringer. Gjennomsnittlig prosentvis overensstemmelse og ensidig eksakt pålitelighetsintervall på 95 % vises først for hvert sted (intra-sted, inter-kjøring reproduserbarhet), deretter for alle tre stedene (inter-sted, inter-kjøring reproduserbarhet).

Overensstemmelse mellom stedene ble vurdert ved å beregne prosentvis overensstemmelse mellom kjøringene for enhver av kjøringene utført av to forskjellige steder for alle mulige paringer [n=3 (sted 1 og 2, sted 1 og 3, sted 2 og 3)]. Gjennomsnittlig prosentvis overensstemmelse og ensidig 95 % pålitelighetsintervall vises i tabellene 10 og 11.

Tabell 10: HPV HR-molekylær analyse - prosentvis overensstemmelse mellom dag (innenfor sted)

| Sted | Antall Sammen-ligninger | Antall Overens-stemmelser | Prosent Overens-stemmelse | Ensidig 95 % pålitelighet Nedre grense |
|--------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--|
| Sted 1 | 200 | 200 | 100,0 % | 96,3 % |
| Sted 2 | 200 | 193 | 96,5 % | 90,8 % |
| Sted 3 | 200 | 200 | 100,0 % | 96,3 % |
| Over alle 3 steder | 600 | 593 | 98,8 % | 96,9 % |

Tabell 11: HPV HR-molekylær analyse - prosentvis overensstemmelse mellom steder

| Steder | Antall Sammen-ligninger | Antall Overens-stemmelser | Prosent Overens-stemmelse | Ensidig 95 % pålitelighet Nedre grense |
|-------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--|
| Sted 1 vs. sted 2 | 500 | 490 | 98,0 % | 96,6 % |
| Sted 1 vs. sted 3 | 500 | 500 | 100,0 % | 99,4 % |
| Sted 2 vs. sted 3 | 500 | 490 | 98,0 % | 96,6 % |
| Alle stedspår | 1500 | 1480 | 98,7 % | 97,9 % |

Forstyrrende substanser

Fire livmorhalsprøver (en HPV-negativ, tre HPV-positive) og tre cellelinjeprøver (en HPV-negativ, to HPV-positive) ble testet med tilførte substanser som potensielt kunne vært til stede i livmorhalsprøven. Substansene som ble tilført prøvene inkluderte PreservCyt-løsning, to typer vaginale dusjer, prevensjonsgelé, to typer antisoppkremer, og negative kliniske prøver som visuelt inneholdt blod og slim. PreservCyt-løsningen, dusjene, prevensjonsgéelen og antisoppkremer ble tilført på to nivåer, 0,5 % og 2 %. Disse nivåene ble valgt for å representere ekstreme situasjoner som potensielt kan forekomme under prøvetaking hvis livmorhalsen ikke var klargjort før prøvetaking. DNA ble isolert fra rene og urene prøver ved å bruke Genfind DNA Extraction Kit og ble testet med Cervista HPV HR-testen for å vurdere forstyrrelse forårsaket av de introduserte substansene.

Prevensjonsgelé og antisoppkremer som inneholdt enten clotrimazole eller miconazole med en konsentrasjon på 2 % resulterte i ubestemmelige og falske negative resultater. Under DNA-ekstrahering forstyrret prevensjonsgéelen den magnetiske kulesepareringen i Tris-buffere på 10 mM og forårsaket lav gjenvinning av DNA og utilstrekkelig DNA-prøve for testing. Denne forstyrrelsen var visuelt registrerbar.

Nivåene av ovennevnte substanser som er nødvendig for å forårsake testfeil, er vanligvis høye og skal ikke oppstå i faktiske kliniske prøver hvis legen følger den korrekte prosedyren for Pap-prøvetaking ved å klargjøre livmorhalsen før celleprøvetaking for Pap-analyse.

Cervista HPV HR-testen ble også testet med komponenter som potensielt kan overføres utilsiktet under ekstrahering av prøver ved å bruke Genfind DNA Extraction Kit. DNA som inneholder tre nivåer (0, 5 % og 10 %) hver med 70 % etanol eller Genfind magnetiske kuler, ble testet for å vurdere forstyrrelse forårsaket av de introduserte substansene. Forstyrrelse ble observert hvis 10 % av DNA-prøvevolumet inneholdt enten 70 % etanol eller de magnetiske kulene.

Kryssreaktivitet

Et panel med bakterier, sopp og virus som vanligvis finnes i den kvinnelige anogenitale trakten samt flere klonede humane papillomavirustyper med lav eller ubestemt risiko, ble testet med Cervista HPV HR-testen for å vurdere potensiell kryssreaktivitet (se tabellene 12-14).

Tabell 12:

Organismene nedenfor ble tilført PreservCyt-løsning med konsentrasjon på omtrent 1×10^5 cfu/mL og 1×10^7 cfu/mL. DNA fra disse organismene og en negativ cellelinje (Jurkat, 1×10^5 celler/mL) ble ekstrahert ved å bruke Genfind DNA Extraction Kit. Alle prøvene ga negativt resultat med Cervista HPV HR-testen.

| | |
|---|-----------------------------------|
| <i>Candida albicans</i> | <i>Proteus vulgaris</i> |
| <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | <i>Staphylococcus epidermidis</i> |
| <i>Escherichia coli</i> | <i>Streptococcus mitis</i> |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> | <i>Streptococcus pyogenes</i> |

Tabell 13

Renset DNA hentet fra organismene nedenfor ble testet ved konsentrasjoner på 1×10^5 kopier/reaksjon og 1×10^7 kopier/reaksjon ved å bruke Cervista HPV HR-testen. Alle prøvene ga negative resultater.

| | |
|---|-------------------------------|
| Herpes simplex virus, type 1 (HSV-1) | <i>Chlamydia trachomatis</i> |
| Herpes simplex virus, type 2 (HSV-2) | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| Humant immunsviktivirus type 1 (HIV-1, pol og env regioner) | <i>Neisseria meningitidis</i> |
| | <i>Mycoplasma hominis</i> |

Tabell 14

Renset, klonet DNA eller PCR amplikon-prøver for de følgende HPV-typene, ble testet ved konsentrasjoner på 1×10^5 kopier/reaksjon og 1×10^7 kopier/reaksjon, med mindre de er merket med en stjerne, ved å bruke Cervista HPV HR-testen. Alle prøvene ga negative resultater.

| | |
|-------------------------------|--------------------------------|
| Humant papillomavirus type 1a | Humant papillomavirus type 44 |
| Humant papillomavirus type 6 | Humant papillomavirus type 53 |
| Humant papillomavirus type 11 | Humant papillomavirus type 67* |
| Humant papillomavirus type 42 | Humant papillomavirus type 70* |
| Humant papillomavirus type 43 | Human Internal Control-gen |

*Humant papillomavirus type 67 og 70 ga positive resultater med Cervista HPV HR-testen ved 1×10^5 og 1×10^7 kopier/reaksjon. Ved videre titrering av disse prøvene ble det oppnådd negative resultater med Cervista HPV HR-testen med henholdsvis 1×10^3 kopier/reaksjon og 1×10^4 kopier/reaksjon.

I tillegg ble DNA ekstrahert fra et panel på tolv livmorhalsprøver, som ble lagret i PreservCyt-løsning og tidligere bekreftet å inneholde HPV-typer med lav eller ubestemt risiko (HPV-typer 6, 42, 43, 44, 53 eller 70) ved PCR/sekvensiering, også testet og ga negative resultater med Cervista HPV HR-testen.

PRESISJON

Repeterbarhet og presisjon innenfor laboratoriet til Cervista HPV HR-testen ble demonstrert i en studie over 21 dager med tre vekslende operatører som hver utførte to kjøring per dag på individuelt tildelte utstyrssett. Hver kjøring besto av fire plater. Forskjellige plateoppsett ble brukt for kjøringene i løpet av en dag.

Hver kjøring besto av genomiske DNA-prøver isolert fra to HPV-positive cellelinjer (SiHa - type 16 og HeLa - type 18), en HPV-negativ cellelinje (Jurkat) og planlagte prøver som inneholdt HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58, HPV59, HPV66 eller HPV68 plasmid DNA og Jurkat DNA. Hver prøve ble testet i duplikat ved tre konsentrasjoner.

Ved 2500 kopier/reaksjon ga plasmid DNA-prøvene 57,4 % (675/1176) positive resultater. Ved 5000 kopier/reaksjon ga plasmid DNA-prøvene 97,2 % (1143/1176) positive resultater. Ved 10 000 kopier/reaksjon ga plasmid DNA-prøvene 100,0 % (1176/1176) positive resultater (se tabell 15).

Tabell 15: Sammendrag av positive og negative verdier for hver prøvebetingelse som ble testet.

| | Mål | N | HPV-positive n (%) | HPV-negative n (%) |
|--------|--------|----|-----------------------|-----------------------|
| HPV 16 | 2500 | 84 | 82 (98 %) | 2 (2 %) |
| | 5000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| | 10 000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| HPV 18 | 2500 | 84 | 64 (76 %) | 20 (24 %) |
| | 5000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| | 10 000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| HPV 31 | 2500 | 84 | 58 (69 %) | 26 (31 %) |
| | 5000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| | 10 000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| HPV 33 | 2500 | 84 | 13 (15 %) | 71 (84 %) |
| | 5000 | 84 | 81 (96 %) | 3 (4 %) |
| | 10 000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| HPV 35 | 2500 | 84 | 1 (1 %) | 83 (99 %) |
| | 5000 | 84 | 60 (71 %) | 24 (29 %) |
| | 10 000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| HPV 39 | 2500 | 84 | 52 (62 %) | 32 (38 %) |
| | 5000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| | 10 000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| HPV 45 | 2500 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| | 5000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| | 10 000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| HPV 51 | 2500 | 84 | 77 (92 %) | 7 (8 %) |
| | 5000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| | 10 000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| HPV 52 | 2500 | 84 | 21 (25 %) | 63 (75 %) |
| | 5000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| | 10 000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| HPV 56 | 2500 | 84 | 64 (76 %) | 20 (24 %) |
| | 5000 | 84 | 83 (99 %) | 1 (1 %) |
| | 10 000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| HPV 58 | 2500 | 84 | 60 (71 %) | 24 (29 %) |
| | 5000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| | 10 000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| HPV 59 | 2500 | 84 | 16 (19 %) | 68 (81 %) |
| | 5000 | 84 | 79 (94 %) | 5 (6 %) |
| | 10 000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| HPV 66 | 2500 | 84 | 40 (48 %) | 44 (52 %) |
| | 5000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| | 10 000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| HPV 68 | 2500 | 84 | 43 (51 %) | 41 (49 %) |
| | 5000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| | 10 000 | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |

| | Mål | N | HPV-positive n (%) | HPV-negative n (%) |
|--------------------------|-----------------------------|---------|-----------------------|-----------------------|
| Ekstraherte celler/mL | 2500 SiHa / 97 500 Jurkat | 84 | 0 (0 %) | 84 (100 %) |
| | SiHa/Jurkat | | | |
| | 5000 SiHa / 95 000 Jurkat | 84 | 15 (18 %) | 69 (82 %) |
| | 20 000 SiHa / 80 000 Jurkat | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| | HeLa/Jurkat | | | |
| | 1250 HeLa / 98 750 Jurkat | 84 | 65 (77 %) | 19 (23 %) |
| | 2500 HeLa / 97 500 Jurkat | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| | 10 000 HeLa / 90 000 Jurkat | 84 | 84 (100 %) | 0 (0 %) |
| | Jurkat | | | |
| | 10 000 | 84 | 2 (2 %) | 82 (98 %) |
| 20 000 | 84 | 0 (0 %) | 84 (100 %) | |
| 100 000 | 84 | 0 (0 %) | 84 (100 %) | |

Resultatet av Cervista HPV HR-testen

Resultatet av Cervista HPV HR-testen på prøver som er innsamlet i SurePath-konservingsvæske i forhold til prøver som er innsamlet i PreservCyt-løsning:

Totalt 418 pasienter deltok i en co-collection-studie for å få parede livmorhalsprøver innsamlet i SurePath-konservingsvæske og PreservCyt-løsning fra hver pasient. Hvert prøvepar ble testet med Cervista HPV HR-testen. Det ble observert et samlet prosentamsvar på 92 % for resultatene som ble oppnådd for prøver innsamlet i SurePath-konservingsvæsken sammenlignet med resultatene som ble oppnådd for prøver innsamlet i PreservCyt-løsningen.

Tabell 16: Oppsummering av Cervista HPV HR-resultater fra livmorhalsprøver innsamlet i SurePath-konservingsvæske og PreservCyt-løsning

| | Resultater for SurePath- prøve | Resultater for PreservCyt- prøve |
|---------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Totalt | 418 | 418 |
| % positive | 29,4% | 29,2% |
| % negative | 69,9% | 70,6% |
| % intermediær | 0,7% | 0,2% |

FEILSØKING MANUELL TESTPROSEDYRE FOR CERVISTA HPV HR

| Problem | Potensiell årsak | Mulig løsning |
|---|--|--|
| Utilstrekkelig tillaget volum for reaksjonsblandinger. | Antall prøver oppgitt i «Assay Selection»-programvarefliken er mindre enn prøvene som er tilført platen. | Beregn på nytt det nødvendige antallet reaksjonsblandinger for å fullføre hele platen. Opprett programvareutskrift på nytt ved å bruke korrekt antall prøver. |
| | For mye reaksjonsblandevolum tilført 96-brønnmikroplaten. | Verifiser at de korrekte reaksjonsblandevolumene ble tilført til hver brønn. Verifiser at kalibreringsinformasjonen på utstyret er gyldig. |
| No Target Control viser følgende resultater: <ul style="list-style-type: none"> • Øk forsterkningen for skanning 1 • Øk forsterkningen for skanning 2 • Øk forsterkningen for begge skanninger | Forsterkningsinnstillingen på fluorescensmikroplateleseren er for lav og gjør at rå-fluorescenssignalverdiene faller under minimumskravet. | Øk forsterkningsinnstillingene på fluorometeret for de tildelte skanningene, slik at No Target Control gir et minimumsignal på 600 RFU, og avles platen igjen. |
| Feil oppstår under dataimport: «Kontroller forsterkningsinnstillinger for FAM & Red og avles hele platen igjen. (Delvise plateavlesninger er ikke tillatt).» «Kontroller forsterkningsinnstillinger for FAM og avles hele platen igjen. (Delvise plateavlesninger er ikke tillatt).» «Kontroller forsterkningsinnstillinger for Red og avles hele platen igjen. (Delvise plateavlesninger er ikke tillatt).» | Fluorometerutfall | Se problemløsningsveiledning i Invader Call Reporter-programvarebruksanvisningen for fluorometerutfall som kan avhjelpe denne feilen. |
| | Inkubasjonsperioden var lengre enn den spesifikke tiden som ble anbefalt. | Bekreft at inkubasjonen ble utført i den spesifiserte tiden og ved den spesifiserte temperaturen. |

| Problem | Potensiell årsak | Mulig løsning |
|---|---|---|
| No Target Control viser følgende resultater: Høy CV-% (HPV NTC) Høy CV-% (gDNA NTC) | Utilstrekkelig eller inkonsistent blanding av reagenser. | <ul style="list-style-type: none"> • Vær sikker på at alle prøver, reagenser og reaksjonsblandinger blandes grundig. • Ved tilføringen av reaksjonsblandinger i hver brønn, plasser tupper i bunnen av hver brønn (under mineralolje) og pipetter langsomt opp og ned 3-4 ganger. |
| | Feil forbereding av reaksjonsblandinger. | |
| | Inkonsistent tilføring av No Target Control eller reaksjonsblanding på mikroplaten. | <ul style="list-style-type: none"> • Verifiser at de korrekte reagensvolumene ble tilført i hver brønn. • Verifiser at kalibreringsinformasjonen på utstyret er gyldig. • Inspiser visuelt plate for konsistente volumer mellom brønner. |
| | Antatt forurensning under prøvetilføring eller reaksjonsblandingsforbereding | <ul style="list-style-type: none"> • Bruk nukleasefrie aerosolbarrieretupper og sterile rør ved tillaging av reaksjonsblandningene. • Bruk hansker ved oppsetting av testen. • Påse at pipettetuppene kun berører løsningen som skal dispenseres. • Berør ikke pipettetupper med hendene. • Rengjør laboratorieflater ved å bruke passende materialer. |
| | Prøvefordampning | Verifiser at mineralolje tilføres hver brønn. |
| | Kuler i reaksjonsplatebrønnene | Hvis mulig, spinn plater ned før fluorescensskanning. |
| | Forberedte reaksjonsblandinger ble ikke brukt innen den anbefalte tidsperioden | Bruk reaksjonsblandinger innen 30 minutter etter forbereding. |

| Problem | Potensiell årsak | Mulig løsning | |
|---|---|---|--|
| Kontroll(er) viser «Ugyldig kontroll»-resultat | Utilstrekkelig eller inkonsistent blanding av kontroller | <ul style="list-style-type: none"> • Påse at alle kontrollene og reagensene blandes grundig og konsistent. • Ved tilføringen av reaksjonsblandinger i hver brønn, plasser tupper i bunnen av hver brønn (under mineralolje) og pipetter langsomt opp og ned 3-4 ganger. | |
| | Inkonsistent tilføring av reaksjonsblanding | <ul style="list-style-type: none"> • Påse at all væske er ute av pipettetuppen under tilføring. • Verifiser at den korrekte kontrollen ble tilført i hver brønn. | |
| | Utilstrekkelig eller inkonsistent tilføring av kontroll | <ul style="list-style-type: none"> • Verifiser at det korrekte kontrollvolumet ble tilført i hver brønn. • Verifiser kalibreringsinformasjonen på utstyret. • Inspiser visuelt plate for konsistente volumer mellom brønner. | |
| | Korrekt kontroll(er) ble ikke tilført platen eller ble ikke tilført den korrekte plateposisjonen. | Verifiser at de korrekte kontrollene ble tilført de korrekte plateposisjonene. | |
| | Inkubasjonsperioden var kortere eller lengre enn den spesifikke tiden som ble anbefalt. | Bekreft at inkubasjonen ble utført i den spesifiserte tiden og ved den spesifiserte temperaturen. | |
| | Antatt forurensning under prøvetilføring. | | Bruk nukleasefrie aerosolbarrieretupper og sterile rør under oppsettingen. |
| | | | Bruk hansker ved oppsetting av testen. |
| | | | Påse at pipettetuppene kun berører løsningen som skal dispenseres. |
| | | | Berør ikke pipettetupper med hendene. |
| | Rengjør laboratorieflater ved å bruke hensiktsmessige materialer. | | Rengjør laboratorieflater ved å bruke hensiktsmessige materialer. |
| | | | |
| Prøvefordampning | | Verifiser at mineralolje tilføres hver brønn. | |
| Feil plateorientering | | Ved skanning av platen må platen orienteres slik av brønn A-1 er i det øvre venstre hjørnet. | |
| Kuler i reaksjonsplatebrønnene | | Hvis mulig, spinn plater ned før fluorescensskanning. | |
| Forberedte reaksjonsblandinger ble ikke brukt innen den anbefalte tidsperioden. | | Bruk reaksjonsblandinger innen 30 minutter etter forberedning. | |

| Problem | Potensiell årsak | Mulig løsning | |
|---|--|--|--|
| Prøve viser «IND: Høy % CV»-resultat. | Utilstrekkelig eller inkonsistent blanding av prøver | <ul style="list-style-type: none"> Vær sikker på at alle prøver og reagenser blandes grundig. Ved tilføringen av reaksjonsblandinger i hver brønn, plasser tupper i bunnen av brønnen (under mineraloljen) og pipetter langsomt opp og ned 3-4 ganger. | |
| | Inkonsistent tilføring av reaksjonsblanding | <ul style="list-style-type: none"> Verifiser at all væske er ute av pipettetuppen under tilføring. Verifiser at den korrekte prøven ble tilført i hver brønn. | |
| | Inkonsistent tilføring av prøve | <ul style="list-style-type: none"> Verifiser at det korrekte prøvevolumet ble tilført i hver brønn. Verifiser at kalibreringsinformasjonen på utstyret er gyldig. Inspiser visuelt platen for konsistente volumer mellom brønner. | |
| | Antatt forurensning under prøvetilføring. | | Bruk nukleasefrie aerosolbarrieretupper og sterile rør under oppsettingen. |
| | | | Bruk hansker ved oppsetting av testen. |
| | | | Påse at pipettetuppene kun berører løsningen som skal dispensereres. |
| | | | Berør ikke pipettetupper med hendene. |
| | | Rengjør laboratorieflater ved å bruke hensiktsmessige materialer. | |
| Prøvefordampning | Verifiser at mineralolje tilføres hver brønn. | | |
| Kuler i reaksjonsbrønnene | Hvis mulig, spinn plater ned før fluorescensskanning. | | |
| Forberedte reaksjonsblandinger ble ikke brukt innen den anbefalte tidsperioden. | Bruk reaksjonsblandinger innen 30 minutter etter forberedning. | | |
| Prøve viser «IND: Lav gDNA»-resultat. | Utilstrekkelig antall celler i prøve. | <ul style="list-style-type: none"> Bland prøven og gjenta DNA-ekstrahering. Verifiser at det korrekte prøvevolumet ble tilført i hver brønn. Verifiser at korrekt prosedyre ble fulgt for DNA-ekstrahering. | |
| | Antatt feil under DNA-ekstrahering. | | |
| | Utilstrekkelig mengde med DNA ble brukt i analysen. | | |
| | DNA-prøveinhibisjon | Gjenta DNA-ekstrahering fra prøven. | |
| | | Se bruksinstruksjoner, avsnittet for effekt karakteristikk (forstyrrende substanser). | |
| DNA-prøven(e) har muligens ikke blitt fullstendig denaturert. | Verifiser at prøvene ble denaturert ved den korrekte temperaturen og i et korrekt tidsrom. | | |
| Prøve viser «IND: Lav HPV FOZ»-resultat. | Antatt feil under DNA-ekstrahering | <ul style="list-style-type: none"> Gjenta DNA-ekstrahering fra prøven. Verifiser at korrekt prosedyre ble fulgt for DNA-ekstrahering. Se bruksinstruksjoner, avsnittet for effekt karakteristikk (forstyrrende substanser). | |
| | DNA-prøveinhibisjon | | |

| Problem | Potensiell årsak | Mulig løsning |
|---|--|---|
| Utilstrekkelig DNA-prøvevolum. | Utilstrekkelig utvasket volum under DNA-ekstrahering | Gjenta DNA-ekstrahering fra prøven. |
| | | Verifiser at korrekt prosedyre ble fulgt for DNA-ekstrahering. |
| Høyt antall DNA-prøver med positive FAM FOZ-verdier i alle tre reaksjonsblandinger. | Antatt feil under DNA-ekstrahering | <ul style="list-style-type: none"> • Gjenta DNA-ekstrahering fra prøven. • Verifiser at korrekt prosedyre ble fulgt for DNA-ekstrahering. |
| | Antatt forurensning av DNA-ekstraheringsreagens | |

PROBLEMLØSNING FOR CERVISTA MTA-SYSTEM

Se problemløsningsavsnittet i bruksanvisningen til Cervista MTA (Delenummer: MAN-02378-002) for Cervista MTA-systemer.

LITTERATURFORTEGNELSE

1. National Cancer Institutes nettside: www.cancer.gov (2008).
2. Meijer CJ, Snijders PJ, and Castle PE. 2006. Clinical utility of HPV genotyping. *Gynecol Oncol* 103: 12-17.
3. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ and Solomon D. 2007. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 197(4): 346-55.
4. Sherman ME, Schiffman M, and Cox TJ. 2002. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *Jour Nat Can Inst* 94(2): 102-107.
5. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, and Mody DR. 2004. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the college of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Path Lab Med* 128: 1224-1229.
6. Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287: 2120-2129.
7. Solomon D, Schiffman M, and Tarone R. 2001. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *Jour Nat Can Inst*; 93(4): 293-299.
8. Mayrand MH, E Duarte-Franco, I Rodrigues, SD Walter, J Hanley. 2007. A Ferenczy, S Ratnam, F Coutlée, EL Franco. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 357(16): 1579-1588.
9. Wheeler CM, WC Hunt, M Schiffman, PE Castle. 2006. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-Year risk of cervical cancer. *J Infect Dis* 194: 1291-1299.
10. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki A-B, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Can Jour Clin* 2002; 53: 342-362.
11. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, Hatch K, Noller KL, Roach N, Runowicz C, Saslow D. 2004. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 103: 304-309.
12. Hall JG, Eis PS, Law SM, Reynaldo LP, Prudent JR, Marshall DJ, Allawi HT, Mast AL, Dahlberg JE, Kwiatkowski RW, de Arruda M, Neri BP, and Lyamichev VI. 2000. Sensitive detection of DNA polymorphisms by the serial invasive signal amplification reaction. *PNAS* 97(15): 8272-8277.

Kontaktinformasjon:



Hologic, Inc.
10210 Genetic Center Drive
San Diego, CA 92121 USA

Kundestøtte: +1 844 Hologic (+1 844 465 6442)
customersupport@hologic.com

Teknisk support: +1 888 484 4747
molecularsupport@hologic.com

Du finner flere kontaktopplysninger på www.hologic.com.

**Autorisert representant for EU:**

Hologic Ltd.
 Heron House Oaks Business Park
 Crewe Road
 Wythenshawe, Manchester
 M23 9HZ, UK
 Tel: +44 (0)161 946 2206
 Fax: +44 (0)161 602 0995
 Email: AuthorisedRepresentativeEurope@hologic.com

MERKNAD TIL MOTTAKER OM BEGRENSET LISENS

Mottak av dette produktet fra Hologic, eller fra dets autoriserte distributør, inkluderer en begrenset, ikke-eksklusiv, ikke-overførbar lisens i henhold til visse åndsverkrettinger som innehas av Hologic. Denne lisensen er kun for det formål å bruke produktet til de metodene det var tiltenkt. Denne begrensede lisensen omfatter ikke en lisens for å bruke produktet til nye produkter eller utvikling, produktfremstilling, reverse-engineering, forbedringer i produktets teknologi eller annet kommersielt formål. Kunden har ikke autorisasjon til å overføre dette produktet til noen tredjepart for noe formål uten uttrykkelig skriftlig godkjenning fra Hologic. Unntatt som uttrykkelig angitt i denne paragrafen, innrømmes ingen annen lisens uttrykkelig, indirekte eller ved innsigelsesavskjæring.

For informasjon vedrørende muligheten for tilleggslisenser for å praktisere de patenterte metodologiene, kontakt:

Legal Department, Hologic, Inc., 250 Campus Drive, Marlborough, MA, 01752, (508) 263-2900.

Dette produktet kan være dekket av ett eller flere patenter i USA, som kan identifiseres på www.hologic.com/patents.

BEGRENSET PRODUKTGARANTI

GARANTIER. Utstyr, forsyninger og programvare er garantert overfor den opprinnelige kunden å yte i det vesentlige i samsvar med publiserte produktspesifikasjoner i ett (1) år fra installasjonsdato (hvis relevant) eller fra leveringsdato, avhengig av hva som inntreffer først. Ettersalgalternativer og -tilbehør garanteres i seks (6) måneder, og røntgenrør garanteres på et lineært proporsjonalt grunnlag som angitt i gjeldende produktspesifikasjon («Garantiperiode»). Reservedeler garanteres for resten av garantiperioden eller nitti (90) dager fra levering, avhengig av hva som er lengst. Forbruksmaterieell garanteres å samsvare med de publiserte spesifikasjonene i en periode som slutter på utløpsdatoen som er angitt på de respektive pakkene. Service garanteres utført på en fagmessig måte. Hologic garanterer ikke at bruk av produktene vil være avbruddsfri eller feilfri, eller at produktene vil fungere med tredjeparts produkter som ikke er autorisert av Hologic. HOLOGICS HELE GARANTIANSVAR ER UTTRYKkelig BEGRENSET TIL REPARASJON ELLER ERSTATNING (ETTER HOLOGICS VALG OG I DEN FORM PRODUKTET OPPRINNELIG BLE SENDT) AV PRODUKTET ELLER KORRIGERING AV TJENESTEN I HENHOLD TIL ETHVERT KRAV, ELLER, ETTER HOLOGICS EGET SKJØNN, TILBAKEBETALING TIL ELLER KREDITERING AV KUNDEN, ET BELØP SOM TILSVARER HOLOGICS PRIS, AVGIFT ELLER GEBYR FOR DETTE. DE NEVNT GARANTIENE ER I STEDET FOR OG UTELUKKER ALLE ANDRE GARANTIER SOM IKKE ER UTTRYKkelig NEVNT HER, ENTEN DIREKTE ELLER INDIREKTE I HENHOLD TIL LOVEN ELLER PÅ ANNEN MÅTE, INKLUDERT, MEN IKKE BEGRENSET TIL, ENHVER UNDERFORSTÅTT GARANTI FOR SALGBARHET ELLER EGNETHET FOR ET SPESIELT FORMÅL. SLIK BEGRENSET GARANTI GIS KUN TIL DEN ORIGINAL KUNDEN OG ER IKKE GITT TIL, OG KAN HELLER IKKE BRUKES AV, NOEN TREDJEPART INKLUDERT, UTEN BEGRENSNING, KUNDER AV KUNDEN. DENNE GARANTIEN GJELDER IKKE VED OVERFØRING AV PRODUKTET AV KUNDEN TIL NOEN ENHET SOM HAR MINDRE ENN FEMTI (50) PROSENT EIERSKAP I PRODUKTET. NOEN LAND TILLATER IKKE UNNTAK FRA UNDERFORSTÅTTE GARANTIER, DERFOR KAN DET HENDE AT UNNTAKENE OVER IKKE GJELDER FOR DEG. DU KAN OGSÅ HA ANDRE RETTIGHETER SOM VARIERER FRA LAND TIL LAND. Disse garantiene gjelder ikke for noe produkt som er: (a) reparert, flyttet eller endret av andre enn servicepersonell autorisert av Hologic, (b) utsatt for fysisk (inkludert varmerelatert eller elektrisk) misbruk, belastning eller feil bruk, (c) oppbevart, vedlikeholdt eller betjent på enhver måte som måtte være i strid med gjeldende Hologic-spesifikasjoner eller -instruksjoner, eller (d) angitt som levert i henhold til en garanti som ikke er fra Hologic eller på grunnlag av en forhåndsutgivelse eller «as-is».

GARANTIKRAV OG RETTSMIDLER. Ved eventuelle garantikrav vil Hologic erstatte med nytt eller reparert utstyr alle utstyrets deler, komponenter eller forbruksmaterieell som utgjør et garantibrudd, og vil bestrebe seg på raskt å reparere eller oppnå en løsning på eventuelle programvarefeil eller bugs som hindrer drift i vesentlig overensstemmelse med funksjonsspesifikasjonene. Alternativt kan Hologic velge å erstatte eller kreditere kunden et beløp som er lik kjøpsprisen til det defekte utstyret, komponenten, programvaren, forbruksmaterieellet eller tjenesten. Enheter som er erstattet, blir Hologics eiendom. Alle krav skal innledes ved å kontakte Hologic innenfor den gjeldende garantiperioden og tretti (30) dager etter at man har oppdaget bruddet eller avviket. Hologic må gis rimelig tilgang og en mulighet til å inspisere alt tilhørende materiale. Hvis Hologic og kunden ikke kommer til enighet om å avgjøre eventuelle krav og kunden ikke har meddelt Hologic dette innen ett (1) år etter at kravet oppstår, skal kunden ikke kunne iverksette rettslige tiltak etter dette. Disse rettsmidlene skal omfatte Hologics hele ansvar og kundens eksklusive kompensasjon for brudd på garantien og er i stedet for eventuelle andre rettsmidler eller eiendeler.

ANSVARSBEGRENSNING. HOLOGIC SKAL IKKE VÆRE ANSVARLIG FOR SÆRSKILTE, TILFELDIGE, STRAFFEERSTATNINGSMESSIGE ELLER INDIREKTE TAP, SKADER ELLER UTGIFTER (DERIBLANT, MEN IKKE BEGRENSET TIL, TAP AV FORTJENESTE, DATA ELLER NOE BRUK), DIREKTE ELLER INDIREKTE SOM FØLGE AV SALG, HÅNDTERING, SERVICE ELLER BRUK AV DET BESTILTE ELLER LEVERTE PRODUKTET, ELLER AV HVILKEN SOM HELST ÅRSÅK I FORBINDELSE MED DETTE MED MINDRE DETTE ER UTTRYKKELEG AVTALT SKRIFTLIG MELLOM PARTENE. MED UNNTAK AV PERSONSKADE OG DØD SOM FØLGE AV HOLOGICS UAKTSOMHET ELLER TILSIKTEDE FEILAKTIGE HANDLINGER ELLER UNNLATELSER, SKAL IKKE HOLOGIC HOLDES ANSVARLIG PÅ NOEN SOM HELST MÅTE UNDER NOEN JURIDISK TEORI ELLER AV NOEN ANNEN ÅRSÅK, ENTEN DETTE ER BASERT PÅ GARANTI, KONTRAKT, TORT, UAKTSOMHET ELLER ANNET, SELV OM MAN ER BLITT GJORT OPPMERKSOM PÅ MULIGHETEN FOR DETTE, FOR ET BELØP SOM OVERSTIGER PRISEN, AVGIFTEN ELLER GEBYRET SOM HOLOGIC MOTTOK FOR DETTE.

Hologic, Cervista, Cleavase, Invader, Invader Call Reporter, PreservCyt og ThinPrep er varemerker og/eller registrerte varemerker som tilhører Hologic, Inc. og/eller dets datterselskaper i USA og/eller andre land.

Alle andre varemerker som kan finnes i dette pakningsvedlegget, eies av sine respektive eiere.

Noen komponenter for nukleinsyreanalyser, slik som spesifikke metoder og sammensetninger for å håndtere eller visualisere nukleinsyre for analyse, kan være dekket av en eller flere patenter eid av andre parter. På samme måte kan nukleinsyrer som inneholder spesifikke nukleotidesequenser, være patenterte. Produksjon, bruk eller salg av slike komponenter eller nukleinsyrer kan kreve en eller flere lisenser. Intet i dette dokumentet skal kunne utlegges som en autorisasjon eller implisitt lisens til å lage, bruke eller selge noen slike dekkede komponenter eller nukleinsyrer under slike patenter.

©2011-2016 Hologic, Inc. Med enerett.
Delenummer 15-3053-1801, Revisjon 106