

GeneXpert.  
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert<sup>®</sup> HPV

**REF** GXHPV-CE-10

Návod k použití

**IVD** CE



Zdravotnický prostředek pro diagnostiku  
*In Vitro*

**301-2585-CS, Rev. G**  
**Duben 2023**

## **Prohlášení o ochranných známkách, patentech a autorských právech**

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

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

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

**© 2014-2023 Cepheid.**

Cepheid<sup>®</sup>, logo Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> a Xpert<sup>®</sup> jsou ochranné známky společnosti Cepheid registrované v USA a dalších zemích.

Všechny ostatní ochranné známky jsou majetkem jejich příslušných vlastníků.

NÁKUPEM TOHOTO PRODUKTU SE NA KUPUJÍCÍHO PŘEVÁDÍ NEPŘEVODITELNÉ PRÁVO PRODUKT POUŽÍVAT V SOULADU S TÍMTO NÁVODEM K POUŽITÍ. NEPŘEVÁDÍ SE ŽÁDNÁ DALŠÍ PRÁVA, A TO VÝSLOVNĚ, NEPŘÍMO ANI PODLE ZÁSADY ESTOPPEL. DÁLE SE S PRODEJEM TOHOTO PRODUKTU NEPŘEVÁDÍ ŽÁDNÁ PRÁVA NA OPAKOVANÝ PRODEJ.

**© 2014-2023 Cepheid.**

# Xpert<sup>®</sup> HPV

---

Pouze pro diagnostické použití *in vitro*.

## 1 Vlastnický název

Xpert<sup>®</sup> HPV

## 2 Běžný nebo obvyklý název

Test Xpert HPV

## 3 Určené použití

Test Xpert HPV je kvalitativní test *in vitro* pro detekci regionu E6/E7 virového DNA genomu z vysoce rizikového lidského papillomaviru (HPV) ve vzorcích pacientů. Test provádí multiplexovou amplifikaci cílové DNA pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) 14 vysoce rizikových typů HPV v reálném čase v jediné analýze. Test Xpert HPV specificky identifikuje typy HPV 16 a HPV 18/45 ve dvou různých detekčních kanálech a ohlašuje 11 dalších vysoce rizikových typů (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68) ve sloučeném výsledku. Vzorky jsou omezeny na buňky děložního krčku odebrané do roztoku PreservCyt<sup>®</sup> (Hologic Corp.). Pro použití s testem Xpert HPV byly rovněž validovány vzorky děložního krčku odebrané do roztoku PreservCyt, které byly předem ošetřeny ledovou kyselinou octovou (GAA) kvůli lýze přebytečných červených krvinek pro cytologické vyšetření.

Indikace testu Xpert HPV:

- Test Xpert HPV lze použít se vzorky výtěru z děložního čípku ke zhodnocení přítomnosti či nepřítomnosti vysoce rizikových typů HPV. Tyto informace společně s lékařským vyhodnocením pacientovi anamnézy, dalšími rizikovými faktory a odbornými směrnicemi lze použít k řízení léčby pacientů.
- Test Xpert HPV lze použít se vzorky výtěru z děložního čípku ke zhodnocení přítomnosti či nepřítomnosti genotypů HPV 16 a 18/45. Tyto informace společně s lékařským vyhodnocením pacientovi anamnézy, dalšími rizikovými faktory a odbornými směrnicemi lze použít k řízení léčby pacientů.

## 4 Souhrn a vysvětlení

Perzistentní infekce vysoce rizikovými HPV je hlavní příčinou rakoviny děložního krčku a je prekurzorem cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN). Přítomnost HPV byla spojena s více než 99 % rakovin děložního krčku po celém světě.<sup>1</sup> HPV je malý neobalený dvouvláknový DNA virus s genomem tvořeným přibližně 8 000 nukleotidy. Existuje více než 150 různých typů HPV a přibližně 40 typů HPV, které mohou infikovat lidskou anogenitální sliznici.<sup>2</sup> Pouze podskupina přibližně 14 těchto typů se však považuje za vysoce rizikovou pro vznik rakoviny děložního krčku a jejích prekurzorových lézí. Nedávné objevy naznačují, že typově specifické screeningové testy a protokoly založené na DNA vysoce rizikových HPV by se měly zaměřovat na typy HPV 16, 18 a 45.<sup>3</sup> Z globálního měřítka byly typy HPV 16, 18 a 45 nalezeny v 75 % všech dlaždicových karcinomů a bylo zjištěno, že jsou spojeny s přibližně 80 % všech invazivních rakovin děložního krčku.<sup>4,5</sup>

---

**Poznámka** V této publikaci „HPV“ nebo „HR HPV“ znamená „vysoce rizikový HPV“, pokud není uvedeno jinak.

---

## 5 Princip postupu

Test Xpert HPV je automatizovaný test pro kvalitativní detekci a diferenciaci DNA HPV. Test se provádí na přístrojových systémech Cepheid GeneXpert.

Přístrojové systémy GeneXpert automatizují a integrují zpracování vzorku, lýzu buněk, purifikaci, amplifikaci nukleových kyselin a detekci cílových sekvencí v klinických vzorcích pomocí PCR v reálném čase. Systémy sestávají z přístroje, osobního počítače a předem načteného softwaru pro zpracování testů a zobrazení výsledků. Systémy vyžadují použití jednorázových kazet GeneXpert, které obsahují reagentie PCR, přechovávají vzorek a provádějí zpracování PCR. Protože kazety jsou uzavřené a soběstačné, minimalizuje se tak zkřížená kontaminace mezi vzorky. Úplný popis systémů naleznete v příslušné *Příručce obsluhy pro systém GeneXpert Dx (GeneXpert Dx Operator Manual)* nebo *Příručce obsluhy pro systém GeneXpert Infinity (GeneXpert Infinity Operator Manual)*.

Test Xpert HPV obsahuje reagentie pro detekci vysoce rizikového HPV. Test Xpert HPV je navržený na použití se vzorky děložního krčku odebranými do roztoku PreservCyt buď pomocí prostředku podobnému štětečku, nebo kombinací endocervikálního kartáčku/špachtle. Rovněž lze použít vzorky děložního krčku předem ošetřené určitými metodami používajícími ledovou kyselinou octovou (GAA). Vzorky děložního krčku odebrané do roztoku PreservCyt byly validovány pro použití s testem Xpert HPV. Při odběru vzorků děložního krčku se řiďte pokyny od výrobce.

Kazeta obsahuje také kontrolu adekvátnosti vzorků (Sample Adequacy Control, SAC) a kontrolní systém sondy (Probe Check Control, PCC). Reagentie SAC detekují přítomnost jediné kopie lidského genu a monitorují, zda vzorek obsahuje dostatečné množství lidských buněk, aby mohlo být provedeno kvalitativní zhodnocení stavu HPV. PCC ověřuje rehydrataci reagentie, plnění PCR zkumavky v kazetě, neporušenost sondy a stabilitu barviva.

Kanály obsahují primery a sondy pro detekci následujících specifických genotypů nebo sloučených výsledků: „SAC; primární“ pro kontrolu adekvátnosti vzorku, „HPV 16; primární“ pro HPV 16, „HPV 18\_45; primární“ pro sloučený výsledek HPV 18/45, „P3; primární“ pro sloučený výsledek jakéhokoliv z typů HPV 31, 33, 35 52 nebo 58, „P4; primární“ pro sloučený výsledek některého z typů HPV 51 nebo 59 a „P5; primární“ pro sloučený výsledek jakéhokoliv z typů HPV 39, 56, 66 nebo 68. Příklad legendy testu uvádí Obrázek 5.

## 6 Reagentie a přístroje

### 6.1 Dodané materiály

Souprava Xpert HPV (GXHPV-CE-10) obsahuje dostatečné množství reagentií pro zpracování 10 vzorků pro kontrolu kvality a/nebo vzorků.

Obsah soupravy:

<b>Kazety Xpert HPV s integrovanými reakčními zkumavkami</b>	<b>10</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perličky 1 a 2 (sušené mrazem)</li> <li>• Pufrovací reagentie</li> </ul>	1 od každé v každé kazetě 2,0 ml v každé kazetě
<b>Přenosové pipety (1 ml)</b>	<b>10</b>
<b>CD</b>	<b>1</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soubory definice analýzy (ADF)</li> <li>• Pokyny k importu souboru ADF do softwaru GeneXpert</li> <li>• Návod k použití (příbalová informace)</li> </ul>	

**Poznámka** Bezpečnostní listy (SDS) jsou k dispozici na adrese [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) nebo [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) na kartě **PODPORA (SUPPORT)**.

**Poznámka** Hovězí sérový albumin (BSA) v perličkách v tomto produktu byl vyroben výhradně z hovězí plazmy pocházející ze Spojených států amerických. Zvířata nebyla krmena bílkovinami pocházejícími z přežvýkavců či jiných zvířat; zvířata prošla testy ante-mortem i post-mortem. V průběhu zpracování nedocházelo k žádnému směšování materiálů s jinými zvířecími materiály.

## 6.2 Skladování a manipulace

- Kazety a reagensie Xpert HPV skladujte při teplotě 2–28 °C.
- Kazetu neotevírejte, pokud nejste připraveni testovat. Kazetu použijte do 30 minut od otevření víka kazety.
- Nepoužívejte reagensie nebo kazety s prošlým datem expirace.
- Nepoužívejte kazetu, která vytekla.

## 6.3 Požadované materiály, které nejsou součástí dodávky

- Vzorky děložního krčku odebrané do roztoku PreservCyt buď pomocí prostředku podobnému štětečku, nebo kombinací endocervikálního kartáčku/špachtle
- Přístroj GeneXpert Dx System nebo GeneXpert Infinity System (katalogová čísla se liší podle konfigurace): přístroj GeneXpert, počítač, čtečka čárových kódů a příručka obsluhy.
  - Systém GeneXpert Dx: software verze 4.3 nebo vyšší.
  - Systémy GeneXpert Infinity-80 a Infinity-48: software Xpertise verze 6.1 nebo vyšší.
- Příslušná příručka obsluhy přístrojového systému GeneXpert
- Tiskárna (pokud požadujete tiskárnu, kontaktujte technickou podporu společnosti Cepheid a sjednejte si nákup doporučené tiskárny)

## 7 Varování a bezpečnostní upozornění

### 7.1 Obecně

- Pouze pro diagnostické použití *in vitro*.
- V klinických vzorcích se mohou nacházet patogenní mikroorganismy, včetně virů hepatitidy a viru lidské imunodeficiency (HIV). Se všemi biologickými vzorky, včetně použitých kazet, zacházejte jako s potenciálně schopnými přenosu infekčních agens. Protože často není možné vědět, které vzorky mohou být infekční, se všemi biologickými vzorky je třeba zacházet se standardními bezpečnostními opatřeními. Pokyny pro manipulaci se vzorky jsou k dispozici od center pro kontrolu a prevenci onemocnění v USA (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) a od Institutu pro klinické a laboratorní standardy (Clinical and Laboratory Standards Institute).<sup>6,7</sup>
- Při práci s chemikáliemi a manipulaci s biologickými vzorky dodržujte bezpečnostní postupy vašeho zdravotnického zařízení.
- Biologické vzorky, přenosové prostředky a použité kazety je nutné považovat za schopné přenosu infekčních agens a vyžadující standardní bezpečnostní opatření. Při správné likvidaci použitých kazet a nepoužitých reagensů dodržujte postupy vašeho zdravotnického zařízení pro ekologickou likvidaci odpadu. Tyto materiály mohou vykazovat charakteristiky chemického nebo nebezpečného odpadu vyžadujícího dodržování specifických národních nebo regionálních postupů pro likvidaci. Pokud národní nebo regionální předpisy neobsahují jasné pokyny ke správné likvidaci, biologické vzorky a použité kazety je třeba likvidovat podle pokynů Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) k manipulaci se zdravotnickým odpadem a k jeho likvidaci.
- Mezi manipulací se vzorky pacientů se doporučuje dodržovat správnou laboratorní praxi a měnit si rukavice, aby se zabránilo kontaminaci vzorků.

### 7.2 Odběr, přeprava a skladování vzorků

#### • Odběr vzorků

Vzorky děložního krčku odebrané do roztoku PreservCyt byly validovány pro použití s testem Xpert HPV. Při odběru vzorků děložního krčku se řiďte pokyny od výrobce.

#### • Přeprava vzorků

Vzorky děložního krčku odebrané do roztoku PreservCyt mohou být přepravovány při teplotě 2–30 °C. Přeprava vzorků HPV musí splňovat předpisy země a federální, státní a místní předpisy pro přepravu etiologických agens.<sup>8</sup>

#### • Skladování vzorků

Vzorky děložního krčku odebrané do roztoku PreservCyt mohou být skladovány při teplotě 2–30 °C po dobu až šesti měsíců od data odběru.

## 7.3 Test/reagencie

- Nenahrazujte reagencie testu Xpert HPV jinými reagenty.
- Neotevírejte víko kazety testu Xpert HPV, dokud nejste připraveni přidat vzorek během testování.
- Nepoužívejte kazetu, která po vyjmutí z obalu upadla.
- Kazetou netřepte. Třesení nebo upuštění kazety po jejím otevření může způsobit neplatné výsledky.
- Štítek s ID vzorku neumísťujte na víko kazety ani na štítek s čárovým kódem.
- Nepoužívejte kazetu s poškozenou reakční zkumavkou.
- Každá jednorázová kazeta Xpert HPV se používá ke zpracování jednoho testu. Zpracované kazety nepoužívejte opakovaně.
- Nepoužívejte kazety, které byly převrženy po přidání vzorku.
- Noste čistý laboratorní plášť a rukavice. Mezi zpracováními každého vzorku si vyměňte rukavice.
- Pokud dojde ke kontaminaci pracovní plochy nebo zařízení vzorky nebo kontrolami, důkladně očistěte kontaminovanou oblast chlorovým roztokem bělicího prostředku pro domácnost zředěným na koncentraci 1:10 a poté roztokem 70% etanolu nebo 70% isopropanolu. Dříve, než budete pokračovat, otřete pracovní povrchy zcela dosucha.

## 8 Chemická nebezpečí<sup>9,10</sup>

Prísady nejsou považovány za nebezpečné podle směrnic EU pro klasifikaci a označování látek či směsí nebo dle globálního harmonizovaného systému pro klasifikaci a označování látek nebo směsí.

## 9 Postup

Než začnete s těmito postupy, ujistěte se, že přístroj GeneXpert používá software GeneXpert Dx verze 4.3 nebo vyšší nebo software Xpertise verze 6.1 nebo vyšší.

---

**Důležité** Spust'te test do 30 minut od otevření víka kazety.

---

### 9.1 Příprava kazety

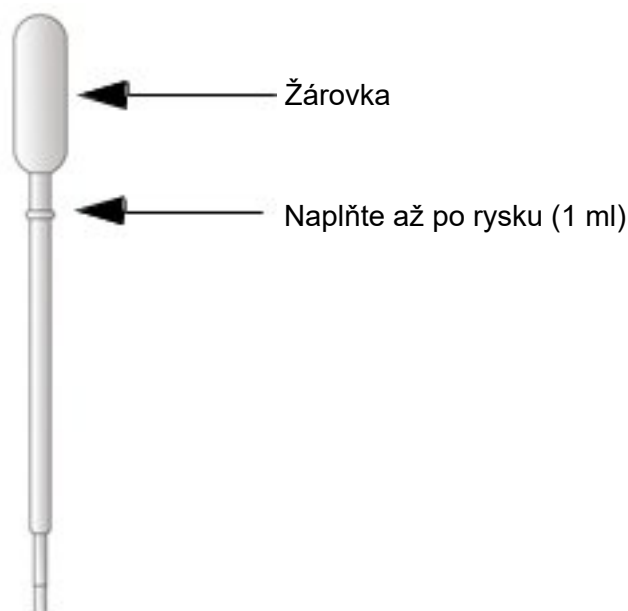
Jak přidat vzorek do kazety Xpert HPV:

1. Opatřete si následující položky:
  - Kazeta Xpert HPV.
  - Přenosová pipeta (je součástí dodávky). Ryska na pipetě značí plnicí objem 1 ml.
  - Vhodně odebraný a označený testovaný vzorek.
2. Zkontrolujte, zda kazeta testu není poškozená. Poškozené kazety nepoužívejte.
3. Otevřete víko kazety.
4. Promíchejte vzorek jemným 8 až 10krát zopakovaným převrácením lahvičky se vzorkem nebo ho krátce nepřerušovaně zvertexujte na vortexové míchačce při poloviční rychlosti po dobu 5 sekund.
5. Rozbalte přenosovou pipetu.
6. Otevřete víko lahvičky se vzorkem, stlačte nádobku pipety, vložte pipetu do lahvičky a pusťte nádobku tak, aby se přenosová pipeta naplnila po rysku značící 1 ml. Viz Obrázek 1. Pipeta musí být naplněná a nesmí v ní být vzduchové bublinky.

---

**Důležité** Nepřidávejte do kazety nadměrné množství hlenu.

---



Obrázek 1. Přenosová pipeta a značka naplnění

7. Vyprázdněte obsah pipety do vzorkové komory kazety. Viz Obrázek 2.



Obrázek 2. Obrázek 2. Kazeta Xpert HPV (pohled shora)

8. Zavřete víko kazety.

## 9.2 Spuštění testu

### Důležité

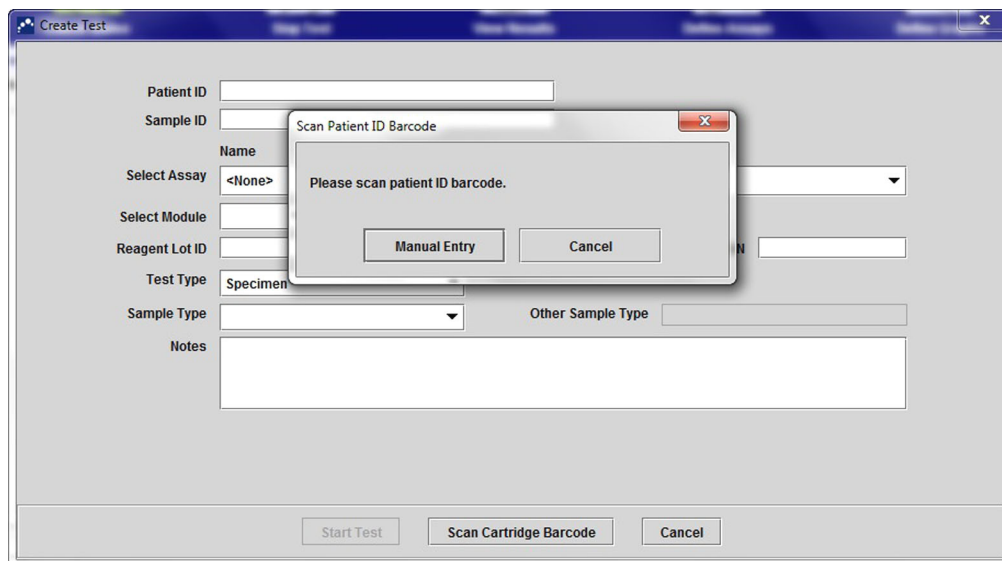
Před spuštěním testu se ujistěte, že do softwaru byly importovány soubory definice analýzy (ADF) pro test Xpert HPV. Tato část uvádí základní kroky zpracování testu. Podrobné pokyny viz Příručka obsluhy systému GeneXpert Dx (GeneXpert Dx System Operator Manual) nebo Příručka obsluhy systému GeneXpert Infinity (GeneXpert Infinity System Operator Manual).

### Poznámka

Postup se může lišit, pokud správce systému změnil výchozí pracovní postup systému.

Tato část uvádí výchozí kroky k obsluze systému GeneXpert. Podrobné pokyny viz *Příručka obsluhy systému GeneXpert Dx (GeneXpert Dx System Operator Manual)* nebo *Příručka obsluhy systému GeneXpert Infinity (GeneXpert Infinity System Operator Manual)*, v závislosti na modelu použitého přístroje.

1. Zapněte přístrojový systém GeneXpert:
  - Pokud používáte přístroj GeneXpert Dx, nejprve zapněte přístroj a poté počítač. Software GeneXpert se spustí automaticky nebo může vyžadovat dvojité kliknutí na ikonu zástupce softwaru GeneXpert Dx na pracovní ploše systému Windows®.
  - nebo
  - Pokud používáte přístroj GeneXpert Infinity, zapněte přístroj. Software GeneXpert se spustí automaticky, nebo může vyžadovat dvojité kliknutí na ikonu zástupce softwaru Xpertise na pracovní ploše systému Windows.
2. Pomocí svého uživatelského jména a hesla se přihlaste do softwaru systému přístroje GeneXpert.
3. V okně systému GeneXpert klikněte na **Vytvořit test (Create Test)** (GeneXpert Dx) nebo na **Objednávky (Orders)** a **Objednat test (Order Test)** (Infinity). Zobrazí se okno Vytvořit test (Create Test). Viz Obrázek 3.



**Obrázek 3. Okno Vytvořit test systému GeneXpert Dx**

4. Naskenujte nebo zadejte ID pacienta (Patient ID) (volitelné). Pokud ID pacienta (Patient ID) zadáváte, dbejte, aby bylo zadáno správně. ID pacienta (Patient ID) je spojeno s výsledky testu a je zobrazeno v okně Zobrazení výsledků (View Results).
5. Oskenujte nebo zadejte ID vzorku (Sample ID). Pokud ID vzorku (Sample ID) zadáváte, dbejte, aby bylo zadáno správně. ID vzorku (Sample ID) je spojeno s výsledky testu a je zobrazeno v okně Zobrazit výsledky (View Results) a ve všech zprávách. Objeví se dialogové okno Naskenovat kazetu (Scan Cartridge).
6. Naskenujte čárový kód kazety Xpert HPV. Zobrazí se okno Vytvořit test (Create Test). Pomocí informací z čárového kódu software automaticky vyplní následující pole: Výběr rozboru (Select Assay), ID šarže reagentie (Reagent Lot ID), Sériové číslo kazety (Cartridge SN) a Datum expirace (Expiration Date).

**Poznámka**

Pokud se čárový kód na kazetě testu Xpert HPV naskenuje, opakujte test s novou kazetou podle postupu, který uvádí Část 14. Postup při opakování testu.



Patient ID: P177834  
 Sample ID: S23433

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

Test Type: Specimen  
 Sample Type:   
 Other Sample Type:   
 Notes:   
 Start Test    Scan Cartridge Barcode    Cancel

**Obrázek 4. Okno Vytvořit test systému GeneXpert Dx s rozevírací nabídkou Vybrat analýzu**

7. V rozevírací nabídce **Vybrat analýzu (Select Assay)** (viz Obrázek 4) vyberte příslušný soubor definice analýzy (ADF) pro objednaný test HPV.

Test Xpert HPV lze nakonfigurovat tak, aby automaticky vybíral jeden ze tří souborů ADF dle uvážení laboratoře. Požadavky lékařů na reflexní genotypizaci HPV 16 nebo HPV 18/45 lze objednat pod specifickým testem genotypu HPV nebo je lze spustit v rámci celého testu na vysoké riziko a genotyp, pokud je tak indikováno.

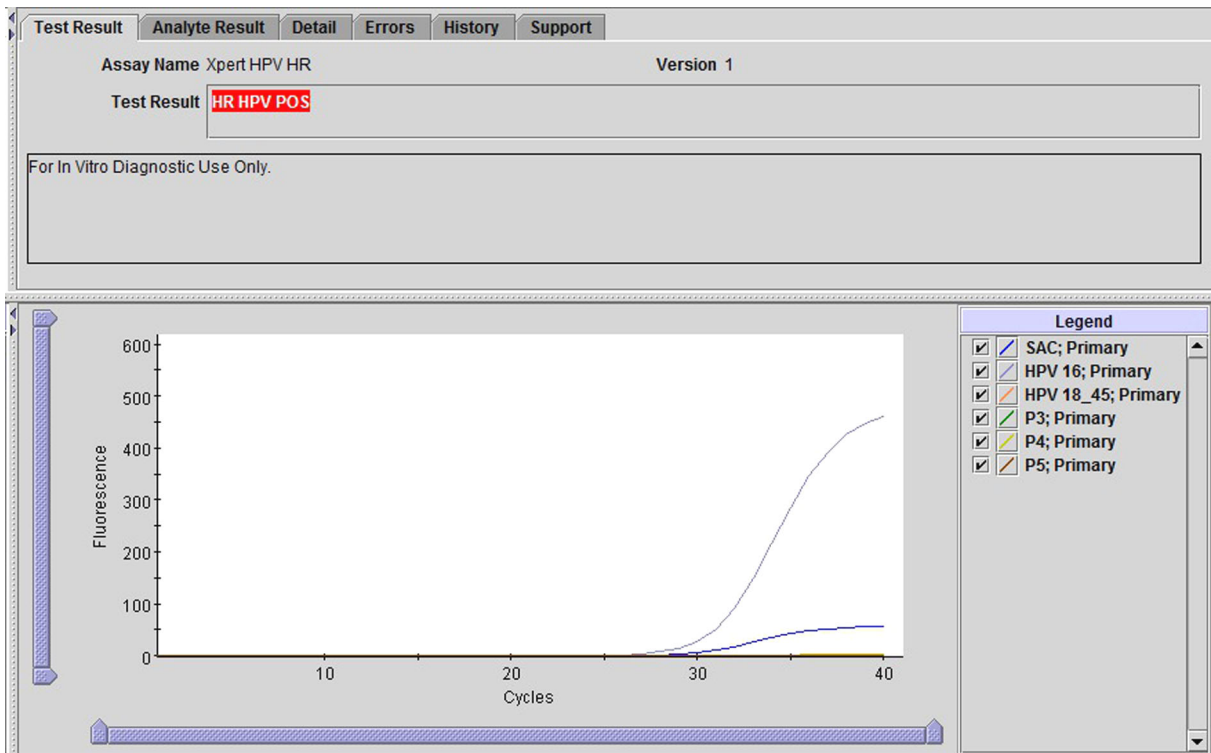
- Pouze test na vysoce rizikový HPV: Výběr **Xpert HPV HR (Xpert HPV HR)** ohlásí pozitivní nebo negativní celkový výsledek na přítomnost kteréhokoliv ze 14 detekovaných vysoce rizikových typů HPV. Příklad uvádí Obrázek 5.
- Genotypizační test HPV 16, 18/45: Výběr **Xpert HPV 16\_18-45 (Xpert HPV 16\_18-45)** ohlásí pozitivní nebo negativní výsledek na:
  - HPV 16 a na
  - genotyp HPV 18 nebo HPV 45.

Specifické výsledky pro všechny ostatní typy HPV nejsou ani získávány, ani zobrazovány. Příklad uvádí Obrázek 6.

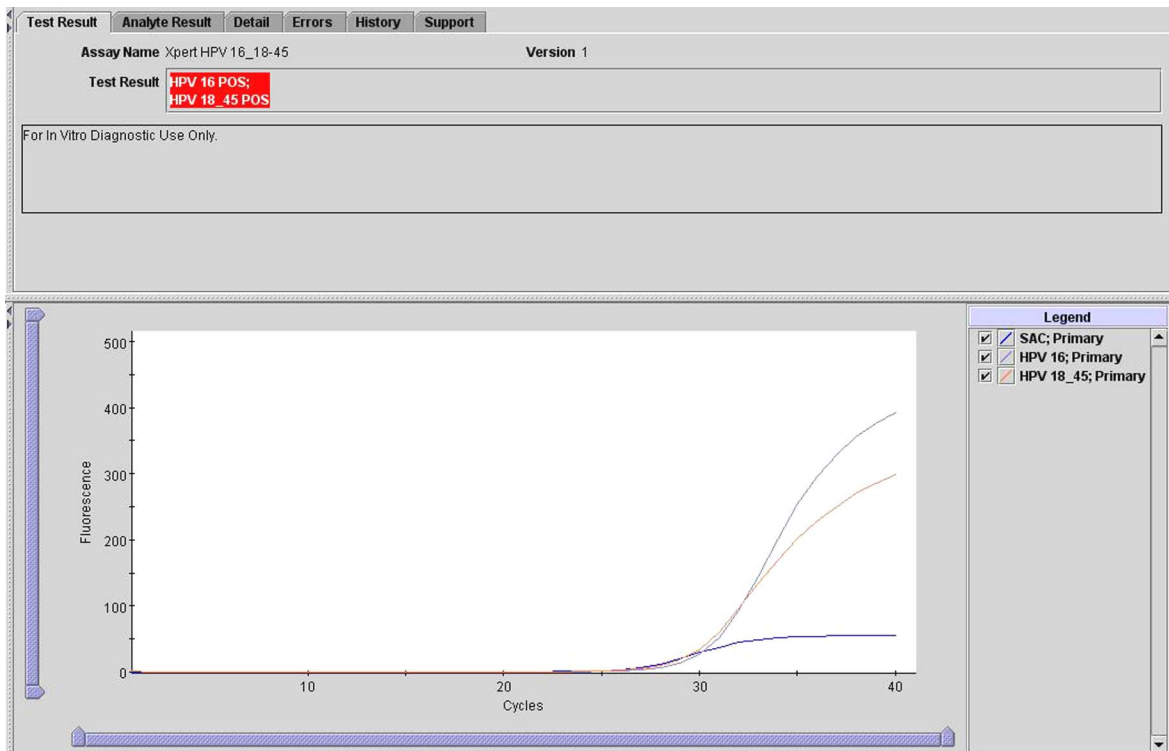
- Kombinovaný test na vysoce rizikové HPV a genotyp HPV: Výběr **Xpert HPV HR\_16\_18-45 (Xpert HPV HR\_16\_18-45)** ohlásí pozitivní nebo negativní výsledek na HPV 16, na HPV 18/45 a na přítomnost jakéhokoliv ze zbývajících 11 vysoce rizikových typů jako „Jiný HR HPV“. Příklad uvádí Obrázek 7.

**Poznámka**

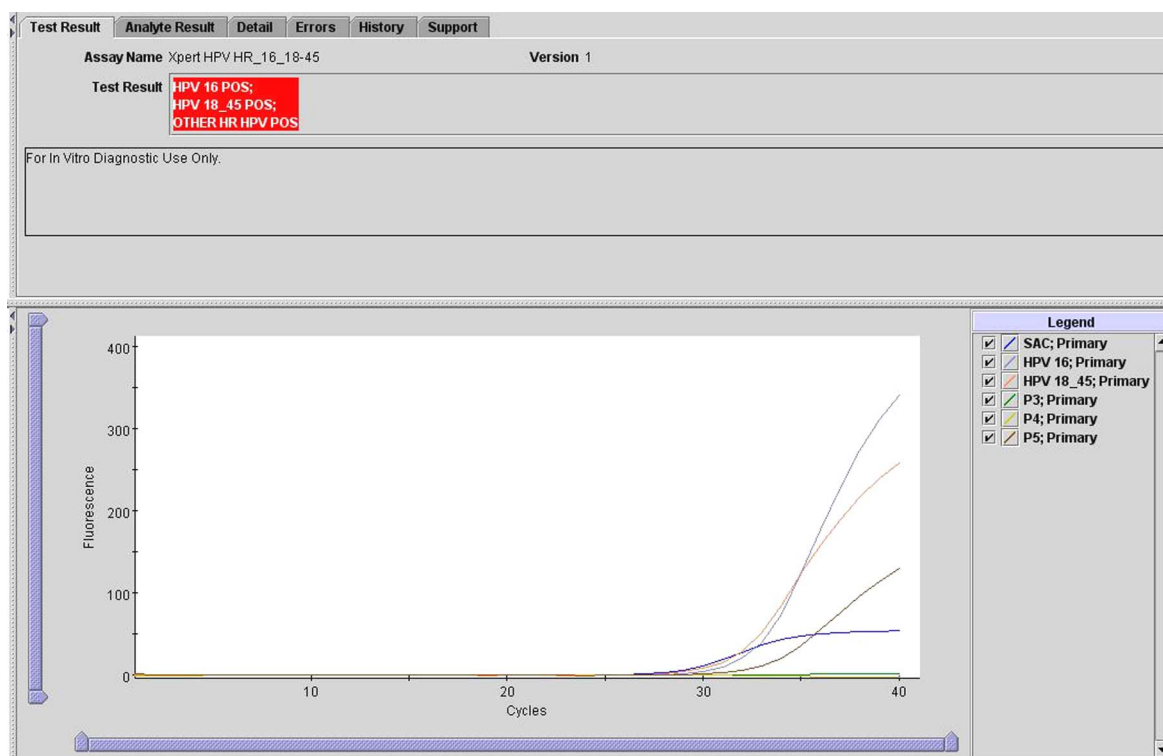
Po zahájení testu bude získán pouze výsledek testu pro test vybraný v tomto kroku. Data, která nebudou nashromážděna, nebude možné získat.



Obrázek 5. HPV HR pozitivní



Obrázek 6. HPV 16\_18-45 pozitivní



Obrázek 7. HPV HR\_16\_18-45 pozitivní

8. Klikněte na **Zahájit test (Start Test)** (GeneXpert Dx) nebo na **Odeslat (Submit)** (Infinity). Pokud je to požadováno, zadejte heslo.
9. U systému GeneXpert Infinity vložte kazetu na dopravníkový pás. Kazeta se založí automaticky, proběhne test a použitá kazeta vypadne do odpadové nádoby.  
nebo  
U přístroje GeneXpert Dx:
  - a. Otevřete dvířka modulu přístroje s blikajícím zeleným světlem a založte kazetu.
  - b. Zavřete dvířka. Spustí se test a zelené světlo přestane blikat. Po dokončení testu světlo zhasne.
  - c. Před otevřením dvířek modulu a vyjmutím kazety počkejte, až systém uvolní zámek dvířek.
  - d. Použité kazety zlikvidujte do vhodné odpadové nádoby na vzorky podle standardní praxe vašeho zdravotnického zařízení.

**Poznámka** Doba do vydání výsledku je přibližně 60 minut.

## 10 Zobrazení a tisk výsledků

Podrobnější pokyny k zobrazení a tisku výsledků viz *Příručka obsluhy systému GeneXpert Dx (GeneXpert Dx System Operator Manual)* nebo *Příručka obsluhy systému GeneXpert Infinity (GeneXpert Infinity System Operator Manual)*.

## 11 Kontrola kvality

Každý test zahrnuje kontrolní systém sondy (Probe Check Control, PCC) a kontrolu adekvátnosti vzorku (Sample Adequacy Control, SAC).

- **Kontrolní systém sondy (PCC):** Před zahájením PCR reakce měří přístroj GeneXpert fluorescenční signál ze sond a monitoruje tak rehydrataci perliček, plnění reakční zkumavky, neporušenost sond a stabilitu barviva. PCC vyhovuje, pokud splňuje validovaná kritéria přijatelnosti.
- **Kontrola adekvátnosti vzorku (SAC):** Reagencie SAC detekují přítomnost jediné kopie lidského genu v jedné kopii na buňku a monitoruje, zda vzorek obsahuje lidskou DNA.
- **Externí kontroly:** Externí kontroly lze v příslušných případech používat v souladu s místními, státními a federálními akreditačními organizacemi.

## 12 Interpretace výsledků

Výsledky jsou interpretovány přístrojovým systémem GeneXpert z naměřených fluorescenčních signálů a vložených výpočetních algoritmů a jsou zobrazovány na kartě Výsledky testu (Test Result) v okně Zobrazení výsledků (View Results). Test Xpert HPV poskytuje výsledky testu pro cíle HPV v souladu s výsledky a interpretacemi, které uvádí Tabulka 1.

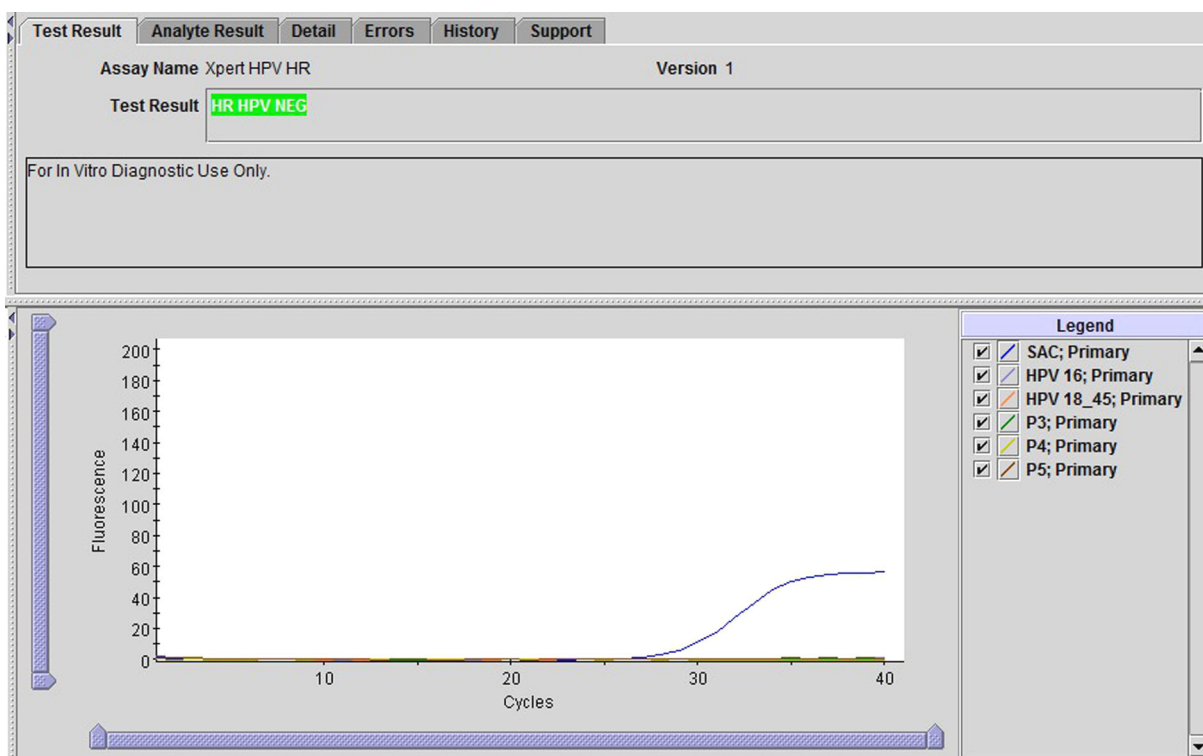
**Poznámka** Po zahájení testu budou získány výsledky testu pouze pro vybraný test.

**Tabulka 1. Výsledky a interpretace testu Xpert HPV**

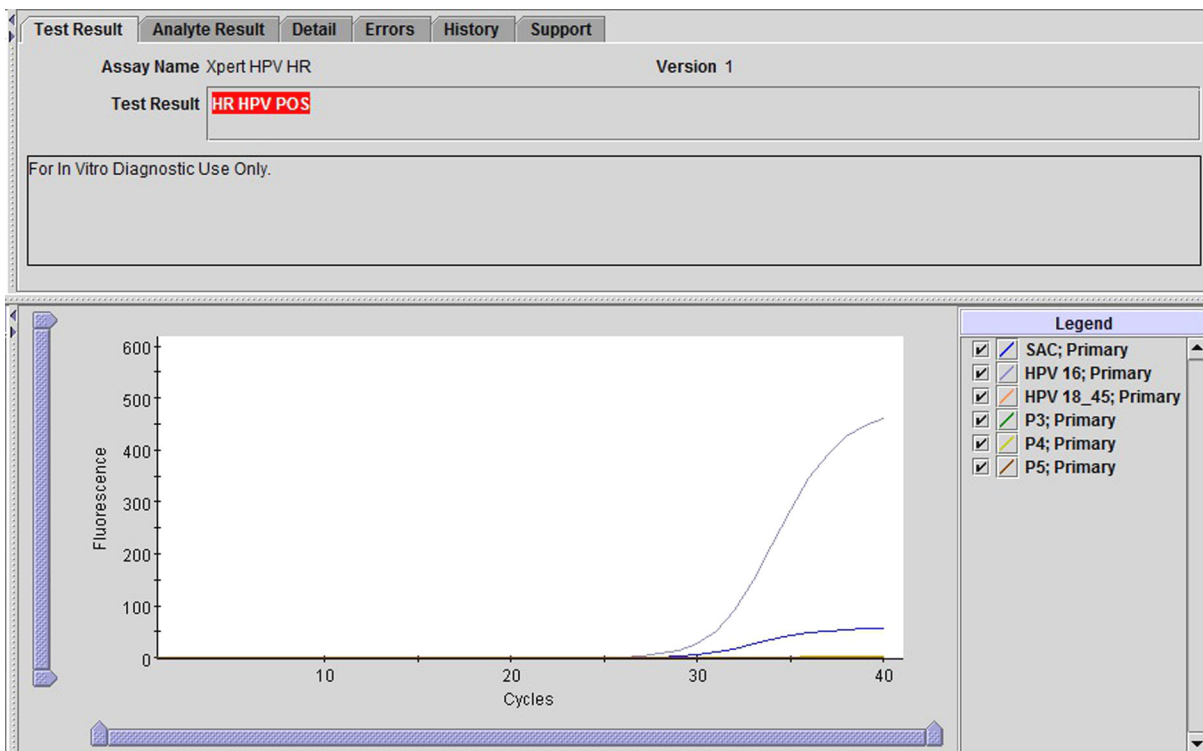
Výsledek	Interpretace
<b>HR HPV POZ. (HR HPV POS)</b> Viz Obrázek 9.	DNA vysoce rizikového HPV je detekována jako pozitivní. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cílová DNA vysoce rizikového HPV má hodnotu Ct v platném rozsahu a koncový parametr fluorescence nad nastavenou prahovou hodnotou.</li> <li>• SAC: Neuplatňuje se. SAC se ignoruje, protože amplifikace cíle HPV může soutěžit s touto kontrolou.</li> <li>• PCC: ÚSPĚŠNÁ (PASS); všechny výsledky kontroly sondy byly úspěšné.</li> </ul>
<b>HPV 16 POZ. (HPV 16 POS)</b> Viz Obrázek 11, Obrázek 13 a Obrázek 16.	DNA HPV 16 je detekována jako pozitivní. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cílová DNA HPV 16 má hodnotu Ct v platném rozsahu a koncový parametr fluorescence nad nastavenou prahovou hodnotou.</li> <li>• SAC: Neuplatňuje se. SAC se ignoruje, protože amplifikace cíle HPV může soutěžit s touto kontrolou.</li> <li>• PCC: ÚSPĚŠNÁ (PASS); všechny výsledky kontroly sondy byly úspěšné.</li> </ul>
<b>HPV 18_45 POZ. (HPV 18_45 POS)</b> Viz Obrázek 14 a Obrázek 16.	DNA HPV 18_45 je detekována jako pozitivní. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cílová DNA HPV 18/45 má hodnotu Ct v platném rozsahu a koncový parametr fluorescence nad nastavenou prahovou hodnotou.</li> <li>• SAC: Neuplatňuje se. SAC se ignoruje, protože amplifikace cíle HPV může soutěžit s touto kontrolou.</li> <li>• PCC: ÚSPĚŠNÁ (PASS); všechny výsledky kontroly sondy byly úspěšné.</li> </ul>
<b>POZ. NA JINÝ HR HPV (OTHER HR HPV POS)</b> Viz Obrázek 15 a Obrázek 16.	DNA jiného vysoce rizikového HPV je detekována jako pozitivní. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cílová DNA jiného vysoce rizikového HPV má hodnotu Ct v platném rozsahu a koncový parametr fluorescence nad nastavenou prahovou hodnotou.</li> <li>• SAC: Neuplatňuje se. SAC se ignoruje, protože amplifikace cíle jiného vysoce rizikového HPV může soutěžit s touto kontrolou.</li> <li>• PCC: ÚSPĚŠNÁ (PASS); všechny výsledky kontroly sondy byly úspěšné.</li> </ul>
<b>HR HPV NEG. (HR HPV NEG)</b> Viz Obrázek 8.	DNA vysoce rizikového HPV je pod detekční hladinou. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cílová DNA vysoce rizikového HPV nemá hodnotu Ct v platném rozsahu a/nebo má koncový parametr fluorescence pod nastavenou prahovou hodnotou.</li> <li>• SAC: ÚSPĚŠNÁ (PASS); PCR amplifikace cíle SAC poskytuje hodnotu Ct v platném rozsahu a koncový parametr fluorescence nad nastavenou prahovou hodnotou.</li> <li>• PCC: ÚSPĚŠNÁ (PASS); všechny výsledky kontroly sondy byly úspěšné.</li> </ul>

Výsledek	Interpretace
<b>HPV 16 NEG. (HPV 16 NEG)</b> Viz Obrázek 10, Obrázek 12, Obrázek 14 a Obrázek 15.	DNA HPV 16 je pod detekční hladinou. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cílová DNA HPV 16 nemá hodnotu Ct v platném rozsahu a/nebo má koncový parametr fluorescence pod nastavenou prahovou hodnotou.</li> <li>• SAC: ÚSPĚŠNÁ (PASS); PCR amplifikace cíle SAC poskytuje hodnotu Ct v platném rozsahu a koncový parametr fluorescence nad nastavenou prahovou hodnotou.</li> <li>• PCC: ÚSPĚŠNÁ (PASS); všechny výsledky kontroly sondy byly úspěšné.</li> </ul>
<b>HPV 18_45 NEG. (HPV 18_45 NEG)</b> Viz Obrázek 10, Obrázek 11, Obrázek 12, Obrázek 13 a Obrázek 15.	DNA HPV 18-45 je pod detekční hladinou. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cílová DNA HPV 18/45 nemá hodnotu Ct v platném rozsahu a/nebo má koncový parametr fluorescence pod nastavenou prahovou hodnotou.</li> <li>• SAC: ÚSPĚŠNÁ (PASS); PCR amplifikace cíle SAC poskytuje hodnotu Ct v platném rozsahu a koncový parametr fluorescence nad nastavenou prahovou hodnotou.</li> <li>• PCC: ÚSPĚŠNÁ (PASS); všechny výsledky kontroly sondy byly úspěšné.</li> </ul>
<b>NEG. NA JINÝ HR HPV (OTHER HR HPV NEG)</b> Viz Obrázek 12, Obrázek 13 a Obrázek 14.	DNA jiného vysoce rizikového HPV je pod detekční hladinou. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cílová DNA jiného vysoce rizikového HPV nemá hodnotu Ct v platném rozsahu a/nebo má koncový parametr fluorescence pod nastavenou prahovou hodnotou.</li> <li>• SAC: ÚSPĚŠNÁ (PASS); PCR amplifikace cíle SAC poskytuje hodnotu Ct v platném rozsahu a koncový parametr fluorescence nad nastavenou prahovou hodnotou.</li> <li>• PCC: ÚSPĚŠNÁ (PASS); všechny výsledky kontroly sondy byly úspěšné.</li> </ul>
<b>NEPLATNÝ (INVALID)</b> Viz Obrázek 17.	Přítomnost nebo nepřítomnost cílové DNA HPV nelze stanovit. Opakujte test podle pokynů, které uvádí Část 14. Postup při opakování testu. <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAC: NEÚSPĚŠNÁ (FAIL); hodnota Ct SAC není v platném rozsahu a/nebo koncový parametr fluorescence je pod nastavenou prahovou hodnotou.</li> <li>• PCC: ÚSPĚŠNÁ (PASS); všechny výsledky kontroly sondy byly úspěšné.</li> </ul>
<b>CHYBA (ERROR)</b>	Přítomnost nebo nepřítomnost cílové DNA HPV nelze stanovit. Opakujte test podle pokynů, které uvádí Část 14. Postup při opakování testu. <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAC: ŽÁDNÝ VÝSLEDEK (NO RESULT)</li> <li>• PCC: NEÚSPĚŠNÁ* (FAIL); jeden nebo všechny výsledky kontroly sondy byly neúspěšné.</li> </ul> * Pokud kontrola sondy proběhla úspěšně, je chyba způsobena maximálním limitem tlaku přesahujícím přijatelný rozsah nebo selháním součásti systému.
<b>ŽÁDNÝ VÝSLEDEK (NO RESULT)</b>	Přítomnost nebo nepřítomnost cílové DNA HPV nelze stanovit. Opakujte test podle pokynů, které uvádí Část 14. Postup při opakování testu. <b>ŽÁDNÝ VÝSLEDEK (NO RESULT)</b> znamená, že nebylo shromážděno dostatečné množství údajů. Například obsluha zastavila probíhající test nebo došlo k výpadku napájení. <ul style="list-style-type: none"> <li>• HPV: ŽÁDNÝ VÝSLEDEK (NO RESULT)</li> <li>• SAC: ŽÁDNÝ VÝSLEDEK (NO RESULT)</li> <li>• PCC: Neuplatňuje se (NA)</li> </ul>

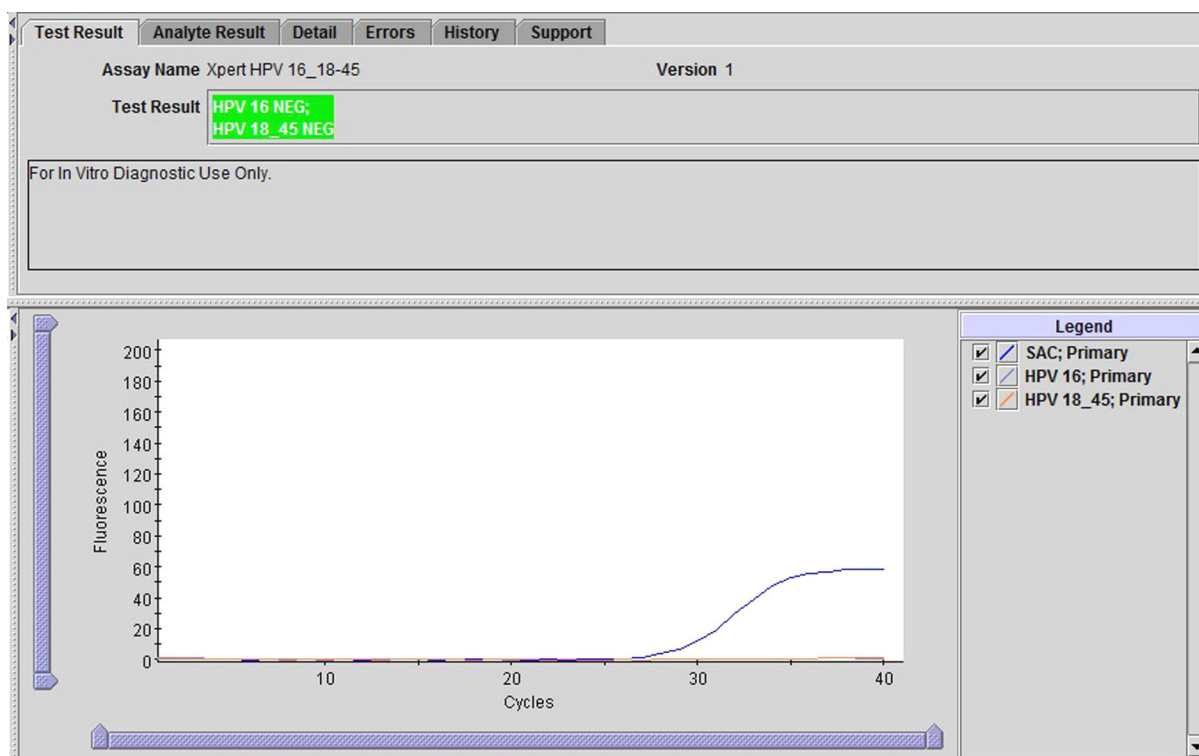
**Poznámka** Obrazovky uvedené v této části představují příklady použití tří testů. Obrázek 8 a Obrázek 9 používají Xpert HPV HR, Obrázek 10 a Obrázek 11 používají Xpert HPV 16\_18-45 a Obrázek 12 až Obrázek 14 používají Xpert HPV HR\_16\_18-45 z rozevírací nabídky. (Viz Část 9.2. Spuštění testu a rozevírací nabídka, kterou zobrazuje Obrázek 4).



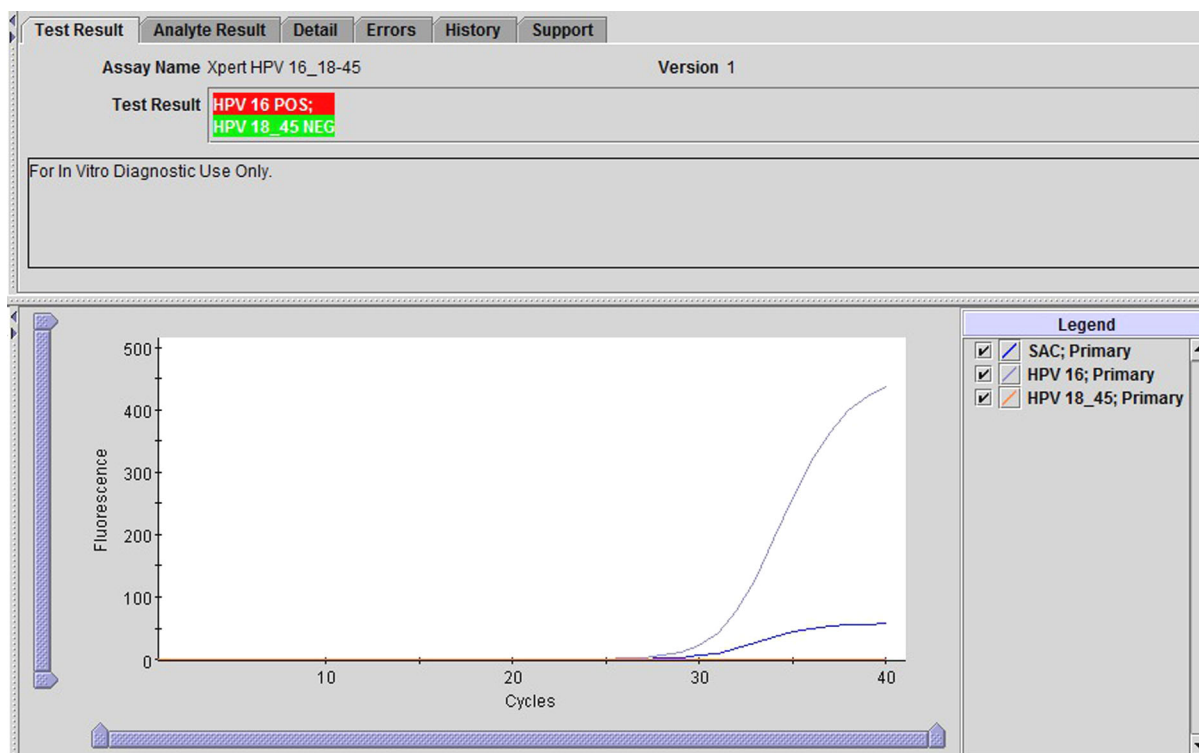
Obrázek 8. Negativní na vysoce rizikový HPV (výsledek s použitím Xpert HPV HR)



Obrázek 9. Pozitivní na vysoce rizikový HPV (výsledek s použitím Xpert HPV HR)

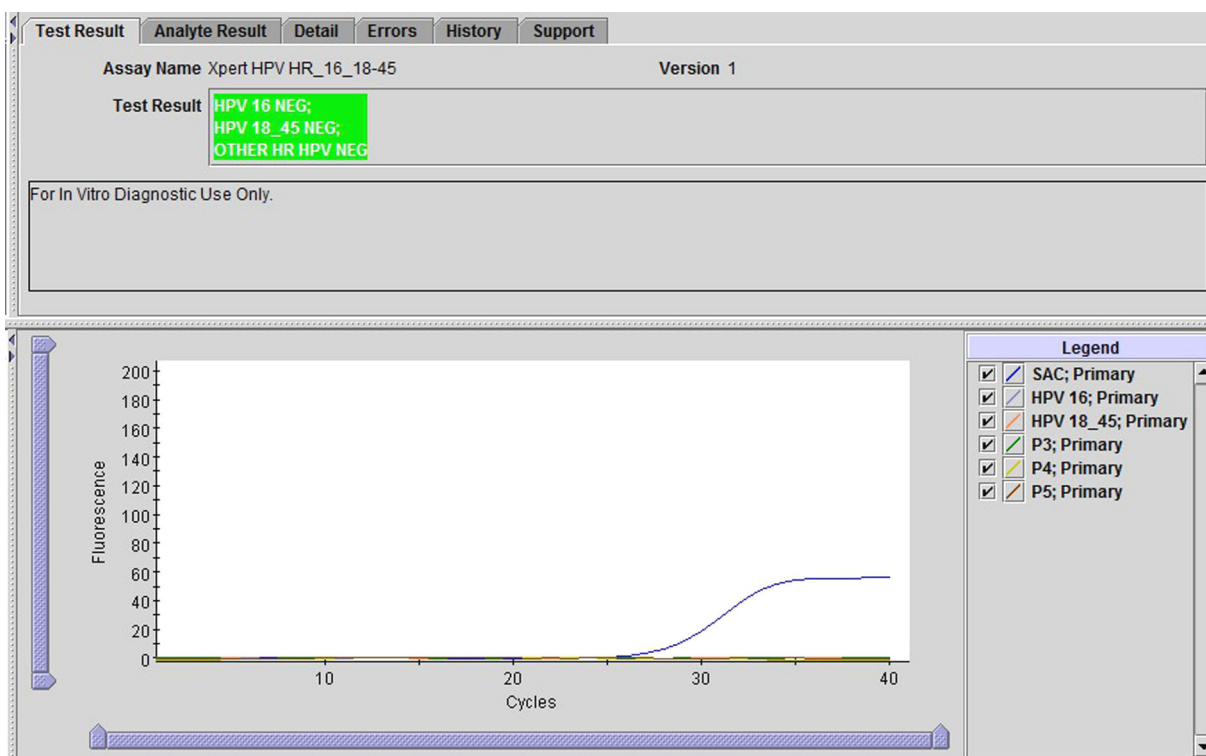


Obrázek 10. HPV 16 negativní; HPV 18-45 negativní (výsledek s použitím Xpert HPV 16\_18-45)

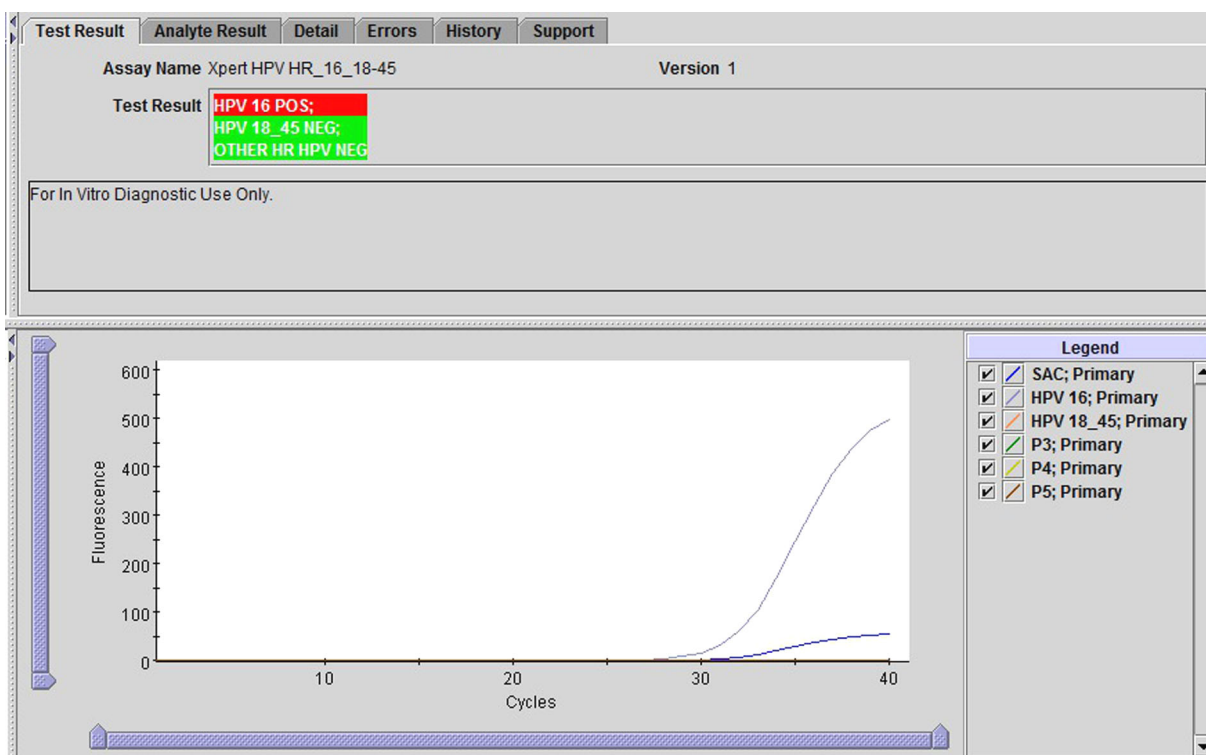


Obrázek 11. HPV 16 pozitivní; HPV 18-45 negativní (výsledek s použitím Xpert HPV 16\_18-45)



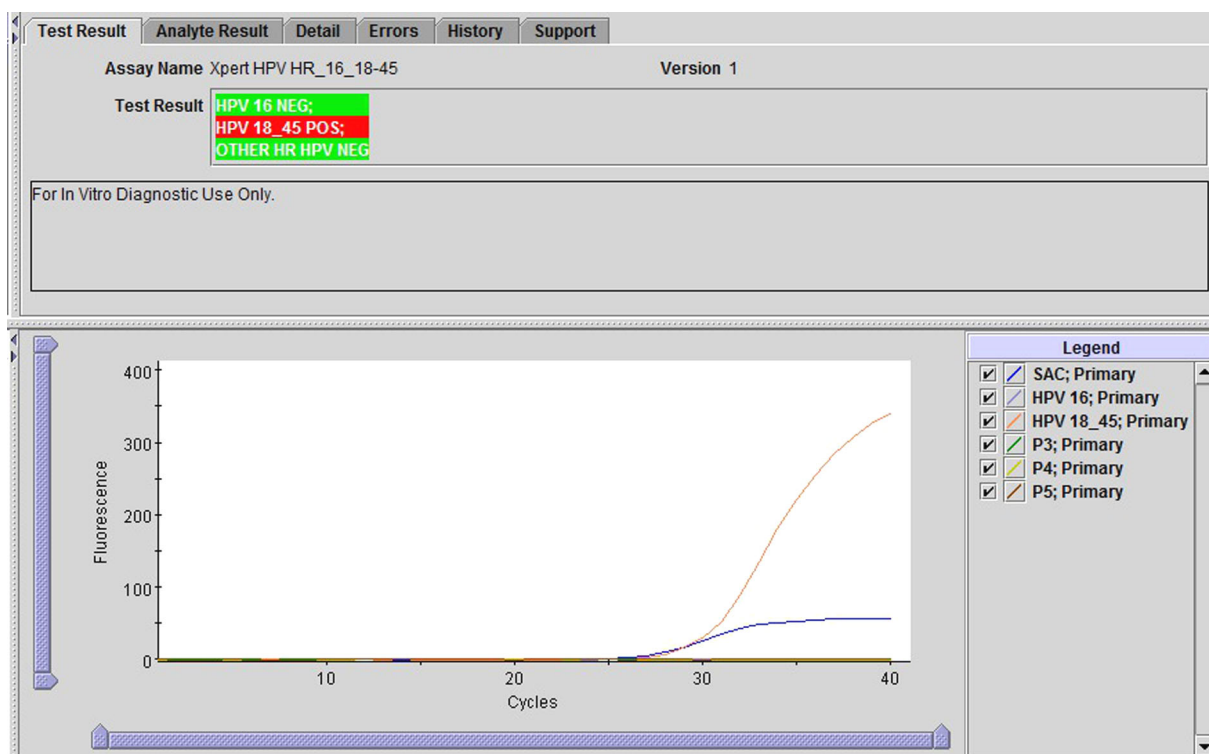


Obrázek 12. HPV 16 negativní; HPV 18-45 negativní; negativní na jiný vysoce rizikový HPV (výsledek s použitím Xpert HPV HR\_16\_18-45)

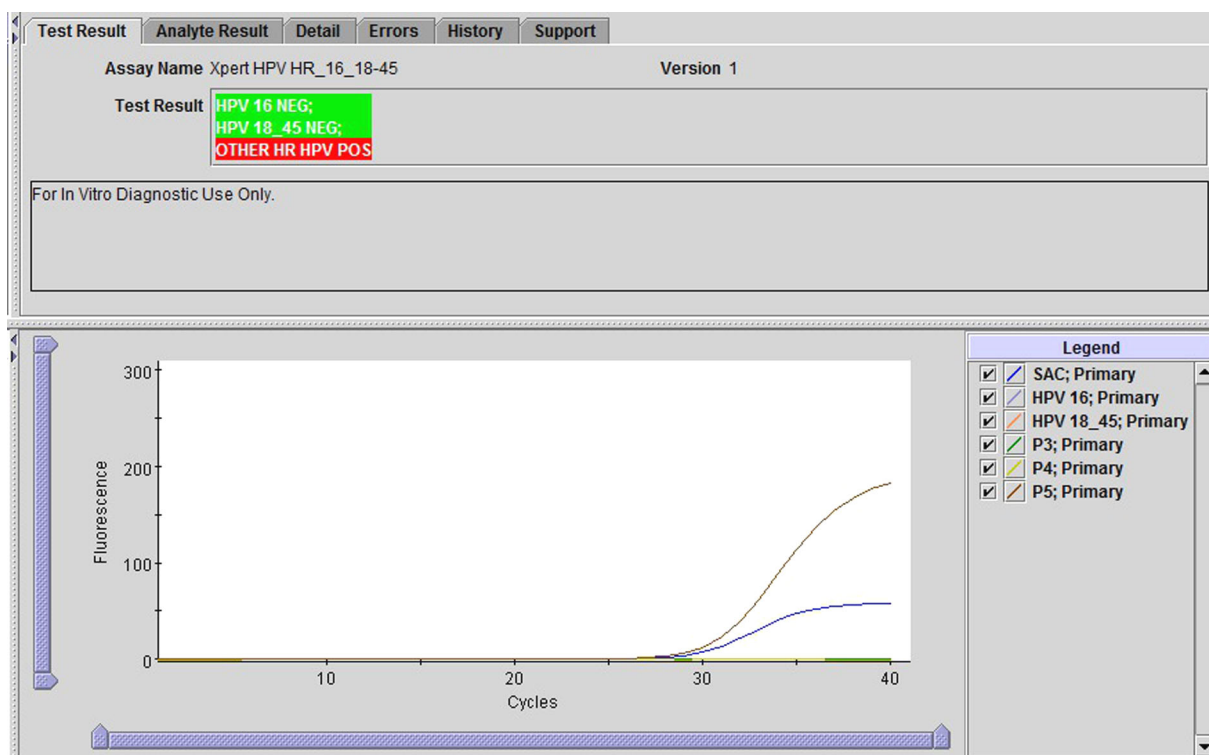


Obrázek 13. HPV 16 pozitivní; HPV 18-45 negativní; negativní na jiný vysoce rizikový HPV (výsledek s použitím Xpert HPV HR\_16\_18-45)

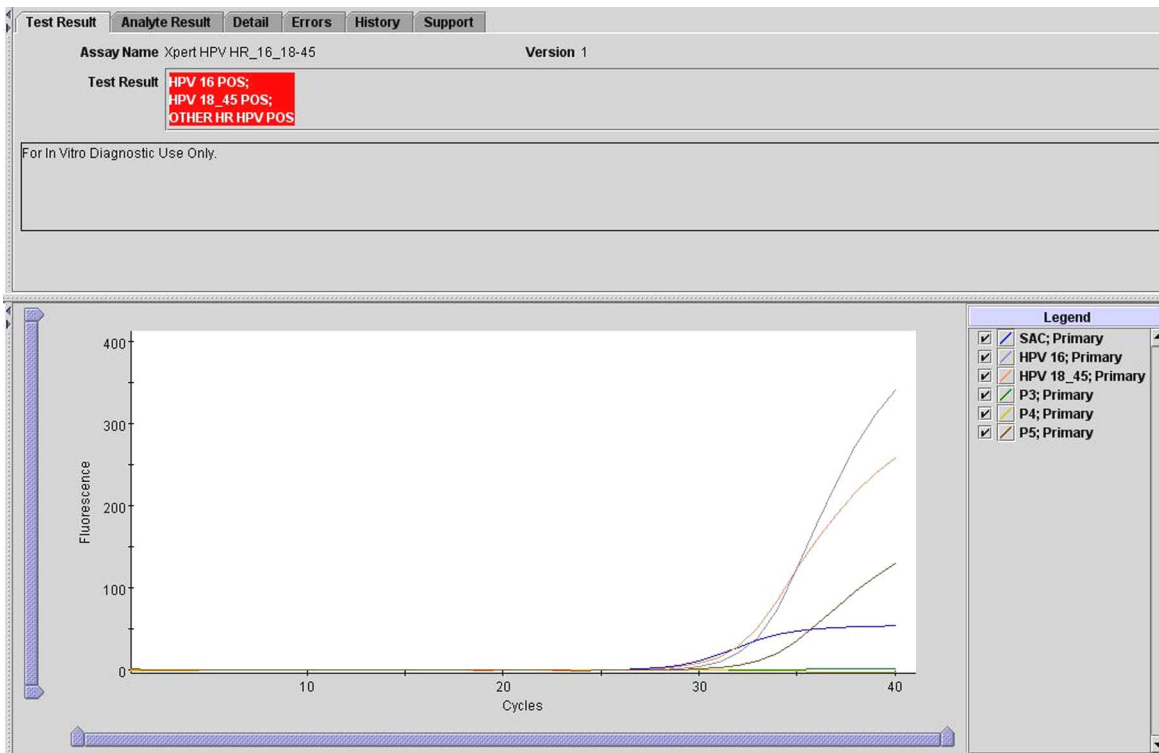




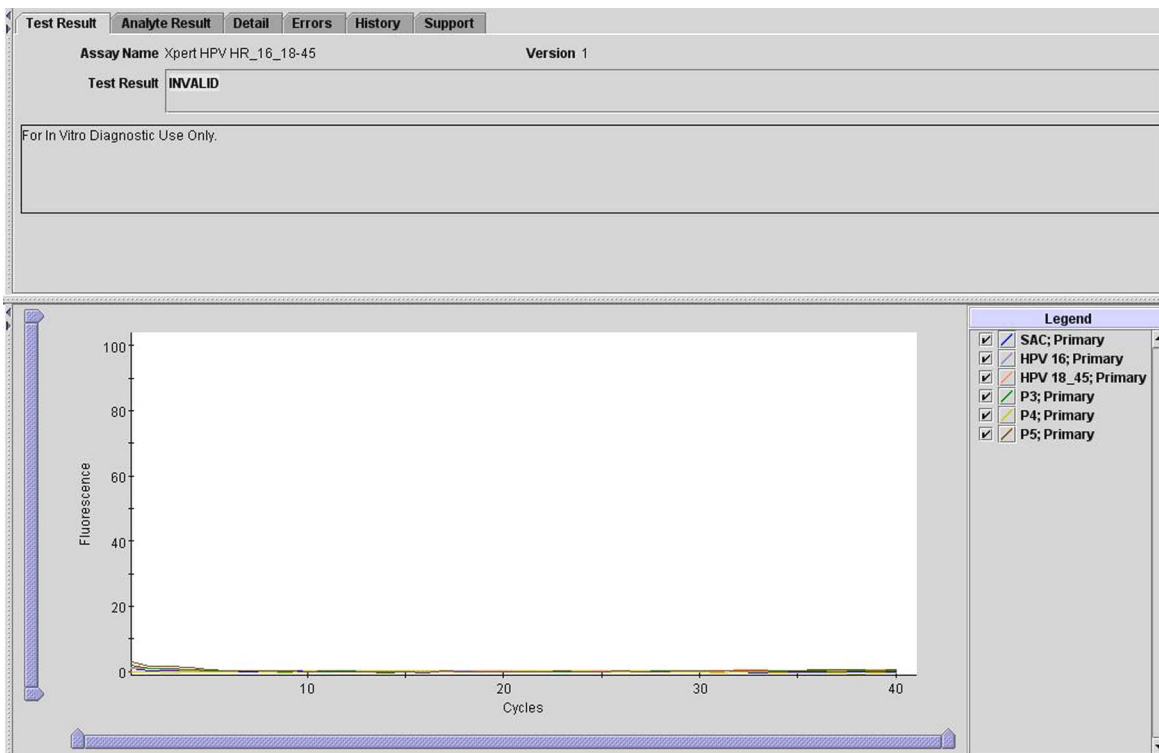
Obrázek 14. HPV 16 negativní; HPV 18-45 pozitivní; negativní na jiný vysoce rizikový HPV (výsledek s použitím Xpert HPV HR\_16\_18-45)



Obrázek 15. HPV 16 negativní; HPV 18-45 negativní; pozitivní na jiný vysoce rizikový HPV (výsledek s použitím Xpert HPV HR\_16\_18-45)



Obrázek 16. HPV 16 pozitivní; HPV 18-45 pozitivní; pozitivní na jiný vysoce rizikový HPV (výsledek s použitím Xpert HPV HR\_16\_18-45)



Obrázek 17. Neplatný HPV HR\_16\_18-45 (výsledek s použitím Xpert HPV HR\_16\_18-45)

## 13 Důvody k opakování testu

Pokud se objeví kterýkoliv z následujících výsledků testu, zopakujte test podle pokynů, které uvádí Část 14. Postup při opakování testu.

- **NEPLATNÝ (INVALID)** výsledek značí, že se nezdařila SAC, vzorek nebyl správně zpracován, PCR byla inhibována nebo vzorek nebyl adekvátní.
- Výsledek **CHYBA (ERROR)** značí, že test byl přerušen možná z důvodu nesprávně naplněné reakční zkumavky, z důvodu detekce problému s neporušeností sond, kvůli překročení maximálních limitů tlaku, kvůli selhání kontroly sond nebo kvůli detekci chyby umístění ventilu.
- **ŽÁDNÝ VÝSLEDEK (NO RESULT)** znamená, že nebylo shromážděno dostatečné množství údajů. Například obsluha zastavila probíhající test nebo došlo k výpadku napájení.

## 14 Postup při opakování testu

- Test zopakujte s novou kazetou (kazetu nepoužívejte opakovaně). Viz Část 9. Postup.
- Opatřete si zbylý vzorek.
- Pokud objem zbylého vzorku není dostatečný nebo opakovaný test nadále poskytuje výsledek **NEPLATNÝ (INVALID)**, **CHYBA (ERROR)** nebo **ŽÁDNÝ VÝSLEDEK (NO RESULT)**, odeberte nový vzorek a zopakujte test s novou kazetou.

## 15 Omezení

- Protože detekce HPV závisí na DNA přítomné ve vzorku, spolehlivé výsledky závisí na správném odběru, správné manipulaci a správném skladování vzorků.
- Test Xpert HPV byl validován pouze se vzorky děložního krčku odebranými do roztoku PreservCyt buď pomocí prostředku podobnému štětečku, nebo kombinací endocervikálního kartáčku/špachtle.
- Při nesprávném odběru vzorku, technické chybě, záměně vzorků nebo v případech, kdy je počet kopií DNA HPV pod detekčním limitem testu, může dojít k chybným výsledkům testu.
- Test Xpert HPV byl validován pouze pomocí postupů uvedených v této příbalové informaci. Úprava těchto postupů může ovlivnit funkčnost testu.
- V přítomnosti následujících látek může být pozorována interference testu: plná krev ( $\geq 0,25$  % obj./obj.), periferní krevní mononukleární buňky (PBMC) ( $\geq 1 \times 10^6$  buněk/ml), *Candida albicans* ( $\geq 1 \times 10^8$  buněk/ml), krém Vagisil proti svědění ( $\geq 0,25$  % hm./obj.) nebo zvlhčující gel Vagi Gard ( $\geq 0,5$  % hm./obj.).
- Přítomnost hustých vaginálních krémů ( $> 0,25$  % hm./obj.) ve vzorku může způsobit přerušeni analýzy z důvodu tlaku.
- Vliv dalších potenciálních proměnných, jako je vaginální výtok, používání tampónů, výplachy a proměnné při odběru vzorku, nebyl stanoven.
- Test Xpert HPV poskytuje kvalitativní výsledky. Velikost hodnoty Ct nelze dávat do vzájemného vztahu s počtem buněk v infikovaném vzorku.
- Výkon testu Xpert HPV nebyl hodnocen u pacientů mladších 18 let.
- Výkon testu Xpert HPV nebyl hodnocen u žen s provedenou hysterektomií.
- Test Xpert HPV nebyl validován pro použití se vzorky vaginálního výtěru odebranými lékařem nebo pacientem.
- Test Xpert HPV nebyl hodnocen s pacienty, kteří jsou v současné době léčeni antimikrobiálními látkami na infekce, jako jsou chlamydie nebo kapavka.
- Stejně jako je tomu u spousty diagnostických testů, výsledky testu Xpert HPV musí být interpretovány společně s dalšími laboratorními a klinickými údaji, které má lékař k dispozici.
- Výkon testu Xpert HPV nebyl hodnocen u jedinců očekovaných proti HPV.
- Test Xpert HPV nebyl hodnocen na případech s podezřením na pohlavní zneužívání.
- Prevalence infekce HPV v populaci může mít vliv na výkon.
- Vzorky obsahující méně než 1 ml roztoku PreservCyt jsou považovány za neadekvátní pro test Xpert HPV.
- Výkon testu Xpert HPV nebyl hodnocen na vzorcích děložního krčku, které byly předběžně zpracovány pro cytologické vyšetření pomocí jiných procesorů než ThinPrep 2000.
- Negativní výsledek testu Xpert HPV nevyklučuje možnost cytologických abnormalit nebo budoucích či skrytých onemocnění CIN2, CIN3 nebo rakoviny.
- Test Xpert HPV detekuje virovou DNA E6/E7 vysoce rizikových typů HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68. Tento test nedetekuje DNA E6/E7 nízko rizikových typů HPV (např. 6, 11, 42, 43, 44), protože hodnocení

přítomnosti nízko rizikových typů HPV nepřináší žádný klinický prospěch v kontextu screeningu na rakovinu děložního krčku.

- Detekce DNA vysoce rizikových HPV je závislá na počtu kopií, které jsou přítomny ve vzorku, a může být ovlivňována metodami odběru vzorku, faktory pacientů, stádiem infekce a přítomností interferujících látek.
- Použití tohoto výrobku musí být omezeno na personál, který je vyškolený v používání testu Xpert HPV.
- S tímto testem může docházet k falešně pozitivním nebo falešně negativním výsledkům.
- Mutace nebo polymorfismy v regionech vázání primerů nebo sond mohou ovlivnit detekci cílových typů HPV, což může vést k falešně negativnímu výsledku.

## 16 Klinický výkon

Charakteristiky klinického výkonu testu Xpert HPV byly vyhodnoceny ve dvoufázové multicentrické [sedm pracovišť v USA] prospektivní studii, která zahrnovala ženy každého věku, jež byly odkázány na kolonoskopické vyšetření kvůli jednomu nebo více dřívějších abnormálních výsledků Pap testu, abnormálnímu výsledku Pap testu v kombinaci s pozitivním výsledkem testu na vysoce rizikový HPV nebo jinému klinickému podezření na rakovinu děložního krčku. V době kolonoskopie byly od každého subjektu odebrány dva vzorky ThinPrep (vzorek A a vzorek B) jako podklad pro cytologické vyšetření a porovnávací testování s testem Xpert HPV a testy na vysoce rizikový HPV schválené úřadem FDA. Analýzy s těmito porovnávacími metodami byly provedeny podle příslušných příbalových informací US-IVD. Vzorek A byl zpracován pro cytologické vyšetření a následnou analýzu s testem Xpert HPV. Vzorek B byl vyhrazen pro analýzu HPV s porovnávacími testy HPV a testem Xpert HPV. Oba vzorky byly odebrány kombinací endocervikálního kartáčku/špachtle podle příbalové informace k prostředku ThinPrep. Od každého subjektu byly odebrány minimálně dvě průbojníkové (punch) biopsie děložního krčku a endocervikální kyretáž (ECC) pro vyhodnocení neuspokojivých kolonoskopií, při kterých byla špatná vizualizace skvamokolumnární junkce. Patologické vyšetření vzorků biopsie a ECC bylo nejprve provedeno lokálně pro standardní péči o pacienty a jejich léčbu a poté retrospektivně zaslepeným způsobem panelem tří kontrolních odborných patologů s cílem stanovit konsenzuální konečný stav onemocnění děložního krčku. Fáze I náboru zařadila 144 subjektů (věkové rozmezí: 20–70 let) s 31 případy  $\geq$  CIN2. Data z fáze I byla použita k odhadnutí souboru klinických hodnot cut-off pro test ve vztahu ke koncovým parametrům onemocnění  $\geq$  CIN2 a  $\geq$  CIN3 pomocí přístupu provozní charakteristiky přijímače (ROC). Fáze II náboru zařadila 564 subjektů (věkové rozmezí: 18–75 let) se 111 případy  $\geq$  CIN2. Data z fáze II byla použita k vylepšení klinických hodnot cut-off ve vztahu ke koncovým parametrům onemocnění  $\geq$  CIN2 a  $\geq$  CIN3 pomocí přístupu ROC. Retrospektivně byla provedena analýza homogenity s cílem potvrdit slučitelnost výsledků z fáze I a fáze II; výsledky jsou slučitelné napříč více parametry populací a vzorků.

Tabulka Tabulka 2 shrnuje klinickou senzitivitu a specifitu testu Xpert HPV, porovnávací metody 1 a porovnávací metody 2 v souboru dat fáze II ve vztahu ke stavu onemocnění  $\geq$  CIN2.

**Tabulka 2. Klinický výkon ve vztahu ke stavu onemocnění  $\geq$  CIN2<sup>a</sup>**

	Test Xpert HPV (vzorek A) <sup>b</sup>	Test Xpert HPV (vzorek B) <sup>c</sup>	Porovnávací metoda 1 <sup>d</sup>	Porovnávací metoda 2 <sup>e</sup>
<b>Senzitivita</b>	(99/109) 90,8 % (83,8–95,5 %)	(100/110) 90,9 % (83,9–95,6 %)	(103/111) 92,8 % (86,3–96,8 %)	(96/111) 86,5 % (78,7–92,2 %)
<b>Specifita</b>	(182/429) 42,4 % (37,7–47,3 %)	(194/446) 43,5 % (38,8–48,2 %)	(178/453) 39,3 % (34,8–44,0 %)	(212/451) 47,0 % (42,3–51,7 %)
<b>Pozitivní prediktivní hodnota</b>	(99/346) 28,6 % (23,8–33,7 %)	(100/352) 28,4 % (23,8–33,4 %)	(103/378) 27,2 % (22,8–32,0 %)	(96/335) 28,7 % (23,9–33,8 %)

	Test Xpert HPV (vzorek A) <sup>b</sup>	Test Xpert HPV (vzorek B) <sup>c</sup>	Porovnávací metoda 1 <sup>d</sup>	Porovnávací metoda 2 <sup>e</sup>
<b>Negativní prediktivní hodnota</b>	(182/192) 94,8 % (90,6–97,5 %)	(194/204) 95,1 % (91,2–97,6 %)	(178/186) 95,7 % (91,7–98,1 %)	(212/227) 93,4 % (89,3–96,3 %)

<sup>a</sup> Jsou uvedeny bodové odhady. Intervaly spolehlivosti jsou 95% CI dle Fisherova exaktního testu.

<sup>b</sup> n = 538. V devíti případech nebylo dostatečné množství vzorku pro testování Xpert; 17 vzorků neurčitých po prvním a opakovaném testu.

<sup>c</sup> n = 556. Osm vzorků neurčitých po prvním a opakovaném testu.

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

<sup>e</sup> n = 562. Dva vzorky neurčité po prvním a opakovaném testu.

Tabulka Tabulka 3 shrnuje klinickou senzitivitu a specificitu testu Xpert HPV, porovnávací metody 1 a porovnávací metody 2 v souboru dat fáze II ve vztahu ke stavu onemocnění  $\geq$  CIN3.

**Tabulka 3. Klinický výkon ve vztahu ke stavu onemocnění  $\geq$  CIN3<sup>a</sup>**

	Test Xpert HPV (vzorek A) <sup>b</sup>	Test Xpert HPV (vzorek B) <sup>c</sup>	Porovnávací metoda 1 <sup>d</sup>	Porovnávací metoda 2 <sup>e</sup>
<b>Senzitivita</b>	(68/72) 94,4 % (86,4–98,5 %)	(69/73) 94,5 % (86,6–98,5 %)	(71/74) 95,9 % (88,6–99,2 %)	(64/74) 86,5 % (76,5–93,3 %)
<b>Specificita</b>	(187/465) 40,2 % (35,7–44,8 %)	(199/482) 41,3 % (39,6–45,8 %)	(182/489) 37,2 % (32,9–41,7 %)	(216/487) 44,4 % (39,9–48,9 %)
<b>Pozitivní prediktivní hodnota</b>	(68/346) 19,7 % (15,6–24,2 %)	(69/352) 19,6 % (15,6–24,1 %)	(71/378) 18,8 % (15,0–23,1 %)	(64/335) 19,1 % (15,0–23,7 %)
<b>Negativní prediktivní hodnota</b>	(187/191) 97,9 % (94,7–99,4 %)	(199/203) 98,0 % (95,0–99,5 %)	(182/185) 98,4 % (95,3–99,7 %)	(216/226) 95,6 % (92,0–97,9 %)

<sup>a</sup> Jsou uvedeny bodové odhady. Intervaly spolehlivosti jsou 95% CI dle Fisherova exaktního testu.

<sup>b</sup> n = 537. V devíti případech nebylo dostatečné množství vzorku pro testování Xpert; 17 vzorků neurčitých po prvním a opakovaném testu; u jednoho vzorku nebylo dosaženo konsenzu ohledně stavu CIN2 vs. CIN3.

<sup>c</sup> n = 555. Osm vzorků neurčitých po prvním a opakovaném testu; u jednoho vzorku nebylo dosaženo konsenzu ohledně stavu CIN2 vs. CIN3.

<sup>d</sup> n = 563. U jednoho vzorku nebylo dosaženo konsenzu ohledně stavu CIN2 vs. CIN3.

<sup>e</sup> n = 561. Dva vzorky neurčité po prvním a opakovaném testu; u jednoho vzorku nebylo dosaženo konsenzu ohledně stavu CIN2 vs. CIN3.

Vyhodnocení analytické shody v souboru dat fáze II prokázalo celkovou shodu mezi testem Xpert HPV a jím samým (vzorek A vs. vzorek B; párové porovnání n = 533) 94,6 % (95% CI 92,3–96,3; statistika kappa 0,88). Celková shoda mezi testem Xpert HPV (vzorek B) a porovnávací metodou 1 (párové porovnání n = 556) byla 92,4 % (95% CI 89,9–94,5; statistika kappa 0,83). Celková shoda mezi testem Xpert HPV (vzorek B) a porovnávací metodou 2 (párové porovnání n = 554) byla 87,4 % (95% CI 84,3–90,0; statistika kappa 0,73).

Klinický výkon testu Xpert HPV pro vzorek A a B z Pap testu, seřazený podle věkových skupin subjektů, byl stanoven pro oba stavy onemocnění  $\geq$  CIN2 a  $\geq$  CIN3. Klinický výkon ve vztahu k onemocnění  $\geq$  CIN2 uvádí Tabulka 4 a klinický výkon ve vztahu k onemocnění  $\geq$  CIN3 uvádí Tabulka 5.

Tabulka 4. Výkon testu Xpert HPV vs. onemocnění ≥ CIN2, podle věkových skupin

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

Tabulka 5. Výkon testu Xpert HPV vs. onemocnění ≥ CIN3, podle věkových skupin

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

Druhá klinická studie byla provedena s cílem zhodnotit výkon testu Xpert HPV v populacích, které se více podobají cílovým populacím, na něž se zaměřují organizované screeningové programy na rakovinu děložního krčku. Tato studie byla multicentrickou studií porovnávací metody, která byla odkázána na zbytkové vzorky odebrané do roztoku PreservCyt získané od žen ve věku 20–60 let, jež se účastnily organizovaných screeningových programů na rakovinu děložního krčku ve Spojeném království. Až na vzácné výjimky byly všechny vzorky v této studii odebrány prostředkem podobným štětečku podle příbalové informace k prostředku ThinPrep. Do této studie byly zahrnuty dvě stejné porovnávací metody, přičemž porovnávací metoda 1 byla primární porovnávací metodou a porovnávací metoda 2 byla sekundární porovnávací metodou. Velikosti vzorků pro studii byly vypočteny pro dvě věkové skupiny (ženy ve věku 20–29 let a ženy ve věku 30–60 let), které by podpořily vyhodnocení shody (s 95% CI) a výpočet statistiky kappa (s 95% CI) ve vztahu ke každé porovnávací metodě.

Zbytkové vzorky s výsledky cytologického vyšetření byly v této studii rozděleny na tři alikvoty pro zhodnocení s testem Xpert HPV a porovnávacími metodami 1 a 2. Pořadí odběru alikvotů pro analýzu s testem Xpert HPV a porovnávací metodou 1 bylo randomizováno tak, aby ~50 % prvních alikvotů bylo použito pro analýzu s testem Xpert HPV a 50 %

prvních alikvotů bylo použito pro porovnávací metodu 1. Třetí alikvot byl vždy vyhrazen pro analýzu s porovnávací metodou 2. Bez ohledu na pořadí alikvotů byla lahvička se zdrojovým vzorkem před odebráním každého alikvotu promíchána, aby byla zajištěna homogenita vzorku. Analýza s porovnávacími metodami byla provedena podle příslušných příbalových informací CE-IVD, které byly procesně stejné jako příbalové informace US-IVD. Analýza výsledků používá parametry cut-off z příbalových informací US-IVD.

Analýza dat studie prokázala podstatnou shodu mezi testem Xpert HPV a porovnávací metodou 1. Tato shoda je nezávislá na věkové kategorii (věk 20–29 a věk 30–60) a cytologickém stavu subjektů [normální (NILM, negativní na intraepiteliální lézi nebo malignitu) a horší než normální (horší než NILM)]. Tabulka Tabulka 6 uvádí souhrn shody mezi testem Xpert HPV a porovnávací metodou 1.

**Tabulka 6. Shoda mezi testem Xpert HPV a porovnávací metodou 1**

Porovnání shody	n	Pozitivní procentuální shoda	Negativní procentuální shoda	Celková procentuální shoda	Statistika kappa
<b>Celkem<sup>a</sup></b>	3 438	90,4 % (87,9–92,6 %)	97,1 % (96,4–97,7 %)	95,8 % (95,1–96,5 %)	0,87 (0,85–0,89)
<b>Věk 20–29</b>	829	92,9 % (89,7–95,4 %)	94,9 % (92,5–96,7 %)	94,1 % (92,3–95,6 %)	0,88 (0,84–0,91)
<b>Věk 30–60</b>	2 609	87,8 % (83,8–91,2 %)	97,6 % (96,9–98,2 %)	96,4 % (95,6–97,0 %)	0,84 (0,81–0,87)
<b>Cytologie normální</b>	2 798	85,3 % (81,0–88,9 %)	97,4 % (96,6–98,0 %)	95,9 % (95,1–96,6 %)	0,81 (0,78–0,84)
<b>Cytologie &gt; normální</b>	441	96,7 % (93,9–98,4 %)	90,8 % (84,9–95,0 %)	94,8 % (92,3–96,7 %)	0,88 (0,83–0,93)

<sup>a</sup> Jsou uvedeny bodové odhady. Intervaly spolehlivosti jsou 95% CI dle Fisherova exaktního testu.

Analýza dat studie prokázala dobrou shodu mezi testem Xpert HPV a porovnávací metodou 2. Tato shoda je nezávislá na věkové kategorii (věk 20–29 a věk 30–60) a cytologickém stavu subjektů [normální (NILM) a horší než normální (horší než NILM)]. Tabulka Tabulka 7 uvádí souhrn shody mezi testem Xpert HPV a porovnávací metodou 2.

**Tabulka 7. Shoda mezi testem Xpert HPV a porovnávací metodou 2**

Porovnání shody	n	Pozitivní procentuální shoda	Negativní procentuální shoda	Celková procentuální shoda	Statistika kappa
<b>Celkem<sup>a</sup></b>	3 313	84,5 % (81,5–87,1 %)	96,3 % (95,5–97,0 %)	93,9 % (93,0–94,7 %)	0,81 (0,79–0,84)
<b>Věk 20–29</b>	835	94,2 % (91,1–96,5 %)	93,1 % (90,5–95,1 %)	93,5 % (91,6–95,1 %)	0,87 (0,83–0,90)
<b>Věk 30–60</b>	2 478	75,5 % (70,7–79,9 %)	97,1 % (96,3–97,8 %)	94,0 % (93,0–94,9 %)	0,75 (0,71–0,79)
<b>Cytologie normální</b>	2 798	76,9 % (72,3–82,2 %)	96,5 % (95,5–97,2 %)	94,0 % (93,0–95,0 %)	0,73 (0,69–0,77)
<b>Cytologie &gt; normální</b>	441	92,5 % (89,0–95,1 %)	93,5 % (87,6–97,2 %)	92,7 % (89,9–95,0 %)	0,83 (0,77–0,88)

<sup>a</sup> Jsou uvedeny bodové odhady. Intervaly spolehlivosti jsou 95% CI dle Fisherova exaktního testu.

Jako další měřítko analytické shody byla v této studii vyhodnocena míra pozitivivity HPV podle cytologického stavu. V obdobně velkých vzorcích (skupinách) vzorků zhodnocených každou metodou jsou míry pozitivivity HPV hlášené těmito třemi metodami HPV podobné a v obecné shodě s mírami pozitivivity HPV hlášenými v jiných populacích s nízkou prevalencí onemocnění (např. studii ALTS). Souhrn mír pozitivivity HPV měřených každou metodou podle cytologického stavu uvádí Tabulka 8.

Tabulka 8. Pozitivita HPV podle metody a cytologického stavu

Kategorie (Spojené království / USA)	Test Xpert HPV			Porovnávací metoda 1			Porovnávací metoda 2		
	Celkem	Poz.	% poz.	Celkem	Poz.	% poz.	Celkem	Poz.	% poz.
Normální/NILM	3 003	383	12,8	2 968	363	12,2	2 882	366	12,7
Hraniční/ASC-US	219	113	51,6	218	110	50,5	221	123	55,7
Low-grade dyskaryóza (lehká) / LSIL <sup>a</sup>	151	118	78,1	151	121	80,1	152	129	84,9
High-grade dyskaryóza (mírná) / HSIL <sup>b</sup>	30	30	100,0	29	28	96,6	31	31	100,0
High-grade dyskaryóza (těžká) / HSIL	36	36	100,0	36	35	97,2	36	36	100,0
Jiné	17	11	64,7	17	11	64,7	17	10	58,8
<b>Celkem</b>	<b>3 456</b>	<b>691</b>	<b>20,0</b>	<b>3 419</b>	<b>668</b>	<b>19,5</b>	<b>3 339</b>	<b>695</b>	<b>20,8</b>

<sup>a</sup> Low-grade skvamózní intraepiteliální léze.

<sup>b</sup> High-grade skvamózní intraepiteliální léze.

Podskupina [249/3 538 (7,8 %)] vzorků zařazených do této studie byla před vyhodnocením HPV s testem Xpert HPV a porovnávacími metodami předem ošetřena ledovou kyselinou octovou (GAA). Jedno pracoviště používalo modifikovanou verzi komerční metodiky [71/1 169 (6,1 %)], CytoLyt, Hologic, Crawley, Spojené království, EU, zatímco zbylá dvě pracoviště používala postupy vyvinuté v laboratoři založené na metodě Espositis [153/1 170 (13,1 %) a 25/1 198 (2,1 %) v tomto pořadí].<sup>11–13</sup> Test Xpert HPV prokázal dobrou shodu s porovnávacími metodami bez ohledu na stav předběžného ošetření GAA. Viz Tabulka 9 a Tabulka 10.

Tabulka 9. Shoda mezi testem Xpert HPV a porovnávací metodou 1 ve vzorcích předem ošetřených GAA<sup>a</sup>

Porovnání shody	n	Pozitivní procentuální shoda	Negativní procentuální shoda	Celková procentuální shoda	Statistika kappa
Předem ošetřeno GAA	243	94,2 % (85,8–98,4 %)	96,6 % (92,6–98,7 %)	95,9 % (92,6–98,0 %)	0,90 (0,84–0,96)
Neošetřeno	3 180	89,7 % (87,0–92,0 %)	97,2 % (96,5–97,8 %)	95,8 % (95,0–96,5 %)	0,86 (0,84–0,89)

<sup>a</sup> Jsou uvedeny bodové odhady. Intervaly spolehlivosti jsou 95% CI dle Fisherova exaktního testu.

Tabulka 10. Shoda mezi testem Xpert HPV a porovnávací metodou 2 ve vzorcích předem ošetřených GAA<sup>a</sup>

Porovnání shody	n	Pozitivní procentuální shoda	Negativní procentuální shoda	Celková procentuální shoda	Statistika kappa
Předem ošetřeno GAA	246	87,7 % (97,9–94,2 %)	94,2 % (89,6–97,2 %)	92,3 % (88,2–95,3 %)	0,82 (0,74–0,90)
Neošetřeno	3 067	84,1 % (81,0–86,9 %)	96,5 % (95,7–97,2 %)	94,0 % (93,1–94,8 %)	0,81 (0,78–0,84)

<sup>a</sup> Jsou uvedeny bodové odhady. Intervaly spolehlivosti jsou 95% CI dle Fisherova exaktního testu.



## 17 Limit detekce

Analytická senzitivita neboli limit detekce (LoD) testu Xpert HPV byly vyhodnoceny pomocí:

1. HPV pozitivních buněčných linií: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) a HPV 68 (ME180) v roztoku PreservCyt obsahujícím pozadí HPV negativní buněčné linie (C33A) a
2. DNA plazmidů 14 cílových vysoce rizikových typů HPV v pozadí lidské ženské genomové DNA.

### 17.1 HPV pozitivní buněčné linie

Limit detekce (LoD) pro HPV 16, HPV 18, HPV 45 a HPV 68 byl odhadnut analýzou 20 replikátů při minimálně šesti koncentracích pro každou buněčnou linii pomocí jedné šarže reagensů testu Xpert HPV. Hodnoty LoD byly odhadnuty analýzou probit. Uvedené hodnoty LoD byly potvrzeny analýzou minimálně 20 replikátů zředěných na odhadované koncentrace LoD pomocí tří šarží reagensů testu Xpert HPV. Uvedená LoD je definována jako koncentrace, při které je pozitivních 95 % z minimálně 20 replikátů na každou šarži reagensie (Tabulka 11).

### 17.2 DNA plazmidy HPV

Limit detekce (LoD) pro 14 DNA plazmidů vysoce rizikových HPV byl potvrzen s minimálně 60 replikátů zpracovanými dvěma operátory a třemi šaržemi reagensů. Testy byly provedeny v různé dny. Pro každý DNA plazmid HPV byla stanovena hladina (v kopiích na PCR reakci), při které je celkový skutečný pozitivní poměr statisticky vyšší než 95 % sloučených ze tří šarží reagensů (Tabulka 12).

Tabulka 11. Limit detekce: HPV pozitivní buněčné linie

Typ HPV	Odh. LoD dle probit (buňky/ml)	95% CI	99,9% CI	Hladina konc. (buňky/ml)	Šarže reagensie	Poz. z 20 rep.	Prům. Ct (cíl)	Sm. odch. Ct (cíl)	Celkový prům. Ct (cíl)	Celková sm. odch. Ct (cíl)	% poz.	Celkové % poz.
16	71	55–87	52–127	122	Šarže 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Šarže 2	19	35,0	1,4			95	
					Šarže 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35–56	33–90	53	Šarže 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Šarže 2	19	35,3	0,9			95	
					Šarže 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150–211	142–266	173	Šarže 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Šarže 2	20	37,0	1,2			100	
					Šarže 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231–304	221–366	366	Šarže 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Šarže 2	19	35,9	0,7			95	
					Šarže 3	20	36,2	0,5			100	

Tabulka 12. Limit detekce: DNA plazmidy HPV

Cíl	Testovaná hladina kopií	Počet vzorků	FN	% poz.	Dolní 1stranný 95% CI	Souhrnný prům. Ct	Sm. odch. Ct
HPV 35	15	60	0	100	95,1 %	33,9	0,426
HPV 39	20	60	0	100	95,1 %	36,5	0,352
HPV 45	10	100	0	100	97,0 %	35,6	0,533
HPV 51	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,587
HPV 52	15	60	0	100	95,1 %	34,7	0,543

Cíl	Testovaná hladina kopií	Počet vzorků	FN	% poz.	Dolní 1stranný 95% CI	Souhrnný prům. Ct	Sm. odch. Ct
HPV 56	15	101	0	100	97,1 %	36,6	0,525
HPV 58	20	60	0	100	95,1 %	33,7	0,412
HPV 59	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,618
HPV 66	30	60	0	100	95,1 %	36,6	0,33
HPV 68	15	100	0	100	97,0 %	36,9	0,445
HPV 16	10	100	0	100	97,0 %	35,1	0,559
HPV 18	10	141	1	99,3	96,7 %	35,9	0,585
HPV 31	10	100	0	100	97,0 %	34,2	0,529
HPV 33	10	100	0	100	97,0 %	35,0	0,642

## 18 Preciznost a reprodukovatelnost testu

Preciznost a reprodukovatelnost testu Xpert HPV byly zhodnoceny v 12denní multicentrické studii, ve které dva operátoři na každém ze tří studijních pracovišť zaslepeně testovali dvakrát denně 16členný panel preciznosti. Panel byl tvořen jak umělými vzorky (kultivovanými buňkami obsahujícími různé typy HPV v pozadí kultivovaných buněk neobsahujících HPV), tak sloučenými klinickými vzorky v roztoku PreservCyt. Každé pracoviště používalo jinou konfiguraci systému GeneXpert (jedno pracoviště používalo pouze systémy GX IV, jedno pracoviště používalo systém GX XVI a jedno pracoviště používalo systém Infinity 80). Tři šarže testu HPV byly používány každé čtyřdenní období studijního testování. Na konci studie byl každý člen panelu preciznosti vyhodnocený 144krát. Data jsou shrnuta podle kanálu testu, který je vyjádřen jako 16 pro kanál HPV 16, 18/45 pro kanál HPV 18 a HPV 45, 31 pro kanál HPV 31 a dalších typů, 51 pro kanál HPV 51 a HPV 59 a 39 pro kanál HPV 39 a dalších typů. Viz Tabulka 13 a Tabulka 14.

Tabulka 13. Preciznost a reprodukovatelnost testu Xpert HPV: popis panelu a pozitivní shoda <sup>a, b</sup>

Vzorek (cíl a relativní koncentrace)	Kanal testu	Pracoviště 1		Pracoviště 2		Pracoviště 3		Celková shoda
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Umělý vzorek (vysoce HPV 16 negativní)	16	83,3 % (20/24)	91,7 % (22/24)	87,5 % (21/24)	82,6 % (19/23)	100 % (23/23)	83,3 % (20/24)	88,0 % (125/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
Umělý vzorek (nízce HPV 16 pozitivní)	16	87,5 % (21/24)	95,7 % (22/23)	95,8 % (23/24)	100 % (23/23)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,1 % (135/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
Umělý vzorek (mírně HPV 16 pozitivní)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (21/21)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	99,3 % (140/141)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (21/21)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (21/21)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (21/21)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (21/21)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
Umělý vzorek (vysoce HPV 18 negativní)	16	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)

Vzorek (cíl a relativní koncentrace)	Kanál testu	Pracoviště 1		Pracoviště 2		Pracoviště 3		Celková shoda
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	18/45	83,3 % (20/24)	86,4 % (19/22)	79,2 % (19/24)	87,5 % (21/24)	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	87,3 % (124/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
Umělý vzorek (nízce HPV 18 pozitivní)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	96,5 % (139/144)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
Umělý vzorek (mírně HPV 18 pozitivní)	16	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (141/141)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (141/141)
	31	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (141/141)
	51	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (141/141)
	39	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (141/141)
Umělý vzorek (vysoce HPV 68 negativní)	16	100 % (22/22)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (139/139)
	18/45	100 % (22/22)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (139/139)

Vzorek (cíl a relativní koncentrace)	Kanál testu	Pracoviště 1		Pracoviště 2		Pracoviště 3		Celková shoda
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	31	100 % (22/22)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (139/139)
	51	100 % (22/22)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (139/139)
	39	90,9 % (20/22)	95,5 % (21/22)	100 % (24/24)	91,3 % (21/23)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	93,5 % (130/139)
Umělý vzorek (nízce HPV 68 pozitivní)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (141/141)
	39	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	100 % (23/23)	87,0 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	96,5 % (136/141)
Umělý vzorek (mírně HPV 68 pozitivní)	16	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	18/45	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	99,3 % (141/142)
Umělý vzorek (nízce HPV 16/45/68 pozitivní)	16	100 % (24/24)	100 % (23/23)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,7 % (22/23)	100 % (24/24)	97,9 % (139/142)
	18/45	87,5 % (21/24)	95,7 % (22/23)	79,2 % (19/24)	87,5 % (21/24)	95,7 % (22/23)	95,8 % (23/24)	90,1 % (128/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (142/142)

Vzorek (cíl a relativní koncentrace)	Kanál testu	Pracoviště 1		Pracoviště 2		Pracoviště 3		Celková shoda
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	51	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	99,3 % (141/142)
	39	91,7 % (22/24)	95,7 % (22/23)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	95,7 % (22/23)	95,8 % (23/24)	93,7 % (133/142)
Umělý vzorek (negativní)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (140/140)
Sloučený klinický vzorek (HPV 16, HPV 31)	16	50,0 % (12/24)	20,8 % (5/24)	33,3 % (8/24)	18,2 % (4/22)	8,3 % (2/24)	20,8 % (5/24)	25,4 % (36/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	20,8 % (5/24)	41,7 % (10/24)	37,5 % (9/24)	50,0 % (11/22)	20,8 % (5/24)	33,3 % (8/24)	33,8 % (48/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
Sloučený klinický vzorek (HPV 18, HPV 39)	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	18/45	16,7 % (4/24)	20,8 % (5/24)	41,7 % (10/24)	25,0 % (6/24)	12,5 % (3/24)	20,8 % (5/24)	22,9 % (33/144)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (144/144)

Vzorek (cíl a relativní koncentrace)	Kanál testu	Pracoviště 1		Pracoviště 2		Pracoviště 3		Celková shoda
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	39	4,2 % (1/24)	4,2 % (1/24)	0 % (0/24)	8,3 % (2/24)	0 % (0/24)	0 % (0/24)	2,8 % (4/144)
<b>Sloučený klinický vzorek (HPV 42, HPV 51, HPV 59)</b>	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	99,3 % (142/143)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (143/143)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (143/143)
	51	25,0 % (6/24)	33,3 % (8/24)	29,2 % (7/24)	34,8 % (8/23)	12,5 % (3/24)	16,7 % (4/24)	25,2 % (36/143)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (143/143)
<b>Sloučený klinický vzorek (HPV 52)</b>	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
	31	20,8 % (5/24)	41,7 % (10/24)	33,3 % (8/24)	41,7 % (10/24)	8,7 % (2/23)	30,4 % (7/23)	29,6 % (42/142)
	51	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (142/142)
<b>Sloučený klinický vzorek (negativní)</b>	16	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	18/45	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	31	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	51	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)
	39	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (142/142)

<sup>a</sup> Shoda pro negativní a vysoce negativní vzorky je uvedena jako % negativních; shoda pro nízké a mírně pozitivní vzorky je uvedena jako % pozitivních.

<sup>b</sup> Studie obsahovala celkem 34 neurčitých výsledků: vysoce HPV 16 neg. (2); níže HPV 16 poz. (2); mírně HPV 18 poz. (3); vysoce HPV 18 neg. (3); mírně HPV 18 poz. (3); vysoce HPV 68 neg. (5); níže HPV 68 poz. (3); mírně HPV 68 poz. (2); HPV 16, 45, 68 (2); umělý pozitivní vzorek negativní (4); HPV 16, 31 (2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52 (2); sloučený klinický vzorek negativní (2).

**Tabulka 14. Reprodukovatelnost testu Xpert HPV: variabilita Ct pro členy panelu<sup>a</sup>**

Vzorek (cil a relativní koncentrace)	Kanal testu (specifický analyt)	n <sup>b</sup>	Střední hodnota Ct	Mezi pracovišti		Mezi operátory		Mezi šaržemi		Mezi dny		V rámci testu		Celkem	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Umělý vzorek (vysoce HPV 16 negativní)	16 (16)	12	38,4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Umělý vzorek (níže HPV 16 pozitivní)	16 (16)	135	35,4	0	0	0,605	1,7	0,425	1,2	0	0	1,003	2,8	1,246	3,5
Umělý vzorek (mírně HPV 16 pozitivní)	16 (16)	140	34,0	0	0	0,288	0,8	0,211	0,6	0	0	0,972	2,9	1,036	3,0
Umělý vzorek (vysoce HPV 18 negativní)	18/45 (18)	22	39,2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Umělý vzorek (níže HPV 18 pozitivní)	18/45 (18)	139	35,9	0	0	0,408	1,1	0,414	1,2	0	0	1,149	3,2	1,287	3,6
Umělý vzorek (mírně HPV 18 pozitivní)	18/45 (18)	140	34,1	0	0	0	0	0,430	1,3	0,170	0,5	1,049	3,1	1,146	3,4
Umělý vzorek (vysoce HPV 68 negativní)	39 (68)	116	39,5	0	0	0,811	2,1	0,296	0,7	0	0	1,025	2,6	1,340	3,4
Umělý vzorek (níže HPV 68 pozitivní)	39 (68)	141	36,2	0,055	0,2	0,362	1,0	0,099	0,3	0,265	0,7	0,703	1,9	0,843	2,3
Umělý vzorek (mírně HPV 68 pozitivní)	39 (68)	142	34,7	0	0	0,060	0,2	0,196	0,6	0	0	0,789	2,3	0,815	2,3
Umělý vzorek (níže HPV 16/45/68 pozitivní)	16 (16)	140	35,4	0,042	0,1	0,497	1,4	0,124	0,4	0	0	1,171	3,3	1,278	3,6
	18/45 (45)	133	37,2	0	0	0	0	0,454	1,2	0	0	1,586	4,3	1,649	4,4
	39 (68)	141	36,4	0,056	0,2	0	0	0	0	0,280	0,8	0,876	2,4	0,922	2,5
Umělý vzorek (negativní)	Negativní (HMBS)	140	28,9	0,126	0,4	0,323	1,1	0,115	0,4	0	0	0,714	2,5	0,802	2,8
Sloučený klinický vzorek (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	31 (31)	97	38,2	0	0	0	0	0,356	0,9	0,453	1,2	1,411	3,7	1,524	4,0
Sloučený klinický vzorek (HPV 18, HPV 39)	18 (16)	47	39,7	0,643	1,6	0	0	0	0	1,148	2,9	1,388	3,5	1,913	4,8
	39 (39)	61	39,8	0	0	0,741	1,9	0	0	0	0	1,197	3,0	1,408	3,5
Sloučený klinický vzorek (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	Nestanoveno (42)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	51 (51)	92	38,9	0,452	1,2	0	0	0	0	0,088	0,2	1,348	3,5	1,424	3,7
	59 (59)	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Sloučený klinický vzorek (HPV 52)	31 (52)	82	38,2	0,307	0,8	0	0	0	0	0	0	2,738	7,2	2,756	7,2



Vzorek (cil a relativní koncentrace)	Kanál testu (specifický analyt)	n <sup>b</sup>	Střední hodnota Ct	Mezi pracovišti		Mezi operátory		Mezi šaržemi		Mezi dny		V rámci testu		Celkem	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Sloučený klinický vzorek (negativní)	Negativní (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

<sup>a</sup> NA (neuplatňuje se) značí nedostatek kontinuálních dat pro provedení analýzy ANOVA.

<sup>b</sup> Výsledky s nenulovými hodnotami Ct ze 144.

## 19 Analytická specifita

Testem Xpert HPV byl otestován panel 47 mikroorganismů, včetně bakterií, plísní a virů, které se běžně vyskytují v ženském urogenitálním traktu, a 12 blízké příbuzných typů lidského papillomaviru. Všechny organismy byly přidány do HPV negativních buněk (C33A) v roztoku PreservCyt a do HPV negativních buněk obohacených HPV 16 pozitivními buňkami (SiHa) na trojnásobek limitu detekce. Organismy a testované koncentrace uvádí Tabulka 15. Analytická specifita byla 100 % a žádný z organismů neinterferoval s detekcí HPV 16.

Tabulka 15. Panel analytické specifity

Organismus	Testovaná koncentrace	Organismus	Testovaná koncentrace
<i>Bacteriodes fragilis</i>	1 × 10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 × 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 × 10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 × 10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 × 10 <sup>8</sup> CFU/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 × 10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	4 × 10 <sup>6</sup> buněk/ml	Adenovirus	1 × 10 <sup>6</sup> TCID50/ml
<i>Candida glabrata</i>	1 × 10 <sup>8</sup> buněk/ml	Cytomegalovirus (CMV)	1 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 × 10 <sup>8</sup> EB <sup>a</sup> /ml	Virus Epstein-Barr (EBV)	1 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 × 10 <sup>7</sup> CFU/ml	Virus hepatitidy B (HBV)	3,6 × 10 <sup>6</sup> IU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 × 10 <sup>7</sup> buněk/ml	Virus hepatitidy C (HCV)	7,62 × 10 <sup>2</sup> IU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 × 10 <sup>8</sup> CFU/ml	Virus lidské imunodeficiency 1 (HIV-1)	1 × 10 <sup>6</sup> kopií/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 × 10 <sup>8</sup> CFU/ml	Virus herpes simplex 1 (HSV-1)	1 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 × 10 <sup>8</sup> CFU/ml	Virus herpes simplex 2 (HSV-2)	1 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 × 10 <sup>7</sup> CFU/ml	Lidský papillomavirus (HPV) 6	1,25 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 × 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 11	1,25 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 × 10 <sup>7</sup> buněk/ml	HPV 26	1,25 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 × 10 <sup>7</sup> buněk/ml	HPV 30	1,25 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 × 10 <sup>7</sup> buněk/ml	HPV 34	1,25 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 × 10 <sup>7</sup> CFU/ml	HPV 53	1,25 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 × 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 67	1,25 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml

Organismus	Testovaná koncentrace	Organismus	Testovaná koncentrace
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 × 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 69	1,25 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 × 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 70	1,25 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 × 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 73	1,25 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 × 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 82	1,25 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 × 10 <sup>8</sup> CFU/ml	HPV 85	1,25 × 10 <sup>7</sup> kopií/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 × 10 <sup>6</sup> CFU/ml		

<sup>a</sup> Elementární tělíska.

## 20 Interferující látky

Potenciálně interferující endogenní a exogenní látky, které mohou být přítomny ve vzorcích děložního krčku, byly hodnoceny ve vztahu k výkonu testu Xpert HPV. Látky byly samostatně zředěny do HPV negativních buněk obohacených HPV 16 pozitivními buňkami (SiHa) na trojnásobek limitu detekce. Látky a testované koncentrace uvádí Tabulka 16. Byla pozorována interference s plnou krví (0,25 % obj./obj.) v testovaném vzorku, ale ne s žádnými dalšími endogenními látkami při daných testovaných koncentracích. Interference nebyla pozorována s žádnými exogenními látkami při daných testovaných koncentracích, kromě krému Vagisil proti svědění (0,25 % hm./obj.) a zvlhčujícího gelu Vagi Gard (0,5 % hm./obj.). Husté krémy přítomné v testovaném vzorku při koncentracích vyšších než 0,25 % hm./obj. mohou způsobovat přerušení analýzy z důvodu tlaku.

**Tabulka 16. Potenciálně interferující látky**

Látka	Koncentrace
Plná krev	0,25 % obj./obj.
Hlen	0,15 % obj./obj.
Leukocyty (PBMC)	1 × 10 <sup>5</sup> buněk/ml
Krém Vagisil proti svědění	0,25 % hm./obj.
Vaginální krém Clotrimazol	0,25 % hm./obj.
Krém na hemeroidy Preparation H	0,25 % hm./obj.
Mikonazol 3	0,25 % hm./obj.
Monistat 1	0,25 % hm./obj.
Krém Zovirax na opary	0,25 % hm./obj.
Zvlhčující přípravek Vagisil	10 % hm./obj.
Zvlhčující gel Vagi-Gard	0,5 % hm./obj.
Osobní lubrikant KY Jelly	10 % hm./obj.
Výplach Yeast Gard	10 % obj./obj.
Vaginální antikoncepční pěna Delfen	10 % hm./obj.
Výplach VH Essentials s léčivou přísadou povidon-jódem	10 % obj./obj.
Ženské deodorační čípky Norforms	10 % hm./obj.

## 21 Kontaminace z přenosu

Byla provedena studie, jejímž účelem bylo prokázat, že jednorázové soběstačné kazety GeneXpert zabraňují kontaminaci negativních vzorků přenosem, když jsou testovány po velmi vysoce pozitivních vzorcích ve stejném modulu GeneXpert. Studie byla tvořena negativním vzorkem zpracovaným ve stejném modulu GeneXpert ihned po velmi vysoce HPV 16 pozitivním vzorku (dostatečně vysokém na to, aby přesahoval 95 % výsledků získaných ze vzorků nemocných pacientů v cílové populaci). Toto schéma testování bylo zopakováno 20krát na dvou modulech GeneXpert, celkem tedy 42 cyklů, což mělo za následek 20 pozitivních a 22 negativních vzorků. Všech 20 pozitivních vzorků bylo správně ohlášeno jako HPV 16 pozitivní a všech 22 negativních vzorků bylo správně ohlášeno jako HPV negativní.

## 22 Literatura

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189(1):12-19.
2. Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved January 4, 2012.
3. Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002; 325(7364): 572-579.
4. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* 2010; 11(11): doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
5. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJE, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128: 927-935. doi:10.1002/ijc.25396.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (Viz poslední vydání.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Viz poslední vydání.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. Přehled pokynů pro bezpečné zacházení, NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (ES) č. 1272/2008 ze dne 16. prosince 2008 o klasifikaci, označování a balení látek a směsí, o změně a zrušení směrnic 67/548/EHS a 1999/45/ES a o změně nařízení (ES) č. 1907/2006.
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012)(29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In *Clinical Cytopathology*. London: Butterworths, 1989: 54.
12. Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. *Acta Cytol.* 1983; 27(2):114-118.
13. Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In *Compendium on Cytopreparative Techniques*. Tutorials of Cytology. 1974; 3rd Edition: 1.

## 23 Hlavní sídla společnosti Cepheid

### Podniková centrála

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

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

### Evropská centrála

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

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

## 24 Technická pomoc




Dříve, než kontaktujete technickou podporu společnosti Cepheid, připravte si následující informace:















- Název produktu
- Číslo šarže
- Sériové číslo přístroje
- Chybové zprávy (pokud je to relevantní)
- Verze softwaru a (pokud je to relevantní) číslo servisního štítku počítače
- 

Kontaktní informace	
Spojené státy	Francie
Telefon: + 1 888 838 3222	Telefon: + 33 563 825 319
E-mail: techsupport@cepheid.com	E-mail: support@cepheideurope.com

Kontaktní informace na všechny kanceláře technické podpory společnosti Cepheid jsou uvedeny na našem webu: [www.cepheid.com/en/CustomerSupport](http://www.cepheid.com/en/CustomerSupport).

## 25 Tabulka značek

Značka	Význam
	Katalogové číslo
	Zdravotnický diagnostický prostředek <i>in vitro</i>
	Nepoužívat opakovaně

Značka	Význam
	Kód šarže
	Čtete návod k použití
	Upozornění
	Výrobce
	Obsahuje dostatečné množství pro $n$ testů
	Kontrola
	Datum expirace
	Označení CE – Evropská shoda
	Teplotní limit
	Biologická rizika
	Varování
	Země výroby
	Zplnomocněný zástupce ve Švýcarsku
	Dovozce



Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna  
Sweden



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



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



## 26 Historie revizí

Část	Popis změny
Tabulka značek	Přidány symboly CH REP a dovozce a jejich definice do tabulky symbolů. Přidány informace o CH REP a dovozci se švýcarskou adresou.
Historie revizí	Aktualizována tabulka Historie revizí.