

Xpert[®] HPV

REF GXHPV-CE-10

Návod na použitie



Vyhlásenia o ochranných známkach, patentoch a autorských právach

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

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2014–2025 Cepheid.

Cepheid[®], logo Cepheid, GeneXpert[®] a Xpert[®] sú ochranné známky spoločnosti Cepheid, registrované v USA a iných krajinách.

Všetky ostatné obchodné známky sú majetkom ich príslušných vlastníkov.

KÚPOU TOHTO PRODUKTU SA NA KUPUJÚCEHO PRENÁŠA NEPRENOSNÉ PRÁVO NA POUŽITIE V SÚLADE S TÝMTO NÁVODOM NA POUŽÍVANIE. ŽIADNE ĎALŠIE PRÁVA SA NEPRENÁŠAJÚ VÝSLOVNE, DOMNENE ANI FORMOU ESTOPPELU. KÚPOU TOHTO PRODUKTU SA TAKISTO NEPRENÁŠAJÚ ŽIADNE PRÁVA NA ĎALŠÍ PREDAJ TOHTO PRODUKTU.

© 2014 – 2025 Cepheid.

Pozrite si Časť 26 História revízií s opisom zmien.

Xpert® HPV

Iba na *in vitro* diagnostiku.

1 Obchodný názov

Xpert® HPV

2 Bežne používaný názov

Test Xpert HPV

3 Určené použitie

Test Xpert HPV je kvalitatívny *in vitro* test na detekciu regiónu E6/E7 vírusového DNA genómu z vysokorizikového ľudského papilomavírusu (HPV) vo vzorkách pacientov. Test sa vykonáva multiplexnou amplifikáciou cieľovej DNA 14 typov vysokorizikových HPV v rámci jednej analýzy pomocou reťazovej polymerázovej reakcie (PCR) v reálnom čase. Test Xpert HPV špecificky identifikuje typy HPV 16 a HPV 18/45 v dvoch samostatných detekčných kanáloch a v spoločnom výsledku hlási 11 ďalších vysokorizikových typov (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68). Vzorky musia byť cervikálne bunky odobraté do roztoku PreservCyt® (Hologic Corp.). Cervikálne vzorky odobraté do roztoku PreservCyt, ktoré boli predbežne upravené ľadovou kyselinou octovou (GAA) na lýzu nadbytočných červených krviniek na účely cytologickej kontroly, boli tiež validované na použitie s testom Xpert HPV.

Indikácie pre test Xpert HPV:

- Test Xpert HPV možno použiť s Pap vzorkou na vyhodnotenie prítomnosti alebo neprítomnosti vysokorizikových typov HPV. Tieto informácie, spolu s posúdením anamnézy pacienta, ďalších rizikových faktorov a profesionálnych usmernení lekárom, môžu byť použité na usmernenie starostlivosti o pacienta.
- Test Xpert HPV možno použiť s Pap vzorkou na vyhodnotenie prítomnosti alebo neprítomnosti genotypov HPV 16 a 18/45. Tieto informácie, spolu s posúdením anamnézy pacienta, ďalších rizikových faktorov a profesionálnych usmernení lekárom, môžu byť použité na usmernenie starostlivosti o pacienta.

4 Súhrn a vysvetlenie

Pretrvávajúca infekcia vysokorizikovým HPV je hlavnou príčinou rakoviny krčka maternice a je prekursorom cervikálnej intraepiteliálnej neoplázie (CIN). Prítomnosť HPV bola spojená s viac ako 99 % prípadov rakoviny krčka maternice na celom svete.¹ HPV je malý neobalený vírus s dvojvláknovým DNA genómom s veľkosťou približne 8 000 nukleotidov. Existuje viac ako 150 rôznych typov HPV a približne 40 typov HPV, ktoré môžu infikovať ľudskú anogenitálnu sliznicu.² Len podmnožina približne 14 z týchto typov sa však považuje za vysokorizikovú z dôvodu vzniku rakoviny krčka maternice a jej prekursorových lézií. Najnovšie zistenia naznačujú, že typovo špecifické skriningové testy a protokoly založené na HPV-DNA s vysokým rizikom by sa mali zamerať na typy HPV 16, 18 a 45.³ Na globálnej úrovni sa typy HPV 16, 18 a 45 našli v 75 % všetkých skvamóznych karcinómov a zistilo sa, že sú spojené s približne 80 % všetkých invazívnych karcinómov krčka maternice.^{4,5}

Poznámka Ak sa neuvádza inak, v tejto publikácii „HPV“ alebo „HR HPV“ označuje „vysokorizikový HPV“.

5 Princíp postupu

Test Xpert HPV je automatizovaný test na kvalitatívnu detekciu a diferenciáciu DNA HPV. Test sa vykonáva na systéme GeneXpert spoločnosti Cepheid.

Prístrojový systém GeneXpert automatizuje a integruje spracovanie vzoriek, lýzu buniek, purifikáciu vzoriek, amplifikáciu nukleových kyselín a detekciu cieľových sekvencií v klinických vzorkách pomocou PCR v reálnom čase. Systém sa skladá z prístroja, osobného počítača a predinštalovaného softvéru na vykonávanie testov a prezeranie výsledkov. Systémy si vyžadujú použitie jednorazových zásobníkov GeneXpert, ktoré obsahujú PCR činidlá, obsahujú vzorku, a v ktorých prebieha PCR spracovanie. Vzhľadom na to, že zásobníky tvoria jeden celok, krížová kontaminácia medzi vzorkami je minimalizovaná. Podrobný popis systémov nájdete v príslušnej príručke operátora systému *GeneXpert Dx* alebo *GeneXpert Infinity*.

Súčasťou testu Xpert HPV sú činidlá na detekciu vysokorizikových HPV. Test Xpert HPV je navrhnutý na použitie s cervikálnymi vzorkami získanými do roztoku PreservCyt pomocou pomôcky pripomínajúcej metličku alebo kombinácie endocervikálna kefka/špachtľa. Môžu sa tiež použiť cervikálne vzorky predbežne upravené určitými metódami s ľadovou kyselinou octovou (GAA). Cervikálne vzorky odobrané do roztoku PreservCyt boli overené na použitie s testom Xpert HPV. Pri odbere cervikálnych vzoriek postupujte podľa pokynov výrobcu.

Súčasťou zásobníka je aj kontrola primeranosti vzorky (Sample Adequacy Control, SAC) a Kontrola skúšky sondy (Probe Check Control, PCC). Činidlá SAC zisťujú prítomnosť jedného exempláru ľudského génu a monitorujú, či vzorka obsahuje dostatočný počet ľudských buniek na vykonanie kvalitatívneho vyhodnotenia stavu HPV. PCC overuje rehydratáciu reagentov, plnenie PCR skúmavky do zásobníka, integritu sondy a stabilitu farbiva.

Kanály obsahujú priméry a sondy na detekciu špecifických genotypov alebo zhromaždených výsledky nasledovne: „SAC; Primary“ pre kontrolu primeranosti vzorky, „HPV 16; Primary“ pre HPV 16, „HPV 18_45; Primary“ pre združené výsledky HPV 18/45, „P3; Primary“ pre združené výsledky ktoréhokoľvek z typov 31, 33, 35 52, alebo 58 HPV, „P4; Primary“ pre združené výsledky jedného z typov 51 alebo 59 HPV a „P5; Primary“ pre združené výsledky ktoréhokoľvek z typov 39, 56, 66 alebo 68 HPV. Príklad popisu testu uvádza Obrázok 5.

6 Činidlá a nástroje

6.1 Poskytovaný materiál

Súprava Xpert HPV (GXHPV-CE-10) obsahuje dostatočné množstvo činidiel na spracovanie 10 kontrol kvality a/alebo vzoriek.

Súprava obsahuje nasledujúce položky:

Testovacie zásobníky Xpert HPV s integrovanými reakčnými skúmavkami	10
- Guľôčky 1 a 2 (lyofilizované) - Pufrové činidlo	1 z každého na zásobník 2,0 ml na každý zásobník
Prenosové pipety (1 ml)	10
CD	1
- Súbory s definíciou analýzy (ADF) - Pokyny na importovanie súboru ADF do softvéru GeneXpert - Pokyny na používanie (Príbalová informácia)	

Poznámka Karty bezpečnostných údajov (SDS) sú dostupné na adrese www.cepheid.com alebo www.cepheidinternational.com, karta **PODPORA (SUPPORT)**.

Poznámka Proteínový stabilizátor hovädzieho pôvodu v guľôčkovej forme nachádzajúci sa v tomto produkte bol vyrobený a spracovaný výhradne z hovädzej plazmy pochádzajúcej z USA. Zvieratá sa nekŕmili žiadnymi proteínmi z prežúvavcov ani inými živočíšnymi proteínmi a zvieratá prešli testovaním pred porážkou a po nej. Počas spracovania nedochádzalo k miešaniu materiálu s inými živočíšnymi materiálmi.

6.2 Skladovanie a manipulácia

- Zásobníky a činidlá Xpert HPV skladujte pri teplote 2 – 28 °C.
- Zásobník otvárajte, až keď ste pripravení na testovanie. Zásobníky použite do 30 minút od otvorenia veka zásobníka.
- Nepoužívajte činidlá ani zásobníky, ktoré sú po dátume expirácie.
- Nepoužívajte zásobník, z ktorého uniká tekutina.

6.3 Požadované materiály, ktoré nie sú súčasťou balenia

- Cervikálna vzorka odobratá do roztoku PreservCyt pomocou pomôcky pripomínajúcej metličku alebo kombinácie endocervikálna kečka/špachtľa
- GeneXpert Dx System alebo GeneXpert Infinity System (katalógové číslo sa líši podľa konfigurácie): prístroj GeneXpert, počítač, snímač čiarových kódov a návod na obsluhu.
 - GeneXpert Dx System: verzia softvéru 4.3 alebo novšia.
 - Systémy GeneXpert Infinity-80 a Infinity-48: verzia softvéru Xpertise 6.1 alebo novšia.
- Príslušný návod na obsluhu k systému GeneXpert Instrument System
- Tlačiareň (Ak sa vyžaduje tlačiareň, kontaktujte technickú podporu spoločnosti Cepheid, aby ste si mohli zakúpiť odporúčanú tlačiareň.)

7 Upozornenia a preventívne opatrenia

7.1 Všeobecné

- Len na diagnostické použitie *in vitro*.
- V klinických vzorkách môžu byť prítomné patogénne mikroorganizmy vrátane vírusov hepatitídy a vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). So všetkými biologickými vzorkami vrátane použitých zásobníkov zaobchádzajte, akoby boli schopné prenosu infekčných látok. Nakoľko často nie je možné zistiť, ktoré vzorky môžu byť infekčné, so všetkými biologickými vzorkami je potrebné zaobchádzať za dodržiavania štandardných bezpečnostných opatrení. Usmernenia pre manipuláciu so vzorkou sú k dispozícii v Centrách na kontrolu a prevenciu ochorení v USA a v Inštitúte pre klinické a laboratórne štandardy (CLSI).^{6,7}
- Pri práci s chemikáliami a pri manipulácii s biologickými vzorkami dodržiavajte bezpečnostné postupy vašej inštitúcie.
- Biologické vzorky, prenosové zariadenia a použité zásobníky sa považujú za zdroj prenosu infekčných agens, čo si vyžaduje štandardné bezpečnostné opatrenia. Pri správnom zneškodňovaní použitých zásobníkov a nepoužitých činidiel sa riadte postupmi ochrany životného prostredia pri zneškodňovaní odpadov svojej inštitúcie. Tieto materiály môžu mať vlastnosti chemicky nebezpečného odpadu vyžadujúceho osobitné národné alebo regionálne postupy zneškodňovania. Ak národné alebo regionálne predpisy neposkytujú jasné pokyny pre správnu likvidáciu, biologické vzorky a použité zásobníky je potrebné likvidovať podľa pokynov WHO (Svetová zdravotnícka organizácia) pre nakladanie so zdravotníckym odpadom a jeho zneškodňovanie.
- Aby sa zabránilo kontaminácii vzoriek, odporúča sa dodržiavanie zásad správnej laboratórnej praxe a výmena rukavíc medzi manipuláciami so vzorkami pacientov.

7.2 Odber, preprava a uskladnenie vzoriek

• Odber vzoriek

Cervikálne vzorky odobrané do roztoku PreservCyt boli overené na použitie s testom Xpert HPV. Pri odbere cervikálnych vzoriek postupujte podľa pokynov výrobcu.

• Preprava vzoriek

Cervikálne vzorky odobraté do roztoku PreservCyt sa môžu transportovať pri teplote 2 – 30 °C. Preprava vzoriek HPV musí byť v súlade s národnými, federálnymi, štátnymi a miestnymi predpismi na prepravu etiologických látok.⁸

• Skladovanie vzoriek

Cervikálne vzorky odobraté do roztoku PreservCyt sa môžu uchovávať pri teplote 2 – 30 °C až šesť mesiacov od dátumu odberu.

7.3 Test/Činidlo

- Činidlá testu Xpert HPV nezamieňajte za iné činidlá.
- Veko zásobníka testu Xpert HPV neotvárajte, kým nie ste pripravení pridať vzorku počas testovania.
- Nepoužívajte zásobník, ktorý vám po vybalení spadol.
- Zásobníkom netraste. Ak po otvorení zásobníka dôjde k jeho traseniu alebo pádu, výsledok testu môže byť neplatný.
- Štítok s ID vzorky neumiestňujte na veko zásobníka ani na štítok s čiarovým kódom.
- Nepoužívajte zásobník, ktorý má poškodenú reakčnú skúmavku.
- Každý jednorazový zásobník testu Xpert HPV sa používa na spracovanie jedného testu. Spracované zásobníky nepoužívajte opakovane.
- Noste čistý laboratórny plášť a rukavice. Medzi spracovaním jednotlivých vzoriek si rukavice vymieňajte.
- V prípade kontaminácie pracovného priestoru alebo zariadenia vzorkami alebo kontrolami dôkladne očistite kontaminované miesto chlórovým bielidlom na použitie v domácnosti zriedeným v pomere 1 : 10 a potom 70 % roztokom etanolu alebo 70 % roztokom izopropanolu. Než budete pokračovať, pracovné povrchy dosucha poutierajte.

8 Chemické nebezpečenstvá^{9,10}

Podľa smerníc EÚ o klasifikácii a označovaní látok alebo zmesí ani podľa Globálneho harmonizovaného systému klasifikácie a označovania látok alebo zmesí sa zložky nepovažujú za nebezpečné.

9 Postup

Pred začatím týchto postupov sa ubezpečte, že na prístroji GeneXpert beží softvér GeneXpert Dx verzie 4.3 alebo vyššej alebo softvér Xpertise verzie 6.1 alebo vyššej.

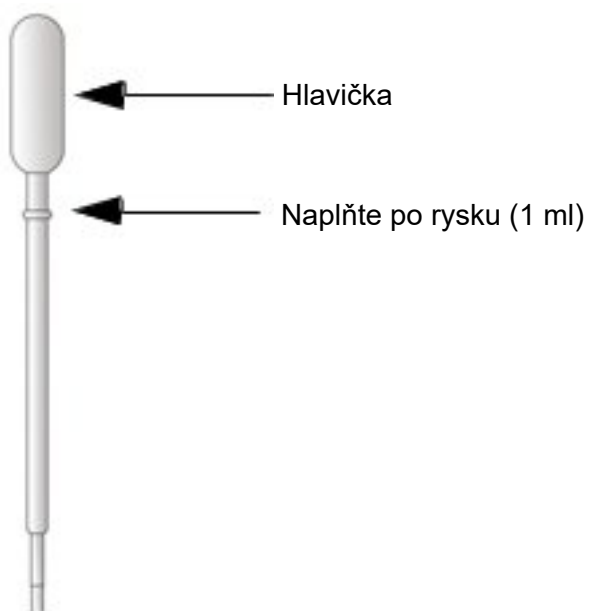
Dôležité Test začinite do 30 minút od otvorenia krytu zásobníka.

9.1 Príprava zásobníka

Pridanie vzorky do testovacieho zásobníka Xpert HPV:

1. Nachystajte si nasledujúce položky:
 - Testovací zásobník Xpert HPV.
 - Prenosová pipeta (je súčasťou balenia). Ryska na pipete označuje objem naplnenia 1 ml.
 - Správne odobratá a označená testovacia vzorka.
2. Skontrolujte testovací zásobník, či nie je poškodený. Ak je poškodený, nepoužívajte ho.
3. Otvorte veko zásobníka.
4. Zmiešajte vzorku jemným prevrátením injekčnej liekovky so vzorkou 8 až 10-krát alebo krátkym vortexovaním pomocou vortexového mixéra pri polovičnej rýchlosti počas 5 sekúnd.
5. Rozbaľte prenosovú pipetu.
6. Otvorte veko injekčnej liekovky, stlačte balónik prenosovej pipety, vložte pipetu do injekčnej liekovky a uvoľnite balónik, čím naplníte prenosovú pipetu po rysku 1 ml. Pozrite si Obrázok 1. Ubezpečte sa, že pipeta je plná a nenachádzajú sa v nej žiadne bubliny.

Dôležité Zamedzte pridaniu prebytočného hlienu do zásobníka.



Obrázok 1. Prenosová pipeta a ryska naplnenia

7. Obsah pipety vyprázdňte do komory na vzorku v zásobníku. Pozrite si Obrázok 2.



Obrázok 2. Testovací zásobník Xpert HPV (pohľad zhora)

8. Zatvorte veko zásobníka.

9.2 Spustenie testu

Dôležité

Pred spustením testu sa uistite, či sú do softvéru importované súbory s definíciou testu (ADF) Xpert HPV. Táto časť uvádza základné kroky na spustenie testu. Podrobné pokyny nájdete v návode na obsluhu systému GeneXpert Dx System Operator Manual alebo v návode na obsluhu systému GeneXpert Infinity System Operator Manual.

Poznámka

Konkrétne kroky sa môžu líšiť, ak administrátor systému zmenil predvolený tok činností systému.

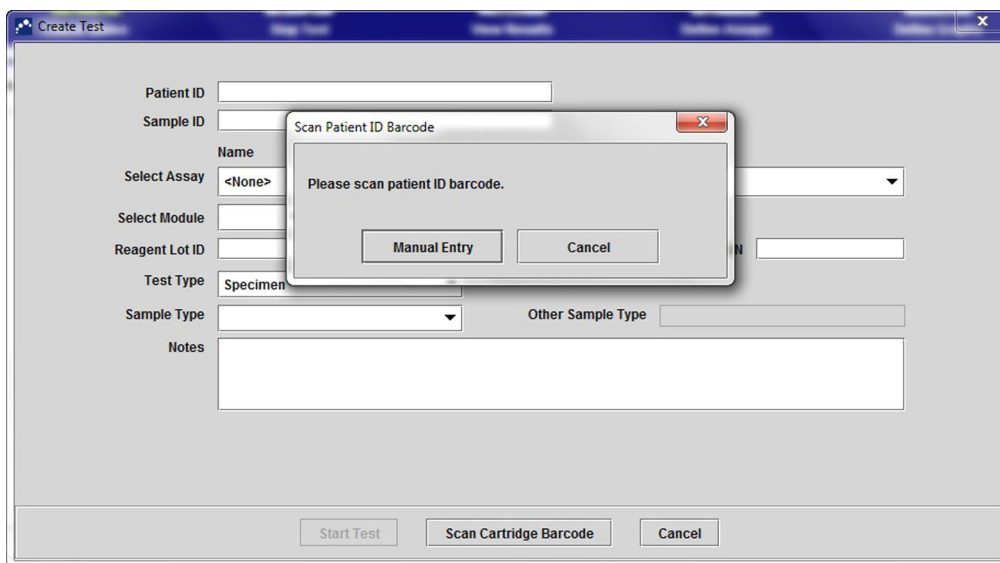
V tejto časti sú uvedené predvolené kroky na prevádzku systému GeneXpert System. Podrobné pokyny nájdete v návode na obsluhu systému GeneXpert Dx System Operator Manual alebo návode na obsluhu systému GeneXpert Infinity System Operator Manual, v závislosti od modelu, ktorý používate.

1. Zapnite systém GeneXpert Instrument System:

- Ak používate prístroj GeneXpert Dx Instrument, najskôr zapnite prístroj a potom počítač. Softvér GeneXpert sa spustí automaticky, alebo môže byť potrebné dvakrát kliknúť na ikonu softvéru GeneXpert Dx na ploche systému Windows®.
- Ak používate prístroj GeneXpert Infinity, zapnite prístroj. Softvér GeneXpert sa spustí automaticky, alebo môže byť potrebné dvakrát kliknúť na ikonu softvéru Xpertise na ploche systému Windows.

2. Do softvéru prístroja GeneXpert Instrument System sa prihláste pomocou svojho používateľského mena a hesla.

3. V okne systému GeneXpert System kliknite na **Create Test** (Vytvoriť test) (GeneXpert Dx) alebo kliknite na **Orders** (Objednávky) a **Order Test** (Objednať test) (Infinity). Zobrazí sa okno Create Test (Vytvoriť test). Pozrite si Obrázok 3.



Obrázok 3. Okno GeneXpert Dx Create Test (Vytvoriť test)

4. Naskenujte alebo vyplňte poličko Patient ID (ID pacienta) (voliteľné). Ak poličko Patient ID (ID pacienta) vyplňujete pomocou klávesnice, uistite sa, že je správne. Poličko Patient ID (ID pacienta) je spojené s výsledkami testu a zobrazuje sa v okne View Results (Zobraziť výsledky).
5. Naskenujte alebo vyplňte poličko Sample ID (ID vzorky). Ak ID vzorky zadávate pomocou klávesnice, uistite sa, že je správne. ID vzorky je spojené s výsledkami testu a zobrazuje sa v okne View Results (Zobraziť výsledky) a vo všetkých správach. Zobrazí sa dialógové okno Scan Cartridge (Skenovanie zásobníka).
6. Naskenujte čiarový kód na testovacom zásobníku Xpert HPV. Zobrazí sa okno Create Test (Vytvoriť test). Softvér prostredníctvom informácií z čiarového kódu automaticky vyplní údaje do nasledujúcich polí: Výber analýzy (Select Assay), ID šarže činidla (Reagent Lot ID), Sériové č. zásobníka (Cartridge SN) a Dátum expirácie (Expiration Date).

Poznámka

Ak sa čiarový kód na testovacom zásobníku Xpert HPV nedá naskenovať, opakujte test s novou kazetou podľa postupu, ktorý uvádza Časť 14. Postup opakovania testovania.

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

Select Assay: Xpert HPV 16_18-45
 Select Module: Xpert HPV HR_16_18-45
 Reagent Lot ID*: Xpert HPV 16_18-45
 Test Type: Specimen
 Sample Type:
 Other Sample Type:
 Notes:
 Start Test Scan Cartridge Barcode Cancel

Obrázok 4. Okno Creat Test (Vytvoriť test) systému GeneXpert Dx s rozbaľovacou ponukou Select Assay (Výber testu)

7. V rozbaľovacej ponuke **Select Assay** (Výber testu) (pozrite si Obrázok 4) vyberte príslušný súbor s definíciou testu (ADF) pre objednaný HPV test.

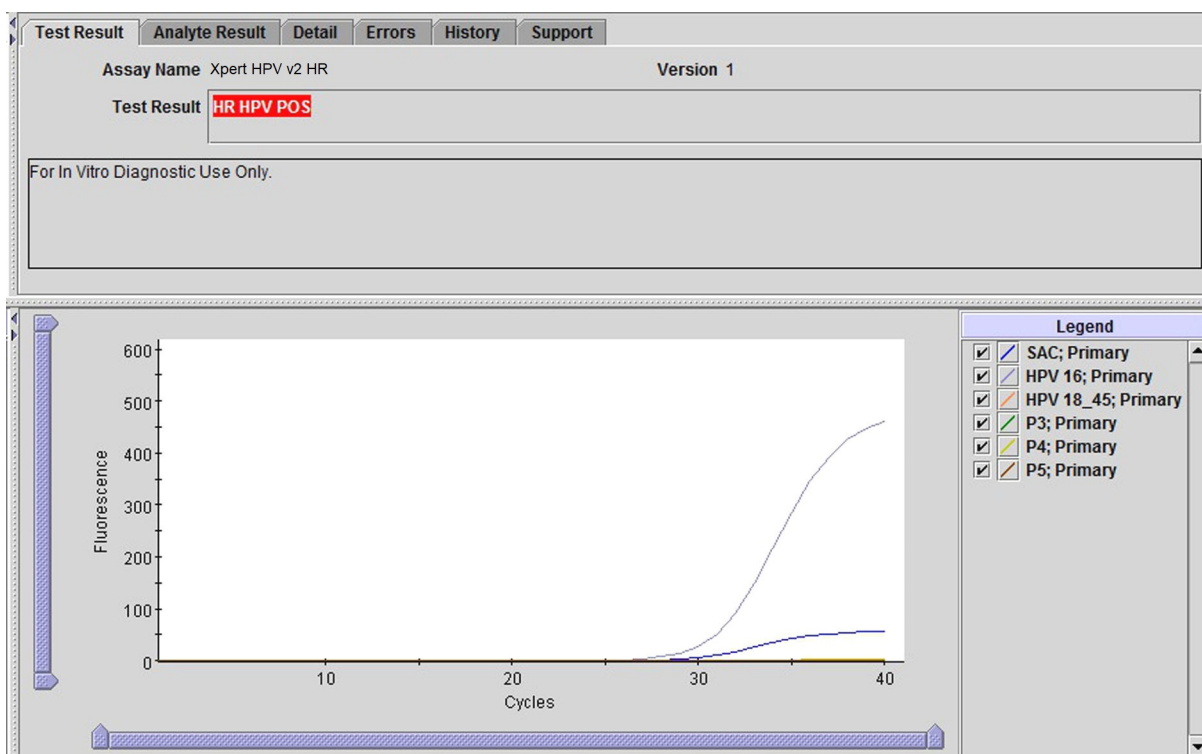
Test Xpert HPV možno nakonfigurovať tak, aby predvolene pracoval s jedným z troch súborov ADF podľa voľby zo strany laboratória. Žiadosti lekára o reflexnú genotypizáciu HPV 16 alebo HPV 18/45 je možné objednať v rámci testu špecifického na genotyp HPV alebo, ak je to indikované, vykonať v rámci úplného testovania genotypu pri vysokom riziku.

- Test iba na vysokorizikové HPV: Výber možnosti **Xpert HPV HR** hlási pozitívny alebo negatívny celkový výsledok prítomnosti ktoréhokoľvek zo 14 vysokorizikových typov HPV. Príklad uvádza Obrázok 5.
- Genotypový test HPV 16, 18/45: Výber možnosti **Xpert HPV 16_18-45** hlási pozitívny alebo negatívny výsledok pre:
 - HPV 16 a pre
 - genotyp HPV 18 alebo HPV 45.

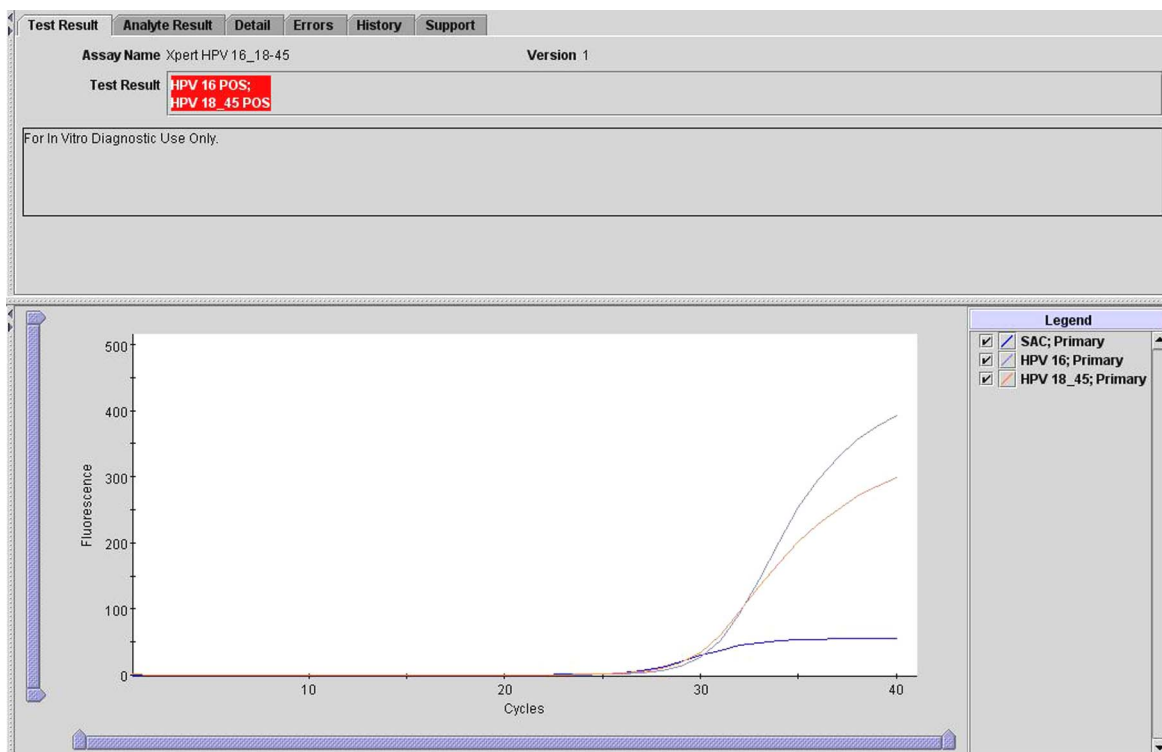
Konkrétne výsledky všetkých ostatných typov HPV sa neodoberajú ani nezobrazujú. Príklad uvádza Obrázok 6.

- Kombinovaný genotypový test vysokorizikových HPV a HPV: Výber možnosti **Xpert HPV HR_16_18-45** hlási pozitívny alebo negatívny výsledok pre HPV 16, pre HPV 18/45 a pre prítomnosť ktoréhokoľvek zo zvyšných 11 ďalších vysokorizikových typov ako „Other HR HPV“ (Iný vysokorizikový HPV). Príklad uvádza Obrázok 7.

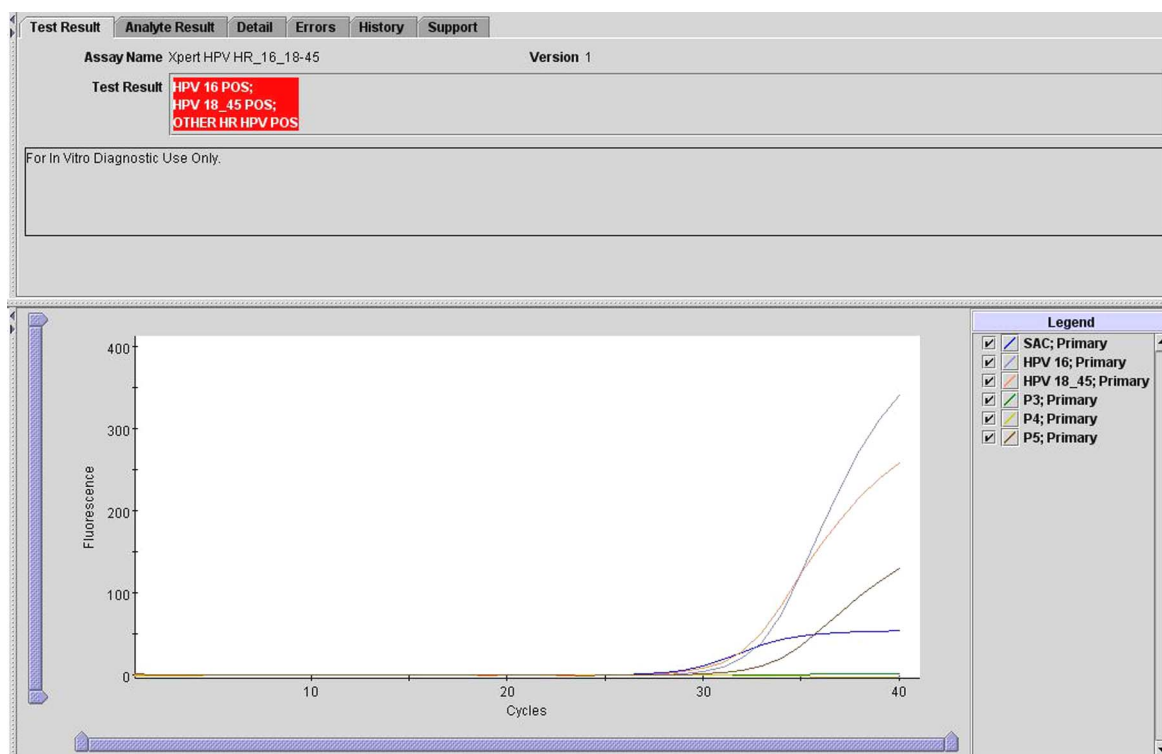
Poznámka Po spustení testu sa získa iba výsledok testu vybraného v tomto kroku. Nezozbierané údaje nie je možné obnoviť.



Obrázok 5. HPV HR pozitívny



Obrázok 6. HPV 16_18-45 pozitívny



Obrázok 7. HPV HR_16_18-45 pozitívny

8. Kliknite na možnosť **Start Test** (Spustiť test) (GeneXpert Dx) alebo **Submit** (Odoslať) (Infinity). Ak je to potrebné, zadajte svoje heslo.
9. Pre systém GeneXpert Infinity System položte zásobník na dopravný pás. Zásobník sa automaticky načíta, následne prebehne test a použitý zásobník sa automaticky umiestni do nádoby na odpad.

alebo

V prípade prístroja GeneXpert Dx Instrument:

- a. Otvorte dvierka modulu prístroja s blikajúcim zeleným svetlom a vložte zásobník.
- b. Zatvorte dvierka. Test sa spustí a zelené svetlo prestane blikat'. Po ukončení testu sa svetlo vypne.
- c. Počkajte, kým systém neodomkne dvierka modulu, a potom otvorte dvierka a vyberte zásobník.
- d. Použitý zásobník je potrebné vyhodit' do príslušnej nádoby na odpad zo vzoriek v súlade so štandardnými postupmi vašej inštitúcie.

Poznámka Čas potrebný na získanie výsledkov je približne 60 minút.

10 Zobrazenie a tlač výsledkov

Podrobné pokyny týkajúce sa zobrazenia a tlače výsledkov nájdete v *príručke používateľa systému GeneXpert Dx* alebo v *príručke používateľa systému GeneXpert Infinity*.

11 Kontrola kvality

Každý test obsahuje kontrolu skúšky sondy (Probe Check Control, PCC) a kontrolu primeranosti vzorky (Sample Adequacy Control, SAC).

- **Kontrola skúšky sondy (PCC):** Pred začiatkom reakcie PCR meria prístroj GeneXpert fluorescenčný signál zo sond na monitorovanie rehydratácie guľôčok, plnenia reakčných skúmaviek, integrity sondy a stability farbiva. Ak sú splnené validované kritériá prijateľnosti, kontrola PCC je úspešná.
- **Kontrola primeranosti vzorky (Sample Adequacy Control, SAC):** Činidlá SAC zisťujú prítomnosť jednej kópie ľudského génu na bunku a monitorujú, či vzorka obsahuje ľudskú DNA.
- **Externé kontroly:** Externé kontroly sa môžu používať podľa potreby v súlade s požiadavkami miestnych, národných a federálnych akreditačných organizácií.

12 Interpretácia výsledkov

Výsledky interpretuje prístroj GeneXpert z nameraných fluorescenčných signálov pomocou zabudovaných výpočtových algoritmov a zobrazujú sa na karte Výsledky testov (Test Results) v okne Zobrazit' výsledky (View Results). Test Xpert HPV poskytuje výsledky testu pre ciele HPV podľa výsledkov a interpretácií, ktoré uvádza Tabuľka 1.

Poznámka Po spustení testu sa získajú iba výsledky vybraného testu.

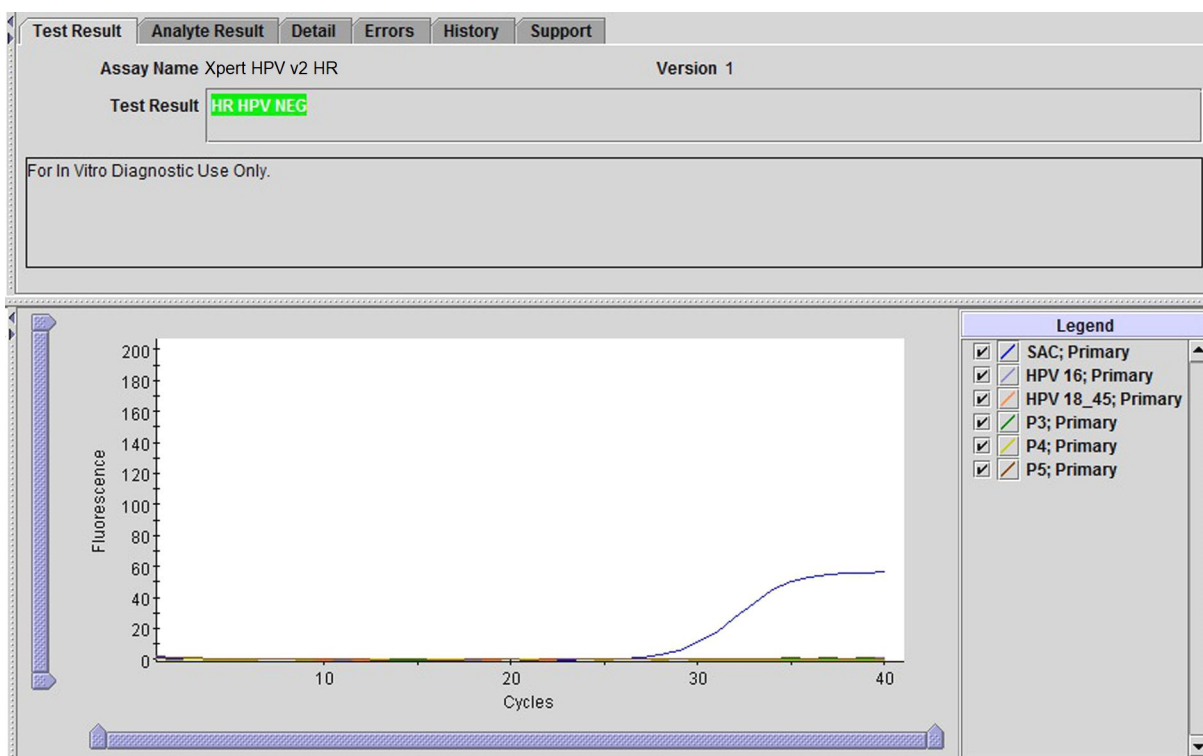
Tabuľka 1. Výsledky a interpretácie testu Xpert HPV

Výsledok	Interpretácia
POZIT. NA VYSOKORIZ. HPV (HR HPV POS) Pozrite si Obrázok 9.	DNA vysokorizikového HPV sa určila ako pozitívna. • Cieľová DNA vysokorizikového HPV má hodnotu Ct v platnom rozsahu a fluorescenčný koncový bod nad nastavenou hraničnou hodnotou. • SAC: Neuplatňuje sa. SAC sa ignoruje, pretože amplifikácia cieľa HPV môže konkurovať tejto kontrole. • PCC: PASS (PLATNÝ VÝSLEDOK); všetky výsledky kontroly sondy sú úspešné.
POZIT. NA HPV 16 (HPV 16 POS) Pozrite si Obrázok 11, Obrázok 13 a Obrázok 16.	DNA HPV 16 sa zistila ako pozitívna. • Cieľová DNA HPV 16 má hodnotu Ct v platnom rozsahu a fluorescenčný koncový bod nad nastavenou hraničnou hodnotou. • SAC: Neuplatňuje sa. SAC sa ignoruje, pretože amplifikácia cieľa HPV môže konkurovať tejto kontrole. • PCC: PASS (PLATNÝ VÝSLEDOK); všetky výsledky kontroly sondy sú úspešné.
POZIT. NA HPV 18_45 (HPV 18_45 POS) Pozrite si Obrázok 14 a Obrázok 16.	DNA HPV 18_45 sa zistila ako pozitívna. • Cieľová DNA HPV 18/45 má hodnotu Ct v platnom rozsahu a fluorescenčný koncový bod nad nastavenou hraničnou hodnotou. • SAC: Neuplatňuje sa. SAC sa ignoruje, pretože amplifikácia cieľa HPV môže konkurovať tejto kontrole. • PCC: PASS (PLATNÝ VÝSLEDOK); všetky výsledky kontroly sondy sú úspešné.
POZIT. NA INÝ VYSOKORIZ. HPV (OTHER HR HPV POS) Pozrite si Obrázok 15 a Obrázok 16.	DNA iného vysokorizikového HPV je detegovaná ako pozitívna. • Cieľová DNA iného vysokorizikového HPV má hodnotu Ct v platnom rozsahu a fluorescenčný koncový bod nad nastavenou hraničnou hodnotou. • SAC: Neuplatňuje sa. SAC sa ignoruje, pretože amplifikácia iného vysokorizikového cieľa HPV môže konkurovať tejto kontrole. • PCC: PASS (ÚSPEŠNÉ); všetky výsledky kontroly sondy sú úspešné.

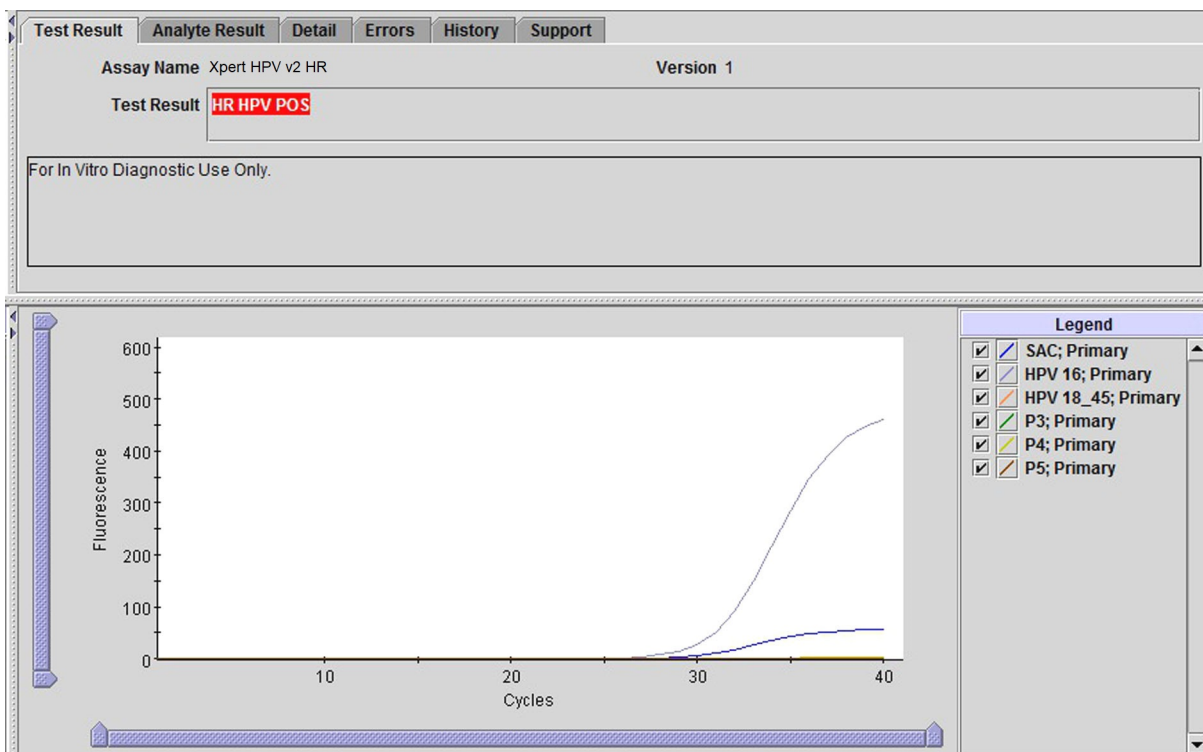
Výsledok	Interpretácia
NEGAT. NA VYSOKORIZ. HPV (HR HPV NEG) Pozrite si Obrázok 8.	DNA vysokorizikového HPV je pod úrovňou detekcie. - Cieľová DNA vysokorizikového HPV má hodnotu Ct mimo platného rozsahu a/alebo fluorescenčný koncový bod pod nastavenou hraničnou hodnotou. - SAC: PASS (PLATNÝ VÝSLEDOK); PCR amplifikácia cieľa SAC má hodnotu Ct v platnom rozsahu a fluorescenčný koncový bod nad nastavenou hraničnou hodnotou. - PCC: PASS (PLATNÝ VÝSLEDOK); všetky výsledky kontroly sondy sú úspešné.
NEGAT. NA HPV 16 (HPV 16 NEG) Pozrite si Obrázok 10, Obrázok 12, Obrázok 14 a Obrázok 15.	DNA HPV 16 je pod úrovňou detekcie. - Cieľová DNA HPV 16 má hodnotu Ct mimo platného rozsahu a/alebo fluorescenčný koncový bod pod nastavenou hraničnou hodnotou. - SAC: PASS (PLATNÝ VÝSLEDOK); PCR amplifikácia cieľa SAC má hodnotu Ct v platnom rozsahu a fluorescenčný koncový bod nad nastavenou hraničnou hodnotou. - PCC: PASS (PLATNÝ VÝSLEDOK); všetky výsledky kontroly sondy sú úspešné.
NEGAT. NA HPV 18_45 (HPV 18_45 NEG) Pozrite si Obrázok 10, Obrázok 11, Obrázok 12, Obrázok 13 a Obrázok 15.	DNA HPV 18_45 je pod úrovňou detekcie. - Cieľová DNA HPV 18/45 má hodnotu Ct mimo platného rozsahu a/alebo fluorescenčný koncový bod pod nastavenou hraničnou hodnotou. - SAC: PASS (PLATNÝ VÝSLEDOK); PCR amplifikácia cieľa SAC má hodnotu Ct v platnom rozsahu a fluorescenčný koncový bod nad nastavenou hraničnou hodnotou. - PCC: PASS (PLATNÝ VÝSLEDOK); všetky výsledky kontroly sondy sú úspešné.
NEGAT. NA INÝ VYSOKORIZ. HPV (OTHER HR HPV NEG) Pozrite si Obrázok 12, Obrázok 13 a Obrázok 14.	DNA iného vysokorizikového HPV je pod úrovňou detekcie. - Cieľová DNA iného vysokorizikového HPV má hodnotu Ct mimo platného rozsahu a fluorescenčný koncový bod pod nastavenou hraničnou hodnotou. - SAC: PASS (PLATNÝ VÝSLEDOK); PCR amplifikácia cieľa SAC má hodnotu Ct v platnom rozsahu a fluorescenčný koncový bod nad nastavenou hraničnou hodnotou. - PCC: PASS (PLATNÝ VÝSLEDOK); všetky výsledky kontroly sondy sú úspešné.
INVALID (NEPLATNÝ VÝSLEDOK) Pozrite si Obrázok 17.	Prítomnosť alebo neprítomnosť cieľovej DNA HPV nie je možné stanoviť. Test zopakujte podľa pokynov, ktoré uvádza Časť 14. Postup opakovania testovania. - SAC: FAIL (ZLYHANIE); hodnota Ct SAC je mimo platného rozsahu a/alebo fluorescenčný koncový bod pod nastavenou hraničnou hodnotou. - PCC: PASS (PLATNÝ VÝSLEDOK); všetky výsledky kontroly sondy sú úspešné.
ERROR (CHYBA)	Prítomnosť alebo neprítomnosť cieľovej DNA HPV nie je možné stanoviť. Test zopakujte podľa pokynov, ktoré uvádza Časť 14. Postup opakovania testovania. - SAC: NO RESULT (ŽIADNY VÝSLEDOK) - PCC: FAIL (ZLYHANIE)*; všetky alebo jeden z výsledkov kontroly sondy zlyhal. * Ak mala kontrola sondy platný výsledok, chyba je spôsobená limitom maximálneho tlaku presahujúcim prijateľný rozsah alebo zlyhaním komponentu systému.
NO RESULT (ŽIADNY VÝSLEDOK)	Prítomnosť alebo neprítomnosť cieľovej DNA HPV nie je možné stanoviť. Test zopakujte podľa pokynov, ktoré uvádza Časť 14. Postup opakovania testovania. NO RESULT (ŽIADNY VÝSLEDOK) označuje, že sa nezískali dostatočné údaje. Pracovník napríklad pozastavil prebiehajúci test alebo došlo k výpadku napájania. - HPV: NO RESULT (ŽIADNY VÝSLEDOK) - SAC: NO RESULT (ŽIADNY VÝSLEDOK) - PCC: NA (not applicable) (Neuplatňuje sa)

Poznámka

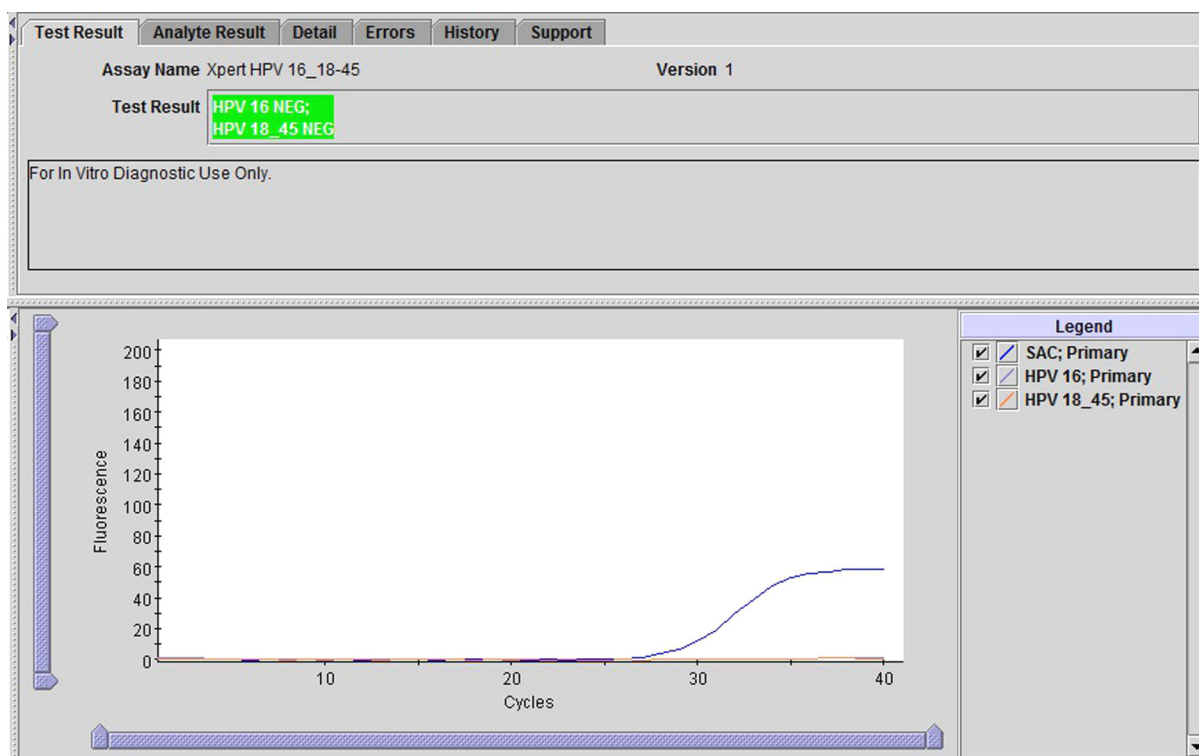
Obrazovky uvedené v tejto časti zobrazujú príklady použitia troch testov. Obrázok 8 a Obrázok 9 používajú možnosť Xpert HPV HR, Obrázok 10 a Obrázok 11 používajú možnosť Xpert HPV 16_18-45, a Obrázok 12 až Obrázok 14 používajú možnosť Xpert HPV HR_16_18-45 z rozbaľovacej ponuky. Pozrite si Časť 9.2. Spustenie testu a rozbaľovaciu ponuku, ktorú znázorňuje Obrázok 4.



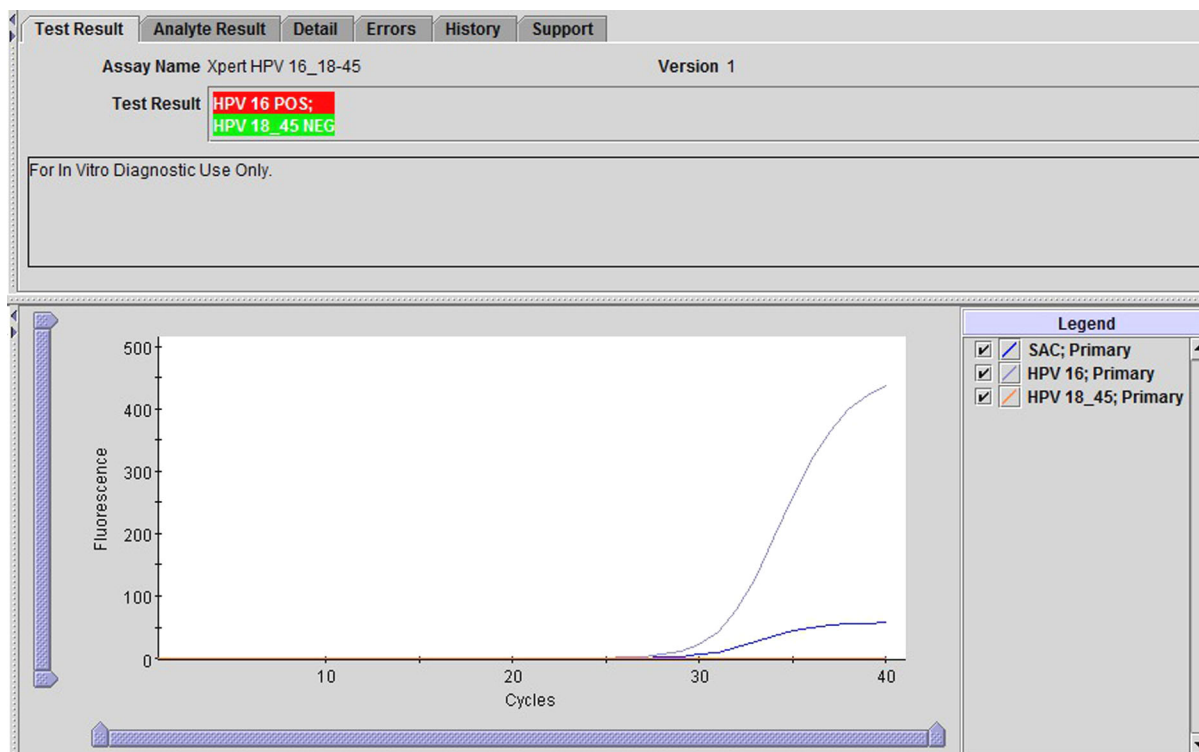
Obrázok 8. Vysokorizikový HPV negatívny (výsledok použitím Xpert HPV HR)



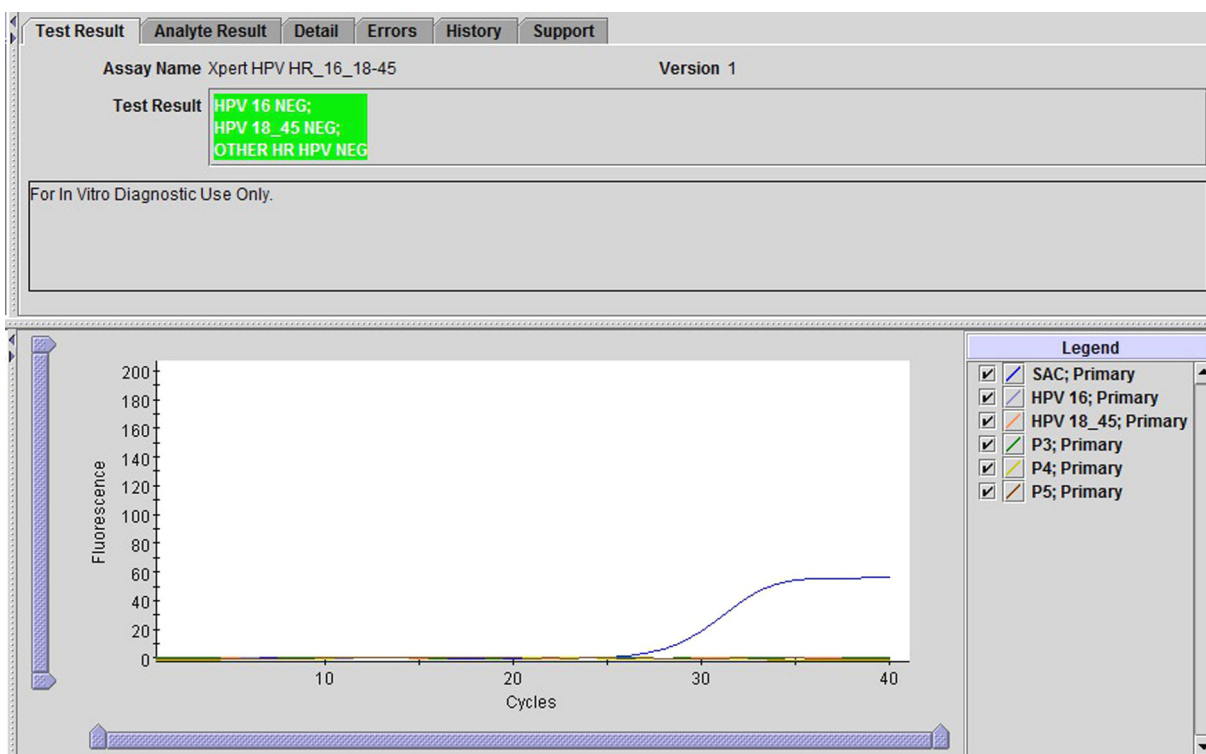
Obrázok 9. Vysokorizikový HPV pozitívny (výsledok použitím Xpert HPV HR)



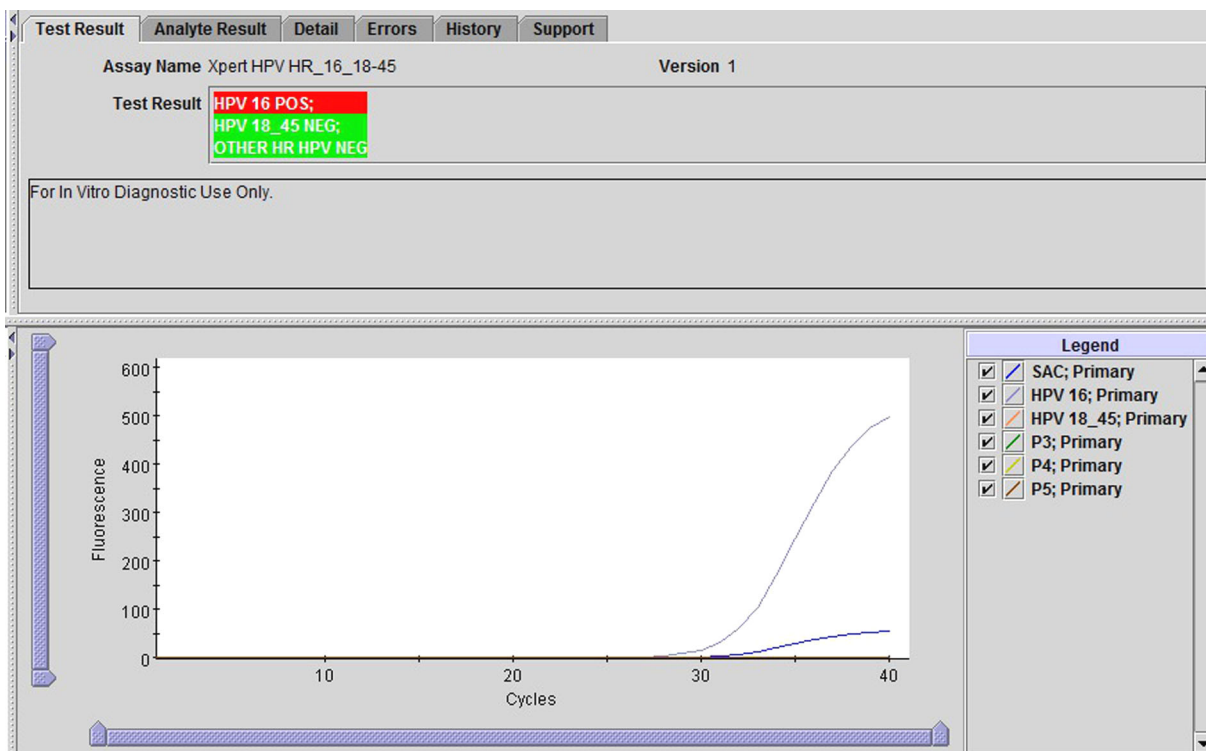
Obrázok 10. HPV 16 negatívny; HPV 18-45 negatívny (výsledok použitím Xpert HPV 16_18-45)



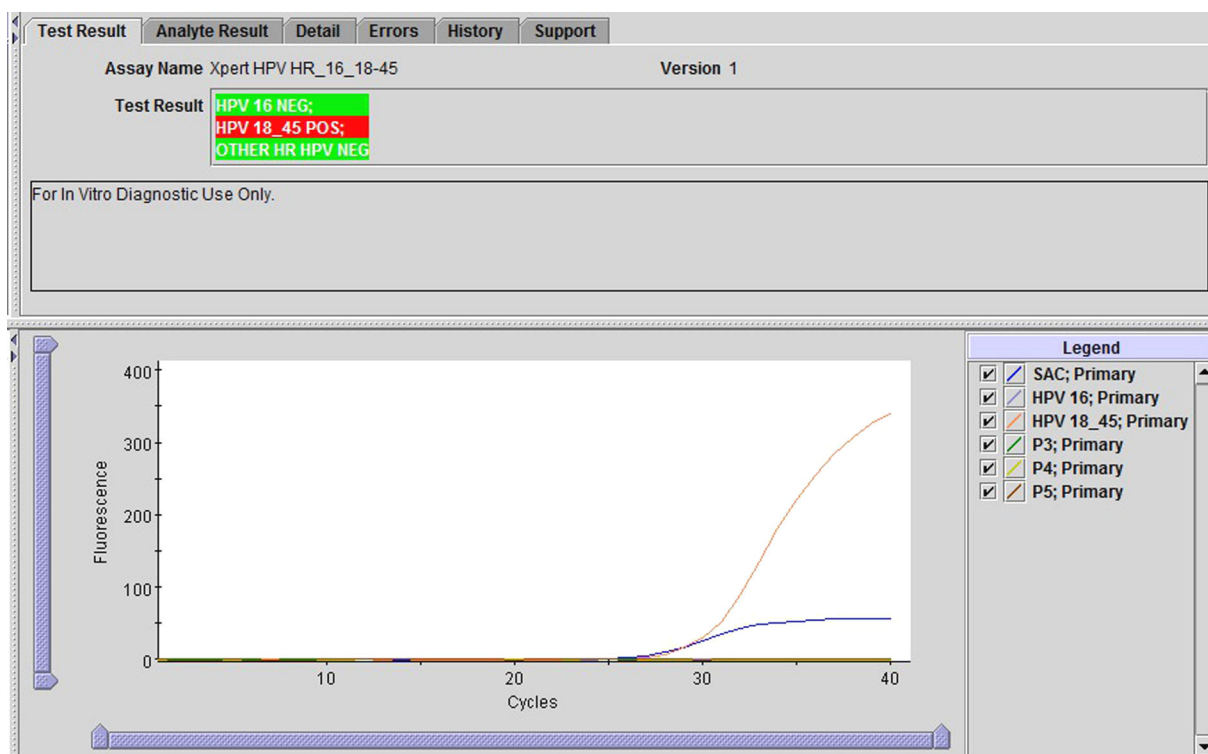
Obrázok 11. HPV 16 pozitívny; HPV 18-45 negatívny (výsledok použitím Xpert HPV 16_18-45)



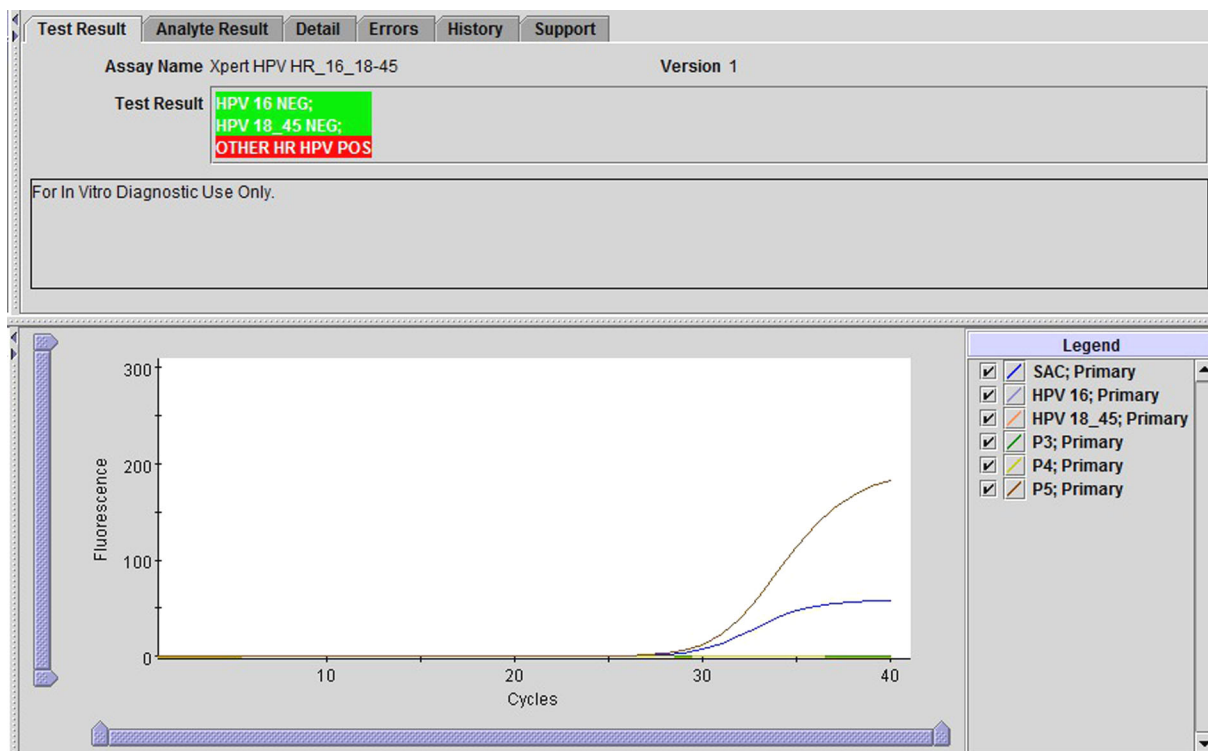
Obrázok 12. HPV 16 negatívny; HPV 18-45 negatívny; iný vysokorizikový HPV negatívny (výsledok použitím Xpert HPV HR_16_18-45)



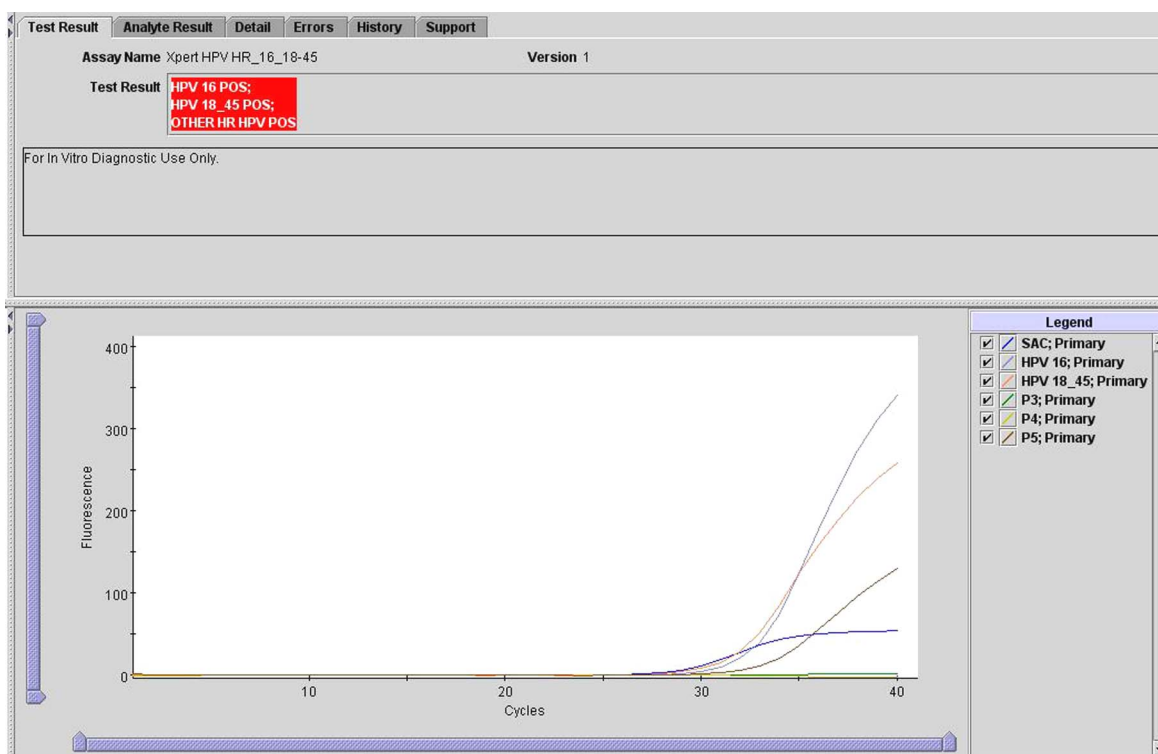
Obrázok 13. HPV 16 pozitívny; HPV 18-45 negatívny; iný vysokorizikový HPV negatívny (výsledok použitím Xpert HPV HR_16_18-45)



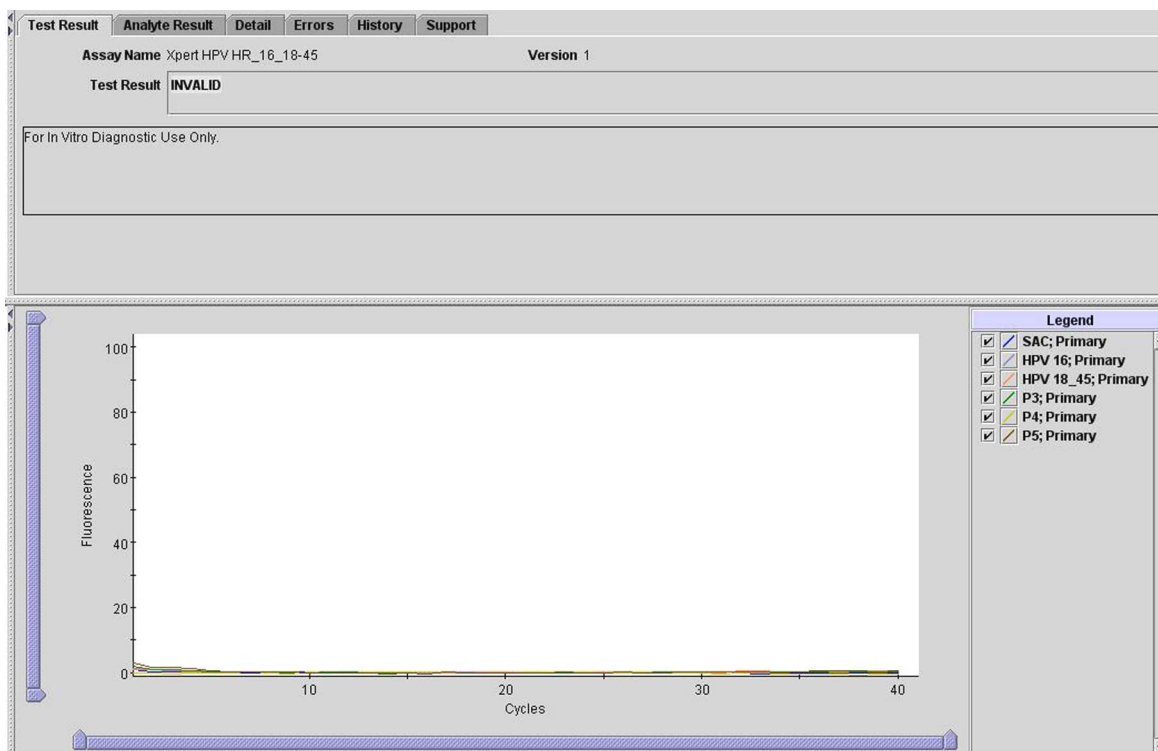
Obrázok 14. HPV 16 negatívny; HPV 18-45 pozitívny; iný vysokorizikový HPV negatívny (výsledok použitím Xpert HPV HR_16_18-45)



Obrázok 15. HPV 16 negatívny; HPV 18-45 negatívny; iný vysokorizikový HPV pozitívny (výsledok použitím Xpert HPV HR_16_18-45)



Obrázok 16. HPV 16 pozitívny, HPV 18-45 pozitívny; iný vysokorizikový HPV pozitívny (výsledok použitím Xpert HPV HR_16_18-45)



Obrázok 17. HPV HR_16_18-45 neplatný (výsledok použitím Xpert HPV HR_16_18-45)

13 Dôvody na opakovanie testu

Ak sa vyskytne niektorý z nasledujúcich výsledkov testu, opakujte test podľa pokynov, ktoré uvádza Časť 14. Postup opakovania testovania.

- Výsledok **INVALID** (NEPLATNÝ) indikuje, že SAC zlyhal, vzorka nebola riadne spracovaná, došlo k inhibícii PCR alebo je vzorka neprimeraná.
- Výsledok **ERROR** (CHYBA) indikuje, že test bol zrušený, pravdepodobne z dôvodu nesprávneho naplnenia reakčnej skúmavky, detekcie problému s celistvosťou sondy číidla, prekročenia limitov tlaku, zlyhania kontroly sondy alebo zistenia chyby pozície ventila.
- **NO RESULT** (ŽIADNY VÝSLEDOK) indikuje, že sa nezískali dostatočné údaje. Pracovník napríklad pozastavil prebiehajúci test alebo došlo k výpadku napájania.

14 Postup opakovania testovania

- Zopakujte test použitím nového zásobníka (zásobník nepoužívajte opakovane). Pozrite Časť 9. Postup.
- Získajte zvyšok vzorky.
- CAk nemá zvyšok vzorky postačujúci objem, alebo ak opakovaný test aj naďalej končí výsledkom **NEPLATNÝ VÝSLEDOK (INVALID)**, **CHYBA (ERROR)** alebo **ŽIADEN VÝSLEDOK (NO RESULT)**, odoberte novú vzorku a zopakujte testovanie použitím nového zásobníka.

15 Obmedzenia

- Vzhľadom na to, že detekcia HPV je závislá od DNA prítomnej vo vzorke, spoľahlivé výsledky sú závislé od správnej vzorky, manipulácie a skladovania vzoriek.
- Test Xpert HPV bol overený iba s cervikálnymi vzorkami odobratými do roztoku PreservCyt pomocou pomôcky pripomínajúcej kefku alebo metličku alebo kombinácie endocervikálna kefka/špachtľa.
- Chybné výsledky testu sa môžu vyskytnúť pri nesprávnom odbere, technickej chybe, zmiešaní vzoriek alebo preto, že počet kópií DNA HPV vo vzorke je pod limitom detekcie testu.
- Výkonnosť testu Xpert HPV sa overila iba použitím postupov uvedených na tomto príbalovom letáku. Úprava týchto postupov môže mať za následok zmenu výkonnosti testu.
- Interferenciu testu je možné pozorovať v prítomnosti: plnej krvi ($\geq 0,25$ % obj./obj.), mononukleárných buniek periférnej krvi (PBMK) ($\geq 1 \times 10^6$ buniek/ml), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ buniek/ml), krému proti svrbeniu Vagisil ($\geq 0,25$ % hmotn./obj.) alebo hydratačného gélu Vagi Gard ($\geq 0,5$ % hmotn./obj.).
- Prítomnosť hustých vaginálnych krémov ($> 0,25$ % obj./obj.) vo vzorke môže viesť k prerušeniam spôsobeným tlakom.
- Účinky ďalších potenciálnych premenných, ako je vaginálny výtok, použitie tampónov, sprchovanie a premenné odberu vzoriek, neboli stanovené.
- Test Xpert HPV poskytuje kvalitatívne výsledky. Medzi výškou Ct hodnoty a počtom buniek v infikovanej vzorke nie je možné vytvárať žiadne korelácie.
- Výkonnosť testu Xpert HPV u pacientov vo veku menej ako 18 rokov nebola vyhodnotená.
- Výkonnosť testu Xpert HPV nebola stanovená u žien s hysterektómiou v anamnéze.
- Test Xpert HPV nebol overený na použitie so vzorkami vaginálnych výterov odobratými lekárom alebo pacientom.
- Test Xpert HPV nebol hodnotený u pacientok, ktoré sú v súčasnosti liečené antimikrobiálnymi látkami na infekcie, ako sú chlamýdie alebo kvapavka.
- Ako v prípade iných diagnostických testov, výsledky testu Xpert HPV je potrebné interpretovať spoločne s ďalšími laboratórnymi a klinickými údajmi, ktoré má lekár k dispozícii.
- Výkonnosť testu Xpert HPV nebola vyhodnotená u osôb očkovaných proti HPV.
- Test Xpert HPV nebol vyhodnotený v prípadoch podozrenia podozrenia na sexuálne zneužívanie.
- Prevalencia HPV infekcie v populácii môže mať vplyv na výkonnosť.
- Vzorky obsahujúce menej ako 1 ml roztoku PreservCyt sa považujú za nedostatočné pre test Xpert HPV.
- Výkonnosť testu Xpert HPV sa nehodnotila u cervikálnych vzoriek predspracovaných na cytologické vyšetrenie pomocou iných prístrojov na spracovanie ako je ThinPrep 2000.
- Negatívny výsledok testu Xpert HPV nevylučuje možnosť cytologických abnormalít alebo budúceho alebo podkladového stavu CIN2, CIN3, prípadne rakoviny.
- Test Xpert HPV deteguje vírusovú E6/E7 DNA vysoko rizikových typov HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68. Tento test nedeteguje E6/E7 DNA typov HPV s nízkym rizikom (napr. 6, 11, 42, 43, 44), pretože na

hodnotenie prítomnosti nízkorizikových typov HPV v kontexte skríningu rakoviny krčka maternice neexistuje klinická význam.

- Detekcia DNA vysokorizikových HPV závisí od počtu kópií prítomných vo vzorke a môže byť ovplyvnená metódami odberu vzoriek, faktormi pacienta, štádiom infekcie i prítomnosťou interferujúcich látok.
- Používanie tohto produktu sa obmedzuje na personál vyškolení na používanie testu Xpert HPV.
- Pri tomto teste sa môžu vyskytnúť falošne pozitívne i falošne negatívne výsledky.
- Mutácie alebo polymorfizmy vo väzbových oblastiach priméru alebo sondy môžu ovplyvniť detekciu cieľných typov HPV, čo vedie k falošne negatívnemu výsledku.

16 Klinická funkčnosť

Charakteristiky klinickej funkčnosti testu Xpert HPV sa hodnotili v dvojstupňovej, multicentrickej [sedem pracovísk v USA], prospektívnej štúdii, do ktorej boli zaradené ženy všetkých vekových skupín, ktoré boli objednané na kolposkopické hodnotenie na základe jedného alebo viacerých predchádzajúcich abnormálnych výsledkov Pap testu, abnormálneho výsledku Pap testu v kombinácii s pozitívnym vysoko rizikovým výsledkom HPV testu, alebo iného klinického podozrenia na rakovinu krčka maternice. Každá účastníčka sa pri kolposkopii odobrali dve vzorky ThinPrep (vzorka A a vzorka B) na podporu cytologickej kontroly a porovnávacieho testovania pomocou testu Xpert HPV a dvoch testov na HPV s vysokým rizikom schválených agentúrou FDA. Analýzy s týmito porovnávacími metódami sa vykonali podľa príslušných príbalových informácií US-IVD. Vzorka A sa spracovávala na cytologickú kontrolu, po ktorej nasledovala analýza pomocou testu Xpert HPV. Vzorka B sa rezervoala pre HPV analýzu pomocou porovnávacích HPV testov a testu Xpert HPV. Obe vzorky sa odobrali pomocou kombinácie endocervikálna kefka/špachtľa podľa príbalových informácií vzoriek ThinPrep. Od každej účastníčky sa odobrali minimálne dve biopsie cervikálnymi biopsickými kliešťami, ako aj pomocou ECC na vyhodnotenie neuspokojivej kolposkopie, pri ktorej bola slabá vizualizácia skvamokolumnárnej junkcie. Patologické preskúmanie vzoriek biopsie a endocervikálnej kyretáže (ECC) sa najskôr vykonalo lokálne pre štandard starostlivosti/manažment pacienta a následne retrospektívne zaslepeným spôsobom skupinou troch expertných patológov s cieľom stanoviť konsenzus konečného stavu ochorenia krčka maternice. Do fázy I náboru bolo zaradených 144 osôb (vekové rozpätie: 20 – 70 rokov) s 31 prípadmi $\geq$ CIN2. Údaje z I. fázy sa použili na odhadnutie súboru klinických medzných hodnôt pre test vo vzťahu ku koncovým bodom ochorenia $\geq$ CIN2 a $\geq$ CIN3 pomocou prístupu Receiver Operating Characteristic (ROC). Do fázy II náboru bolo zaradených 564 osôb (vekové rozpätie: 18 – 75 rokov) so 111 prípadmi $\geq$ CIN2. Údaje z II. fázy sa použili na spresnenie klinických medzných hodnôt vo vzťahu ku koncovým bodom ochorenia $\geq$ CIN2 a $\geq$ CIN3 pomocou prístupu ROC. Retrospektívne sa vykonala analýza homogenity na potvrdenie spájania výsledkov z fázy I a fázy II; výsledky možno spájať naprieč viacerými parametrami populácií a vzoriek.

Klinická citlivosť a špecifickosť testu Xpert HPV, porovnávacej metódy 1 a porovnávacej metódy 2 v súbore údajov fázy II vo vzťahu k stavu ochorenia $\geq$ CIN2 uvádza Tabuľka 2.

Tabuľka 2. Klinická funkčnosť vo vzťahu ku stavu ochorenia $\geq$ CIN2^a

	Test Xpert HPV (vzorka A) ^b	Test Xpert HPV (vzorka B) ^c	Porovnávací metóda 1 ^d	Porovnávací metóda 2 ^e
Citlivosť	(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%)
Špecifickosť	(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%)
Pozitívna prediktívna hodnota	(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%)
Negatívna prediktívna hodnota	(182/192) 94,8% (90,6 – 97,5%)	(194/204) 95,1% (91,2 – 97,6%)	(178/186) 95,7% (91,7 – 98,1%)	(212/227) 93,4% (89,3 – 96,3%)

^a Odhady bodov zodpovedajú uvedenému. Intervaly spoľahlivosti sú Fisher-Exact 95 % IS.

^b n = 538. Deväť vzoriek QNS na testovanie Xpert; po prvotnom testovaní a opätovnom testovaní je neurčitých 17 vzoriek.

^c n = 556. Po prvotnom testovaní a opätovnom testovaní je neurčitých osem vzoriek.

^d n = 564.

^e n = 562. Po prvotnom testovaní a opätovnom testovaní sú neurčité dve vzorky.

Tabuľka 3 obsahuje súhrn klinickej citlivosti a špecifickosti testu Xpert HPV, porovnávací metódy 1 a porovnávací metódy 2 v súbore údajov fázy II vo vzťahu k stavu ochorenia $\geq$ CIN3.

Tabuľka 3. Klinická funkčnosť vo vzťahu ku stavu ochorenia $\geq$ CIN3^a

	Test Xpert HPV (vzorka A) ^b	Test Xpert HPV (vzorka B) ^c	Porovnávací metóda 1 ^d	Porovnávací metóda 2 ^e
Citlivosť	(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%)
Špecifickosť	(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%)
Pozitívna prediktívna hodnota	(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%)
Negatívna prediktívna hodnota	(187/191) 97,9% (94,7 – 99,4%)	(199/203) 98,0% (95,0 – 99,5%)	(182/185) 98,4% (95,3 – 99,7%)	(216/226) 95,6% (92,0 – 97,9%)

^a Odhady bodov zodpovedajú uvedenému. Intervaly spoľahlivosti sú Fisher-Exact 95 % IS.

^b n = 537. Deväť vzoriek QNS na testovanie Xpert; po prvotnom testovaní a opätovnom testovaní je neurčitých 17 vzoriek; zhoda stavu CIN2 vs. CIN3 sa nedosiahla pri jednej vzorke.

^c n = 555. Po prvotnom testovaní a opätovnom testovaní je neurčitých osem vzoriek; zhoda stavu CIN2 vs. CIN3 sa nedosiahla pri jednej vzorke.

^d n = 563. Zhoda stavu CIN2 vs. CIN3 sa nedosiahla pri jednej vzorke.

^e n = 561. Po prvotnom testovaní a opätovnom testovaní sú neurčité dve vzorky; zhoda stavu CIN2 vs. CIN3 sa nedosiahla pri jednej vzorke.

Hodnotenie analytickej zhody v súbore údajov fázy II preukázalo celkovú zhodu medzi testom Xpert HPV a sebou samotným (vzorka A vs. vzorka B; n = 533 spárovaných porovnaní) 94,6 % (95 % IS 92,3 – 96,3; štatistická hodnota Kappa 0,88). Celková zhoda medzi testom Xpert HPV (vzorka B) a porovnávacou metódou 1 (n = 556 spárovaných porovnaní) bola 92,4 % (95 % IS 89,9 – 94,5; štatistická hodnota Kappa 0,83). Celková zhoda medzi testom Xpert HPV (vzorka B) a porovnávacou metódou 2 (n = 554 spárovaných porovnaní) bola 87,4 % (95 % IS 84,3 – 90,0; štatistická hodnota Kappa 0,73).

Klinická funkčnosť testu Xpert HPV pre vzorky Pap testu A a B, zoradené podľa vekovej skupiny účastníkov, bola stanovená pre stav ochorenia $\geq$ CIN2 aj $\geq$ CIN3. Klinickú funkčnosť vo vzťahu k ochoreniu $\geq$ CIN2 uvádza Tabuľka 4 a klinickú funkčnosť vo vzťahu k ochoreniu $\geq$ CIN3 uvádza Tabuľka 5.

Tabuľka 4. Funkčnosť testu Xpert HPV v porovnaní s ochorením $\geq$ CIN2, podľa vekovej skupiny

Veková skupina	Pap A		Pap B	
	Citlivosť (95 % IS)	Špecifickosť (95 % IS)	Citlivosť (95 % IS)	Špecifickosť (95 % IS)
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)

Tabuľka 5. Funkčnosť testu Xpert HPV vs. ochorenie $\geq$ CIN3 podľa vekovej skupiny

Veková skupina	Pap A		Pap B	
	Citlivosť (95 % IS)	Špecifickosť (95 % IS)	Citlivosť (95 % IS)	Špecifickosť (95 % IS)
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)

Vykonal sa druhá klinická štúdia s cieľom posúdiť funkčnosť testu Xpert HPV v populáciách, ktoré sa viac podobajú populáciám, pre ktoré je test určený a ktoré sú zahrnuté v organizovaných programoch na skrining rakoviny krčka maternice. Táto štúdia bola multicentrická štúdia s porovnávacou metódou opierajúca sa o zvyškové vzorky odobraté v teste PreservCyt získané od žien vo veku 20 – 60 rokov zúčastňujúcich sa na organizovaných programoch na skrining rakoviny krčka maternice v Spojenom kráľovstve. Až na málo výnimiek sa vzorky na túto štúdiu odobrali pomocou pomôcky pripomínajúcej metličku podľa príbalového letáka ThinPrep. Súčasťou štúdie boli rovnaké dve porovnávacie metódy, pričom porovnávací metóda 1 slúžila ako primárna porovnávací metóda a porovnávací metóda 2 slúžila ako sekundárna porovnávací metóda. Veľkosti vzoriek pre štúdiu sa vypočítali pre dve vekové skupiny (ženy vo veku 20 – 29 rokov a ženy vo veku 30 – 60 rokov), čo by podporovalo hodnotenie zhody (s IS 95 %) a výpočet štatistickej hodnoty Kappa (s IS 95 %) vzhľadom na každú z porovnávacích metód.

V rámci tejto štúdie sa zvyškové vzorky s výsledkami hodnotenia cytológie rozdelili na tri alikvotné časti na vyhodnotenie testu Xpert HPV a porovnávacích metód 1 a 2. Poradie odstraňovania alikvotných častí na analýzu pomocou testu Xpert HPV a porovnávacej metódy 1 bolo randomizované tak, že ~50 % prvých alikvotných častí sa použilo na analýzu Xpert HPV a 50 % prvých alikvotných častí sa použilo na porovnávaciu metódu 1. Tretia alikvotná časť sa vždy vyhradila na analýzu porovnávacou metódou 2. Bez ohľadu na alikvotnú sekvenciu sa liekovka so zdrojovou vzorkou pred odstránením každého alikvotného podielu premiešala na zabezpečenie homogenity vzorky. Analýza pomocou porovnávacích metód sa vykonala podľa príslušných príbalových letákov CE-IVD, ktoré boli postupovo identické s príbalovými letákmi US-IVD; analýza výsledkov využíva medzné parametre z príbalových letákov US-IVD.

Analýza študijných dát ukázala významnú zhodu medzi testom Xpert HPV a porovnávacou metódou 1. Zhoda je nezávislá od vekovej kategórie účastníčok (vek 20 – 29 rokov a vek 30 – 60 rokov) a stavu cytológie [normálna (NILM), negatívna na intraepiteliálnu léziu alebo malignitu] a horšia ako normálna (horšia ako NILM)]. Súhrn zhody medzi testom Xpert HPV a porovnávacou metódou 1 uvádza Tabuľka 6.

Tabuľka 6. Zhoda medzi testom Xpert HPV a porovnávacou metódou 1

Porovnanie zhody	n	Pozitívna percentuálna zhoda	Negatívna percentuálna zhoda	Celková percentuálna zhoda	Štatistická hodnota Kappa
Spolu^a	3 418	90,3 % (87,8 – 92,5 %)	97,1% (96,4 – 97,7%)	95,8% (95,1 – 96,5%)	0,87 (0,85 – 0,89)
Vek 20 – 29	833	92,7% (89,4 – 95,2%)	94,9% (92,6 – 96,7%)	94,0% (92,2 – 95,5%)	0,88 (0,84 – 0,91)
Vek 30 – 60	2 585	87,8% (83,7 – 91,2%)	97,6% (96,9 – 98,2%)	96,4% (95,6 – 97,1%)	0,84 (0,81 – 0,87)
Normálna cytológia	2 975	85,1% (81,0 – 88,6%)	97,1% (96,8 – 98,0%)	95,8% (95,2 – 96,6%)	0,81 (0,78 – 0,85)
Cytológia > normálna	443	96,7% (93,9 – 98,4%)	91,0% (85,1 – 95,1%)	94,8% (92,3 – 96,7%)	0,88 (0,83 – 0,93)

^a Odhady bodov zodpovedajú uvedenému. Intervaly spoľahlivosti sú Fisher-Exact 95 % IS.

Analýza údajov štúdie preukazuje dobrú zhodu medzi testom Xpert HPV a porovnávacou metódou 2. Táto zhoda je nezávislá od vekovej skupiny účastníčok (vek 20 – 29 rokov a vek 30 – 60 rokov) a stavu cytológie [normálna (NILM) a horšia ako normálna (horšia ako NILM)]. Súhrn zhody medzi testom Xpert HPV a porovnávacou metódou 2 uvádza Tabuľka 7.

Tabuľka 7. Zhoda medzi testom Xpert HPV a porovnávacou metódou 2

Porovnanie zhody	n	Pozitívna percentuálna zhoda	Negatívna percentuálna zhoda	Celková percentuálna zhoda	Štatistická hodnota Kappa
Spolu^a	3 418	84,5% (81,8 – 87,3%)	96,5% (95,7 – 97,2%)	94,1% (93,3 – 94,9%)	0,82 (0,79 – 0,84)
Vek 20 – 29	833	94,2% (91,1 – 96,5%)	93,3% (90,7 – 95,3%)	93,6% (91,8 – 95,2%)	0,87 (0,83 – 0,90)
Vek 30 – 60	2 585	76,0% (71,2 – 80,3%)	97,2% (96,5 – 97,9%)	94,2% (93,3 – 95,1%)	0,75 (0,71 – 0,79)
Normálna cytológia	2 975	77,9% (73,3 – 82,2%)	96,6% (95,9 – 97,3%)	94,3% (93,4 – 95,1%)	0,74 (0,70 – 0,78)
Cytológia > normálna	443	92,5% (89,0 – 95,1%)	93,6% (87,8 – 97,2%)	92,8% (90,0 – 95,0%)	0,83 (0,77 – 0,89)

^a Odhady bodov zodpovedajú uvedenému. Intervaly spoľahlivosti sú Fisher-Exact 95 % IS.

Ako ďalšie opatrenie analytickej zhody sa v tejto štúdii hodnotila miera pozitivity HPV na základe cytologického stavu. Vo vzorkách podobnej veľkosti hodnotených každou metódou sú miery pozitivity HPV hlásené tromi metódami HPV podobné a vo všeobecnej zhode s mierami pozitivity HPV zaznamenanými v iných populáciách s nízkou prevalenciou ochorení (napr. štúdia ALTS). Súhrn mier pozitivity HPV nameraných jednotlivými metódami podľa cytologického stavu uvádza Tabuľka 8.

Tabuľka 8. HPV pozitivita podľa metódy a cytologického stavu

Kategória (UK/USA)	Test Xpert HPV			Porovnávací metóda 1			Porovnávací metóda 2		
	Celkovo	Poz.	% Poz.	Celkovo	Poz.	% Poz.	Celkovo	Poz.	% Poz.
Normálne/NILM	2 975	374	12,6	2 975	362	12,2	2 975	367	12,3
Hraničné/ASC-US	215	113	52,6	215	108	50,2	215	120	55,8
Dyskaryóza nízkeho stupňa (mierna)/LSIL ^a	149	116	77,9	149	120	80,5	149	126	84,6
Dyskaryóza vysokého stupňa (mierna)/HSIL ^b	28	28	100,0	28	27	96,4	28	28	100,0
Dyskaryóza vysokého stupňa (závažná) / HSIL	35	35	100,0	35	34	97,1	35	35	100,0
Iné	16	10	62,5	16	10	62,5	16	9	56,3
Celkovo	3 418	676	19,9	3 418	661	19,3	3 418	685	20,0

^a Intraepiteliálna lézia skvamózných buniek nízkeho stupňa.

^b Intraepiteliálna lézia skvamózných buniek vysokého stupňa.

Podmnožina [245/3 418 (7,2 %)] vzoriek zaradených do tejto štúdie bola pred vyhodnotením HPV pomocou testu Xpert HPV a porovnávacích metód predbežne upravená ľadovou kyselinou octovou (Glacial Acetic Acid, GAA). Jedno pracovisko využívalo upravenú verziu komerčnej metodiky [70/1 138 (6,2 %)] (CytoLyt, Hologic, Crawley, Spojené kráľovstvo, EÚ), zatiaľ čo ďalšie dve pracoviská používali laboratórne vyvinuté postupy založené na metóde Esposti [148/1 129 (13,1 %) a 22/1 151 (1,9 %), v tomto poradí].^{11–13} Test Xpert HPV preukazuje dobrú zhodu s porovnávacími metódami nezávisle od stavu predbežnej úpravy GAA. Pozrite si Tabuľka 9 a Tabuľka 10.

Tabuľka 9. Zhoda medzi testom Xpert HPV a porovnávacou metódou 1 vo vzorkách predbežne upravených GAA^a

Porovnanie zhody	n	Pozitívna percentuálna zhoda	Negatívna percentuálna zhoda	Celková percentuálna zhoda	Štatistická hodnota Kappa
Predbežne upravené GAA	245	94,3% (86,0 – 98,4%)	96,6% (92,7 – 98,7%)	95,9% (92,6 – 98,0%)	0,90 (0,84 – 0,96)
Bez úpravy	3 173	89,8% (87,1 – 92,2%)	97,2% (96,5 – 97,8%)	95,8% (95,1 – 96,5%)	0,86 (0,84 – 0,89)

^a Odhady bodov zodpovedajú uvedenému. Intervaly spoľahlivosti sú Fisher-Exact 95 % IS.

Tabuľka 10. Zhoda medzi testom Xpert HPV a porovnávacou metódou 2 vo vzorkách predbežne upravených GAA^a

Porovnanie zhody	n	Pozitívna percentuálna zhoda	Negatívna percentuálna zhoda	Celková percentuálna zhoda	Štatistická hodnota Kappa
Predbežne upravené GAA	245	87,3% (72,3 – 94,0%)	94,3% (89,7 – 97,2%)	92,2% (88,2 – 95,3%)	0,81 (0,73 – 0,89)
Bez úpravy	3 173	84,4% (81,2 – 87,0%)	96,6% (95,9 – 97,3%)	94,3% (93,4 – 95,0%)	0,82 (0,79 – 0,84)

^a Odhady bodov zodpovedajú uvedenému. Intervaly spoľahlivosti sú Fisher-Exact 95 % IS.

17 Limit detekcie

Analytická citlivosť alebo limit detekcie (LoD) testu Xpert HPV bol stanovený použitím:

1. HPV pozitívnych bunkových línií: HPV 16 (SiHa), HPV 18 (HeLa S3), HPV 45 (MS751) a HPV 68 (ME180) v roztoku PreservCyt obsahujúcom pozadie HPV negatívnej bunkovej línie (C33A) a
2. DNA plazmidov 14 cieľových typov vysokorizikových HPV na pozadí ľudskej ženskej genómovej DNA.

17.1 HPV pozitívne bunkové línie

Limit detekcie (LoD) HPV 16, HPV 18, HPV 45 a HPV 68 sa odhadol otestovaním 20 replikátov pri minimálne šiestich koncentráciách pre každú z bunkových línií s použitím jednej šarže činidiel testu Xpert HPV. LoD sa stanovili pomocou Probit analýzy. Uvádzané LoD sa potvrdili analýzou najmenej 20 replikátov zriedených na odhadované koncentrácie LoD použitím troch šarží činidiel testu Xpert HPV. Uvádzaný LoD je definovaný ako koncentrácia, pri ktorej je pozitívnych aspoň 95 % z 20 replikátov na činidlo (Tabuľka 11).

17.2 Plazmidy s HPV DNA

Limit detekcie (LoD) pre 14 vysoko rizikových plazmidov s HPV DNA bol potvrdený s minimálne 60 replikátmi, dvomi pracovníkmi a tromi šaržami činidiel. Testovalo sa v rozličné dni. Pre každý z plazmidov s HPV DNA sa stanovila úroveň (v kópiách na PCR reakciu), pri ktorej je celková skutočná miera pozitivity štatisticky vyššia ako 95 % naprieč tromi šaržami činidiel (Tabuľka 12).

Tabuľka 11. Limit detekcie: HPV pozitívne bunkové línie

Typ HPV	Odhad LoD probitovou analýzou (buniek/ml)	95 % IS	99,9% IS	Úroveň spoľah. (buniek/ml)	Šarža činidla	Poz. z 20 replik.	Priem. Ct (Cieľ)	Št. odch. Ct (cieľ)	Priem. celková Ct (Cieľ)	Št. odch. celkovej Ct (cieľ)	% Poz.	Celkové % poz.
16	71	55 – 87	52 – 127	122	Šarža 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Šarža 2	19	35,0	1,4			95	
					Šarža 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35 – 56	33 – 90	53	Šarža 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Šarža 2	19	35,3	0,9			95	
					Šarža 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150 – 211	142 – 266	173	Šarža 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Šarža 2	20	37,0	1,2			100	
					Šarža 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231 – 304	221 – 366	366	Šarža 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Šarža 2	19	35,9	0,7			95	
					Šarža 3	20	36,2	0,5			100	

Tabuľka 12. Limit detekcie: Plazmidy s HPV DNA

Cieľ	Úroveň testovaných kópií	Počet vzoriek	FN	% Poz.	Nižší 1- stranný 95 % IS	Celkový priem. Ct	Št. 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
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 Presnosť a reprodukovateľnosť analýzy

Presnosť a reprodukovateľnosť testu Xpert HPV sa hodnotila v 12-dňovej multicentrickej štúdii, v ktorej dvaja pracovníci na každom z troch pracovísk zaslepeno testovali dvakrát denne 16-členný panel presnosti. Tento panel sa skladal z oboch vykonštruovaných vzoriek (kultivované bunky obsahujúce rôzne typy vírusu HPV na pozadí kultivovaných buniek bez vírusu HPV) a zo spojených klinických vzoriek v roztoku PreservCyt. Každé pracovisko využívalo inú konfiguráciu systému GeneXpert (jedno pracovisko používalo iba GX IV, jedno pracovisko používalo GX XVI a jedno pracovisko používalo Infinity 80). Pre každé štvordňové testovacie obdobie štúdie sa použili tri šarže testu HPV. Na konci štúdie sa každý člen panela presnosti vyhodnocoval 144-krát. Údaje sú zhrnuté podľa kanála analýzy, uvedené ako 16 pre kanál HPV 16, 18/45 pre kanál HPV 18 a HPV 45, 31 pre kanál HPV 31 a ďalšie typy, 51 pre kanál HPV 51 a HPV 59 a 39 pre kanál HPV 39 a ďalšie typy. Pozri Tabuľka 13 a Tabuľka 14.

Tabuľka 13. Presnosť a reprodukovateľnosť testu Xpert HPV: Opis panela a pozitívna zhoda ^{a, b}

Vzorka (Cieľová a relatívna koncentrácia)	Kanál analýzy	Pracovisko 1		Pracovisko 2		Pracovisko 3		Celková zhoda
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Vykonštruovaná vzorka (HPV 16 vysoko negatívna)	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)
Vykonštruovaná vzorka (HPV 16 nízko pozitívna)	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)
Vykonštruovaná vzorka (HPV 16 stredne pozitívna)	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)

Vzorka (Cieľová a relatívna koncentrácia)	Kanál analýzy	Pracovisko 1		Pracovisko 2		Pracovisko 3		Celková zhoda
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Vykonštruovaná vzorka (HPV 18 vysoko negatívna)	16	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	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)
Vykonštruovaná vzorka (HPV 18 nízko pozitívna)	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)
Vykonštruovaná vzorka (HPV 18 stredne pozitívna)	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)

Vzorka (Cieľová a relatívna koncentrácia)	Kanál analýzy	Pracovisko 1		Pracovisko 2		Pracovisko 3		Celková zhoda
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	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)
Vykonštruovaná vzorka (HPV 68 vysoko negatívna)	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)
	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)
Vykonštruovaná vzorka (HPV 68 nízko pozitívna)	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)
Vykonštruovaná vzorka (HPV 68 stredne pozitívna)	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)

Vzorka (Cieľová a relatívna koncentrácia)	Kanál analýzy	Pracovisko 1		Pracovisko 2		Pracovisko 3		Celková zhoda
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	39	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	99,3% (141/142)
Vykonštruovaná vzorka (HPV 16/45/68 nízko pozitívna)	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)
	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)
Vykonštruovaná vzorka (negatívna)	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)
Spojená klinická vzorka (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)

Vzorka (Cieľová a relatívna koncentrácia)	Kanál analýzy	Pracovisko 1		Pracovisko 2		Pracovisko 3		Celková zhoda
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Spojená klinická vzorka (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)
	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)
Spojená klinická vzorka (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (142/143)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	51	25,0% (6/24)	33,3% (8/24)	29,2% (7/24)	34,8% (8/23)	12,5% (3/24)	16,7% (4/24)	25,2% (36/143)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
Spojená klinická vzorka (HPV 52)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	33,3% (8/24)	41,7% (10/24)	8,7% (2/23)	30,4% (7/23)	29,6% (42/142)
	51	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
Spojená klinická vzorka (negatívna)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Vzorka (Cieľová a relatívna koncentrácia)	Kanál analýzy	Pracovisko 1		Pracovisko 2		Pracovisko 3		Celková zhoda
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

- ^a Zhoda negatívnych a vysoko negatívnych vzoriek sa zobrazuje ako % negatívnych; nízka a stredne pozitívna zhoda vzoriek sa zobrazuje ako % pozitívnych.
- ^b Štúdia zahŕňala celkovo 34 neurčitých vzoriek: HPV 16 vysoko neg.(2); HPV 16 nízko poz.(2); HPV 18 stred. poz.(3); HPV 18 vysoko neg.(3); HPV 18 stred. poz.(3); HPV 68 vysoko neg.(5); HPV 68 nízko poz.(3); HPV 68 stred. poz.(2); HPV 16, 45, 68(2); neprir. poz. vzorka – negatívne(4); HPV 16, 31 (2); HPV 42, 51, 59(1); HPV 52(2); spojená klinická vzorka – negatívne(2).

Tabuľka 14. Reprodukovateľnosť testu Xpert HPV: Variabilita hodnoty Ct členov panela^a

Vzorka (cieľová a relatívna koncentrácia)	Kanál analýzy (špecifický analyt)	n ^b	Stredná hodnota Ct	Medzi pracoviskami		Medzi operátormi		Medzi šaržami		Medzi dňami		V rámci analýzy		Celkovo	
				Št. odch.	CV (%)	Št. odch.	CV (%)	Št. odch.	CV (%)	Št. odch.	CV (%)	Št. odch.	CV (%)	Št. odch.	CV (%)
Vykonštruovaná vzorka (HPV 16 vysoko negatívna)	16 (16)	12	38,4	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii
Vykonštruovaná vzorka (HPV 16 nízko pozitívna)	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
Vykonštruovaná vzorka (HPV 16 stredne pozitívna)	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
Vykonštruovaná vzorka (HPV 18 vysoko negatívna)	18/45 (18)	22	39,2	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii	Nie je k dispo- zícii
Vykonštruovaná vzorka (HPV 18 nízko pozitívna)	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
Vykonštruovaná vzorka (HPV 18 stredne pozitívna)	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
Vykonštruovaná vzorka (HPV 68 vysoko negatívna)	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
Vykonštruovaná vzorka (HPV 68 nízko pozitívna)	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
Vykonštruovaná vzorka (HPV 68 stredne pozitívna)	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

Vzorka (cieľová a relatívna koncentrácia)	Kanál analýzy (špecifický analyt)	n ^b	Stredná hodnota Ct	Medzi pracovníkmi		Medzi operátormi		Medzi šaržami		Medzi dňami		V rámci analýzy		Celkovo	
				Št. odch.	CV (%)	Št. odch.	CV (%)	Št. odch.	CV (%)	Št. odch.	CV (%)	Št. odch.	CV (%)	Št. odch.	CV (%)
Vykonštruovaná vzorka (HPV 16/45/68 nízko pozitívna)	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
Vykonštruovaná vzorka (negatívna)	Negatívne (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
Spojená klinická vzorka (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii
	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
Spojená klinická vzorka (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
Spojená klinická vzorka (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii
	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	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii	Nie je k dispozícii
Spojená klinická vzorka (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
Spojená klinická vzorka (negatívna)	Negatívne (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

^a NA označuje nedostatočne spojené údaje na vykonanie analýzy ANOVA.

^b Výsledky s nenulovou hodnotou Ct zo 144.

19 Analytická špecifickosť

Panel 47 organizmov vrátane baktérií, húb a vírusov bežne sa vyskytujúcich v ženskom urogenitálnom trakte, ako aj 12 úzko príbuzných typov ľudského papilomavírusu, bol testovaný pomocou testu Xpert HPV. Všetky organizmy sa pridali do HPV negatívnych buniek (C33A) v roztoku PreservCyt a do HPV negatívnych buniek, do ktorých sa pridali HPV 16 pozitívne bunky (SiHa) v koncentrácii trojnásobku limitu detekcie. Organizmy a testované koncentrácie uvádza Tabuľka 15. Analytická špecifickosť bola 100 % a žiaden z organizmov neinterferoval s detekciou vírusu HPV 16.

Tabuľka 15. Panel analytickej špecifickosti

Organizmus	Testovacia koncentrácia	Organizmus	Testovacia koncentrácia
<i>Bacteriodes fragilis</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 × 10 ⁶ CFU/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 × 10 ⁶ CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	4 × 10 ⁶ buniek/ml	Adenovírus	1 × 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
<i>Candida glabrata</i>	1 × 10 ⁸ buniek/ml	Cytomegalovírus (CMV)	1 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 × 10 ⁸ EB ^a /ml	Vírus Epstein-Barovej (EBV)	1 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 × 10 ⁷ CFU/ml	Vírus hepatitídy B (HBV)	3,6 × 10 ⁶ IU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 × 10 ⁷ buniek/ml	Vírus hepatitídy C (HCV)	7,62 × 10 ² IU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti 1 (HIV-1)	1 × 10 ⁶ kópií/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Vírus herpes simplex 1 (HSV-1)	1 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Vírus herpes simplex 2 (HSV-2)	1 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 × 10 ⁷ CFU/ml	Ľudský papilomavírus (HPV) 6	1,25 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	HPV 11	1,25 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 × 10 ⁷ buniek/ml	HPV 26	1,25 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 × 10 ⁷ buniek/ml	HPV 30	1,25 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 × 10 ⁷ buniek/ml	HPV 34	1,25 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 × 10 ⁷ CFU/ml	HPV 53	1,25 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	HPV 67	1,25 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	HPV 69	1,25 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	HPV 70	1,25 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	HPV 73	1,25 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	HPV 82	1,25 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 × 10 ⁸ CFU/ml	HPV 85	1,25 × 10 ⁷ kópií/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 × 10 ⁶ CFU/ml		

^a Elementárne telieska.

20 Interferujúce látky

Potenciálne interferujúce endogénne a exogénne látky, ktoré sa môžu nachádzať v cervikálnych vzorkách, sa hodnotili vo vzťahu k funkčnosti testu Xpert HPV. Látky sa jednotlivito riedili do HPV negatívnych buniek s prídavkom HPV 16 pozitívnych buniek (SiHa) v koncentrácii trojnásobku limitu detekcie. Látky a testované koncentrácie uvádza Tabuľka 16. Interferencia sa pozorovala s plnou krvou (0,25 % obj./obj.) v testovanej vzorke, nie však s inými endogénnymi látkami v daných testovacích koncentráciách. Interferencia sa nepozorovala so žiadnou exogénnou látkou pri danej testovacej koncentrácii, s výnimkou krému proti svrbeniu Vagisil (0,25 % hm./obj.) a hydratačného gélu Vagi Gard (0,5 % hm./obj.). Tuhé krémy v koncentráciách nad 0,25 % hm./obj. môžu v testovanej vzorke viesť k prerušeniam spôsobeným tlakom.

Tabuľka 16. Potenciálne interferujúce látky

Látka	Koncentrácia
Plná krv	0,25 % obj./obj.
Hlien	0,15% obj./obj.
Leukocyty (PBMC)	1 x 10 ⁵ buniek/ml
Vagisil – krém proti svrbeniu	0,25 % hmot./obj.
Klotrimazol – vaginálny krém	0,25 % hmot./obj.
Preparation H – krém na hemoroidy	0,25 % hmot./obj.
Mikonazol 3	0,25 % hmot./obj.
Monistat 1	0,25 % hmot./obj.
Zovirax – krém na opary	0,25 % hmot./obj.
Vagisil – zvlhčovač	10 % hmot./obj.
Vagi-Gard – zvlhčovací gél	0,5 % hmot./obj.
KY Jelly – osobný lubrikant	10 % hmot./obj.
Yeast Gard – sprchový prostriedok	10% obj./obj.
Delfen Vaginal – antikoncepcná pena	10 % hmot./obj.
VH Essentials Povidone-Iodine – liečivý sprchový prostriedok	10% obj./obj.
Norforms – čapíky na dámsku hygienu	10 % hmot./obj.

21 Prenesená kontaminácia

Uskutočnilo sa skúšanie na preukázanie toho, že samostatné zásobníky GeneXpert na jedno použitie zabraňujú kontaminácii negatívnych vzoriek prenosom, ktoré v tom istom module GeneXpert nasledujú po veľmi vysokých pozitívnych vzorkách. Štúdia pozostávala z negatívnych vzoriek spracovaných rovnakým modulom GeneXpert bezprostredne nadväzujúcim na veľmi vysoko pozitívnu HPV 16 vzorku (dostatočne vysokopozitívnu na to, aby presiahla 95 % výsledkov získaných zo vzoriek chorých pacientov v populácii, u ktorej sa zamýšľa použitie). Táto schéma testovania sa opakovala 20-krát na dvoch moduloch GeneXpert v celkovo 42 cykloch, ktorých výsledkom bolo 20 pozitívnych a 22 negatívnych vzoriek. Všetkých 20 pozitívnych vzoriek bolo správne hlásených ako HPV 16 pozitívne a všetkých 22 negatívnych vzoriek bolo správne hlásených ako HPV 16 negatívne.

22 Literatúra

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. Získané 4. januára 2012.
3. Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002; 325(7364): 572-579.
4. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* 2010; 11(11): doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
5. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128: 927-935. doi:10.1002/ijc.25396.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (Pozri najnovšie vydanie.)
7. CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Pozri najnovšie vydanie.)
8. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
9. NARIADENIE EURÓPSKEHO PARLAMENTU A RADY (ES) Č. 1272/2008 zo 16. decembra 2008 o klasifikácii, označovaní a balení látok a zmesí, o zmene, doplnení a zrušení, Zoznam bezpečnostných upozornení, smerníc 67/548/EHS a 1999/45/ES (ktorými sa mení a dopĺňa nariadenie (ES)).
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 Adresa ústredí spoločnosti Cepheid

Sídla spoločnosti

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefón: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192

www.cepheid.com

24 Technická podpora

Pred kontaktovaním technickej podpory spoločnosti Cepheid si pripravte tieto informácie:

- Názov produktu
- Číslo šarže
- Sériové číslo prístroja
- Chybové hlásenia (ak nejaké sú)
- Verziu softvéru a prípadne číslo servisnej značky počítača

Technická podpora v Spojených štátoch amerických

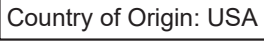
Telefón: + 1 888 838 3222 E-mail: techsupport@cepheid.com

Technická podpora vo Francúzsku

Telefón: + 33 563 825 319 E-mail: support@cepheideurope.com

Kontaktné údaje všetkých pobočiek technickej podpory spoločnosti Cepheid sú k dispozícii na našej webovej stránke:
www.cepheid.com/en/support/contact-us.

25 Tabuľka symbolov

Symbol	Význam
	Katalógové číslo
	<i>In vitro</i> diagnostická zdravotnícka pomôcka
	Nepoužívajte opakovane
	Kód šarže
	Pozrite si návod na použitie
	Výstraha
	Výrobca
	Krajina výroby
	Obsah stačí na vykonanie <i>n</i> testov
	Kontrola
	Dátum expirácie
	Označenie CE – značka Európskej zhody
	Teplotné obmedzenie
	Biologické riziká
	Upozornenie
	Splnomocnený zástupca vo Švajčiarsku
	Dovozca
	Krajina pôvodu: Švédsko
	Krajina pôvodu: Spojené štáty americké



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 História revízií

Časť	Opis zmeny
Súhrn a vysvetlenie	Odstránený obsah špecifický pre UKCA.
Poskytovaný materiál	Objasnený živočíšny pôvod proteínového stabilizátora použitého vo výrobku.
Test/Činidlo	Odstránený obsah špecifický pre UKCA.
Chemické nebezpečenstvo	Odstránený obsah špecifický pre UKCA.
Kontrola kvality	Opravený preklep.
Interpretácia výsledkov	Opravená poznámka za tabuľkou 1, aby odkazovala na testy.
Klinická funkčnosť	Odstránený obsah špecifický pre UKCA v texte za tabuľkou 5. Aktualizované tabuľky 6, 7, 8, 9 a 10, aby boli v súlade s revidovanou správou o klinickej štúdii R082B.
Analytická špecifickosť	Opravené formátovanie v tabuľke 15.
Adresa ústredí spoločnosti Cepheid	Odstránená adresa európskeho ústredia.
Technická podpora	Odstránený obsah špecifický pre UKCA.
Tabuľka symbolov	Pridané symboly pre krajinu pôvodu: Švédsko a Spojené štáty americké. Aktualizované symboly podľa normy EN ISO 15223-1:2021.