

Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

REF XP3COV2/FLU/RSV-10

Návod k použití

Pro použití se systémy GeneXpert® Dx nebo GeneXpert® Infinity



Pro diagnostické použití *in vitro*



302-7085, Rev. E
říjen 2023

Prohlášení o ochranných známkách, patentech a autorských právech

Cepheid®, logo Cepheid, GeneXpert® a Xpert® jsou ochranné známky společnosti Cepheid registrované v USA a dalších zemích. Všechny ostatní ochranné známky jsou majetkem příslušných vlastníků.

ZAKOUPENÍM TOHOTO VÝROBKU PŘECHÁZÍ NA KUPUJÍCÍHO NEPŘENOSNÉ PRÁVO POUŽÍVAT JEJ V SOULADU S TÍMTO NÁVODEM K POUŽITÍ. ŽÁDNÁ DALŠÍ PRÁVA NEJSOU PŘEVÁDĚNA VÝSLOVNĚ, IMPLICITNĚ ANI ZPROSTŘEDKOVANĚ. ZAKOUPENÍM TOHOTO VÝROBKU DÁLE NEVZNIKAJÍ ŽÁDNÁ PRÁVA NA DALŠÍ PRODEJ.

© 2021-2023 Cepheid.

Popis změn naleznete v části 24, Historie revizí

Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

1 Vlastní název

Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

2 Obecný nebo obvyklý název

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

3 Zamýšlené použití

Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, prováděný na přístrojových systémech GeneXpert, je multiplexovaný RT-real time PCR test určený k použití pro současnou kvalitativní in vitro detekci a rozlišení RNA SARS-CoV-2, chřipky A, chřipky B a/nebo respiračního syncytiálního viru (RSV) ve vzorcích nasofaryngeálního výtěru nebo předního nosního výtěru odebraných od osob s příznaky a/nebo symptomy respirační virové infekce.

SARS-CoV-2, chřipka A, chřipka B a RSV RNA identifikované tímto testem jsou obecně detekovatelné ve vzorcích horních cest dýchacích během akutní fáze infekce. Pozitivní výsledky svědčí o přítomnosti identifikovaného viru, ale nevylučují bakteriální infekci nebo koinfekci s jinými patogeny, které nebyly testem zjištěny.

Ke stanovení infekčního stavu pacienta je nutná klinická korelace s anamnézou a dalšími diagnostickými informacemi.

Zjištěný původce nemusí být jednoznačnou příčinou onemocnění.

Negativní výsledky nevylučují infekci virem SARS-CoV-2, virem chřipky A, virem chřipky B a/nebo RSV a neměly by sloužit jako jediný podklad pro léčbu nebo jiné rozhodování o léčbě pacienta. Negativní výsledky je třeba kombinovat s klinickými pozorováními, anamnézou pacienta a/nebo epidemiologickými informacemi.

4 Shrnutí a vysvětlení

Dne 31. prosince 2019 bylo Světové zdravotnické organizaci (WHO) původně nahlášeno ohnisko respiračního onemocnění neznámé etiologie ve městě Wuhan v čínské provincii Hubei.¹ Čínské úřady identifikovaly nový koronavirus (2019-nCoV), který se od té doby rozšířil po celém světě, což vedlo k pandemii koronavirového onemocnění 2019 (COVID-19). COVID-19 je spojen s různými klinickými následky, včetně asymptomatické infekce, mírné infekce horních cest dýchacích, závažného onemocnění dolních cest dýchacích včetně zápalu plic a respiračního selhání a v některých případech i smrti. Mezinárodní výbor pro taxonomii virů (ICTV) přejmenoval virus na SARS-CoV-2.²

Chřipka je nakažlivá virová infekce dýchacích cest. K přenosu chřipky dochází především aerosolovými kapénkami (tj. kašláním nebo kýcháním) a vrchol přenosu obvykle nastává v zimních měsících. Mezi příznaky běžně patří horečka, zimnice, bolest hlavy, malátnost, kašel a ucpané dutiny. Mohou se také objevit gastrointestinální příznaky (tj. nevolnost, zvracení nebo průjem), především u dětí, ale jsou méně časté. Příznaky se obvykle objeví do dvou dnů po kontaktu s infikovanou osobou. Jako komplikace chřipkové infekce se může vyvinout zápal plic, který způsobuje zvýšenou nemocnost a úmrtnost u dětí, starších osob a imunokompromitované populace.^{3,4}

Chřipkové viry se dělí na typy A, B a C, z nichž první dva způsobují nejvíce lidských infekcí. Chřipka typu A (Flu A) je nejčastějším typem chřipkového viru u lidí a je obecně zodpovědná za sezónní chřipkové epidemie a případně pandemie. Viry chřipky A mohou infikovat také zvířata, jako jsou ptáci, prasata a koně. Infekce virem chřipky B (Flu B) se obecně omezují na lidi a méně často způsobují epidemie.⁵ Viry chřipky A se dále dělí na podtypy na základě dvou povrchových proteinů: hemaglutininu (H) a neuraminidázy (N). Sezónní chřipku obvykle způsobují subtypy chřipky A H1, H2, H3, N1 a N2.

Respirační syncytiální virus (RSV), člen čeledi Pneumoviridae (dříve Paramyxoviridae), který se skládá ze dvou kmenů (podskupiny A a B), je také původcem nakažlivého onemocnění, které postihuje především kojence, starší osoby a osoby se sníženou imunitou (např. pacienty s chronickým plicním onemocněním nebo pacienty léčené pro stavy, které snižují sílu jejich imunitního systému).⁶ Virus může způsobit jak infekce horních cest dýchacích, jako je nachlazení, tak infekce dolních cest dýchacích projevující se jako bronchiolitida a pneumonie.⁶ Ve věku dvou let již byla většina dětí RSV infikována, a protože se vyvíjí pouze slabá imunita, mohou se děti i dospělí nakazit znovu.⁶ RSV zůstává celosvětově hlavní příčinou hospitalizací kojenců.⁷ Příznaky se objevují čtyři až šest dní po infekci a obvykle jsou samovolně omezené, u kojenců trvají přibližně jeden až dva týdny. U dospělých trvá infekce přibližně 5 dní a projevuje se příznaky odpovídajícími nachlazení, jako je rýma, únava, bolest hlavy a horečka. Sezóna RSV obvykle kopíruje sezónu chřipky, protože počet infekcí začíná narůstat na podzim a trvá do začátku jara.^{5,6}

Viry SARS-CoV-2, chřipky a RSV mohou způsobovat infekce, které se projevují velmi podobnými příznaky, takže jejich klinické rozlišení je velmi obtížné.⁸ Programy aktivního dohledu ve spojení s preventivními opatřeními proti infekcím jsou důležitými prvky prevence přenosu SARS-CoV-2, chřipky a RSV. Použití testů poskytujících rychlé výsledky k identifikaci pacientů infikovaných těmito viry může být důležitým faktorem pro účinnou kontrolu, správnou volbu léčby a prevenci rozsáhlých epidemií.

5 Zásady postupu

Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus je automatizovaný diagnostický test in vitro pro současnou kvalitativní detekci a rozlišení RNA SARS-CoV-2, chřipky A, chřipky B a RSV pomocí PCR s reverzní transkripcí (RT-PCR). Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus se provádí na přístrojových systémech GeneXpert (Dx a Infinity Systems). Primery a sondy v testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus jsou navrženy tak, aby amplifikovaly a detekovaly jedinečné sekvence: nukleokapsidové (N) a obalové (E) geny a geny RNA-dependentní RNA polymerázy (RdRP) genomu viru SARS-CoV-2, matrix chřipky A (M), základní polymeráza chřipky A (PB2), acidický protein chřipky A (PA), matrix chřipky B (M), nestrukturální protein chřipky B (NS) a nukleokapsidové geny RSV A a RSV B.

Přístrojové systémy GeneXpert automatizují a integrují přípravu vzorků, extrakci a amplifikaci nukleových kyselin a detekci cílových sekvencí v jednoduchých nebo složitých vzorcích pomocí testů PCR a RT- real time PCR. Systémy se skládají z přístroje, počítače a předinstalovaného softwaru pro provádění testů a zobrazování výsledků. Systémy vyžadují použití jednorázových kazet na jedno použití, v nichž jsou uložena činidla pro PCR/RT-PCR a v nichž probíhá proces PCR/RT-PCR. Vzhledem k tomu, že kazety jsou samostatné, je minimalizována křížová kontaminace mezi vzorky. Úplný popis systémů naleznete v příručce pro obsluhu systému GeneXpert Dx nebo v příručce pro obsluhu systému GeneXpert Infinity.

Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus obsahuje reagentie pro detekci virové RNA SARS-CoV-2, chřipky A, chřipky B a RSV ve vzorcích nasofaryngeálního nebo předního nosního výtěru. Součástí kazety používané přístrojem GeneXpert je také kontrola zpracování vzorku (SPC) a kontrola sondy (PCC). SPC slouží ke kontrole adekvátního zpracování vzorku a k monitorování přítomnosti potenciálních inhibitorů v reakci RT-PCR.

SPC rovněž zajišťuje, že podmínky reakce RT-PCR (teplota a čas) jsou vhodné pro amplifikační reakci a že činidla RT-PCR jsou funkční. PCC ověřuje rehydrataci činidel, plnění zkumavek PCR a potvrzuje, že jsou v kazetě přítomny všechny reakční komponenty, včetně sledování integrity sond a stability barviva.

Vzorek se odebere a vloží do transportní zkumavky obsahující 3 ml virového transportního média, 3 ml fyziologického roztoku nebo 2 ml eNAT™. Vzorek se krátce promíchá rychlým pětinašobným převrácením zkumavky. Pomocí dodané přenosové pipety se vzorek přenesení do vzorkovací komory kazety Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Kazeta GeneXpert se vloží do platformy GeneXpert Instrument System, která provádí automatizované zpracování vzorku a RT- real time PCR pro detekci virové RNA.

6 Reagencie a přístroje

6.1 Poskytovaný materiál

Souprava Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus obsahuje dostatečné množství reagentů pro zpracování 10 vzorků nebo vzorků pro kontrolu kvality. Sada obsahuje následující:

Kazeta Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus s integrovanou technologií s reakčních zkumavek	10
• Kulička 1, kulička 2 a kulička 3 (lyofilizované)	1 kus z každé kazety
• Lyzační činidlo	1,0 ml na kazetu
• Vazebné činidlo	1,0 ml na kazetu
• Eluční činidlo	3,0 ml na kazetu
• Promývací činidlo	0,4 ml na kazetu
Jednorázová přenosová pipeta	10-12 kusů v soupravě
Leták	1 na soupravu

Pokyny k vyhledání (a importu) ADF a dokumentace, jako je například vložený leták, na adrese www.cepheid.com.

Stručný návod

2 na soupravu

(Pouze pro použití se systémem GeneXpert Xpress)

Poznámka Bezpečnostní listy (SDS) jsou k dispozici na adrese www.cepheid.com nebo www.cepheidinternational.com pod odkazem SUPPORT. tab.

Poznámka Hovězí sérový albumin (BSA) v kuličkách tohoto výrobku byl vyroben výhradně z hovězí plazmy pocházející ze Spojených států. Zvířatům nebyly podávány žádné bílkoviny přežvýkavců ani jiné živočišné bílkoviny; zvířata prošla testy ante a post mortem. Během zpracování nedošlo ke smíchání materiálu s jinými živočišnými materiály.

7 Skladování a manipulace

- Kazety Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* skladujte při teplotě 2-28 °C.
- Neotvírejte víko kazety, dokud nejste připraveni provést testování.
- Nepoužívejte mokrou nebo netěsnou kazetu.

8 Potřebný materiál, který není součástí dodávky

- Nylonový flokovaný tampon (Copan P/N 502CS01, 503CS01) nebo ekvivalentní materiál
- Virové transportní médium, 3 ml (Copan P/N 330C) nebo ekvivalentní médium.
- 0,85-0,9% (w/v) fyziologický roztok, 3 ml
- Souprava pro odběr vzorků z nosohltanu pro viry (Cepheid P/N SWAB/B-100, Copan P/N 305C) nebo ekvivalentní souprava.
- Souprava pro odběr nosních vzorků pro viry (Cepheid P/N SWAB/F-100, Copan P/N 346C) nebo ekvivalentní souprava.
- Systémy GeneXpert Dx nebo GeneXpert Infinity (katalogové číslo se liší podle konfigurace): Přístroj GeneXpert, počítač, snímač čárových kódů, návod k obsluze.
- Pro systém GeneXpert Dx: GeneXpert Dx verze 4.7b nebo vyšší.
- Pro systémy GeneXpert Infinity-80 a Infinity-48s: Xpertise verze 6.4b nebo vyšší.

9 Dostupné, ale neposkytnuté materiály

Externí kontroly ve formě inaktivovaných virů jsou k dispozici od společnosti ZeptoMetrix (Buffalo, NY).

- Externí pozitivní kontrola: (NATrol Flu/RSV/SARS-CoV-2).
- Externí negativní kontrola: (NATrol Cocksackievirus A9).

eNAT Molecular Collection and Preservation Medium od společnosti Copan Italy S.p.A. (Brescia, IT):

- eNAT Molekulární sběrné a konzervační médium, Copan Katalog #6U073S01
- eNAT Molekulární sběrné a konzervační médium, Copan Katalog #6U074S01

10 Upozornění a bezpečnostní opatření

10.1 Obecné

- Pro diagnostické použití *in vitro*.
- Pozitivní výsledky svědčí o přítomnosti RNA chřipky A, chřipky B, RSV nebo SARS-CoV-2.
- Se všemi biologickými vzorky, včetně použitých kazet, zacházejte, jako by mohly přenášet infekční agens. Protože často není možné zjistit, které z nich mohou být infekční, mělo by se se všemi biologickými vzorky zacházet za použití standardních postupů. bezpečnostní opatření. Pokyny pro manipulaci se vzorky jsou k dispozici v amerických Centrech pro kontrolu a prevenci⁹ nemocí a v Institutu klinických a laboratorních standardů¹⁰.
- Dodržujte bezpečnostní postupy stanovené vaší institucí pro práci s chemikáliemi a manipulaci s biologickými vzorky.
- Informace o bezpečnosti a zacházení s přípravkem Copan eNAT® naleznete v příbalové informaci.
- Vyvarujte se přímého kontaktu guanidin-thiokyanátu s chlornanem sodným (bělidlem) nebo jinými vysoce reaktivními činidly, jako jsou kyseliny a zásady. Tyto směsi by mohly uvolňovat škodlivý plyn.
- Biologické vzorky, přenosová zařízení a použité kazety by měly být považovány za schopné přenášet infekční agens vyžadující standardní bezpečnostní opatření. Při správné likvidaci použitých kazet a nepoužitých činidel postupujte podle postupů pro ekologický odpad vaší instituce. Tyto materiály mohou vykazovat vlastnosti nebezpečného chemického odpadu vyžadující zvláštní likvidaci. Pokud předpisy dané země nebo regionu neposkytují jasné pokyny pro správnou likvidaci, měly by být biologické vzorky a použité kazety likvidovány podle pokynů WHO [Světové zdravotnické organizace] pro nakládání se zdravotnickým odpadem a jeho likvidaci.

10.2 Vzorky

- Během přepravy vzorku dodržujte správné podmínky skladování, aby byla zajištěna neporušenost vzorku (viz oddíl 12, Odběr, přeprava a skladování vzorku). Stabilita vzorku za jiných, než doporučených přepravních podmínek nebyla hodnocena.

10.3 Test / činidla

- Víčko kazety Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* neotvírejte, s výjimkou přidání vzorku.
- Nepoužívejte kazetu, která byla upuštěna po vyjmutí z obalu.
- Kazetu netřepte. Třesení nebo upuštění kazety po otevření víčka kazety může vést k neurčitým výsledkům.
- Neumísťujte identifikační štítek vzorku na víko kazety ani na štítek s čárovým kódem na kazetě.
- Nepoužívejte kazetu s poškozeným štítkem s čárovým kódem.
- Nepoužívejte kazetu s poškozenou reakční trubicí.
- Nepoužívejte činidla po uplynutí doby použitelnosti.
- Každá jednorázová kazeta Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* slouží ke zpracování jednoho testu. Zpracované kazety nepoužívejte opakovaně.
- Každá jednorázová pipeta se používá k přenosu jednoho vzorku. Jednorázové pipety nepoužívejte opakovaně.
- Nepoužívejte zásobník, pokud se zdá být mokrá nebo pokud je těsnění víka porušené.
- Noste čisté laboratorní pláště a rukavice. Mezi manipulací s každým vzorkem si vyměňte rukavice.
- V případě rozlití vzorků nebo kontrolních látek si nasadte rukavice a rozlitou látku pohlťte papírovými ručníky. Poté kontaminované místo důkladně vyčistěte 10% čerstvě připraveným chlorovým bělidlém pro domácnost. Ponechte minimálně dvě minuty na kontakt. Před použitím 70% denaturovaného ethanolu k odstranění zbytků bělidla se ujistěte, že je pracovní plocha suchá. Nechte před pokračováním v práci nechte povrch zcela vyschnout. Nebo postupujte podle standardních postupů vaší instituce pro případ kontaminace nebo rozlití. V případě zařízení postupujte podle doporučení výrobce pro dekontaminaci zařízení.

11 Chemická nebezpečí^{11, 12}

- **Signální slovo: Varování**
- **Standardní věty OSN o nebezpečnosti**
 - Škodlivý při požití
 - Při styku s kůží může být škodlivý
 - Způsobuje podráždění očí
- **Bezpečnostní pokyny GHS OSN**
 - **Prevence**
 - Po manipulaci si důkladně umyjte ruce.
 - **Reakce**
 - Pokud se necítíte dobře, zavolejte TOXIKOLOGICKÉ CENTRUM nebo lékaře/lékařku.
 - Pokud dojde k podráždění kůže: Vyhledejte lékařskou pomoc/opatření.
 - PŘI ZASAŽENÍ OČÍ: Opatrně několik minut vyplachujte vodou. Vyjměte kontaktní čočky, jsou-li přítomny a lze-li to snadno provést. Pokračujte ve vyplachování.
 - Pokud podráždění očí přetrvává: Vyhledejte lékařskou pomoc/ošetření.

12 Odběr, přeprava a skladování vzorků

Správný odběr, skladování a přeprava vzorků jsou pro provedení tohoto testu zásadní. Nevhodný odběr vzorku, nesprávná manipulace se vzorkem a/nebo jeho přeprava mohou vést k falešnému výsledku. Postup odběru nasofaryngeálního výtěru viz oddíl 12.1 a postup odběru předního nosního výtěru viz oddíl 12.2. Vzorky nasofaryngeálního a předního nosního výtěru lze uchovávat při pokojové teplotě (15-30 °C) po dobu až 48 hodin ve virovém transportním médiu, fyziologickém roztoku nebo eNAT.

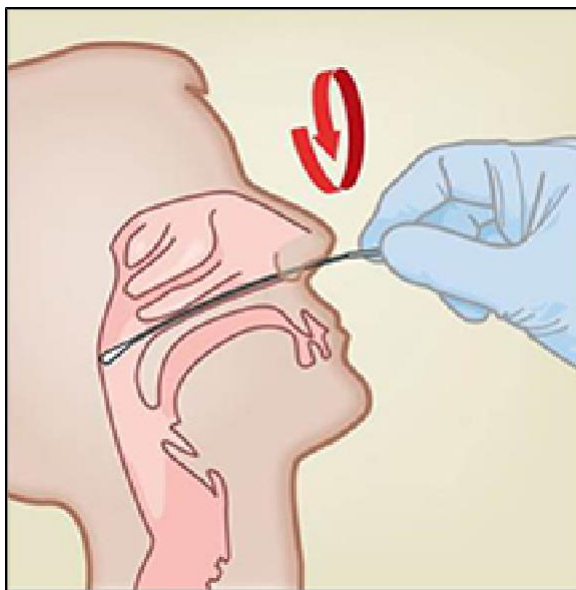
dokud nebude provedeno testování na přístrojových systémech GeneXpert. Alternativně lze vzorky nasofaryngeálního a předního nosního výtěru uchovávat v chladu (2-8 °C) až sedm dní ve virovém transportním médiu nebo fyziologickém roztoku a až šest dní v eNAT, dokud se neprovede testování na přístrojových systémech GeneXpert.

Vzorky odebrané do fyziologického roztoku by se neměly zmrazovat. Viz Pokyny WHO k biologické bezpečnosti laboratoří související s koronavirovou nemocí 2019 (COVID-19).

[https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

12.1 Postup odběru výtěru z nosohltanu (nazofaryngeální výtěr)

1. Vložte tampon do obou nosních dírek a vsuňte jej do zadní části nosohltanu (viz obrázek 1).

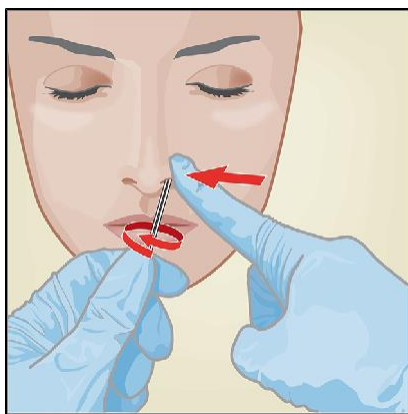


Obrázek 1. Odběr výtěru z nosohltanu

2. Tampon několikrát pevně otočte proti nosohltanu.
3. Vyjměte tampon a vložte jej do zkumavky obsahující 3 ml virového transportního média, 3 ml fyziologického roztoku nebo 2 ml eNAT.
4. Přerušte tampon v místě vyznačené linie přerušení a zkumavku pro odběr vzorku pevně uzavřete.

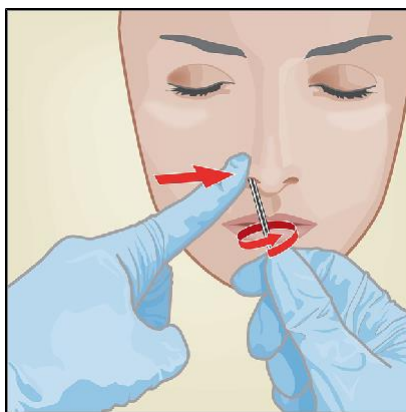
12.2 Postup odběru nosního výtěru

1. Zaveďte nosní tampon 1 až 1,5 cm do nosní dírký. Otáčejte tamponem proti vnitřní straně nosní dírký po dobu 3 sekund a zároveň tlačte prstem na vnější stranu nosní dírký (viz obrázek 2).



Obrázek 2. Odběr nosního tamponu pro první nosní dírký

2. Stejným tamponem zopakujte aplikaci na druhou nosní dírký a vnějším tlakem na vnější stranu druhé nosní dírký (viz obrázek 3). Abyste zabránili kontaminaci vzorku, nedotýkejte se špičkou tamponu ničeho jiného než vnitřní strany nosní dírký.



Obrázek 3. Odběr nosního tamponu pro druhou nosní díрку

3. Vyjměte tampon a vložte jej do zkumavky obsahující 3 ml virového transportního média, 3 ml fyziologického roztoku nebo 2 ml eNAT. Tampon přerušte na vyznačené lomové čáře a zkumavku pro odběr vzorku pevně uzavřete.

13 Postup

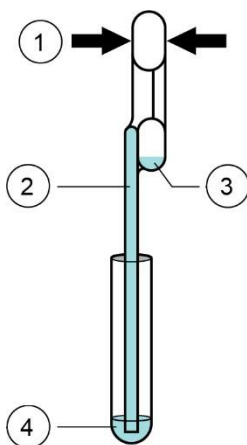
13.1 Příprava kazety

Důležité

Spusťte test do 30 minut po přidání vzorku do kazety.

1. Vyjměte kazetu z obalu.
2. Zkontrolujte, zda je transportní zkumavka vzorku uzavřená.
3. Vzorek promíchejte rychlým pětinasobným převrácením transportní zkumavky se vzorkem. Otevřete uzávěr transportní zkumavky.
4. Otevřete víko kazety.
5. Vyjměte přenosovou pipetu z obalu.
6. Stiskněte horní baňku přenosové pipety **úplně, dokud nebude zcela plochá**. Špičku pipety umístěte do transportní zkumavky (viz Obrázek 4), přičemž stále držte baňku zcela naplocho.

Popis



- | | |
|---|-------------------|
| 1 | Stiskněte zde |
| 2 | Pipeta |
| 3 | Přepadový balónek |
| 4 | Vzorek |

Obrázek 4. Přenosová pipeta

7. Udržujte pipetu pod hladinou kapaliny a před vyjmutím ze zkumavky pomalu uvolněte horní baňku pipety, aby se naplnila vzorkem. Nevadí, když se kapalina dostane do přepadového balónku 4). Zkontrolujte, zda pipeta neobsahuje bublinky.
8. Chcete-li vzorek přenést do kazety, znovu zcela stiskněte horní baňku pipety, dokud není zcela plochá, a vyprázdněte tak obsah pipety (300 µl) do velkého otvoru (vzorkovací komory) kazety znázorněného na obrázku 5. V přepadové nádržce může zůstat trochu kapaliny. Použitou pipetu zlikvidujte.



**Vzorová komora
(Velký otvor)**

Obrázek 5. Kazeta Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus (pohled shora)

Poznámka Dbejte na to, abyste do vzorkovací komory nalili celý objem kapaliny. Pokud se do zásobníku přidá nedostatečný objem vzorku, může dojít k falešně negativním výsledkům.

9. Zavřete víko kazety.

13.2 Externí ovládací prvky

Externí kontroly popsané v oddíle 9 jsou k dispozici, ale nejsou poskytovány a měly by být používány v souladu s místními, státními a federálními akreditačními organizacemi, pokud je to vhodné.

Chcete-li provést kontrolu pomocí testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, proveďte následující kroky:

1. Kontrolu promíchejte rychlým pětinasobným obrácením zkumavky s externí kontrolou. Otevřete uzávěr zkumavky.
2. Otevřete víko kazety.
3. Pomocí čisté přenosové pipety přeneste jeden odběr externího kontrolního vzorku (300 µl) do velkého otvoru (vzorkovací komory) v kazetě znázorněné na obrázku 5.
4. Zavřete víko kazety.

13.3 Spuštění testu

Poznámka Před zahájením testu se ujistěte, že systém obsahuje moduly se softwarem GeneXpert Dx verze 4.7b nebo 4.7b. vyšší nebo software Infinity Xpertise 6.4b nebo vyšší a že je do softwaru importován soubor s definicí testu (ADF) Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.

V této části jsou uvedeny výchozí kroky pro obsluhu přístrojového systému GeneXpert. Podrobné pokyny naleznete v návodu k obsluze systému *GeneXpert Dx* nebo v návodu k obsluze systému *GeneXpert Infinity*, v závislosti na použitém modelu.

Poznámka Pokud správce systému změnil výchozí pracovní postup systému, může se postupovat jinak.

1. Zapněte přístrojový systém GeneXpert:
 - **GeneXpert Dx:**

Pokud používáte přístroj GeneXpert Dx, nejprve zapněte přístroj a poté počítač. Přihlaste se do operačního systému Windows. Software GeneXpert se může spustit automaticky nebo může vyžadovat poklepání na ikonu zástupce GeneXpert Dx na ploše systému Windows®.

nebo
 - **Systém GeneXpert Infinity:**

Pokud používáte přístroj GeneXpert Infinity, zapněte přístroj otočením vypínače ve směru hodinových ručiček do polohy **ON** poloha. Na pracovní ploše systému Windows dvakrát klikněte na ikonu zástupce softwaru Xpertise, čímž software spustíte.
2. Přihlaste se do systémového softwaru. Zobrazí se přihlašovací obrazovka. Zadejte své uživatelské jméno a heslo.
3. V okně systému GeneXpert klikněte na tlačítko **Create test** (GeneXpert Dx) nebo **Orders** a poté na tlačítko **Order test** (Infinity).

4. Naskenujte nebo zadejte ID pacienta (volitelné). Pokud ID pacienta zadáváte, ujistěte se, že je ID pacienta zadáno správně. ID pacienta se zobrazuje na levé straně okna **View Results** (Zobrazení výsledků) a je spojeno s výsledkem testu.
5. Naskenujte nebo zadejte ID vzorku. Pokud ID vzorku zadáváte, ujistěte se, že je ID vzorku zadáno správně. ID vzorku se zobrazuje na levé straně okna **View Results** (Zobrazit výsledky) a je spojeno s výsledkem testu.
6. Naskenujte čárový kód na kazetě Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*. Na základě informací z čárového kódu software automaticky vyplní pole pro následující pole: Reagent Lot ID, Cartridge SN, Expiration Date a Selected Assay.

Poznámka

Pokud se čárový kód na kazetě Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* naskenuje, opakujte test s novou kazetou.

7. Klikněte na tlačítko **Start test** (GeneXpert Dx) nebo na tlačítko **Submit** (Infinity), pokud není povoleno automatické odesílání. V zobrazeném dialogovém okně zadejte své heslo, pokud je vyžadováno.

Pro přístroj GeneXpert Dx:

- a. Vyhledejte modul s blikajícím zeleným světlem, otevřete dvířka modulu přístroje a vložte kazetu.
- b. Zavřete dveře. Test se spustí a zelená kontrolka přestane blikat. Po dokončení testu kontrolka zhasne a dveře se odemknou. Vyjměte kazetu.
- c. Použité kazety zlikvidujte do příslušných kontejnerů na odpad ze vzorků podle standardních postupů vaší instituce.

nebo

Pro systém GeneXpert Infinity:

- a. Po kliknutí na tlačítko **Submit** budete vyzváni k umístění kazety na dopravní pás. Po umístění kazety pokračujte kliknutím na tlačítko OK. Kazeta se automaticky načte, proběhne test a použitá kazeta se umístí na odpadní polici k likvidaci.
- b. Po načtení všech vzorků klikněte na ikonu **End Order Test**.

Poznámka

Během testu nevypínejte ani neodpojujte přístroje od sítě. Vypnutím nebo odpojením přístroje GeneXpert nebo počítače se test zastaví.

14 Zobrazení a tisk výsledků

Podrobné pokyny k prohlížení a tisku výsledků naleznete v návodu *GeneXpert Dx*, nebo v návodu *GeneXpert Infinity*.

15 Kontrola kvality

15.1 Vnitřní kontroly

Každá kazeta obsahuje kontrolu zpracování vzorku (SPC) a kontrolu sondy (PCC).

Kontrola zpracování vzorku (SPC) - zajišťuje, že vzorek byl zpracován správně. SPC ověřuje, zda je zpracování vzorku odpovídající. Kromě toho tato kontrola zjišťuje inhibici testu real time PCR způsobenou vzorkem, zajišťuje, že podmínky reakce PCR (teplota a čas) jsou vhodné pro amplifikační reakci a že činidla PCR jsou funkční. SPC by měla být pozitivní u negativního vzorku a může být negativní nebo pozitivní u pozitivního vzorku. SPC vyhovuje, pokud splňuje validovaná kritéria přijatelnosti.

Kontrola sondy (PCC) - Před zahájením reakce PCR měří systém GeneXpert fluorescenční signál ze sond, aby bylo možné sledovat rehydrataci kuliček, naplnění reakční zkumavky, integritu sond a stabilitu barviva. PCC projde, pokud splňuje validovaná kritéria přijatelnosti.

15.2 Externí ovládací prvky

Externí kontroly by měly být používány v souladu s místními, státními a federálními akreditačními organizacemi.

16 Interpretace výsledků

Výsledky jsou automaticky interpretovány systémem GeneXpert a jsou přehledně zobrazeny v okně **View Results**. Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus poskytuje výsledky testů na základě detekce příslušných genových cílů podle algoritmů.

Formát prezentovaných výsledků testu se bude lišit v závislosti na tom, zda si uživatel vybere test Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus, Xpress SARS-CoV-2_Flu plus nebo Xpress SARS-CoV-2 plus.

V tabulce 1 jsou uvedeny možné výsledky při výběru režimu testu Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus.

Tabulka 1. Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus možné výsledky a interpretace

Výsledek	Výklad
SARS-CoV-2 POZITIVNÍ	Je detekována cílová RNA SARS-CoV-2. • Signál SARS-CoV-2 má Ct v rámci platného rozsahu a koncového bodu nad minimálním nastavením • SPC: NA (nehodnoceno); SPC se ignoruje, protože došlo k amplifikaci v cílové sekvenci SARS-CoV-2 • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sond jsou vyhovující
FLU A POZITIVNÍ	Je detekována cílová RNA chřipky A. • Signál Flu A pro cílovou RNA Flu A1 nebo RNA Flu A2 nebo signály pro obě cílové RNA mají Ct v platném rozmezí a koncový bod fluorescence nad nastavenou prahovou hodnotou • SPC: NA (nehodnoceno); SPC se ignoruje, protože došlo k amplifikaci cílové skupiny Flu A. • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sond jsou vyhovující
FLU B POZITIVNÍ	Je detekována cílová RNA chřipky B. • Signál Flu B má Ct v platném rozmezí a koncový bod fluorescence je vyšší než Ct minimálním nastavením • SPC: NA (nehodnoceno); SPC se ignoruje, protože došlo k amplifikaci cílové skupiny Flu B. • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sond jsou vyhovující
RSV POZITIVNÍ	Je detekována cílová RNA RSV. • Signál RSV má Ct v platném rozmezí a koncový bod fluorescence je vyšší než Ct minimálním nastavením • SPC: NA (nehodnoceno); SPC se ignoruje, protože došlo k amplifikaci cílového RSV. • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sond jsou vyhovující
SARS-CoV-2 NEGATIVNÍ; FLU A NEGATIVNÍ; FLU B NEGATIVNÍ; RSV NEGATIVNÍ	Cílová RNA SARS-CoV-2 není detekována; cílová RNA chřipky A není detekována; cílová RNA chřipky B není detekována; cílová RNA RSV není detekována. • Cílové RNA SARS-CoV-2, Flu A, Flu B a RSV nejsou detekovány. • SPC: SPC má Ct v platném rozmezí a koncový bod fluorescence je vyšší než Ct minimálním nastavením • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sond jsou vyhovující
INVALID	SPC nesplňuje kritéria přijatelnosti a nejsou zjištěny všechny cíle. Opakujte zkoušku podle postupu opakované zkoušky v oddíle 17.2 IFU. • SPC: SPC a signály SARS-CoV-2, chřipky A, chřipky B a RSV nevyhovují. Ct v platném rozsahu a koncový bod fluorescence je pod minimálním nastavením. • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sond jsou vyhovující

Výsledek	Výklad
ERROR CHYBA	Přítomnost nebo nepřítomnost SARS-CoV-2, chřipky A, chřipky B a RSV RNA nelze prokázat. Opakujte test podle postupu opakovaného testu v oddíle 17.2 IFU. • SARS-CoV-2: NO RESULT • Chřipka A: NO RESULT • Chřipka B: NO RESULT • RSV: NO RESULT • SPC: NO RESULT • Kontrola sondy: FAIL¹; všechny nebo jeden z výsledků kontroly sond selhaly ¹ Pokud kontrola sondy projde, je chyba způsobena překročením limitu maximálního tlaku nad přijatelný rozsah, nepřidáním vzorku nebo poruchou součástí systému.
NO RESULT ŽÁDNÝ VÝSLEDEK	Přítomnost nebo nepřítomnost SARS-CoV-2, chřipky A, chřipky B a RSV RNA nelze určit. Opakujte test podle postupu opakovaného testu v oddíle 17.2 IFU. Výsledek NO RESULT znamená, že nebyl shromážděn dostatek údajů. Operátor například zastavil probíhající test. • SARS-CoV-2: NO RESULT • Chřipka A: NO RESULT • Chřipka B: NO RESULT • RSV: NO RESULT • SPC: NO RESULT • Kontrolní sonda: NA

Pokud je pozitivní pouze jeden virový cíl, ale existuje podezření na koinfekci s více cíli, měl by být vzorek znovu otestován jiným testem schváleným nebo autorizovaným FDA, pokud by koinfekce změnila klinický postup.

V tabulce 2 jsou uvedeny možné výsledky při výběru režimu testu Xpress SARS-CoV-2_Flu plus.

Tabulka 2. Xpress SARS-CoV-2_Flu plus Možné výsledky a interpretace

Výsledek	Výklad
SARS-CoV-2 POZITIVNÍ	Je detekována cílová RNA SARS-CoV-2. • Signál SARS-CoV-2 má Ct v rámci platného rozsahu a koncového bodu nad minimálním nastavením • SPC: NA (nehodnoceno); SPC se ignoruje, protože došlo k amplifikaci v cílové sekvenci SARS-CoV-2 • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sond jsou vyhovující
FLU A POZITIVNÍ	Je detekována cílová RNA chřipky A. • Signál Flu A pro cílovou RNA Flu A1 nebo RNA Flu A2 nebo signály pro obě cílové RNA mají Ct v platném rozmezí a koncový bod fluorescence nad nastavenou prahovou hodnotou • SPC: NA (nehodnoceno); SPC se ignoruje, protože došlo k amplifikaci cílové skupiny Flu A. • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sond jsou vyhovující

FLU B POZITIVNÍ	Je detekována cílová RNA chřipky B. • Signál Flu B má Ct v platném rozmezí a koncový bod fluorescence je vyšší než Ct minimálním nastavením • SPC: NA (nehodnoceno); SPC se ignoruje, protože došlo k amplifikaci cílové skupiny Flu B. • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sond jsou vyhovující
SARS-CoV-2 NEGATIVNÍ; FLU A NEGATIVNÍ; FLU B NEGATIVNÍ	Cílová RNA SARS-CoV-2 není detekována; cílová RNA chřipky A není detekována; cílová RNA chřipky B nebyla zjištěna. • Cílové RNA SARS-CoV-2, Flu A a Flu B nejsou detekovány. • SPC: SPC má Ct Ct v platném rozsahu a koncový bod je pod minimálním nastavením. • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sond jsou vyhovující
INVALID	SPC nesplňuje kritéria přijatelnosti a nejsou zjištěny všechny cíle. Opakujte zkoušku podle postupu opakované zkoušky v oddíle 17.2 IFU. • SPC: SPC a SARS-CoV-2, signály chřipky A a chřipky B nemají Ct v platném rozsahu a koncový bod je pod minimálním nastavením. • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sond jsou vyhovující
ERROR CHYBA	Přítomnost nebo nepřítomnost RNA SARS-CoV-2, chřipky A a chřipky B nelze zjistit. určít. Opakujte test podle postupu opakovaného testu v oddíle 17.2. IFU. • SARS-CoV-2: NO RESULT • Chřipka A: NO RESULT • Chřipka B: NO RESULT • SPC: NO RESULT • Kontrola sondy: FAIL (chyba)¹; všechny výsledky kontroly sondy nebo jeden z nich jsou neúspěšné. ¹ Pokud kontrola sondy projde, je chyba způsobena překročením limitu maximálního tlaku nad přijatelný rozsah, nepřidáním žádného vzorku nebo poruchou součástí systému.
NO RESULT ŽÁDNÝ VÝSLEDEK	Přítomnost nebo nepřítomnost RNA SARS-CoV-2, chřipky A a chřipky B nelze zjistit určit. Opakujte test podle postupu opakovaného testu v oddíle 17.2. IFU. Výsledek NO RESULT znamená, že nebyl shromážděn dostatek údajů. Operátor například zastavil probíhající test. • SARS-CoV-2: NO RESULT • Chřipka A: NO RESULT • Chřipka B: NO RESULT • SPC: NO RESULT • Kontrola sondy: NA

Pokud je pozitivní pouze jeden virový cíl, ale existuje podezření na koinfekci s více cíli, měl by být vzorek znovu otestován jiným testem schváleným nebo autorizovaným FDA, pokud by koinfekce změnila klinický postup.

V tabulce 3 jsou uvedeny možné výsledky při výběru režimu testu Xpress SARS-CoV-2 plus.

Tabulka 3. Xpress SARS-CoV-2 plus možné výsledky a interpretace

Výsledek	Výklad
SARS-CoV-2 POZITIVNÍ	Je detekována cílová RNA SARS-CoV-2. • Signál SARS-CoV-2 má Ct v platném rozsahu a koncový bod nad minimálním nastavením. • SPC: NA (nelze aplikovat); SPC se ignoruje, protože došlo k amplifikaci cíle SARS-CoV-2. • Kontrola sondy: PASS (prošlo); všechny výsledky kontroly sond jsou vyhovující
SARS-CoV-2 NEGATIVNÍ	Cílová RNA SARS-CoV-2 nebyla zjištěna. • Cílová RNA SARS-CoV-2 nebyla zjištěna • SPC: PASS (prošlo); SPC má Ct v platném rozsahu a koncový bod nad minimálním nastavením. • Kontrola sondy: PASS (prošlo); všechny výsledky kontroly sond jsou vyhovující
INVALID	SPC nesplňuje kritéria přijatelnosti a SARS-CoV-2 není detekován. Opakujte test podle postupu opakovaného testu v oddíle 17.2 IFU. • SPC: Signály SPC a SARS-CoV-2 nemají Ct v platném rozsahu a koncový bod je pod minimálním nastavením. • Kontrola sondy: PASS (prošlo); všechny výsledky kontroly sond jsou vyhovující
ERROR CHYBA	Přítomnost nebo nepřítomnost RNA SARS-CoV-2 nelze určit. Opakujte test podle postupu opakovaného testu v oddíle 17.2 IFU. • SPC: NO RESULT • Kontrola sondy: FAIL (chyba)¹; všechny výsledky kontroly sondy nebo jeden z nich jsou neúspěšné. ¹ Pokud kontrola sondy projde, je chyba způsobena překročením limitu maximálního tlaku nad přijatelný rozsah, nepřidáním žádného vzorku nebo poruchou součásti systému.
NO RESULT ŽÁDNÝ VÝSLEDEK	Přítomnost nebo nepřítomnost RNA SARS-CoV-2 nelze určit. Opakujte test podle postupu opakovaného testu v oddíle 17.2 IFU. Výsledek NO RESULT znamená, že nebyl shromážděn dostatek údajů. Operátor například zastavil probíhající test. • SARS-CoV-2: NO RESULT • SPC: NO RESULT • Kontrola sondy: NA

Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus lze spustit pro detekci SARS-CoV-2, chřipky a RSV výběrem možnosti Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus v nabídce Select Test (Výběr testu); pouze SARS-CoV-2 a chřipky výběrem možnosti Xpress SARS-CoV-2_Flu plus; nebo pouze SARS-CoV-2 výběrem možnosti Xpress SARS-CoV-2 plus. Režim testu Xpress SARS-CoV-2 plus zahrnuje funkci Early Assay Termination (EAT), která poskytne dřívější čas pro výsledek u vzorků s vysokým titrem, pokud signál z cíle SARS-CoV-2 dosáhne předem stanovené prahové hodnoty před dokončením celých 45 cyklů PCR. Pokud jsou titry SARS-CoV-2 dostatečně vysoké na to, aby se spustila funkce EAT, nemusí být vidět amplifikační křivka SPC a její výsledky nemusí být hlášeny.

17 Opakované testy

17.1 Důvody pro opakování testu

Pokud se objeví některý z níže uvedených výsledků testu, opakujte test jednou podle pokynů v části 17.2, Postup opakování testu.

- Výsledek **INVALID** znamená, že kontrolní SPC selhalo. Vzorek nebyl správně zpracován, PCR je inhibována nebo vzorek nebyl správně odebrán.
- Výsledek **ERROR** může být mimo jiné způsoben selháním kontroly sondy, selháním součástí systému, nepřidáním žádného vzorku nebo překročením maximálních limitů tlaku.
- **Výsledek NO RESULT** znamená, že nebyl shromážděn dostatek údajů. Například kazeta neprošla testem integrity, operátor zastavil probíhající test nebo došlo k výpadku napájení.

Pokud externí kontrola nefunguje podle očekávání, zopakujte test externí kontroly a/nebo se obraťte na technickou podporu společnosti Cepheid.

17.2 Postup opakovaného testování

Chcete-li znovu otestovat neurčitý výsledek (**INVALID**, **NO RESULT** nebo **ERROR**), použijte novou kazetu.

Použijte zbytek vzorku z původní zkumavky s transportním médiem nebo novou zkumavku pro vnější kontrolu.

1. Nasaďte si čisté rukavice. Pořídte si novou kazetu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* a novou přenosovou pipetu.
2. Zkontrolujte, zda je transportní hadička na vzorky nebo vnější kontrolní hadička uzavřena.
3. Vzorek promíchejte tak, že zkumavku s transportním médiem pro vzorek nebo zkumavku s vnější kontrolou 5krát rychle obrátíte. Otevřete uzávěr zkumavky s transportním médiem nebo externí kontrolní zkumavky.
4. Otevřete víko kazety.
5. Pomocí čisté přenosové pipety (je součástí dodávky) přeneste vzorek (jedním tahem) do vzorkovací komory s velkým otvorem v kazetě.
6. Zavřete víko kazety.

18 Omezení

- Výkonnost testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* byla stanovena pouze u vzorků nasofaryngeálního a předního nosního výtěru. Použití testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* u jiných typů vzorků nebylo hodnoceno a výkonnostní charakteristiky nejsou známy.
- Výkonnost tohoto testu byla stanovena na základě hodnocení omezeného počtu klinických vzorků. Klinická výkonnost nebyla stanovena u všech cirkulujících variant, ale předpokládá se, že odráží převládající varianty v oběhu v době a místě klinického hodnocení. Výkonnost v době testování se může lišit v závislosti na cirkulujících variantách, včetně nově se objevujících kmenů SARS-CoV-2 a jejich prevalence, která se v průběhu času mění.
- Účinnost tohoto zařízení nebyla hodnocena u populace očkové proti COVID-19.
- Stejně jako u každého molekulárního testu mohou mutace v cílových oblastech testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* ovlivnit vazbu primeru a/nebo sondy, což může vést k tomu, že přítomnost viru nebude zjištěna nebo bude zjištěna méně předvídatelně.
- Tento test nemůže vyloučit onemocnění způsobená jinými bakteriálními nebo virovými patogeny.
- Provedení tohoto testu bylo ověřeno pouze pomocí postupů uvedených v této příbalové informaci. Úpravy těchto postupů mohou změnit výsledky testu.
- K chybným výsledkům testu může dojít v důsledku nesprávného odběru vzorku, nedodržení doporučených postupů odběru, manipulace a skladování vzorku, technické chyby nebo záměny vzorku. Aby se předešlo chybným výsledkům, je nutné pečlivě dodržovat pokyny uvedené v této příbalové informaci.
- Falešně negativní výsledky se mohou objevit, pokud je virus přítomen v množstvích pod analytickým limitem detekce.
- Negativní výsledky nevylučují infekci SARS-CoV-2, chřipkou nebo RSV a neměly by sloužit jako jediný podklad pro léčbu nebo jiná rozhodnutí o léčbě pacienta.
- Výsledky testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* by měly být korelovány s klinickou anamnézou, epidemiologickými údaji a dalšími údaji, které má lékař hodnotící pacienta k dispozici.

- Virová nukleová kyselina může přetrvávat *in vivo* nezávisle na infekčnosti viru. Detekce cílových analytů neznamená, že odpovídající virus(y) jsou infekční nebo že jsou původci klinických příznaků.
- Tento test byl vyhodnocen pouze pro použití s lidským vzorkem.
- Tento test je kvalitativním testem a neposkytuje kvantitativní hodnotu přítomnosti detekovaného organismu.
- Tento test nebyl hodnocen u pacientů bez příznaků infekce dýchacích cest.
- Tento test nebyl hodnocen pro sledování léčby infekce.
- Tento test nebyl hodnocen pro screening krve nebo krevních produktů na přítomnost SARS-CoV-2, chřipky nebo RSV.
- Účinek rušivých látek byl hodnocen pouze u látek uvedených v označení. Interference jinými než popsány látkami může vést k chybným výsledkům.
- Výsledky analytických studií s vymyšlenými vzorky koinfekce ukázaly možnost kompetitivní interference chřipky B nebo RSV A při nízkých koncentracích (~3X LoD), pokud je koncentrace chřipky A >1,7e5 kopií RNA/ml nebo 1,7e6 kopií RNA/ml. Kromě toho existuje možnost kompetitivní interference chřipky B při nízké koncentraci (~3X LoD), pokud je koncentrace SARS-CoV-2 >1e5 kopií RNA/ml.
- Zkřížená reaktivita s jinými organismy dýchacího traktu, než které jsou popsány v tomto dokumentu, může vést k chybným výsledkům.
- Nedávná expozice pacienta vakcíně FluMist® nebo jiným živým oslabeným chřipkovým vakcínám může způsobit nepřesné pozitivní výsledky.
- Zicam v koncentraci 15 % (w/v) může interferovat s detekcí nízkých hladin chřipky B a RSV A.
- Jelikož test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* nerozlišuje mezi cílovými geny N2, RdRP a E, může přítomnost jiných koronaviřů linie B, rodu *Betacoronavirus*, včetně SARS-CoV, způsobit falešně pozitivní výsledek. Není známo, že by některý z těchto dalších koronaviřů v současné době cirkuloval v lidské populaci.
- Tento test není určen k rozlišení podskupin RSV, podtypů chřipky A nebo linií chřipky B. Pokud je třeba rozlišit specifické podtypy RSV nebo chřipky a kmeny, je nutné provést další testy po konzultaci se státními nebo místními zdravotnickými útvary.
- Výkonnost nebyla stanovena s jinými médii obsahujícími guanidin-thiokyanát (GTC) než eNAT.

19 Výkonnostní charakteristiky

19.1 Klinické hodnocení

Výkonnost testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* byla hodnocena pomocí archivovaných klinických vzorků nazofaryngeálního (NP) a nosního (NS) výtěru ve virovém transportním médiu nebo univerzálním transportním médiu. Archivované vzorky byly vybírány postupně podle data a dříve známého výsledku analýzy. Celkem 279 výtěrů z nosu a 239 vzorků z nosní sliznice bylo testováno pomocí přístroje Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* vedle sebe s testem SARS-CoV-2 RT-PCR s označením CE a testem chřipka/RSV RT-PCR s označením CE randomizovaným a zaslepeným způsobem.

Pozitivní procentuální shoda (PPA), negativní procentuální shoda (NPA) a míra neurčitosti byly stanoveny porovnáním výsledků testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* s výsledky testu SARS-CoV-2 s označením CE RT-PCR pro cíl SARS-CoV-2 a testu RT-PCR s označením CE pro cíle chřipka A, chřipka B a RSV.

U vzorků stěrů z NP prokázal Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* PPA 100,0 % a NPA 100,0 % pro SARS-CoV-2; 100,0 % a 100,0 % pro chřipku A; 100,0 % a 100,0 % pro chřipku B; 100,0 % a 100,0 % pro RSV (tabulka 4). Počáteční míra neurčení pro test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* byla 1,4 % (4/279). Při opakovaném testování poskytly všechny čtyři (4) vzorky platné výsledky. Konečná míra neurčitosti testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* byla 0,0 % (0/279).

Tabulka 4. Výsledky výkonnosti Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* při použití vzorků stěrů z NP

Cílová sekvence	Počet Vzorky	TP	FP	TN	FN	PPA (95% CI)	NPA (95% CI)
SARS-CoV-2	279	66	0	213	0	100.0% (94.5% - 100.0%)	100.0% (98.2% - 100.0%)
FLU A	264	51	0	213	0	100.0% (93.0% - 100.0%)	100.0% (98.2% - 100.0%)
FLU B	264	46	0	218	0	100.0% (92.3% - 100.0%)	100.0% (98.3% - 100.0%)
RSV	264	47	0	217	0	100.0% (92.4% - 100.0%)	100.0% (98.3% - 100.0%)
TP: pravdivě pozitivní; FP: falešně pozitivní; TN: FN: pravdivě negativní; FN: CI: konfidenční interval; FN: falešně negativní; CI: konfidenční interval.							

U vzorků NS prokázal Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* PPA a NPA 100,0 %, resp. 100,0 % pro SARS- CoV-2; 100,0 %, resp. 99,5 % pro Flu A; 100,0 %, resp. 100,0 % pro Flu B; 100,0 %, resp. 100,0 % pro RSV (tabulka 5). Počáteční míra neurčení pro test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* byla 1,3 % (3/240). Dva (2) ze tří (3) vzorků poskytly platné výsledky při opakovaném testování. Jeden vzorek nebyl opakovaně testován z důvodu nedostatečného objemu. Konečná míra neurčitosti testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* byla 0,4 % (1/240).

Tabulka 5. Výsledky výkonu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* při použití vzorků NS

Cílová stránka	Počet Vzorky	TP	FP	TN	FN	PPA (95% CI)	NPA (95% CI)
SARS-CoV-2	239	47	0	192	0	100.0% (92.4% - 100.0%)	100.0% (98.0% - 100.0%)
Chřipka A	239	48	1	191	0	100.0% (92.6% - 100.0%)	99.5% (97.1% - 99.9%)
Chřipka B	239	48	0	191	0	100.0% (92.6% - 100.0%)	100.0% (98.0% - 100.0%)
RSV	239	47	0	192	0	100.0% (92.4% - 100.0%)	100.0% (98.0% - 100.0%)
TP: pravdivě pozitivní; FP: falešně pozitivní; TN: FN: pravdivě negativní; FN: CI: konfidenční interval; FN: falešně negativní; CI: konfidenční interval.							

19.2 Analytická citlivost (mez detekce)

Analytická citlivost testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* byla nejprve odhadnuta s použitím dvou šarží činidla testováním limitních ředění sedmi respiračních virů (NATtrol SARS-CoV-2, Flu A H1, Flu A H3, Flu B linie Victoria, Flu B linie Yamagata, RSV A a RSV B) na sdružené negativní matici klinických stěrů NP podle pokynů uvedených v dokumentu EP17- A2 Institutu pro klinické a laboratorní standardy (CLSI). Odhadované hodnoty LoD stanovené regresní analýzou Probit byly ověřeny pomocí dvou šarží reagentů Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*. Ověřené hodnoty LoD pro testované viry jsou shrnuty v tabulce 6.

Tabulka 6. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* mez detekce

Virus/kmen	Koncentrace LoD
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	138 kopií/ml
Chřipka A/Idaho/07/2018	0,007 TCID ₅₀ /ml ₅₀
Chřipka A/Hongkong/45/2019	0,44 FFU/ml
Chřipka B/Washington/2/2019	12,9 CEID /ml ₅₀
Chřipka B/Wisconsin/10/2016	2,4 TCID ₅₀ /ml ₅₀
RSV A/2/Austrálie/61	0,33 TCID ₅₀ /ml ₅₀
RSV B/9320/MA/77	0,37 TCID ₅₀ /ml ₅₀

19.3 Analytická reaktivita (inkluzivita)

Inkluzivita testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus byla vyhodnocena 27. září 2021 pomocí in silico analýzy ampliconů testu ve vztahu k 2 685 478 sekvencím SARS-CoV-2 dostupným v genové databázi GISAID pro tři cíle, E, N2 a RdRP.

Pro analýzu cíle E bylo vyloučeno 3 818 sekvencí z důvodu nejednoznačných nukleotidů, čímž se celkový počet snížil na 2 681 660 sekvencí. Z 2 681 660 sekvencí GISAID se 2 667 594 (99,48 %) přesně shodovalo s cílovým ampliconem E SARS-CoV-2, který byl vytvořen v testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Jediná nukleotidová neshoda byla pozorována u 13 990 sekvencí a dvě a více neshod byly pozorovány u 76 sekvencí. Ze 76 sekvencí se dvěma nebo více neshody, 43 sekvencí obsahovalo 2 nebo 3 neshody v oblasti přímého primeru, jedna sekvence obsahovala 3 neshody v oblasti reverzního primeru a jedna sekvence obsahovala 2 neshody v přímém primeru a 2 neshody v reverzním primeru. Tyto dvojité a trojitě neshody mohou mít negativní dopad na výkon testu.

Pro analýzu cíle N2 bylo vyloučeno 4 110 sekvencí z důvodu nejednoznačných nukleotidů, čímž se celkový počet sekvencí použitých při hodnocení snížil na 2 681 368. Z 2 681 368 sekvencí GISAID se 2 608 487 (97,3 %) přesně shodovalo se sekvencemi GISAID.

Cílového ampliconu SARS-CoV-2 N2 vytvořeného v testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Jediné nukleotidové neshody byly pozorovány u 70 212 sekvencí. Dvě nebo tři neshody byly pozorovány u 2 669 sekvencí. Z 31 sekvencí se třemi variantními pozicemi má 5 sekvencí dva z neshodných nukleotidů v oblasti sondy a 5 sekvencí má dva z neshodných nukleotidů v oblasti reverzního primeru. Tyto dvojité neshody by mohly mít vliv na sondu nebo reverzní vazbu primerů. U žádného z ostatních neshod se nepředpokládá, že by měly negativní vliv na výkon testu.

RdRP se amplifikuje pomocí semi-nested sady primerů a sond; pro analýzu in silico se použije pouze vnitřní amplicon. Pro analýzu cíle RdRP bylo vyloučeno 1 374 sekvencí z důvodu nejednoznačných nukleotidů, čímž se celkový počet snížil na 2 684 104 sekvencí. Z 2 684 104 sekvencí GISAID se 2 657 136 (99,0 %) přesně shodovalo se SARS-CoV-2 Cílový amplicon RdRP vytvořený v testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Jediné nukleotidové neshody byly

pozorovány u 26 864 sekvencí a dvě a více neshod byly pozorovány u 77 sekvencí. U dvou sekvencí bylo zjištěno 5 neshod, tři se nacházely v oblasti sondy a dvě v oblasti reverzního primeru; u 20 sekvencí byly zjištěny dvě nukleotidové neshody v oblasti přímého primeru nebo sondy. Tyto neshody by mohly mít vliv na vazbu sondy nebo reverzního primeru. U žádných z ostatních neshod se nepředpokládá, že by měly negativní vliv na výkon testu.

Kromě in silico analýzy primerů a sond SARS-CoV-2 z hlediska inkluzivity byla inkluzivita testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus hodnocena pomocí testování na několika kmenech SARS-CoV-2, chřipky A H1N1 (sezónní před rokem 2009) a chřipky A H1N1 (pandemická 2009), chřipky A H3N2 (sezónní), ptačí chřipky A (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 a H9N2), chřipky B (reprezentující kmeny z linií Victoria i Yamagata) a respiračního syncytiálního viru podskupin A a B (RSV A a RSV B) na úrovních blízkých analytické LoD. V této studii bylo pomocí testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus testováno celkem 84 kmenů zahrnujících 5 kmenů viru SARS-CoV-2, 4 in vitro transkripty RNA SARS-CoV-2 reprezentující variantní kmeny, 69 chřipkových virů (48 chřipkových virů A a 21 chřipkových virů B) a 6 kmenů RSV (4 RSV A a 2 RSV B). Pro každý kmen byly testovány tři repliky. Všechny kmeny SARS-CoV-2, chřipky a RSV byly testovány pozitivně ve všech třech opakováních. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7. Analytická reaktivita (inkluzivita) testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Virus	Kmen	Testovaný titr	SARS-CoV-2	Chřipka A	Chřipka B	RSV
SARS-CoV-2	NATtrol SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	412 kopií/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/Hong Kong/VM20001061/2020	0,5 TCID ₅₀ /ml ₅₀	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/Itálie-INMI1	4 TCID ₅₀ /ml ₅₀	POS	NEG	NEG	NEG

Virus	Kmen	Testovaný titr	SARS-CoV-2	Chřipka A	Chřipka B	RSV
	SARS-CoV-2/South_Africa/KRISP-K005325/2020	0,2 TCID /ml ₅₀	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/England/204820464/2020	0,5 TCID /ml ₅₀	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA USA/WA2/2020(C09) ^a	100 kopií/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2RNA/England/205041766/2020(C14) ^a	100 kopií/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA /Anglii/MILK-9E05B3/2020 (C15) ^a	200 kopií/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA /Japonsko (Brazílie)/IC-0564/2021 (C17) ^a	100 kopií/ml	POS	NEG	NEG	NEG
Chřipka H1N1 (před rokem 2009)	A/swine/Iowa/15/30	30 TCID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/WS/33	5,0 CEID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/PR/8/34	20 CEID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Mal/302/54	0,156 CEID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Denver/1/57	10 CEID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/New Jersey/8/76	5,0 CEID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Nová Kaledonie/20/1999	0,10 TCID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/New York/55/2004	30 TCID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/S Šalamounův ostrov/3/2006	0,0159 TCID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Taiwan/42/06	0,0159 TCID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/59/2007	0,060 TCID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Swine/NY/02/2009	20 TCID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
Chřipka H1N1 (pdm2009)	A/Colorado/14/2012	0,13 TCID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Michigan/45/2015	100 CEID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Iowa/53/2015	100 CEID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Michigan/272/2017	1,0 TCID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Idaho/07/2018	0,0159 TCID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/505/2018	0,25 TCID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/66/2019	100 CEID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/02/2020	NA ^b	NEG	POS	NEG	NEG
Chřipka H3N2 (Sezónní)	A/Aichi/2/68	2,0 CEID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hongkong/8/68	2,0 CEID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Port Chalmers/1/73	100 CEID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/15/2001	100 CEID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG

Virus	Kmen	Testovaný titr	SARS-CoV-2	Chřipka A	Chřipka B	RSV
	A/Wisconsin/67/05 ^c	0,22 TCID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/10/2007	0,025 TCID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Minnesota/11/2010	30 CEID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/08/2011	0,25 TCID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Texas/50/2012	0,050 TCID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Alaska/232/2015	20 CEID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Singapore/ INFIMH-16-0019/2016	20 CEID /ml ₅₀	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Texas/71/2017	1,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Kansas/14/2017	1,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/04/2018	1,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Arizona/45/2018	2,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hongkong/45/2019	2,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
Ptačí chřipka A ^d	A/Mallard/NY/6750/78 (H2N2)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/duck/Hunan/795/2002 (H5N1)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Vietnam/1194/ 2004 (H5N1)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/01/ 2005 (H5N1)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Japonské bílé oko/Hongkong/1038/2006 (H5N1)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/mallard/WI/34/75 (H5N2)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/kuře/CA431/00 (H6N2)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/duck/LTC-10-82743 (H7N2)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/kuře/New Jersey/15086/3 (H7N3)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	0,612 ng/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Shanghai/1/ 2013 (H7N9)	NA ^e	NEG	POS	NEG	NEG
	A/chicken/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
Chřipka B	B/Lee/40	1,0 PFU/ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Allen/45	0,25 CEID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/GL/1739/54	0,50 CEID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/1/59	1,0 CEID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Taiwan/2/62	1,0 CEID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Hongkong/5/72	1,0 CEID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG

Virus	Kmen	Testovaný titr	SARS-CoV-2	Chřipka A	Chřipka B	RSV
Chřipka B Victoria Lineage	B/Panama/45/90	1,0 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Malaysia/2506/04	0,025 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Florida/02/06	0,025 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Brisbane/60/2008	0,05 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/15/2016	0,25 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Kolorádo/6/2017	0,25 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Hawaii/01/2018	8,0 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Missouri/12/2018 (NAD197E)	10 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Washington/02/2019	60 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
Chřipka B linie Yamagata	B/Florida/07/2004	0,50 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Florida/04/06	0,25 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/01/2010	0,50 CEID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/10/2016	20 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Indiana/17/2017	10 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Oklahoma/10/2018	10 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	POS	NEG
RSV A	RSV-A/NY	0,386 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI-629.8.2/2007	0,50 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-11-1_2008	0,50 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A, kmen: 4/2015 izolát č. 1	0,25 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	POS
RSV B	RSV-B/WV14617/85	0,10 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-B-CH93(18)-18-01	0,10 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	POS

a *in vitro* transkripty RNA

b Virus A/Indiana/02/2020 byl bez titru a pro testování byl naředěn 100 000krát v simulované matrici pozadí.

c Jedna ze tří replikátů hlásí chybu ERROR. Běh byl úspěšně opakován, aby se získaly tři platné repliky.

d Pro viry ptačí chřipky A byla z důvodu předpisů o biologické bezpečnosti použita purifikovaná virová RNA v simulované matrici pozadí.

e Inaktivované viry ptačí chřipky A (H7N9) bez titru viru byly zředěny 100 000krát v simulované matrici pozadí a testovány kvůli předpisům o biologické bezpečnosti.

19.4 Analytická specifita (exkluzivita)

Analýza *in silico* pro možné zkřížené reakce se všemi organismy uvedenými v tabulce 8 byla provedena individuálním mapováním primerů a sond SARS-CoV-2 testem Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus na sekvence stažené z databáze GISAID. Primery a sondy E nejsou specifické pro SARS-CoV-2 a detekují lidský a netopýří SARS-koronavirus. Na základě analýzy *in silico* se neočekává žádná potenciální nechtěná zkřížená reaktivita s jinými organismy uvedenými v tabulce 8.

Tabulka 8. Mikroorganismy analyzované *in silico* pro cíl SARS-CoV-2

Mikroorganismy ze stejné genetické rodiny	Vysoce prioritní organismy
Lidský koronavirus 229E	Adenovirus (např. C1 Ad. 71)
Lidský koronavirus OC43	Lidský metapneumovirus (hMPV)
Lidský koronavirus HKU1	Viry parainfluenzy 1-4
Lidský koronavirus NL63	Chřipka A
SARS-koronavirus	Chřipka B
MERS-koronavirus	Chřipka C
Netopýří koronavirus	Enterovirus (např. EV68)
	Respirační syncytiální virus
	Rhinovirus
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	<i>Parechovirus</i>
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella non-pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (Anthrax)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> a <i>N. meningitidis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (horečka Q)
	<i>Staphylococcus aureus</i>

Kromě *in silico* analýzy primerů a sond SARS-CoV-2 z hlediska zkřížené reaktivity byla analytická specifita testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus hodnocena pomocí bench-testu panelu 48 mikroorganismů zahrnujícího 4 lidské koronaviry, 1 koronavirus MERS a 43 běžných respiračních patogenů nebo těch, které se mohou vyskytovat v organismu. nosohltanu. Panel byl testován v různých skupinách mikroorganismů; pokud by skupina poskytla pozitivní výsledek, pak by byl každý člen skupiny testován individuálně. Z každého souboru byly testovány tři repliky. Vzorek byl považován za negativní, pokud byly všechny tři replikáty negativní. Bakteriální a kvasinkové kmeny byly testovány v koncentracích $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml s výjimkou *Chlamydia pneumoniae*, která byla testována v koncentraci $1,2 \times 10^6$ IFU/ml, a *Lactobacillus reuteri*, který byl testován v koncentraci 5×10^7 kopií/ml genomové DNA. Viry byly testovány v koncentracích $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. Analytická specifita byla 100 %. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9. Testované respirační mikroorganismy a lidské koronaviry, koncentrace a výsledky testů Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Kmen	Testovaná koncentrace	SARS-CoV-2	Chřipka A	Chřipka B	RSV
Negativní kontrola	NA	NEG	NEG	NEG	NEG
Pozitivní kontrola	NA	POS	POS	POS	POS
Lidský koronavirus NL63	1,17e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
MERS-koronavirus	1,17e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidský koronavirus 229E	1,21e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidský koronavirus OC43	1,02e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidský koronavirus HKU1	1,23e6 kopií/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus typu 1	4,07e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus typu 7	1,14e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Cytomegalovirus	1,0e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Echovirus	1,14e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Enterovirus	2,80e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Virus Epsteina Barra	5,60e6 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
HSV	1,97e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidský metapneumovirus	4,07e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidská parainfluenza typu 1	1,0e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidská parainfluenza typu 2	1,2e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidská parainfluenza typu 3	1,2e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidská parainfluenza typu 4	1,19e6 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Spalničky	1,2e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Virus příušnic	1,2e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
Rhinovirus typu 1A	1,0e5 TCID /ml ₅₀	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,30e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	6,40e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG

Kmen	Testovaná koncentrace	SARS-CoV-2	Chřipka A	Chřipka B	RSV
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,90e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	6,30e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	1,45e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	1,73e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	1,27e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,87e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1,55e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Hemophilus influenzae</i>	6,62e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	5,0e7 kopii/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1,42e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,46e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,7e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	4,2e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,0e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	8,25e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,05e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,66e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,87e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,47e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,75e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,26e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9,0e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,19e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	8,67e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,20e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycobacterium tuberculosis (avirulentní)</i>	1,20e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG

19.5 Mikrobiální specifická / interference

Mikrobiální interference testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus způsobená přítomností bakteriálních nebo virových kmenů, které se mohou vyskytovat ve vzorcích z horních cest dýchacích u lidí, byla hodnocena testováním panelu 10 komenzálních mikroorganismů, který se skládal ze 7 virových kmenů a 3 bakteriálních kmenů. Vymyšlené vzorky se skládaly z virů SARS-CoV-2, chřipky A, chřipky B, RSV A nebo RSV B nasazených při trojnásobku meze detekce (LoD) do simulovaného nosohltanového výtěru (NPS)/nosního tamponu (NS) v přítomnosti adenoviru typu 1C, lidského koronaviru OC43, rhinoviru typu 1A, lidského metapneumovirus, lidská parainfluenza typů 1, 2 a 3 (každý v množství 1×10^5 jednotek/ml), *Hemophilus influenzae* (v množství 1×10^6 CFU/ml), *Staphylococcus aureus* nebo *Staphylococcus epidermidis* (každý v množství 1×10^7 CFU/ml).

Replikáty 8 pozitivních vzorků byly testovány pro každý cílový virus (SARS-CoV-2, chřipka A, chřipka B, RSV A nebo RSV B) a každou potenciální kombinaci mikrobiálních interferenčních kmenů. Pro každý cílový virus bylo všech 8 z 8 replikátů vzorků správně identifikováno pomocí testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Nebyla zaznamenána žádná interference komenzálních virových nebo bakteriálních kmenů.

19.6 Interference kompetitivních kmenů

Konkurenční interference testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus způsobené koinfekcemi byly hodnoceny testováním uměle připravených vzorků jednotlivých kmenů SARS-CoV-2, Flu A, Flu B nebo RSV při 3X LoD v přítomnosti různých cílových kmenů o vyšší koncentraci v simulované matrici. Koncentrace při 3X LoD byla 414 kopií/ml pro SARS-CoV-2 (inaktivovaný USA-WA1/2020); 0,021 TCID₅₀ /ml pro Flu A/Idaho/072018, 38,7 CEID₅₀ /ml pro Flu B/Washington/2/2019; 0,99 TCID₅₀ /ml pro RSV A/2/Australia/61) a 1,11 TCID₅₀ /ml pro RSV B/9320/MA/77.

Konkurenční kmeny byly hodnoceny v titru 10^4 nebo vyšším (kopie/ml, TCID₅₀ /ml, CEID₅₀ /ml nebo PFU/ml). Odpovídající koncentrace RNA (kopie/ml) pro kmeny chřipky a RSV byla stanovena pomocí kapkové digitální PCR (ddPCR). Každý cílový kmen a každá kombinaci kompetitivních kmenů byly testovány ve 3 replikátech. Virus ve vysoké koncentraci nevykazuje žádné kompetitivní inhibiční účinky, pokud 3 ze 3 replikátů pro cílový kmen vykazují pozitivní výsledky. Pokud výsledky hlásily méně než 3 ze 3 pozitivních replikátů, byla koncentrace konkurenčního viru snižována po desetinásobcích, dokud nebyla pozorována interference. Níže je uveden souhrn výsledků:

Tabulka 10. Shrnutí studie vlivu interference s chřipkou A při vysoké koncentraci

Testování virů při 3x LoD	Interferentní virus	Správné výsledky (n/3)			
		při 1,7e8 kopií RNA/ml	při 1,7e7 kopií RNA/ml	při 1,7e6 kopií RNA/ml	při 1,7e5 kopií RNA/ml
Chřipka B	Chřipka A	0/3	0/3	2/3	3/3
RSV A		0/3	0/3	3/3	Netestováno
RSV B		3/3	Netestováno	Netestováno	Netestováno
SARS-CoV-2		3/3	Netestováno	Netestováno	Netestováno

Tabulka 11. Shrnutí studie interference s chřipkou B při vysoké koncentraci

Testování virů při 3x LoD	Interferentní virus	Správné výsledky (n/3) při 1,4e5 kopií RNA/ml
Chřipka A	Chřipka B	3/3
RSV A		3/3
RSV B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabulka 12. Shrnutí studie interference s RSV A při vysoké koncentraci

Testování virů při 3x LoD	Interferentní virus	Správné výsledky (n/3) při 4,6e6 kopií RNA/ml
Chřipka A	RSV A	3/3
Chřipka B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabulka 13. Shrnutí studie interference s RSV B při vysoké koncentraci

Testování virů při 3x LoD	Interferentní virus	Správné výsledky (n/3) při 1,9e5 kopií RNA/ml
Chřipka A	RSV B	3/3
Chřipka B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabulka 14. Shrnutí studie interference se SARS-CoV-2 při vysoké koncentraci

Testování virů při 3x LoD	Interferentní virus	Správné výsledky (n/3)	
		při 1e6 kopií RNA/ml	při 1e5 kopiích RNA/ml
Chřipka A	SARS-CoV-2	3/3	Netestováno
Chřipka B		1/3	3/3
RSV A		3/3	Netestováno
RSV B		3/3	Netestováno

Studie ukázala, že chřipka A/Idaho/07/2018 v koncentracích nad 1,7e5 kopií RNA/ml inhibovala detekci chřipky B při 3násobné LoD a v koncentracích nad 1,7e6 kopií RNA/ml inhibovala detekci RSV A při 3násobné LoD (tabulka 10). Dále navíc SARS-CoV-2 v koncentracích vyšších než 1e5 kopií RNA/ml inhiboval detekci chřipky B při 3x LoD (tabulka 14). U potenciálních koinfekcí testovaných ve studii nebyly při testovaných koncentracích pozorovány žádné další kompetitivní interference.

19.7 Potenciálně interferující látky

Látky, které by mohly být přítomny v nosohltanu (nebo vneseny během odběru a manipulace se vzorkem) a potenciálně interferovat s přesnou detekcí SARS-CoV-2, chřipky A, chřipky B a RSV, byly hodnoceny přímým testováním soupravou Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.

Potenciálně interferující látky v nose a nosohltanu mohou mimo jiné zahrnovat: krev, nosní sekret nebo hlen a léky do nosu a krku používané ke zmírnění překrvení, suchosti nosu, podráždění nebo příznaků astmatu a alergie, stejně jako antibiotika a antivirotika. Pozitivní a negativní vzorky byly připraveny v simulované matrici nosohltanového výtěru (NPS)/nosní tampon (NS). Negativní vzorky (N = 8) byly testovány v přítomnosti jednotlivých látek, aby se určil vliv na výkonnost kontroly zpracování vzorku (SPC). Pozitivní vzorky (N = 8) byly testovány na každou látku s viry v množství 3× vyšším, než je LoD stanovená pro každý kmen. Pozitivní vzorky testované soupravou Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus zahrnovaly jeden kmen SARS-CoV-2, jeden kmen chřipky A H1N1, jeden kmen chřipky A H3N2, jeden kmen chřipky B a dva kmeny RSV (RSV A a RSV B). Kontroly představovaly vzorky s viry při 3násobné LoD do simulované matrice NPS/ NS neobsahující žádnou potenciálně interferující látku. Látky s účinnými látkami, které byly hodnoceny, jsou uvedeny v tabulce 15.

Tabulka 15. Testované potenciálně interferující látky

ID látky	Látka/třída	Látka/účinná látka
Albuterol sulfát	Beta-adrenergní bronchodilatátor	Albuterol sulfát (5 mg/ml)
Afrin	Nosní sprej	Oxymetazolin, 0,05%
Univerzální transportní médium BD	Dopravní média	Univerzální transportní médium BD
Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)	Dopravní média	Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)
Krev	Krev	Krev (lidská)
Flutikason-propionát nosní sprej	Nosní kortikosteroid	Flutikason-propionát
Mentol	Pastilky na hrdlo, orální anestetikum a analgetikum	benzokain, mentol
Mucin	Mucin	Purifikovaný mucinový protein (hovězí nebo prasečí podčelistní žláza)
Mupirocin	Antibiotika, nosní mast	Mupirocin (20 mg/g=2 %)
PHNY	Nosní kapky	Fenylefrin, 1%
Fyziologický roztok	Fyziologický nosní sprej	Chlorid sodný (0,65 %)
Remel M4RT	Dopravní média	Remel M4RT
Remel M5	Dopravní média	Remel M5
Tamiflu	Antivirové léky	Zanamivir
Tobramycin	Antibakteriální, systémové	Tobramycin
Zicam	Nosní gel	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum Sira (0,05 %)
Zinek	Doplněk zinku	Glukonát zinečnatý

Výsledky studie (tabulka 16) ukazují, že ve většině případů 8 z 8 replikátů vykázalo pozitivní výsledky pro každou kombinaci testovaného viru a látky a nebyla pozorována žádná interference. Při počátečním testování přípravku Zicam v koncentraci 15 % w/v byla pozorována interference při detekci chřipky B a RSV A. Při testování přípravku Zicam v koncentraci 7,5 % w/v však nebyla pozorována žádná interference.

Tabulka 16. Průměrné hodnoty Ct pro Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus
Cíle testované v přítomnosti potenciálně interferujících látek

Látka	Testovaná koncentrace	Počet správných výsledků/počet testovaných					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Chřipka A/Idaho/07/2018	H3N2 Chřipka A/Hongkong/45/2019	Chřipka B/Washington/02/2019	RSV A/2/Austrálie/61	RSV B/9320/MA/77
Kontrolní simulovaná matrice NPS/NS (bez látky)	100% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Anefrin	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Albuterol sulfát	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Univerzální transportní médium BD	NEUPLATŇUJE SE	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Krev	2 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan Tampon M	NEUPLATŇUJE SE	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Flutikason-propionát nosní sprej	5 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mentol	1,7 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucin	0,1 % (w/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocin	10 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	NEUPLATŇUJE SE	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	NEUPLATŇUJE SE	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Fyziologický roztok	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Tamiflu	7,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Tobramycin	4 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Zicam	15% (w/v)	8/8	8/8	8/8	5/8 ^a	7/8 ^b	8/8
Zinek	0,1 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

^a U 15% (w/v) Zicamu byl pozorován statisticky významný rozdíl mezi kontrolní průměrnou Ct a testovanou průměrnou Ct. Testování bylo opakováno s přípravkem Zicam 7,5 % (w/v) a nebyl pozorován žádný klinicky významný rozdíl mezi kontrolní průměrnou Ct přípravku Flu B a testovanou průměrnou Ct přípravku Flu B.

^b U 15% (w/v) Zicamu byl pozorován statisticky významný rozdíl mezi kontrolní a testovanou průměrnou Ct. Testování bylo opakováno s 7,5 % (w/v) Zicamu a nebyl pozorován žádný statisticky významný rozdíl mezi kontrolní průměrnou Ct RSV A a testovanou průměrnou Ct RSV A.

19.8 Kontaminace (carry over kontaminace)

Byla provedena studie s cílem posoudit, zda jednorázová samostatná kazeta Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus zabraňuje přenosu vzorku a amplikonu pomocí testování negativního vzorku bezprostředně po testování velmi pozitivního vzorku ve stejném modulu GeneXpert. Negativní vzorek použitý v této studii se skládal ze simulované matrice NPS/NS a pozitivní vzorek se skládal z vysoké koncentrace viru Flu B a vysoké koncentrace viru SARS-CoV-2 (Flu B/Wisconsin/10/2016 o koncentraci 1,0e6 TCID50 /ml a inaktivovaný SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 o koncentraci 1e4 kopií/ml) nasazených do negativní matrice NPS/NS. Negativní vzorek byl na začátku studie testován v modulu GeneXpert. Po počátečním testování negativního vzorku byl vysoce pozitivní vzorek zpracován ve stejném modulu GeneXpert a ihned poté následoval další negativní vzorek. Tento postup se opakoval 20krát ve stejném modulu, což vedlo k získání 20 pozitivních a 21 negativních výsledků pro daný modul. Studie byla opakována s použitím druhého modulu GeneXpert, celkem bylo získáno 40 pozitivních a 42 negativních vzorků. Všechny 40 pozitivních vzorků bylo správně nahlášeno jako SARS-CoV-2 POZITIVNÍ; chřipka A NEGATIVNÍ; chřipka B POZITIVNÍ; RSV NEGATIVNÍ. Všechny 42 negativních vzorků bylo správně hlášeno jako SARS-CoV-2 NEGATIVNÍ; chřipka A NEGATIVNÍ; chřipka B NEGATIVNÍ; RSV NEGATIVNÍ pomocí testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. V této studii nebyla pozorována žádná kontaminace vzorku ani přenosu amplikonu.

19.9 Reprodukovatelnost

Reprodukovatelnost testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus byla stanovena na třech pracovištích s použitím devítičlenného panelu zahrnujícího jeden negativní vzorek, čtyři níže pozitivní (Low pos) (~1,5x LoD) a čtyři středně pozitivní (Mod pos) (~3X LoD) vzorky. Negativní vzorek se skládal ze simulované matrice bez cílového mikroorganismu nebo cílové RNA. Pozitivní vzorky byly umělé vzorky v simulované matici s použitím inaktivovaného NATtrol SARS-CoV-2 (ZeptoMetrix), kultivovaných virů Influenza A/ Idaho/07/2018, Influenza B/Wisconsin/10/2016 a RSV B/Wash/18537/62.

Testování bylo prováděno během šesti (6) dnů s použitím tří (3) šarží testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus na třech (3) zúčastněných pracovištích, z nichž každé mělo dva (2) operátory, aby bylo získáno celkem 144 měření na panel (3 pracoviště x 2 operátoři x 3 šarže x 2 dny/šarže x 2 série x 2 opakování = 144 měření/panel).

Výsledky studie jsou shrnuty v tabulce 17.

Tabulka 17. Shrnutí výsledků reprodukovatelnosti - shoda v %

Ukázka	Místo 1			Místo 2			Místo 3			% Celková shoda [95% CI]
	Op 1	Op 2	Místo	Op 1	Op 2	Místo	Op 1	Op 2	Místo	
Negativní	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97.4-100.0]
SARS-CoV-2 Low pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97.4-100.0]
SARS-CoV-2 Mod Pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97.4-100.0]
Chřipka A Low Pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97.4-100.0]
Chřipka A Mod Pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97.4-100.0]
Chřipka B Low Pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	95.8% 23/24	95.8% 23/24	95.8% 46/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	98.6% (142/144) [95.1-99.6]
Chřipka B Mod Pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 23/23	95.8% 23/24	97.9% 46/47	99.3% (142/143) [96.1-99.9]
RSV Low pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	95.8% 23/24	100% 24/24	97.9% 47/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	99.3% (143/144) [96.2-99.9]
RSV Mod Pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97.4-100.0]

20 Odkazy

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Accessed February 9, 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Accessed March 3, 2020.
3. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 2006;194:S98-110.
4. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro.* 2000;38:1552-1558.
5. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Accessed on May 19, 2016.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Accessed on March 14, 2013.
7. Acero-Bedoya, S., Wozniak, P. S., Sánchez, P. J., Ramilo, O., & Mejias, A. (2019). Recent trends in RSV immunoprophylaxis: clinical implications for the infant. *American journal of perinatology*, 36(S 02), S63-S67.
8. Solomon, D. A., Sherman, A. C., & Kanjilal, S. (2020). Influenza in the COVID-19 Era. *Jama*, 324(13), 1342-1343.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
11. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

21 Sídla společnosti Cepheid

Sídlo společnosti

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Spojené státy americké

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

Evropské ústředí

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Francie

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

22 Technická pomoc

Před kontaktováním technické podpory společnosti Cepheid shromážděte následující informace:

- Název produktu
- Číslo šarže
- Sériové číslo přístroje
- Chybová hlášení (pokud existují)
- Verze softwaru a případně číslo servisního štítku počítače

US

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

Francie

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

Kontaktní informace na všechny pobočky technické podpory společnosti Cepheid jsou k dispozici na našich webových stránkách: www.cepheid.com/en_US/support/contact-us.

23 Tabulka symbolů

Symbol	Význam
	Katalogové číslo
	Označení CE - evropská shoda
	Diagnostický zdravotnický prostředek <i>in vitro</i>
	Nepoužívejte znovu
	Kód dávky
	Přečtěte si návod k použití
	Upozornění
	Výrobce
	Země výroby
	Obsahuje dostatečné množství pro <i>n</i> testů
	Kontrola
	Datum vypršení platnosti
	Omezení teploty
	Biologická rizika
	Pouze na lékařský předpis
	Zplnomocněný zástupce v Evropském společenství
	Zplnomocněný zástupce ve Švýcarsku
	Dovozce



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Spojené státy americké

Telefon: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Francie

Telefon: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301



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



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



24 Historie revizí

Popis změn: 302-7085, Rev. C na Rev. D

Účel: Přidání symbolů a adres.

Sekce	Popis změny
16	Interpretace výsledků: Tabulky 1 a 2 byly aktualizovány s cílem sladit interpretaci výsledků se změnou algoritmu ADF.
19.1	Upřesněna počáteční hladina neurčitosti a doplněna konečná hladina neurčitosti.
19.7	V názvu potenciálně interferující látky byla provedena oprava: Afrin z Anefrin.
24	Aktualizovaná Historie revizí.