

GeneXpert.
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert[®] MTB/XDR

REF GXMTB/XDR-10

Οδηγίες χρήσης

IVD CE



Ιατροτεχνολογικό προϊόν για *in vitro*
διαγνωστική χρήση

302-3514-EL, Αναθ. F
Απρίλιος 2023

Εμπορικό σήμα, διπλώματα ευρεσιτεχνίας και δηλώσεις πνευματικών δικαιωμάτων

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.

© 2020–2023 Cepheid.

Cepheid[®], το λογότυπο της Cepheid, το GeneXpert[®] και το Xpert[®] είναι εμπορικά σήματα της Cepheid, κατατεθέντα στις Η.Π.Α. και άλλες χώρες.
Όλα τα υπόλοιπα εμπορικά σήματα αποτελούν ιδιοκτησία των αντίστοιχων κατόχων τους.

Η ΑΓΟΡΑ ΑΥΤΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΜΕΤΑΒΙΒΑΖΕΙ ΣΤΟΝ ΑΓΟΡΑΣΤΗ ΤΟ ΜΗ ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΙΜΟ ΔΙΚΑΙΩΜΑ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΑΥΤΕΣ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ. ΔΕΝ ΜΕΤΑΒΙΒΑΖΕΤΑΙ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ ΔΙΚΑΙΩΜΑ ΡΗΤΑ, ΕΜΜΕΣΑ Ή ΩΣ ΚΕΚΤΗΜΕΝΟ. ΕΠΙΠΛΕΟΝ, ΔΕΝ ΠΑΡΕΧΕΤΑΙ ΚΑΝΕΝΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑ ΕΠΑΝΑΠΩΛΗΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΓΟΡΑ ΑΥΤΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ.

© 2020–2023 Cepheid.

Βλ. Ενότητα 25 Ιστορικό αναθεωρήσεων για περιγραφή των αλλαγών.

Xpert[®] MTB/XDR

Για *in vitro* διαγνωστική χρήση

1 Κατοχυρωμένη ονομασία

Xpert[®] MTB/XDR

2 Κοινή ή συνήθης ονομασία

Xpert MTB/XDR

3 Προβλεπόμενος σκοπός

3.1 Προβλεπόμενη χρήση

Η εξέταση Xpert MTB/XDR, η οποία εκτελείται στα συστήματα αναλυτών GeneXpert, είναι μια *in vitro* διαγνωστική εξέταση εμπολισμένης αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR) πραγματικού χρόνου για την ανίχνευση του DNA συμπλέγματος του εξαιρετικά ανθεκτικού σε φάρμακα *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) σε μη επεξεργασμένα δείγματα πτυέλων ή σε συμπυκνωμένα ιζήματα που παρασκευάζονται από πτύελα ή καλλιέργεια BD[™] Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT[™]). Στα παρασκευάσματα στα οποία ανιχνεύεται MTB, η εξέταση Xpert MTB/XDR μπορεί επίσης να ανιχνεύσει μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στην ισονιαζίδη (INH) στα γονίδια *katG* και *fabG1*, στην διαγονιδιακή περιοχή *oxyR-ahpC* και στον υποκινητή *inhA*, αντοχή στην εθιοναμίδη (ETH) που σχετίζονται με μεταλλάξεις υποκινητή *inhA* μόνο, μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στην φθοριοκινολόνη (FLQ) στις περιοχές προσδιορισμού αντοχής στην κινολόνη (QRDR) *gyrA* και *gyrB* και μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή σε ενέσιμο φάρμακο δεύτερης γραμμής (SLID) στο γονίδιο *rrs* και την περιοχή υποκινητή *eis*.

Η εξέταση Xpert MTB/XDR προορίζεται για χρήση ως συμπληρωματική εξέταση (reflex) για δείγμα (μη επεξεργασμένα πτύελα, συμπυκνωμένα ιζήματα πτυέλων ή καλλιέργεια MGIT) που προσδιορίζεται ως θετικό για MTB. Αυτή η εξέταση προορίζεται ως βοήθημα για τη διάγνωση της εξαιρετικά ανθεκτικής στα φάρμακα φυματίωσης (XDR-TB), κατά τη χρήση σε συνδυασμό με κλινικά και άλλα εργαστηριακά ευρήματα.

3.2 Προβλεπόμενος χρήστης/Περιβάλλον

Η εξέταση Xpert προορίζεται για εκτέλεση από εκπαιδευμένους χρήστες σε περιβάλλον εργαστηρίου.

4 Περίληψη και επεξήγηση

Η φυματίωση (TB), νόσος που προκαλείται από το *Mycobacterium tuberculosis*, παραμένει μία από τις θανατηφόρες νόσους στον κόσμο. Το 2018, υπήρχαν κατ' εκτίμηση περίπου 10 εκατομμύρια νέα περιστατικά φυματίωσης και περίπου μισό εκατομμύριο νέων περιστατικών φυματίωσης με αντοχή στη ριφαμπικίνη, εκ των οποίων το 78% είχε πολυανθεκτική στα φάρμακα φυματίωση (MDR-TB)¹. Η MDR-TB, που ορίζεται ως ανθεκτική στην ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη (δύο από τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα πρώτης γραμμής), εξακολουθεί να αποτελεί απειλή για τη δημόσια υγεία και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) δημοσίευσε νέες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας που απαιτούν ταχείες δοκιμές ευαισθησίας στα φάρμακα^{2,3}. Παρ' όλα αυτά, το 2018, ο συνολικός αριθμός των περιστατικών MDR/RR-TB που κοινοποιήθηκε ήταν πάλι μόνο το 39% των εκτιμώμενων περιστατικών και ο αριθμός των ατόμων που συμμετείχε στη θεραπεία ήταν ισοδύναμος με το 32%¹. Παρομοίως, υπάρχει επίσης αυξανόμενη ανησυχία για μη διαγνωσμένη και μη θεραπευμένη ανθεκτική σε ισονιαζίδη, ευαίσθητη στη ριφαμπικίνη φυματίωση. Χωρίς εύκολη πρόσβαση σε δοκιμές αντοχής στην INH, οι χώρες κάνουν ιδιαίτερη προσπάθεια να εντοπίσουν ασθενείς και να εφαρμόσουν τις θεραπευτικές συστάσεις του

2018 του ΠΟΥ για την H_r-TB⁴. Τα πιο ανησυχητικά περιστατικά φυματίωσης προκαλούνται από στελέχη MDR MTB που απέκτησαν πρόσθετες αντοχές στις φθοροκινολόνες και σε οποιοδήποτε από τα ενέσιμα φάρμακα δεύτερης γραμμής, αμικασίνη (AMK), καναμυκίνη (KAN) ή καπρεομυκίνη (CAP). Αυτά τα πολύ ανθεκτικά στελέχη ονομάζονται εξαιρετικά ανθεκτική στα φάρμακα φυματίωση (XDR-TB). Η XDR-TB είναι πολύ δύσκολο να θεραπευτεί και μπορεί να οδηγήσει σε υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, ειδικά όταν δεν τεθεί η διάγνωση XDR-TB και καθυστερήσει η κατάλληλη θεραπεία⁵.

Η φαινοτυπική εξέταση και η εξέταση βάσει καλλιέργειας της ευαισθησίας του MTB στα φάρμακα είναι χρονοβόρες και επίπονες και παρουσιάζουν σοβαρό βιολογικό κίνδυνο σε εργαζόμενους στο εργαστήριο, με αποτέλεσμα την ύπαρξη λιγότερων διαπιστευμένων εγκαταστάσεων σε χώρες όπου το MTB είναι ενδημικό². Ακόμη και όταν είναι διαθέσιμη, η ολοκλήρωση εξέτασης ευαισθησίας βάσει καλλιέργειας μπορεί να διαρκέσει από εβδομάδες έως μήνες. Το MTB μπορεί επίσης να εξεταστεί για αντοχή στα φάρμακα χρησιμοποιώντας γρήγορους, ευαίσθητους και ασφαλέστερους γονοτυπικούς προσδιορισμούς, οι οποίοι ανιχνεύουν αντοχή εντοπίζοντας μεταλλάξεις που είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στην ανάπτυξη αντοχής στα φάρμακα πρώτης και δεύτερης γραμμής στην πλειονότητα των κλινικών στελεχών². Οι προσεγγίσεις γονοτυπικών εξετάσεων που μπορούν να περιοριστούν σε μερικά χειροκίνητα βήματα είναι πιο προσιτές για παρακλινικές εξετάσεις, οι οποίες μπορούν να επεκτείνουν δραματικά τη διαθεσιμότητά τους σε ελλειμματικούς ιατρικά πληθυσμούς, σε περιβάλλοντα χαμηλής και υψηλής ενδημικότητας⁵.

5 Αρχή της διαδικασίας

Η εξέταση Xpert είναι μια αυτοματοποιημένη *in vitro* διαγνωστική εξέταση για την ανίχνευση του DNA του συμπλέγματος MTB XDR και μεταλλάξεων που σχετίζονται με την αντοχή. Η εξέταση πραγματοποιείται σε Cepheid εξοπλισμένο με υπομονάδες 10 χρωμάτων GeneXpert.

Τα ενοποιούν και αυτοματοποιούν την επεξεργασία των δειγμάτων, την ενίσχυση των νουκλεϊκών οξέων και την ανίχνευση αλληλουχιών-στόχων, χρησιμοποιώντας εμφωλιασμένη PCR πραγματικού χρόνου και ανίχνευση κορυφής τήξης. Τα αποτελούνται από έναν αναλυτή, έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή, μια συσκευή σάρωσης γραμμωτών κωδικών και προφορτωμένο λογισμικό για την πραγματοποίηση εξετάσεων σε συλλεχθέντα δείγματα ασθενών και την προβολή των αποτελεσμάτων. Το σύστημα απαιτεί τη χρήση αναλώσιμων φυσίγγων Xpert μίας χρήσης που περιέχουν αντιδραστήρια αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ειδικά για τον στόχο και φιλοξενεί τη διαδικασία PCR και ανίχνευση κορυφής τήξης. Επειδή οι φύσιγγες Xpert είναι αυτόνομες, ο κίνδυνος διασταυρούμενης μόλυνσης μεταξύ δειγμάτων ελαχιστοποιείται. Για μια πλήρη περιγραφή του συστήματος, βλ. .

Η φύσιγγα της εξέτασης Xpert περιλαμβάνει αντιδραστήρια για την ανίχνευση του προφίλ XDR MTB και μάρτυρα επεξεργασίας δείγματος (SPC) για τον έλεγχο της επαρκούς επεξεργασίας των βακτηρίων-στόχων και για την παρακολούθηση της παρουσίας αναστολέα(ων) στην αντίδραση PCR. Ο μάρτυρας ελέγχου ανιχνευτή (PCC) επαληθεύει την επανενυδάτωση του αντιδραστήριου, την πλήρωση του σωληναρίου PCR στη φύσιγγα, την ακεραιότητα του ιχνηθέτη και τη σταθερότητα της χρωστικής.

Η φύσιγγα της εξέτασης Xpert έχει όλα τα αντιδραστήρια επί του αναλυτή, εκτός από το αντιδραστήριο δείγματος (SR) το οποίο πρέπει να προσθέσει ο χρήστης στο δείγμα πριν από τη φόρτωση του επεξεργασμένου δείγματος στη φύσιγγα. Η εξέταση προορίζεται για εκτέλεση ως συμπληρωματική εξέταση (reflex) για δείγματα θετικά στο MTB.

Τα αποτελέσματα ερμηνεύονται από το λογισμικό GeneXpert από τα μετρούμενα σήματα φθορισμού και τους ενσωματωμένους αλγόριθμους υπολογισμού και εμφανίζονται στο παράθυρο προβολής αποτελεσμάτων σε μορφή πίνακα ή γραφημάτων. Αναφέρει επίσης εάν η εξέταση είναι άκυρη, αντιμετώπισε σφάλμα ή δεν παρήγαγε αποτέλεσμα. Το Xpert ανιχνεύει XDR MTB με αντοχή στην INH, την ETH, τις FLQ και τις SLID απευθείας από μη επεξεργασμένα πτύελα ή από συμπυκνωμένο ίζημα πτυέλων σε λιγότερο από 90 λεπτά.

6 Υλικά που παρέχονται

Το κιτ Xpert περιέχει επαρκή αντιδραστήρια για την επεξεργασία 10 δειγμάτων ασθενών ή δειγμάτων ποιοτικού ελέγχου. Το κιτ περιέχει τα εξής στοιχεία:

Xpert Φύσιγγες με ενσωματωμένα σωληνάρια αντίδρασης	10 ανά κιτ
<ul style="list-style-type: none"> • Σφαιρίδιο 1, σφαιρίδιο 2, σφαιρίδιο 3, σφαιρίδιο 4 και σφαιρίδιο 5 (λυοφιλοποιημένα) • Σφαιρίδιο ελέγχου επεξεργασίας δείγματος (λυοφιλοποιημένο) • Αντιδραστήριο 1 • Αντιδραστήριο 2 	<p>1 από το καθένα ανά φύσιγγα</p> <p>1 από το καθένα ανά φύσιγγα</p> <p>4,0 ml ανά φύσιγγα</p> <p>4,0 ml ανά φύσιγγα</p>
Αναλώσιμες πιπέττες μεταφοράς	1 σακουλάκι των 12 ανά κιτ
Αντιδραστήριο δείγματος	10 x 8 ml ανά φιάλη
CD	1 ανά κιτ
<ul style="list-style-type: none"> • Αρχεία ορισμού προσδιορισμού (Assay Definition Files, ADF) • Οδηγίες για την εισαγωγή ADF στο λογισμικό GeneXpert • Οδηγίες χρήσης (Ένθετο συσκευασίας) 	

Σημείωση	Το αντιδραστήριο δείγματος (Sample Reagent, SR) μπορεί να είναι άχρωμο έως κίτρινο έως κεχριμπαρένιο. Η ένταση του χρώματος μπορεί να ενισχυθεί με την πάροδο του χρόνου, αλλά δεν έχει καμία επίδραση στην απόδοση.
Σημείωση	Δελτία δεδομένων ασφαλείας (SDS) είναι διαθέσιμα στη διεύθυνση www.cepheid.com ή www.cepheidinternational.com στην καρτέλα ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ (SUPPORT).
Σημείωση	Η αλβουμίνη βόειου ορού (bovine serum albumin, BSA) στα σφαιρίδια αυτού του προϊόντος παράγεται και παρασκευάζεται αποκλειστικά από βόειο πλάσμα που παράγεται στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Τα ζώα δεν είχαν τραφεί με πρωτεΐνη μηρυκαστικών ή άλλες ζωικές πρωτεΐνες. Τα ζώα πέρασαν από προθανάτιο και μεταθανάτιο έλεγχο. Κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας, δεν προκλήθηκε ανάμιξη του υλικού με άλλα ζωικά υλικά.
Σημείωση	Οι πιπέττες μεταφοράς έχουν ένα σημάδι που αντιπροσωπεύει τον ελάχιστο όγκο του επεξεργασμένου δείγματος που είναι απαραίτητος για τη μεταφορά στη φύσιγγα. Να χρησιμοποιούνται μόνο για αυτόν τον σκοπό. Όλες οι άλλες πιπέττες πρέπει να παρέχονται από το εργαστήριο.

7 Χειρισμός και αποθήκευση

- Αποθηκεύστε τα περιεχόμενα του κιτ Xpert MTB/XDR στους 2–28 °C μέχρι την ημερομηνία λήξης που παρέχεται στην ετικέτα.
- Μην ανοίγετε το καπάκι της φύσιγγας μέχρι να είστε έτοιμοι για την πραγματοποίηση της δοκιμής.
- Ξεκινήστε την εκτέλεση της εξέτασης εντός 2,5 ωρών από την προσθήκη SR στο δείγμα ή εντός 4 ωρών εάν αποθηκεύεται στους 2–8 °C
- Μη χρησιμοποιείτε αντιδραστήρια ή φύσιγγες των οποίων η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.
- Μη χρησιμοποιείτε φύσιγγα που παρουσιάζει διαρροή.

8 Υλικά που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται

- GeneXpert Dx System: αναλυτής GeneXpert εξοπλισμένος με υπομονάδες 10 χρωμάτων GeneXpert, υπολογιστής, σαρωτής γραμμωτών κωδικών και εγχειρίδιο χειριστή
 - Για GeneXpert Dx System: Λογισμικό έκδοσης 6.2 ή μεταγενέστερης
 - Εκτυπωτής: Εάν απαιτείται εκτυπωτής, επικοινωνήστε με τον αντιπρόσωπο πωλήσεων της Cepheid για να κανονίσετε την αγορά ενός συνιστώμενου εκτυπωτή.
- Στείρος περιέκτης δείγματος, με βιδωτό πώμα
- Αναλώσιμα γάντια
- Ετικέτες ή/και μαρκαδόρος με ανεξίτηλο μελάνι
- Στείρες πιπέττες για την επεξεργασία δειγμάτων

9 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

9.1 Γενικά

- Για *in vitro* διαγνωστική χρήση
- Να αντιμετωπίζετε όλα τα βιολογικά δείγματα, συμπεριλαμβανομένων των χρησιμοποιημένων φυσίγγων, ως ικανά για τη μετάδοση μολυσματικών παραγόντων. Επειδή είναι συχνά αδύνατο να γνωρίζετε ποιο δείγμα μπορεί να είναι μολυσματικό, θα πρέπει να αντιμετωπίζετε όλα τα βιολογικά δείγματα με τις τυπικές προφυλάξεις.
- Κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού των δειγμάτων παρέχονται από τα Κέντρα Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων των Η.Π.Α.³ και το Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων.^{6,7,8}
- Να ακολουθείτε τις διαδικασίες ασφάλειας του ιδρύματός σας κατά την εργασία με χημικές ουσίες και κατά τον χειρισμό βιολογικών δειγμάτων.
- Να φοράτε προστατευτικά αναλώσιμα γάντια, εργαστηριακές μπλούζες και προστατευτικά ματιών κατά τον χειρισμό των δειγμάτων και των αντιδραστηρίων. Να πλένετε καλά τα χέρια σας μετά τον χειρισμό των δειγμάτων και των αντιδραστηρίων της εξέτασης.
- Τα βιολογικά δείγματα, τα τεχνολογικά προϊόντα μεταφοράς και οι χρησιμοποιημένες φύσιγγες θα πρέπει να θεωρούνται ως ικανά να μεταδώσουν μολυσματικούς παράγοντες και απαιτούν τη λήψη των τυπικών προφυλάξεων. Για τη σωστή απόρριψη των χρησιμοποιημένων φυσίγγων και των αχρησιμοποίητων αντιδραστηρίων, να ακολουθείτε τις περιβαλλοντικές διαδικασίες του ιδρύματός σας για τα απόβλητα. Αυτά τα υλικά μπορεί να παρουσιάσουν χαρακτηριστικά χημικά επικίνδυνων αποβλήτων που απαιτούν συγκεκριμένες εθνικές ή τοπικές διαδικασίες απόρριψης. Εάν οι εθνικοί ή τοπικοί κανονισμοί δεν παρέχουν σαφείς οδηγίες σχετικά με την ορθή απόρριψη, τα βιολογικά δείγματα και οι χρησιμοποιημένες φύσιγγες θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού και απόρριψης ιατρικών αποβλήτων του Π.Ο.Υ. [Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας⁹].
- Το αντιδραστήριο δείγματος περιέχει υδροξείδιο του νατρίου (pH > 12,5) και ισοπροπανόλη. Επιβλαβές σε περίπτωση κατάποσης (H302), προκαλεί σοβαρά δερματικά εγκαύματα και οφθαλμικές βλάβες (H314). Υγρό και ατμοί εύφλεκτα (H226).
- Τα χαρακτηριστικά απόδοσης αυτής της εξέτασης έχουν καθοριστεί με τους τύπους δειγμάτων που παρατίθενται στην ενότητα Προβλεπόμενη χρήση μόνο. Η απόδοση αυτής της εξέτασης με άλλους τύπους δειγμάτων δεν έχει αξιολογηθεί.
- Να ακολουθείτε τις διαδικασίες ασφάλειας του ιδρύματός σας κατά την εργασία με χημικές ουσίες και κατά τον χειρισμό βιολογικών δειγμάτων.

9.2 Δείγμα

- Οι διαδικασίες συλλογής και χειρισμού των δειγμάτων απαιτούν ειδική εκπαίδευση και καθοδήγηση.
- Διατηρήστε τις σωστές συνθήκες αποθήκευσης κατά τη μεταφορά του δείγματος για να διασφαλίσετε την ακεραιότητα του δείγματος (βλ. Ενότητα 12. Διαδικασία). Η σταθερότητα του δείγματος υπό συνθήκες αποστολής διαφορετικές από αυτές που συνιστώνται δεν έχει αξιολογηθεί.
- Απορρίψτετε παρασκευάσματα με εμφανή σωματίδια τροφών ή άλλα στερεά σωματίδια.
- Η κατάλληλη συλλογή, αποθήκευση και μεταφορά των δειγμάτων είναι απαραίτητες για σωστά αποτελέσματα.
- Υλικό καλλιέργειας από φιάλη καλλιέργειας θετικής για MGIT μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε αραιωμένο είτε αραιωμένο επί 100 φορές με PBS ή με θρεπτικό μέσο Middlebrook 7H9. Η εξέταση μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί με θερμικά απενεργοποιημένες καλλιέργειες. Για θερμική απενεργοποίηση, συνιστάται η καλλιέργεια να αραιώνεται πρώτα επί 100 φορές με PBS ή με θρεπτικό μέσο Middlebrook 7H9 και στη συνέχεια να θερμαίνεται στους 100 °C για 20 λεπτά.


9.3 Εξέταση/Αντιδραστήριο

- Μην αντικαθιστάτε τα αντιδραστήρια της εξέτασης Xpert με άλλα αντιδραστήρια.
- Μην ανοίγετε το καπάκι της φύσιγγας της εξέτασης Xpert παρά μόνο κατά την προσθήκη του δείγματος.
- Μη χρησιμοποιείτε φύσιγγα που έχει πέσει μετά την αφαίρεση από το κιτ ή έχει ανακινηθεί μετά το άνοιγμα του καπακιού της φύσιγγας. Η ανακίνηση ή η πτώση της φύσιγγας μετά το άνοιγμα του καπακιού μπορεί να δώσει ψευδή ή απροσδιόριστα αποτελέσματα.
- Μην τοποθετείτε την ετικέτα αναγνωριστικού του δείγματος στο καπάκι της φύσιγγας ή στην ετικέτα γραμμωτού κωδικού.
- Μη χρησιμοποιείτε φύσιγγα με σωληνάριο αντίδρασης που έχει υποστεί ζημιά.
- Κάθε φύσιγγα μίας χρήσης της εξέτασης Xpert χρησιμοποιείται για την επεξεργασία μίας εξέτασης. Μην επαναχρησιμοποιείτε φύσιγγες που έχουν χρησιμοποιηθεί.

- Η αναλώσιμη πιπέττα μίας χρήσης χρησιμοποιείται για τη μεταφορά ενός δείγματος. Μην επαναχρησιμοποιείτε αναλώσιμες πιπέττες που έχουν χρησιμοποιηθεί.
- Μη χρησιμοποιείτε μια φύσιγγα εάν σας φαίνεται υγρή ή εάν το σφράγισμα του καπακιού φαίνεται να έχει σπάσει.
- Οι ορθές εργαστηριακές πρακτικές, όπως η αλλαγή γαντιών μετά από τον χειρισμό ενός δείγματος ασθενούς και πριν τον χειρισμό του επόμενου, συνιστώνται για την αποτροπή της μόλυνσης των δειγμάτων ή των αντιδραστηρίων.
- Σε περίπτωση διαρροής δειγμάτων ή μαρτύρων, φορέστε γάντια και σκουπίστε τη διαρροή με απορροφητικό χαρτί. Στη συνέχεια, καθαρίστε σχολαστικά την μολυσμένη περιοχή με πρόσφατα παρασκευασμένο διάλυμα λευκαντικού χλωρίου για οικιακή χρήση σε αναλογία 1:10. Η τελική ενεργή συγκέντρωση χλωρίου θα πρέπει να είναι 0,5%, ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση του λευκαντικού για οικιακή χρήση στη χώρα σας. Αφήστε τουλάχιστον δύο λεπτά χρόνου επαφής. Βεβαιωθείτε ότι η περιοχή εργασίας είναι στεγνή πριν χρησιμοποιήσετε μετουσιωμένη αιθανόλη 70% για να αφαιρέσετε τα υπολείμματα λευκαντικού. Αφήστε την επιφάνεια να στεγνώσει πλήρως προτού συνεχίσετε. Ή ακολουθήστε τις τυπικές διαδικασίες του ιδρύματός σας για περίπτωση μόλυνσης ή διαρροής. Για εξοπλισμό, ακολουθήστε τις συστάσεις του κατασκευαστή για απολύμανση εξοπλισμού.
- Η εξέταση Xpert έχει επικυρωθεί με χρήση του λογισμικού Cepheid έκδοσης 6.2 ή μεταγενέστερης.

10 Χημικοί κίνδυνοι^{9,10}

Αντιδραστήριο δείγματος:

- Περιέχει ισοπροπυλική αλκοόλη
- Περιέχει υδροξείδιο του νατρίου
- Προειδοποιητική λέξη: ΚΙΝΔΥΝΟΣ
- Εικονογράμματα επικινδυνότητας UN GHS: 
- Δηλώσεις επικινδυνότητας UN GHS
 - Εύφλεκτο υγρό και ατμοί.
 - Προκαλεί σοβαρά δερματικά εγκαύματα και οφθαλμικές βλάβες.
 - Προκαλεί σοβαρή οφθαλμική βλάβη.
 - Πιθανολογείται ότι προκαλεί γενετικά ελλείμματα.
 - Πιθανολογείται ότι προκαλεί βλάβη στη γονιμότητα ή το αγέννητο παιδί.
 - Μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε όργανα μέσω της παρατεταμένης ή επαναλαμβανόμενης έκθεσης.
- Δηλώσεις προφύλαξης UN GHS
- Πρόληψη
 - Εφοδιαστείτε με τις ειδικές οδηγίες πριν από τη χρήση.
 - Μην το χρησιμοποιήσετε πριν διαβάσετε και κατανοήσετε τις οδηγίες προφύλαξης.
 - Διατηρείτε μακριά από θερμότητα, σπινθήρες, ανοικτές φλόγες ή/και θερμές επιφάνειες. - Μην καπνίζετε.
 - Να διατηρείται ο περιέκτης ερμητικά κλειστός.
 - Μην αναπνέετε συγκεντρώσεις σταγονιδίων, ατμούς ή/και εκνέφωμα.
 - Πλύνετε σχολαστικά μετά το χειρισμό.
 - Να φοράτε προστατευτικά γάντια, προστατευτικά ενδύματα, μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/πρόσωπο.
 - Χρησιμοποιείτε μέσα ατομικής προστασίας όταν απαιτείται.
- Απόκριση
 - Σε περίπτωση πυρκαγιάς: Χρησιμοποιήστε τα κατάλληλα μέσα για την κατάσβεση.
 - ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΙΣΠΝΟΗΣ: Μεταφέρετε τον παθόντα στον καθαρό αέρα και αφήστε τον να ξεκουραστεί σε στάση που διευκολύνει την αναπνοή.
 - Καλέστε αμέσως το ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ ή ένα γιατρό.
 - ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕ ΤΟ ΔΕΡΜΑ (ή με τα μαλλιά): Βγάλτε αμέσως όλα τα μολυσμένα ρούχα. Ξεπλύνετε την επιδερμίδα με νερό/στο ντους.
 - Πλύνετε τα μολυσμένα ενδύματα πριν τα ξαναχρησιμοποιήσετε.
 - Χρειάζεται ειδική αγωγή, βλέπε συμπληρωματικές οδηγίες πρώτων βοηθειών.
 - ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕ ΤΑ ΜΑΤΙΑ: Ξεπλύνετε προσεκτικά με νερό για αρκετά λεπτά. Εάν υπάρχουν φακοί επαφής, αφαιρέστε τους, εφόσον είναι εύκολο. Συνεχίστε να ξεπλένετε.

- ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ: Ξεπλύνετε το στόμα. ΜΗΝ προκαλέσετε εμετό.
- ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ έκθεσης ή πιθανής έκθεσης: Συμβουλευθείτε / Επισκεφθείτε γιατρό.
- Συμβουλευθείτε / Επισκεφθείτε γιατρό εάν αισθανθείτε αδιαθεσία.
- **Φύλαξη/απόρριψη**
 - Απορρίψτε το περιεχόμενο ή/και τον περιέκτη σύμφωνα με τους τοπικούς, περιφερειακούς, εθνικούς ή/και διεθνείς κανονισμούς.

11 Συλλογή, μεταφορά και φύλαξη δειγμάτων

Τα δείγματα μπορούν να συλλεχθούν σύμφωνα με τις τυπικές διαδικασίες του ιδρύματος του χρήστη.

Η κατάλληλη συλλογή, φύλαξη και μεταφορά των δειγμάτων είναι κρίσιμης σημασίας για την εκτέλεση αυτής της εξέτασης. Η σταθερότητα του δείγματος υπό συνθήκες αποστολής και φύλαξης διαφορετικές από αυτές που δίνονται παρακάτω δεν έχει αξιολογηθεί με την εξέταση Xpert.

11.1 Μεταφορά ιζήματος πτυέλων

Μεταφέρετε δείγματα ιζημάτων σε θερμοκρασία 2–8 °C.

11.2 Μεταφορά μη επεξεργασμένων πτυέλων

Μεταφέρετε τα δείγματα μη επεξεργασμένων πτυέλων στους 2–35 °C.

11.3 Φύλαξη δειγμάτων

Τα δείγματα μη επεξεργασμένων πτυέλων μπορούν να αποθηκεύονται στους 2–35 °C για 7 ημέρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου μεταφοράς)

Απολυμανθέν/συμπυκνωμένο και επαναιωρημένο ίζημα πτυέλων μπορεί να αποθηκεύεται στους 2–8 °C για έως και 7 ημέρες μέχρι την εκτέλεση της εξέτασης στο GeneXpert.

Κατά την εξέταση μη επεξεργασμένων πτυέλων ή απολυμανθέντος/συμπυκνωμένου ιζήματος πτυέλων, ανατρέξτε στον Πίνακα 1 παρακάτω για να προσδιορίσετε τον επαρκή όγκο του παρασκευάσματος.

Πίνακας 1. Απαιτούμενος όγκος παρασκευάσματος

Τύπος παρασκευάσματος	Ελάχιστος όγκος για μία εξέταση	Μέγιστος όγκος δείγματος	Αναλογία παρασκευάσματος προς αντιδραστήριο δειγμάτων (SR)
Ίζημα πτυέλων	0,5 ml	2,5 ml	1:3 ^a
Μη επεξεργασμένα πτύελα	1,0 ml	4,0 ml	1:2

^a Θα πρέπει να χρησιμοποιείται αναλογία δείγματος προς SR 1:2, με όγκο δείγματος 0,7 ml ή μεγαλύτερο για μία εξέταση.

11.4 Υπολειπόμενο δείγμα επεξεργασμένο με SR

Η εξέταση Xpert μπορεί να χρησιμοποιηθεί για εξέταση υπολειπόμενου δείγματος επεξεργασμένου με SR από προσδιορισμούς Xpert MTB/RIF ή Xpert MTB/RIF Ultra. Ωστόσο, σε αυτές τις περιπτώσεις, ο όγκος του υπολειπόμενου δείγματος επεξεργασμένου με SR πρέπει να είναι ≥ 2 ml και το μείγμα θα πρέπει να αποθηκεύεται στους 2–8 °C για όχι παραπάνω από 4 ώρες ή στους έως και 35 °C για όχι παραπάνω από 2,5 ώρες.

11.5 Απομονωμένα στελέχη καλλιεργείων από BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT)

Έχουν εξαχθεί έγκυρα αποτελέσματα κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης με την εξέταση Xpert χρησιμοποιώντας θετικές καλλιέργειες MTB από BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT). Για εξέταση απομονωμένων στελεχών MTB από φιάλες καλλιεργείων θετικών για MGIT, χρησιμοποιήστε τουλάχιστον 1,0 ml υλικού καλλιέργειας.

Σημείωση

Ο χειρισμός καλλιεργείων μυκοβακτηρίων από κλινικά δείγματα θα πρέπει να γίνεται με την τήρηση κατάλληλων μέτρων περιορισμού βιοασφάλειας.

Πριν από την έναρξη της εξέτασης, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αναλογία δείγματος προς SR 1:2 ακολουθούμενη από επώαση 15 λεπτών με ανάδευση σε αναδευτήρα τύπου vortex 10 δευτερολέπτων κάθε 5 λεπτά για να αποφευχθεί η καθίζηση, ή συνεχή ανακίνηση. Ξεκινήστε την εκτέλεση της εξέτασης GeneXpert εντός 30 λεπτών μετά την προσθήκη 2 ml SR στο υλικό καλλιέργειας.

12 Διαδικασία

12.1 Διαδικασία για μη επεξεργασμένα πτύελα

Σημαντικό

Ξεκινήστε την εκτέλεση της εξέτασης εντός 2,5 από την προσθήκη SR στο δείγμα ή εντός 4 ωρών εάν αποθηκεύεται στους 2–8 °C.

Σημείωση

Απορρίψτε παρασκευάσματα με εμφανή σωματίδια τροφών ή άλλα στερεά σωματίδια.

Απαιτήσεις όγκου: απαιτείται ≥ 1 ml μη επεξεργασμένων πτυέλων.

1. Ανοίξτε προσεκτικά το καπάκι του στεγανού περιέκτη συλλογής πτυέλων. Βλ. Εικόνα 1.



Εικόνα 1. Άνοιγμα του περιέκτη συλλογής πτυέλων

2. Προσθέστε περίπου 2 φορές τον όγκο του SR στα πτύελα (αραίωση σε αναλογία 2:1, SR:πτύελα). Βλ. Εικόνα 2 και Εικόνα 3.



Εικόνα 2. Παράδειγμα αραιώσεων 2:1 (8 ml SR:4 ml πτυέλων)



Εικόνα 3. Παράδειγμα αραιώσης 2:1 (2 ml SR:1 ml πτυέλων)

Σημείωση Απορρίψτε το υπολειπόμενο SR και τη φιάλη σε κατάλληλο περιέκτη αποβλήτων, σύμφωνα με τις τυπικές πρακτικές του ιδρύματός σας.

3. Ασφαλίστε το καπάκι στον περιέκτη δείγματος.
4. Ανακινήστε έντονα 10 έως 20 φορές ή αναμείξτε σε αναδευτήρα τύπου vortex για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα.

Σημείωση Μία κίνηση μπρος-πίσω είναι μία ανακίνηση.

5. Επώαστε για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και κατόπιν ανακινήστε το παρασκεύασμα έντονα 10 έως 20 φορές ή αναμείξτε σε αναδευτήρα τύπου vortex για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα.
6. Επώαστε το δείγμα σε θερμοκρασία δωματίου για ακόμη 5 λεπτά.

12.2 Διαδικασία για απολυμασμένα, συμπυκνωμένα ιζήματα πτυέλων

Σημαντικό Ξεκινήστε την εκτέλεση της εξέτασης εντός 2,5 από την προσθήκη SR στο δείγμα ή εντός 4 ωρών εάν αποθηκεύεται στους 2–8 °C.

Σημείωση Απορρίψτε παρασκευάσματα με εμφανή σωματίδια τροφών ή άλλα στερεά σωματίδια.

Απαιτήσεις όγκου: η μέθοδος των Kent και Kubica¹¹ (διαδικασία πέψης-απολύμανσης με τη χρήση της μεθόδου NALC-NaOH και επαναιώρηση σε ρυθμιστικό διάλυμα 67 mM φωσφορικών/H₂O) μπορεί να υποβληθεί σε εξέταση με τη χρήση της εξέτασης Xpert. Μετά την επαναιώρηση, κρατήστε τουλάχιστον 0,5 ml του επαναιωρημένου ιζήματος για την εξέταση Xpert. Για όλους τους όγκους που είναι λιγότερο από 0,7 ml εκτελέστε τα βήματα 1 έως 5 για την παρασκευή δειγμάτων. Αυτά τα βήματα απαιτούν 3 μέρη SR σε 1 μέρος ιζήματος για να δημιουργήσετε επαρκή όγκο για τη βέλτιστη απόδοση της εξέτασης. Εάν ο όγκος του δείγματος είναι ίσος ή μεγαλύτερος από 0,7 ml, μπορεί να δημιουργηθεί επαρκής όγκος εξέτασης με την προσθήκη 2 μερών SR σε 1 μέρος ιζήματος. Σε αυτό το παράδειγμα, 1,4 ml του SR θα προστεθούν σε 0,7 ml ιζήματος. Αυτοί οι όγκοι αυξάνονται κλιμακωτά σε αναλογία 2 μερών SR προς 1 μέρος ιζήμα.

1. Μεταφέρετε 0,5 ml του συνολικού επαναιωρημένου ιζήματος σε κωνικό σωληνάριο με βιδωτό πώμα σημασμένο με το δείγμα ή/και το ID ασθενούς, με τη χρήση πιπέτας μεταφοράς.

Σημείωση Αποθηκεύετε τα επαναιωρημένα ιζήματα σε θερμοκρασία 2–8 °C εάν δεν υποβληθούν άμεσα σε επεξεργασία. Μην αποθηκεύετε για περισσότερο από 7 ημέρες.

2. Προσθέστε 1,5 ml αντιδραστηρίου δείγματος (SR) σε 0,5 ml επαναιωρημένου ιζήματος.
3. Ανακινήστε έντονα 10 έως 20 φορές ή αναμείξτε σε αναδευτήρα τύπου vortex για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα.

Σημείωση Μία κίνηση μπρος-πίσω είναι μία ανακίνηση.

4. Επωάστε για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και κατόπιν ανακινήστε το παρασκεύασμα έντονα 10 έως 20 φορές ή αναμειξτε σε αναδευτήρα τύπου vortex για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα.
5. Επωάστε το δείγμα σε θερμοκρασία δωματίου για ακόμη 5 λεπτά.

12.3 Προετοιμασία της φύσιγγας

Σημαντικό Βεβαιωθείτε ότι υπάρχει υπομονάδα έτοιμη να δεχτεί φύσιγγα. Ξεκινήστε την εξέταση το συντομότερο δυνατό και εντός 2,5 ωρών από την προσθήκη του δείγματος που έχει υποστεί επεξεργασία με αντιδραστήριο στη φύσιγγα ή εντός 4 ωρών εάν αποθηκεύεται στους 2–8 °C.

Εξασφαλίστε τα παρακάτω είδη: Φύσιγγα Xpert, πιπέττα μεταφοράς (παρέχεται), δείγμα εξέτασης που έχει συλλεχθεί και επισημανθεί κατάλληλα.

1. Αφαιρέστε μια φύσιγγα από τη συσκευασία.
2. Επιθεωρήστε τη φύσιγγα για τυχόν ζημιά. Σε περίπτωση ύπαρξης ζημιάς, μην το χρησιμοποιείτε.
3. Φέρτε τη φύσιγγα σε θερμοκρασία δωματίου. Επισημάνετε όλες τις φύσιγγες Xpert MTB/XDR με το αναγνωριστικό δείγματος. Βλ. Εικόνα 4.



Εικόνα 4. Γράψτε στο πλάι της φύσιγγας.

Σημείωση Γράψτε στο πλάι της φύσιγγας ή επικολλήστε μια ετικέτα αναγνώρισης. Μην τοποθετείτε την ετικέτα στο καπάκι της φύσιγγας ή επάνω από τον υφιστάμενο δισδιάστατο γραμμικό κώδικα στη φύσιγγα.

4. Ανοίξτε το καπάκι της φύσιγγας και κατόπιν ανοίξτε τον περιέκτη δειγμάτων.
5. Χρησιμοποιώντας την παρεχόμενη πιπέττα μεταφοράς, αναρροφήστε το ρευστοποιημένο δείγμα έως τη γραμμή στην πιπέττα. Μην επεξεργάζεστε το δείγμα περαιτέρω, εάν υπάρχει ανεπαρκής όγκος. Βλ. Εικόνα 5.



Εικόνα 5. Αναρρόφηση έως τη γραμμή στην πιπέττα

6. Διανέμετε το δείγμα αργά για να ελαχιστοποιήσετε τον κίνδυνο σχηματισμού αερολύματος. Βλ. Εικόνα 6.



Εικόνα 6. Φύσιγγα Xpert MTB/XDR

7. Κλείστε το καπάκι της φύσιγγας.

12.4 Έναρξη της εξέτασης

Σημαντικό Πριν από την έναρξη της εξέτασης, φροντίστε να εισαγάγετε το αρχείο ορισμού προσδιορισμού Xpert MTB/XDR στο λογισμικό. Αυτή η ενότητα παραθέτει τα βασικά βήματα για την εκτέλεση της εξέτασης. Για λεπτομερείς οδηγίες, δείτε το *Εγχειρίδιο χρήστη του συστήματος GeneXpert Dx*.

Σημείωση Τα βήματα που ακολουθούνται μπορεί να είναι διαφορετικά εάν ο διαχειριστής του συστήματος αλλάξει την προεπιλεγμένη ροή εργασιών του συστήματος.

1. Ενεργοποιήστε τον αναλυτή GeneXpert:
 - Εάν χρησιμοποιείτε τον αναλυτή GeneXpert Dx, ενεργοποιήστε αρχικά τον αναλυτή και κατόπιν ενεργοποιήστε τον υπολογιστή. Το λογισμικό GeneXpert Dx θα εκκινηθεί αυτόματα ή μπορεί να χρειαστεί να κάνετε διπλό κλικ στο εικονίδιο συντόμευσης του GeneXpert Dx στην επιφάνεια εργασίας των Windows®.
2. Συνδεθείτε στο λογισμικό του συστήματος αναλυτών GeneXpert, χρησιμοποιώντας τα προσωπικά σας όνομα χρήστη και κωδικό πρόσβασης.
3. Στο παράθυρο του συστήματος GeneXpert Dx, κάντε κλικ στο **Δημιουργία εξέτασης (Create Test)**. Εμφανίζεται το παράθυρο **Δημιουργία εξέτασης (Create Test)**.
4. Σαρώστε το αναγνωριστικό ασθενούς ή το Αναγνωριστικό δείγματος (Sample ID) ή πληκτρολογήστε το αναγνωριστικό ασθενούς ή το Αναγνωριστικό δείγματος (Sample ID). Εάν πληκτρολογείτε το Αναγνωριστικό δείγματος (Sample ID), βεβαιωθείτε ότι το Αναγνωριστικό δείγματος (Sample ID) έχει πληκτρολογηθεί σωστά. Το Αναγνωριστικό δείγματος (Sample ID) εμφανίζεται στην αριστερή πλευρά του παραθύρου **Προβολή αποτελεσμάτων (View Results)** και σχετίζεται με τα αποτελέσματα της εξέτασης.
5. Σαρώστε τον γραμμωτό κώδικα στη φύσιγγα Xpert MTB/XDR. Χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες από τον γραμμωτό κωδικό, το λογισμικό συμπληρώνει αυτόματα τα πλαίσια για τα παρακάτω πεδία: **Αναγνωριστικό παρτίδας αντιδραστηρίων (Reagent Lot ID)**, **Αριθμός σειράς φύσιγγας (Cartridge SN)** και **Ημερομηνία λήξης (Expiration Date)**. Βλ. Εικόνα 7.

Σημείωση

Εάν δεν μπορεί να σαρωθεί ο γραμμωτός κωδικός της φύσιγγας Xpert MTB/XDR, τότε επαναλάβετε την εξέταση με νέα φύσιγγα.

Εικόνα 7. Παράθυρο δημιουργίας εξέτασης GX Dx

6. Κάντε κλικ στο **Έναρξη εξέτασης (Start Test)**. Πληκτρολογήστε τον προσωπικό σας κωδικό πρόσβασης στο παράθυρο διαλόγου που εμφανίζεται.
7. Για τον αναλυτή GeneXpert Dx:
 - a) Ανοίξτε τη θύρα της μονάδας του αναλυτή με την πράσινη λυχνία που αναβοσβήνει και φορτώστε τη φύσιγγα.
 - b) Κλείστε τη θύρα. Η εξέταση ξεκινά και η πράσινη λυχνία σταματά να αναβοσβήνει. Όταν ολοκληρωθεί η εξέταση, η λυχνία σβήνει.
 - c) Περιμένετε μέχρι το σύστημα να απελευθερώσει το κλειδί της θύρας προτού ανοίξετε τη θύρα της μονάδας και αφαιρέσετε τη φύσιγγα.
8. Απορρίψτε τις χρησιμοποιημένες φύσιγγες στον κατάλληλο περιέκτη αποβλήτων δειγμάτων, σύμφωνα με τις τυπικές πρακτικές του ιδρύματός σας.

13 Προβολή και εκτύπωση αποτελεσμάτων

Αυτή η ενότητα παραθέτει τα βασικά βήματα για την προβολή και την εκτύπωση των αποτελεσμάτων. Για πιο λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο προβολής και εκτύπωσης των αποτελεσμάτων, δείτε το *εγχειρίδιο χρήση του συστήματος GeneXpert Dx* ή το *εγχειρίδιο χρήση του συστήματος GeneXpert Infinity*, ανάλογα με το μοντέλο που χρησιμοποιείται.

1. Κάντε κλικ στο εικονίδιο **Προβολή αποτελεσμάτων (View Results)** για να δείτε τα αποτελέσματα.
2. Μετά την ολοκλήρωση της εξέτασης, κάντε κλικ στο κουμπί **Αναφορά (Report)** στο παράθυρο **Προβολή αποτελεσμάτων (View Results)** για να δείτε ή/και να δημιουργήσετε ένα αρχείο αναφοράς PDF.

14 Ενσωματωμένοι μάρτυρες ελέγχου ποιότητας

Κάθε εξέταση περιλαμβάνει έναν μάρτυρα επεξεργασίας δείγματος (SPC) και έναν μάρτυρα ελέγχου ανιχνευτή (PCC).

- **Μάρτυρας επεξεργασίας δείγματος (SPC)**— Ο SPC επαληθεύει ότι η επεξεργασία δείγματος είναι επαρκής. Επιπλέον, αυτός ο μάρτυρας ανιχνεύει αναστολή του προσδιορισμού RT-PCR που σχετίζεται με το δείγμα, διασφαλίζει ότι οι συνθήκες αντίδρασης PCR (θερμοκρασία και χρόνος) είναι κατάλληλες για την αντίδραση ενίσχυσης και ότι τα αντιδραστήρια PCR είναι λειτουργικά. Ο SPC θα πρέπει να είναι θετικός σε ένα αρνητικό δείγμα και μπορεί να είναι αρνητικός ή θετικός σε ένα θετικό δείγμα. Ο SPC θεωρείται επιτυχής εάν πληροί τα εκχωρημένα κριτήρια αποδοχής.
- **Μάρτυρας ελέγχου ανιχνευτή (PCC)**—Πριν από την έναρξη της αντίδρασης PCR, το σύστημα GeneXpert μετρά το σήμα φθορισμού από τους ανιχνευτές για την παρακολούθηση της επανενυδάτωσης των σφαιριδίων, της πλήρωσης

του σοληναρίου αντίδρασης, της ακεραιότητας του ανιχνευτή και της σταθερότητας της χρωστικής. Ο PCC θεωρείται επιτυχής εάν πληροί τα εκχωρηθέντα κριτήρια αποδοχής.

- **Μάρτυρας επάρκειας όγκου δείγματος (SVA)**—Πριν από την επεξεργασία δείγματος, το σύστημα GeneXpert μετρά εάν υπάρχει επαρκής όγκος δείγματος στον θάλαμο δείγματος. Εάν ο έλεγχος SVA αποτύχει, αυτό σημαίνει ότι δεν έχει προστεθεί επαρκής όγκος δείγματος για εξέταση στον θάλαμο δείγματος.

Εξωτερικοί μάρτυρες—Εξωτερικοί μάρτυρες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σύμφωνα με τους τοπικούς, κρατικούς και ομοσπονδιακούς οργανισμούς πιστοποίησης, όπως αρμόζει.

15 Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Το GeneXpert Instrument Systems παράγει τα αποτελέσματα από έναν συνδυασμό μετρημένων τιμών φθορίζοντων σημάτων και θερμοκρασίας τήξης (T_m). Μεταλλάξεις και αλληλουχίες αγρίου τύπου ανιχνεύονται από το σύστημα GeneXpert με τη χρήση τιμών T_m . Ο προσδιορισμός της ευαισθησίας ή της αντοχής εξαρτάται από το πού εμπίπτουν οι τιμές T_m εντός του παραθύρου αγρίου τύπου ή μεταλλαγμένου στελέχους αντίστοιχα για συγκεκριμένη αναλυόμενη ουσία. Θετικά αποτελέσματα για την εξέταση Xpert MTB/XDR μπορεί να είναι **ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ MTB (MTB DETECTED)** και όλοι οι στόχοι αντοχής είναι **ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ (NOT DETECTED)** ή **ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ MTB (MTB DETECTED)** και ένας ή περισσότεροι στόχοι αντοχής είναι **ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ (DETECTED)** ή **ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ MTB (MTB DETECTED)** ή/και ένας ή περισσότεροι από τους παρακάτω στόχους αντοχής είναι **ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΟΣ (INDETERMINATE)**. Βλ. Πίνακα 2 για λίστα πιθανών αποτελεσμάτων για κάθε στόχο.

Πίνακας 2. Πιθανά αποτελέσματα εξέτασης για κάθε στόχο στην εξέταση Xpert MTB/XDR

Κατηγορία φαρμάκου	Διαπίστωση αποτελέσματος
Δ/Ι	ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ/ΣΦΑΛΜΑ/ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (INVALID/ERROR/NO RESULT)
	ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ MTB (MTB DETECTED)
	ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ MTB (MTB NOT DETECTED)
Ισονιαζίδη	ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ χαμηλή αντοχή στην INH (Low INH Resistance DETECTED)
	ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην INH (INH Resistance DETECTED)
	ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην INH (INH Resistance NOT DETECTED)
	ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΗ αντοχή στην INH (INH Resistance INDETERMINATE)
Φθοριοκινολόνη	ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ χαμηλή αντοχή στην FLQ (Low FLQ Resistance DETECTED)
	ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην FLQ (FLQ Resistance DETECTED)
	ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην FLQ (FLQ Resistance NOT DETECTED)
	ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΗ αντοχή στην FLQ (FLQ Resistance INDETERMINATE)
Αμικασίνη	ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην AMK (AMK Resistance DETECTED)
	ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην AMK (AMK Resistance NOT DETECTED)
	ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΗ αντοχή στην AMK (AMK Resistance INDETERMINATE)
Καναμυκίνη	ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην KAN (KAN Resistance DETECTED)
	ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην KAN (KAN Resistance NOT DETECTED)
	ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΗ αντοχή στην KAN (KAN Resistance INDETERMINATE)
Καπρεομυκίνη	ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην CAP (CAP Resistance DETECTED)
	ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην CAP (CAP Resistance NOT DETECTED)
	ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΗ αντοχή στην CAP (CAP Resistance INDETERMINATE)

Κατηγορία φαρμάκου	Διαπίστωση αποτελέσματος
Εκ κατασκευής του, ο προσδιορισμός δεν θα δώσει αποτέλεσμα ^a	ANIXNEYTHKE αντοχή στην ETH (ETH Resistance DETECTED)
	ΔΕΝ ANIXNEYTHKE αντοχή στην ETH (ETH Resistance NOT DETECTED)

^a απροσδιόριστη εθιοναμίδη.

Ο Πίνακας 3 παραθέτει συνοπτικά τα γονίδια που στοχεύονται από την εξέταση Xpert MTB/XDR και την περιοχή κωδικονίων και τα νουκλεοτίδια που περιλαμβάνονται για κάθε ένα από τα γονίδια που διερευνήθηκαν για να ταυτοποιηθεί ή να συναχθεί αντοχή στο φάρμακο.

Πίνακας 3. Αντοχή στο φάρμακο που προσδιορίζει περιοχές που διερευνήθηκαν

Φάρμακο	Γονίδιο-στόχος	Περιοχές κωδικονίων	Νουκλεοτίδιο
Ισονιαζίδη	<i>υποκινητής inhA</i>	Δ/Ι	-1 έως -32 διαγονιδιακή
	<i>katG</i>	311-319	939-957
	<i>fabG1</i>	199-210	597-630
	διαγονιδιακή περιοχή <i>oxyR-ahpC</i>	Δ/Ι	-5 έως -50 διαγονιδιακή (ή -47 έως -92) ^{12,13}
Εθιοναμίδη	<i>υποκινητής inhA</i>	Δ/Ι	-1 έως -32 διαγονιδιακή
Φθοριοκινολόνες	<i>gyrA</i>	87-95	261-285
	<i>gyrB</i>	531-544 (ή 492-505) ^{12,14}	1596-1632
Αμικασίνη, Καραμυκίνη, Καπρεομυκίνη	<i>rrs</i>	Δ/Ι	1396-1417
	Υποκινητής <i>eis</i>	Δ/Ι	-6 έως -42 διαγονιδιακή

Βλ. Πίνακας 4 για παραδείγματα πιθανών αποτελεσμάτων και αντίστοιχη ερμηνεία. Οι Εικόνα 8 έως Εικόνα 16 είναι παραδείγματα πιθανών αποτελεσμάτων της εξέτασης Xpert MTB/XDR.

Πίνακας 4. Παραδείγματα αποτελεσμάτων Xpert MTB/XDR και ερμηνεία

Αποτέλεσμα	Ερμηνεία
<p>ANIXNEYTHKE MTB (MTB DETECTED) ΔΕΝ ANIXNEYTHKE αντοχή στην INH (INH Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ANIXNEYTHKE αντοχή στην FLQ (FLQ Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ANIXNEYTHKE αντοχή στην AMK (AMK Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ANIXNEYTHKE αντοχή στην KAN (KAN Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ANIXNEYTHKE αντοχή στην CAP (CAP Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ANIXNEYTHKE αντοχή στην ETH (ETH Resistance NOT DETECTED)</p>	<p>Υπάρχει ο στόχος MTB στο δείγμα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μεταλλάξεις που οδηγούν σε αντοχή στις INH, FLQ, AMK, KAN, CAP ή την ETH δεν ανιχνεύθηκαν. • SPC: Δ/Ι (NA) (δεν ισχύει). Δεν απαιτείται δείγμα SPC επειδή η ενίσχυση του MTB μπορεί να ανταγωνιστεί με αυτόν τον μάρτυρα. • Έλεγχος ανιχνευτή: ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS). Όλα τα αποτελέσματα ελέγχου του ανιχνευτή είναι επιτυχή.
<p>ANIXNEYTHKE MTB (MTB DETECTED) ANIXNEYTHKE αντοχή στην INH (INH Resistance DETECTED) ANIXNEYTHKE αντοχή στην FLQ (FLQ Resistance DETECTED) ANIXNEYTHKE αντοχή στην AMK (AMK Resistance DETECTED) ANIXNEYTHKE αντοχή στην KAN (KAN Resistance DETECTED) ANIXNEYTHKE αντοχή στην CAP (CAP Resistance DETECTED) ANIXNEYTHKE αντοχή στην ETH (ETH Resistance DETECTED)</p>	<p>Υπάρχει ο στόχος MTB στο δείγμα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην INH έχουν ανιχνευθεί σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα γονίδια: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, διαγονιδιακή περιοχή <i>oxyR-ahpC</i> και υποκινητής <i>inhA</i> • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην FLQ έχουν ανιχνευθεί σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα γονίδια: περιοχές προσδιορισμού αντοχής στην κινολόνη <i>gyrA</i> και <i>gyrB</i> (QRDR) • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην AMK έχουν ανιχνευθεί σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα γονίδια: γονίδιο <i>rrs</i> και υποκινητής <i>eis</i> • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην KAN έχουν ανιχνευθεί σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα γονίδια: γονίδιο <i>rrs</i> και υποκινητής <i>eis</i> • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην CAP έχουν ανιχνευθεί στο ακόλουθο γονίδιο: γονίδιο <i>rrs</i> • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην ETH έχουν ανιχνευθεί στο ακόλουθο γονίδιο: υποκινητής <i>inhA</i> • SPC: Δ/Ι (NA) (δεν ισχύει). Δεν απαιτείται δείγμα SPC επειδή η ενίσχυση του MTB μπορεί να ανταγωνιστεί με αυτόν τον μάρτυρα. • Έλεγχος ανιχνευτή: ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS). Όλα τα αποτελέσματα ελέγχου του ανιχνευτή είναι επιτυχή.
<p>ANIXNEYTHKE MTB (MTB DETECTED) ANIXNEYTHKE αντοχή στην INH (INH Resistance DETECTED) ΔΕΝ ANIXNEYTHKE αντοχή στην FLQ (FLQ Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ANIXNEYTHKE αντοχή στην AMK (AMK Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ANIXNEYTHKE αντοχή στην KAN (KAN Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ANIXNEYTHKE αντοχή στην CAP (CAP Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ANIXNEYTHKE αντοχή στην ETH (ETH Resistance NOT DETECTED)</p>	<p>Υπάρχει ο στόχος MTB στο δείγμα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μεταλλάξεις που οδηγούν σε αντοχή στις FLQ, AMK, KAN, CAP και την ETH δεν ανιχνεύθηκαν. • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην INH έχουν ανιχνευθεί σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα γονίδια: <i>katG</i>, <i>fabG1</i> και διαγονιδιακή περιοχή <i>oxyR-ahpC</i> • SPC: Δ/Ι (NA) (δεν ισχύει). Δεν απαιτείται δείγμα SPC επειδή η ενίσχυση του MTB μπορεί να ανταγωνιστεί με αυτόν τον μάρτυρα. • Έλεγχος ανιχνευτή: ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS). Όλα τα αποτελέσματα ελέγχου του ανιχνευτή είναι επιτυχή.

Αποτέλεσμα	Ερμηνεία
<p>ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ MTB (MTB DETECTED) ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην INH (INH Resistance DETECTED) ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΗ αντοχή στην FLQ (FLQ Resistance INDETERMINATE) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην AMK (AMK Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην KAN (KAN Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην CAP (CAP Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην ETH (ETH Resistance NOT DETECTED)</p>	<p>Υπάρχει ο στόχος MTB στο δείγμα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μεταλλάξεις που οδηγούν σε αντοχή στις AMK, KAN, CAP και την ETH δεν ανιχνεύθηκαν. • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην INH έχουν ανιχνευθεί σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα γονίδια: <i>katG</i>, <i>fabG1</i> και διαγονιδιακή περιοχή <i>oxyR-ahpC</i> • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην FLQ δεν ήταν δυνατό να προσδιοριστούν λόγω της ανίχνευσης μόνο WT Tm από έναν ή περισσότερους ανιχνευτές και απουσίας Tm από έναν ή περισσότερους ανιχνευτές που στοχεύουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα γονίδια: <i>gyrA</i> ή <i>gyrB</i>. «H» απουσία Tm από έναν ή περισσότερους ανιχνευτές που στοχεύουν τα γονίδια <i>gyrA</i> και <i>gyrB</i>. • SPC: Δ/Ι (NA) (δεν ισχύει). Δεν απαιτείται δείγμα SPC επειδή η ενίσχυση του MTB μπορεί να ανταγωνιστεί με αυτόν τον μάρτυρα. • Έλεγχος ανιχνευτή: ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS). Όλα τα αποτελέσματα ελέγχου του ανιχνευτή είναι επιτυχή.
<p>ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ MTB (MTB DETECTED) ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ χαμηλή αντοχή στην INH (Low INH Resistance DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην FLQ (FLQ Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ αντοχή στην AMK (AMK Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ αντοχή στην KAN (KAN Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ αντοχή στην CAP (CAP Resistance NOT DETECTED) ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ αντοχή στην ETH (ETH Resistance DETECTED)</p>	<p>Υπάρχει ο στόχος MTB στο δείγμα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μεταλλάξεις που οδηγούν σε αντοχή στις FLQ, AMK, KAN και την CAP δεν ανιχνεύθηκαν. • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε χαμηλή αντοχή στην INH ανιχνεύθηκαν στην περιοχή υποκινητή <i>inhA</i> • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην ETH ανιχνεύθηκαν στην περιοχή υποκινητή <i>inhA</i> • SPC: Δ/Ι (NA) (δεν ισχύει). Δεν απαιτείται δείγμα SPC επειδή η ενίσχυση του MTB μπορεί να ανταγωνιστεί με αυτόν τον μάρτυρα. • Έλεγχος ανιχνευτή: ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS). Όλα τα αποτελέσματα ελέγχου του ανιχνευτή είναι επιτυχή.
<p>ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ MTB (MTB DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην INH (INH Resistance NOT DETECTED) ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ χαμηλή αντοχή στην FLQ (Low FLQ Resistance DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην AMK (AMK Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην KAN (KAN Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην CAP (CAP Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην ETH (ETH Resistance NOT DETECTED)</p>	<p>Υπάρχει ο στόχος MTB στο δείγμα, ανιχνεύτηκε χαμηλό επίπεδο αντοχής στην FLQ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μεταλλάξεις που οδηγούν σε αντοχή στις INH, AMK, KAN, CAP και την ETH δεν ανιχνεύθηκαν. • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε χαμηλή αντοχή στην FLQ έχουν ανιχνευθεί στα ακόλουθα γονίδια: <i>gyrA</i> • SPC: Δ/Ι (NA) (δεν ισχύει). Δεν απαιτείται δείγμα SPC επειδή η ενίσχυση του MTB μπορεί να ανταγωνιστεί με αυτόν τον μάρτυρα. • Έλεγχος ανιχνευτή: ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS). Όλα τα αποτελέσματα ελέγχου του ανιχνευτή είναι επιτυχή.

Αποτέλεσμα	Ερμηνεία
<p>ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ MTB (MTB DETECTED) ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην INH (INH Resistance DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην FLQ (FLQ Resistance NOT DETECTED) ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην AMK (AMK Resistance DETECTED) ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην KAN (KAN Resistance DETECTED) ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην CAP (CAP Resistance DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην ETH (ETH Resistance NOT DETECTED)</p>	<p>Υπάρχει ο στόχος MTB στο δείγμα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μεταλλάξεις που οδηγούν σε αντοχή στις FLQ και ETH δεν ανιχνεύθηκαν. • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην INH έχουν ανιχνευθεί σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα γονίδια: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-aphC</i> • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην AMK έχουν ανιχνευθεί σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα γονίδια: γονίδιο <i>rrs</i>, υποκινητής <i>eis</i> • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην KAN έχουν ανιχνευθεί σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα γονίδια: γονίδιο <i>rrs</i>, υποκινητής <i>eis</i> • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην CAP έχουν ανιχνευθεί στο ακόλουθο γονίδιο: γονίδιο <i>rrs</i> • SPC: Δ/Ι (NA) (δεν ισχύει). Δεν απαιτείται δείγμα SPC επειδή η ενίσχυση του MTB μπορεί να ανταγωνιστεί με αυτόν τον μάρτυρα. • Έλεγχος ανιχνευτή: ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS). Όλα τα αποτελέσματα ελέγχου του ανιχνευτή είναι επιτυχή.
<p>ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ MTB (MTB DETECTED) ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην INH (INH Resistance DETECTED) ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ χαμηλή αντοχή στην FLQ (Low FLQ Resistance DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην AMK (AMK Resistance NOT DETECTED) ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην KAN (KAN Resistance DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην CAP (CAP Resistance NOT DETECTED) ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ αντοχή στην ETH (ETH Resistance NOT DETECTED)</p>	<p>Υπάρχει ο στόχος MTB στο δείγμα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μεταλλάξεις που οδηγούν σε αντοχή στις AMK, CAP και την ETH δεν ανιχνεύθηκαν. • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην INH έχουν ανιχνευθεί σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα γονίδια: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, διαγονιδιακή περιοχή <i>oxyR-ahpC</i> και υποκινητής <i>inhA</i> • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε χαμηλή αντοχή στην FLQ έχουν ανιχνευθεί στο ακόλουθο γονίδιο: <i>gyrA</i> • Μεταλλάξεις που συμβάλλουν σε αντοχή στην KAN έχουν ανιχνευθεί στην περιοχή υποκινητή <i>eis</i> • SPC: Δ/Ι (NA) (δεν ισχύει). Δεν απαιτείται δείγμα SPC επειδή η ενίσχυση του MTB μπορεί να ανταγωνιστεί με αυτόν τον μάρτυρα. • Έλεγχος ανιχνευτή: ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS). Όλα τα αποτελέσματα ελέγχου του ανιχνευτή είναι επιτυχή.
<p>ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ MTB (MTB NOT DETECTED)</p>	<p>Δεν ανιχνεύτηκε ο στόχος MTB στο δείγμα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS). Ο SPC ικανοποίησε τα κριτήρια αποδοχής. • Έλεγχος ανιχνευτή: ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS). Όλα τα αποτελέσματα ελέγχου του ανιχνευτή είναι επιτυχή.
<p>ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID)</p>	<p>Η παρουσία ή η απουσία MTB δεν μπορεί να προσδιοριστεί. Ο SPC δεν ικανοποιεί τα κριτήρια αποδοχής, το δείγμα δεν υποβλήθηκε σε σωστή επεξεργασία ή η PCR αναστάλθηκε. Επαναλάβετε την εξέταση. Δείτε την ενότητα Ενότητα 16.2. Διαδικασία επανεξέτασης αυτού του εγγράφου.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID). Η παρουσία ή η απουσία DNA του MTB δεν μπορεί να προσδιοριστεί. • SPC: ΑΠΟΤΥΧΙΑ. (FAIL.) Το αποτέλεσμα του στόχου MTB είναι αρνητικό, και το κατώφλιο κύκλου (Ct) του SPC δεν βρίσκεται εντός του έγκυρου εύρους τιμών. • Έλεγχος ανιχνευτή: ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS). Όλα τα αποτελέσματα ελέγχου του ανιχνευτή είναι επιτυχή.

Αποτέλεσμα	Ερμηνεία
ΣΦΑΛΜΑ (ERROR)	<p>Η παρουσία ή η απουσία MTB δεν μπορεί να προσδιοριστεί. Επαναλάβετε την εξέταση. Δείτε την ενότητα Ενότητα 16.2. Διαδικασία επανεξέτασης αυτού του εγγράφου.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT) • SPC: ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT) • Έλεγχος ανιχνευτή: ΑΠΟΤΥΧΙΑ. (FAIL.) Όλα ή ένα από τα αποτελέσματα ελέγχου του ανιχνευτή είναι ανεπιτυχής. <p style="text-align: center;">Σημείωση</p> <p>Εάν ο έλεγχος του ανιχνευτή είναι επιτυχής, το σφάλμα μπορεί να προκαλείται από αστοχία συστατικού μέρους του συστήματος, σφάλμα χειριστή ή πρόβλημα με την ακεραιότητα της φύσιγγας.</p>
ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT)	<p>Η παρουσία ή η απουσία MTB δεν μπορεί να προσδιοριστεί. Επαναλάβετε την εξέταση. Δείτε την ενότητα Ενότητα 16.2. Διαδικασία επανεξέτασης αυτού του εγγράφου. Η ένδειξη ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT) υποδεικνύει ότι συλλέχθηκαν ανεπαρκή δεδομένα. Για παράδειγμα, ο χειριστής διέκοψε μια εξέταση που βρισκόταν σε εξέλιξη.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT) • SPC: ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT) • Έλεγχος ανιχνευτή: Δ/Ι (NA) (δεν ισχύει)

Σημείωση Οι ακόλουθες εικόνες παρέχουν αντιπροσωπευτικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της καρτέλας κορυφής τήξης που μπορεί να αναμένεται με την εξέταση Xpert MTB/XDR στην λεπτομερή προβολή χρήστη GeneXpert Dx. Δεν εμφανίζονται όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί αποτελεσμάτων.

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name MTB-XDR Version 3						
Test Result	MTB DETECTED: INH Resistance NOT DETECTED; FLQ Resistance NOT DETECTED; AMK Resistance NOT DETECTED; KAN Resistance NOT DETECTED; CAP Resistance NOT DETECTED; ETH Resistance NOT DETECTED					
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt	76.3	292.5				
katG-melt	73.8	107.0				
fabG1-melt	71.5	242.0				
ahpC-melt	68.7	41.3				
gyrA1-melt	76.2	73.9				
gyrA2-melt	70.4	75.8				
gyrA3-melt	71.0	129.8				
gyrB2-melt	69.5	77.8				
rrs-melt	75.0	188.7				
eis-melt	68.5	145.3				
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Εικόνα 8. ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ MTB, ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ αντοχή στις INH, FLQ, AMK, KAN, CAP και ETH

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name	MTB-XDR	Version	3			
Test Result	MTB DETECTED; INH Resistance DETECTED; FLQ Resistance DETECTED; AMK Resistance DETECTED; KAN Resistance DETECTED; CAP Resistance DETECTED; ETH Resistance DETECTED					
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt						
ahpC-melt						
gyrA1-melt	76.1	90.0				
gyrA2-melt	69.6	39.7				
gyrA3-melt						
gyrB2-melt						
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt	70.9	259.6				
katG-mut melt	68.4	214.0				
fabG1-mut melt	75.9	181.1				
ahpC-mut melt	66.2	68.2				
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt	76.0	125.0				
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt	66.0	103.2				
rrs-mut melt	71.0	125.7				
eis-mutA melt	71.4	163.9				
eis-mutB melt						

Εικόνα 9. ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ MTB, ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ αντοχή στις INH, FLQ, AMK, KAN, CAP και ETH

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name MTB-XDR Version 3						
Test Result	MTB DETECTED; INH Resistance DETECTED; FLQ Resistance NOT DETECTED; AMK Resistance NOT DETECTED; KAN Resistance NOT DETECTED; CAP Resistance NOT DETECTED; ETH Resistance NOT DETECTED					
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt	76.6	284.9				
katG-melt	74.0	105.2				
fabG1-melt						
ahpC-melt	69.0	35.4				
gyrA1-melt	76.6	65.2				
gyrA2-melt	70.4	64.9				
gyrA3-melt	71.4	92.2				
gyrB2-melt	69.7	84.7				
rrs-melt	75.3	146.8				
eis-melt	68.7	124.2				
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt	75.9	178.0				
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Εικόνα 10. ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ MTB, ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ ανοχή στην INH

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name	MTB-XDR	Version	4			
Test Result	MTB DETECTED; INH Resistance DETECTED; FLQ Resistance NOT DETECTED; AMK Resistance INDETERMINATE; KAN Resistance DETECTED; CAP Resistance INDETERMINATE; ETH Resistance DETECTED					

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt	71.5	254.6				
ahpC-melt	68.7	49.4				
gyrA1-melt	76.3	62.9				
gyrA2-melt	70.2	59.8				
gyrA3-melt	71.5	56.5				
gyrB2-melt	69.4	74.8				
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt	70.9	277.7				
katG-mut melt	68.2	157.7				
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt	62.6	46.5				

Εικόνα 11. ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ ΜΤΒ, ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ αντοχή στις INH και KAN, ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΗ AMK και CAP

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name MTB-XDR Version 3						
Test Result MTB DETECTED; INH Resistance DETECTED; Low FLQ Resistance DETECTED; AMK Resistance NOT DETECTED; KAN Resistance NOT DETECTED; CAP Resistance NOT DETECTED; ETH Resistance NOT DETECTED						
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt	76.5	313.1				
katG-melt						
fabG1-melt	71.7	211.5				
ahpC-melt	69.0	47.2				
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt	69.6	81.1				
rrs-melt	75.2	248.1				
eis-melt	68.8	158.2				
inhA-mut melt						
katG-mut melt	68.4	184.6				
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt	72.3	125.0				
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt	76.0	207.9				
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt	76.5	128.0				
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Εικόνα 12. ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ MTB, ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ ανοχή στην INH και χαμηλή ανοχή στην FLQ

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name	MTB-XDR	Version	3			
Test Result	MTB DETECTED; INH Resistance DETECTED; FLQ Resistance DETECTED; AMK Resistance DETECTED; KAN Resistance DETECTED; CAP Resistance NOT DETECTED; ETH Resistance NOT DETECTED					
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt	76.6	278.9				
katG-melt						
fabG1-melt	71.7	226.6				
ahpC-melt	69.0	42.9				
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt	69.8	68.7				
rrs-melt	75.3	198.7				
eis-melt						
inhA-mut melt						
katG-mut melt	68.5	204.1				
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt	72.9	88.0				
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt	69.1	113.4				
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt	71.6	183.4				
eis-mutB melt						

Εικόνα 13. ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ MTB, ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ ανοχή στις INH, FLQ, AMK και KAN

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name	MTB-XDR	Version	3			
Test Result	MTB NOT DETECTED					

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt						
ahpC-melt						
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt						
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Εικόνα 14. ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ MTB (MTB NOT DETECTED)

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name	MTB-XDR	Version	3			
Test Result	INVALID					
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt	76.8	102.1				
katG-melt						
fabG1-melt	71.7	53.1				
ahpC-melt	69.1	34.9				
gyrA1-melt	76.6	71.4				
gyrA2-melt						
gyrA3-melt	71.5	40.7				
gyrB2-melt	70.2	38.9				
rrs-melt						
eis-melt	68.6	109.4				
inhA-mut melt						
katG-mut melt	68.5	49.4				
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Εικόνα 15. ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID)

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name MTB-XDR Version 3						
Test Result	ERROR					
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt						
ahpC-melt						
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt						
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Εικόνα 16. ΣΦΑΛΜΑ (ERROR)

16 Επανεξετάσεις

16.1 Λόγοι για την επανάληψη της εξέτασης

Εάν παρουσιαστεί οποιοδήποτε από τα αποτελέσματα της εξέτασης που αναφέρονται παρακάτω, επαναλάβετε την εξέταση σύμφωνα με τις οδηγίες στην Ενότητα 16.2. Διαδικασία επανεξέτασης.

- Ένα αποτέλεσμα **ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID)** υποδεικνύει ότι ο SPC απέτυχε. Το δείγμα δεν υποβλήθηκε σε σωστή επεξεργασία ή η PCR ανεστάλη ή το δείγμα δεν συλλέχθηκε σωστά.
- Ένα αποτέλεσμα **ERROR (ΣΦΑΛΜΑ)** μπορεί να οφείλεται, μεταξύ άλλων, σε αποτυχία μάρτυρα ελέγχου ανιχνευτή ή υπέρβαση των μέγιστων ορίων πίεσης.
- Η ένδειξη **ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT)** υποδεικνύει ότι συλλέχθηκαν ανεπαρκή δεδομένα. Για παράδειγμα, ο χειριστής διέκοψε μια εξέταση που βρισκόταν σε εξέλιξη ή παρουσιάστηκε διακοπή τροφοδοσίας.
- Ένα **ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΟ (INDETERMINATE)** αποτέλεσμα υποδεικνύει ότι δεν μπορεί να συναχθεί με βεβαιότητα ύπαρξη αντοχής σε ένα συγκεκριμένο φάρμακο με βάση τον αλγόριθμο του προσδιορισμού (βλ. Ενότητα 17. Περιορισμοί για περισσότερες επεξηγήσεις). Επανεξέταση με διαφορετικό δείγμα μπορεί να οδηγήσει ή να μην οδηγήσει σε διαφορετικό αποτέλεσμα.

16.2 Διαδικασία επανεξέτασης

Για επανεξέταση, χρησιμοποιήστε νέα φύσιγγα (μην επαναχρησιμοποιήσετε τη φύσιγγα). Εάν έχετε υπολειπόμενα πτύελα (πρέπει να είναι $\geq 1,0$ ml) ή ανασυσταθέν ιζήμα (πρέπει να είναι $\geq 0,5$ ml), χρησιμοποιείτε πάντοτε νέο SR για την απολύμανση και την υγροποίηση των πτυέλων πριν από την εκτέλεση της εξέτασης. Ακολουθήστε τις οδηγίες επεξεργασίας δείγματος σύμφωνα με την Ενότητα 12.1. Διαδικασία για μη επεξεργασμένα πτύελα ή την Ενότητα 12.2. Διαδικασία για απολυμασμένα, συμπυκνωμένα ιζήματα πτυέλων.

Εάν υπάρχει διαθέσιμο επαρκές υπολειπόμενο δείγμα επεξεργασμένο με SR, το οποίο έχει αποθηκευτεί για όχι παραπάνω από 2,5 ώρες σε έως και 35 °C ή έχει αποθηκευτεί για όχι παραπάνω από 4 ώρες σε έως και 2-8 °C από την αρχική προσθήκη του SR στο δείγμα, το υπολειπόμενο επεξεργασμένο με SR δείγμα μπορεί να υποβληθεί σε επεξεργασία με τη χρήση νέας φύσιγγας. Κατά την επανεξέταση, χρησιμοποιείτε πάντα νέα φύσιγγα και ξεκινήστε την εξέταση εντός 30 λεπτών από την προσθήκη του επεξεργασμένου δείγματος στη φύσιγγα. Βλ. Ενότητα 12.3. Προετοιμασία της φύσιγγας.

17 Περιορισμοί

- Η απόδοση της εξέτασης Xpert επικυρώθηκε με χρήση των διαδικασιών που παρέχονται σε αυτό το ένθετο συσκευασίας. Τροποποιήσεις στη διαδικασία εξέτασης XDR θα πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με άλλα εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα που έχει στη διάθεσή του ο κλινικός ιατρός.
- Η απόδοση της εξέτασης Xpert εξαρτάται από την επάρκεια του χειριστή και την τήρηση των διαδικασιών της εξέτασης. Σφάλματα της διαδικασίας της εξέτασης μπορεί να προκαλέσουν ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Όλοι οι χειριστές της συσκευής θα πρέπει να έχουν την κατάλληλη εκπαίδευση στη συσκευή και την εξέταση.
- Ένας εκπαιδευμένος επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να ερμηνεύει τα αποτελέσματα της εξέτασης σε συνδυασμό με το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, τα κλινικά σημεία και συμπτώματα και τα αποτελέσματα άλλων διαγνωστικών εξετάσεων.
- Επειδή η ανίχνευση του DNA του συμπλέγματος MTB εξαρτάται από τον αριθμό των μικροοργανισμών που υπάρχουν στο δείγμα, η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της εξέτασης εξαρτάται από τη σωστή συλλογή, τον σωστό χειρισμό και τη σωστή φύλαξη των δειγμάτων. Μπορεί να προκληθούν εσφαλμένα αποτελέσματα εξετάσεων λόγω ακατάλληλης συλλογής, μη τήρησης της συνιστώμενης διαδικασίας συλλογής δείγματος, ακατάλληλου χειρισμού ή φύλαξης, τεχνικού σφάλματος, ανάμιξης δειγμάτων ή ανεπαρκούς συγκέντρωσης αρχικού υλικού. Είναι απαραίτητη η αυστηρή τήρηση των οδηγιών αυτού του ενθέτου για την αποτροπή εσφαλμένων αποτελεσμάτων.
- Τα αποτελέσματα των εξετάσεων ενδέχεται να επηρεαστούν από προηγούμενη ή τρέχουσα αντιβιοτική θεραπεία. Ως εκ τούτου, η θεραπευτική επιτυχία ή αποτυχία δεν μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας αυτήν την εξέταση, επειδή το DNA μπορεί να παραμένει μετά τη θεραπεία της φυματίωσης.
- Ένα θετικό αποτέλεσμα εξέτασης δεν υποδεικνύει απαραίτητα την παρουσία βιώσιμων μικροοργανισμών. Ωστόσο, πιθανολογείται η παρουσία DNA του συμπλέγματος MTB συμπεριλαμβανομένων μεταλλάξεων που σχετίζονται με αντοχή στις INH, FLQ, AMK, KAN, CAP και την ETH.
- Μεταλλάξεις ή πολυμορφισμοί σε περιοχές πρόσδεσης εκκινητή ή ανιχνευτή μπορεί να επηρεάσουν την ανίχνευση νέων ή άγνωστων στελεχών XDR-MTB, με αποτέλεσμα ψευδές αποτέλεσμα ευαισθησίας στο φάρμακο.
- Η εξέταση Xpert δεν παρέχει επιβεβαίωση για την ευαισθησία στις INH, FLQ, AMK, KAN, CAP και ETH, καθώς μπορεί να υπάρχουν μηχανισμοί αντοχής διαφορετικοί από αυτούς που ανιχνεύονται από αυτήν την εξέταση, οι οποίοι μπορεί να σχετίζονται με απουσία κλινικής ανταπόκρισης στη θεραπεία.
- Αιματολογικές εξετάσεις, εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF), γαστρική αναρρόφηση, κόπρανα, ιστός, ούρα δεν έχουν αξιολογηθεί για χρήση στην εξέταση Xpert.
- Αν και τα δείγματα επαγόμενων πτυέλων δεν συμπεριελήφθησαν στην αξιολόγηση της κλινικής απόδοσης της εξέτασης Xpert, εξετάστηκαν ισότονα ή υπέρτονα διαλύματα, βρογχοδιασταλτικά και εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά που χρησιμοποιούνται συνήθως στη συλλογή επαγόμενων πτυέλων και δεν παρεμβαίνουν στην εξέταση. Η επαγωγή με χρήση φυσιολογικού ορού μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή αριθμό των μικροοργανισμών που ανακτώνται και θα μπορούσε να επηρεάσει την ανίχνευση του *M. tuberculosis*.
- Συμπυκνωμένα ιζήματα πτυέλων που χρησιμοποιούνται στην αξιολόγηση απόδοσης της εξέτασης Xpert παρασκευάστηκαν ακολουθώντας τη μέθοδο NALC-NaOH που περιγράφεται στους Kent και Kubica¹¹. Η χρήση άλλων μεθόδων παρασκευής ιζημάτων μπορεί να μεταβάλλει την απόδοση της εξέτασης.
- Μια αρνητική εξέταση δεν αποκλείει τη δυνατότητα απομόνωσης του DNA συμπλέγματος MTB από το δείγμα πτυέλων. Η εξέταση Xpert μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με μυκοβακτηριακή καλλιέργεια για την αντιμετώπιση του κινδύνου ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων και για την ανάκτηση του μικροοργανισμού για περαιτέρω έλεγχο χαρακτηρισμού και ευαισθησίας.
- Δείγματα με αποτελέσματα **ANIXNEYTHKAN ίχνη MTB (MTB Trace DETECTED)** όταν εξετάστηκαν με το Xpert MTB/RIF Ultra αναμένεται να είναι κάτω από το όριο ανίχνευσης της εξέτασης MTB/XDR και δεν συνιστώνται για εξέταση με την εξέταση Xpert.

- Εκ κατασκευής, η εξέταση Xpert δεν κάνει διάκριση μεταξύ των ειδών του συμπλέγματος MTB (δηλ., *MTB*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. rippipedi*, *M. mungi* και *M. orygis*). Επιπλέον, πρέπει επίσης να πραγματοποιηθεί καλλιέργεια για να προσδιοριστεί εάν υπάρχει στέλεχος NTM εκτός από το σύμπλεγμα MTB.
- Χαμηλότερη ευαισθησία έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία σε παιδιατρικούς ασθενείς λόγω της διάχυτης φύσης της λοίμωξης MTB στους πνεύμονες αυτής της ομάδας ασθενών και των δυσκολιών που προέκυψαν στην απόκτηση επαρκών δειγμάτων^{16,17}.
- Μικτές λοιμώξεις με MTB και *M. marinum* μπορεί να δώσουν **ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ (INDETERMINATE)** αποτελέσματα για FLQ στα >10⁴ CFU/ml *M. marinum* παρουσία ≤408 CFU/ml MTB.
- Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι εκκινητές και ανιχνευτές *rrs* μπορεί να παρουσιάσουν διασταυρούμενη αντίδραση με μικρόβια του περιβάλλοντος ή τη μικροχλωρίδα πτυέλων που μπορεί να οδηγήσουν σε **ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ (INDETERMINATE)** αποτελέσματα για AMK, KAN και CAP.
- Η εξέταση Xpert προσδιορίζει την αντοχή στην ETH που σχετίζεται μόνο με τις μεταλλάξεις στην περιοχή υποκινητή *inhA*. Η απουσία μεταλλάξεων στην περιοχή υποκινητή *inhA* δεν αποκλείει αντοχή στην ETH. Μεταλλάξεις που παρέχουν αντοχή στην ETH αναφέρονται ότι υπάρχουν σε γονιδιωματικές περιοχές που δεν στοχεύονται από την εξέταση Xpert.¹⁵
- Ο συσχετισμός μεταλλάξεων στα γονίδια *oxyR-ahpC* και *gyrB* με αντοχή στην INH και στην FLQ αντίστοιχα, δεν έχει ακόμη αποδειχθεί οριστικά. Ωστόσο, δημοσιευμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι αυτές οι μεταλλάξεις συναντώνται σε στελέχη με αντοχή στην INH και την FLQ.^{18,19}
- Η παρουσία ελλείψεων ή σπάνιων μεταλλάξεων εντός των γονιδίων-στόχων μπορεί να οδηγήσει σε **ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ (INDETERMINATE)** αποτελέσματα για συγκεκριμένο φάρμακο.
- Στην περίπτωση δειγμάτων με μικτό πληθυσμό τόσο ευαίσθητων όσο και ανθεκτικών στελεχών, πιθανώς η εξέταση Xpert να μην ανιχνεύσει τη μετάλλαξη, εάν ο ανθεκτικός πληθυσμός υπάρχει σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα για την εξέταση.
- Σε δείγματα με πολύ χαμηλό βακτηριακό φορτίο ή μείγμα τόσο ευαίσθητων όσο και ανθεκτικών στελεχών, η εξέταση Xpert μπορεί να μην κάνει αξιόπιστη διάκριση μεταξύ χαμηλής και υψηλής αντοχής στην FLQ.

18 Κλινική απόδοση

Πραγματοποιήθηκαν δύο κλινικές μελέτες. Η κλινική απόδοση της εξέτασης Xpert εκτιμήθηκε με αναδρομικά συλλεχθέντα κατεψυγμένα αρχειοθετημένα μη επεξεργασμένα πτύελα και δείγματα συμπυκνωμένων ιζημάτων πτυέλων στην Κλινική Μελέτη 1 και με προοπτικά δείγματα πτυέλων και καλλιέργεια MGIT στην Κλινική Μελέτη 2.

18.1 Δείγματα πτυέλων

Διεξήχθη τυφλή κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της απόδοσης της εξέτασης Xpert σε σχέση με μικροβιολογικές και μοριακές μεθόδους αναφοράς, δηλ. φαινοτυπική εξέταση ευαισθησίας φαρμάκου (pDST) και προσδιορισμός αλληλούχισης αντίστοιχα, για την ανίχνευση αντοχής στα φάρμακα σε INH, ETH, FLQ και SLID (AMK, KAN και CAP). Επιπλέον, η κλινική απόδοση της εξέτασης Xpert συγκρίθηκε με τον προσδιορισμό Xpert MTB/RIF ή τον προσδιορισμό Xpert MTB/RIF ή το Xpert MTB/RIF Ultra για την ανίχνευση του MTB. Δύο κέντρα με γνωστό υψηλό επιπολασμό για MDR και XDR TB παρέχον κατεψυγμένα αρχειοθετημένα μη επεξεργασμένα πτύελα ή δείγματα συμπυκνωμένων ιζημάτων πτυέλων που είναι γνωστό ότι είναι θετικά ή αρνητικά από καλλιέργεια MTB

Ο Πίνακας 5 παραθέτει την ευαισθησία και την ειδικότητα της εξέτασης Xpert σε σχέση με την pDST για αντοχή στα φάρμακα. Η ευαισθησία ήταν >90% για INH, FLQ και AMK, >85% για KAN και CAP και >64% για ETH. Η ειδικότητα ήταν >98% για όλα τα φάρμακα.

Πίνακας 5. Xpert έναντι pDST για αντοχή στα φάρμακα (Αναδρομικά δείγματα)

Φάρμακα	N	AΘ	ΨΑ	ΑΑ	ΨΘ	Ευαισθησία (%)	95%CI	Ειδικότητα (%)	95% CI
INH	478	244	23	209	2	91,4	87,4 – 94,2	99,1	96,6 – 99,7
FLQ	417	148	11	254	4	93,1	88,0 – 96,1	98,5	96,1 – 99,4
AMK	405	79	7	317	2	91,9	84,1 – 96,0	99,4	97,7 – 99,8
KAN	343	58	8	276	1	87,9	77,9 – 93,7	99,6	98,0 – 99,9
CAP	167	21	4	142	0	84,0	65,3 – 93,6	100,0	97,4 – 100,0

Φάρμακα	N	AΘ	ΨΑ	ΑΑ	ΨΘ	Ευαισθησία (%)	95%CI	Ειδικότητα (%)	95% CI
ETH	230	75	41	112	2	64,7 ^a	55,6 – 72,8	98,3	93,8 – 99,5

^a Η αναφορά της αντοχής ETH βασίζεται μόνο στην ανίχνευση μεταλλάξεων στον υποκινητή inhA, με αποτέλεσμα χαμηλότερη ευαισθησία.

Ο Πίνακας 6 παραθέτει την ευαισθησία και την ειδικότητα της εξέτασης Xpert σε σχέση με την αλληλούχιση για αντοχή στα φάρμακα. Η ευαισθησία ήταν >93% για την FLQ και μεγαλύτερη από 96% για τις INH, AMK, KAN, CAP και ETH. Η ειδικότητα ήταν 100,0% για όλα τα φάρμακα που αναφέρονται στον πίνακα εκτός της INH που ήταν 98,7%.

Πίνακας 6. Xpert έναντι αλληλούχισης για αντοχή στα φάρμακα (Αναδρομικά δείγματα)

Φάρμακα	N	AΘ	ΨΑ	ΑΑ	ΨΘ	Ευαισθησία (%)	95%CI	Ειδικότητα (%)	95% CI
INH	471	241	3	224	3	98,8	96,5 - 99,6	98,7	96,2 - 99,5
FLQ	469	152	11	306	0	93,3	88,3 – 96,2	100,0	98,8 – 100,0
AMK	463	81	3	379	0	96,4	90,0 – 98,8	100,0	99,0 – 100,0
KAN	463	88	3	372	0	96,7	90,8 – 98,9	100,0	99,0 – 100,0
CAP	463	78	3	382	0	96,3	89,7 – 98,7	100,0	99,0 – 100,0
ETH	473	104	3	366	0	97,2	92,1 – 99,0	100,0	99,0 – 100,0

Ο Πίνακας 7 δείχνει ότι η θετική ποσοστιαία συμφωνία (PPA) και η αρνητική ποσοστιαία συμφωνία (NPA) της εξέτασης Xpert σε σχέση με τον προσδιορισμό Xpert MTB/RIF για ανίχνευση του MTB είναι 98,9% και 93,8%, αντίστοιχα.

Πίνακας 7. Xpert έναντι προσδιορισμού Xpert MTB/RIF για ανίχνευση MTB

		Xpert MTB/RIF Προσδιορισμός		
		Ανιχνεύθηκε MTB (MTB Detected)	Δεν ανιχνεύθηκε MTB (MTB Not Detected)	Σύνολο
Xpert	Ανιχνεύθηκε MTB (MTB Detected)	273	2 ^a	275
	Δεν ανιχνεύθηκε MTB (MTB Not Detected)	3 ^b	30	33
	Σύνολο	276	32	308
		PPA	98,9% (95%CI: 96,9-99,6)	
		NPA	93,8% (95%CI: 79,9-98,3)	

^a Ασθενείς που είχαν παρατεταμένη θεραπεία με TB κατά τον χρόνο της συλλογής δειγμάτων.

^b Τα δείγματα ανιχνεύθηκαν σε χαμηλότερο επίπεδο από το όριο ανίχνευσης της εξέτασης Xpert.

Ο Πίνακας 8 δείχνει ότι η PPA και η NPA της εξέτασης Xpert σε σύγκριση με το Xpert MTB/RIF Ultra για ανίχνευση του MTB είναι 99,5% και 100,0%, αντίστοιχα.

Πίνακας 8. Xpert έναντι Xpert MTB/RIF Ultra για ανίχνευση MTB

		Xpert MTB/RIF Ultra		
		Ανιχνεύθηκε MTB (MTB Detected)	Δεν ανιχνεύθηκε MTB (MTB Not Detected)	Σύνολο
Xpert	Ανιχνεύθηκε MTB (MTB Detected)	207	0	207
	Δεν ανιχνεύθηκε MTB (MTB Not Detected)	1 ^a	14	15
	Σύνολο	208	14	222
		PPA	99,5% (95%CI: 97,3-99,9)	
		NPA	100,0% (95%CI: 78,5-100,0)	

^a Το αποτέλεσμα Xpert MTB/RIF Ultra ήταν **Ανιχνεύτηκαν ίχνη MTB (MTB Trace Detected)**.

Από τους 531 κύκλους αναλύσεων της εξέτασης Xpert που πραγματοποιήθηκαν σε συνδυασμό με αυτήν τη μελέτη, οι 15 έδωσαν απροσδιόριστα (**ΣΦΑΛΜΑ (ERROR), ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID) Ή ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT)**) αποτελέσματα κατά την πρώτη προσπάθεια. Κατά την επανεξέταση αυτών των 15 δειγμάτων ένα αποτέλεσμα παρέμεινε απροσδιόριστο. Το ποσοστό απροσδιόριστων δειγμάτων στην αρχική εξέταση ήταν 2,8% (15/531) και το ποσοστό απροσδιόριστων δειγμάτων στην τελική εξέταση ήταν 0,2% (1/531).

Διεξήχθη πολυκεντρική κλινική μελέτη (Κλινική Μελέτη 2) για την αξιολόγηση της απόδοσης της εξέτασης Xpert σε σχέση με το rDST και αλληλούχιση για την ανίχνευση αντοχής σε INH, ETH, FLQ και SLID (AMK, KAN και CAP) σε δείγματα πτυέλων. Εγγράφηκαν προοπτικά συλλεγμένα δείγματα πτυέλων από τέσσερα κέντρα με γνωστό υψηλό επιπολασμό της MDR TB. Μη επεξεργασμένα δείγματα πτυέλων και απομονωμένα δείγματα καλλιέργειας MGIT που ήταν γνωστό ότι ήταν θετικά με καλλιέργεια MTB αναλύθηκαν για αντοχή στο φάρμακο.

Ο Πίνακας 9 παραθέτει την ευαισθησία και την ειδικότητα της εξέτασης Xpert σε σχέση με την rDST για αντοχή σε όλα τα φάρμακα σε δείγματα πτυέλων. Η ευαισθησία ήταν >90% για INH, FLQ και KAN, >85% AMK, >70% για CAP, και >50% για ETH. Η ειδικότητα ήταν ≥ 92% για όλα τα φάρμακα.

Πίνακας 9. Xpert έναντι rDST για αντοχή σε φάρμακα (Προοπτικά δείγματα)

Φάρμακα	N	AΘ	ΨΑ	AA	ΨΘ	Ευαισθησία (%)	95% CI	Ειδικότητα (%)	95% CI
INH	587	452	24	106	5	95,0	92,6-96,6	95,5	89,9-98,1
FLQ	583	203	13	347	20	94,0	90,0-96,4	94,6 ^a	91,7-96,4
AMK	571	54	9	500	8	85,7	75,0-92,3	98,4	96,9-99,2
KAN	573	155	14	372	32	91,7	86,6-95,0	92,1 ^b	89,0-94,3
CAP	573	50	17	503	3	74,6	63,1-83,5	99,4	98,3-99,8
ETH	588	169	148	258	13	53,3 ^c	47,8-58,7	95,2	92,0-97,2

^a Αρκετά δείγματα με μεταλλάξεις A90V/S91P/D94A στο γονίδιο *gyrA* ανιχνεύτηκαν ως ευαίσθητα με rDST και ανθεκτικά με την εξέταση, με αποτέλεσμα χαμηλότερη ειδικότητα.

^b Ανιχνεύτηκαν διάφορα δείγματα με μεταλλάξεις στον υποκινητή *eis* και γονίδιο αγρίου τύπου *rrs* ως ευαίσθητα με rDST και ανθεκτικά με την εξέταση, με αποτέλεσμα χαμηλότερη ειδικότητα.

^c Η αναφορά της αντοχής ETH βασίζεται μόνο στην ανίχνευση μεταλλάξεων στον υποκινητή *inhA*, με αποτέλεσμα χαμηλότερη ευαισθησία.

Ο Πίνακας 10 παραθέτει την ευαισθησία και την ειδικότητα της εξέτασης Xpert σε σχέση με την αλληλούχιση για αντοχή σε όλα τα φάρμακα σε δείγματα πτυέλων. Η ευαισθησία ήταν >90% για INH, FLQ και KAN (στρογγυλοποιήθηκε από 89,5%), >70% AMK, >65% για CAP, και >95% για ETH. Η ειδικότητα ήταν ≥ 98% για όλα τα φάρμακα.

Πίνακας 10. Xpert έναντι αλληλούχισης για αντοχή σε φάρμακα (Προοπτικά δείγματα)

Φάρμακα	N	ΑΘ	ΨΑ	ΑΑ	ΨΘ	Ευαισθησία (%)	95% CI	Ειδικότητα (%)	95% CI
INH	515	411	17	85	2	96,0	93,7-97,5	97,7	92-99,4
FLQ	513	201	6	303	3	97,1	93,8-98,7	99,0	97,2-99,7
AMK	501	50	18	430	3	73,5	62-82,5	99,3	98-99,8
KAN	503	170	20	308	5	89,5	84,3-93,1	98,4	96,3-99,3
CAP	504	45	23	435	1	66,2	54,3-76,3	99,8	98,7-100
ETH	517	160	6	347	4	96,4	92,3-98,3	98,9	97,1-99,6

18.2 Δείγματα MGIT

Η πολυκεντρική κλινική μελέτη (Κλινική Μελέτη 2) διεξήχθη για να αξιολογήσει επίσης την απόδοση της εξέτασης Xpert σε σχέση με το rDST και την αλληλούχιση για την ανίχνευση αντοχής σε INH, ETH, FLQ και SLID (AMK, KAN και CAP) σε δείγματα θετικά για MTB. Εγγράφηκαν προοπτικά συλλεγμένα δείγματα πτυέλων από τέσσερα κέντρα με γνωστό υψηλό επιπολασμό της MDR TB. Μη επεξεργασμένα δείγματα πτυέλων και απομονωμένα δείγματα καλλιέργειας MGIT από κάθε ασθενή εξετάστηκαν με το Xpert. Μετά την άμεση εξέταση με το Xpert, απολυμασμένα και συμπυκνωμένα δείγματα πτυέλων ενοφθαλμίστηκαν σε υλικό καλλιέργειας MGIT και επωάστηκαν για θετική ανάπτυξη MTB. Τα θετικά για MGIT απομονωμένα στελέχη καλλιεργείων εξετάστηκαν με τη χρήση της εξέτασης Xpert. Τα απομονωμένα στελέχη καλλιεργείων MGIT αποθηκεύτηκαν στους 2–8°C πριν από την εξέταση και η πλειονότητα των δειγμάτων (96,9%) εξετάστηκαν εντός 2 μηνών μετά τη θετικοποίηση της καλλιέργειας MGIT.

Ο Πίνακας 11 παραθέτει την ευαισθησία και την ειδικότητα της εξέτασης Xpert σε σχέση με την rDST για αντοχή σε όλα τα φάρμακα. Η ευαισθησία ήταν >90% για INH, FLQ και KAN, >85% για AMK, >75% για CAP, και 55% για ETH. Η ειδικότητα ήταν ≥ 92% για όλα τα φάρμακα.

Πίνακας 11. Xpert έναντι rDST για αντοχή στα φάρμακα (Καλλιέργεια θετική για MGIT)

Φάρμακα	N	ΑΘ	ΨΑ	ΑΑ	ΨΘ	Ευαισθησία (%)	95% CI	Ειδικότητα (%)	95% CI
INH	596	459	23	109	5	95,2	92,9-96,8	95,6	90,1-98,1
FLQ	594	208	12	356	18	94,5	90,7-96,9	95,2	92,5-96,9
AMK	593	57	8	520	8	87,7	77,5-93,6	98,5	97,0-99,2
KAN	594	163	11	388	32	93,7	89,0-96,4	92,4 ^a	89,4-94,6
CAP	595	52	17	524	2	75,4	64,0–84,0	99,6	98,6-99,9
ETH	597	177	145	258	17	55,0	49,5-60,3	93,8	90,3-96,1

^a Ανιχνεύτηκαν διάφορα δείγματα με μεταλλάξεις στον υποκινητή εις και γονίδιο αγρίου τύπου rrs ως ευαίσθητα με rDST και ανθεκτικά με την εξέταση, με αποτέλεσμα χαμηλότερη ειδικότητα.

Ο Πίνακας 12 παραθέτει την ευαισθησία και την ειδικότητα της εξέτασης Xpert σε σχέση με την αλληλούχιση για αντοχή στα φάρμακα. Η ευαισθησία ήταν >96% για INH, FLQ και ETH, >85% για KAN, >70% για AMK και >62% για CAP. Η ειδικότητα ήταν ≥ 97% για όλα τα φάρμακα.

Πίνακας 12. Xpert έναντι αλληλούχισης για αντοχή στα φάρμακα (Καλλιέργεια θετική για MGIT)

Φάρμακα	N	AΘ	ΨΑ	ΑΑ	ΨΘ	Ευαισθησία (%)	95% CI	Ειδικότητα (%)	95% CI
INH	522	418	15	88	1	96,5	94,4-97,9	98,9	93,9-99,8
FLQ	521	205	5	309	2	97,6	94,5-99,0	99,4	97,7-99,8
AMK	520	52	20	446	2	72,2	61,0-81,2	99,6	98,4-99,9
KAN	520	177	20	319	4	89,8	84,8-93,3	98,8	96,9-99,5
CAP	522	45	27	450	0	62,5	51,0-72,8	100,0	99,2-100,0
ETH	523	167	4	344	8	97,7	94,1-99,1	97,7	95,6-98,8

Από τους 1211 κύκλους αναλύσεων της εξέτασης Xpert που πραγματοποιήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη (606 σε δείγματα πτυέλων, 605 σε δείγματα MGIT), 35 έδωσαν ποσοστό απροσδιόριστων αποτελεσμάτων στην αρχική εξέταση. Κατά την επανεξέταση αυτών των 35 δειγμάτων, δύο παρέμειναν απροσδιόριστα. Το απροσδιόριστο ποσοστό στην αρχική εξέταση ήταν 2,9% (35/1211) και το απροσδιόριστο ποσοστό στην τελική εξέταση ήταν 0,2% (2/1211).

19 Αναλυτική απόδοση

19.1 Αναλυτική ευαισθησία (Όριο ανίχνευσης)

Διεξήχθησαν μελέτες για τον προσδιορισμό του αναλυτικού ορίου ανίχνευσης (LoD) της εξέτασης Xpert με δύο παρτίδες αντιδραστηρίων σε τρεις ημέρες εξέτασης. Ένα θετικό αποτέλεσμα MTB βασίζεται στην ανίχνευση του στόχου *inhA* ενός αντιγράφου. Το υψηλότερο LoD που παρατηρήθηκε ανά στέλεχος και ανά παρτίδα, όπως προσδιορίστηκε από ανάλυση probit, επιλέχθηκε για επαλήθευση. Η επαλήθευση της εκτιμώμενης αξίωσης LoD πραγματοποιήθηκε σε μία παρτίδα αντιδραστηρίων για τουλάχιστον τρεις ημέρες εξέτασης. Το LoD καθορίστηκε με τη χρήση αντιπροσωπευτικού μέλους της *MTBC*, το *Mycobacterium bovis BCG* (*Bacille Calmette-Guerin*) ενοφθαλμισμένου σε αρνητικά για MTB, μη επεξεργασμένα πτύελα και σε αρνητικό για MTB, συμπυκνωμένο ίζημα πτυέλων.

Το LoD είναι η χαμηλότερη συγκέντρωση που αναφέρθηκε σε CFU/ml που μπορεί να διακριθεί αναπαραγωγίμα από αρνητικά δείγματα με ποσοστό εμπιστοσύνης $\geq 95\%$. Είκοσι (20) επαναληπτικά δείγματα αξιολογήθηκαν σε πέντε έως οκτώ συγκεντρώσεις με δύο διαφορετικές παρτίδες αντιδραστηρίων σε διάστημα 3 ημερών και το LoD προσδιορίστηκε με τη χρήση ανάλυσης Probit.

Το υψηλότερο LoD που παρατηρήθηκε για κάθε τύπο δείγματος και ανά παρτίδα, όπως προσδιορίστηκε με τη χρήση ανάλυσης Probit, επιλέχθηκε για επαλήθευση. Η επαλήθευση της εκτιμώμενης αξίωσης LoD πραγματοποιήθηκε σε μία παρτίδα αντιδραστηρίων για τουλάχιστον τρεις ημέρες εξέτασης με αξίωση που βασίζεται σε τουλάχιστον 19 από 20 θετικά επαναληπτικά δείγματα. Οι εκτιμώμενες τιμές του σημείου LoD σε CFU/ml παρέχονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13. Αναλυτική ευαισθησία (Όριο ανίχνευσης)

Τύπος παρασκευάσματος	Εκτιμώμενη τιμή σημείου LoD, CFU/ml
Μη επεξεργασμένα πτύελα	136
Ϊζημα	86

19.2 Αναλυτική ειδικότητα (έλλειψη παρεμπόδισης)

Η αναλυτική ειδικότητα της εξέτασης Xpert αξιολογήθηκε με την εξέταση μιας ομάδας 57 μικροοργανισμών που αποτελούνταν από 21 βακτήρια, 1 μύκητα, 7 ιούς και 28 μη φυματιώδη μυκοβακτήρια (NTM) που αντιπροσωπεύουν κοινά παθογόνα του αναπνευστικού ή εκείνα που ενδεχομένως συναντώνται στην αναπνευστική οδό ή/και στην στοματοφαρυγγική χλωρίδα. Εξετάστηκαν τρία επαναληπτικά δείγματα όλων των στελεχών βακτηρίων και ζυμομυκήτων σε συγκεντρώσεις $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml. Εξετάστηκαν όλοι οι ιοί σε $\geq 1 \times 10^5$ (μολυσματική δόση καλλιέργειας ιστού) TCID₅₀/ml. Το DNA ή το RNA εξετάστηκαν για 2 βακτηριακά στέλεχη και 1 μυκητιακό στέλεχος σε συγκεντρώσεις $\geq 10^6$ αντίγραφα/ml, καθώς δεν ήταν διαθέσιμοι ολόκληροι μικροοργανισμοί ή δεν ήταν δυνατή η πρόσβαση λόγω περιορισμών βιοασφάλειας. Εξετάστηκαν τρία επαναληπτικά δείγματα όλων των ιών σε συγκεντρώσεις $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. Η αναλυτική ειδικότητα

ήταν 100%. Οι μικροοργανισμοί που εξετάστηκαν αναφέρονται στους Πίνακες 1, Πίνακας 2 και Πίνακας 3. Κανένας από τους εξεταζόμενους μικροοργανισμούς δεν παρουσίασε διασταυρούμενη αντίδραση με τον ανιχνευτή ανίχνευσης MTB να παράγει αποτέλεσμα **ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ MTB (MTB NOT DETECTED)** για όλους τους μικροοργανισμούς και για όλα τα επαναληπτικά δείγματα που εξετάστηκαν. Οι πίνακες που ακολουθούν απαριθμούν τους μικροοργανισμούς που εξετάστηκαν για τον προσδιορισμό της αναλυτικής ειδικότητας. Ο *Aspergillus fumigatus* εξετάστηκε αναλυτικά και δεν έδειξε παρεμβολές ή διασταυρούμενη αντιδραστικότητα. Δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με οποιοδήποτε άλλο είδος μυκήτων από την ανάλυση *in silico*.

Πίνακας 14. Αναλυτική ειδικότητα του Xpert (Βακτήρια/Μύκητες)

Μικροοργανισμός
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Chlamydomydia pneumoniae</i> ^a
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>

^a Γονιδιωματικό DNA

Πίνακας 15. Αναλυτική ειδικότητα του Xpert (Ιοί)

Μικροοργανισμός
Κορονοϊός 229E
Ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός (hMPV) 16 Type A1
Ιός παραγρίπης τύπου 1
Ιός παραγρίπης τύπου 2

Μικροοργανισμός
Ιός παραγρίπης τύπου 3
Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός
Rhinovirus 1A

Πίνακας 16. Αναλυτική ειδικότητα του Xpert (NTM)

Μικροοργανισμός
<i>Mycobacterium asiaticum</i>
<i>Mycobacterium avium</i> NJH
<i>Mycobacterium celatum</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>Fortuitum</i>
<i>Mycobacterium gastri</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i> (3 στελέχη. Βλ. Πίνακας 20.)
<i>Mycobacterium genavense</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>
<i>Mycobacterium malmoense</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>

19.3 Αναλυτική αντιδραστικότητα (Συμπερίληψη)

Η αναλυτική αντιδραστικότητα (συμπερίληψη) της εξέτασης Xpert αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας φυλογενετικά διαφορετική ομάδα που αποτελείται από ευαίσθητα και ανθεκτικά στα φάρμακα στελέχη MTB για την αξιολόγηση της ακρίβειας των αποτελεσμάτων ευαισθησίας του φαρμάκου της εξέτασης. Η ομάδα των είκοσι δύο (22) στελεχών του συμπλέγματος MTB (MTBC) περιλάμβανε οκτώ (8) ευαίσθητα σε φάρμακα στελέχη με γονίδια-στόχους αγρίου τύπου (Πίνακας 17) και δεκατέσσερα (14) καλά χαρακτηρισμένα, ανθεκτικά στα φάρμακα στελέχη (Πίνακας 18). Όλα τα

στελέχη εξετάστηκαν εις τριπλούν σε συγκεντρώσεις 3 X LoD ή κοντά σε αυτήν του υποκινητή-στόχου *inhA*. Ο αριθμός αντιγράφου που εξετάστηκε για προϊόντα λύσης γονιδιωματικού DNA βασίστηκε σε προσδιορισμό δέσμευσης φθορίζουσας χρωστικής ειδικής για δίκλωνο DNA (dsDNA).

Τα ευαίσθητα στα φάρμακα στελέχη εξετάστηκαν και περιλαμβάνουν πέντε στελέχη του MTB (AR2, GD139, AH1, HR36, H37Rv) και τρία μυκοβακτηριακά είδη του συμπλέγματος MTB (*M. bovis*, *M. canetti* και *M. microti*). Τα στελέχη του MTB επιλέχθηκαν ώστε να αντιπροσωπεύουν ευρέως το εύρος της γενετικής ποικιλομορφίας και περιλαμβάνουν ένα αντιπροσωπευτικό από καθεμία από τις κύριες φυλογενετικές κυτταρικές σειρές που βασίζονται σε ομάδες συστάδων SNP (SCG)²⁰.

Τα 14 ανθεκτικά στα φάρμακα στελέχη του MTB εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας ρυθμιστικά διαλύματα λύσης γονιδιωματικού DNA από καλά χαρακτηρισμένα δείγματα που περιέχουν 16 κλινικά σημαντικές κανονικές μεταλλάξεις με τουλάχιστον μία από τις οκτώ περιοχές που στοχεύονται από την εξέταση. Αυτές οι μεταλλάξεις συναντώνται συνήθως σε πολυανθεκτικά στα φάρμακα ή σε εξαιρετικά ανθεκτικά στα φάρμακα στελέχη του MTB παγκοσμίως, με εξαίρεση μια μετάλλαξη στο γονίδιο *gyrB*.

Ο Πίνακας 17 συνοψίζει τα αποτελέσματα με ευαίσθητα στα φάρμακα στελέχη παρουσιάζοντας έναν αριθμό σωστών αποτελεσμάτων για κάθε μία από τις μεμονωμένες αναλυόμενες ουσίες στην εξέταση. Όλα τα μέλη της ομάδας έδωσαν ως αποτέλεσμα **ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ MTB. ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ ΑΝΤΟΧΗ (MTB DETECTED; RESISTANCE NOT DETECTED)**. Η εξέταση Xpert ταυτοποίησε σωστά όλα τα επαναληπτικά δείγματα των στελεχών που εξετάστηκαν κοντά στο όριο ανίχνευσης με αποτελέσματα αγρίου τύπου για όλους τους ανιχνευτές εκτός από το *oxyR-ahpC*. Επειδή ο στόχος *oxyR-ahpC* έχει υψηλότερο LoD από τους άλλους στόχους στην εξέταση, ορισμένα επαναληπτικά δείγματα που εξετάστηκαν δεν έδωσαν αποτελέσματα Tm.

Τα αποτελέσματα στον Πίνακα 18 δείχνουν ότι ο προσδιορισμός ταυτοποίησε επίσης σωστά αναμενόμενες μεταλλάξεις αντοχής και στα 14 ανθεκτικά στην ισονιαζίδη στελέχη με μεταλλάξεις στον υποκινητή *inhA*, το *katG* και στη διαγονιδιακή περιοχή *oxyR-ahpC*, αντοχή στα SLID με μεταλλάξεις στη διαγονιδιακή περιοχή *rrs* και *eis* και αντοχή στην FLQ με μεταλλάξεις στο *gyrA*.

Πίνακας 17. Αναλυτική αντιδραστικότητα (συμπερίληψη) για ευαίσθητα στα φάρμακα στελέχη

Δείγμα	Κυτταρική σειρά στελέχους	<i>inhA</i>	<i>katG</i>	<i>fabG1</i>	<i>oxyR-ahpC</i> ^a	<i>gyrA1</i>	<i>gyrA2</i>	<i>gyrA3</i>	<i>gyrB2</i>	<i>rrs</i>	<i>eis</i>
(<i>M.bovis</i> BCG)	Δεν έχει εκχωρηθεί	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΑΠΟΤΥΧΙΑ (FAIL)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
<i>M.bovis</i>	Δεν έχει εκχωρηθεί	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΑΠΟΤΥΧΙΑ (FAIL)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
MTB (AR2)	2	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
MTB (GD139)	3	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
MTB (AH1)	4	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
MTB (HR36)	5	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
MTB (HR37Rv)	4	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΑΠΟΤΥΧΙΑ (FAIL)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
<i>M.canetti</i>	Δεν έχει εκχωρηθεί	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΑΠΟΤΥΧΙΑ (FAIL)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
<i>M.microti</i>	Δεν έχει εκχωρηθεί	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)

^a Το LoD για *oxyR-ahpC* είναι υψηλότερο από αυτό του *inhA* που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της θετικότητας σε MTB. Η ένδειξη «ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)» υποδεικνύει ότι όλα τα επαναληπτικά δείγματα που εξετάστηκαν παρήγαγαν τον αναμενόμενο άγριο τύπο Tm. Η ένδειξη «ΑΠΟΤΥΧΙΑ (FAIL)» υποδεικνύει ότι τουλάχιστον ένα ή περισσότερα επαναληπτικά δείγματα δεν παρήγαγαν τιμές Tm.

Πίνακας 18. Αναλυτική αντιδραστικότητα (συμπερίληψη) για ευαίσθητα στα φάρμακα στελέχη (αρ. θετικών αποτελεσμάτων/σύνολο εξεταζόμενων)

Αναγν. στελέχους	Γονίδιο	Αναμενόμενη μετάλλαξη	Ανιχνεύθηκε MTB (MTB Detected)	Ανιχνεύθηκε Tm ανιχνευτή μεταλλάγματος (αρ. θετικών/ εξεταζόμενων)	Σωστές δηλώσεις ANIXNEYΘΗΚΕ ANTOXH (RESISTANCE DETECTED) (αρ. θετικών/ εξεταζόμενων)
Κλινικό	gyrA	GAC 94 TAC	3 / 3	gyrA1-MutB (3/3), gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	fabG1	G609A		fabG1 Mut (3/3)	INH [3/3]
Κλινικό	gyrA	GGC 88 GCC, GCG 90 GTG, TCG 91 CCG	3 / 3	gyrA1-MutB (2/3), ^a gyrA1-MutC (2/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutB (1/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
Κλινικό	gyrA	GAC 94 GGC	3 / 3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
14-14194	gyrA	GAC 94 GCC	3 / 3	gyrA1-MutA, gyrA2-MutA	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
15-14175	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
15-14191	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
16-05612	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
16-05613	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
14-13764	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpc-Mut (3/3)	INH [3/3]
14-13806	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpc-Mut (3/3)	INH [3/3]
Κλινικό	gyrA	GCG 90 GTG, GAC 94 GGC	3 / 3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]

Αναγν. στελέχους	Γονίδιο	Αναμενόμενη μετάλλαξη	Ανιχνεύθηκε MTB (MTB Detected)	Ανιχνεύθηκε Tm ανιχνευτή μεταλλάγματος (αρ. θετικών/εξεταζόμενων)	Σωστές δηλώσεις ANIXNEYΘΗΚΕ ANTOXH (RESISTANCE DETECTED) (αρ. θετικών/εξεταζόμενων)
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	G-6A		ahpC (2/3) ^b	INH [3/3]
Κλινικό	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG Mut (3/3)	INH [3/3]
Κλινικό	gyrB2	ACC 539 AAC	3 / 3	gyrB2 WT ^c	*Δεν ανιχνεύθηκε ανοχή [0/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
	gyrA	GCG 90 GTG		gyrA1 MuB (3/3), gyrA2 MutA (3/3), gyrA3 MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	ahpC	g -6 a		ahpC Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
Κλινικό	gyrA	TCG 91 CCG	3 / 3	gyrA1-MutB (3/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]

- a Αυτό το δείγμα που περιείχε τρεις διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *gyrA* δεν παρήγαγε όλες τις φορές τιμές Tm μεταλλάγματος και για τους τρεις ανιχνευτές *gyrA*. Ωστόσο, για να είναι σωστή η δήλωση της ανοχής, τουλάχιστον ένας ανιχνευτής πρέπει να παράγει τιμή Tm μεταλλάγματος. Η δήλωση ήταν σωστή για όλα τα επαναληπτικά δείγματα, καθώς τουλάχιστον ένας ανιχνευτής *gyrA* παρήγαγε πάντα τουλάχιστον μία τιμή Tm μεταλλάγματος όταν εξετάστηκε.
- b Αυτό το δείγμα είναι διπλό μετάλλαγμα katG / ahpC. Το επαναληπτικό δείγμα στο οποίο απουσίαζε τιμή Tm μεταλλάγματος ahpC δηλώθηκε INH-R λόγω της παρουσίας της μετάλλαξης katG, η οποία ανιχνεύθηκε από την εξέταση.
- c Αυτή η συγκεκριμένη μετάλλαξη δεν ανιχνεύεται από την εξέταση. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένες κλινικές ενδείξεις ότι αυτή η μετάλλαξη μπορεί στην πραγματικότητα να συμβάλει σε ανοχή στην FLQ (μετάλλαξη χαμηλής εμπιστοσύνης για ανοχή στην FLQ).

19.4 Μελέτη παρεμβαλλόμενων ουσιών

Η απόδοση της εξέτασης Xpert αξιολογήθηκε παρουσία 35 δυνητικά παρεμβαλλόμενων ουσιών που μπορεί να υπάρχουν στα πτύελα. Οι κατηγορίες δυνητικά παρεμβαλλόμενων ουσιών περιλαμβάνουν ενδογενείς ουσίες που μπορεί να υπάρχουν στο δείγμα και εξωγενείς ουσίες που μπορεί να εισαχθούν στο δείγμα. Εξετάστηκαν ισότονα ή υπέρτονα διαλύματα, βρογχοδιασταλτικά και εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά που χρησιμοποιούνται συνήθως στη συλλογή επαγόμενων πτυέλων και δεν παρεμβαίνουν στην εξέταση. Η επαγωγή με χρήση φυσιολογικού ορού μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή αριθμό των μικροοργανισμών που ανακτώνται και θα μπορούσε να επηρεάσει την ανίχνευση του *M. tuberculosis*.

Οι ουσίες που εξετάστηκαν παρατίθενται στον Πίνακα 19 μαζί με τα δραστικά συστατικά και τις συγκεντρώσεις που εξετάστηκαν. Τα αρνητικά δείγματα (n = 8) εξετάστηκαν ανά κάθε ουσία για να προσδιοριστεί η επίδραση στην απόδοση του μάρτυρα επεξεργασίας δειγμάτων (SPC). Τα θετικά δείγματα (n = 8) *Mycobacterium bovis*, *Bacille Calmette-Guerin (BCG)* εξετάστηκαν ανά ουσία ενοφθαλμισμένα σε 3 φορές το αναλυτικό όριο ανίχνευσης για θετικότητα TB. Όλες οι ουσίες εξετάστηκαν σε αρνητικό για MTB υπόστρωμα συγκεντρωμένων (pooled) ανθρώπινων πτυέλων που συμπεριλήφθηκε στην παρούσα μελέτη. Όλα τα θετικά και αρνητικά επαναληπτικά δείγματα ταυτοποιήθηκαν σωστά με τη χρήση της εξέτασης Xpert, εκτός από τη γέλη Zicam (50% w/v, που έδωσε ως αποτέλεσμα **ΔΕΝ ANIXNEYΘΗΚΕ MTB (MTB NOT DETECTED)** στο 11,1% όλων των επαναληπτικών δειγμάτων που εξετάστηκαν).

Πίνακας 19. Ουσίες που ενδέχεται να προκαλούν δυνητική παρεμπόδιση στο Xpert

Ουσία/κατηγορία	Περιγραφή / δραστικό συστατικό	Συγκέντρωση που εξετάστηκε
Αίμα (ανθρώπου)	Αίμα 5% (v/v)	5% (v/v)
Ανθρώπινο DNA/κύτταρα	Κυτταρική γραμμή HELA 229	10 ⁶ κύτταρα/ml
Λευκά αιμοσφαίρια (ανθρώπου)	Μήτρα WBC/πύου (30% λευκή στιβάδα, 30% πλάσμα, 40% PBS) [^]	100% (v/v)
Αντιμυκητιακό, αντιβιοτικό	Nystatin 500KU (100%)	20% (v/v)
Βακτηριοκτόνο στοματικό διάλυμα	Γλυκονική χλωρεξιδίνη (0,12%), στοματικό διάλυμα, USP	20% (v/v)
Αντιδραστήρια επεξεργασίας παρασκευασμάτων	Χλωριούχο κετυλπυριδίνιο, 1% σε 2% NaCl	0,5% (v/v) σε 1% NaCl
Αντιδραστήρια επεξεργασίας παρασκευασμάτων	Χλωριούχο κετυλπυριδίνιο, 1% σε 2% NALC	0,5% (v/v) σε 1% NALC
Αντιδραστήρια επεξεργασίας παρασκευασμάτων	Χλωριούχο κετυλπυριδίνιο, 1% σε 2% NALC και 25 mM κιτρικά	0,5% (v/v) in 1% NALC συν 12,5 mM κιτρικά
Γαστρικό οξύ	διάλυμα με pH 3 έως 4 σε νερό, εξουδετερωμένο με διπτανθρακικό νάτριο	100% (v/v)
Αναισθητικά (ενδοτραχειακή διασωλήνωση)	HCl λιδοκαΐνη 4%	4% (v/v)
Διαλύματα νεφελοποίησης	NaCl 5% (w/v)	5% (w/v)
Βλεννίνη	Βλεννίνη 5% (w/v)	5% (w/v)
Αντιβακτηριακό, συστηματικό	Λεβοφλοξασίνη 25 mg/ml	5 mg/ml
Ρινικά κορτικοστεροειδή	Φλουτικαζόνη 500 μg/ψεκασμό	5 μg/ml.
Εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά	Θειική αλβουτερόλη (2 mg/5 ml)	100 μg/ml
Από του στόματος αναισθητικά	Orajel (20% βενζοκαΐνη)	5% (w/v)
Αντιπικρά φάρμακα	Ακυκλοβίρη	50 μg/ml
Αντιβιοτικό, ρινική αλοιφή	Νεοσπορίνη (400 U βακτριλίνης, 3,5 mg νεομυκίνης, 5.000 U πολυμυξίνης Β)	5% (w/v)
Καπνός	Nicogel εκχύλισμα καπνού 40%	0,5%
Αντιφυματικά φάρμακα	Στρεπτομυκίνη 1 mg/ml	25μg/ml
Αντιφυματικά φάρμακα	Αιθαμβουτόλη 1 mg/ml	50 μg/ml
Αντιφυματικά φάρμακα	Ισονιαζίδη 50 mg/5 ml	50 μg/ml
Από του στόματος αποχρεμπτικά	Γουαϊφενεσίνη (400 mg/δισκίο)	5 mg/ml
Αντιφυματικά φάρμακα	Πυραζιναμίδη (500 mg/δισκίο)	100 μg/ml
Ρινική γέλη (ομοιοπαθητική)	Γέλη Zicam	50% (w/v)
		20% (w/v)
Ρινικό εκνέφωμα	Φαινυλεφρίνη 1%	0,5% (v/v)
Αντιφυματικά φάρμακα	Ριφαμπικίνη (300 mg/δισκίο)	25 μg/ml

Ουσία/κατηγορία	Περιγραφή / δραστικό συστατικό	Συγκέντρωση που εξετάστηκε
Αντιαλλεργική φαρμακευτική αγωγή (ομοιοπαθητική)	100% Έλαιο τειόδεντρου (<5% Cineole, >35% τερπινεν-4-όλη)	0,5% (v/v)
Διαλύματα νεφελοποίησης	Ισοθειονική πενταμιδίνη	300 ng/ml
Αντιφυματικά φάρμακα	Αμοξικιλίνη	25 µg/ml
Βρογχοδιασταλτικό	Επινεφρίνη	1 mg/ml
Αντιφυματικά φάρμακα	Αμικασίνη	70 µg/ml
Αντιφυματικά φάρμακα	Καπρεομυκίνη	50 µg/ml
Αντιφυματικά φάρμακα	Καναμυκίνη	50 µg/ml
Αντιφυματικά φάρμακα	Εθιοναμίδα	50 µg/ml
FluMist Qual Nasal	Ενδορρινικό εμβόλιο ιού γρίπης με ζώντες ιούς	5%

19.5 Carry-over Contamination Study

A study was conducted to demonstrate that carry-over, cross contamination does not occur when using the single-use, self-contained Xpert MTB/XDR cartridges. The study consisted of processing a negative sample immediately following processing a high concentration of *Mycobacterium bovis-Bacille Calmette-Guerin* (BCG) at $1 \times 10^{+6}$ CFU/mL in human sputum the same Gene Xpert module. This testing scheme was repeated at least 20 times in two GeneXpert modules producing a total of 41 runs resulting in 20 positives and 21 negatives per module.

All 20 positive samples were correctly reported as **MTB DETECTED; INH Resistance NOT DETECTED; FLQ Resistance NOT DETECTED; AMK Resistance NOT DETECTED; KAN Resistance NOT DETECTED; CAP Resistance NOT DETECTED; ETH Resistance NOT DETECTED**. All 21 negative samples were correctly reported as **MTB NOT DETECTED**. Under the conditions of this study, there was no evidence of any carry-over contamination when testing with very high positive BCG sample at the concentration of $1.0 \times 10^{+6}$ CFU/mL.

19.6 Μελέτη ανταγωνιστικής παρεμβολής

Η ανταγωνιστική παρεμβολή της εξέτασης που προκαλείται από την παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων μη φυματιωδών μυκοβακτηρίων (NTM) στην ανίχνευση χαμηλών επιπέδων MTB στην εξέταση Xpert αξιολογήθηκε με εξέταση του αντιπροσωπευτικού μέλους του MTBC. BCG σε $\sim 3 \times \text{LoD}$ (411 CFU/ml) παρουσία διαφορετικών στελεχών NTM σε συγκέντρωση $1 \times 10E+06$ CFU/ml σε υπόβαθρο ρυθμιστικού διαλύματος αρνητικού μάρτυρα. Η θετικότητα MTB βασίζεται στην ανίχνευση έγκυρου ύψους κορυφής τήξης και έγκυρης θερμοκρασίας κορυφής τήξης του υποκινητή *inhA*. Η ανίχνευση αντοχής βασίζεται στο έγκυρο ύψος κορυφής τήξης μεταλλάγματος και την έγκυρη θερμοκρασία κορυφής τήξης μεταλλάγματος για μεμονωμένες αναλυόμενες ουσίες (*inhA*, *katG*, *gyrA1*, *gyrA2*, *gyrA3*, *gyrB2* and *eis*). Οι αναλυόμενες ουσίες *oxyR-ahpC* και *fabG1* αποκλείστηκαν λόγω της χαμηλότερης ευαισθησίας και η *rrs* αποκλείστηκε λόγω γνωστής παρεμβολής με μικροχλωρίδα. Όλα τα δείγματα που περιείχαν BCG θα πρέπει να δώσουν ως αποτελέσματα **ANIXNEYΘΗΚΕ MTB (MTB DETECTED) DEN ANIXNEYΘΗΚΕ αντοχή στην INH (INH Resistance NOT DETECTED), DEN ANIXNEYΘΗΚΕ αντοχή στην FLQ (FLQ Resistance NOT DETECTED), DEN ANIXNEYΘΗΚΕ αντοχή στην AMK (AMK Resistance NOT DETECTED), DEN ANIXNEYΘΗΚΕ αντοχή στην KAN (KAN Resistance NOT DETECTED), DEN ANIXNEYΘΗΚΕ αντοχή στην CAP (CAP Resistance NOT DETECTED), DEN ANIXNEYΘΗΚΕ αντοχή στην ETH (ETH Resistance NOT DETECTED)**.

Εξετάστηκαν τέσσερα επαναληπτικά δείγματα από κάθε συνθήκη εξέτασης ανταγωνιστικού μείγματος NTM/BCG μαζί με συνθήκη θετικού μάρτυρα με μόνο BCG σε $\sim 3 \times \text{LoD}$. Κανένα από τα στελέχη NTM που εξετάστηκαν δεν παρεμπόδισε την ανίχνευση 411 CFU/ml BCG και παρήγαγε το σωστό αποτέλεσμα όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Ωστόσο, υπό τις συνθήκες αυτής της μελέτης, παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές ανασταλτικές επιδράσεις παρουσία ενός μόνο από τα δύο στελέχη του *M. marinum* (ATCC 0927). Παρεμβολή με ανιχνευτές *gyrA2* παρατηρήθηκε μόνο σε απαιτητικές συγκεντρώσεις $>10^4$ CFU/ml που είχαν ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ (INDETERMINATE) αποτελέσματα αντοχής στην FLQ σε αυτές τις απαιτητικές υψηλές συγκεντρώσεις. Ανατρέξτε στην Ενότητα 17. Περιορισμοί για περισσότερες πληροφορίες.

Πίνακας 20. Ανταγωνιστική παρεμβολή από NTM στην ανίχνευση MTB και στην ανίχνευση ευαισθησίας στα φάρμακα

Συνθήκες εξέτασης / Αναγν. στελέχους NTM	NTM CFU/ml	Ανιχνεύθηκε MTB (MTB Detected)	INH	FLQ	AMK	KAN	CAP	ETH
<i>MTB + M. avium</i> / (NJH)	10E+06	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
<i>MTB + M.gastir</i> / (ATCC 15754)	10E+06	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
<i>MTB + M.gordonae</i> / (NJH)	10E+06	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
<i>MTB + M.gordonae</i> / (ATCC 14470)	10E+06	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
<i>MTB + M.gordonae</i> / (ATCC 35760)	10E+06	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
<i>MTB + M.marinum</i> / (NJH)	10E+06	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
<i>MTB + M.marinum</i> / (ATCC 0927)	10E+06	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΑΠΟΤΥΧΙΑ (FAIL)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
	10E+05	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΑΠΟΤΥΧΙΑ (FAIL)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
	10E+04	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
	10E+03	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
<i>MTB + M.xenopi</i> / (ATCC 700084)	10E+06	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
<i>MTB + M.avian</i> / (ATCC 15769)	10E+06	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
<i>MTB + M.intracellulare</i> / (ATCC 19977)	10E+06	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
<i>MTB + M.abscessus</i> / (ATCC 19977)	10E+06	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
<i>MTB + M.kansasii</i> / (ATCC 12478)	10E+06	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)
<p>Η ένδειξη «ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)» υποδεικνύει ότι όλα τα επαναληπτικά δείγματα που εξετάστηκαν παρήγαγαν το αναμενόμενο αποτέλεσμα «ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ ΑΝΤΟΧΗ (RESISTANCE NOT DETECTED)» για τα συναφή φάρμακα.</p> <p>Η ένδειξη «ΑΠΟΤΥΧΙΑ (FAIL)» υποδεικνύει ότι τουλάχιστον ένα ή περισσότερα επαναληπτικά δείγματα παρήγαγαν αποτέλεσμα «ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΗ ΑΝΤΟΧΗ (RESISTANCE INDETERMINATE)» για το συγκεκριμένο φάρμακο.</p>								

19.7 Ισοδυναμία φρέσκων και κατεψυγμένων πτυέλων

Η ισοδυναμία φρέσκων και κατεψυγμένων πτυέλων με την εξέταση Xpert αξιολογήθηκε με εξέταση κυττάρων *M. bovis* – Bacillus Calmette- Guerin (BCG) σε υπόβαθρο συγκεντρωμένων μη επεξεργασμένων πτυέλων αρνητικών για MTB σε δύο συγκεντρώσεις που αντιπροσωπεύουν 3X LoD (400 CFU/ml) και 1000XLoD ($1,3 \times 10^5$ CFU/ml). Επαναληπτικά δείγματα σε κάθε συγκέντρωση καταψύχθηκαν και αποθηκεύτηκαν στους -80 °C και τουλάχιστον 8 επαναληπτικά δείγματα αποψύχθηκαν και υποβλήθηκαν σε εξέταση μετά από αποθήκευση στη 1 εβδομάδα, στις 2 εβδομάδες, στον 1 μήνα, στους 3 μήνες, στους 6 μήνες και στους 9 μήνες. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με μη επεξεργασμένα πτύελα ενοφθαλμισμένα με τις ίδιες συγκεντρώσεις που εξετάστηκαν στο χρονικό σημείο μηδέν πριν από την κατάψυξη.

Η απόδοση του προσδιορισμού δεν επηρεάστηκε και ελήφθησαν σωστά αποτελέσματα για όλα τα επαναληπτικά δείγματα που εξετάστηκαν σε 3X LoD μετά από αποθήκευση στους -80 °C στις 2 εβδομάδες, στους 3 μήνες και στους 6 μήνες. Ένα μεμονωμένο επαναληπτικό δείγμα στο χρονικό σημείο της εβδομάδας 1 έδωσε αποτέλεσμα **Απροσδιόριστη αντοχή στην INH (INH-Resistance Indeterminate)** λόγω της απόρριψης του ανιχνευτή *kaiG* και ένα μεμονωμένο επαναληπτικό δείγμα στον 1 μήνα είχε ως αποτέλεσμα απόρριψη του *ahpC*, αλλά παρατηρήθηκαν σωστά αποτελέσματα για όλα τα επαναληπτικά δείγματα στους 3 και 6 μήνες. Σωστά αποτελέσματα ελήφθησαν στο χρονικό σημείο των 9 μηνών σε 3X LoD, σε 8 από 9 επαναληπτικά δείγματα (89%). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην απόδοση του προσδιορισμού

όταν τα πτύελα με 1000X LoD αποθηκεύτηκαν στους -80 °C σε όλα τα χρονικά σημεία που εξετάστηκαν μέσα σε 9 μήνες. Τα αποτελέσματα από αυτήν τη μελέτη υποστηρίζουν την αποθήκευση σε κατάψυξη στους -80 °C, μη επεξεργασμένων πτυέλων για έως και 6 μήνες.

19.8 Αδρανοποίηση μυκοβακτηρίων σε δείγματα πτυέλων

Η απολυμαντική ικανότητα του αντιδραστηρίου δείγματος Xpert MTB προσδιορίστηκε με τη χρήση τυποποιημένης ποσοτικής μεθόδου φυματιοκτόνου καλλιέργειας.²¹ Δείγματα πτυέλων ενοφθαλμίστηκαν με υψηλή συγκέντρωση βιώσιμου *M. bovis*, αναμειγμένου με αντιδραστήριο δείγματος σε αναλογία 2:1 και επώαση για 15 λεπτά. Μετά την επώαση, το μείγμα αντιδραστηρίου δείγματος/πτυέλων εξουδετερώθηκε με αραίωση και διήθηση και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε καλλιέργεια. Η βιωσιμότητα των μικροοργανισμών *M. bovis* από τα επεξεργασμένα δείγματα μειώθηκε τουλάχιστον κατά 6 log σε σχέση με τον μη επεξεργασμένο μάρτυρα.

Κάθε εργαστήριο πρέπει να προσδιορίσει την αποτελεσματικότητα των ιδιοτήτων απολύμανσης του αντιδραστηρίου δειγμάτων με τη χρήση των δικών του τυποποιημένων μεθόδων και πρέπει να τηρεί τους συνιστώμενους κανονισμούς βιολογικής ασφάλειας.

20 Ακρίβεια και Αναπαραγωγιμότητα

Η ακρίβεια και η αναπαραγωγιμότητα της εξέτασης Xpert καθορίστηκε σε μια τυφλή, πολυκεντρική μελέτη (τρία κέντρα), με τη χρήση πολυπαραγοντικού εμφωλιασμένου (nested) σχεδιασμού. Η μελέτη συμπεριλάμβανε πενταμελή ομάδα δειγμάτων και κάθε μέλος της ομάδας παρασκευάστηκε με ενοφθαλμισμό στελέχους αγρίου τύπου MTB (WT) και στελέχους μεταλλάγματος MTB (MUT) σε μήτρα τεχνητών πτυέλων. Τα στελέχη WT και MUT κατασκευάστηκαν από πλασμίδια που φέρουν είτε MTB XDR αγρίου τύπου είτε αλληλουχίες μεταλλάγματος για τα γονίδια που στοχεύονται από τον προσδιορισμό, ενθυλακωμένα σε νεκρά, χημικά μονιμοποιημένα *E. Coli*.

Τα μέλη της ομάδας παρασκευάστηκαν σε ~1xLoD και ~3xLoD χρησιμοποιώντας τις θερμοκρασίες τήξης (T_m) του υποκινητή-στόχου *inhA* στην εξέταση Xpert, η οποία παράγει το αποτέλεσμα **ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ/ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ MTB (MTB DETECTED/NOT DETECTED)** ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία τιμής T_m ειδικής για τον υποκινητή αγρίου τύπου ή μεταλλάγματος *inhA*. Η εξέταση διεξήχθη για έξι ημέρες με τρεις παρτίδες φύσιγγων Xpert. Κάθε κέντρο είχε δύο χειριστές (XEIP.1 και XEIP.2) που εκτέλεσαν δύο κύκλους αναλύσεων ο καθένας με δύο επαναληπτικά δείγματα/κύκλο ανάλυσης κάθε μέρα. Ένα επαναληπτικό δείγμα ήταν εξέταση μίας φύσιγγας. Η ποσοστιαία συμφωνία για κάθε μέλος της ομάδας παρουσιάζεται στον Πίνακα 21.

Πίνακας 21. Ποσοστιαία συμφωνία του Xpert για ανίχνευση MTB και *inhA*

Δείγμα	Κέντρο 1			Κέντρο 2			Κέντρο 3			Συνολική συμφωνία ανά δείγμα
	XEIP 1	XEIP 2	Υποσύνολο	XEIP 1	XEIP 2	Υποσύνολο	XEIP 1	XEIP 2	Υποσύνολο	
MTB MUT 1xLoD	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	97,9% (47/48)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	91,7% (44/48)	96,5% (139/144)
MTB MUT 3xLoD	95,8% (23/24)	100% (24/24)	97,92% (47/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	99,3% (143/144)
MTB WT 1xLoD	100% (24/24)	91,67% (22/24)	95,8% (46/48)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	91,7% (44/48)	91,7% (22/24)	100% (24/24)	95,8% (46/48)	94,4% (136/144)
MTB WT 3xLoD	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)
APN	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	97,9% (47/48)	99,3% (143/144)

Η απόδοση της εξέτασης Xpert σε στελέχη MTB WT και MUT με δείγματα ομάδας χαμηλού (~ 1x) και μέτριου (~ 3x) LoD για κάθε γονίδιο-στόχο όπου ανιχνεύτηκε MTB παρουσιάζεται στον Πίνακα 22.

Πίνακας 22. Ποσοστιαία συμφωνία του Xpert σε δείγματα τύπων MTB MUT και WT

Φάρμακο	Ποσοστιαία αντιστοιχία			
	MTB MUT 1x LoD (95% CI) [n συμφωνία/ σύνολο n]	MTB MUT 3x LoD (95% CI) [n συμφωνία/ σύνολο n]	MTB WT 1x LoD (95% CI) [n συμφωνία/ σύνολο n]	MTB WT 3x LoD (95% CI) [n συμφωνία/ σύνολο n]
INH	100,00% (97,3-100) [139/139]	100,00% (97,4-100,0) [143/143]	89,1% (82,6-93,4) [115/129]	99,3% (96,2-99,9) [143/144]
FLQ	87,80% (81,3-92,2) [122/139]	100,00% (97,4-100,0) [143/143]	81,4% (73,8-87,2) [105/129]	95,8% (91,2-98,1) [138/144]
ETH	100,00% (97,3-100) [139/139]	100,00% (97,4-100,0) [143/143]	99,2% (95,7-99,9) [128/129]	100,0% (97,4-100,0) [144/144]
AMK	100,00% (97,3-100) [139/139]	100,00% (97,4-100,0) [143/143]	91,5% (85,4-95,2) [118/129]	98,6% (95,1-99,6) [142/144]
CAP	99,30% (96,3-99,0) [138/139]	100,00% (97,4-100,0) [143/143]	98,4% (94,5-99,6) [127/129]	99,3% (96,2-99,9) [143/144]
KAN	100,00% (97,3-100) [139/139]	100,00% (97,4-100,0) [143/143]	91,5% (85,4-95,2) [118/129]	98,6% (95,1-99,6) [142/144]

21 Βιβλιογραφία

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2019. www.who.int/tb/publications/global_report
2. WHO. 2018, Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis.
3. WHO, 2019, Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis
4. Sulis G, Pai M (2020) Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore. PLoS Med 17(1): e1003023
5. Soumitesh Chakravorty, Sandy S. Roh, et al Department of Medicine, New Jersey Medical School, Newark, New Jersey, USA Detection of Isoniazid-, Fluoroquinolone-, Amikacin-, and Kanamycin-Resistant Tuberculosis in an Automated, Multiplexed 10-Color Assay Suitable for Point-of-Care Use J Clin Microbiol Jan 2017 Volume 55 Issue 1.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood, LC and Wilson, DE (eds) (2009). HHS Publication number (CDC) 21-1112.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (ανατρέξτε στην πιο πρόσφατη έκδοση).
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria; Document M48A(refer to latest edition).

9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology—A Guide for Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546
12. Camus JC, et al. 2002. Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Microbiology* 148:2967–73.)
13. Zhang et al. 1996. Molecular basis for the exquisite sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(23):13212–13216
14. Maruri et al. 2012. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system. *J Antimicrob Chemother*.
15. Vadwai V, Ajbani K, Jose M, Vineeth VP, Nikam C, Deshmukh M, Shetty A, Soman R, Rodrigues C. Can inhA mutation predict ethionamide resistance? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Jan;17(1):129-30. doi: 10.5588/ijtld.12.0511. Epub 2012 Nov 8. PubMed PMID: 23146620
16. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. 2016. Laboratory diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in children. *J Clin Microbiol* 54:1434–1441. doi:10.1128/JCM.03043
17. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 161. pp 1376–1395, 2000.
18. Seifert M, Catanzaro D, Catanzaro A, Rodwell TC (2015) Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A Systematic Review. *PLoS ONE* 10(3): e0119628. doi:10.1371/journal.pone.0119628
19. Farhat MR, Jacobson KR, Franke MF, Kaur D, Sloutsky A, Mitnick CD, Murray M. 2016. Gyrase mutations are associated with variable levels of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 54:727–733. doi:10.1128/JCM.02775-15.
20. Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development. *Lancet Infect Dis*. 2007 May;7(5):328-37.
21. Banada, P. et.al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point of Care Settings. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010.48:10. 3551-3557.

22 Θέσεις κεντρικών γραφείων της Cepheid

Κεντρικά γραφεία της εταιρείας

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Αρ. τηλεφώνου: + 1 408 541 4191
Αρ. φαξ: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Κεντρικά γραφεία της Ευρώπης

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Αρ. τηλεφώνου: + 33 563 825 300
Αρ. φαξ: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

23 Τεχνική βοήθεια

Πριν από την επικοινωνία μαζί μας

Προτού επικοινωνήσετε με το τμήμα τεχνικής υποστήριξης της Cepheid, συλλέξτε τις παρακάτω πληροφορίες:

- Όνομα προϊόντος
- Αριθμός παρτίδας
- Αριθμός σειράς του αναλυτή
- Μηνύματα σφαλμάτων (εάν υπάρχουν)
- Έκδοση λογισμικού και, εάν είναι διαθέσιμο, αριθμός ετικέτας σέρβις του υπολογιστή

Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής




Αρ. τηλεφώνου: + 1 888 838 3222 Email: techsupport@cepheid.com

















Γαλλία

Αρ. τηλεφώνου: + 33 563 825 319 Email: support@cepheideurope.com

Πληροφορίες επικοινωνίας για όλα τα γραφεία τεχνικής υποστήριξης της Cepheid διατίθενται στην ιστοσελίδα μας: www.cepheid.com/en/support/contact-us

24 Πίνακας συμβόλων

Σύμβολο	Σημασία
	Αριθμός καταλόγου
	<i>In vitro</i> διαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν
	Σήμανση CE – Ευρωπαϊκή Συμμόρφωση

Σύμβολο	Σημασία
	Μην επαναχρησιμοποιείτε
	Κωδικός παρτίδας
	Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης
	Κατασκευαστής
	Περιέχει επαρκή ποσότητα για n εξετάσεις
	Μάρτυρας
	Ημερομηνία λήξης
	Περιορισμός θερμοκρασίας
	Βιολογικοί κίνδυνοι
	Προσοχή
	Εύφλεκτα υγρά
	Διάβρωση του δέρματος
	Τοξικότητα στην αναπαραγωγή και σε όργανα
	Χώρα κατασκευής
	Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ελβετία
	Εισαγωγέας



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



25 Ιστορικό αναθεωρήσεων

Ενότητα	Περιγραφή της αλλαγής
Πίνακας συμβόλων	Προσθήκη των συμβόλων CH REP και του εισαγωγέα και περιγραφών στον πίνακα συμβόλων. Προσθήκη πληροφοριών CH REP και εισαγωγέα με διεύθυνση Ελβετίας.
Ιστορικό αναθεωρήσεων	Ενημέρωση πίνακα Ιστορικού αναθεωρήσεων.