

# Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF Ultra

**REF GXMTB/RIF-ULTRA-10**

**REF GXMTB/RIF-ULTRA-50**

Упатство за употреба

**IVD** CE

## **Заштитен знак, патенти и изјави за авторски права**

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

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

© 2017–2023 Cepheid.

Cepheid<sup>®</sup>, логото на Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> и Xpert<sup>®</sup> се заштитни знаци на Cepheid, регистрирани во САД и други земји.

Сите други заштитни знаци се сопственост на нивните соодветни сопственици.

КУПУВАЊЕТО НА ОВОЈ ПРОИЗВОД МУ ПРЕНЕСУВА НА КУПУВАЧОТ НЕПРЕНОСЛИВО ПРАВО ДА ГО КОРИСТИ ВО СОГЛАСНОСТ СО ОВА УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА. НИКАКВИ ДРУГИ ПРАВА НЕ СЕ ПРЕНЕСУВААТ ИЗРЕЧНО, СО ПОДРАЗБИРАЊЕ ИЛИ СО СПРЕЧУВАЊЕ НА ТВРДЕЊАТА. ДОПОЛНИТЕЛНО, НЕ СЕ ДОДЕЛУВААТ НИКАКВИ ПРАВА НА ПРЕПРОДАЖБА СО КУПУВАЊЕТО НА ОВОЈ ПРОИЗВОД.

© 2017–2023 Cepheid.

Погледнете во Дел 21, Историја на ревизии за опис на промените.

# Хpert<sup>®</sup> МТВ/RIF Ultra

---

За користење во *ин vitro* дијагностика

## 1 Заштитено име

Хpert<sup>®</sup> МТВ/RIF Ultra

## 2 Вообичаено име

Хpert МТВ/RIF Ultra

## 3 Предвидена употреба

Тестот Хpert МТВ/RIF Ultra, направен на GeneXpert<sup>®</sup> Instrument Systems е полуквантитативен, вгнезден *ин vitro* дијагностички тест со полимераза верижна реакција (PCR) во реално време за откривање на ДНК на комплексот *Mycobacterium tuberculosis* (МТВ) кај примероци на необработен исплувок или концентрирани седименти подготвени од индуциран или искашлан исплувок. Кај примероците каде што е откриен комплексот *Mycobacterium tuberculosis*, тестот Хpert МТВ/RIF Ultra може, исто така, да открие мутации поврзани со отпорноста на рифампин на генот *rpoB*.

Тестот Хpert МТВ/RIF Ultra е наменет за употреба со примероци од пациенти за кои постои клинички сомнеж за туберкулоза (ТБ) и кои не примале никаква анти tubеркулозна терапија, или примале терапија помалку од 3 дена во последните 6 месеци. Овој тест е наменет за помош во дијагнозата на белодробна туберкулоза кога се користи заедно со клинички и други лабораториски наоди.

## 4 Резиме и објаснување

На светско ниво, околу 1,7 милијарди луѓе се заразени со МТВ.<sup>1</sup> Во 2018 година, 10,0 милиони луѓе развија активна болест, а 1,45 милиони луѓе ги изгубија своите животи поради болеста.<sup>2</sup> Начинот на пренос на белодробната ТБ е преку воздухот, што ја прави високо пренослива болест. Со оглед на заразната природа на белодробната ТБ, брзата и точна дијагноза е важен елемент на лекувањето и контролата на ТБ.

Лекувањето вклучува долготрајно администрирање повеќе лекови и вообичаено е високоефикасно. Меѓутоа, соевите на *M. tuberculosis* може да станат отпорни на еден или повеќе од лековите, што многу повеќе го отежнува излекувањето. Четирите најчести лекови од прв ред што се користат во анти tubеркулозната терапија се изониазид (INH), рифампин (исто така познат како рифампицин, RIF), етамбутол (EMB) и пиразинамид (PZA). Како што е документирано од страна на Светската здравствена организација, отпорноста на RIF ретко се среќава сама по себе и вообичаено укажува на отпорност на голем број други анти tubеркулозни лекови.<sup>3</sup> Најчесто се среќава кај соевите отпорни на повеќе лекови (MDR-ТБ) (дефинирани како отпорни и на RIF и на INH) и има пријавена зачестеност од повеќе од 95 % кај тие изолати.<sup>4,5,6</sup> Отпорноста на RIF или на други лекови од прв ред вообичаено укажува на потреба од целосно тестирање на чувствителноста, вклучувајќи тестирање на агенци од втор ред.

Молекуларното откривање на ТБ и мутациите на генот *rpoB* поврзани со отпорноста на RIF во голем дел го намалува времето до дијагноза и на туберкулозата чувствителна на лекови и на туберкулозата отпорна на повеќе лекови. Со тестот Хpert МТВ/RIF Ultra, ова може да се постигне кај примероци на необработен исплувок и кај подготвени седименти за помалку од 80 минути. Брзото откривање на МТВ и отпорноста на RIF му овозможува на лекарот да донесе важни одлуки за управување со пациентите во однос на терапијата за време на една медицинска средба.

## 5 Принцип на процедурата

GeneXpert Instrument Systems ја интегрираат и автоматизираат подготовката на примероци, засилувањето на нуклеинската киселина и откривањето на целните секвенци кај едноставни или сложени примероци со користење анализи PCR во реално време и откривање на максималните вредности на кривите на топење. Системот се состои од инструмент, персонален компјутер, скенер на баркодови и вчитан софтвер за извршување на тестовите на примероци од пациенти и преглед на резултатите. За системот треба да се користат патрони за еднакратна употреба GeneXpert кои имаат реагенси за PCR и се носители на процесот PCR. Бидејќи патроните се затворени, вкрстената контаминација меѓу примероците е сведена на минимум. За целосен опис на системот, погледнете ги *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide* или *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Тестот Xpert MTB/RIF Ultra вклучува реагенси за откривање на MTB и отпорноста на RIF и контрола на обработката на примерокот (SPC) за контрола на соодветната обработка на целните бактерии и за следење на присуството на инхибитор(и) во реакцијата PCR и последователно откривање на максималните вредности на кривите на топење. Контролата за проверка на сондата (PCC) ја потврдува рехидратацијата на реагенсите, полнењето на епруветата за PCR во патронот, интегритетот на сондата и стабилноста на бојата.

Прајмерите во тестот Xpert MTB/RIF Ultra засилуваат дел од генот *rpoB* што ја содржи „централната“ регија на основниот пар 81 и делови на целните секвенци на елементите за вметнување *IS1081* и *IS6110* во повеќе копии. Анализата на топење со четири сонди на *rpoB* може да направи разлика меѓу конзервираната стандардна секвенца и мутациите во централната регија кои се поврзани со отпорноста на RIF. Двете сонди на елементите за вметнување го засилуваат откривањето на комплексот *Mycobacterium tuberculosis* поради целните секвенци на елементите за вметнување во повеќе копии кај повеќето соеви на ТБ.

## 6 Реагенси и инструменти

### 6.1 Испорачани материјали

Комплетите за тестот Xpert MTB/RIF Ultra содржат доволно реагенси за обработка на 10 примероци или 50 примероци. Комплетите го содржат следното:

Xpert MTB/RIF Ultra Патрони со епрувети за интегрирана реакција	10 по комплет	50 по комплет
<ul style="list-style-type: none"> <li>Зрно 1 и зрно 2 (лиофилизирани)</li> <li>Зрно 3 (лиофилизирано)</li> <li>Реагенс 1</li> <li>Реагенс 2</li> </ul>	2 од секое по патрон 1 од секое по патрон 4 ml по патрон 4 ml по патрон	2 од секое по патрон 1 од секое по патрон 4 ml по патрон 4 ml по патрон
<b>Шишиња со реагенси за примероци</b>	<b>10</b>	<b>50</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Реагенс за примероци</li> </ul>	8 ml по шише	8 ml по шише
<b>Пипети за пренос за еднакратна употреба</b>	<b>12 по комплет</b>	<b>60 по комплет</b>
<b>CD</b>	<b>1 по комплет</b>	<b>1 по комплет</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Датотеки за дефинирање на анализата (ADF)</li> <li>Упатство за увезување на ADF во софтверот</li> <li>Упатство за употреба (прилог во пакувањето)</li> </ul>		

**Забелешка** Реагенсот за примероци (SR) може да биде безбоен до жолт до килибарен. Бојата може да се интензивира со текот на времето, но бојата нема влијание врз резултатите.

**Забелешка** Безбедносните листови (SDS) се достапни на [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) или [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) во картичката **ПОДДРШКА (SUPPORT)**.

**Забелешка** Говедскиот серум албумин (BSA) во зрната во рамките на овој производ е произведен и изработен исклучително од говедска плазма со потекло од Соединетите Американски Држави. Животните не беа хранети со преживарски протеин или друг животински протеин; животните поминаа претсмртно и посмртно тестирање. Во текот на обработката, немаше мешање на материјалот со други животински материјали.

**Забелешка**

Пипетите за пренос имаат единствена ознака што го претставува минималниот волумен на третиран примерок што треба да се пренесе во патронот. Користете ги само за оваа цел. Сите други пипети мора да ги обезбеди лабораторијата.

**6.2 Чување и постапување**

- Чувајте ги патроните за тестот Xpert MTB/RIF Ultra на 2 - 28 °C.
- Не отворајте го капакот на патронот сè додека не сте подготвени да го извршите тестирањето.
- Не користете ги реагенсите или патроните на кои им поминал рокот на траење.

**7 Потребни материјали кои не се испорачани**

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Infinity System или GeneXpert Edge System (каталожкиот број се разликува во зависност од конфигурацијата): Инструмент GeneXpert, компјутер со лиценциран софтвер GeneXpert, верзија 4.7b или понова (GeneXpert Dx System), Xpertise™ 6.4b или понова (GeneXpert Infinity System), софтвер GeneXpert Edge, верзија 1.0 (GeneXpert Edge System), скенер на баркод и упатство за употреба
- Печатат: Ако е потребен печатат, стапете во контакт со застапник за продажба на Serheid за да се договорите за набавка на препорачан печатат.
- Непропустливи стерилни садови за земање примероци со капак на навртување
- Ракавици за еднократна употреба
- Етикети и/или неизбришлив маркер за означување
- Стерилни пипети за обработка на примероците

**8 Предупредувања, мерки за претпазливост и хемиски опасности****8.1 Предупредувања и мерки за претпазливост**

- Третирајте ги сите биолошки примероци, вклучувајќи ги и употребените патрони, како способни за пренесување заразни агенси. Бидејќи честопати не може да се знае кој може да биде заразен, сите биолошки примероци треба да се третираат со стандардни мерки за претпазливост. Упатства за постапување со примероците се достапни во Центрите за контрола и спречување на болестите на САД<sup>7</sup> и Институтот за клинички и лабораториски стандарди.<sup>8</sup>
- Носете заштитни ракавици за еднократна употреба, лабораториски мантили и заштита за очите при ракување со примероците и реагенсите. Темелно мијте ги рацете по ракувањето со примероците и реагенсите за тестирање.
- Следете ги безбедносните процедури на вашата институција за работењето со хемикалии и постапувањето со биолошки примероци.
- Не заменувајте ги реагенсите за тестот Xpert MTB/RIF Ultra со други реагенси.
- Не отворајте го капакот на патронот за тестот Xpert MTB/RIF Ultra освен при додавање третиран примерок.
- Не употребувајте патрон што паднал по неговото вадење од комплетот.
- Не користете патрон што паднал или бил протресен или чијашто содржина истекла од патронот откако сте го додале третирањето примерок. Тресењето или испуштањето на патронот по отворањето на капакот може да даде погрешни или неодредени резултати.
- Не ставајте ја етикетата со идентификацискиот код на примерокот на капакот на патронот или на етикетата со баркод.
- Не користете патрон ако изгледа влажен или ако изгледа дека запечатувањето на капакот е оштетено.
- Не употребувајте патрон што има оштетена спрувета за реакција.
- При обработка на повеќе од еден примерок истовремено, отворете само еден патрон; додајте го примерокот третиран со реагенс за примероци и затворете го капакот на патронот пред обработка на следниот примерок. Менувајте ги ракавиците меѓу примероците.
- Секој патрон за тестот Xpert MTB/RIF Ultra се користи за обработка на еден тест. Не употребувајте ги обработените патрони повторно.
- Треба да се следат добрите лабораториски практики и ракавиците треба да се менуваат меѓу ракувањето со секој примерок на пациент за да се избегне контаминација на примероците или реагенсите. Редовно чистете


ја работната површина/зона со 10 % белило, потоа повторно избришете ја површината со 70 % етанол или изопропил алкохол пред и по обработката на примероците.

- Биолошките примероци, уредите за пренос и употребените патрони треба да се сметаат како способни за пренесување заразни агенси за кои се потребни стандардни мерки за претпазливост. Следете ги процедурите за еколошки отпад на вашата институција за правилно фрлање на употребените патрони и неупотребените реагенси. Овие материјали може да покажат карактеристики на хемиски опасен отпад за којшто се потребни специфични државни или регионални процедури за фрлање. Ако државните или регионалните прописи не даваат јасни насоки за правилно фрлање, биолошките примероци и употребените патрони треба да се фрлат според упатствата на СЗО [Светска здравствена организација] за постапување и фрлање медицински отпад.

## 8.2 Хемиски опасности<sup>9,10</sup>

### Реагенс за примероци

- Содржи изопропил алкохол
- Содржи натриум хидроксид
- Збор што дава знак: ОПАСНОСТ

- Пиктограми на опасности на глобално хармонизираниот систем на ОН: 

### Изјави за опасност на глобално хармонизираниот систем на ОН

- Запалива течност и пареа
- Предизвикува тешки изгореници на кожата и оштетување на очите.
- Предизвикува сериозно оштетување на очите.
- Се претпоставува дека предизвикува генетски оштетувања.
- Се претпоставува дека штети на плодноста или на нероденото дете.
- Може да предизвика оштетување на органите преку продолжена или повторена изложеност.

### Изјави за мерки за претпазливост

#### Превенција

- Набавете специјални упатства пред употребата.
- Не постапувајте додека не ги прочитате и разберете сите безбедносни мерки за претпазливост.
- Да се чува подалеку од топлина, искри, отворен пламен и/или жешки површини. Забрането пушење.
- Чувајте го садот цврсто затворен.
- Да не се вдишуваат маглите, паренте и/или пращината од течноста.
- Темелно да се измие по ракувањето.
- Да се носат заштитни ракавици/заштитна облека/заштита за очите/заштита за лицето.
- Користете лична заштитна опрема доколку е потребно.

#### Реакција

- Во случај на пожар: Користете соодветен медиум за гасење.
- АКО СЕ ВДИШЕ: Извадете го настраданото лице на свеж воздух и ставете го да се одмора во положба што е погодна за дишење.
- Веднаш повикајте ЦЕНТАР ЗА ТОКСИКОЛОГИЈА или доктор/лекар.
- АКО ДОЈДЕ ВО ДОПИР СО КОЖАТА (или косата): Веднаш соблечете ја целата контаминирана облека. Исплакнете ја кожата со вода/туш.
- Исперете ја контаминираната облека пред повторната употреба.
- Специфичен третман, видете ги дополнителните информации за прва помош.
- АКО ДОЈДЕ ВО ДОПИР СО ОЧИТЕ: Внимателно исплакнете со вода неколку минути. Извадете ги контактните леки, ако носите и ако може лесно да се извадат. Продолжете со плакнењето.
- АКО СЕ ПРОГОЛТА: Исплакнете ја устата. НЕ предизвикувајте повраќање.
- АКО дојде до изложување или постои загриженост дека дошло до изложување: Побарајте медицинска помош.
- Побарајте медицинска помош ако не се чувствувате добро.

#### Чување/Фрлање

- Фрлете ја содржината и/или садот во согласност со локалните, регионалните, државните и/или меѓународните прописи.

## 9 Земање, транспорт и чување на примероците

### Земање на примероците

Следете го протоколот на вашата институција за земање примероци.

Земете исплувок или исплувок индуциран со аеросол следејќи ги стандардните процедури на вашата институција. Тестирајте го необработениот исплувок или концентрираниот/деконтаминираниот седимент на исплувок. Погледнете ја табелата подолу за да го одредите соодветниот волумен на примерокот.

Табела 1. Потребен волумен на примерокот

Тип на примерок	Минимален волумен за еден тест	Максимален волумен на примерокот	Сооднос на примерокот и реагенсот за примероци (SR)
Седимент на исплувок	0,5 ml	2,5 ml	1:3 <sup>a</sup>
Необработен исплувок	1 ml	4,0 ml	1:2

<sup>a</sup> За еден тест треба да се користи сооднос на примерокот и SR од 1:2 со волумен на примерокот од 0,7 ml или повеќе.

### Чување и транспорт

Седимент на исплувок: Чувајте го повторно суспендираниот седимент на 2 – 8 °C најмногу седум дена.

Необработен исплувок: Транспортирајте го и чувајте го исплувокот на 2 – 8 °C пред обработката секогаш кога е можно. Ако е неопходно, необработените примероци на исплувок може да се чуваат на максимум 35 °C до најмногу три дена, а потоа на 2 – 8 °C уште седум дена.

## 10 Процедура на анализата

### 10.1 Процедура за деконтаминирани, концентрирани седименти на исплувок

**Забелешка** Отфрлете ги примероците со очигледни честички од храна или други тврди честички.

*Потребни волумени:* Седиментите на исплувок подготвени според методот на Kent и Kubica<sup>11</sup> и повторно суспендирани во 67 mM пуфер на фосфат/H<sub>2</sub>O) може да се тестираат со користење на тестот Xpert MTB/RIF Ultra. По повторното суспендирање, зачувајте најмалку 0,5 ml од повторно суспендираниот седимент за тестот Xpert MTB/RIF Ultra. За сите волумени помали од 0,7 ml, направете ги чекорите 1–6. За овие чекори требаат 3 делови реагенс за примероци (SR) во 1 дел седимент за да се создаде соодветен волумен (~2 ml) за оптимална ефикасност на анализата.

Ако волуменот на примерокот е еднаков или помал од 0,7 ml, соодветен волумен за тестирање може да се произведе со додавање 2 дела SR во 1 дел седимент. Во овој пример, 1,4 ml SR ќе бидат додадени во 0,7 ml седимент. Овие волумени се мерат во сооднос 2 дела SR во 1 дел седимент.

1. Донесете го патронот до собна температура. Обележете го секој патрон за тестот Xpert MTB/RIF Ultra со идентификацискиот код на примерокот. Видете на Слика 1.

**Забелешка** Пишувајте на страната на патронот или залепете етикета со идентификациски код. Не ставајте ја етикетата на капакот на патронот или над постоечкиот 2Д баркод на патронот.

2. Измешајте го седиментот со центрифугирање или употребете пипета за да го вшмукате и исфрлите материјалот доволно пати за да загарантирате дека сите организми се во суспензијата.

3. Пренесете 0,5 ml од вкупната повторно суспендирана пелета во конусна спрувета со капак на навртување за тестот Xpert MTB/RIF Ultra со користење пипета за пренос.

**Забелешка** Зачувајте ги повторно суспендираните седименти на 2 до 8 °C ако не се обработуваат веднаш. Не извршувајте го тестот Xpert MTB/RIF Ultra на повторно суспендиран седимент што бил во фрижидер > 7 дена.

---

4. Пренесете 1,5 ml од реагенсот за примероци (SR) Xpert MTB/RIF Ultra во 0,5 ml од повторно суспендираниот седимент со користење пипета за пренос. Цврсто стегнете го капакот.
  5. Протресете енергично 10 до 20 пати или центрифугирајте најмалку 10 секунди.
- 

**Забелешка** Едно движење напред-назад е едно протресување.

---

6. Инкубирајте 10 минути на собна температура, а потоа енергично протресете го примерокот 10 до 20 пати или центрифугирајте најмалку 10 секунди.
  7. Инкубирајте го примерокот на собна температура дополнителни 5 минути.
- 

## 10.2 Процедура за необработен исплувок

*Потребен волумен:* потребен е  $\geq 1$  ml необработен исплувок.

1. Донесете го патронот до собна температура. Обележете го секој патрон за тестот Xpert MTB/RIF Ultra со идентификацискиот код на примерокот. Видете на Слика 1.
- 

**Забелешка** Пишувајте на страната на патронот или залепете етикета со идентификациски код. Не ставајте ја етикетата на капакот на патронот или над постоечкиот 2Д баркод на патронот.

---



**Слика 1. Пишување на патронот со перманентен маркер**

2. По приемот на примерокот во непропустлив сад за земање исплувок, внимателно отворете го капакот на садот за земање исплувок и испитајте ја содржината за да се уверите дека нема честички од храна или други тврди честички.
- 

**Забелешка** Отфрлете ги примероците со очигледни честички од храна или други тврди честички.

---





**Слика 2. Отворање на садот за примероци**

3. Истурете приближно 2 пати од волуменот на SR во исплувокот (раствор 2:1, SR:исплувок).

**Забелешка** Фрлете го преостанатиот SR и шишето во сад за хемиски отпад.



**Слика 3. Пример за раствор 2:1 (8 ml SR:4 ml исплувок)**



**Слика 4. Пример за раствор 2:1 (2 ml SR:1 ml исплувок)**

4. Повторно ставете го и зацврстете го капакот. Протресете енергично 10 до 20 пати или центрифугирајте најмалку 10 секунди.

**Забелешка** Едно движење напред-назад е едно протресување.

5. Инкубирајте го примерокот 10 минути на собна температура.
6. Протресете го примерокот енергично 10 до 20 пати или центрифугирајте најмалку 10 секунди. Инкубирајте го примерокот на собна температура дополнителни 5 минути.

**Забелешка** Уверете се дека примерокот е целосно втечен. Ако примерокот не е втечен, повторете го овој чекор.

### 10.3 Подготовка на патронот

**Забелешка** При користење на GeneXpert Dx System или GeneXpert Edge System, започнете го тестот во рок од 4 часа од додавањето на примерокот во патронот. По додавањето на примерокот во патронот, патронот треба да остане на собна температура пред започнувањето на тестот во рок од четири часа. Ако користите GeneXpert Infinity System, погрижете се да го започнете тестот и да го ставите патронот на подвижната лента во рок од 30 минути од додавањето на примерокот третиран со реагенс за примероци во патронот. Преостанатиот рок на употреба е следен од софтверот Xpertise така што тестовите се вршат пред истекот на четирите часа во инструментот.

1. Отворете го капакот на патронот, а потоа отворете го садот за примероци.
2. Со користење на испорачаната пипета за пренос, вшмукајте го втечениот примерок малку над линијата на пипетата. Видете на Слика 5. Не обработувајте го примерокот дополнително ако нема доволно волумен.



**Слика 5. Вшмукување до линијата на пипетата**

3. Пренесете го примерокот во комората за примероци на патронот Xpert MTB/RIF Ultra. Дозирајте го примерокот бавно за да го сведете на минимум ризикот од формирање аеросол. Видете на Слика 6.



**Слика 6. Дозирање деконтаминиран втечнет примерок во комората за примероци на патронот**

4. Цврсто затворете го капакот на патронот. Преостанатиот втечнет примерок може да се чува најмногу 4 часа на 2 до 8 °C доколку е потребно повторно тестирање.

# 11 Извршување на тестот

- За , погледнете во Дел 11.1.
- За , погледнете во Дел 11.2.
- За , погледнете во Дел 11.3.

## 11.1 GeneXpert Dx System

### 11.1.1 Почнување на тестот

Пред да го започнете тестот, уверете се дека:

- Важно**
- На системот се извршува точната верзија на софтверот GeneXpert Dx прикажана во делот - Потребни материјали кои не се испорачани.
  - Точната датотека за дефинирање на анализата (ADF) е увезена во софтверот.

Во овој дел се наведени основните чекори за извршување на тестот. За детални упатства, погледнете во *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

**Забелешка** Чекорите што ги следите може да се разликуваат ако администраторот на системот го променил стандардниот работен процес на системот.

1. Вклучете го GeneXpert Dx System, потоа вклучете го компјутерот и најавете се. Софтверот GeneXpert ќе се активира автоматски. Ако не се активира, кликнете двапати на иконата за кратенка на софтверот GeneXpert Dx на работната површина на Windows®.
2. Најавете се со користење на вашето корисничко име и лозинка.
3. Во прозорецот на **системот GeneXpert**, кликнете на **Создај тест (Create Test)**. Се прикажува прозорецот **Создај тест (Create Test)**. Се прикажува полето за дијалог **Скенирај баркод на идентификацискиот код на пациентот (Scan Patient ID barcode)**.
4. Скенирајте го или внесете го Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID). Ако го внесувате Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID), погрижете се правилно да го внесете Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID). Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID) е поврзан со резултатите од тестот и се прикажува во прозорецот **Преглед на резултатите (View Results)** и во сите извештаи. Се прикажува полето за дијалог **Скенирај баркод на идентификацискиот код на примерокот (Scan Sample ID barcode)**.
5. Скенирајте го или внесете го Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID). Ако го внесувате Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID), погрижете се правилно да го внесете Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID). Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID) е поврзан со резултатите од тестот и се прикажува во прозорецот **Преглед на резултатите (View Results)** и во сите извештаи. Се прикажува полето за дијалог **Скенирај баркод на патронот (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Скенирајте го баркодот на патронот. Со користење на информациите од баркодот, софтверот автоматски ги исполнува полињата за следните ставки: Избери анализа (Select Assay), Идентификациски код на серијата реагенси (Reagent Lot ID), Сериски број на патронот (Cartridge SN) и Рок на траење (Expiration Date).

**Забелешка** Ако баркодот на патронот не може да се скенира, тогаш повторете го тестот со нов патрон. Ако сте го скенирале баркодот на патронот во софтверот и датотеката за дефинирање на анализата е недостапна, се прикажува екран кој укажува дека датотеката за дефинирање на анализата не е вчитана во системот. Ако се прикаже овој екран, контактирајте со службата за техничка поддршка на Cepheid.

7. Кликнете на **Започни тест (Start Test)**. Во прозорецот за дијалог што се прикажува, внесете ја вашата лозинка, ако е потребно.
8. Отворете ја вратата на модулот на инструментот со зелената светилка што трепка и вчитајте го патронот.
9. Затворете ја вратата. Тестот започнува и зелената светилка престанува да трепка.  
Кога ќе заврши тестот, светилката се исклучува.
10. Почекајте системот да ја отклучи бравата на вратата пред да ја отворите вратата на модулот, потоа извадете го патронот.

11. Фрлете ги искористените патрони во соодветните садови за отпадни примероци според стандардните практики на вашата институција.

### 11.1.2 Преглед и печатење на резултатите

Во овој дел се наведени основните чекори за преглед и печатење на резултатите. За подетални упатства за начинот на преглед и печатење на резултатите, погледнете во *Упатството за употреба на системот GeneXpert Dx*.

1. Кликнете на иконата **Преглед на резултати (View Results)** за преглед на резултатите.
2. По завршувањето на тестот, кликнете на копчето **Извештај (Report)** во прозорецот **Преглед на резултати (View Results)** за преглед или генерирање датотека за извештај во формат PDF.

## 11.2 GeneXpert Edge System

(Може да не е достапно во сите земји)

### 11.2.1 Започнување нов тест

Може да се започне дополнителен тест кога првиот е во тек.

1. Допрете го копчето **ПОЧЕТОК (HOME)**.  
На екранот **Почеток (Home)**, модулот што се користи се прикажува во слабо сива боја и со напомена дека собирањето податоци е во тек.
2. Допрете го копчето **ИЗВРШИ НОВ ТЕСТ (RUN NEW TEST)** и продолжете со новиот тест следејќи ги чекорите во Почнување на тестот.
3. Кога вториот тест е во тек, допрете го копчето **ПОЧЕТОК (HOME)**.  
Се појавува статусот на двата теста. Кога ќе заврши тестот, текстот на иконата се менува во **Собирањето податоци е завршено (Data collection complete)** и се покажува знак за штиклирање на иконата.
4. Допрете ја иконата **Собирањето податоци е завршено (Data collection complete)** за да се прикаже екранот **Извади патрон (Remove Cartridge)**. Следете ги упатствата на екранот за да го извадите патронот.

### 11.2.2 Преглед и печатење на резултатите

Во овој дел се наведени основните чекори за преглед и печатење на резултатите. За подетални упатства за начинот на преглед и печатење на резултатите, погледнете во *GeneXpert Edge System User's Guide*.

#### Забелешка

Ако правите извештај за резултатите со користење LIS, потврдете дека резултатите од LIS се совпаѓаат со резултатите од системот за полето за идентификацискиот код на пациентот; ако постои несовпаѓање на резултатите, направете извештај само за резултатите од системот.

1. Допрете го копчето **ПРЕГЛЕД НА ПРЕТХОДНИ ТЕСТОВИ (VIEW PREVIOUS TESTS)** на екранот **Почеток (Home)**.
2. На екранот **Избери тест (Select Test)**, изберете го тестот со допирање на името на тестот или со користење на стрелките за да го изберете тестот.

## 11.3 GeneXpert Infinity System

### 11.3.1 Почнување на тестот

Пред да го започнете тестот, уверете се дека:

- Важно**
- На системот се извршува точната верзија на софтверот Xpertise прикажана во делот - Потребни материјали кои не се испорачани.
  - Точната датотека за дефинирање на анализата (ADF) е увезена во софтверот.

Во овој дел се наведени основните чекори за извршување на тестот. За детални упатства, погледнете во *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

**Забелешка**

Чекорите што ги следите може да се разликуваат ако администраторот на системот го променил стандардниот работен процес на системот.

1. Вклучете го инструментот. Софтверот Xpertise ќе се активира автоматски. Ако не се активира, кликнете двапати на иконата за кратенка на софтверот Xpertise на работната површина на Windows®.
2. Најавете се на компјутерот, потоа најавете се на софтверот GeneXpert Xpertise со користење на вашето корисничко име и лозинка.
3. Во работниот простор **Почеток на софтверот Xpertise (Xpertise Software Home)**, кликнете на **Нарачки (Orders)** и во работниот простор **Нарачки (Orders)**, кликнете на **Нарачај тест (Order Test)**. Се прикажува работниот простор **Нарачај тест - Идентификациски код на пациентот (Order Test - Patient ID)**.
4. Скенирајте го или внесете го Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID). Ако го внесувате Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID), погрижете се правилно да го внесете Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID). Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID) е поврзан со резултатите од тестот и се прикажува во прозорецот **Преглед на резултатите (View Results)** и во сите извештаи.
5. Внесете ги дополнителните информации што ги бара вашата установа и кликнете на копчето **ПРОДОЛЖИ (CONTINUE)**. Се прикажува работниот простор **Нарачај тест - Идентификациски код на примерокот (Order Test - Sample ID)**.
6. Скенирајте го или внесете го Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID). Ако го внесувате Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID), погрижете се правилно да го внесете Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID). Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID) е поврзан со резултатите од тестот и се прикажува во прозорецот **Преглед на резултатите (View Results)** и во сите извештаи.
7. Кликнете на копчето **ПРОДОЛЖИ (CONTINUE)**. Се прикажува работниот простор **Нарачај тест - Анализа (Order Test - Assay)**.
8. Скенирајте го баркодот на патронот. Со користење на информациите од баркодот, софтверот автоматски ги исполнува полињата за следните ставки: Избери анализа (Select Assay), Идентификациски код на серијата реагенси (Reagent Lot ID), Сериски број на патронот (Cartridge SN) и Рок на траење (Expiration Date).

**Забелешка**

Ако баркодот на патронот не може да се скенира, тогаш повторете го тестот со нов патрон. Ако сте го скенирале баркодот на патронот во софтверот и датотеката за дефинирање на анализата е недостапна, се прикажува екран кој укажува дека датотеката за дефинирање на анализата не е вчитана во системот. Ако се прикаже овој екран, контактирајте со службата за техничка поддршка на Cepheid.

По скенирањето на патронот, се прикажува работниот простор **Нарачај тест - Информации за тестот (Order Test - Test Information)**.

9. Проверете дали се точни информациите и кликнете на **Поднеси (Submit)**. Во прозорецот за дијалог што се прикажува, внесете ја вашата лозинка, ако е потребно.
10. Ставете го патронот на подвижната лента. Патронот се вчитува автоматски, тестот се извршува, а искористениот патрон се става во садот за отпад.

### 11.3.2 Преглед и печатење на резултатите

Во овој дел се наведени основните чекори за преглед и печатење на резултатите. За подетални упатства за начинот на преглед и печатење на резултатите, погледнете во *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. Во работниот простор **Почеток на софтверот Xpertise (Xpertise Software Home)**, кликнете на иконата **РЕЗУЛТАТИ (RESULTS)**. Се прикажува менито Резултати (Results).
2. Во менито Резултати (Results), изберете го копчето **ПРЕГЛЕД НА РЕЗУЛТАТИ (VIEW RESULTS)**. Се прикажува работниот простор **Преглед на резултати (View Results)** прикажувајќи ги резултатите од тестот.
3. Кликнете на копчето **ИЗВЕШТАЈ (REPORT)** за преглед и/или генерирање датотека за извештај во формат PDF.

## 12 Контрола на квалитет

Секој тест вклучува контрола на обработката на примерокот (SPC) и контрола за проверка на сондата (PCC).

### Контрола на обработката на примерокот (SPC)

Потврдува дека примерокот е правилно обработен. SPC содржи неинфективни спори во форма на сув колач на спори што е вклучен во секој патрон за да се потврди соодветната обработка на МТВ. SPC потврдува дека лизата на МТВ се случила ако се присутни организмите и потврдува дека обработката на примерокот е соодветна. Дополнително, оваа контрола открива инхибиција поврзана со примероци на анализата PCR во реално време.

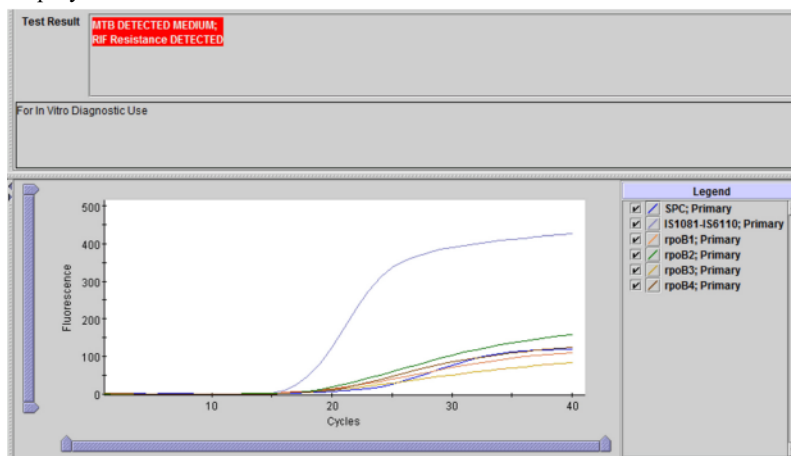
SPC треба да биде позитивна во негативен примерок и може да биде негативна или позитивна во позитивен примерок. SPC е успешна ако ги исполнува потврдените критериуми за прифатливост. Резултатот од тестот ќе биде „Неважечки“ ако SPC не се открие во негативен тест.

### Контрола за проверка на сондата (PCC)

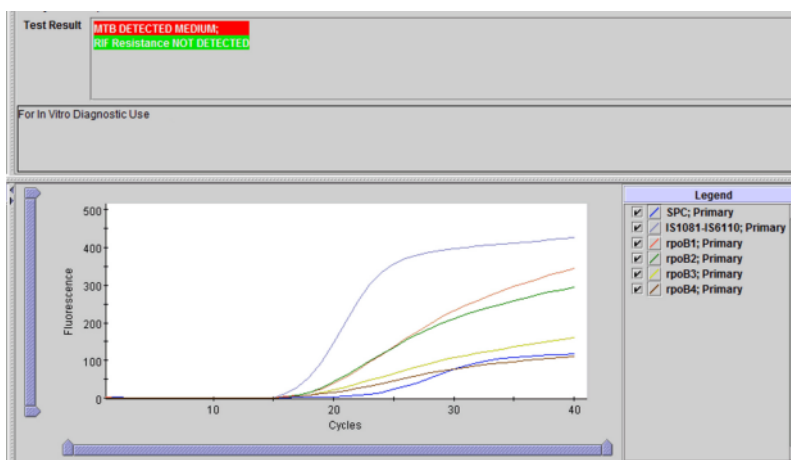
Пред почетокот на реакцијата PCR, тестот Xpert MTB/RIF Ultra го мери флуоресцентниот сигнал од сондите за да ја следи рехидратацијата на зрната, полнењето на епруветата за реакција, интегритетот на сондата и стабилноста на бојата. PCC е успешна ако ги исполнува доделените критериуми за прифатливост.

## 13 Интерпретирање на резултатите

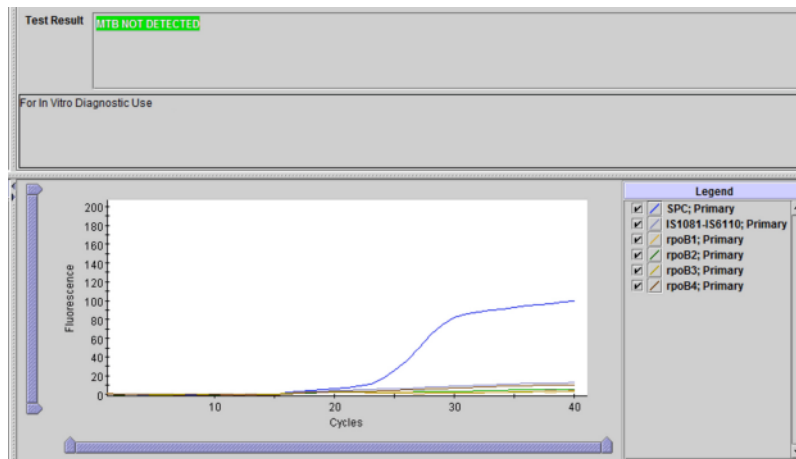
Системот GeneXpert ги генерира резултатите од измерените флуоресцентни сигнали и вградените алгоритми за пресметка. Резултатите може да се видат во прозорецот **Преглед на резултатите (View Results)**. Погледнете ги Слика 7, Слика 8, Слика 9, Слика 10, Слика 11 и Слика 12 за специфични примери и погледнете ја Табела 3 за список на сите можни резултати.



Слика 7. ОТКРИЕНА Е МТВ СРЕДНО; ОТКРИЕНА е отпорност на RIF (детален кориснички преглед на GeneXpert Dx)



Слика 8. ОТКРИЕНА Е МТВ СРЕДНО; НЕ Е ОТКРИЕНА отпорност на RIF (детален кориснички преглед на GeneXpert Dx)



Слика 9. НЕ Е ОТКРИЕНА МТВ (детален кориснички преглед на GeneXpert Dx)

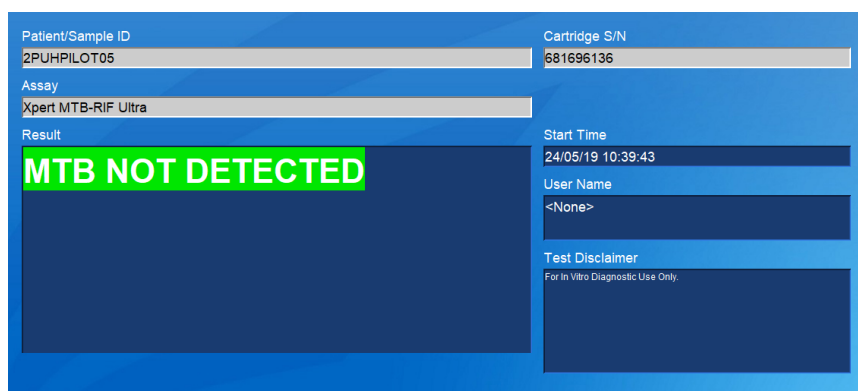
Patient/Sample ID 6319-2PUHPIL020	Cartridge S/N 681696130
Assay Xpert MTB-RIF Ultra	
Result <b>MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED</b>	Start Time 11/06/19 13:11:15
	User Name <None>
	Test Disclaimer For In Vitro Diagnostic Use Only.

Слика 10. ОТКРИЕНА Е МТВ НИСКО (MTB DETECTED LOW); ОТКРИЕНА е отпорност на RIF (RIF Resistance DETECTED) (GeneXpert Edge)

Patient/Sample ID 2PUHPIL006	Cartridge S/N 681696113
Assay Xpert MTB-RIF Ultra	
Result <b>MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED</b>	Start Time 07/06/19 10:02:55
	User Name <None>
	Test Disclaimer For In Vitro Diagnostic Use Only.

Слика 11. ОТКРИЕНА Е МТВ НИСКО (MTB DETECTED LOW); НЕ Е ОТКРИЕНА отпорност на RIF (RIF Resistance NOT DETECTED) (GeneXpert Edge)





Слика 12. НЕ Е ОТКРИЕНА МТВ (MTB NOT DETECTED) (GeneXpert Edge)

Табела 2. Резултати од тестот Xpert MTB/RIF Ultra и интерпретација

Резултат	Интерпретација
<p><b>ОТКРИЕНА Е МТВ ВИСОКО (MTB DETECTED HIGH);</b>  <b>ОТКРИЕНА е отпорност на RIF (RIF Resistance DETECTED)</b></p>	<p>Целта на МТВ е присутна во примерокот:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Откриена е мутација во целната секвенца на генот <i>rpoB</i>.</li> <li>Контрола на обработката на примерокот (SPC): НП (NA) (не е применливо). Не е потребен сигнал на SPC бидејќи засилувањето на МТВ може да ѝ конкурира на оваа контрола.</li> <li>Проверка на сондата: УСПЕШНО (PASS). Сите резултати од проверките на сондите се успешни.</li> </ul>
<p><b>ОТКРИЕНА Е МТВ СРЕДНО (MTB DETECTED MEDIUM);</b>  <b>ОТКРИЕНА е отпорност на RIF (RIF Resistance DETECTED)</b></p>	
<p><b>ОТКРИЕНА Е МТВ НИСКО (MTB DETECTED LOW);</b> <b>ОТКРИЕНА е отпорност на RIF (RIF Resistance DETECTED)</b></p>	
<p><b>ОТКРИЕНА Е МТВ МНОГУ НИСКО (MTB DETECTED VERY LOW);</b> <b>ОТКРИЕНА е отпорност на RIF (RIF Resistance DETECTED)</b></p>	
<p><b>ОТКРИЕНА Е МТВ ВИСОКО (MTB DETECTED HIGH); НЕ Е ОТКРИЕНА отпорност на RIF (RIF Resistance NOT DETECTED)</b></p>	<p>Целта на МТВ е присутна во примерокот:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Не е откриена мутација во целната секвенца на генот <i>rpoB</i>.</li> <li>Контрола на обработката на примерокот (SPC): НП (NA) (не е применливо). Не е потребен сигнал на SPC бидејќи засилувањето на МТВ може да ѝ конкурира на оваа контрола.</li> <li>Проверка на сондата: УСПЕШНО (PASS). Сите резултати од проверките на сондите се успешни.</li> </ul>
<p><b>ОТКРИЕНА Е МТВ СРЕДНО (MTB DETECTED MEDIUM); НЕ Е ОТКРИЕНА отпорност на RIF (RIF Resistance NOT DETECTED)</b></p>	

Резултат	Интерпретација
<b>ОТКРИЕНА Е МТВ НИСКО (MTB DETECTED LOW); НЕ Е ОТКРИЕНА отпорност на RIF (RIF Resistance NOT DETECTED)</b>	
<b>ОТКРИЕНА Е МТВ МНОГУ НИСКО (MTB DETECTED VERY LOW); НЕ Е ОТКРИЕНА отпорност на RIF (RIF Resistance NOT DETECTED)</b>	
<b>ОТКРИЕНА Е МТВ ВИСОКО (MTB DETECTED HIGH); Отпорност на RIF НЕОДРЕДЕНА (RIF Resistance INDETERMINATE)</b>	<p>Целта на МТВ е присутна во примерокот:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отпорноста на RIF не можеше да се одреди поради неважечки максимални вредности на кривите на топење.</li> <li>• Контрола на обработката на примерокот (SPC): НП (NA) (не е применливо). Не е потребен сигнал на SPC бидејќи засилувањето на МТВ може да ѝ конкурира на оваа контрола.</li> <li>• Проверка на сондата: УСПЕШНО (PASS). Сите резултати од проверките на сондите се успешни.</li> </ul>
<b>ОТКРИЕНА Е МТВ СРЕДНО (MTB DETECTED MEDIUM); Отпорност на RIF НЕОДРЕДЕНА (RIF Resistance INDETERMINATE)</b>	
<b>ОТКРИЕНА Е МТВ НИСКО (MTB DETECTED LOW); Отпорност на RIF НЕОДРЕДЕНА (RIF Resistance INDETERMINATE)</b>	
<b>ОТКРИЕНА Е МТВ МНОГУ НИСКО (MTB DETECTED VERY LOW); Отпорност на RIF НЕОДРЕДЕНА (RIF Resistance INDETERMINATE)</b>	
<b>ОТКРИЕНА Е трага на МТВ (MTB Trace DETECTED); Отпорност на RIF НЕОДРЕДЕНА (RIF Resistance INDETERMINATE)</b>	
<b>НЕ Е ОТКРИЕНА МТВ (MTB NOT DETECTED)</b>	<p>Целта на МТВ не е откриена во примерокот:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Контрола на обработката на примерокот (SPC): УСПЕШНО (PASS). SPC ги исполни критериумите за прифатливост.</li> <li>• Проверка на сондата: УСПЕШНО (PASS). Сите резултати од проверките на сондите се успешни.</li> </ul>

Резултат	Интерпретација
<b>НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)</b>	<p>Не може да се утврди присуство или отсуство на МТВ. SPC не ги исполнува критериумите за прифатливост, примерокот не бил правилно обработен или PCR била инхибирана. Повторете го тестот. Погледнете го делот Процедура за повторно тестирање во овој документ.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• МТВ НЕВАЖЕЧКИ (INVALID): Не може да се утврди присуство или отсуство на ДНК на МТВ.</li> <li>• Контрола на обработката на примерокот (SPC): НЕУСПЕШНО (FAIL). Резултатот за целта на МТВ е негативен, а прагот на циклусот на SPC не е во рамките на важечкиот опсег.</li> <li>• Проверка на сондата: УСПЕШНО (PASS). Сите резултати од проверките на сондите се успешни.</li> </ul>
<b>ГРЕШКА (ERROR)</b>	<p>Не може да се утврди присуство или отсуство на МТВ. Повторете го тестот. Погледнете го делот Процедура за повторно тестирање во овој документ.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• МТВ: НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)</li> <li>• Контрола на обработката на примерокот (SPC): НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)</li> <li>• Проверка на сондата: НЕУСПЕШНО (FAIL). Еден или сите резултати од проверките на сондите се неуспешни.</li> </ul> <p><b>Забелешка</b> Ако проверката на сондата поминала, грешката е предизвикана од дефект на системска компонента.</p>
<b>НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)</b>	<p>Не може да се утврди присуство или отсуство на МТВ. Повторете го тестот. Погледнете го делот Процедура за повторно тестирање во овој документ. НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) укажува на тоа дека се собрани недоволно податоци. На пример, операторот запрел тест што бил во тек.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• МТВ: НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)</li> <li>• Контрола на обработката на примерокот (SPC): НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)</li> <li>• Проверка на сондата: НП (NA) (не е применливо)</li> </ul>

Табела 3. Xpert MTB/RIF Ultra: Сите можни резултати

Резултати за ТБ	Резултати за RIF
MTB DETECTED HIGH	RIF Resistance DETECTED
MTB DETECTED HIGH	RIF Resistance NOT DETECTED
MTB DETECTED HIGH	RIF Resistance INDETERMINATE
MTB DETECTED MEDIUM	RIF Resistance DETECTED
MTB DETECTED MEDIUM	RIF Resistance NOT DETECTED
MTB DETECTED MEDIUM	RIF Resistance INDETERMINATE
MTB DETECTED LOW	RIF Resistance DETECTED
MTB DETECTED LOW	RIF Resistance NOT DETECTED
MTB DETECTED LOW	RIF Resistance INDETERMINATE
MTB DETECTED VERY LOW	RIF Resistance DETECTED
MTB DETECTED VERY LOW	RIF Resistance NOT DETECTED
MTB DETECTED VERY LOW	RIF Resistance INDETERMINATE

Резултати за ТБ	Резултати за RIF
MTB Trace <sup>a</sup> DETECTED	RIF Resistance INDETERMINATE
НЕ Е ОТКРИЕНА МТВ (MTB NOT DETECTED)	
НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)	
ГРЕШКА (ERROR)	
НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)	

<sup>a</sup> Сигнал за резултат што вклучува трага значи дека се откриени ниски нивоа на МТВ, но не е откриен резултат за отпорност на RIF. Тоа се појавува поради зголемената чувствителност на откривањето на ТБ со користење цели во повеќе копии IS6110 и IS1081 наспроти откривањето на отпорноста на RIF со користење на генот groV во единична копија. Затоа, резултат за отпорност или чувствителност на RIF не може да се утврди кај примерок со трага. Примерокот со трага е секогаш **Отпорност на RIF НЕОДРЕДЕНА (RIF Resistance INDETERMINATE)**.

### 13.1 Причини за повторување на анализата

Повторете го тестот со користење нов патрон ако се појави некој од следните резултати од тестот.

- **НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)** резултат укажува на тоа дека SPC не успеала. Примерокот не бил правилно обработен или PCR е инхибирана.
- Резултат **ГРЕШКА (ERROR)** укажува на тоа дека PCC била неуспешна и анализата била прекината веројатно поради неправилно наполнета епрувета за реакција, бидејќи бил откриен проблем со интегритетот на сондата за реагенси, бидејќи биле надминати максималните ограничувања за притисокот или поради тоа што модул на GeneXpert имал дефект.
- **НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)** укажува на тоа дека се собрани недоволно податоци. На пример, операторот запрел тест што бил во тек.

### 13.2 Процедура за повторно тестирање

Ако имате преостанат свеж исплувок или реконституиран седимент, секогаш користете нов SR за да го деконтаминирате и втечните исплувокот или седиментот пред извршување на анализата. Погледнете во Дел 10 или Процедура за необработен исплувок.

Ако имате доволно преостанат примерок третиран со SR и не поминале повеќе од 4 часа од почетното додавање на SR во примерокот, може да го употребите преостанатиот примерок за да подготвите и обработите нов патрон. При повторното тестирање, секогаш користете нов патрон и започнете го тестот веднаш. Видете на Дел 10.3.

## 14 Ограничувања

Со оглед на тоа што откривањето на МТВ зависи од бројот на организми што се присутни во примерокот, веродостојните резултати зависат од правилното земање, ракување и чување на примерокот. Погрешни резултати од тестот може да се појават од неправилно земање, постапување или чување на примерокот, техничка грешка, побркување на примероците или недоволна концентрација на почетниот материјал. Неопходно е внимателно почитување на упатствата за употреба за да се избегнат погрешни резултати.

За оние поединци со резултати **ОТКРИЕНА Е трага на МТВ (MTB Trace DETECTED)** можеби ќе требаат дополнителни клинички информации и земање во предвид на нивниот клинички контекст за одлуките за лекување на ТБ во одредени услови.

Позитивен резултат од тестот не мора да укажува на присуство на активни организми. Меѓутоа, тој е претпоставен за присуство на МТВ и отпорност на рифампин.

Мутациите или полиморфизмите во региите на поврзување на прајмерот и сондата може да влијаат врз откривањето нови или непознати соеви на MDR-MTB или соеви отпорни на рифампин што доведува до лажен резултат за чувствителност на рифампин.

Ефикасноста на тестот Xpert MTB/RIF Ultra не е проценета кај пациенти кои се на возраст под осумнаесет години.

Тестот Хpert MTB/RIF Ultra не дава потврда за чувствителноста на рифампин со оглед на тоа што може да постојат механизми за отпорност на рифампин освен оние кои се откриени со овој уред кои може да се поврзани со недостаток на клиничка реакција на лекувањето.

Примероците кои имаат и ДНК на комплексот МТВ и мутации поврзани со отпорноста на рифампин на генот *rpoB* откриени со тестот Хpert MTB/RIF Ultra треба да се земат предвид за дополнително тестирање на чувствителноста на лекови.

Ефикасноста на тестот Хpert MTB/RIF Ultra зависи од искуството на операторот и следењето на процедурите за анализата. Процедуралните грешки при анализата може да доведат до лажно позитивни или лажно негативни резултати. Сите оператори на уредот треба да имаат соодветна обука за уредот.

## 15 Клинички резултати

### 15.1 Дизајн на клиничката студија

Карактеристиките на ефикасноста на тестот Хpert MTB/RIF Ultra беа проценети за откривањето на ДНК на комплексот МТВ и за откривањето на мутациите поврзани со отпорноста на RIF кај примероци на исплувок во однос на резултатите од култура (цврст и/или течен медиум) и тестирањето на чувствителноста на лекови (DST), соодветно. Оваа повеќецентарска студија користеше проспективен и архивиран директен (суров) исплувок или примероци на концентриран седимент земени од испитаници на возраст од 18 години или постари. Испитаниците вклучуваа суспектни случаи на белодробна туберкулоза (ТБ) кои не се лекувале од ТБ или се лекувале помалку од 3 дена во период од 6 месеци од почетокот на студијата (суспектни случаи на ТБ) како и испитаници претходно лекувани од ТБ кои биле суспектни на ТБ отпорна на повеќе лекови (суспектни случаи на ТБ ОПЛ). Студијата беше спроведена ширум светот (Белорусија, Бразил, Кина, Грузија, Германија, Индија, Италија, Кенија, Перу, Јужна Африка, Уганда, Виетнам и Соединетите Држави). Чувствителноста и специфичноста на тестот Хpert MTB/RIF Ultra за откривање на МТВ беа проценети со користење податоци само од суспектните случаи на ТБ; додека податоците од суспектните случаи на ТБ ОПЛ беа комбинирани за да се проценат резултатите од отпорноста на RIF.

Примероците дојдоа од студиски испитаници, 61 % мажи (n = 1111), 35 % жени (n = 648); за 4 % (n = 76) полот беше непознат. Тие беа од географски различни региони: 12 % (n = 217) беа од САД (Калифорнија, Њујорк и Флорида) и 88 % (n = 1618) беа од земји надвор од САД (Белорусија, Бразил, Кина, Грузија, Германија, Индија, Италија, Кенија, Јужна Африка, Кенија, Перу, Виетнам и Уганда). Од 1835 примероци, 1228 беа проспективно земени, а 607 беа од замрзнати, архивирани банки на примероци.

### 15.2 Ефикасност на тестот Хpert MTB/RIF Ultra наспроти култура на МТВ

Беа земени до три примероци на исплувок од секој студиски испитаник за употреба во клиничката студија. За проспективните примероци, првиот примерок на исплувок беше тестиран со тестот Хpert MTB/RIF Ultra, а вторите два примероци беа употребени за култура на ТБ. За архивирани примероци, резултатите за културата беа достапни од методот на стандардна медицинска заштита и тестот Хpert MTB/RIF Ultra беше направен со користење на првиот примерок со доволен волумен. Ако резултатот од анализата беше неодреден (**ГРЕШКА (ERROR), НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)** или **НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)**), примерокот се тестираше повторно ако имаше доволно волумен. Вкупно, 1,0 % од тестираните примероци од испитаниците кои ги исполнуваа условите (19/1854; 95 % CI: 0,7, 1,6) беа неодредени. Статусот на размаската на ацидорезистентните микроорганизми (AFB) за испитаник беше утврдена со метод на флуоресцентно обојување Орамин-О (АО) или метод на обојување на размаска Цил-Нилсен (ZN) од примерокот со соодветниот резултат од тестот Хpert MTB/RIF Ultra. Статусот на културата на МТВ за сите испитаници беше дефиниран врз основа на резултатот за културата на МТВ за сите примероци земени во период од седум дена за тој испитаник.

Ефикасноста на тестот Хpert MTB/RIF Ultra за откривањето на МТВ во однос на култура на МТВ, стратификувани според статусот на AFB-размаската, е прикажана во табелата подолу. Чувствителноста кај примероците со позитивна размаска и негативна размаска беше 99,5 % (426/428), 95 % CI: 98,3; 99,9 и 73,3 % (200/273), 95 % CI: 67,7; 78,2, соодветно. Вкупната специфичност на тестот Хpert MTB/RIF Ultra без оглед на AFB-размаската беше 95,5 % (1222/1280), 95 % CI: 94,2, 96,5. Погледнете ги табелите подолу.

Табела 4. Ефикасност на тестот Xpert MTB/RIF Ultra наспроти култура на МТВ

		Размаска/Култура				Вкупно
		Позитивен			Негативен	
		АФВ-размаска +	АФВ-размаска -	Вкупна култура +	Вкупна култура -	
Xpert MTB/RIF Ultra	ОТКРИЕНА Е МТВ (MTB DETECTED)	426	200	630 <sup>a</sup>	58	688
	НЕ Е ОТКРИЕНА МТВ (MTB NOT DETECTED)	2	73	75	1222	1297
	Вкупно	428	273	705	1280	1985

**Ефикасност кај позитивна размаска:** Чувствителност: 99,5 % (426/428), 95 % CI: 98,3, 99,9  
**Ефикасност кај негативна размаска:** Чувствителност: 73,3 % (200/273), 95 % CI: 67,7, 78,2  
**Вкупна ефикасност:** Чувствителност: 89,4 % (630/705), 95 % CI: 86,9, 91,4  
 Специфичност: 95,5 % (1222/1280), 95 % CI: 94,2, 96,5

<sup>a</sup> Резултатите од размаските не беа достапни за 4 примероци позитивни на култура.

Ефикасноста на тестот Xpert MTB/RIF Ultra за откривањето на МТВ во однос на култура на МТВ, стратификувани според неамерикански наспроти американски центри, е прикажана во табелата подолу. Од 1985 примероци, имаше 1768 примероци од неамерикански центри и 217 од американски центри.

Табела 5. Тест Xpert MTB/RIF Ultra наспроти култура на МТВ според неамерикански наспроти американски центри

	Неамерикански		Американски	
	N	Процент (95 % CI)	N	Процент (95 % CI)
Позитивна размаска на чувствителност	380/382	99,5 % (98,1, 99,9)	46/46	100,0 % (92,3; 100)
Негативна размаска на чувствителност	180/245	73,5 % (67,6; 78,6)	20/28	71,4 % (52,9; 84,7)
Вкупна чувствителност	564/631 <sup>a</sup>	89,4 % (86,7; 91,6)	66/74	89,2 % (80,1; 94,4)
Вкупна специфичност	1080/1137	95,0 % (93,6; 96,1)	142/143	99,3 % (96,1; 99,9)

<sup>a</sup> Резултатите од размаските не беа достапни за 4 примероци позитивни на култура.

### 15.3 Ефикасност на тестот Хpert MTB/RIF Ultra наспроти култура според тип на размаска

Ефикасноста на тестот Хpert MTB/RIF Ultra за откривање на МТВ беше утврдена во однос на култура на МТВ во примероци со метод на АFB-размаска направен со АО и ZN. Резултатите се прикажани во табелата подолу. Од 1985 примероци, имаше 1810 примероци со АО-размаски и 175 со ZN-размаски.

**Табела 6. Ефикасност на тестот Хpert MTB/RIF Ultra наспроти култура на МТВ со методите на обојување Орамин О (АО) и Цил-Нилсен (ZN)**

	Метод Орамин О		Метод Цил-Нилсен	
	N	Процент (95 % CI)	N	Процент (95 % CI)
Позитивна размаска на чувствителност	386/388	99,5 % (98,1;99,9)	40/40	100 % (91,2; 100)
Негативна размаска на чувствителност	153/219	69,9 % (63,5; 75,6)	47/54	87,0 % (75,6; 93,6)
Вкупна чувствителност	543/611 <sup>a</sup>	88,9 % (86,1; 91,1)	87/94	92,6 % (85,4; 96,3)
Вкупна специфичност	1145/1199	95,5 % (94,2; 96,5)	77/81	95,1 % (88,0; 98,1)

<sup>a</sup> Резултатите од размаските не беа достапни за 4 примероци позитивни на култура.

### 15.4 Ефикасност на тестот Хpert MTB/RIF Ultra наспроти култура според тип на примерок

Ефикасноста на тестот Хpert MTB/RIF Ultra за откривање на МТВ беше утврдена во однос на култура на МТВ во примероци на необработен исплувок и концентрирани седименти на исплувок. Резултатите се прикажани во табелата подолу. Од 1985 примероци, имаше 1543 примероци на необработен исплувок и 442 примероци на концентриран седимент на исплувок.

**Табела 7. Тест Хpert MTB/RIF Ultra наспроти култура на МТВ според тип на примерок**

	Директен исплувок		Седименти на исплувок	
	N	% (95 % CI)	N	% (95 % CI)
Позитивна размаска на чувствителност	323/324	99,7 % (98,3; 99,9)	103/104	99,0 % (94,8; 99,8)
Негативна размаска на чувствителност	168/229	73,4 % (67,3; 78,7)	32/44	72,7 % (58,2; 83,7)
Вкупна чувствителност	495/557 <sup>a</sup>	88,9 % (86,0; 91,2)	135/148	91,2 % (85,6; 94,8)

	Директен исплувок		Седименти на исплувок	
	N	% (95 % CI)	N	% (95 % CI)
<b>Вкупна специфичност</b>	937/986	95,0 % (93,5; 96,2)	285/294	96,9 % (94,3; 98,4)

<sup>a</sup> Резултатите од размаските не беа достапни за 4 примероци позитивни на култура.

## 15.5 Ефикасност на тестот Xpert MTB/RIF Ultra наспроти тестирање за чувствителност на лекови за RIF

Изолатите на култура позитивна на МТВ беа тестирани за чувствителност на лекови (DST) на рифампин со користење на пропорционалниот метод со агар со медиум Мидлбрук или Левенштајн-Јенсен, плочката MIC за *Mycobacterium tuberculosis* на Thermo Scientific Sensititre™ или анализата BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE. Ефикасноста на тестот Xpert MTB/RIF Ultra за откривањето на мутациите поврзани со отпорноста на RIF беше утврдена во однос на резултатите за DST на изолатите на култура на МТВ.

Резултатите за откривањето на мутациите поврзани со отпорноста на RIF ги дава тестот Xpert MTB/RIF Ultra само кога уредот ја открил секвенцата на генот *rpoB* на комплексот МТВ. Ефикасноста на чувствителноста/отпорноста на RIF е дадена во табелата подолу. Примероците со ненаправен DST, **НЕ Е ОТКРИЕНА МТВ (MTB NOT DETECTED)** и **ОТКРИЕНА Е МТВ (MTB DETECTED)**; **Отпорност на RIF НЕОДРЕДЕНО (RIF Resistance INDETERMINATE)** беа исклучени од анализата. Шеесет и три (63) од 67-те примероци со неодредени резултати за RIF беа **ОТКРИЕНА Е трага на МТВ (MTB Trace DETECTED)**; **Отпорност на RIF НЕОДРЕДЕНО (RIF Resistance INDETERMINATE)**.

Табела 8. Ефикасност на тестот Xpert MTB/RIF Ultra наспроти DST

Тест за чувствителност на лекови				
		Отпорен на RIF	Чувствителен на RIF	Вкупно
Xpert MTB/ RIF Ultra	ОТКРИЕНА Е МТВ (MTB DETECTED); ОТКРИЕНА е отпорност на RIF (RIF Resistance DETECTED)	128	12 <sup>a</sup>	140
	ОТКРИЕНА Е МТВ (MTB DETECTED); НЕ Е ОТКРИЕНА отпорност на RIF (RIF Resistance NOT DETECTED)	5 <sup>b</sup>	314	319
	<b>Вкупно</b>	133	326	459
		Чувствителност: 96,2 % (128/133), 95 % CI: 91,5, 98,4 Специфичност: 96,3 % (314/326), 95 % CI: 93,7, 97,9		

<sup>a</sup> Неусогласени резултати за секвенционирањето: 11 од 12 отпорни на RIF, 1 од 12 недостапен.

<sup>b</sup> Неусогласени резултати за секвенционирањето: 4 од 5 чувствителни на RIF, 1 од 5 недостапен.



## 15.6 Ефикасност на тестот Xpert MTB/RIF Ultra наспроти анализата Xpert MTB/RIF

Илјада петстотини деведесет и четири (1594) примероци беа тестирани и со тестот Xpert MTB/RIF Ultra и со анализата Xpert MTB/RIF. Вкупната процентуална усогласеност меѓу анализите беше 96,5 % [(1538/1594) 95 % CI: 95,5; 97,3]. Позитивната процентуална усогласеност и негативната процентуална усогласеност беа 99,2 % [(491/495) 95 % CI: 97,9; 99,7] и 95,3 % [(1047/1099) 95 % CI: 93,8; 96,4], соодветно.

## 15.7 Репродуцибилност

Репродуцибилноста на тестот Xpert MTB/RIF Ultra беше проценета во три центри со користење панел на примероци составен од соеви на MTB чувствителни на рифампин и отпорни на рифампин. Примероците позитивни на MTB беа подготвени во симулирана матрица на исплувоци во ниски (~1X LoD) и умерени (2 - 3X LoD) концентрации. Беа вклучен и негативен член на панелот што се состоеше од симулирана матрица на исплувоци. Панелот од пет примероци беше тестиран во шест различни денови од страна на двајца различни оператори два пати на ден во секој од трите центри (240 теста во секој центар = 2 оператори x 6 дена x 2 копии x 2 циклуси на ден). Во студијата беа употребени три комплекти реагенси од тестовите Xpert MTB/RIF Ultra. Процентуалната усогласеност за секој член на панелот е прикажана по центар во Табела 9.

**Табела 9. Резиме на резултатите за репродукцибилноста – усогласеност според студиски центар/инструмент**

Примерок	Центар 1 (GeneXpert Dx)	Центар 2 (GeneXpert Dx)	Центар 3 (Infinity-90)	% на вкупна усогласеност по примерок
Негативен	98 % (47/48)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	99,3 % (143/144)
Ниско позитивен на MTB, Отпорен на RIF	96 % (46/48)	96 % (46/48)	98 % (47/48)	96,5 % (139/144)
Умерено позитивен на MTB, Отпорен на RIF	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
Ниско позитивен на MTB, Чувствителен на RIF	100 % (48/48)	100 % (48/48)	98 % (47/48)	99,3 % (143/144)
Умерено позитивен на MTB, Чувствителен на RIF	100 % (47/47)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (143/143)

Репродуцибилноста на тестот Xpert MTB/RIF Ultra беше проценета и во однос на флуоресцентниот сигнал изразен во вредности на прагот на циклусот (Ct) за секоја откриена цел. Средната вредност, стандардната девијација (SD) и коефициентот на варијација (CV) за компонентите на меѓу-центрите, меѓу-деновите, меѓу-операторите и во рамките на циклусот за секој член на панелот се претставени во табела 10. Циклус се дефинира како четирите примероци по член на панел тестирани од еден оператор во еден центар во еден ден.

## 16 Карактеристики на аналитичката ефикасност

Табела 10. Резиме на податоците за репродукцибилноста

Примерок	N	Среден праг на циклусот	Варијанса												
			Меѓу центри		Меѓу серија		Меѓу ден		Меѓу оператор		Во рамки на циклусот/анализата		Вкупно		
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	
Негативен	SPCCt	144	25,7	0,00	0,0	0,30	1,1	0,00	0,0	0,70	2,8	1,40	5,5	1,60	6,3
Ниско позитивен на МТВ, Отпорен на RIF	ICCt	144	20,0	0,00	0,0	0,20	1,1	0,00	0,0	0,40	2,0	0,90	4,6	1,00	5,1
	про1C	141	31,0	0,00	0,0	0,50	1,6	0,00	0,0	0,60	2,0	2,20	7,2	2,40	7,7
	про2C	141	29,8	0,20	0,7	0,40	1,4	0,00	0,0	0,80	2,5	2,10	7,1	2,30	7,7
	про3C	139	33,8	0,20	0,6	0,60	1,9	0,00	0,0	0,70	2,0	2,00	5,9	0,20	6,5
	про4C	141	30,4	0,80	2,5	0,50	1,7	0,00	0,0	0,80	2,5	2,50	8,4	2,80	9,2
Умерено позитивен на МТВ, Отпорен на RIF	ICCt	144	18,4	0,30	1,4	0,00	0,0	0,10	0,5	0,10	0,3	0,70	3,7	0,80	4,1
	про1C	143	28,3	0,40	1,5	0,00	0,0	0,50	1,8	0,00	0,0	1,80	6,4	1,90	6,8
	про2C	144	27,2	0,50	1,8	0,00	0,0	0,50	1,8	0,00	0,0	1,80	6,7	1,90	7,1
	про3C	143	31,1	0,10	0,4	0,00	0,0	0,50	1,6	0,00	0,0	1,70	5,6	1,80	5,8
	про4C	144	27,2	0,80	3,1	0,00	0,0	0,70	2,4	0,00	0,0	2,20	8,0	2,40	8,9
Ниско позитивен на МТВ, Чувствителен на RIF	ICCt	143	23,7	0,00	0,0	0,20	0,6	0,40	1,6	0,00	0,0	1,70	7,4	1,80	7,6
	про1C	130	30,2	0,10	0,3	0,00	0,0	0,90	3,0	0,00	0,0	2,60	8,4	2,70	9,0
	про2C	130	29,3	0,00	0,0	0,00	0,0	0,80	2,6	0,00	0,0	2,40	8,1	2,50	8,5
	про3C	130	31,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,80	2,6	0,20	0,7	2,30	7,4	2,50	7,8
	про4C	120	36,1	0,30	0,9	0,40	1,1	0,00	0,0	0,50	1,4	2,10	5,7	2,20	6,1
Умерено позитивен на МТВ, Чувствителен на RIF	ICCt	143	21,8	0,10	0,6	0,00	0,0	0,20	1,1	0,00	0,0	1,20	5,4	1,20	5,5
	про1C	142	27,6	0,20	0,7	0,00	0,0	0,30	1,2	0,00	0,0	2,00	7,2	2,00	7,3
	про2C	141	26,7	0,00	0,0	0,40	1,4	0,00	0,0	0,10	0,2	1,60	5,9	1,60	6,1
	про3C	141	28,9	0,00	0,0	0,30	1,1	0,00	0,0	0,50	1,7	1,70	5,7	1,70	6,0
	про4C	140	33,9	0,70	2,0	0,60	1,7	0,00	0,0	0,00	0,0	2,00	5,9	2,20	6,5

### 16.1 Интерферирачки супстанции

Беа спроведена студија во вештачка матрица на испувок за да се проценат ефектите од потенцијално интерферирачките супстанции со анализата Xpert MTB/RIF Ultratestот. Беа проценети вкупно 32 потенцијално интерферирачки супстанции. Ендогените потенцијално интерферирачки супстанции може да вклучуваат, но не се ограничени на, крв, гној (бели крвни клетки), клетки од респираторниот тракт, муцин, човечка ДНК и желудочна киселина од желудникот. Другите потенцијално интерферирачки супстанции може да вклучуваат анестетици, антибиотици, антибактериски лекови, анти tubеркулозни лекови, антивирусни лекови, бронходилататори, инхалирани бронходилататори, жива интраназална вакцина за вирус на инфлуенца, гермицидни средства за миене на устата, реагенси за обработка на примероци, лек за *Pneumocystis jiroveci*, хомеопатски лекови за олеснување алергии, назални кортикостероиди, назални гелови, назални спрејови, орални анестетици, орални искашлувачи, пуфери за неутрализација и тутун. Овие супстанции се наведени во Табела 11 при што се прикажани активните состојки и тестираните концентрации. Во оваа студија беа вклучени позитивни и негативни примероци. Позитивните примероци беа тестирани во концентрација блиска до 3 пати од аналитичката граница на откривање со користење клетки на BCG во копии од 8. Негативните примероци, составени од супстанцијата во којашто отсутствува сојот МТВ, беа тестирани по супстанција во копии од 8 за да се одреди ефектот врз ефикасноста на контролата на обработката на примероците (SPC).

Не беа забележани никакви инхибиторни ефекти за која било од 32-те тестирани потенцијално интерферирачки супстанции (Табела 11).

Табела 11. Интерферирачки супстанции

Супстанција	Опис/активна состојка	Тестирана концентрација
Крв	Крв (човечка)	5 % (волумен/волумен)
Гермицидно средство за миене уста	Хлорхексидин глуконат (0,12 %), 20 % раствор	20 % (волумен/волумен)
Реагенси за обработка на примероци	Цетилпиридиниум хлорид, 1 % во 2 % NaCl	0,5 % (волумен/волумен) во 1 % NaCl
Реагенси за обработка на примероци	Цетилпиридиниум хлорид, 1 % во 2 % NALC	0,5 % (волумен/волумен) во 1 % NALC
Реагенси за обработка на примероци	Цетилпиридиниум хлорид, 1 % во 2% NALC плус 25 mM цитрат	0,5 % (волумен/волумен) во 1 % NALC плус 12,5 mM цитрат
Желудочна киселина	Раствор во вода со pH 3 до 4, неутрализиран со натриум бикарбонат	100 % (волумен/волумен)
Човечка ДНК/клетки	HELA 229	10 <sup>6</sup> клетки/ml
Антигабично средство; Антибиотик	Орална суспензија на нистатин, 20 %	20 % (волумен/волумен)
Бели крвни клетки (човечки)	Матрица на бели крвни клетки/гној (30 % крвна компонента подготвена со центрифугирање цела крв и која содржи значителен удел на леукоцити и тромбоцити; 30 % плазма; 40% PBS)	100 % (волумен/волумен)
Анестетици (ендотрахеална интубација)	Лидокаин HCl 4 %	30 % (волумен/волумен)
Раствори за спрејови	NaCl 5 % (маса/волумен)	5 % (маса/волумен)
Муцин	Муцин 5 % (маса/волумен)	5 % (маса/волумен)
Антибактериски, системски	Левофлоксацин 25 mg/ml	5 mg/ml (маса/волумен)
Назални кортикостероиди	Флутиказон 500 mcg/спреј	5 µg/ml (маса/волумен)
Инхалирани бронходилататори	Албутерол сулфат 2,5 mg/3 ml	75 µg/ml (маса/волумен)
Орални анестетици	Оrajel (20 % бензокаин)	5 % (маса/волумен)
Антивирусни лекови	Ацикловир, IV 50 mg/ml	50 µg/ml (маса/волумен)
Антибиотик, назална маст	Neosporin (400U бацитрацин, 3,5 mg неомисин, 5000U поликсимин Б)	5 % (маса/волумен)
Тутун	Nicogel (40 % екстракт од тутун)	0,5 % (маса/волумен)
Антитуберкулозни лекови	Стрептомицин 1 mg/ml	25 µg/ml (маса/волумен)
Антитуберкулозни лекови	Етамбутол 1 mg/ml	50 µg/ml (маса/волумен)
Антитуберкулозни лекови	Изониазид 1 mg/ml	50 µg/ml (маса/волумен)
Орални искашлувачи	Гваифенезин (400 mg/таблета)	5 mg/ml (маса/волумен)
Антитуберкулозни лекови	Пиразинамид 10 mg/ml	10 µg/ml (маса/волумен)
Назален гел (хомеопатски)	Гел Zicam	50 % (маса/волумен)

Супстанција	Опис/активна состојка	Тестирана концентрација
Назален спреј	Фенилефрин 0,5 %	1 % (маса/волумен)
Антитуберкулозни лекови	Рифампицин 1 mg/ml	25 µg/ml (маса/волумен)
Лек за олеснување алергии (хомеопатски)	Масло од чајно дрво (<5% Cineole, >35 % терпинен- 4-ол)	0,5 % (маса/волумен)
Жива вакцина за вирус на интраназална инфлуенца	Жива вакцина за вирус на инфлуенца FluMist	5 % (маса/волумен)
Лек за <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Пентамидин	300 ng/ml (маса/волумен)
Бронходилататор	Епинефрин (формулација за инјектирање)	1 mg/ml (маса/волумен)
Антитуберкулозни лекови	Амоксицилин	25 µg/ml (маса/волумен)

## 16.2 Аналитичка чувствителност (граница на откривање)

Беа спроведени студии за да се утврди аналитичката чувствителност или границата на откривање (LoD) на Xpert MTB/RIF Ultra тестот со користење сој на *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и *Mycobacterium bovis* BCG (Bacille Calmette-Guerin) разредени во човечки исплувок и седимент на човечки исплувок. Позитивен резултат на MTB се заснова на откривањето на целите на IS1081/IS6110.

Исто така, беа спроведени студии за да се утврди аналитичката чувствителност или границата на откривање на Xpert MTB/RIF Ultra тестот за откривање на отпорноста на RIF со користење добро карактеризиран клинички сој на *Mycobacterium tuberculosis* отпорен на рифампин (TDR125) кој носи мутација на D516V во „централната“ регија на основниот пар 81 на генот groV разреден во човечки исплувок и седимент на човечки исплувок.

Границата на откривање е најниската концентрација дадена во CFU/ml што може репродукцибилно да се издвои од негативните примероци со доверливост од 95 %. Беа проценети копии од најмалку 20 за два соја во пет до осум концентрации во период од 3 дена и беше утврдена границата на откривање со користење пробит анализа. Добиените граници на откривање се сумирани во табелата подолу.

Табела 12. Податоци од пробит анализата и добиени граници на откривање во CFU/ml

Видови на микобактерии	Тип на примерок	Добиена граница на откривање
<i>M. bovis</i> (BCG)	Исплувок	30
	Седимент на исплувок	21
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	Исплувок	12
	Седимент на исплувок	25

Табела 13. Податоци од пробит анализата и добиена отпорност на RIF во CFU/ml

Видови на микобактерии	Тип на примерок	Добиена граница на откривање
<i>M. tuberculosis</i> (TDR125)	Исплувок	1093
	Седимент на исплувок	4000

## 16.3 Аналитичка специфичност (ексклузивност)

Култури на 30 соеви на нетуберкулозни микобактерии (NTM) беа тестирани со тестот Xpert MTB/RIF Ultra. Три копии на секој изолат беа спајкувани во пуфер и тестирани во концентрација од  $\geq 10^7$  CFU/ml. Видете на Табела 14.

Табела 14. Соеви на NTM тестирани за специфичност

<i>Mycobacterium avium</i> подвид <i>avium</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>	<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> подвид <i>fortuitum</i>	<i>Mycobacterium interjectum</i>
<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Mycobacterium peregrinum</i>
<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Mycobacterium goodii</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Mycobacterium shimoidei</i>
<i>Mycobacterium malmoense</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>

Во условите на студијата, сите изолати на NTM беа дадени како **НЕ Е ОТКРИЕНА МТВ (MTB NOT DETECTED)**. Во студијата беа вклучени позитивни и негативни контроли. Специфичноста беше 100 %.

Освен тоа, за да се одреди дали високите концентрации на NTM би интерферирале со откривањето на ниски нивоа (3X LoD) на ТБ, шест репрезентативни соја на соевите наведени во Табела 14 беа измешани со сојот H37Rv на ТБ и со *M. bovis* во исплувок до конечна концентрација од 10<sup>6</sup> CFU/ml NTM и 36 CFU/ml *M. tuberculosis* H37Rv и 90 CFU/ml *M. bovis* соодветно.

Соевите на NTM кои беа тестирани за способноста да интерферираат со откриената ТБ (H37Rv) вклучуваа:

- *M. abscessus*, ATCC 19977
- *M. avium*, клинички изолати на Националната еврејска болница
- *M. celatum*, клинички изолати на Националната еврејска болница
- *M. kansasii*, ATCC 12478
- *M. gordonae*, ATCC 14470
- *M. intracellulare*, клинички изолати на Националната еврејска болница

Тестираните соеви на NTM не интерферираа со откривањето на 36 CFU/ml на *M. tuberculosis* (H37Rv) ниту пак на 90 CFU/ml на *M. bovis*; со тоа, сигналите беа исти како кога H37Rv беше тестиран сам.

## 16.4 Видови/Соеви тестирани за специфичност

Следните микроорганизми вклучувајќи грам-негативни бактерии, грам-позитивни бактерии, габични организми, вируси и квасни габи беа тестирани за лажна позитивност во Xpert MTB/RIF Ultra тестот. Копиите на секој изолат беа спајкувани на пуфер и тестирани во концентрација од  $\geq 10^7$  CFU/ml (бактериски и габични соеви) или  $\geq 10^6$  копии/ml (геномска ДНК за бактерии и квасни габи) и  $\geq 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml (соеви на вируси).

Табела 15. Видови и соеви

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Респираторен синцициски вирус Тип Б
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Риновирус
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>

<i>Chlamydomyphila pneumoniae</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Nocardia asteroides</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	Вирус на параинфлуенца Тип 1	<i>Streptococcus agalactiae</i>
Коронавирус	Вирус на параинфлуенца Тип 2	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	Вирус на параинфлуенца Тип 3	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	Респираторен синцициски вирус Тип А	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Човечки метапневмовирус (hMPV) 16 тип А1		

Во условите на студијата, сите тестирани микроорганизми беа дадени како **НЕ Е ОТКРИЕНА МТВ (MTB NOT DETECTED)**. Во студијата беа вклучени позитивни и негативни контроли. Специфичноста беше 100 %.

## 16.5 Аналитичка инклузивност

Триесет и седум соја на комплексот МТВ составени од 16 соеви чувствителни на рифампин со централна регија на стандарден *rpoB* и 21 сој отпорни на рифампин беа тестирани со користење на тестот Xpert MTB/RIF Ultra. Примероци на ДНК од вкупно 37 соеви на МТВ беа тестирани на GeneXpert со користење протокол Xpert MTB/RIF Ultra модифициран за тестирање на ДНК. Конечните компоненти на реакцијата и условите на циклусите на PCR беа непроменети во однос на протоколот дизајниран за тестирање примероци на пациенти. Дванаесет од соевите беа од збирката на СЗО/TDR, а 6 од лабораториската збирка на Универзитетот Рутгерс. Заедно, овие соеви претставуваат изолати од 8 земји и содржеа 21 изолат отпорни на RIF составени од единечна, двојна и една тројна мутација на централната регија на *rpoB*. Примероците беа тестирани со додавање 100 µl од примерокот на ДНК во комората за лизат на патронот. Негативните реакции користеа пуфер како примерок. Анализата правилно ги идентификуваше сите 16 стандардни соеви и правилно ја идентификуваше отпорноста на рифампин кај 18 од 21 соеви отпорни на рифампин со мутации во централната регија на *rpoB*. За 3 мутантни соја беа добиени неодредени резултати за рифампин. *M. caprae* и *M. pinnipedii* не беа проценети како дел од оваа студија.

## 16.6 Аналитичко инактивирање на микобактерии во примероци на исплувок

Способноста за дезинфицирање на реагенсот за примероци Xpert MTB/RIF Ultra беше утврдена со користење стандардизиран квантитативен метод на туберкулоцидна култура.<sup>12</sup> Примероците на исплувок беа спикувани со висока концентрација на активни *M. bovis*, измешани со реагенс за примероци во сооднос 2:1 и инкубирани во период од 15 минути. По инкубацијата, мешавината на реагенс за примероци/исплувок беше неутрализирана со разредување и филтрирање и потоа беше култивирана. Животната активност на организмите *M. bovis* од третирираниот исплувок беше намалена за најмалку 6 логаритми во однос на нетретираната контрола.

Секоја лабораторија мора да ја утврди ефикасноста на својствата за дезинфекција на реагенсот за примероци со користење сопствени стандардизирани методи и мора да ги следи препорачаните прописи за биолошка безбедност.

## 17 Референци

1. WHO report 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.
2. WHO Global TB Report 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
3. Anti-tuberculosis resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394.
4. Morris SL, Bai GH, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multidrug resistance in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. J Infect Dis. 1995. 171:954-60.
5. Rattan A, Kalia A, Ahmad N. 1998. Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis: Molecular Perspectives, Emerging Infectious Diseases, Vol.4 No.2, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>.

6. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 1993. Richmond JY and McKinney RW (eds). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (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 Hazardous Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpart 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. 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.

## 18 Локации на седиштата на Cepheid

### Корпоративно седиште

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Телефон: + 1 408 541 4191  
Факс: + 1 408 541 4192  
www.cepheid.com

### Европско седиште

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Телефон: + 33 563 825 300  
Факс: + 33 563 825 301  
www.cepheidinternational.com

## 19 Техничка помош

### Пред да стапите во контакт со нас

Соберете ги следните информации пред да стапите во контакт со одделот за техничка поддршка на Cepheid:

- Име на производот
- Број на серијата
- Сериски број на инструментот
- Пораки за грешка (ако има)
- Верзија на софтверот и, ако е применливо, број на ознаката за сервис на компјутерот

### Соединети Држави




Телефон: + 1 888 838 3222 Е-пошта: techsupport@cepheid.com

### Франција

















Телефон: + 33 563 825 319 Е-пошта: support@cepheideurope.com

Информациите за контакт за сите канцеларии за техничка поддршка на Cepheid се достапни на нашата интернет-страница: [www.cepheid.com/en/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en/support/contact-us)

## 20 Табела на симболи

Симбол	Значење
	Каталожки број
	Медицински уред за <i>ин витро</i> дијагностика
	Да не се употребува повторно



Симбол	Значење
	Шифра на серијата
	Погледнете го упатството за употреба
	Внимание
	Производител
	Земја на производство
	Содржи доволно за <i>n</i> тестови
	Контрола
	Рок на траење
	Ознака CE – Европска сообразност
	Ограничување на температурата
	Биолошки ризици
	Запаливи течности
	Нагризување на кожата
	Токсичност за репродуктивниот систем и органите
	Овластен претставник во Швајцарија
	Увозник



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



## 21 Историја на ревизии

Дел	Опис на промената
Табела на симболи	Додадени се CH REP и симболите и дефинициите на увозникот во табелата за симболи. Додадени се CH REP и информации за увозникот со адреса во Швајцарија.
Историја на ревизии	Ажурирана е табелата Историја на ревизии.