

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

REF GXMTB/RIF-ULTRA-10

REF GXMTB/RIF-ULTRA-50

Kasutusjuhend



Kaubamärki, patente ja autoriõigusi puudutavad avaldused

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.

© 2017–2025 Cepheid.

Cepheid®, Cepheidi logo, GeneXpert® ja Xpert® on Cepheidi kaubamärgid, registreeritud USA-s ja teistes maades.

Kõik muud kaubamärgid kuuluvad vastavatele omanikele.

TOOTE OSTMISEL SAAB OSTJA LOOVUTAMATU ÕIGUSE SEDA TOODET KASUTADA VASTAVALT KÄESOLEVALE KASUTUSJUHENDILE. OSTJA EI SAA OTSESELT, KAUDSELT EGA ESTOPPELI DOKTRIINI KOHASELT ÜHTEGI MUUD ÕIGUST. LISAKS SELLELE EI SAA OSTJA MINGEID ÕIGUSI TOOTE EDASIMÜÜGIKS.

© 2017–2025 Cepheid.

Muudatuste kirjeldust vt jaotisest Jaotis 21 Redaktsioonialalugu.

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

In vitro diagnostiliseks kasutamiseks

1 Kaubanduslik nimetus

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

2 Levinud või tavapärane nimetus

Xpert MTB/RIF Ultra

3 Sihtotstarve

Test Xpert MTB/RIF Ultra süsteemil GeneXpert[®] Instrument Systems on poolkvantitatiivne pesastatud reaalaaja polümeraasi ahelreaktsiooniga (PCR) *in vitro* diagnostiline test *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) kompleksi DNA tuvastamiseks töötlemata rögaproovides või kontsentreeritud setetes indutseeritud või väljakõhitud rögest. Tuvastatud *Mycobacterium tuberculosis* kompleksiga proovides võimaldab test Xpert MTB/RIF Ultra samuti tuvastada *rpoB* geeni mutatsioonidega seotud rifampiin-resistentsust.

Test Xpert MTB/RIF Ultra on ette nähtud kasutamiseks proovidega patsientidelt kliiniliselt kahtlustatava tuberkuloosiga (TB), kes ei ole saanud tuberkuloosivastast ravi või on saanud ravi vähem kui 3 päeva viimase 6 kuu jooksul. Antud test on mõeldud kasutamiseks abivahendina kopsutuberkuloosi diagnoosimisel kasutamisel koos kliiniliste ja muude laboratoorsete leidudega.

4 Kokkuvõtte ja selgitus

Ülemaailmselt on MTB-sse nakatunud umbes 1,7 miljardit inimest.¹ 2018. aastal arenes aktiivne haigus 10,0 miljonil inimesel ning selle haiguse tõttu kaotas elu 1,45 miljonit inimest.² Kopsutuberkuloos kandub edasi õhu kaudu, mis tõttu on see äärmiselt nakkav haigus. Kopsutuberkuloosi nakkava iseloomu tõttu on kiirel ja täpsel diagnoosil oluline osa TB ravis ja kontrollis.

Raviga kaasneb mitmete ravimite pikaajaline manustamine ning see on tavaliselt väga tõhus. Sellele vaatamata võivad *M. tuberculosis*'e tüved muutuda resistentseks ühe või enama ravimi suhtes, mis raskendab ravieesmärgi saavutamist. Neli tavalist tuberkuloosiravis kasutatavat esmavaliku ravimit on isoniaiid (INH), rifampiin (teise nimega rifampitsiin, RIF), etambutool (EMB) ja pürasiinamiid (PZA). Nagu on dokumenteeritud Maailma Terviseorganisatsiooni poolt, esineb RIF-resistentsus harva eraldiseisvalt ja näitab tavaliselt resistentsust mitmete teiste tuberkuloosivastaste ravimite suhtes.³ See esineb kõige sagedamini multiresistentsetes (MDR-TB) tüvedes (defineeritud kui resistentsed nii RIF-i kui ka INH-i suhtes) ning nende teatatud esinemissagedus on sellistes isolaatides üle 95%.^{4,5,6} Resistentsus RIF-i või teiste esmavaliku ravimite suhtes näitab tavaliselt vastuvõtlikkuse täieliku testimise vajadust, k.a teisese valiku ravimite suhtes.

RIF-resistentsusega seotud TB ja *rpoB* geenimutatsioonide molekulaarne tuvastamine vähendab oluliselt nii ravimitundliku kui ka MDR-tuberkuloosi diagnoosimise aega. Xpert MTB/RIF Ultra testiga on seda võimalik saavutada töötlemata rögaproovides ja ettevalmistatud setetes vähem kui 80 minutiga. MTB ja RIF-resistentsuse kiire tuvastamine võimaldab arstil teha kriitilisi patsiendi haldamise raviotsuseid ühe vastuvõtu käigus.

5 Protseduuri põhimõte

GeneXpert Instrument Systems integreerib ja automatiseerib proovide töötlemist, nukleiinhapete kordistamist ja sihtjärjestuse tuvastamist lihtsates ja komplekssetes proovides, kasutades PCR-analüüsi ja sulamistipu tuvastamist. Süsteem koosneb instrumendist, personaalarvutist, võtkeeliskannerist ning eellaaditud tarkvarast patsiendiproovide testide läbiviimiseks ja tulemuste vaatamiseks. Süsteemis tuleb kasutada ühekordselt kasutatavaid GeneXpert'i kassette, mis sisaldavad PCR-i reagente ning milles toimub PCR-protsess. Kuna kassetid on iseseisvad, on proovide vaheline ristsaastumine minimeeritud. Süsteemi täielikku kirjeldust vt *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide* või *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Xpert MTB/RIF Ultra test sisaldab reagente MTB ja RIF-resistentsuse tuvastamiseks koos proovi töötlemise kontrolliga (SPC), et kontrollida sihtbakterite nõuetekohast töötlemist ja jälgida inhibiitori(te) juuresolekut PCR reaktsioonis ja järgneval sulamistipu tuvastamisel. Sondikontrolli kontroll (PCC) verifitseerib reagendi rehydratsiooni, kasseti PCR-i katsuti täitmist, sondi terviklikkust ja värvaine stabiilsust.

Praimerid Xpert MTB/RIF Ultra testis kordistavad *rpoB*-geeni osa, mis sisaldab 81 põhipaariga „põhipiirkonda“ ja mitme koopiaga *IS1081* ja *IS6110* lisatavate elementidega sihtjärjestuste osi. Sulamisanalüüs nelja *rpoB*-sondiga võimaldab eristada konserveeritud loomulikke tüüpi järjestusi ja mutatsioone RIF-resistentsusega seotud põhipiirkonnas. Kaks lisatavate elementidega sondi parendavad *Mycobacterium tuberculosis*'e kompleksi tuvastamist tänu mitme koopiaga lisatava elementidega sihtjärjestustele enamikus TB tüvedes.

6 Reagendid ja instrumendid

6.1 Komplekti kuuluvad materjalid

Testikomplektid Xpert MTB/RIF Ultra sisaldavad piisavalt reagente 10 või 50 proovi töötlemiseks. Komplektid sisaldavad järgmist:

Xpert MTB/RIF Ultra kassetid integreeritud reaktsioonikatsutitega	10 tk komplektis	50 tk komplektis
• Kuulike 1 ja kuulike 2 (külmkuivatatud)	2 tk igas kassetis	2 tk igas kassetis
• Kuulike 3 (külmkuivatatud)	1 tk igas kassetis	1 tk igas kassetis
• Reagent 1	4 ml igas kassetis	4 ml igas kassetis
• Reagent 2	4 ml igas kassetis	4 ml igas kassetis
Proovireagendi pudelid	10	50
• Proovireagent	8 ml igas pudelis	8 ml igas pudelis
Ühekordselt kasutatavad ülekandepipetid	12 tk komplektis	60 tk komplektis
CD-plaat	1 tk komplektis	1 tk komplektis
• Analüüsi definitsioonifailid (ADF)		
• Juhised ADF-i importimiseks tarkvarasse		
• Kasutusjuhend (pakendi infoleht)		

Märkus Proovireagent (SR) võib olla värvitu või kollane kuni punakaskollane. Värvus võib aja jooksul tugevneda, aga värvus ei mõjuta toimivust.

Märkus Ohutuskardid (SDS) on saadaval aadressil www.cepheid.com või www.cepheidinternational.com, kaardil **TUGI** (SUPPORT).

Märkus Toote kuulikestes sisalduv veise seerumi albumiin (BSA) on saadud ja toodetud ainult Ameerika Ühendriikidest pärit veiseplasmast. Loomadele ei söödetud mäletsejavalku ega muud loomset valku; loomad läbisid tapmise eel- ja järeltestimise. Töötlemise ajal ei segatud materjali teiste loomsete materjalidega.

Märkus Ülekandepipettidel on märk, mis tähistab kassetti ülekantava töödeldud proovi minimaalset mahtu. Kasutada ainult antud otstarbel. Kõik ülejäänud pipetid tuleb saada laborist.

6.2 Hoiustamine ja käsitsemine

- Hoiustage testi Xpert MTB/RIF Ultra kassette temperatuuril 2–28 °C.
- Ärge avage kasseti kaant enne, kui olete valmis testimata.
- Ärge kasutage reagente või kassette, mille aegumiskuupäev on möödunud.

7 Vajalikud materjalid, mis ei kuulu komplekti

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Infinity System või GeneXpert Edge System (katalooginumber on konfiguratsiooniti erinev): GeneXpert instrument, arvuti patenteeritud GeneXpert tarkvara versiooniga 4.7b või uuemaga (GeneXpert Dx System), Xpertise™ 6.4b või uuem (GeneXpert Infinity System), GeneXpert Edge tarkvara versiooniga 1.0 (GeneXpert Edge System), võõtkoodiskanner ja operaatorijuhend
- Printer: Kui printer on vajalik, pöörduge soovitatava printeri ostmise asjus Cepheid'i müügiesindaja poole.
- Lekkekindlad steriilsed keeratava korgiga kogurid.
- Ühekordselt kasutatavad kindad
- Sildid ja/või kustutatamatu sildimarker
- Steriilsed pipetid proovi töötlemiseks

8 Hoiatused, ettevaatusabinõud ja keemilised ohud

8.1 Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Käideldge kõiki bioloogilisi proove ja ka kasutatud kassette nii, nagu need oleksid võimalikud nakkuslike materjalide levitajad. Kuna sageli pole võimalik teada, milline proov võib olla nakkuslik, tuleb kõiki bioloogilisi proove käidelda standardseid ettevaatusabinõusid järgides. Proovide käitlemise suunised on saadaval USA-s asutuses Centers for Disease Control and Prevention⁷ ning Clinical and Laboratory Standards Institute.⁸
- Proovide ja reagentide käsitlemisel kandke ühekordselt kasutatavaid kaitsekindaid, laborikitlit ja silmakaitset. Pärast proovide ja testireaktiivide käsitlemist peske põhjalikult käsi.
- Kemikaalidega töötamisel ja bioloogiliste proovide käsitlemisel järgige oma asutuse ohutusprotseduure.
- Ärge asendage testi Xpert MTB/RIF Ultra reagente teiste reagentidega.
- Ärge avage testi Xpert MTB/RIF Ultra kasseti kaant muul otstarbel peale töödeldud proovi lisamise.
- Ärge kasutage kassetti, mis on pärast komplektist väljavõtmist maha kukkunud.
- Ärge kasutage kassetti, mis on maha kukkunud või mida on raputatud või mille sisu on maha valgunud pärast töödeldud proovi lisamist. Kasseti raputamine või kukutamine pärast kaane avamist võib põhjustada vääraid või määratlematuid tulemusi.
- Ärge paigutage proovi ID etiketti kasseti kaanele ega võõtkoodi etiketile.
- Ärge kasutage kassetti, kui see on nähtavalt märg või kui kaane tihend on purunenud.
- Ärge kasutage kassetti, mille reaktsioonikatsuti on kahjustatud.
- Kui töötlete korraga rohkem kui ühte proovi, avage ainult üks kassett; lisage proovireagentidega töödeldud proov ja sulgege kasseti kaas enne järgmise proovi töötlemist. Vahetage kindaid proovide vahel.
- Igat Xpert MTB/RIF Ultra testi kassetti võib kasutada ühe testi töötlemiseks. Ärge kasutage töödeldud kassette uuesti.
- Ühekordselt kasutatavat pipetti kasutatakse ühe proovi ülekandmiseks. Ärge kasutage ühekordselt kasutatavaid pipette korduvalt.
- Järgige häid laboritavasid ja proovide või reagentide saastumise vältimiseks tuleb kindaid vahetada iga patsiendiproovi käsitlemise vahel. Puhastage tööpindu/-alasid regulaarselt 10% valgendiga ja pühkige pind seejärel uuesti 70% etanooliga või isopropüülalkohooliga enne ja pärast proovide töötlemist.
- Bioloogilisi proove, ülekandeseadmeid ja kasutatud kassette tuleb pidada nakkuslike materjalide võimalikeks levitajateks, mis nõuavad standardseid ettevaatusabinõusid. Järgige asutuse keskkonnajäätmete protseduure kasutatud kassettide ja kasutamata reagentide nõuetekohase kõrvaldamise kohta. Nendel materjalidel võib olla ohtlikele keemilistele jäätmetele iseloomulikke omadusi, mille tõttu tuleb kohaldada riiklikke või piirkondlikke käitlusprotseduure. Kui riiklikud või piirkondlikud eeskirjad ei anna selget suunist nõuetekohase kõrvaldamise kohta, tuleb bioloogilised proovid ja kasutatud kassetid kõrvaldada vastavalt World Health Organization'i (WHO) meditsiiniliste jäätmete käitlemise ja kõrvaldamise juhiste.

8.2 Keemilised ohud^{9,10}

Proovireagent

- Sisaldab isopropüülalkoholi
- Sisaldab naatriumhüdroksiidi
- Märksõna: DANGER (OHTLIK)
- UN GHS ohupiktogrammid: 

UN GHS ohulaused

- Tuleohtlik vedelik ja aur
- Põhjustab rasket nahasöövitust ja silmakahjustusi.
- Põhjustab raskeid silmakahjustusi.
- Arvatavasti põhjustab geneetilisi defekte.
- Arvatavasti kahjustab viljakust või sündimata last.
- Pikaajalisel või korduval kokkupuutel võib kahjustada elundeid.

Hoiatuslaused

Ennetamine

- Enne kasutamist tutvuda erijuhistega.
- Mitte käidelda enne ohutusnõuetega tutvumist ja nendest arusaamist.
- Hoida eemal kuumusest, sädemetest, lahtisest tulest ja/või kuumadest pindadest. Mitte suitsetada.
- Hoida pakend tihedalt suletuna.
- Mitte hingata sisse udu, auru ja/või aerosooli.
- Pärast käitlemist pesta hooliga.
- Kanda kaitsekindaid/kaitserõivastust/kaitseprille/kaitsemaski.
- Kasutada vajalikke isikukaitsevahendeid.

Reaktsioon

- Tulekahju korral: Kasutada sobivat kustutusvahendit.
- SISSEHINGAMISE KORRAL: Toimetada kannatanu värske õhu kätte ja asetada mugavasse puhkeasendisse, mis võimaldab kergesti hingata.
- Võtta viivitamata ühendust MÜRGISTUSTEABEKESKUSE või arstiga.
- NAHALE (või juustele) SATTUMISE KORRAL: Võtta saastunud rõivad kohe seljast. Loputada nahka veega/loputada duši all.
- Saastunud rõivad enne järgmist kasutamist pesta.
- Nõuab eriravi, vt täiendavat esmaabiteavet.
- SILMA SATTUMISE KORRAL: Loputada mitme minuti jooksul ettevaatlikult veega. Eemaldada kontaktläätsed, kui neid kasutatakse ja kui neid on kerge eemaldada. Loputada veel kord.
- ALLANEELAMISE KORRAL: Loputada suud. MITTE kutsuda esile oksendamist.
- Kokkupuute või kokkupuutekahtluse korral: Pöörduda arsti poole.
- Halva enesetunde korral pöörduda arsti poole.

Hoiustamine/kõrvaldamine

- Kõrvaldage sisu ja/või mahuti vastavalt kohalikele, piirkondlikele, riiklikele ja/või rahvusvahelistele määrustele.

9 Proovide kogumine, transport ja hoiustamine

Proovide kogumine

Järgige oma asutuse proovikogumise protokoll.

Koguge röga või aerosool-indutseeritud röga vastavalt oma asutuse standardprotseduuridele. Testige töötlemata röga või kontsentreeritud/dekontamineeritud rögaasetet. Vt alltoodud tabelit piisava proovikoguse määramiseks.

Tabel 1. Nõutav proovikogus

Proovi tüüp	Minimaalne kogus ühe testi jaoks	Maksimaalne proovikogus	Proovi / proovireaktiivi (SR) suhe
Rõgasete	0,5 ml	2,5 ml	1,3 ^a
Töötlemata röga	1 ml	4,0 ml	1:2

^a Proovi ja SR-i suhet 1:2 tuleb kasutada proovikoguse 0,7 ml või suurema korral ühe testi jaoks.

Hoiustamine ja transport

Enne töötlemist proovireagendiga

Rõgasete: hoidke taassuspenseeritud setet temperatuuril 2–8 °C kuni 7 päeva.

Töötlemata röga: transportige ja hoiustage röga temperatuuril 2–8 °C enne töötlemist, kui see võimalik on. Vajadusel saab töötlemata rögaproove hoiustada temperatuuril maksimaalselt 35 °C kuni kolm päeva ja seejärel temperatuuril 2–8 °C veel seitse päeva.

10 Analüüsiprotseduur

10.1 Protseduur dekontamineeritud kontsentreeritud rõgasete jaoks

Märkus Ärge kasutage proove ilmsete toiduosakeste või muude tahkete osakestega.

Koguse nõuded: Test Xpert MTB/RIF Ultra võimaldab testida Kent'i ja Kubica¹¹ meetodi järgi valmistatud ja 67 mM fosfaat/H₂O puhvris taassuspenseeritud rõgaseteid. Pärast taassuspenseerimist hoidke vähemalt 0,5 ml taassuspenseeritud setet alles Xpert MTB/RIF Ultra testi jaoks. Koguste korral alla 0,7 ml täitke sammud 1–6. Need sammud nõuavad 3 osa proovireagenti (SR) 1 osa sette kohta piisava koguse (~2 ml) moodustamiseks analüüsi optimaalseks toimimiseks.

Proovikoguse 0,7 ml või suurema korral võib piisava testikoguse saamiseks lisada 2 osa SR-i 1 osale settele. Antud näites lisatakse 1,4 ml SR-i 0,7 ml settele. Need mahud skaleeruvad suhtes 2 osa SR-i 1 osa sette kohta.

1. Tooge kassett toatemperatuurini. Märgistage iga Xpert MTB/RIF Ultra kassett vastava proovi ID-ga (Sample ID). Vt Joonis 1.

Märkus Kirjutage kasseti küljele või kinnitage vastav ID-märgis. Ärge paigutage märgist kasseti kaanele ega üle kassetil oleva 2D vöötkoodi.

2. Segage setet seda keeristades või kasutage pipetti materjali aspireerimiseks ja väljutamiseks piisaval arvul kordi kindlustamaks, et kõik organismid oleks suspensioonis.

3. Kandke 0,5 ml kogu taassuspenseeritud pelletist ülekandepipetiga koonilisse keeratava korgiga katsutisse Xpert MTB/RIF Ultra testi jaoks.

Märkus Kui neid koheselt ei töödelda, hoidke taassuspenseeritud setteid temperatuuril 2 kuni 8 °C. Ärge kasutage Xpert MTB/RIF Ultra testis > 7 päeva jahutatud taassuspenseeritud sette.

4. Lisage 1,5 ml Xpert MTB/RIF Ultra proovireagenti (SR) ülekandepipetiga 0,5 ml taassuspenseeritud settele. Pingutage kork kindlalt.

5. Raputage energiliselt 10 kuni 20 korda või keeristage vähemalt 10 sekundi jooksul.

Märkus Üks raputus on üks edasi-tagasi liigutus.

6. Inkubeerige 10 minutit toatemperatuuril ning raputage proovi seejärel energiliselt 10 kuni 20 korda või keeristage vähemalt 10 sekundit.

7. Inkubeerige proovi toatemperatuuril veel 5 minutit.

10.2 Protseduur töötlemata röga jaoks

Koguse nõue: nõutav on ≥ 1 ml töötlemata röga.

1. Tooge kassett toatemperatuurini. Märgistage iga Xpert MTB/RIF Ultra kassett vastava proovi ID-ga (Sample ID). Vt Joonis 1.

Märkus

Kirjutage kasseti küljele või kinnitage vastav ID-märgis. Ärge paigutage märgist kasseti kaanele ega üle kassetil oleva 2D vöötkoodi.



Joonis 1. Kirjutamine kassetile püsimerkiga

2. Olles saanud proovi lekkekindlas rögakoguri konteineris, avage ettevaatlikult rögakoguri konteineri kaas ning vaadake üle selle sisu veendumaks toiduosakeste või muude tahkete osakeste puudumises. Vt Joonis 2.

Märkus

Ärge kasutage proove ilmsete toiduosakeste või muude tahkete osakestega.



Joonis 2. Proovikonteineri avamine

3. Valage rögasse ligikaudu 2 korda suuremas koguses SR-i (2:1 lahjendus, SR:röga).

Märkus

Kõrvaldage ülejäänud SR ja pudel keemiliste jäätmete konteinerisse.



Joonis 3. 2:1 lahjenduse näide (8 ml SR : 4 ml röga)



Joonis 4. 2:1 lahjenduse näide (2 ml SR:1 ml röga)

4. Paigaldage ja kinnitage kaas. Raputage energiliselt 10 kuni 20 korda või keeristage vähemalt 10 sekundi jooksul.

Märkus Üks raputus on üks edasi-tagasi liigutus.

5. Inkubeerige proovi toatemperatuuril 10 minutit.
6. Raputage proovi energiliselt 10 kuni 20 korda vähemalt 10 sekundi jooksul. Inkubeerige proovi toatemperatuuril veel 5 minutit.

Märkus Veenduge, et proov oleks täielikult vedeldatud. Kui proov ei ole vedeldatud, korrake seda sammu.

10.3 Kasseti ettevalmistamine

Märkus Süsteemi GeneXpert Dx System või GeneXpert Edge System kasutamisel alustage testimist 4 tunni jooksul pärast proovireagendiga töödeldud proovi lisamist kasseti. Pärast proovi kasseti lisamist peab kasset enne testi alustamist nelja tunni jooksul jääma toatemperatuurile. Süsteemi GeneXpert Infinity System kasutamisel alustage testi kindlasti ja paigutage kasset konveierile 30 minuti jooksul pärast proovireagendiga töödeldud proovi kasseti lisamist. Xpertise'i tarkvara jälgib järelejäänud säilitusaega, et testid viidaks lõpule enne neljatunnist seadmesisest aegumist.

1. Avage kasseti kaas ja seejärel proovikonteiner.
2. Aspireerige vedeldatud proov kaasasoleva ülekandepipetiga just üle pipetil asuva joone. Vt Joonis 5. Ebapiisava mahu korral ärge proovi edasi töodelge.



Joonis 5. Aspireerimine kuni jooneni pipetil

3. Kandke proov üle Xpert MTB/RIF Ultra kasseti proovikambrisse. Väljastage proov aeglaselt aerosooli moodustumise riski minimeerimiseks. Vt Joonis 6.



Joonis 6. Dekontamineeritud vedeldatud proovi väljastamine kasseti proovikambrisse

4. Sulgege kasseti kaas kindlalt. Järelejäänud vedeldatud proovi võib hoida kuni 4 tundi temperatuuril 2 kuni 8 °C kordustestimise vajaduse juhuks.

11 Testi analüüsimine

- korral vt Jaotis 11.1.
- korral vt Jaotis 11.2.
- korral vt Jaotis 11.3.

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 Testi alustamine

Enne testi alustamist veenduge, et:

- Tähtis**
- süsteem töötab GeneXpert Dx-i tarkvara versioonis, mis on näidatud jaotises „Vajalikud materjalid, mis ei kuulu komplekti“;
 - tarkvarasse on imporditud õige analüüsi definitsioonifail.

Selles jaotises on loetletud testi analüüsimise põhisammud. Üksikasjalikke juhiseid vt *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Märkus Järgitavad sammud võivad erineda, kui süsteemid administraator muutis süsteemi vaiktöövoogu.

1. Lülitage GeneXpert Dx System sisse; seejärel käivitage arvuti ja logige sisse. GeneXperti tarkvara käivitub automaatselt. Kui ei käivitu, topeltklõpsake GeneXpert Dx-i tarkvara otsetee ikooni Windowsi® töölaual.
2. Logige sisse oma kasutajanime ja parooli abil.
3. **Süsteemi GeneXpert** aknas klõpsake käsku **Testi loomine (Create Test)**.
Avaneb aken **Testi loomine (Create Test)**. Kuvatakse dialoogiboks **Skanni patsiendi ID vötkoodi (Scan Patient ID barcode)**.
4. Skannige või sisestage patsiendi ID (Patient ID). Kui tipite Patsiendi ID (Patient ID) sisse, veenduge, et Patsiendi ID (Patient ID) on sisestatud õigesti.
Patsiendi ID (Patient ID) on seotud testi tulemustega ning seda kuvatakse aknas **Tulemuste vaatamine (View Results)**. Kuvatakse dialoogiboks **Skanni proovi ID vötkoodi (Scan Sample ID barcode)**.
5. Skannige või tippige sisse Proovi ID (Sample ID). Kui tipite Proovi ID (Sample ID) sisse, veenduge, et Proovi ID (Sample ID) on sisestatud õigesti.
Proovi ID (Sample ID) on seotud testi tulemustega ning seda kuvatakse aknas **Tulemuste vaatamine (View Results)** ja kõigis aruannetes. Kuvatakse dialoogiboks **Skanni kasseti vötkoodi (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Skannige kasseti vötkoodi. Vötkoodi teabe abil täidab tarkvara automaatselt järgmiste väljade ruudud: Analüüsi valimine (Select Assay), Reagendi partii ID (Reagent Lot ID), Kasseti SN (Cartridge SN) ja Aegumiskuupäev (Expiration Date).

Märkus Kui kasseti vötkoodi ei saa skannida, korrake testi uue kassetiga. Kui olete skanninud kasseti vötkoodi tarkvaras ja analüüsi definitsioonifail pole saadaval, ilmub kuva teatega, et analüüsi definitsioonifaili pole süsteemi laaditud. Sellise kuva ilmumisel võtke ühendust ettevõtte Cepheid tehnilise toega.

7. Klõpsake **Testi käivitamine (Start Test)**. Vajadusel sisestage kuvatavas dialoogiboksi oma parool.
8. Avage vilkuv rohelise tulega instrumendimooduli luuk ja laadige kassett.
9. Sulgege luuk. Test käivitub ja roheline tuli ei vilgu enam.
Kui test on lõppenud, lülitub tuli välja.
10. Enne mooduli luugi avamist ja kasseti eemaldamist oodake, kuni süsteem luugi lukust avab.
11. Pange kasutatud kassetid vastavasse proovi jäätmekonteinerisse vastavalt asutuse standardsele praktikale.

Märkus Ärge avage ega proovige kasutatud kasseti ühtki osa kasutusest kõrvaldamiseks muuta. Ärge lülitage instrumenti testi toimimise ajal välja ega võtke ühendatud pistikuid lahti. Instrumenti või arvuti väljalülitamine või vooluvõrgust eemaldamine katkestab testi.

11.1.2 Tulemuste vaatamine ja printimine

Selles jaotises on loetletud tulemuste vaatamise ja printimise põhisammud. Üksikasjalikke juhiseid tulemuste kuvamise ja printimise kohta vt *süsteemi GeneXpert Dx operaatorijuhendist*.

1. Tulemuste vaatamiseks klõpsake ikooni **Tulemuste vaatamine (View Results)**.
2. Pärast testi lõpuleviimist klõpsake aknas **Tulemuste vaatamine (View Results)** nuppu **Aruanne (Report)**, et kuvada ja/või genereerida aruande PDF-faili.

11.2 GeneXpert Edge System

(Kõigis riikides ei pruugi saadaval olla)

11.2.1 Uue testi alustamine

Täiendavat testi võib alustada, kui esimese test on pooleli.

1. Puudutage nuppu **KODU (HOME)**.
Kval **Kodu (Home)** on kasutatava mooduli näit hallikana ja märkus, et toimub andmete kogumine.
2. Puudutage nuppu **KÄIVITA UUS TEST (RUN NEW TEST)** ja jätkake uue testiga, järgides sammu Testi alustamine juhiseid.
3. Kui teine test on käivitatud, puudutage nuppu **KODU (HOME)**.
Kuvatakse mõlema testi olek. Kui test on lõpule viidud, muutub ikooni tekst kujule **Andmete kogumine lõpetatud (Data collection complete)** ja ikoonile ilmub linnuke.
4. Puudutage ikooni **Andmete kogumine lõpetatud (Data collection complete)**, et avada kuva **Eemalda kassett (Remove Cartridge)**. Järgige kasseti eemaldamiseks ekraanile kuvatavaid juhiseid.

11.2.2 Tulemuste vaatamine ja printimine

Selles jaotises on loetletud tulemuste vaatamise ja printimise põhisammud. Üksikasjalikke juhiseid tulemuste vaatamise ja printimise kohta vt väljaandest *GeneXpert Edge System User's Guide*.

Märkus Kui teatate tulemustest LIS-i abil, veenduge, et LIS-i tulemused vastavad patsiendi ID välja süsteemi tulemustele; kui tulemused on vastuolus, teatage ainult süsteemi tulemustest.

1. Puudutage nuppu **VAATA EELMISI TESTE (VIEW PREVIOUS TESTS)** kval **Kodu (Home)**.
2. Kval **Testi valimine (Select Test)** valige test, puudutades testi nime või kasutades testi valimiseks nooli.

11.3 GeneXpert Infinity System

11.3.1 Testi alustamine

Enne testi alustamist veenduge, et:

- Tähtis**
- Süsteem töötab Xpertise'i tarkvara versioonis, mis on näidatud jaotises „Vajalikud materjalid, mis ei kuulu komplekti“.
 - tarkvarasse on imporditud õige analüüsi definitsioonifail.

Selles jaotises on loetletud testi analüüsimise põhisammud. Üksikasjalikke juhiseid vt *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Märkus Järgitavad sammud võivad erineda, kui süsteemid administraator muutis süsteemi vaiktöövoogu.

1. Lülitage instrument sisse. Xpertise'i tarkvara käivitub automaatselt. Kui ei käivitu, topelklõpsake Xpertise-i tarkvara otsetee ikooni Windowsi ® töölaual.
2. Logige oma kasutajanime ja parooli abil GeneXpert Xpertise'i tarkvarasse sisse.
3. Tööalal **Xpertise Software Home** klõpsake **Korraldused (Orders)** ja tööalal **Korraldused (Orders)** klõpsake **Testikorraldus (Order Test)**.
Kuvatakse tööala **Testikorraldus – Patsiendi ID (Order Test - Patient ID)**.
4. Skannige või sisestage patsiendi ID (Patient ID). Kui tipite Patsiendi ID (Patient ID) sisse, veenduge, et Patsiendi ID (Patient ID) on sisestatud õigesti.
Patsiendi ID (Patient ID) on seotud testi tulemustega ning seda kuvatakse aknas **Tulemuste vaatamine (View Results)**.
5. Sisestage asutuse nõutav lisateave ja klõpsake nuppu **JÄTKA (CONTINUE)**.

Kuvatakse tööala **Testikorraldus – Proovi ID (Order Test - Sample ID)**.

6. Skannige või tippige sisse Proovi ID (Sample ID). Kui tipite Proovi ID (Sample ID) sisse, veenduge, et Proovi ID (Sample ID) on sisestatud õigesti.
Proovi ID (Sample ID) on seotud testi tulemustega ning seda kuvatakse aknas **Tulemuste vaatamine (View Results)** ja kõigis aruannetes.
7. Klõpsake nuppu **JÄTKA (CONTINUE)**.
Kuvatakse tööala **Testikorraldus – Analüüs (Order Test - Assay)**.
8. Skannige kasseti võõtkoodi. Võõtkoodi teabe abil täidab tarkvara automaatselt järgmiste väljade ruudud: Analüüsi valimine (Select Assay), Reagendi partii ID (Reagent Lot ID), Kasseti SN (Cartridge SN) ja Aegumiskuupäev (Expiration Date).

Märkus

Kui kasseti võõtkoodi ei saa skannida, korra testi uue kassetiga. Kui olete skanninud kasseti võõtkoodi tarkvaras ja analüüsi definitsioonifail pole saadaval, ilmub kuva teatega, et analüüsi definitsioonifaili pole süsteemi laaditud. Sellise kuva ilmulisel võtke ühendust ettevõtte Cepheid tehnilise toega.

Pärast kasseti skannimist kuvatakse tööala **Testikorraldus – Testi teave (Order Test - Test Information)**.

9. Kontrollige teabe õigsust ja klõpsake **Edasta (Submit)**. Vajadusel sisestage kuvatavasse dialoogiboksi oma parool.
10. Asetage kassett konveierilindile.

Märkus

Ärge lülitage süsteemi testi toimumise ajal välja ega võtke ühendatud pistikuid lahti. Instrumendi GeneXpert või arvuti väljalülitamine või vooluvõrgust eemaldamine katkestab testi.

Kassett laaditakse automaatselt, testi käitus algab ja kasutatud kassett väljutatakse jäätmekonteinerisse.

11.3.2 Tulemuste vaatamine ja printimine

Selles jaotises on loetletud tulemuste vaatamise ja printimise põhisammud. Üksikasjalikke juhiseid tulemuste vaatamise ja printimise kohta vt väljaandest *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. Tööväljal **Xpertise Software Home** klõpsake ikooni **TULEMUSED (RESULTS)**. Kuvatakse menüü Tulemused (Results).
2. Menüüst Tulemused (Results) valige nupp **TULEMUSTE VAATAMINE (VIEW RESULTS)**. Kuvatakse tööala **Tulemuste vaatamine (View Results)** testitulemustega.
3. Klõpsake nuppu **ARUANNE (REPORT)** aruande PDF-faili kuvamiseks ja/või genereerimiseks.

12 Kvaliteedikontroll

Iga analüüs sisaldab proovi töötlemise kontrolli (SPC) ja sondikontrolli kontrolli (PCC).

Proovi töötlemise kontroll (SPC)

Tagab proovi nõuetekohase töötlemise. SPC sisaldab mittenakkuslikke eoseid kuiva eostekoogina, mis sisaldub igas kassetis, et kontrollida MTB nõuetekohast töötlemist. SPC verifitseerib kas mikroorganismide olemasolul on toimunud MTB lüüs ning kontrollib kas proovi töötlemine vastab nõuetele. Lisaks tuvastab see kontroll prooviga seotud reaalaraja PCR analüüsi inhibitsiooni.

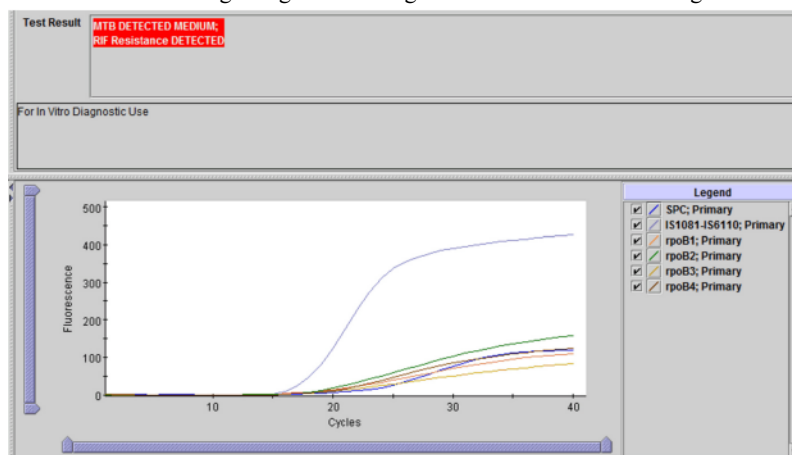
SPC peab negatiivse proovi korral olema positiivne, positiivse proovi korral võib see aga olla negatiivne või positiivne. SPC kinnitab nõuetekohasust, kui vastuvõtukriteeriumid on täidetud. SPC mittetuvastamisel negatiivses testis on testitulemus „Kehtetu (Invalid)“.

Sondikontrolli kontroll (PCC)

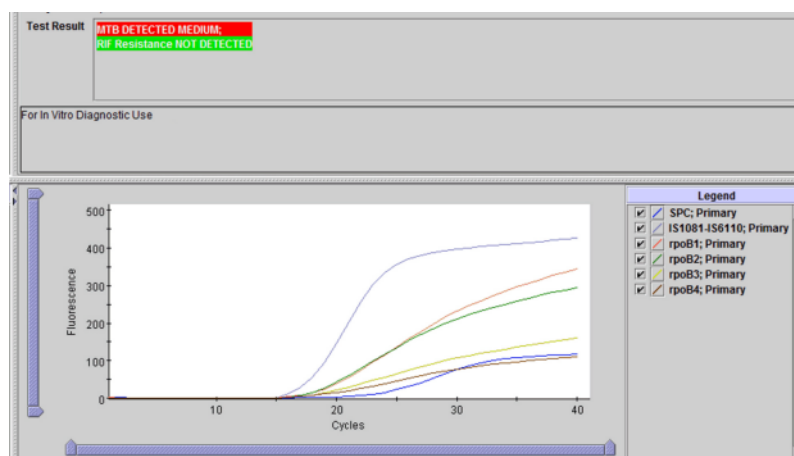
Enne PCR-i reaktsiooni alustamist mõõdab Xpert MTB/RIF Ultra test sondide fluorestsentsi signaali, et jälgida kuulikeste rehüdratsiooni, reaktsioonikatsuti täitmist, sondi terviklikkust ja värvaine stabiilsust. PCC kinnitab nõuetekohasust, kui määratud vastuvõtukriteeriumid on täidetud.

13 Tulemuste tõlgendamine

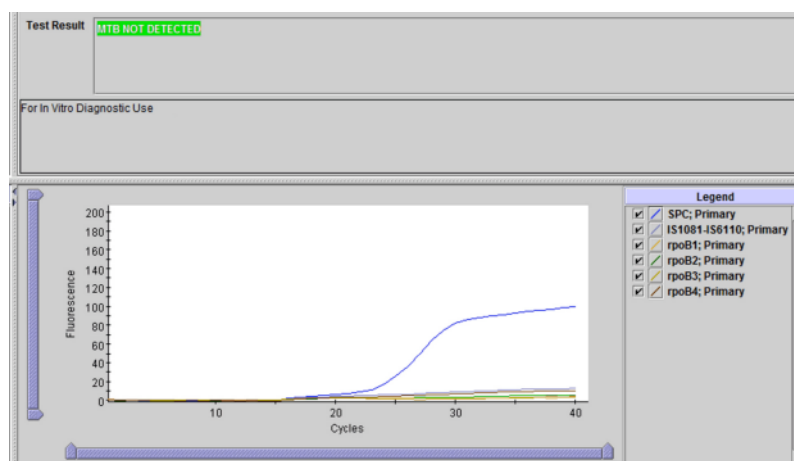
GeneXpert Instrument System genereerib tulemusi mõõdetud fluorestsentssignaalide ja sisseehitatud arvutusalgortimide põhjal. Tulemusi saab vaadata aknas **Tulemuste vaatamine (View Results)**. Vt Joonis 7, Joonis 8, Joonis 9, Joonis 10, Joonis 11 ja Joonis 12 konkreetsete näidetega ning Tabel 3 kõigi võimalike tulemuste loendiga.



Joonis 7. MTB TUVASTATUD SÖÖDE; RIF-resistentsus
TUVASTATUD (GeneXpert Dx Süvakasutaja vaade)



Joonis 8. MTB TUVASTATUD SÖÖDE; RIF-resistentsus
MITTE TUVASTATUD (GeneXpert Dx Sùvakasutaja vaade)



Joonis 9. MTB MITTE TUVASTATUD (GeneXpert Dx sùvakasutaja vaade)

Patient/Sample ID	Cartridge S/N
6319-2PUHPLOT020	681696130
Assay	
Xpert MTB-RIF Ultra	
Result	Start Time
MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED	11/06/19 13:11:15
	User Name
	<None>
	Test Disclaimer
	For In Vitro Diagnostic Use Only

Joonis 10. MTB TUVASTATUD MADAL; RIF-resistentsus TUVASTATUD
(MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED) (GeneXpert Edge)

Patient/Sample ID	Cartridge S/N
2PUHPLOT05	681696113
Assay	
Xpert MTB-RIF Ultra	
Result	Start Time
MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED	07/06/19 10:02:55
	User Name
	<None>
	Test Disclaimer
	For In Vitro Diagnostic Use Only.

Joonis 11. MTB TUVASTATUD MADAL; RIF-resistentsus MITTE TUVASTATUD (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED) (GeneXpert Edge)

Patient/Sample ID	Cartridge S/N
2PUHPLOT05	681696136
Assay	
Xpert MTB-RIF Ultra	
Result	Start Time
MTB NOT DETECTED	24/05/19 10:39:43
	User Name
	<None>
	Test Disclaimer
	For In Vitro Diagnostic Use Only.

Joonis 12. MTB MITTE TUVASTATUD (MTB NOT DETECTED) (GeneXpert Edge)

Tabel 2. Xpert MTB/RIF Ultra Testi tulemused ja nende tõlgendamine

Tulemus	Tõlgendamine
MTB TUVASTATUD KÕRGE; RIF-resistentsus TUVASTATUD (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance DETECTED)	Proov sisaldab MTB sihtmärki: - Tuvastatud on mutatsioon <i>rpoB</i> geeni sihtjärjestuses. - SPC: Ei kohaldu. SPC signaal ei ole vajalik, kuna MTB kordistus võib selle kontrolliga konkureerida. - Sondikontroll: LÄBITUD (PASS). Kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.
MTB TUVASTATUD KESKMINE; RIF-resistentsus TUVASTATUD (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance DETECTED)	
MTB TUVASTATUD MADAL; RIF-resistentsus TUVASTATUD (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED)	
MTB TUVASTATUD VÄGA MADAL; RIF-resistentsus TUVASTATUD (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance DETECTED)	
MTB TUVASTATUD KÕRGE; RIF-resistentsus MITTE TUVASTATUD (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance NOT DETECTED)	Proov sisaldab MTB sihtmärki: - Ühtegi mutatsiooni <i>rpoB</i> geeni sihtjärjestuses ei tuvastatud. - SPC: Ei kohaldu. SPC signaal ei ole vajalik, kuna MTB kordistus võib selle kontrolliga konkureerida. - Sondikontroll: LÄBITUD (PASS). Kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.
MTB TUVASTATUD KESKMINE; RIF-resistentsus MITTE TUVASTATUD (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance NOT DETECTED)	
MTB TUVASTATUD MADAL; RIF-resistentsus MITTE TUVASTATUD (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)	
MTB TUVASTATUD VÄGA MADAL; RIF-resistentsus MITTE TUVASTATUD (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)	

Tulemus	Tõlgendamine
MTB TUVASTATUD KÕRGE; RIF-resistentsus MÄÄRAMATU (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance INDETERMINATE)	Proov sisaldab MTB sihtmärki: - RIF-resistentsust ei saanud määrata kehtetute sulamistippude tõttu. - SPC: Ei kohaldu. SPC signaal ei ole vajalik, kuna MTB kordistus võib selle kontrolliga konkureerida. - Sondikontroll: LÄBITUD (PASS). Kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.
MTB TUVASTATUD KESKMINE; RIF-resistentsus MÄÄRAMATU (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB TUVASTATUD MADAL; RIF-resistentsus MÄÄRAMATU (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB TUVASTATUD VÄGA MADAL; RIF-resistentsus MÄÄRAMATU (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB jälg TUVASTATUD; RIF-resistentsus MÄÄRAMATU (MTB Trace DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)	Proov sisaldab MTB sihtmärki: - RIF-resistentsust ei saa määrata signaali ebapiisava tuvastamise tõttu. - SPC: Ei kohaldu. SPC signaal ei ole vajalik, kuna MTB kordistus võib selle kontrolliga konkureerida. - Sondikontroll: LÄBITUD (PASS). Kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.
MTB MITTE TUVASTATUD (MTB NOT DETECTED)	MTB sihtmärki proovis ei tuvastatud: - SPC: LÄBITUD (PASS). SPC vastas vastuvõtukriteeriumitele. - Sondikontroll: LÄBITUD (PASS). Kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.
KEHTETU (INVALID)	MTB olemasolu või puudumist ei ole võimalik määrata. SPC ei vasta vastuvõtukriteeriumidele, proovi ei töödeldud nõuetekohaselt või PCR inhibeerus. Korrake testi. Vt kordustestimise protseduuri jaotist käesolevas dokumendis. - MTB KEHTETU (INVALID): MTB DNA olemasolu või puudumist ei ole võimalik määrata. - SPC: NURJUS (FAIL). MTB sihtmärki tulemus on negatiivne ning SPC Ct ei ole kehtivas vahemikus. - Sondikontroll: LÄBITUD (PASS). Kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.

Tulemus	Tõlgendamine
VIGA (ERROR)	MTB olemasolu või puudumist ei ole võimalik määrata. Korrake testi. Vt kordustestimise protseduuri jaotist käesolevas dokumendis. • MTB: TULEMUS PUUDUB (NO RESULT) • SPC: TULEMUS PUUDUB (NO RESULT) • Sondikontroll: NURJUS (FAIL). Kõik sondikontrolli tulemused või üks neist on nurjunud. Märkus Kui sondikontroll läbis, on tõrke põhjuseks süsteemikomponendi rike.
TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)	MTB olemasolu või puudumist ei ole võimalik määrata. Korrake testi. Vt kordustestimise protseduuri jaotist käesolevas dokumendis. Näit TULEMUS PUUDUB (NO RESULT) tähendab, et kogutud andmete hulk oli ebapiisav. Näiteks on operaator poolelioleva testi peatanud. • MTB: TULEMUS PUUDUB (NO RESULT) • SPC: TULEMUS PUUDUB (NO RESULT) • Sondikontroll: Ei kohaldu

Tabel 3. Xpert MTB/RIF Ultra: Kõik võimalikud tulemused

TB tulemused	RIF tulemused
MTB TUVASTATUD KÕRGE (MTB DETECTED HIGH)	RIF-resistentsus TUVASTATUD (RIF Resistance DETECTED)
MTB TUVASTATUD KÕRGE (MTB DETECTED HIGH)	RIF-resistentsus MITTE TUVASTATUD (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB TUVASTATUD KÕRGE (MTB DETECTED HIGH)	RIF-resistentsus MÄÄRAMATU (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB TUVASTATUD KESKMINE (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-resistentsus TUVASTATUD (RIF Resistance DETECTED)
MTB TUVASTATUD KESKMINE (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-resistentsus MITTE TUVASTATUD (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB TUVASTATUD KESKMINE (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-resistentsus MÄÄRAMATU (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB TUVASTATUD MADAL (MTB DETECTED LOW)	RIF-resistentsus TUVASTATUD (RIF Resistance DETECTED)
MTB TUVASTATUD MADAL (MTB DETECTED LOW)	RIF-resistentsus MITTE TUVASTATUD (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB TUVASTATUD MADAL (MTB DETECTED LOW)	RIF-resistentsus MÄÄRAMATU (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB TUVASTATUD VÄGA MADAL (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-resistentsus TUVASTATUD (RIF Resistance DETECTED)
MTB TUVASTATUD VÄGA MADAL (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-resistentsus MITTE TUVASTATUD (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB TUVASTATUD VÄGA MADAL (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-resistentsus MÄÄRAMATU (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB jälg (MTB Trace) ^a TUVASTATUD (DETECTED)	RIF-resistentsus MÄÄRAMATU (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB MITTE TUVASTATUD (MTB NOT DETECTED)	

TB tulemused	RIF tulemused
KEHTETU (INVALID)	
VIGA (ERROR)	
TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)	

- ^a Jäljena määratud tulemus tähendab, et tuvastati madalad MTB tasemed, kuid RIF-resistentsuse tulemus on tuvastamata. See juhtub TB tuvastuse suurema tundlikkuse tõttu mitme koopiaga sihtmärkide IS6110 ja IS1081 kasutamisel võrreldes RIF-resistentsuse tuvastamisega ühe koopiaga *rpoB*-geeni abil. Seetõttu ei ole jäljena (Trace) määratud proovis võimalik tulemust määrata kui RIF-resistentset või vastuvõtlikku. Jäljena (Trace) määratud proov on alati **RIF-resistentsus MÄÄRAMATU (RIF Resistance INDETERMINATE)**.

13.1 Analüüsi kordamise põhjused

Korrake testi uue kassetiga ühe alljärgnevatest testitulemustest korral.

- Tulemus **KEHTETU (INVALID)** näitab, et SPC on nurjunud. Proovi pole töödeldud nõuetekohaselt või PCR on inhibeeritud.
- Tulemus **VIGA (ERROR)** näitab, et PCC on nurjunud ja test katkestati, sest reaktsioonikatsuti on tõenäoliselt valesti täidetud, tuvastati probleem reagendisondi terviklikkusega maksimaalsete rõhupiiride ületamise tõttu või toimus GeneXpert'i mooduli tõrge.
- Näit **TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)** tähendab, et kogutud andmete hulk oli ebapiisav. Näiteks on operaator poolelioleva testi peatanud.

13.2 Kordustestimise protseduur

Värske röga või taastatud sette ülejäägi korral kasutage alati uut SR-i röga või sette dekontamineerimiseks ja vedeldamiseks enne analüüsi. Vt Jaotis 10 või Protseduur töötlemata röga jaoks.

SR-töödeldud proovi piisava ülejäägi korral ja 4 tunni jooksul SR-i esmasest proovile lisamisest võite kasutada proovi ülejääki uue kasseti ettevalmistamiseks ja töötlemiseks. Kasutage kordustestimisel alati uut kasseti ja alustage testi koheselt. Vt Kasseti ettevalmistamine.

14 Piirangud

Kuna MTB tuvastamine sõltub proovis olevate organismide arvust, sõltuvad usaldusväärsed tulemused proovide nõuetekohasest kogumisest, käitlemisest ja säilitamisest. Vigased testitulemused võivad olla tingitud proovi mittenõuetekohasest kogumisest, käitlemisest või säilitamisest, tehnilisest veast, proovide segunemisest või algmaterjali ebapiisavast kontsentratsioonist. Väärade testitulemuste vältimiseks tuleb hoolikalt järgida kasutusjuhiseid.

Isikud tulemusega **MTB jälg TUVASTATUD (MTB Trace DETECTED)** võivad nõuda edasist kliinilist teavet ning nende kliinilise konteksti kaalumist TB raviotsuste osas teatavates oludes.

Positiivne testi tulemus ei tähenda tingimata elujõuliste organismide olemasolu. Siiski viitab see MTB olemasolule ja rifampiin-resistentsusele.

Mutatsioonid või polümorfismid praimeris või sondi sidumiskiirkonnas võivad mõjutada uute või tundmatute MDR-MTB või rifampiin-resistentsete tüvede tuvastamist, andes tulemuseks vale rifampiin-tundlikkuse.

Testi Xpert MTB/RIF Ultra toimivust ei ole evalveeritud alla kaheksateistaastastel patsientidel.

Test Xpert MTB/RIF Ultra ei kinnita rifampiini suhtes vastuvõtlikkust, kuna on võimalikud rifampiin-resistentsuse mehhanismid peale antud seadmega tuvastatavate, mis võivad olla seotud kliinilise ravivastuse puudumisega.

Proovide korral testiga Xpert MTB/RIF Ultra tuvastatud nii MTB-kompleksi DNA kui ka rifampiin-resistentsusega seotud *rpoB*-geeni mutatsioonidega tuleb kaaluda täiendavat ravimivastuvõtlikkuse testimist.

Testi Xpert MTB/RIF Ultra toimivus sõltub operaatori oskustest ja analüüsiprotseduuride järgimisest. Vead analüüsiprotseduuris võivad põhjustada valepositiivseid või -negatiivseid tulemusi. Kõigil seadme kasutajatel tuleb läbida asjakohane seadmealane koolitus.

Analüüsi häireid on täheldatud proovides, mis sisaldavad ≥ 100 ug/ml albuteroolsulfaati.

15 Kliiniline toimivus

15.1 Kliinilise uuringu ülesehitus

Testi Xpert MTB/RIF Ultra kliinilist toimivust hinnati MTB-kompleksi DNA tuvastamise ja RIF-resistentsusega seotud mutatsioonide tuvastamise osas rögaproovides võrreldes kultuuride tulemustega (tahke ja/või vedel sööde) ja ravimitundlikkuse testimisega (DST). Selles mitmekesuselises uuringus kasutati prospektiivset ja arhiveeritud (töötlemata) röga või kontsentreeritud setet 18-aastastelt või vanematelt uuringus osalejatelt. Uuringus osalejate hulka kuulusid kopsutuberkuloosi kahtlusega isikud, kes ei olnud tuberkuloosiravi saanud või kes olid saanud tuberkuloosiravi vähem kui 3 päeval 6 kuu jooksul alates uuringu algusest (TB kahtlusega isikud), ning samuti eelnevalt tuberkuloosiravi saanud isikud, kellel kahtlustati multiresistentset TB-d (MDR TB kahtlusega isikud). Uuring viidi kõikjal maailmas (Valgevenes, Brasiilias, Hiinas, Gruusias, Saksamaal, Indias, Itaalias, Keenias, Peruus, Lõuna-Aafrikas, Ugandas, Vietnamis ja Ameerika Ühendriikides). Xpert MTB/RIF Ultra testi tundlikkust ja spetsiifilisust MTB tuvastamisel hinnati ainult TB kahtlusega isikute andmete põhjal, samas kui MDR TB kahtlusega isikute andmed kombineeriti RIF-resistentsuse toimivuse hindamiseks.

Esmastes andmeanalüüsides kaasatud 1985 proovi hulka kuulusid proovid uuringus osalejatelt vanuses ≥ 18 aastat, 59% (n=1175) meessoost, 37% naissoost (n=734) ning 4% (n=76) sugu oli teadmata või andmed kättesaamatud. Nad olid erinevatest geograafilistest piirkondadest: 11% (n=217) USA-st (California, New York ja Florida) ning 89% (n=1768) väljastpoolt USA-d (Valgevenest, Brasiiliast, Hiinast, Gruusiast, Saksamaalt, Indiast, Itaaliast, Lõuna-Aafrikast, Keenias, Peruust, Vietnamist ja Ugandast).

15.2 Xpert MTB/RIF Ultra testi toimivus vs MTB kultuur

Kliinilises uuringus kasutamiseks koguti igalt uuringus osalejalt kuni kolm rögaproovi. Prospektiivsetest proovidest testiti esimest rögaproovi Xpert MTB/RIF Ultra testiga ja teisi kahte proovi kasutati TB kultuuri jaoks. Arhiveeritud proovide korral olid saadaval kultuuri tulemused standardse ravimeetodi järgi ning Xpert MTB/RIF Ultra testi jaoks kasutati esimest piisavas koguses proovi. Määramatu analüüsitulemuse korral (**VIGA (ERROR), KEHTETU (INVALID) või TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)**) testiti proovi piisava koguse korral uuesti. MTB Ultra analüüsid olid 96,8% (1939/2004) proovidel tulemuslikud esimesel katsel (esialgne ND määr = 3,2%). Nelikümmend kuut 65-st määramata juhust testiti uuesti ning kõik need andsid kordustestimisel kehtiva tulemuse; 19 proovi uuesti ei testitud. Analüüsi õnnestumise üldmäär oli 99,1% (1985/2004). Üldine määratlemata määr oli 0,9% (19/2004). Happekindlate batsillide (AFB) äige olek uuringus osaleja kohta määrati antud proovi Auramine-O (AO) fluorestsentsi või äige Ziehli-Neelseni (ZN) värvinguga koos vastava Xpert MTB/RIF Ultra testi tulemusega. MTB kultuuri seisund kõikide uuringus osalejate jaoks määratleti MTB kultuuri tulemuse järgi kõikidest antud uuringus osalejate jaoks seitsme päeva jooksul kogutud proovidest.

Alltoodud tabelis on näidatud Xpert MTB/RIF Ultra testi toimivus MTB tuvastamisel MTB kultuuri suhtes stratifitseeritud AFB äige seisundi järgi. Positiivse ja negatiivse äiega proovide tundlikkus oli vastavalt 99,5% (426/428), 95% CI: 98,3, 99,9 ja 73,3% (200/273), 95% CI: 67,7, 78,2. Xpert MTB/RIF Ultra testi üldine spetsiifilisus AFB äigest sõltumata oli 95,5% (1222/1280), 95% CI: 94,2, 96,5. Vt alltoodud tabelleid.

Tabel 4. Xpert MTB/RIF Ultra testi toimivus vs MTB kultuur

		Äie/kultuur				
		Positiivne			Negatiivne	Kokku
		AFB äie +	AFB äie -	Kogu kultuur +	Kogu kultuur -	
Xpert MTB/ RIF Ultra	MTB TUVASTATUD (MTB DETECTED)	426	200	630 ^a	58	688
	MTB MITTE TUVASTATUD (MTB NOT DETECTED)	2	73	75	1222	1297
	Kokku	428	273	705	1280	1985

	Äie/kultuur				Kokku
	Positiivne			Negatiivne	
	AFB äie +	AFB äie -	Kogu kultuur +	Kogu kultuur -	
Toimivus positiivse äie korral: Tundlikkus: 99,5% (426/428), 95% CI: 98,3, 99,9 Toimivus negatiivse äie korral: Tundlikkus: 73,3% (200/273), 95% CI: 67,7, 78,2 Üldine toimivus: Tundlikkus: 89,4% (630/705), 95% CI: 86,9, 91,4 Spetsiifilisus: 95,5% (1222/1280), 95% CI: 94,2, 96,5					

^a Äigetulemused ei olnud kättesaadavad 4 kultuuri positiivse proovi jaoks.

Alltoodud tabelis on näidatud Xpert MTB/RIF Ultra testi toimivus MTB tuvastamisel MTB kultuuri suhtes stratifitseeritult mitte-USA ja USA laborite järgi. 1985 proovi hulgas oli 1768 proovi mitte-USA ja 217 USA laboritest.

Tabel 5. Xpert MTB/RIF Ultra test MTB kultuuridel mitte-USA ja USA laborite järgi

	Mitte-USA		USA	
	N	Protsent (95% CI)	N	Protsent (95% CI)
Tundlikkus äie pos	380/382	99,5% (98,1, 99,9)	46/46	100,0% (92,3, 100)
Tundlikkus äie neg	180/245	73,5% (67,6, 78,6)	20/28	71,4% (52,9, 84,7)
Üldine tundlikkus	564/631 ^a	89,4% (86,7, 91,6)	66/74	89,2% (80,1, 94,4)
Üldine spetsiifilisus	1080/1137	95,0% (93,6, 96,1)	142/143	99,3% (96,1, 99,9)

^a Äigetulemused ei olnud kättesaadavad 4 kultuuri positiivse proovi jaoks.

15.3 Xpert MTB/RIF Ultra testi toimivus kultuuridel äige tüübi järgi

Xpert MTB/RIF Ultra testi toimivus MTB tuvastamisel määrati MTB kultuuri suhtes proovides AO ja ZN meetodiga tehtud AFB äiegega. Tulemused on toodud allolevas tabelis. 1985 proovi hulgas oli 1810 proovi AO äiegega ja 175 ZN äiegega.

Tabel 6. Xpert MTB/RIF Ultra testi toimivus MTB kultuuril Auramine O (AO) ja Ziehl-Neelsen'i (ZN) äige meetoditega

	Auramine O meetod		Ziehl-Neelsen'i meetod	
	N	Protsent (95% usaldusvahemik (CI))	N	Protsent (95% usaldusvahemik (CI))
Tundlikkus äie pos	386/388	99,5% (98,1, 99,9)	40/40	100% (91,2, 100)
Tundlikkus äie neg	153/219	69,9% (63,5, 75,6)	47/54	87,0% (75,6, 93,6)
Üldine tundlikkus	543/611 ^a	88,9% (86,1, 91,1)	87/94	92,6% (85,4, 96,3)
Üldine spetsiifilisus	1145/1199	95,5% (94,2, 96,5)	77/81	95,1% (88,0, 98,1)

^a Äigetulemused ei olnud kättesaadavad 4 kultuuri positiivse proovi jaoks.

15.4 Xpert MTB/RIF Ultra testi toimivus kultuuridel proovi tüübi järgi

Xpert MTB/RIF Ultra testi toimivus MTB tuvastamisel määrati MTB kultuuri suhtes töötlemata röga ja kontsentreeritud rögasette proovides. Tulemused on toodud allolevas tabelis. 1985 proovi hulgas oli 1543 töötlemata rögaproovi ja 442 kontsentreeritud rögasette proovi.

Tabel 7. Xpert MTB/RIF Ultra test MTB kultuuridel proovi tüübi järgi

	Otsene röga		Rögasetted	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
Tundlikkus äie pos	323/324	99,7% (98,3, 99,9)	103/104	99,0% (94,8, 99,8)
Tundlikkus äie neg	168/229	73,4% (67,3, 78,7)	32/44	72,7% (58,2, 83,7)
Üldine tundlikkus	495/557 ^a	88,9% (86,0, 91,2)	135/148	91,2% (85,6, 94,8)
Üldine spetsiifilisus	937/986	95,0% (93,5, 96,2)	285/294	96,9% (94,3, 98,4)

^a Äigetulemused ei olnud kättesaadavad 4 kultuuri positiivse proovi jaoks.

15.5 Xpert MTB/RIF Ultra testi toimivus ravimivastuvõtlikkuse testimisel RIF-i suhtes

Testiti MTB positiivse kultuuri isolaatide ravimivastuvõtlikkust (DST) rifampiini suhtes, kasutades agari proportsiooni meetodit Middlebrook'i või Lowenstein-Jensen'i kandjaga, Thermo Scientific Sensititre™ Mycobacterium tuberculosis MIC plaati või BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE analüüsi. Xpert MTB/RIF Ultra testi toimivus RIF-resistentsusega seotud mutatsioonide tuvastamisel määrati DST tulemuste suhtes MTB kultuuri isolaatidel.

Xpert MTB/RIF Ultra test teatas RIF-resistentsusega seotud mutatsioonide tuvastamise tulemustest ainult seadme poolt MTB-kompleksi *rpoB* geenijärjestuse tuvastamisel. Toimivus RIF vastuvõtlikkuse/resistentsuse suhtes on esitatud alltoodud tabelis. Analüüsist jäeti välja proovid tegemata DST-ga ja tulemustega **MTB MITTE TUVASTATUD (MTB NOT DETECTED)** and **MTB TUVASTATUD; RIF-resistentsus MÄÄRAMATU (MTB DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)**. Kuuskümmend kolm (63) 67-st proovist RIF-määramatute tulemustega olid **MTB jälg TUVASTATUD; RIF-resistentsus MÄÄRAMATU (MTB Trace DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)**.

Tabel 8. Xpert MTB/RIF Ultra testi toimivus DST-na

Ravimivastuvõtlikkuse test				
		RIF-resistentne	RIF-vastuvõtlik	Kokku
Xpert MTB/ RIF Ultra	MTB TUVASTATUD; RIF-resistentsus TUVASTATUD (MTB DETECTED; RIF Resistance DETECTED)	128	12 ^a	140
	MTB TUVASTATUD; RIF-resistentsus MITTE TUVASTATUD (MTB DETECTED; RIF Resistance NOT DETECTED)	5 ^b	314	319
	Kokku	133	326	459
		Tundlikkus: 96,2% (128/133), 95% CI: 91,5, 98,4 Spetsiifilisus: 96,3% (314/326), 95% CI: 93,7, 97,9		

^a Lahknevad sekveneerimistulemused: 11 proovi 12-st RIF-resistentsed, 1 proov 12-st mitte kättesaadav.

^b Lahknevad sekveneerimistulemused: 4 proovi 5-st RIF-vastuvõtlikud, 1 proov 5-st mitte kättesaadav.

15.6 Xpert MTB/RIF Ultra testi toimivus võrreldes Xpert MTB/RIF analüüsiga

Üks tuhat viissada üheksakümmend neli (1594) proovi testiti nii Xpert MTB/RIF Ultra testiga kui ka Xpert MTB/RIF analüüsiga. Üldine ühtivusprotsent nende kahe uuringu vahel oli 96,5% [(1538/1594) 95% CI: 95,5, 97,3]. Positiivne ja negatiivne ühtivusprotsent oli vastavalt 99,2% [(491/495) 95% CI: 97,9, 99,7] ja 95,3%[(1047/1099) 95% CI: 93,8, 96,4].

15.7 Reprodutseeritavus

Xpert MTB/RIF Ultra testi reprodutseeritavust hinnati kolmes laboris, kasutades MTB rifampiin-tundlikke ja -resistentseid tüvesid sisaldavate proovide paneeli. MTB-positiivsed proovid valmistati ette simuleeritud rögamaatriksis madalas (~1X LoD) ja mõõdukas (2–3X LoD) kontsentratsioonis. Lisaks kaasati paneeli negatiivne liige, milleks oli inimrõga simuleeritud rögamaatriks. Kaks eri operaatorit testis viie proovi paneeli kuuel eri päeval kolmes laboris kaks korda päevas (240 testi igas laboris = 2 operaatorit x 6 päeva x 2 replikaati x 2 käitust päevas). Uuringus kasutati Xpert MTB/RIF Ultra analüüsise kolme reagendikomplekti partiid. Paneeli iga liikme ühilduvusprotsent on toodud labori kaupa Tabel 9.

Tabel 9. Reprodutseeritavuse tulemuste kokkuvõte – ühilduvus laborite/instrumentide kaupa

Proov	Labor 1 (GeneXpert Dx)	Labor 2 (GeneXpert Dx)	Labor 3 (Infinity Xpertise)	Üldühilduvuse % proovide kaupa
Negatiivne	98% (47/48)	100% (48/48)	100% (48/48)	99,3% (143/144)
MTB madal positiivne, RIF-resistentne	96% (46/48)	96% (46/48)	98% (47/48)	96,5% (139/144)
MTB mõõdukalt positiivne RIF-resistentne	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (144/144)
MTB madal positiivne, RIF-tundlik	100% (48/48)	100% (48/48)	98% (47/48)	99,3% (143/144)
MTB mõõdukalt positiivne RIF-tundlik	100% (47/47)	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (143/143)

Testi Xpert MTB/RIF Ultra reprodutseeritavust hinnati ka fluorestsentssignaali järgi, väljendatuna iga tuvastatud sihtmärgi tsükliläve (Ct) väärtusena. Paneeli kõigi liikmete keskvväärtus, standardhälve (SD) ja variatsioonikoefitsient (CV) on laborite, päevade, operaatorite, käitusesiseste komponentide kaupa esitatud Tabel 10-s. Käituskorraks loetakse nelja proovi testimist paneeli liikme kohta, mida teeb üks operaator ühes laboris ühel päeval.

Tabel 10. Reprodutseeritavusandmete kokkuvõte

Proov		N	Keskmine Ct	Dispersioon											
				Laborite vahel		Partiide vahel		Päevade vahel		Operaatorite vahel		Käituskorra/analüüsi siseselt		Kokku	
SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV(%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)		
Negatiivne	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
MTB madal positiivne, RIF-resistentne	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
	rpo1C	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
	rpo2C	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
	rpo3C	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
	rpo4C	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
MTB mõõdukas positiivne, RIF-resistentne	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
	rpo1C	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
	rpo2C	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
	rpo3C	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
	rpo4C	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
MTB madal positiivne, RIF-tundlik	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
	rpo1C	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
	rpo2C	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
	rpo3C	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
	rpo4C	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
MTB mõõdukas positiivne, RIF-tundlik	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
	rpo1C	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
	rpo2C	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

Proov	N	Keskmine Ct	Dispersioon											
			Laborite vahel		Partiide vahel		Päevade vahel		Operaatorite vahel		Käituskorra/analüüsi siseselt		Kokku	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
rpo3C	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
rpo4C	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 Analüütilised toimivusnäitajad

16.1 Potentsiaalselt segavad ained

Läbi on viidud uuring kunstliku röga maatriksiga potentsiaalselt segavate ainete toime hindamiseks Xpert MTB/RIF Ultra testis. Kokku hinnati 32 potentsiaalselt segavat ainet. Potentsiaalsete endogeensete segavate ainete hulka võivad muu hulgas kuuluda veri, mäda (valged verelibled), rakud hingamisteedest, mutsiin, inimese DNA ning maost tulenev maohape. Muude potentsiaalselt segavate ainete hulka võivad kuuluda anesteetikumid, antibiootikumid, antibakteriaalsed vahendid, tuberkuloosivastased ravimid, viirusevastased ravimid, bronhodilataatorid, inhaleeritavad bronhodilataatorid, intranasaalne gripiviiruse elusvaktsiin, bakteritsiidne suuvesi, proovitöötuse reagentid, *Pneumocystis jiroveci* ravim, homöopaatilised allergiat leevendavad ravimid, nasaalsed kortikosteroidid, ninageelid, ninaspreid, suukaudsed anesteetikumid, suukaudsed rögalahustid, neutraliseerivad puhvrid ja tubakas. Uuritavad ained koos toimeainete ja testitud kontsentratsioonidega on toodud Tabel 11. Sellesse uuringusse olid kaasatud positiivsed ja negatiivsed proovid. Positiivseid proove testiti tasemel ligikaudu 3 korda üle analüütilise tuvastuspiiri, kasutades BCG rakke 8 või 9 replikaadina. Negatiivseid proove, mis koosnesid vastavast aineist ilma MTB-tüveta, testiti iga aine suhtes 8 replikaadina vastava mõju määramiseks proovitöötuse kontrolli (sample processing control, SPC) toimivusele.

Pärssivat mõju ei täheldatud mitte ühegi 32 potentsiaalselt segava aine korral (Tabel 11).

Tabel 11. Segavad ained

Aine	Kirjeldus/toimeaine	Testitud kontsentratsioon
Veri	Veri 5% maht/maht (inimese)	5% (maht/maht)
Bakteritsiidne suuvesi	Kloorheksidiinglükonaat (0,12%), 20% lahus	20% (maht/maht)
Proovitöötuse reagentid	Tsetüülpüridiinkloriid, 1% lahuses 2% NaCl	0,5% (maht/maht) lahuses 1% NaCl
Proovitöötuse reagentid	Tsetüülpüridiinkloriid, 1% lahuses 2% NALC	0,5% (maht/maht) lahuses 1% NALC
Proovitöötuse reagentid	Tsetüülpüridiinkloriid, 1% lahuses 2% NALC pluss 25 mM tsitraati	0,5% (maht/maht) lahuses 1% NALC pluss 12,5 mM tsitraati
Maohape	pH 3 kuni 4 vesilahus, neutraliseeritud naatriumvesinikkarbonaadiga	100% (maht/maht)
Inimese DNA/rakud	HeLa S3, 1x10 ⁷ (HELA 229)	10 ⁶ rakku/ml
Antimükootikum; antibiootikum	Nystatin, suukaudne suspensioon, 20%	20% (maht/maht)
Valged verelibled (inimese)	WBC/mäda maatriks (30% buffy coat; 30% plasma; 40% PBS)	100% (maht/maht)
Anesteetikumid (endotrahheaalne intubatsioon)	Lidokaiin HCl 4%	30% (maht/maht)
Nebuliseeritavad lahused	NaCl 5% (kaal/maht)	5% (kaal/maht)

Aine	Kirjeldus/toimeaine	Testitud kontsentratsioon
Mutsiin	Mutsiin 5% (kaal/maht)	5% (kaal/maht)
Antibakteriaalne, süsteemne	Levofloksatsiin 25 mg/ml	5 mg/ml
Nasaalsed kortikosteroidid	Flutikasoon 500 mkg/sprei	5 µg/ml
Inhaleeritavad bronhodilataatorid	Albuteroolsulfaat 2 mg/5 ml	75 µg/ml (kaal/maht); 100 µg/ml (kaal/maht)
Suukaudsed anesteetikumid	Orajel (20% bensokaiin)	5% (kaal/maht)
Viirusevastased ravimid	Atsükloviir, IV 50 mg/ml	50 µg/ml
Antibiootikum, ninasalv	Neosporiin (400 U batsitrasiini, 3,5 mg neomütsiini, 5000 U polümüksiin B-d)	5% (kaal/maht)
Tubakas	Nicogel (40% tubakaekstrakt)	0,5% (kaal/maht)
Tuberkuloosivastased ravimid	Streptomütsiin 1 mg/ml	25 µg/ml
Tuberkuloosivastased ravimid	Etambutool 1 mg/ml	50 µg/ml
Tuberkuloosivastased ravimid	Isoniasiid 1 mg/ml	50 µg/ml
Suukaudsed rögahtistid	Guaifenesin (400 mg/tablett)	5 mg/ml
Tuberkuloosivastased ravimid	Pürasiinamiid 10 mg/ml	100 µg/ml
Ninageel (homöopaatiline)	Zicam geel	50% (kaal/maht)
Ninasprei	Fenüülefriin 1%	0,5% (maht/maht)
Tuberkuloosivastased ravimid	Rifampitsiin 1 mg/ml	25 µg/ml
Allergiat leevendav ravim (homöopaatiline)	Teepuuõli (<5% Cineole, >35% terpineen-4-ool)	0,5% (maht/maht)
Intranasaalne gripiviiruse elusvaktsiin	Gripiviiruse elusvaktsiin FluMist	5%
<i>Pneumocystis jiroveci</i> ravim	Pentamidiin	300 ng/ml
Bronhodilataator	Epinefriin (süstitav ravimivorm)	1 mg/ml
Tuberkuloosivastased ravimid	Amoksitsilliin	25 µg/ml

16.2 Analüütiline tundlikkus (tuvastuspiir)

Testi analüütilise tundlikkuse ehk tuvastuspiiri (Limit of Detection, LoD) määramiseks viidi läbi uuringud, Xpert MTB/RIF Ultrakasutades inimrõgas ja inimrõga settes lahjendatud *Mycobacterium tuberculosis*'e tüve H37Rv ja *Mycobacterium bovis* BCG-d (Bacille Calmette-Guerin). MTB-positiivne tulemus põhineb IS1081/IS6110 sihtmärkide tuvastamisel.

Samuti viidi läbi uuringud testi Xpert MTB/RIF Ultra analüütilise tundlikkuse ehk tuvastuspiiri määramiseks RIF-resistentsuse tuvastamisel, kasutades inimrõgas ja inimrõga settes lahjendatud hästikirjeldatud kliinilist *Mycobacterium tuberculosis*'e rifampiin-resistentset tüve (TDR125) mutatsiooniga D516V *rpoB* geeni 81-aluspaarises „põhipiirkonnas“.

LoD on madalaim teatatud kontsentratsioon ühikutes CFU/ml, mida saab negatiivsetest proovidest reprodutseeritavalt eristada 95% usaldusnivool. Kahte tüve hinnati vähemalt 20 korduses, viies kuni kaheksas kontsentratsioonis, 3 päeva jooksul ning LoD määrati probitanalüüsi abil. Väidetavad LoD väärtused on kokku võetud alltoodud tabelis.

Tabel 12. Probitanalüüsi andmed ja väidetav LoD ühikutes CFU/ml

Mükobakterite liik	Proovi tüüp	Väidetav LoD
<i>M. bovis</i> (BCG)	Röga	30
	Rögasete	33
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	Röga	12
	Rögasete	11

Tabel 13. Probitanalüüsi andmed ja väidetav RIF-resistentsuse LoD ühikutes CFU/ml

Mükobakterite liik	Proovi tüüp	Väidetav LoD
<i>M. tuberculosis</i> (TDR125)	Röga	1093
	Rögasete	4000

16.3 Analüütiline spetsiifilisus (välistatavus)

30 mittetuberkuloossete mükobakterite (NTM) tüve analüüsi testiga Xpert MTB/RIF Ultra. Igast isolaadist lisati kolm replikaati puhvrise ja testiti kontsentratsioonil $\geq 10^6$ CFU/ml. Vt Tabel 14.

Tabel 14. NTM-tüvesid testiti spetsiifilisuse suhtes

<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <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> subsp. <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>

Selle uuringu tingimustes saadi kõigi NTM isolaatide puhul tulemuseks **MTB MITTE TUVASTATUD (MTB NOT DETECTED)**. Uuringusse oli kaasatud positiivseid ja negatiivseid kontrolle. Spetsiifilisus oli 100%.

Lisaks segati selleks, et määrata, kas suured NTM-tüvede kontsentratsioonid segavad madalal tasemel (3X LoD) TB tuvastamist, kuus tüüpilist tüve nendest, mis on loetletud Tabel 14, TB tüvega H37Rv ja *M. bovis*’ega rögas lõppkontsentratsioonis vastavalt 10^6 CFU/ml NTM, 36 CFU/ml *M. tuberculosis* H37Rv ning 90 CFU/ml *M. bovis*.

Mittetuberkuloosse mükobakteri (Non-tuberculous Mycobacteria, NTM) mikroobset häiringut H37Rv-mc2 6030 juuresolekul hinnati kuue representatiivse NTM tüve abil (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. celatum*, *M. abscessus* 19977 ja *M. gordonae*). Igast sihttüvest ja iga konkureeriva tüve kombinatsioonist testiti 5 replikaati. 5 replikaatproovi kontsentratsioonil 3x LoD andsid 5 tõest tulemust 5-st kõigi 6 kombinatsiooni segude jaoks CFU/ml

konsentratsioonil $36 \geq 1 \times 10^6$ H37Rv-mc2 6030. Antud uuringu tingimustes ei pärssinud kõrgeid NTM konsentratsioonid *Mycobacterium tuberculosis* madalate tasemetega tuvastamist Xpert MTB/RIF Ultra testi kasutamisel. Konkureerivaid pärssivaid toimeid ei täheldatud.

Mittetuberkuloosse mükobakteri (Non-tuberculous Mycobacteria, NTM) mikroobset häiringut MTB-BCG rakkude juuresolekul hinnati kaheksa representatiivse NTM tüve abil (*M. avium* 19250, *M. intracellulare* 35771, *M. kansasii* 12478, *M. kansasii* 35776, *M. celatum* 51131, *M. abscessus* 700868 ja *M. goodii* 14470, *M. goodii* 35760). Igast sihttüvest ja iga konkureeriva tüve kombinatsioonist testiti 5 replikaati. 5 replikaatproovi andsid 5 tõest tulemust 5-st kõigi 8 kombinatsiooni segude jaoks. Segusid testiti CFU/ml konsentratsioonil 90 kuni $\geq 1 \times 10^6$ MTB-BCG rakke. Antud uuringu tingimustes ei pärssinud kõrgeid NTM konsentratsioonid *Mycobacterium tuberculosis* madalate tasemetega tuvastamist Xpert MTB/RIF Ultra testi kasutamisel. Konkureerivaid pärssivaid toimeid ei täheldatud.

16.4 Spetsiifilisuse suhtes testitud liigid/tüved

Järgmisi mikroorganisme, sh gramnegatiivseid baktereid, grampositiivseid baktereid, seeni, viiruseid ja pärme, testiti valepositiivsuse osas testis Xpert MTB/RIF Ultra. Iga isolaadi replikaadid lisati puhvrile ja testiti konsentratsioonis $\geq 10^6$ CFU/ml (bakteri- ja seenetüved) või $\geq 10^6$ koopiat/ml (bakterite ja seente genoomne DNA) ning $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml (viirustetüved).

Tabel 15. Liigid ja tüved

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Respiratoor-süntsütiaalviirus tüüp B</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Rinovirus</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydomonas 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>	<i>Paragrip viirus Tüüp 1</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Koroonaviirus</i>	<i>Paragrip viirus Tüüp 2</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Paragrip viirus Tüüp 3</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Respiratoor-süntsütiaalviirus tüüp A</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Inimese metapneumoviirus (hMPV) 16 Tüüp A1</i>		

Selle uuringu tingimustes saadi kõigi testitud mikroorganismide tulemuseks **MTB MITTE TUVASTATUD (MTB NOT DETECTED)**. Uuringusse oli kaasatud positiivseid ja negatiivseid kontrole. Spetsiifilisus oli 100%.

16.5 Analüütiline kaasavus

Xpert MTB/RIF Ultra testiga testiti nelikute kaupa nelikümmend üks MTB-kompleksi tüve, mis koosnesid 20-st rifampiinile vastuvõtlikust looduslikku tüüpi *rpoB* põhipiirkonnaga tüvest ja 21-st rifampiin-resistentsest tüvest üksiku nukleotiidi polüformismidega (SNP) *rpoB* põhipiirkonnas. GeneXpert'il testiti DNA proove kokku 41-st MTB tüvest, kasutades DNA testimiseks modifitseeritud Xpert MTB/RIF Ultra protokoll. Lõppreaktsiooni komponente ega PCR-i tsüklitingimusi ei muudetud võrreldes patsiendiproovide testimiseks koostatud protokolliga. Nimetatud tüvedest kaksteist olid WHO/TDR-i kollekttsioonist ja 6 Rutgersi ülikooli labori kollekttsioonist. Need tüved esindavad kokku 8 riigist pärinevaid isolaate ja hõlmavad 21 RIF-resistentset isolaati, mis koosnesid *rpoB* põhipiirkonna üksik-, topelt- ja ühest kolmikmutatsioonist. Proove testiti, lisades kasseti lüsaadikambrisse 100 µl DNA proovi. Negatiivsetes reaktsioonides kasutati proovi asemel puhvrit. Analüüs tuvastas õigesti kõik 20 loomuliku tüüpi tüve ning tuvastas õigesti rifampiin-resistentsuse 21 rifampiin-resistentse tüve mutatsioonidega *rpoB* põhipiirkonnas. 3 mutantse tüve puhul saadi rifampiini suhtes ebamääraseid tulemusi. *M. caprae* 't ja *M. pinnipedii* 'd selles uuringus ei hinnatud.

Mutantse tüve termolüsaadid (kuumtöödeldud rakud) ja nukleiinhapped (DNA) saadi Belgiast ja Rutgersist, New Jersey, ning pärinesid Haiguste Kontrolli ja Tõrje Keskusest (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), Ameerika Tüüpkuultuuride Kollektsoonist (American Type Culture Collection, ATCC) ja Ühinenud Rahvaste Organisatsiooni Lastefondi/UNDP/Maailmapanga/WHO troopiliste haiguste spetsiaalse uuringu- ja koolitusprogrammi (Special Program for Research and Training in Tropical Diseases) kollektsoonist. Analüüs tuvastas õigesti kõik 20 loomulikku tüüpi tüve ning tuvastas õigesti rifampiin-resistentsuse igas 21 rifampiin-resistentses tüves mutatsioonidega *rpoB* põhipiirkonnas.

16.6 Mükobakterite analüütiline inaktiveerimine rögaproovides

Xpert MTB/RIF Ultra proovireagendi desinfitseerimisvõime määramiseks standarditud kvantitatiivse tuberkuloosivastase kultuuri meetodiga.¹² Rögaproovidele lisati proovireagendiga suhtes 2:1 segatud kõrges kontsentratsioonis elujõulist *M. bovis*-t ning inkubeeriti 15 minutit. Pärast inkubeerimist neutraliseeriti proovireagendi/röga segu lahjendamise ja filtreerimisega ning seejärel kultiveeriti *M. bovis*-e organismide töödeldud röga elujõulisust vähendati vähemalt 6 log võrra töötlemata kontrolliga võrreldes.

Iga labor peab määrama proovireagendi efektiivsuse oma enda standarditud meetoditega ning järgima soovitatud bioohutuse eeskirju.

17 Viited

1. WHO aruanne 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.
2. WHO ülemaailmne TB aruanne 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
3. Tuberkuloosivastane resistentsus maailmas: neljas ülemaailmne aruanne. 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 (lähitud uusimast redaktsioonist).
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 Cepheidi peakontorite aadressid

Ettevõtte peakontor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Tel: + 1 408 541 4191
Faks: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Euroopa peakontor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Tel: + 33 563 825 300
Faks: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

19 Tehniline abi

Enne kui võtate meiega ühendust

Enne ettevõtte Cepheid tehnilise toe poole pöördumist koguge järgmine teave.

- Toote nimetus
- Partii number
- Instrumendi seerianumber
- Veateated (olemasolu korral)
- Tarkvaraversioon ja olemasolu korral arvutihoolduse sildi number

Tehniline tugi Ameerika Ühendriikides

Telefon: + 1 888 838 3222

E-post: techsupport@cepheid.com

Tehniline tugi Prantsusmaal

Telefon: + 33 563 825 319

E-post: support@cepheideurope.com

Kõigi Cepheidi tehnilise toe kontorite kontaktandmed on saadaval meie veebisaidil: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

20 Sümbolite tabel

Sümbol	Tähendus
	Katalooginumber
	<i>In vitro</i> diagnostiline meditsiiniseade
	Mitte korduskasutada
	Partii kood
	Juhinduge kasutusjuhendist
	Ettevaatust!
	Tootja

Sümbol	Tähendus
	Tootmismaa
	Sisaldab piisavalt n analüüsi jaoks
CONTROL	Kontroll
	Aegumistähtpäev
	CE-märkis – vastavus euronõuetele
	Temperatuuripiirang
	Bioloogilised ohud
	Tuleohtlikud vedelikud
	Nahasöövitus
	Reproduktiiv- ja elunditoksilisus
CH REP	Volitatud esindaja Šveitsis
	Importija



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 Redaktsiooniajalugu

Muudatuste kirjeldus: 301-5987, Red M kuni N

Jaotis	Muudatuse kirjeldus
8,1	Lisati ühekordselt kasutatava pipeti teave.
9	Väiksemad parandused.
10.3	Täpsustati spetsiifilist proovi.
11.1.1	Lisati teave instrumendi vooluvõrgust lahutamata jätmise kohta.
14	Lisati analüüsi segav toime.
15.1, 15.2	Uuendati proovi teavet.
15.7, 16	Parandati labor 3 Xpertise'ks. Tabel 10 teisaldati jaotisest 16 jaotisesse 15.7.
16.1, 16.2, 16.4	Väiksemad parandused.
16.3	Lisati mittetuberkuloosse mükobakteri (NTM) mikroobne häiring
16.5	Lisati mutantse tüve termolüsaatide (kuumtöödeldud rakud) ja nukleiinhapete (DNA) teave.