

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

REF GXMTB/RIF-ULTRA-10

REF GXMTB/RIF-ULTRA-50

Instrucțiuni de utilizare

CE **IVD**

Declarații privind mărci comerciale, brevete și drepturi de autor

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®, sigla Cepheid, GeneXpert® și Xpert® sunt mărci comerciale ale Cepheid, înregistrate în SUA și în alte țări.

Toate celelalte mărci comerciale sunt proprietatea deținătorilor respectivi.

ACHIZIȚIA ACESTUI PRODUS TRANSMITE CUMPĂRĂTORULUI DREPTUL NETRANSFERABIL DE A-L UTILIZA ÎN CONFORMITATE CU ACESTE INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE. NICIUN FEL DE ALTE DREPTURI NU SUNT TRANSMISE ÎN MOD EXPRES, ÎN MOD IMPLICIT SAU PRIN ÎMPIEDICAREA INTENTĂRII UNEI ACȚIUNI. MAI MULT, NICIUN DREPT DE REVÂNZARE NU SE CONFERĂ ÎMPREUNĂ CU ACHIZIȚIA ACESTUI PRODUS.

© 2017–2025 Cepheid.

Consultați Secțiunea 21, Istoricul revizuirilor pentru o descriere a modificărilor.

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

Utilizare pentru diagnosticare *in vitro*

1 Denumire brevetată

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

2 Denumire comună sau obișnuită

Xpert MTB/RIF Ultra

3 Utilizare preconizată

Testul Xpert MTB/RIF Ultra, efectuat pe GeneXpert[®] Instrument Systems, este un test de diagnosticare *in vitro* cu reacție de polimerază în lanț (PCR) în timp real imbricată pentru detectarea ADN complex *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) în probe de spută neprocesate sau sedimente concentrate pregătite din spută indusă sau expectorată. În speci­me­nele unde se detectează complexul *Mycobacterium tuberculosis*, testul Xpert MTB/RIF Ultra poate detecta și mutațiile asociate rezistenței la rifampină ale genei *rpoB*.

Testul Xpert MTB/RIF Ultra este destinat utilizării cu speci­me­ne de la pacienți pentru care există suspiciune clinică de tuberculoză (TB) și care nu au primit terapie anti-tuberculoză sau au primit mai puțin de 3 zile de terapie în ultimele 6 luni. Testul este destinat a ajuta la diagnosticarea tuberculozei pulmonare atunci când este utilizat în asociere cu alte rezultate clinice și de laborator.

4 Rezumat și explicații

La nivel mondial, aproximativ 1,7 miliarde de oameni sunt infectați cu MTB.¹ În 2018, 10,0 milioane de oameni au dezvoltat o boală activă și 1,45 milioane de oameni și-au pierdut viața din cauza bolii.² Calea de transmitere a TB pulmonare este prin aer, ceea ce o face o boală extrem de ușor transmisibilă. Dată fiind natura infecțioasă a TB pulmonar, diagnosticarea rapidă și precisă reprezintă un element important pentru tratarea și controlarea TB.

Tratamentul implică administrarea pe termen lung a diverse medicamente și de regulă este extrem de eficient. Cu toate acestea, tulpinile de *M. tuberculosis* pot dobândi rezistență la unul sau mai multe medicamente, vindecarea devenind, astfel, mult mai dificil de realizat. Cele 4 medicamente de primă linie utilizate de regulă în terapia anti-tuberculoză sunt izoniazida (INH), rifampina (cunoscută și drept rifampicină, RIF), etambutolul (EMB) și pirazinamida (PZA). Conform informațiilor furnizate de Organizația Mondială a Sănătății, rezistența la RIF este rar întâlnită singură și de regulă indică rezistența la o serie de medicamente anti-TB.³ Se observă cel mai frecvent la tulpinile rezistente la mai multe medicamente (MDR-TB) (definite ca rezistente atât la RIF cât și la INH) și are o frecvență raportată mai mare de 95% în astfel de izolate.^{4,5,6} Rezistența la RIF sau la alte medicamente de primă linie indică necesitatea unei testări de sensibilitate complete, inclusiv testarea împotriva agenților de linia a doua.

Detectarea moleculară a TB sau a mutațiilor genei *rpoB* asociate cu rezistența la RIF reduc foarte mult timpul necesar pentru diagnosticarea tuberculozei susceptibile la medicamente și MDR. Cu testul Xpert MTB/RIF Ultra, acest lucru se poate realiza în mai puțin de 80 de minute pe probe de spută neprocesată și în sedimente preparate. Detectarea rapidă a MTB și a rezistenței la RIF permite medicului să ia decizii vitale pentru gestionarea pacientului în ceea ce privește terapia în timpul unei singure consultații medicale.

5 Principiul procedurii

GeneXpert Instrument Systems integrează și automatizează procesarea probelor, amplificarea acidului nucleic și detectarea secvențelor țintă din probele simple sau complexe utilizând PCR în timp real și detectarea valorilor maxime de topire. Sistemul constă dintr-un instrument, un computer personal, un scanner de coduri de bare și un software preîncărcat pentru efectuarea testelor la probele de la pacient și vizualizarea rezultatelor. Sistemul necesită utilizarea de cartușe de unică folosință GeneXpert care conțin reactivii PCR și găzduiesc procesele PCR. Deoarece cartușele sunt autonome, contaminarea încrucișată între probe este minimizată. Pentru o descriere completă a sistemului, consultați *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide* sau *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Testul Xpert MTB/RIF Ultra include reactivi pentru detectarea MTB și a rezistenței la RIF și un control al procesării probelor (SPC) pentru controlarea procesării adecvate a bacteriilor țintă și pentru a monitoriza prezența inhibitorului (inhibitorilor) din reacția PCR și detectarea ulterioară a valorii maxime de topire. Controlul verificării sondei (PCC) verifică rehidratarea reactivului, umplerea eprubetei PCR în cartuș, integritatea sondei și stabilitatea colorantului.

Amorsele din testul Xpert MTB/RIF Ultra amplifică o porțiune a genei *rpoB* care conține cele 81 de perechi de bază din regiunea „core” și porțiuni ale secvențelor țintă cu elemente de inserție *IS1081* and *IS6110* cu copii multiple. Analiza pentru topire cu 4 sonde *rpoB* poate face diferențierea dintre secvența de tip sălbatic conservată și mutațiile din regiunea „core” asociate cu rezistența la RIF. Cele 2 sonde pentru introducerea elementului sporesc detectarea complexului *Mycobacterium tuberculosis* datorită secvențelor țintă de elemente de introducere cu copii multiple în majoritatea tulpinilor TB.

6 Reactivi și instrumente

6.1 Materiale furnizate

Trusele de teste Xpert MTB/RIF Ultra conțin reactivi suficienți pentru procesarea a 10 sau 50 de probe. Trusele conțin următoarele:

Xpert MTB/RIF Ultra Cartușe cu eprubete de reacție integrate	10 per trusă	50 per trusă
• Picătura 1 și Picătura 2 (liofilizate)	2 din fiecare per cartuș	2 din fiecare per cartuș
• Picătura 3 (liofilizată)	1 din fiecare per cartuș	1 din fiecare per cartuș
• Reactiv 1	4 ml per cartuș	4 ml per cartuș
• Reactiv 2	4 ml per cartuș	4 ml per cartuș
Flacoane cu reactiv pentru probă	10	50
• Reactiv pentru probă	8 ml per flacon	8 ml per flacon
Pipete de transfer de unică folosință	12 per trusă	60 per trusă
CD	1 per trusă	1 per trusă
• Fișiere de definiție a analizei (ADF)		
• Instrucțiuni de importare a ADF în software-ul		
• Instrucțiuni de utilizare (Prospect)		

Notă Reactivul pentru probă (SR) poate fi incolor până la galben sau chihlimbar. Culoarea se poate intensifica în timp, dar culoarea nu are niciun efect asupra performanței.

Notă Fișele cu date de securitate (FDS) sunt disponibile la www.cepheid.com sau www.cepheidinternational.com în fila **ASISTENȚĂ (SUPPORT)**.

Notă Albumina serică bovină (BSA) din sferele acestui produs a fost produs/ă și fabricat/ă exclusiv din plasmă bovină provenită din Statele Unite. Nicio proteină de la animale rumegătoare sau proteină de la alt animal nu a fost oferită ca hrană animalelor; animalele au trecut testarea ante- și post-mortem. În timpul procesării, nu s-a amestecat materialul cu alte materiale de origine animală.

Notă Pipetele de transfer au un marcaj unic care reprezintă volumul minim de probă tratată necesar pentru transferul pe cartuș. A se utiliza numai în acest scop. Toate celelalte pipete trebuie furnizate de laborator.

6.2 Depozitare și manipulare

- Depozitați cartușele testului Xpert MTB/RIF Ultra la 2–28 °C.
- Nu deschideți capacul cartușului până când nu sunteți gata să efectuați testarea.
- Nu utilizați reactivi sau cartușe care au depășit data de expirare.

7 Materiale necesare, dar care nu sunt furnizate

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Infinity System sau GeneXpert Edge System (numărul de catalog variază în funcție de configurație): Instrument GeneXpert, computer cu software brevetat GeneXpert versiunea 4.7b sau versiune ulterioară (GeneXpert Dx System), Xpertise™ 6.4b sau versiune ulterioară (GeneXpert Infinity System), software GeneXpert Edge 1.0 (GeneXpert Edge System), scanner de coduri de bare și manual de utilizare
- Imprimantă: Dacă este necesară o imprimantă, contactați reprezentantul de vânzări Cepheid pentru a lua măsuri pentru achiziționarea unei imprimante recomandate.
- Recipiente de colectare fără scurgeri, sterile, cu dop filetat
- Mănuși de unică folosință
- Etichete și/sau marker permanent pentru etichetare
- Pipete sterile pentru procesarea probei

8 Atenționări, măsuri de precauție și pericole chimice

8.1 Avertizări și măsuri de precauție

- Tratați toate speciile biologice, inclusiv cartușele utilizate, ca și cum ar putea să transmită agenți infecțioși. Deoarece este adesea imposibil să se știe care ar putea fi infecțioase, toate speciile biologice trebuie tratate cu măsuri de precauție standard. Îndrumările pentru manipularea speciilor sunt disponibile de la Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor din SUA ⁷ și de la Institutul de Standarde Clinice și de Laborator (CLSI).⁸
- Purtați mănuși de protecție de unică folosință, halate de laborator și ochelari de protecție atunci când manipulați probe și reactivi. Spălați-vă bine pe mâini după manipularea probelor și a reactivilor testului.
- Urmați procedurile de siguranță ale instituției dumneavoastră pentru lucrul cu substanțe chimice și pentru manipularea probelor biologice.
- Nu înlocuiți reactivii testului Xpert MTB/RIF Ultra cu alți reactivi.
- Nu deschideți capacul cartușului testului Xpert MTB/RIF Ultra decât atunci când adăugați proba tratată.
- Nu utilizați un cartuș care a fost scăpat după ce l-ați scos din trusă.
- Nu utilizați un cartuș care a fost scăpat sau scuturat sau căruia i s-a vărsat conținutul după ce ați adăugat proba tratată. Agitarea sau scăparea cartușului pe jos după deschiderea capacului poate duce la rezultate nedeterminate.
- Nu puneți eticheta cu ID-ul probei pe capacul cartușului sau peste eticheta cu codul de bare.
- Nu utilizați un cartuș dacă acesta pare ud sau dacă sigiliul capacului pare să fi fost rupt.
- Nu utilizați un cartuș care are o eprubetă de reacție deteriorată.
- Când procesați mai multe probe simultan, deschideți doar un singur cartuș; adăugați proba tratată cu reactiv pentru probă și închideți capacul cartușului înainte de a procesa proba următoare. Schimbați-vă mănușile între probe.
- Fiecare cartuș al testului Xpert MTB/RIF Ultra este utilizat pentru a procesa un test. Nu reutilizați cartușele procesate.
- O pipetă de unică folosință este utilizată pentru a transfera un specimen. Nu reutilizați pipetele de unică folosință.
- Trebuie respectate bunele practici de laborator, iar mănușile trebuie schimbate între manipularea fiecărei probe a pacientului, pentru a evita contaminarea probelor sau reactivilor. Curățați cu regularitate suprafețele/zonile de lucru cu înălțor 10%, apoi ștergeți suprafața din nou cu etanol sau alcool izopropilic 70%, înainte și după procesarea probelor.
- Speciile biologice, dispozitivele de transfer și cartușele utilizate trebuie să fie considerate că pot să transmită agenți infecțioși care necesită măsuri de precauție standard. Urmați procedurile instituției dumneavoastră privind eliminarea la deșeurile pentru eliminarea corespunzătoare a cartușelor utilizate și a reactivilor neutilizați. Aceste materiale pot prezenta caracteristici specifice deșeurilor chimice periculoase care necesită proceduri de eliminare naționale sau regionale specifice. În cazul în care reglementările naționale sau regionale nu oferă instrucțiuni clare privind eliminarea corespunzătoare, speciile biologice și cartușele utilizate trebuie eliminate la deșeurile conform îndrumărilor OMS [Organizația Mondială a Sănătății] privind manipularea și eliminarea deșeurilor medicale.

8.2 Pericole chimice^{9,10}

Reactiv pentru probă

- Conține alcool izopropilic
- Conține hidroxid de sodiu
- Cuvânt de semnal: PERICOL
- Pictograme de pericol ONU GHS: 

Declarații de pericol ONU GHS

- Lichid și vapori inflamabili
- Provoacă arsuri grave ale pielii și lezarea ochilor.
- Provoacă leziuni oculare grave.
- Susceptibil de a genera defecte genetice.
- Susceptibil de a dăuna fertilității sau fătului.
- Poate provoca leziuni ale organelor prin expunere prelungită sau repetată.

Declarații de precauție

Măsuri de prevenire

- Procurați instrucțiuni speciale înainte de utilizare.
- A nu se manipula decât după ce au fost citite și înțelese toate măsurile de securitate.
- A se păstra departe de surse de căldură, scânteii, flăcări deschise și/sau suprafețe încinse. Fumatul interzis.
- Păstrați recipientul închis etanș.
- Nu inspirați ceața, vaporii și/sau spray-ul.
- Spălați-vă bine după utilizare.
- Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței.
- Utilizați echipamentul de protecție individuală conform cerințelor.

Răspuns

- În caz de incendiu: Utilizați mijloace adecvate pentru stingere.
- ÎN CAZ DE INHALARE: Transportați victima la aer liber și mențineți-o în stare de repaus într-o poziție confortabilă pentru respirație.
- Sunați imediat la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ sau un medic.
- ÎN CAZ DE CONTACT CU PIELEA (sau părul): Scoateți imediat toată îmbrăcămintea contaminată. Clătiți pielea cu apă/faceți duș.
- Spălați îmbrăcămintea contaminată, înainte de reutilizare.
- Tratament specific, consultați informațiile privind măsurile suplimentare de prim ajutor.
- ÎN CAZ DE CONTACT CU OCHII: Clătiți cu atenție cu apă, timp de mai multe minute. Scoateți lentilele de contact, dacă există și dacă sunt ușor de scos. Continuați să clătiți.
- ÎN CAZ DE ÎNGHIȚIRE: Clătiți gura. NU provocați vomă.
- ÎN CAZ DE expunere sau de posibilă expunere: Consultați medicul/solicitați asistență medicală.
- Consultați medicul, dacă nu vă simțiți bine.

Depozitare/Eliminare

- Eliminați conținutul și/sau recipientul în conformitate cu reglementările locale, regionale, naționale și/sau internaționale.

9 Recoltarea, transportul și depozitarea specimenelor

Colectarea specimenelor

Respectați protocolul instituției pentru colectarea probelor.

Colectați spută sau spută indusă de aerosoli respectând protocolul standard al instituției. Testați sputa neprocesată sau sedimentul de spută concentrat/decontaminat. Consultați tabelul de mai jos pentru a determina volumul de specimen corect.

Tabelul 1. Volum de specimen necesar

Tip de specimen	Volum minim pentru un test	Volum maxim al probei	Raportul probă la reactiv pentru probă (SR)
Sediment de spută	0,5 ml	2,5 ml	1,3 ^a
Spută neprocesată	1 ml	4,0 ml	1:2

^a Trebuie utilizat raportul 1:2 probă la SR pentru volumul de probă de 0,7 ml sau mai mare pentru un test.

Depozitare și transport

Înainte de tratamentul cu reactiv pentru probă

Sediment de spută: Depozitați sedimentul resuspendat la 2 - 8 °C timp de cel mult 7 zile.

Spută neprocesată: Transportați și depozitați sputa la 2 °C - 8 °C înainte de prelucrare, ori de câte ori este posibil. Dacă este necesar, speciamentele de spută neprelucrate pot fi depozitate la maximum 35 °C timp de până la 3 zile și, ulterior, la 2 °C - 8 °C timp de încă 7 zile.

10 Procedura de analiză

10.1 Procedură pentru sedimentele de spută decontaminate și concentrate

Notă Respingeți speciamentele cu particule de alimente evidente sau alte particule solide.

Cerințe privind volumul: Sedimentele de spută preparate conform metodei Kent și Kubica¹¹ și resuspendate în 67 mM de soluție tampon cu fosfat/H₂O se pot testa folosind testul Xpert MTB/RIF Ultra. După resuspendare, păstrați cel puțin 0,5 ml din sedimentul resuspendat pentru testul Xpert MTB/RIF Ultra. Pentru toate volumele mai mici de 0,7 ml efectuați pașii 1 - 6. Pentru acești pași sunt necesare 3 părți de reactiv pentru probă (SR) la 1 parte sediment pentru a genera un volum adecvat (~2 ml) pentru o desfășurare optimă a analizei.

Dacă volumul probei este egal cu sau mai mare de 0,7 ml, volumul adecvat pentru testare se poate obține adăugând 2 părți de SR la 1 parte sediment. În acest exemplu s-ar adăuga 1,4 ml de SR la 0,7 ml de sediment. Aceste volume sunt exprimate într-un raport 2 părți de SR și 1 parte sediment.

1. Aduceți cartușul la temperatura camerei. Etichetați fiecare cartuș al testului Xpert MTB/RIF Ultra cu ID-ul probei. Consultați Figura 1.

Notă Scrieți pe laterala cartușului sau atașați o etichetă de identificare. Nu puneți eticheta pe capacul cartușului sau peste codul de bare 2D existent pe cartuș.

2. Amestecați sedimentul agitând sau utilizând o pipetă pentru a aspira și ejecta materialul de suficiente ori pentru a vă asigura că toate organismele sunt în suspensie.
3. Transferați 0,5 ml din peleta resuspendată total într-un tub conic, cu capac filetat, pentru testul Xpert MTB/RIF Ultra folosind o pipetă de transfer.

Notă Depozitați sedimentele resuspendate la 2 - 8 °C dacă nu sunt procesate imediat. Nu rulați testul Xpert MTB/RIF Ultra pe un sediment resuspendat care a fost refrigerat > 7 zile.

4. Transferați 1,5 ml de reactiv pentru probă (SR) Xpert MTB/RIF Ultra în 0,5 ml de sediment resuspendat folosind o pipetă de transfer. Strângeți bine capacul.
5. Agitați puternic de 10 - 20 ori sau amestecați timp de cel puțin 10 secunde.

Notă O mișcare înainte și înapoi reprezintă o singură agitare.

6. Incubați timp de 10 minute la temperatura camerei și apoi agitați puternic specimenul de 10 - 20 de ori sau amestecați timp de cel puțin 10 secunde.
7. Incubați proba la temperatura camerei încă 5 minute.

10.2 Procedura pentru spută neprocesată

Cerință privind volumul: este necesar ≥ 1 ml de spută neprocesată.

1. Aduceți cartușul la temperatura camerei. Etichetați fiecare cartuș al testului Xpert MTB/RIF Ultra cu ID-ul probei. Consultați Figura 1.

Notă Scrieți pe laterala cartușului sau atașați o etichetă de identificare. Nu puneți eticheta pe capacul cartușului sau peste codul de bare 2D existent pe cartuș.



Figura 1. Scrierea pe cartuș cu un marker permanent

2. După primirea probei într-un recipient de colectare a sputei, fără scurgeri, deschideți cu atenție capacul recipientului de colectare a sputei și examinați conținutul pentru a vă asigura că nu există particule de alimente sau alte particule solide. Consultați Figura 2.

Notă Respingeți speciemenle cu particule de alimente evidente sau alte particule solide.



Figura 2. Deschiderea recipientului probei

3. Turnați aproximativ de 2 ori volumul SR în spută (diluție 2:1, SR:spută).

Notă Eliminați SR rămas și flaconul într-un recipient pentru deșeuri chimice.



Figura 3. Exemplu de diluție 2:1 (8 ml SR:4 ml spută)



Figura 4. Exemplu de diluție 2:1 (2 ml SR:1 ml spută)

4. Înlocuiți și închideți bine capacul. Agitați puternic de 10 - 20 ori sau amestecați timp de cel puțin 10 secunde.

Notă O mișcare înainte și înapoi reprezintă o singură agitare.

5. Incubați proba timp de 10 minute la temperatura camerei.
6. Agitați puternic specimenul de 10 - 20 ori sau amestecați timp de cel puțin 10 secunde. Incubați proba la temperatura camerei încă 5 minute.

Notă Asigurați-vă că specimenul este lichefiat complet. Dacă specimenul nu este lichefiat, repetați acest pas.

10.3 Pregătirea cartușului

Când utilizați GeneXpert Dx System sau GeneXpert Edge System, începeți testul în decurs de 4 ore de la adăugarea probei tratate cu reactiv pentru probă în cartuș. După ce proba este adăugată în cartuș, acesta trebuie să rămână la temperatura camerei înainte de a se începe testul în decurs de 4 ore. Dacă utilizați un GeneXpert Infinity System, asigurați-vă că începeți testul și puneți cartușul pe transportor în decurs de 30 de minute de la adăugarea în cartuș a probei tratate cu reactiv pentru probă. Perioada de valabilitate rămasă este urmărită de software-ul Xpertise, astfel încât testele să fie efectuate înainte de expirarea celor 4 ore de la încărcare.

1. Deschideți capacul cartușului și apoi deschideți recipientul probei.
2. Utilizând pipeta de transfer furnizată, aspirați proba lichefiată până chiar deasupra liniei de pe pipetă. Consultați Figura 5. Nu procesați în continuare proba dacă volumul este insuficient.

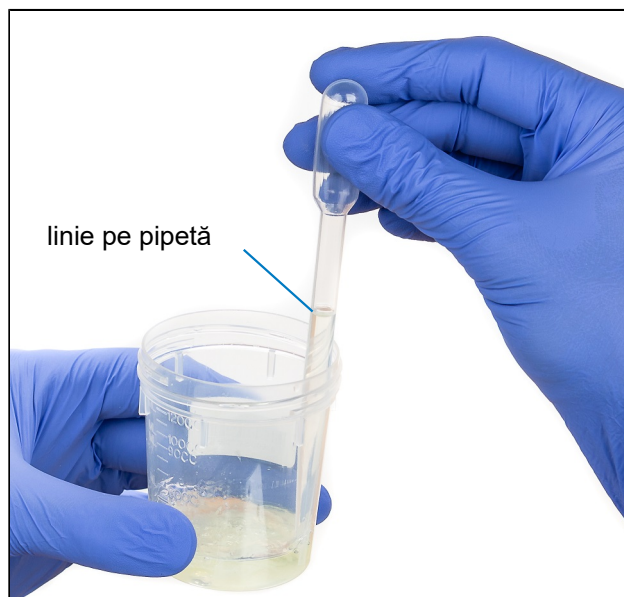


Figura 5. Aspirarea până la linia de pe pipetă

3. Transferați proba în compartimentul pentru probă a cartușului Xpert MTB/RIF Ultra. Distribuiți încet proba pentru a reduce la minimum riscul formării de aerosoli. Consultați Figura 6.



Figura 6. Distribuirea probei lichefiate decontaminate în compartimentul pentru probă a cartușului

4. Închideți bine capacul cartușului. Proba lichefiată rămasă poate fi păstrată până la 4 ore între 2 și 8 °C în cazul în care este necesară retestarea.

11 Efectuarea testului

- Pentru , consultați Secțiunea 11.1.
- Pentru , consultați Secțiunea 11.2.
- Pentru , consultați Secțiunea 11.3.

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 Începerea testului

Înainte de a începe testul, asigurați-vă că:

- Important**
- Sistemul rulează versiunea software GeneXpert Dx indicată în secțiunea Materiale necesare, dar care nu sunt furnizate.
 - Fișierul de detectare a analizei corect este importat în software.

Această secțiune enumeră pașii de bază pentru executarea testului. Pentru instrucțiuni detaliate, consultați *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Notă Pașii de urmat pot fi diferiți în cazul în care administratorul sistemului a modificat fluxul de lucru implicit al sistemului.

1. Porniți GeneXpert Dx System, apoi porniți computerul și conectați-vă. Software-ul GeneXpert se va lansa automat. În caz contrar, faceți dublu clic pe pictograma de comandă rapidă a software-ului GeneXpert Dx pe desktopul Windows®.
2. Conectați-vă folosind numele de utilizator și parola.
3. În fereastra **Sistemul GeneXpert (GeneXpert System)**, faceți clic pe **Creare test (Create Test)**. Se afișează fereastra **Creare test (Create Test)**. Se afișează caseta de dialog **Scanare cod de bare ID pacient (Scan Patient ID barcode)**.
4. Scanați sau tastați ID-ul pacientului (Patient ID). Dacă tastați ID-ul pacientului (Patient ID), asigurați-vă că ID-ul pacientului (Patient ID) este tastat corect. ID-ul pacientului (Patient ID) este asociat cu rezultatele testului și se afișează în fereastra **Vizualizare rezultate (View Results)** și în toate rapoartele. Se afișează caseta de dialog **Scanare cod de bare ID probă (Scan Sample ID barcode)**.
5. Scanați sau tastați ID-ul probei (Sample ID). Dacă tastați ID-ul probei (Sample ID), asigurați-vă că ID-ul probei (Sample ID) este tastat corect. ID-ul probei (Sample ID) este asociat cu rezultatele testului și se afișează în fereastra **Vizualizare rezultate (View Results)** și în toate rapoartele. Se afișează caseta de dialog **Scanare cod de bare cartuș (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Scanați codul de bare al cartușului. Utilizând informațiile despre codul de bare, software-ul umple automat casetele pentru următoarele câmpuri: Selectare analiză (Select Assay), ID lot reactiv (Reagent Lot ID), Nr. serie cartuș (Cartridge SN) și Data de expirare (Expiration Date).

Notă Dacă codul de bare de pe cartuș nu se scanează, repetați testul cu un cartuș nou. Dacă ați scanat codul de bare al cartușului în software și fișierul de definiție a analizei nu este disponibil, se afișează un ecran care indică faptul că fișierul de definiție a analizei nu este încărcat în sistem. Dacă se afișează acest ecran, contactați Serviciul de asistență tehnică Cepheid.

7. Faceți clic pe **Inițiere test (Start Test)**. În caseta de dialog care se afișează, tastați parola, dacă vi se solicită.
8. Deschideți ușa modulului instrumentului cu indicatorul luminos verde care luminează intermitent și încărcați cartușul.
9. Închideți ușa. Testul începe și indicatorul luminos verde încetează să lumineze intermitent. Atunci când testul este finalizat, indicatorul luminos se stinge.
10. Așteptați până când sistemul eliberează dispozitivul de blocare a ușii înainte de a deschide ușa modulului, apoi îndepărtați cartușul.
11. Eliminați la deșeurii cartușele utilizate în recipientul corespunzător pentru deșeurii de specimene, în conformitate cu practicile standard ale instituției dumneavoastră.

Notă Nu deschideți și nu încercați să modificați nicio parte a cartușului utilizat pentru eliminare. Nu opriți sau nu deconectați instrumentul în timp ce un test este în desfășurare. Oprirea sau deconectarea instrumentului sau a computerului va opri testul.

11.1.2 Vizualizarea și tipărirea rezultatelor

Această secțiune enumeră pașii de bază pentru vizualizarea și tipărirea rezultatelor. Pentru instrucțiuni mai detaliate privind modul de vizualizare și de tipărire a rezultatelor, consultați *Manualul de utilizare a sistemului GeneXpert Dx*.

1. Faceți clic pe pictograma **Vizualizare rezultate (View Results)** pentru a vizualiza rezultatele.
2. La finalizarea testului, faceți clic pe butonul **Raport (Report)** al ferestrei **Vizualizare rezultate (View Results)** pentru a vizualiza și/sau pentru a genera un fișier de raport PDF.

11.2 GeneXpert Edge System

(Este posibil să nu fie disponibil în toate țările)

11.2.1 Începerea unui test nou

Un test suplimentar poate fi început după ce primul este în curs de desfășurare.

1. Atingeți butonul **PAGINĂ DE PORNIRE (HOME)**.
Pe ecranul **PAGINĂ DE PORNIRE (HOME)** se afișează modulul utilizat de culoare gri deschis și cu mențiunea că colectarea datelor este în desfășurare.
2. Atingeți butonul **RULARE TEST NOU (RUN NEW TEST)** și continuați cu testul nou urmând pașii din Începerea testului.
3. După ce cel de-al doilea test este în desfășurare, atingeți butonul **PAGINĂ DE PORNIRE (HOME)**.
Apare starea ambelor teste. Când un test este finalizat, textul pictogramei se schimbă în **COLECTARE DATE FINALIZATĂ (DATA COLLECTION COMPLETE)** și apare o bifă pe pictogramă.
4. Atingeți pictograma **COLECTARE DATE FINALIZATĂ (DATA COLLECTION COMPLETE)** pentru a afișa ecranul **ÎNDEPĂRTARE CARTUȘ (REMOVE CARTRIDGE)**. Urmăriți instrucțiunile de pe ecran pentru a îndepărta cartușul.

11.2.2 Vizualizarea și tipărirea rezultatelor

Această secțiune enumeră pașii de bază pentru vizualizarea și tipărirea rezultatelor. Pentru instrucțiuni mai detaliate privind vizualizarea și tipărirea rezultatelor, consultați *GeneXpert Edge System User's Guide*.

Notă

Dacă rezultatele sunt raportate utilizând un LIS, confirmați că rezultatele din LIS corespund cu rezultatele sistemului pentru câmpul cu ID-ul pacientului; în cazul unui conflict între rezultate, raportați numai rezultatele sistemului.

1. Atingeți butonul **VIZUALIZARE TESTE ANTERIOARE (VIEW PREVIOUS TESTS)** de pe ecranul **Pagină de pornire (Home)**.
2. Pe ecranul **Selectare test (Select Test)**, selectați testul atingând numele testului sau utilizând săgețile pentru a selecta testul.

11.3 GeneXpert Infinity System

11.3.1 Începerea testului

Înainte de a începe testul, asigurați-vă că:

Important

- Sistemul rulează versiunea software Xpertise indicată în secțiunea Materiale necesare, dar care nu sunt furnizate.
- Fișierul de detectare a analizei corect este importat în software.

Această secțiune enumeră pașii de bază pentru executarea testului. Pentru instrucțiuni detaliate, consultați *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Notă

Pașii de urmat pot fi diferiți în cazul în care administratorul sistemului a modificat fluxul de lucru implicit al sistemului.

1. Porniți instrumentul. Software-ul Xpertise se va lansa automat. În caz contrar, faceți dublu clic pe pictograma de comandă rapidă a software-ului Xpertise pe desktopul Windows®.
2. Conectați-vă la computer, apoi conectați-vă la software-ul GeneXpert Xpertise folosind numele de utilizator și parola.

3. În spațiul de lucru **Ecran de pornire software Xpertise**, faceți clic pe **Comenzi (Orders)**, iar în spațiul de lucru **Comenzi (Orders)**, faceți clic pe **Comandă test (Order Test)**.
Se afișează spațiul de lucru **Comandă test - ID pacient (Order Test - Patient ID)**.
4. Scațați sau tastați ID-ul pacientului (Patient ID). Dacă tastați ID-ul pacientului (Patient ID), asigurați-vă că ID-ul pacientului (Patient ID) este tastat corect.
ID-ul pacientului (Patient ID) este asociat cu rezultatele testului și se afișează în fereastra **Vizualizare rezultate (View Results)** și în toate rapoartele.
5. Introduceți orice informații suplimentare solicitate de instituția dvs. și faceți clic pe butonul **CONTINUARE (CONTINUE)**.
Se afișează spațiul de lucru **Comandă test - ID probă**.
6. Scațați sau tastați ID-ul probei (Sample ID). Dacă tastați ID-ul probei (Sample ID), asigurați-vă că ID-ul probei (Sample ID) este tastat corect.
ID-ul probei (Sample ID) este asociat cu rezultatele testului și se afișează în fereastra **Vizualizare rezultate (View Results)** și în toate rapoartele.
7. Faceți clic pe butonul **CONTINUARE (CONTINUE)**.
Se afișează spațiul de lucru **Comandă test - Analiză**.
8. Scațați codul de bare al cartușului. Utilizând informațiile despre codul de bare, software-ul umple automat casetele pentru următoarele câmpuri: Selectare analiză (Select Assay), ID lot reactiv (Reagent Lot ID), Nr. serie cartuș (Cartridge SN) și Data de expirare (Expiration Date).

Notă

Dacă codul de bare de pe cartuș nu se scanează, repetați testul cu un cartuș nou. Dacă ați scanat codul de bare al cartușului în software și fișierul de definiție a analizei nu este disponibil, se afișează un ecran care indică faptul că fișierul de definiție a analizei nu este încărcat în sistem. Dacă se afișează acest ecran, contactați Serviciul de asistență tehnică Cepheid.

După ce cartușul este scanat, se afișează spațiul de lucru **Comandă test - Informații test (Order Test - Test Information)**.

9. Verificați dacă informațiile sunt corecte și faceți clic pe **Trimitere (Submit)**. În caseta de dialog care se afișează, tastați parola, dacă vi se solicită.
10. Așezați cartușul pe banda transportoare.

Notă

Nu opriți sau nu deconectați sistemul în timp ce un test este în desfășurare. Oprirea sau deconectarea instrumentului GeneXpert sau a computerului va opri testul.

Cartușul se încarcă automat, testul rulează și cartușul utilizat este introdus în recipientul pentru deșeuri.

11.3.2 Vizualizarea și tipărirea rezultatelor

Această secțiune enumeră pașii de bază pentru vizualizarea și tipărirea rezultatelor. Pentru instrucțiuni mai detaliate privind vizualizarea și tipărirea rezultatelor, consultați *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. În spațiul de lucru **Ecran de pornire software Xpertise (Xpertise Software Home)**, faceți clic pe pictograma **REZULTATE (RESULTS)**. Se afișează meniul Rezultate (Results).
2. În meniul Rezultate (Results), selectați butonul **VIZUALIZARE REZULTATE (VIEW RESULTS)**. Se afișează spațiul de lucru **Vizualizare rezultate (View Results)** cu rezultatele testului.
3. Faceți clic pe butonul **RAPORT (REPORT)** pentru a vizualiza și/sau pentru a genera un fișier de raport PDF.

12 Controlul calității

Fiecare test include un control pentru procesarea probelor (SPC) și un control pentru verificarea sondei (PCC).

Controlul pentru procesarea probelor (SPC)

Asigură faptul că proba a fost procesată corect. SPC conține spori neinfecțioși sub forma unei turte uscate de spori care este inclusă în fiecare cartuș pentru a verifica procesarea adecvată a MTB. SPC verifică dacă liza MTB a avut loc în cazul în care organismele sunt prezente și verifică dacă procesarea specimenului este adecvată. În plus, acest control detectează inhibarea asociată specimenului a reacției PCR în timp real.

SPC trebuie să fie pozitiv într-o probă negativă și poate fi negativ sau pozitiv într-o probă pozitivă. SPC reușește dacă îndeplinește criteriile de acceptare validate. Rezultatul testului va fi „Invalid” (Nevalid) dacă nu se detectează SPC într-un test negativ.

Controlul pentru verificarea sondei (PCC)

Înainte de începerea reacției PCR, testul Xpert MTB/RIF Ultra măsoară semnalul de fluorescență de la sonde pentru a monitoriza rehidratarea sferei, umplerea eprubetei de reacție, integritatea sondei și stabilitatea colorantului. PCC reușește dacă îndeplinește criteriile de acceptare alocate.

13 Interpretarea rezultatelor

Sistemul instrument GeneXpert generează rezultatele din semnale fluorescențe măsurate și algoritmi de calcul încorporați. Rezultatele pot fi vizualizate în fereastra **Vizualizare rezultate (View Results)**. Consultați Figura 7, Figura 8, Figura 9, Figura 10, Figura 11 și Figura 12 pentru exemple specifice și consultați Tabelul 3 pentru o listă cu toate rezultatele posibile.

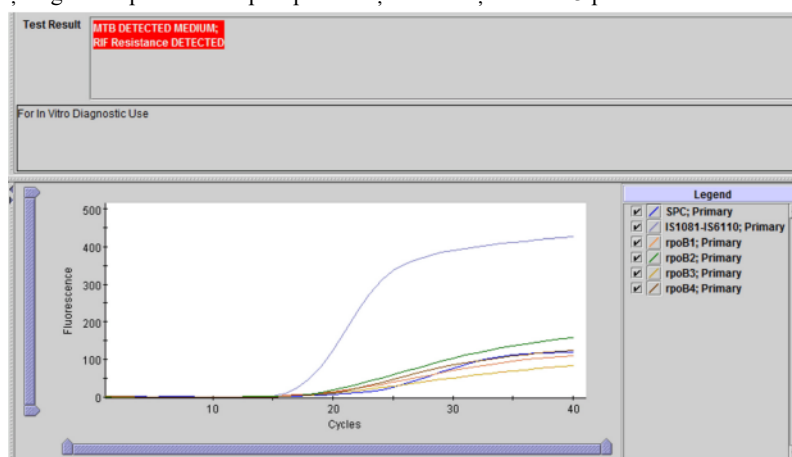


Figura 7. MTB DETECTAT MEDIU; Rezistență la RIF DETECTATĂ (vizualizare utilizator detaliată GeneXpert Dx)

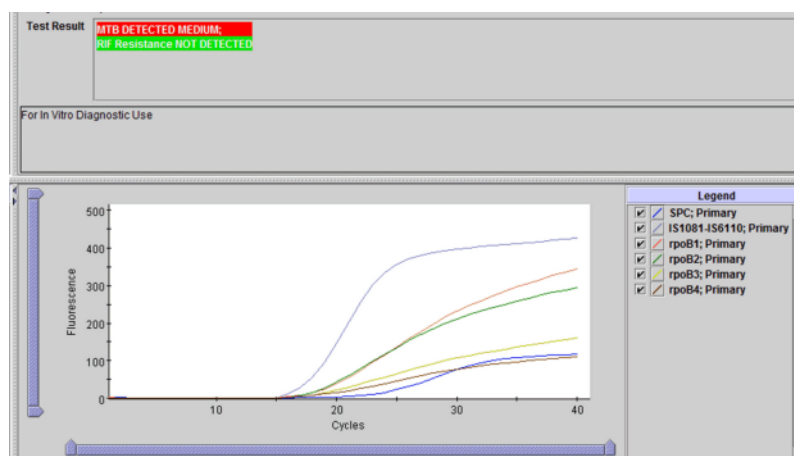


Figura 8. MTB DETECTAT MEDIU; Rezistență la RIF NEDETECTATĂ (vizualizare utilizator detaliată GeneXpert Dx)

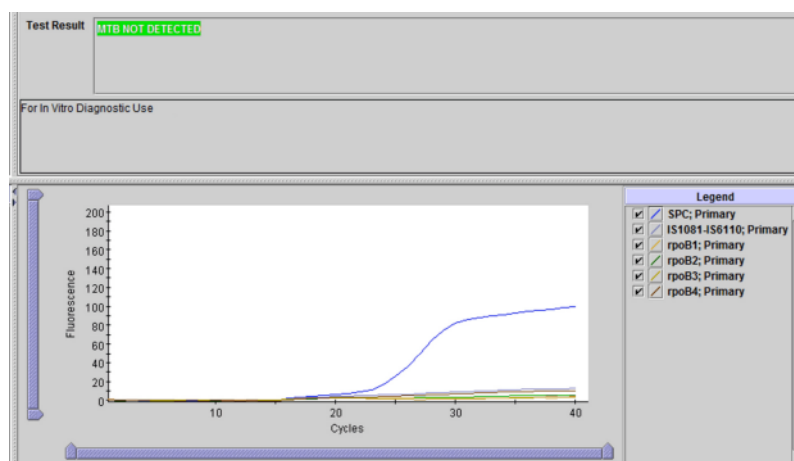


Figura 9. MTB NEDETECTAT (vizualizare utilizator detaliată GeneXpert Dx)

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.

Figura 10. MTB DETECTAT SCĂZUT; Rezistență la RIF DETECTATĂ (GeneXpert Edge)

Patient/Sample ID 2PUHPILOT06	Cartridge S/N 681696113
Assay Xpert MTB-RIF Ultra	
Result MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED	Start Time 07/06/19 10:02:55
	User Name <None>
	Test Disclaimer For In Vitro Diagnostic Use Only.

Figura 11. MTB DETECTAT SCĂZUT; Rezistență la RIF NEDETECTATĂ (GeneXpert Edge)

Patient/Sample ID 2PUHPILOT06	Cartridge S/N 681696136
Assay Xpert MTB-RIF Ultra	
Result MTB NOT DETECTED	Start Time 24/05/19 10:39:43
	User Name <None>
	Test Disclaimer For In Vitro Diagnostic Use Only.

Figura 12. MTB NEDETECTAT (GeneXpert Edge)

Tabelul 2. Rezultatele și interpretarea testului Xpert MTB/RIF Ultra

Rezultat	Interpretare
MTB DETECTAT RIDICAT; Rezistență la RIF DETECTATĂ (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance DETECTED)	Ținta MTB este prezentă în probă: - S-a detectat o mutație în secvența țintă a genei <i>rpoB</i>. - SPC: NA (nu este cazul) (NA (not applicable)). Nu este necesar un semnal SPC deoarece amplificarea MTB poate concura cu acest control. - Verificare sondă: REUȘITĂ (PASS). Toate rezultatele verificării sondei au reușit.
MTB DETECTAT MEDIU; Rezistență la RIF DETECTATĂ (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance DETECTED)	
MTB DETECTAT SCĂZUT; Rezistență la RIF DETECTATĂ (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED)	
MTB DETECTAT FOARTE SCĂZUT; Rezistență la RIF DETECTATĂ (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance DETECTED)	

Rezultat	Interpretare
MTB DETECTAT RIDICAT; Rezistență la RIF NEDETECTATĂ (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance NOT DETECTED)	Ținta MTB este prezentă în probă: - Nu s-a detectat nicio mutație în secvența țintă a genei <i>rpoB</i>. - SPC: NA (nu este cazul) (NA (not applicable)). Nu este necesar un semnal SPC deoarece amplificarea MTB poate concura cu acest control. - Verificare sondă: REUȘITĂ (PASS). Toate rezultatele verificării sondei au reușit.
MTB DETECTAT MEDIU; Rezistență la RIF NEDETECTATĂ (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance NOT DETECTED)	
MTB DETECTAT SCĂZUT; Rezistență la RIF NEDETECTATĂ (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)	
MTB DETECTAT FOARTE SCĂZUT; Rezistență la RIF NEDETECTATĂ (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)	
MTB DETECTAT RIDICAT; Rezistență la RIF NEDETERMINATĂ (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance INDETERMINATE)	Ținta MTB este prezentă în probă: - Nu s-a putut determina rezistența RIF din cauza valorilor maxime de topire nevalide. - SPC: NA (nu este cazul) (NA (not applicable)). Nu este necesar un semnal SPC deoarece amplificarea MTB poate concura cu acest control. - Verificare sondă: REUȘITĂ (PASS). Toate rezultatele verificării sondei au reușit.
MTB DETECTAT MEDIU; Rezistență la RIF NEDETERMINATĂ (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB DETECTAT SCĂZUT; Rezistență la RIF NEDETERMINATĂ (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB DETECTAT FOARTE SCĂZUT; Rezistență la RIF NEDETERMINATĂ (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)	
Urmă MTB DETECTATĂ; Rezistență la RIF NEDETERMINATĂ (MTB Trace DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)	Ținta MTB este prezentă în probă: - Rezistența RIF nu a putut fi determinată din cauza detectării insuficiente a semnalului. - SPC: NA (nu este cazul) (NA (not applicable)). Nu este necesar un semnal SPC deoarece amplificarea MTB poate concura cu acest control. - Verificare sondă: REUȘITĂ (PASS). Toate rezultatele verificării sondei au reușit.

Rezultat	Interpretare
MTB NEDETECTAT (MTB NOT DETECTED)	Ținta MTB nu este detectată în probă: • SPC: REUȘITĂ (PASS). SPC a îndeplinit criteriile de acceptare. • Verificare sondă: REUȘITĂ (PASS). Toate rezultatele verificării sondei au reușit.
NEVALID (INVALID)	Prezența sau absența MTB nu poate fi determinată. SPC nu îndeplinește criteriile de acceptare, proba nu a fost procesată corespunzător sau PCR a fost inhibată. Repetați testul. Consultați secțiunea Procedura de retestare a acestui document. • MTB NEVALID (MTB INVALID): Prezența sau absența ADN MTB nu poate fi determinată. • SPC: NEREUȘITĂ (FAIL). Rezultatul țintă MTB este negativ, iar SPC Ct nu este în intervalul valid. • Verificare sondă: REUȘITĂ (PASS). Toate rezultatele verificării sondei au reușit.
EROARE (ERROR)	Prezența sau absența MTB nu poate fi determinată. Repetați testul. Consultați secțiunea Procedura de retestare a acestui document. • MTB: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • SPC: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Verificare sondă: NEREUȘITĂ (FAIL). Toate sau unul dintre rezultatele verificării sondei au/a eșuat. Notă Dacă verificarea sondei a reușit, eroarea este cauzată de o defecțiune a unei componente a sistemului.
FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT)	Prezența sau absența MTB nu poate fi determinată. Repetați testul. Consultați secțiunea Procedura de retestare a acestui document. Un mesaj FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) indică faptul că au fost colectate date insuficiente. De exemplu, operatorul a oprit un test care era în desfășurare. • MTB: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • SPC: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Verificare sondă: NA (nu este cazul) (NA (not applicable))

Tabelul 3. Xpert MTB/RIF Ultra: Toate rezultatele posibile

Rezultate TB	Rezultate RIF
MTB DETECTAT RIDICAT (MTB DETECTED HIGH)	Rezistență la RIF DETECTATĂ (RIF Resistance DETECTED)
MTB DETECTAT RIDICAT (MTB DETECTED HIGH)	Rezistență la RIF NEDETECTATĂ (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB DETECTAT RIDICAT (MTB DETECTED HIGH)	Rezistență la RIF NEDETERMINATĂ (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB DETECTAT MEDIU (MTB DETECTED MEDIUM)	Rezistență la RIF DETECTATĂ (RIF Resistance DETECTED)
MTB DETECTAT MEDIU (MTB DETECTED MEDIUM)	Rezistență la RIF NEDETECTATĂ (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB DETECTAT MEDIU (MTB DETECTED MEDIUM)	Rezistență la RIF NEDETERMINATĂ (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB DETECTAT SCĂZUT (MTB DETECTED LOW)	Rezistență la RIF DETECTATĂ (RIF Resistance DETECTED)
MTB DETECTAT SCĂZUT (MTB DETECTED LOW)	Rezistență la RIF NEDETECTATĂ (RIF Resistance NOT DETECTED)

Rezultate TB	Rezultate RIF
MTB DETECTAT SCĂZUT (MTB DETECTED LOW)	Rezistență la RIF NEDETERMINATĂ (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB DETECTAT FOARTE SCĂZUT (MTB DETECTED VERY LOW)	Rezistență la RIF DETECTATĂ (RIF Resistance DETECTED)
MTB DETECTAT FOARTE SCĂZUT (MTB DETECTED VERY LOW)	Rezistență la RIF NEDETECTATĂ (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB DETECTAT FOARTE SCĂZUT (MTB DETECTED VERY LOW)	Rezistență la RIF NEDETERMINATĂ (RIF Resistance INDETERMINATE)
Urma MTB ^a DETECTATĂ (DETECTED)	Rezistență la RIF NEDETERMINATĂ (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB NEDETECTAT (MTB NOT DETECTED)	
NEVALID (INVALID)	
EROARE (ERROR)	
FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT)	

^a Un rezultat de urmă înseamnă că s-au detectat niveluri scăzute de MTB, dar nu s-a detectat niciun rezultat rezistent la RIF. Acest lucru se datorează sensibilității crescute a detectării TB folosind țintele cu copii multiple IS6110 și IS1081 comparativ cu detectarea rezistenței la RIF folosind gena rpoB cu o singură copie. Prin urmare, într-o probă de urmă nu se poate determina un rezultat rezistent la RIF sau susceptibil. Proba de urmă este întotdeauna **NEDETERMINATĂ pentru rezistența la RIF (RIF Resistance INDETERMINATE)**.

13.1 Motive pentru repetarea analizei

Repetăți testul folosind un cartuș nou dacă se obține unul din următoarele rezultate ale testului.

- Un rezultat **NEVALID (INVALID)** indică faptul că SPC a eșuat. Proba nu a fost procesată corespunzător sau PCR este inhibată.
- Un rezultat **EROARE (ERROR)** indică faptul că PCC a eșuat, iar testul a fost anulat, posibil din cauza unei eprubete de reacție umplută incorect, s-a detectat o problemă de integritate a sondei cu reactiv, au fost depășite limitele de presiune maxime sau un modul GeneXpert a dat eroare.
- Un mesaj **FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT)** indică faptul că au fost colectate date insuficiente. De exemplu, operatorul a oprit un test care era în desfășurare.

13.2 Procedura de retestare

Dacă aveți spută proaspătă rămasă sau sediment reconstituit, utilizați întotdeauna SR nou pentru a decontamina și lichefia sputa sau sedimentul înainte de a efectua analiza. Consultați Secțiunea 10 sau Procedura pentru sputa neprocesată.

Dacă aveți suficientă probă tratată cu SR rămasă și vă încadrați în cele 4 ore de la adăugarea inițială de SR la probă, puteți utiliza proba rămasă pentru a prepara și procesa un nou cartuș. Atunci când retestați, utilizați întotdeauna un cartuș nou și începeți imediat testarea. Consultați Pregătirea cartușului.

14 Limitări

Deoarece detectarea MTB depinde de numărul de organisme prezente în probă, rezultatele fiabile depind de colectarea, manipularea și depozitarea corespunzătoare a probelor. Rezultatele eronate ale testelor pot apărea din cauza colectării, manipulării sau stocării necorespunzătoare a probei, a erorii tehnice, a combinării probei sau a unei concentrații insuficiente de material inițial. Este necesară respectarea cu atenție a instrucțiunilor de utilizare pentru a evita rezultatele eronate.

Persoanele cu **Urmă MTB DETECTATĂ (MTB Trace DETECTED)** pot necesita alte informații clinice și analize privind contextul clinic pentru deciziile de tratament pentru TB în anumite situații.

Un rezultat pozitiv al testului nu indică neapărat prezența unor organisme viabile. Cu toate acestea, presupune prezența MTB și rezistența la rifampină.

Mutațiile sau polimorfismele în regiunile de legare ale amorsei sau sondei pot afecta detectarea unor tulpini MDR-MTB noi sau necunoscute sau rezistente la rifampină, care duc la un rezultat fals de sensibilitate la rifampină.

Performanța testului Xpert MTB/RIF Ultra nu a fost evaluată la pacienți cu vârstă mai mică de 18 ani.

Testul Xpert MTB/RIF Ultra nu furnizează confirmarea susceptibilității privind rifampina, deoarece pot exista mecanisme de rezistență la rifampină, altele decât cele detectate de acest dispozitiv, și care pot fi asociate cu o lipsă a răspunsului clinic la tratament.

Specimenele care prezintă mutații asociate ADN complexului MTB și rezistenței la rifampină ale genei *rpoB* detectate de testul Xpert MTB/RIF Ultra trebuie avute în vedere pentru o testare suplimentară privind susceptibilitatea la medicament.

Performanța testului Xpert MTB/RIF Ultra depinde de expertiza operatorului și respectarea procedurilor de analiză. Erorile legate de procedurile de analiză pot determina rezultate fals pozitive sau fals negative. Toți operatorii dispozitivului trebuie să fie instruiți corespunzător în legătură cu acesta.

Interferența analizei a fost observată la speciamele care conțin ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ sulfat de albuterol.

15 Performanță clinică

15.1 Designul studiului clinic

Caracteristicile de performanță a testului Xpert MTB/RIF Ultra au fost evaluate pentru detectarea ADN complex MTB și pentru detectarea mutațiilor asociate rezistenței RIF în speciamele de spută comparativ cu rezultatele din cultură (medii solide și/sau lichide) și, respectiv, testarea susceptibilității la medicamente (DST). Acest studiu multicentric a folosit spută prospectivă și arhivată direct (brută) sau speciame cu sedimente concentrate, colectate de la subiecți cu vârstă minimă de 18 ani. Subiecții au inclus suspecți de TB pulmonară fără tratament pentru TB sau cu mai puțin de 3 zile de tratament în 6 luni înainte de începerea studiului (suspecți de TB), precum și suspecți cu tratament anterior pentru TB care au fost suspecți de TB rezistent la mai multe medicamente (suspecți TB MDR). Studiul s-a desfășurat la nivel internațional (Africa de Sud, Belarus, Brazilia, China, Georgia, Germania, India, Italia, Kenya, Peru, SUA, Uganda și Vietnam). Sensibilitatea și specificitatea testului Xpert MTB/RIF Ultra pentru detectarea MTB au fost evaluate folosind date doar de la suspecții de TB, în timp ce datele de la subiecții de TB MDR au fost combinate pentru a evalua performanța rezistenței RIF.

Din cele 1985 de speciame incluse în analiza primară a datelor, speciamele au provenit de la participanții la studiu care aveau ≥ 18 ani, 59% (n=1175) bărbați, 37% femei (n=734) și 4% (n=76) cu sex necunoscut sau indisponibil. Aceștia proveneau din diferite regiuni geografice: 11% (n=217) erau din SUA (California, New York și Florida) și 89% (n=1768) erau din țări din afara SUA (Belarus, Brazilia, China, Georgia, Germania, India, Italia, Africa de Sud, Kenya, Peru, Vietnam și Uganda).

15.2 Performanța testului Xpert MTB/RIF Ultra vs. cultură de MTB

Au fost colectate până la 3 speciame de spută de la fiecare subiect de studiu pentru a fi utilizate în studiul clinic. Pentru speciamele prospective, primul specimen de spută a fost testat cu testul Xpert MTB/RIF Ultra și următoarele 2 speciame au fost utilizate pentru cultura de TB. Pentru speciamele arhivate, rezultatele culturii au fost disponibile prin metoda de îngrijire standard și s-a efectuat testul Xpert MTB/RIF Ultra folosind primul specimen cu volum suficient. Dacă nu s-a determinat rezultatul analizei (**EROARE (ERROR)**, **NEVALID (INVALID)** sau **FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT)**), specimenul a fost retestat dacă a existat un volum suficient. Analizele MTB Ultra pentru 96,8% (1939/2004) din speciame au reușit de la prima încercare (rată ND inițială = 3,2%). 46 dintre cele 65 de cazuri nedeterminate au fost retestate și toate au generat rezultate valide la repetarea testării; 19 speciame nu au fost retestate. Rata de succes globală a testului a fost de 99,1% (1985/2004). Rata nedeterminată inițială a fost de 0,9% (19/2004) per total. Starea frotiului pentru bacilii acido-rezistenți (AFB) pentru un subiect a fost determinată prin colorarea frotiului cu Auramină-O (AO) fluorescentă sau Ziehl-Neelsen (ZN) de la specimenul cu rezultatul testului Xpert MTB/RIF Ultra corespunzător. Starea culturii de MTB pentru toți subiecții a fost definită în funcție de rezultatul culturii de MTB pentru toate speciamele colectate într-o perioadă de 7 zile pentru subiectul respectiv.

Performanța testului Xpert MTB/RIF Ultra pentru detectarea MTB în raport cu cultura de MTB, stratificată în funcție de starea frotiului AFB, este prezentată în tabelul de mai jos. Sensibilitatea speciameleor cu frotiu pozitiv și frotiu negativ a fost de 99,5% (426/428), ÎI 95%: 98,3, 99,9 și respectiv 73,3% (200/273), ÎI 95%: 67,7, 78,2. Specificitatea totală a testului Xpert MTB/RIF Ultra independent de frotiul AFB a fost de 95,5% (1222/1280), ÎI 95%: 94,2, 96,5. Consultați tabelele de mai jos.

Tabelul 4. Performanța testului Xpert MTB/RIF Ultra vs. cultură de MTB

		Frotiu/cultură				
		Pozitiv			Negativ	Total
		Frotiu AFB +	Frotiu AFB -	Cultură totală +	Cultură totală -	
Xpert MTB/ RIF Ultra	MTB DETECTAT (MTB DETECTED)	426	200	630 ^a	58	688
	MTB NEDETECTAT (MTB NOT DETECTED)	2	73	75	1222	1297
	Total	428	273	705	1280	1985
Performanță în frotiu pozitiv: Sensibilitate: 99,5% (426/428), ÎI 95%: 98,3, 99,9 Performanță în frotiu negativ: Sensibilitate: 73,3% (200/273), ÎI 95%: 67,7, 78,2 Performanță totală: Sensibilitate: 89,4% (630/705), ÎI 95%: 86,9, 91,4 Specificitate: 95,5% (1222/1280), ÎI 95%: 94,2, 96,5						

^a Rezultatele frotiului nu au fost disponibile pentru 4 specimene de cultură pozitive.

Performanța testului Xpert MTB/RIF Ultra pentru detectarea MTB în raport cu cultura de MTB, stratificată în funcție de centrele Non-SUA și SUA, este prezentată în tabelul de mai jos. Din 1985 de specimene, au existat 1768 specimene din centre Non-SUA și 217 din centre SUA.

Tabelul 5. Testul Xpert MTB/RIF Ultra vs. cultură de MTB în funcție de centrele Non-SUA vs. SUA

	Non-SUA		SUA	
	N	Procent (ÎI 95%)	N	Procent (ÎI 95%)
Frotiu de sensibilitate pozitiv	380/382	99,5% (98,1, 99,9)	46/46	100,0% (92,3, 100)
Frotiu de sensibilitate negativ	180/245	73,5% (67,6, 78,6)	20/28	71,4% (52,9, 84,7)
Sensibilitate generală	564/631 ^a	89,4% (86,7, 91,6)	66/74	89,2% (80,1, 94,4)
Specificitate generală	1080/1137	95,0% (93,6, 96,1)	142/143	99,3% (96,1, 99,9)

^a Rezultatele frotiului nu au fost disponibile pentru 4 specimene de cultură pozitive.

15.3 Performanța testului Xpert MTB/RIF Ultra vs. cultură în funcție de tipul de frotiu

Performanța testului Xpert MTB/RIF Ultra pentru detectarea MTB a fost determinată în raport cu cultura de MTB în specimene cu frotiu AFB efectuat de AO și ZN. Rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos. Din 1985 de specimene, au existat 1810 specimene cu frotiuri AO și 175 cu frotiuri ZN.

Tabelul 6. Performanța testului Xpert MTB/RIF Ultra vs. cultura de MTB folosind metodele de colorare Auramină O (AO) și Ziehl-Neelsen (ZN)

	Metoda cu Auramină O		Metoda Ziehl-Neelsen	
	N	Procent (ÎI 95%)	N	Procent (ÎI 95%)
Frotiu de sensibilitate pozitiv	386/388	99,5% (98,1, 99,9)	40/40	100% (91,2, 100)
Frotiu de sensibilitate negativ	153/219	69,9% (63,5, 75,6)	47/54	87,0% (75,6, 93,6)
Sensibilitate generală	543/611 ^a	88,9% (86,1, 91,1)	87/94	92,6% (85,4, 96,3)
Specificitate generală	1145/1199	95,5% (94,2, 96,5)	77/81	95,1% (88,0, 98,1)

^a Rezultatele frotiului nu au fost disponibile pentru 4 specimene de cultură pozitive.

15.4 Performanța testului Xpert MTB/RIF Ultra vs. cultură în funcție de tipul de specimen

Performanța testului Xpert MTB/RIF Ultra pentru detectarea MTB a fost determinată în raport cu cultura de MTB din spută neprocesată și specimene cu sediment de spută concentrată. Rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos. Din 1985 specimene, 1543 au fost specimene de spută neprocesată și 442 au fost specimene de sediment de spută concentrată.

Tabelul 7. Testul Xpert MTB/RIF Ultra vs. cultură de MTB în funcție de tipul de specimen

	Spută directă		Sedimente de spută	
	N	% (ÎI 95%)	N	% (ÎI 95%)
Frotiu de sensibilitate pozitiv	323/324	99,7% (98,3, 99,9)	103/104	99,0% (94,8, 99,8)
Frotiu de sensibilitate negativ	168/229	73,4% (67,3, 78,7)	32/44	72,7% (58,2, 83,7)
Sensibilitate generală	495/557 ^a	88,9% (86,0, 91,2)	135/148	91,2% (85,6, 94,8)
Specificitate generală	937/986	95,0% (93,5, 96,2)	285/294	96,9% (94,3, 98,4)

^a Rezultatele frotiului nu au fost disponibile pentru 4 specimene de cultură pozitive.

15.5 Performanța testului Xpert MTB/RIF Ultra vs. testarea susceptibilității la medicament pentru RIF

Izolatele de cultură de MTB pozitive au fost testate pentru susceptibilitate la medicament (DST) pentru rifampină folosind metoda de proporție agar cu mediu Middlebrook sau Lowenstein-Jensen, placa Thermo Scientific Sensititre™ Mycobacterium tuberculosis MIC sau analiza BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE. Performanța testului Xpert MTB/RIF Ultra pentru detectarea mutațiilor asociate rezistenței la RIF a fost determinată în raport cu rezultatele DST pentru izolatele din cultură de MTB.

Rezultatele pentru detectarea mutațiilor asociate rezistenței la RIF sunt raportate de testul Xpert MTB/RIF Ultra doar când secvența genei *rpoB* a complexului MTB este detectată de dispozitiv. Performanța susceptibilității/rezistenței la RIF este raportată în tabelul de mai jos. Specimenele cu DST neefectuat, **MTB NEDETECTAT (MTB NOT DETECTED)** și **MTB DETECTAT; rezistență la RIF NEDETERMINATĂ (MTB DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)** au fost excluse din analiză. 63 din 67 de specimene cu rezultate nedeterminate pentru RIF au fost **Urmă MTB DETECTATĂ; rezistență la RIF NEDETERMINATĂ (MTB Trace DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)**.

Tabelul 8. Performanța testului Xpert MTB/RIF Ultra vs. DST

Testarea susceptibilității la medicament				
		Rezistent la RIF	Susceptibil la RIF	Total
Xpert MTB/ RIF Ultra	MTB DETECTAT; Rezistență la RIF DETECTATĂ (MTB DETECTED; RIF Resistance DETECTED)	128	12 ^a	140
	MTB DETECTAT; Rezistență la RIF NEDETECTATĂ (MTB DETECTED; RIF Resistance NOT DETECTED)	5 ^b	314	319
	Total	133	326	459
		Sensibilitate: 96,2% (128/133), ÎI 95%: 91,5, 98,4 Specificitate: 96,3% (314/326), ÎI 95%: 93,7, 97,9		

^a Rezultate de secvențiere discrepante: 11 din 12 rezistente la RIF, 1 din 12 nu a fost disponibil.

^b Rezultate de secvențiere discrepante: 4 din 5 susceptibile la RIF, 1 din 5 nu a fost disponibil.

15.6 Performanța testului Xpert MTB/RIF Ultra vs. analiza Xpert MTB/RIF

Au fost testate 1594 de specimene atât cu testul Xpert MTB/RIF Ultra, cât și cu analiza Xpert MTB/RIF. Acordul procentual total dintre analize a fost de 96,5% [(1538/1594) ÎI 95%: 95,5, 97,3]. Acordul procentual pozitiv și acordul procentual negativ au fost 99,2% [(491/495) ÎI 95%: 97,9, 99,7] și respectiv 95,3%[(1047/1099) ÎI 95%: 93,8, 96,4].

15.7 Reproducibilitate

Reproducibilitatea analizei testului Xpert MTB/RIF Ultra a fost evaluată în cadrul a 3 centre, folosind un grup de specimene format din tulpini de MTB sensibile și rezistente la rifampină. Specimenele MTB pozitive au fost preparate în matrice de spută simulată, la concentrații scăzute (~1X LoD) și moderate (2-3X LoD). Un membru negativ al grupului, format din matrice de spută simulată, a fost, de asemenea, inclus. Grupul de 5 probe a fost testat în 6 zile diferite, de către 2 operatori diferiți, de 2 ori pe zi, la fiecare dintre cele 3 centre (240 de teste la fiecare centru = 2 operatori x 6 zile x 2 replicare x 2 rulări pe zi). 3 loturi de truse cu reactivi ale testelor Xpert MTB/RIF Ultra au fost utilizate în studiu. Acordul procentual pentru fiecare membru al grupului este prezentat pe centru în Tabelul 9.

**Tabelul 9. Rezumatul rezultatelor privind reproductibilitatea
- Acord după centru/instrument de studiu**

Probă	Centrul 1 (GeneXpert Dx)	Centrul 2 (GeneXpert Dx)	Centrul 3 (Infinity Xpertise)	Acord procentual total după probă
Negativ	98% (47/48)	100% (48/48)	100% (48/48)	99,3% (143/144)
MTB slab pozitiv, Rezistent la RIF	96% (46/48)	96% (46/48)	98% (47/48)	96,5% (139/144)
MTB moderat pozitiv, Rezistent la RIF	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (144/144)
MTB slab pozitiv, Sensibilitate la RIF	100% (48/48)	100% (48/48)	98% (47/48)	99,3% (143/144)
MTB moderat pozitiv, Sensibilitate la RIF	100% (47/47)	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (143/143)

Reproductibilitatea testului Xpert MTB/RIF Ultra a fost, de asemenea, evaluată în ceea ce privește semnalul de fluorescență exprimat în valori ale pragului de ciclu (Ct) pentru fiecare țintă detectată. Media, abaterea standard (SD) și coeficientul de variație (CV) între componentele centru, zi, operatori și în cadrul rulării pentru fiecare membru al setului sunt prezentate în Tabelul 10. O rulare este definită ca cele 4 probe pe membru al grupului testate de un operator la un singur centru într-o zi.

Tabelul 10. Rezumatul datelor de reproductibilitate

Probă		N	Ct mediu	Varianță											
				Între centre		Între loturi		Între zile		Între operatori		În cadrul aceleiași rulări/analize		Total	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Negativ	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 slab pozitiv, rezistent la 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
	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 moderat pozitiv, rezistent la 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
	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 slab pozitiv, sensibil la 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
	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 moderat pozitiv, sensibil la 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
	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

Probă		N	Ct mediu	Varianță											
				Între centre		Între loturi		Între zile		Între operatori		În cadrul aceleiași rulări/analize		Total	
				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 Caracteristicile performanței analitice

16.1 Substanțe potențial interferente

S-a efectuat un studiu în matricea de spută artificială pentru a evalua efectele substanțelor potențial interferente asupra testului Xpert MTB/RIF Ultra. Au fost evaluate în total 32 de substanțe potențial interferente. Substanțele potențial interferente endogene pot include, dar fără a se limita la, sânge, puroi (leucocite), celule din tractul respirator, mucină, ADN uman și acid gastric din stomac. Alte substanțe potențial interferente pot include anestezice, antibiotice, antibacteriene, medicamente anti-tuberculoză, medicamente antivirale, bronhodilatatoare, bronhodilatatoare inhalate, vaccinul viu împotriva virusului gripal intranasal, apă de gură germicidă, reactivi pentru procesarea specimenelor, medicamente pentru *Pneumocystis jiroveci*, medicamente homeopate pentru ameliorarea alergiilor, corticosteroizi nazali, geluri nazale, spray-uri nazale, anestezice orale, expectoranți orali, soluții tampon de neutralizare și tutun. Aceste substanțe sunt enumerate în Tabelul 11, fiind prezentate ingredientele active și concentrațiile testate. În acest studiu au fost incluse probe pozitive și negative. Probele pozitive au fost testate la aproape de 3 ori limita analitică de detectare folosind celule BCG în replicate de 8 sau 9. Probele negative, care conțin substanțe care lipsesc în tulpina MTB, au fost testate pentru fiecare substanță în replicate de 8 pentru a determina efectul asupra performanței controlului procesării probelor (SPC).

Nu s-a observat niciun efect inhibitor pentru niciuna din cele 32 de substanțe potențial interferente testate (Tabelul 11).

Tabelul 11. Substanțe interferente

Substanță	Descriere/Ingredient activ	Concentrație testată
Sânge	Sânge 5% v/v (uman)	5% (v/v)
Apă de gură germicidă	Gluconat de clorhexidină (0,12%), soluție de 20%	20% (v/v)
Reactivi de procesare a specimenului	Clorură de cetilpiridiniu, 1% în NaCl 2%	0,5% (v/v) în NaCl 1%
Reactivi de procesare a specimenului	Clorură de cetilpiridiniu, 1% în NALC 2%	0,5% (v/v) în NALC 1%
Reactivi de procesare a specimenului	Clorură de cetilpiridiniu, 1% în NALC 2% plus 25 mM citrat	0,5% (v/v) în NALC 1% plus 12,5 mM citrat
Acid gastric	pH 3 - 4 soluție în apă, neutralizat cu bicarbonat de sodiu	100% (v/v)
ADN/celule umane	HeLa S3, 1x10 ⁷ (HELA 229)	10 ⁶ celule/ml
Antimicotic; antibiotic	Suspensie orală Nystatin, 20%	20% (v/v)
Leucocite (umane)	Matrice WBC/puroi (30% strat leuco-trombocitar; 30% plasmă; 40% PBS)	100% (v/v)
Anestezice (intubare endotraheală)	Lidocaină HCl 4%	30% (v/v)
Soluții de nebulizare	NaCl 5% (g/v)	5% (g/v)
Mucină	Mucină 5% (g/v)	5% (g/v)

Substanță	Descriere/Ingredient activ	Concentrație testată
Antibacteriene, sistemice	Levofloxacin 25 mg/ml	5 mg/ml
Corticosteroizi nazali	Fluticazonă 500 mcg/spray	5 µg/ml
Bronhodilatatoare inhalate	Sulfat de albuterol 2 mg/5 ml	75 µg/ml (g/v); 100 µg/ml (g/v)
Anestezice orale	Orajel (20% Benzocaină)	5% (g/v)
Medicamente antivirale	Aciclovir, IV 50 mg/ml	50 µg/ml
Antibiotic, unguent nazal	Neosporină (400U Bacitracin, 3,5 mg Neomicină, 5000U Polimixină B)	5% (g/v)
Tutun	Nicogel (extract de tutun 40%)	0,5% (g/v)
Medicamente anti-tuberculoză	Streptomycină 1 mg/ml	25 µg/ml
Medicamente anti-tuberculoză	Etambutol 1 mg/ml	50 µg/ml
Medicamente anti-tuberculoză	Isoniazidă 1 mg/ml	50 µg/ml
Expectoranți orali	Guaifenezină (400 mg/tabletă)	5 mg/ml
Medicamente anti-tuberculoză	Pirazinamidă 10 mg/ml	100 µg/ml
Gel nazal (homeopatic)	Gel Zicam	50% (g/v)
Spray nazal	Fenilefrină 1%	0,5% (v/v)
Medicamente anti-tuberculoză	Rifampicină 1 mg/ml	25 µg/ml
Medicamente pentru ameliorarea alergiilor (homeopatice)	Ulei de arbore de ceai (<5% Cineole, >35% Terpinen- 4-ol.)	0,5% (v/v)
Vaccin viu împotriva virusului gripal intranasal	Vaccin viu împotriva virusului gripal FluMist	5%
Medicamente pentru <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pentamidină	300 ng/ml
Bronhodilatator	Epinefrină (formulă injectabilă)	1 mg/ml
Medicamente anti-tuberculoză	Amoxicilină	25 µg/ml

16.2 Sensibilitate analitică (limită de detecție)

S-au efectuat studii pentru a determina sensibilitatea analitică sau limita de detecție (LoD) a testului Xpert MTB/RIF Ultra folosind tulpina de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv și *Mycobacterium bovis* BCG (bacilul Calmette-Guerin) diluate în spută umană și sediment de spută umană. Un rezultat pozitiv MTB se bazează pe detectarea țințelor IS1081/IS6110.

De asemenea, s-au efectuat studii pentru a determina sensibilitatea analitică sau limita de detecție a testului Xpert MTB/RIF Ultra pentru detectarea rezistenței la RIF folosind o tulpină clinică rezistentă la rifampină de *Mycobacterium tuberculosis* bine caracterizată (TDR125) cu o mutație D516V în regiunea „core” asociată cu 81 de perechi de bază a genei *rpoB* diluată în spută umană și sediment de spută umană.

LoD este cea mai joasă concentrație raportată în CFU/ml care poate fi distinsă în mod reproductibil din probele negative, cu o încredere de 95%. Replicatele a cel puțin 20 pentru 2 tulpini au fost evaluate la 5 - 8 concentrații timp de 3 zile și s-a determinat LoD folosind analiza Probit. LoD revendicate sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos.

Tabelul 12. Datele analizei Probit și LoD revendicate în CFU/ml

Specii de micobacterii	Tip de specimen	LoD revendicate
<i>M. bovis</i> (BCG)	Spută	30
	Sediment de spută	33
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	Spută	12
	Sediment de spută	11

Tabelul 13. Datele analizei Probit și LoD de rezistență la RIF revendicate în CFU/ml

Specii de micobacterii	Tip de specimen	LoD revendicate
<i>M. tuberculosis</i> (TDR125)	Spută	1093
	Sediment de spută	4000

16.3 Specificitate analitică (exclusivitate)

Cu ajutorul testului Xpert MTB/RIF Ultra, au fost testate culturi de 30 de tulpini de micobacterii non-tuberculoase (NTM). 3 replicare ale fiecărui izolat au fost introduse în soluție tampon și testate la o concentrație de $\geq 10^6$ UCF/ml. Consultați Tabelul 14.

Tabelul 14. Tulpini NTM testate pentru specificitate

<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 malmoeense</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>

În condițiile studiului, toate izolatele NTM au fost raportate ca **MTB NEDETECTAT**. În cadrul studiului au fost incluse controale pozitive și negative. Specificitatea a fost de 100%.

În plus, pentru a determina dacă concentrațiile ridicate de NTM ar interfera cu detectarea nivelurilor scăzute (3X LoD) de TB, 6 tulpini reprezentative ale tulpinilor enumerate în Tabelul 14 au fost amestecate cu tulpina TB H37Rv și cu *M. bovis* în spută, la o concentrație finală de 10^6 CFU/ml NTM și 36 CFU/ml de *M. tuberculosis* H37Rv și, respectiv, 90 CFU/ml de *M. bovis*.

Interferența microbiană a micobacteriilor non-tuberculoză (NTM) în prezența H37Rv-mc2 6030 a fost evaluată folosind 6 tulpini NTM reprezentative (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. celatum*, *M. abscessus* 19977 și *M. gordonae*). Au fost testate câte 5 replicare pentru fiecare tulpină țintă și pentru fiecare combinație de tulpină competitivă. Cele 5 probe replicate la 3x LoD au determinat 5 din 5 rezultate valide pentru toate cele 6 amestecuri de combinații la CFU/ml de 36 $\geq 1 \times 10^6$ pentru H37Rv-mc2 6030. În condițiile acestui studiu, concentrațiile ridicate de NTM nu au inhibat detectarea nivelurilor scăzute de *Mycobacterium tuberculosis* folosind testul Xpert MTB/RIF Ultra. Nu s-a observat niciun efect inhibitor competitiv.

Interferența microbiană a micobacteriilor non-tuberculoză (NTM) în prezența celulelor MTB-BCG a fost evaluată folosind 8 tulpini NTM reprezentative (*M. avium* 19250, *M. intracellulare* 35771, *M. kansasii* 12478, *M. kansasii* 35776, *M. celatum* 51131, *M. abscessus* 700868 și *M. gordonae* 14470, *M. gordonae* 35760). Au fost testate câte 5 replicare pentru fiecare tulpină țintă și pentru fiecare combinație de tulpină competitivă. Cele 5 probe replicate au determinat 5 din 5 rezultate valide pentru toate cele 8 amestecuri de combinații. Amestecurile au fost testate în CFU/ml într-un raport de 90 la $\geq 1 \times 10^6$ pentru celulele MTB-BCG. În condițiile acestui studiu, concentrațiile ridicate de NTM nu au inhibat detectarea nivelurilor scăzute de *Mycobacterium tuberculosis* folosind testul Xpert MTB/RIF Ultra. Nu s-a observat niciun efect inhibitor competitiv.

16.4 Specii/tulpini testate pentru specificitate

Următoarele microorganisme, inclusiv bacterii Gram negative, bacterii Gram pozitive, organisme fungice, viruși și levuri, au fost testate pentru pozitivitate falsă în testul Xpert MTB/RIF Ultra. Replicatele fiecărui izolat au fost introduse în soluție tampon și testate la o concentrație $\geq 10^6$ CFU/ml (bacterii și tulpini fungice) sau $\geq 10^6$ copii/ml (ADN genomic pentru bacterii și ciuperci) și $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml (tulpini de virus).

Tabelul 15. Specii și tulpini

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Virusul sincițial respirator tip B</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Rhinovirus</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydia 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>Parainfluenza Virus Tip 1</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Coronavirus</i>	<i>Parainfluenza Virus Tip 2</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Parainfluenza Virus Tip 3</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Respiratory Syncytial Virus Type A</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Metapneumovirus uman (hMPV) 16 Tip A1</i>		

În condițiile studiului, toate microorganismele testate au fost raportate ca **MTB NEDETECTAT (MTB NOT DETECTED)**. În cadrul studiului au fost incluse controale pozitive și negative. Specificitatea a fost de 100%.

16.5 Inclusivitate analitică

41 de tulpini de MTB-complex constând din 20 de tulpini sensibile la rifampină cu o regiune „core” a *rpoB* de tip sălbatic și 21 de tulpini rezistente la rifampină cu polimorfisme uninucleotidice (SNP) în regiunea „core” a *rpoB* au fost testate de 4 ori folosind testul Xpert MTB/RIF Ultra. Probele de ADN dintr-un total de 41 de tulpini MTB au fost testate pe GeneXpert folosind un protocol Xpert MTB/RIF Ultra modificat pentru testarea ADN. Componentele de reacție finală și condițiile de ciclu PCR nu au fost modificate față de protocolul creat pentru testarea probelor de la pacient. 12 dintre tulpini au fost din cadrul recoltării OMS/TDR și 6 din recoltarea din cadrul laboratorului de la Universitatea Rutgers. Colectiv, aceste tulpini reprezintă izolate din 8 de țări și au conținut 21 de izolate rezistente la RIF, formate din mutații *rpoB* unice, duble și o mutație triplă ale regiunii „core”. Probele au fost testate prin adăugarea a 100 μ l din proba de ADN în camera de lizat a cartușului. Reacțiile negative au folosit soluție tampon în calitate de probă. Evaluarea a identificat corect toate cele 20

de tulpini de tip sălbatic și a identificat corect rezistența la rifampină la cele 21 de tulpini rezistente la rifampină cu mutații în zona „core” a *rpoB*. Rezultate nedeterminate ale rifampinei au fost obținute pentru 3 tulpini mutante. *M. caprae* și *M. pinnipedii* nu s-au evaluat ca parte a acestui studiu.

Termolizatele de tulpină mutantă (celule tratate termic) și acizii nucleici (ADN) s-au obținut din Belgia și Rutgers New Jersey și au provenit din colecțiile de la Centers for Disease Control and Prevention (CDC), American Type Culture Collection (ATCC) și United Nations Children’s Fund/UNDP/World Bank/WHO Special Program for Research and Training in Tropical Diseases. Evaluarea a identificat corect toate cele 20 de tulpini de tip sălbatic și a identificat corect rezistența la rifampină la toate cele 21 de tulpini rezistente la rifampină cu mutații în zona „core” a *rpoB*.

16.6 Inactivarea analitică a micobacteriilor în probele de spută

Capacitatea de dezinfectare a reactivului pentru probă Xpert MTB/RIF Ultra a fost determinată folosind o metodă cu cultură tuberculocidală cantitativă standardizată.¹² Probele de spută au fost îmbogățite cu o concentrație ridicată de *M. bovis* viabil, amestecat cu reactiv pentru probă într-un raport de 2:1 și incubate timp de 15 minute. În urma incubării, reactivul pentru probă/amestecul de spută a fost neutralizat prin diluare și filtrare, apoi cultivat. Viabilitatea organismelor *M. bovis* din sputa tratată a fost redusă cu cel puțin 6 log comparativ cu controlul netratat.

Fiecare laborator trebuie să determine eficacitatea proprietăților dezinfectante ale reactivului pentru probă, folosind propriile metode standardizate și trebuie să respecte reglementările recomandate privind siguranța biologică.

17 Referințe

1. Raportul OMS 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.
2. Raportul OMS global pentru TB 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
3. Rezistența anti-tuberculoză în lume: al patrulea raport global. 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 (consultați cea mai recentă ediție).
9. REGULAMENTUL (CE) NR. 1272/2008 AL PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI AL CONSILIULUI din 16 decembrie 2008 privind clasificarea, etichetarea și ambalarea substanțelor și a amestecurilor, de modificare și de abrogare a Directivelor 67/548/CEE și 1999/45/CE (precum și de modificare a Regulamentului (CE) nr. 1907/2006). Lista frazelor de precauție.
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 Locațiile sediului central al Cepheid

Sediul central

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Sediul din Europa

Cepheid Europe SAS
 Vira Solelh
 81470 Maurens-Scopont
 France

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

19 Asistență tehnică

Înainte să ne contactați

Colectați următoarele informații înainte de a contacta Asistența tehnică Cepheid:

- Denumirea produsului
- Numărul de lot
- Numărul de serie al instrumentului
- Mesajele de eroare (dacă există)
- Versiunea software și, dacă este cazul, numărul etichetei serviciului computerizat

Asistență tehnică Statele Unite

Telefon: + 1 888 838 3222

E-mail: techsupport@cepheid.com

Asistență tehnică Franța

Telefon: + 33 563 825 319

E-mail: support@cepheideurope.com

Informațiile de contact pentru toate birourile de Asistență tehnică Cepheid sunt disponibile pe site-ul nostru web:
www.cepheid.com/en/support/contact-us.

20 Tabel de simboluri

Simbol	Semnificație
	Număr de catalog
	Dispozitiv medical de diagnosticare <i>in vitro</i>
	A nu se reutiliza
	Cod lot
	Consultați instrucțiunile de utilizare

Simbol	Semnificație
	Atenție
	Producător
	Țara de fabricație
	Conține material suficient pentru n teste
CONTROL	Control
	Data de expirare
	Marcaj CE – Conformitate Europeană
	Limitarea temperaturii
	Riscuri biologice
	Lichide inflamabile
	Coroziunea pielii
	Toxicitate pentru sistemul reproducător și pentru organe
CH REP	Reprezentant autorizat în Elveția
	Importator



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 Istoricul revizuirilor

Descrierea modificărilor: 301-5987, de la Rev M la Rev M

Secțiunea	Descrierea modificării
8,1	Au fost adăugate informații privind pipeta de unică folosință.
9	Revizuiți minore.
10.3	Probă specifică specificată.
11.1.1	S-au adăugat informații privind nedeconectarea instrumentului.
14	S-au adăugat interferențe la analiză.
15.1, 15.2	S-au actualizat informațiile despre specimen.
15.7, 16	S-a corectat centrul 3 la Xpertise. S-a mutat Tabelul 10 din Secțiunea 16 în Secțiunea 15.7.
16.1, 16.2, 16.4	Revizuiți minore.
16.3	S-a adăugat interferența microbiană a micobacteriilor non-tuberculoză (NTM).
16.5	S-au adăugat informații privind termolizatele de tulpină mutantă (celule tratate termic) și acizii nucleici (ADN).