

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

REF GXMTB/RIF-ULTRA-10

REF GXMTB/RIF-ULTRA-50

Инструкции за употреба

IVD CE

Търговска марка, патенти и авторско право

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.

© 2017–2023 Cepheid.

Cepheid[®], логото на Cepheid, GeneXpert[®] и Xpert[®] са търговски марки на Cepheid, регистрирани в САЩ и други държави.

Всички други търговски марки са притежание на техните съответни собственици.

ПОКУПКАТА НА ТОЗИ ПРОДУКТ ПРЕДОСТАВЯ НА КУПУВАЧА НЕПРЕХВЪРЛЯЕМОТО ПРАВО ДА ГО ИЗПОЛЗВА В СЪОТВЕТСТВИЕ С ТЕЗИ ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА. НЕ СЕ ПРЕДОСТАВЯТ НИКАКВИ ДРУГИ ПРАВА - ИЗРИЧНИ, ПО ПОДРАЗБИРАНЕ ИЛИ ПО ESTOPPEL. ОСВЕН ТОВА С ПОКУПКАТА НА ТОЗИ ПРОДУКТ НЕ СЕ ПРЕОТСТЪПВАТ НИКАКВИ ПРАВА ЗА ПРЕПРОДАЖБА.

© 2017–2023 Cepheid.

Вижте Раздел 21, История на ревизиите за описание на промените.

Хpert[®] MTB/RIF Ultra

За употреба при *In Vitro* диагностика

1 Фирмено наименование

Хpert[®] MTB/RIF Ultra

2 Често или обичайно наименование

Хpert MTB/RIF Ultra

3 Предвидена употреба

Тестът Хpert MTB/RIF Ultra, извършен на GeneХpert[®] Instrument Systems е полу-количествен, вложен в полимеразна верижна реакция в реално време (PCR) *in vitro* диагностичен тест за откриване на ДНК на комплекс *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) в необработени проби от хрчка или концентрирани утайки, приготвени от индуцирана или експекторирана хрчка. В проби, в които е открит комплекс *Mycobacterium tuberculosis*, Хpert MTB/RIF Ultra тестът може също да открие свързани с резистентност към рифампин мутации на гена *rpoB*.

Хpert MTB/RIF Ultra тестът е предназначен за използване с проби от пациенти, за които има клинично съмнение за туберкулоза (ТВ) и които не са получавали противотуберкулозна терапия или по-малко от 3 дни терапия през последните 6 месеца. Този тест е предназначен за помощ при диагностицирането на белодробна туберкулоза, когато се използва заедно с клинични и други лабораторни находки.

4 Обобщение и обяснение

В световен мащаб около 1,7 милиарда души са заразени с МТВ.¹ През 2018 г. 10,0 милиона души са развили активно заболяване, а 1,45 милиона души са загубили живота си от болестта.² Пътят на предаване на белодробната туберкулоза е по въздуха, което прави това заболяване силно трансмисивно. Предвид инфекциозния характер на белодробната туберкулоза, бързата и точна диагностика е важен елемент от лечението и контрола на туберкулозата.

Лечението включва продължително приложение на множество лекарства и обикновено е много ефективно. Въпреки това, щамове *M. tuberculosis* могат да станат резистентни към едно или повече от лекарствата, което прави лечението много по-трудно за постигане. Четири общи лекарства от първа линия, използвани в противотуберкулозната терапия, са изониазид (INH), рифампин (известен също като рифампицин, RIF), етамбутол (EMB) и пиразинамид (PZA). Както е документирано от Световната здравна организация, резистентността към RIF рядко се среща сама по себе си и обикновено показва резистентност към редица други противотуберкулозни лекарства.³ Най-често се наблюдава при мултирезистентни (MDR-ТВ) щамове (дефинирани като резистентни както към RIF, така и към INH) и има отчетена честота над 95% при такива изолати.^{4,5,6} Резистентността към RIF или други лекарства от първа линия обикновено показва необходимостта от пълно изследване за чувствителност, включително тестване срещу агенти от втора линия.

Молекулярното откриване на генни мутации на ТВ и *rpoB*, свързани с резистентност към RIF, значително намалява времето за диагностициране както на чувствителната към лекарства, така и на MDR туберкулозата. С теста Хpert MTB/RIF Ultra това може да се постигне в необработени проби от хрчки и в подготвени утайки за по-малко от 80 минути. Бързото откриване на МТВ и RIF резистентност позволява на лекаря да взема критични решения за управление на пациента по отношение на терапията по време на един медицински преглед.

5 Принцип на процедурата

GeneXpert Instrument Systems интегрираната и автоматизираната обработка на пробата, амплификацията на нуклеиновата киселина и откриването на целевите секвенции в прости или комплексни проби с помощта на PCR и откриване на пик на топене в реално време. Системата се състои от инструмент, персонален компютър, баркод скенер и предварително зареден софтуер за провеждане на тестове на проби на пациенти и разглеждане на резултати. Системата изисква употребата на касети за еднократна употреба GeneXpert, в които се държат реагентите за PCR и се извършват процесите на PCR. Тъй като касетите са автономни, насрещното замърсяване между пробите е сведено до минимум. За пълно описание на системата вижте *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide* или *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Xpert MTB/RIF Ultra тестът включва реагенти за откриване на резистентност към MTB и RIF и контрол за обработка на пробата (SPC) за контрол за адекватна обработка на целевите бактерии и за наблюдение на наличието на инхибитор(и) в PCR реакцията и последващото откриване на пика на топене. Контролата за проверка на сондите (PCC) потвърждава рехидратацията на реагента, зареждането на епруветката за PCR в касетата, целостта на сондите и стабилността на багрилото.

Праймерите в Xpert MTB/RIF Ultra теста амплифицират част от гена *rpoB*, съдържащ 81 базови двойки в „ядрената“ област и части от целевите последователности на мулти-копие *IS1081* и *IS6110* инсерционни елементи. Анализът на топене с четири *rpoB* сонди е в състояние да направи разлика между запазената последователност от див тип и мутациите в областта на сърцевината, които са свързани с RIF резистентност. Двете сонди на инсерционния елемент подобряват откриването на *Mycobacterium tuberculosis* комплекса поради целевите последователности на инсерционния елемент с много копия в повечето щамове на туберкулозата.

6 Реагенти и инструменти

6.1 Доставени материали

Тестовият Xpert MTB/RIF Ultra комплект съдържа достатъчно реагенти за обработка на 50 проби. Комплектът съдържа следното:

Xpert MTB/RIF Ultra Касети с включени реакционни епруветки	10 на комплект	50 в един комплект
<ul style="list-style-type: none"> Микросфера 1, микросфера 2 (изсушени чрез замразяване) Микросфера 3 (изсушена чрез замразяване) Реагент 1 Реагент 2 	По 2 от всяка на касета По 1 от всяка на касета 4 ml на касета 4 ml на касета	По 2 от всяка на касета По 1 от всяка на касета 4 ml на касета 4 ml на касета
Бутилки с реагент за проби	10	50
<ul style="list-style-type: none"> Реагент за проби 	8 ml на бутилка	8 ml на бутилка
Еднократни пипети за прехвърляне	12 на комплект	60 на комплект
CD	1 на комплект	1 на комплект
<ul style="list-style-type: none"> Файлове за дефиниране на анализа (ADF) Инструкции за импортиране на ADF в софтуера Инструкции за употреба (листовка в опаковката) 		

Забележка Реагентът за проби (Sample Reagent, SR) може да е безцветен до жълт до кехлибарен на цвят. Цветът може да стане по-интензивен с времето, но това няма отражение върху действието му.

Забележка Информационните листове за безопасност (ИЛБ) се намират на www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com в раздел **ПОДДРЪЖКА (SUPPORT)**.

Забележка Говеждият серумен албумин (bovine serum albumin, BSA) в зрънцата в този продукт е произведен и изработен специално от говежда плазма с източник в Съединените Щати. На животните не е даван протеин от преживни животни или друг животински протеин; животните са изследвани преди и след смъртта им. По време на обработката не е имало смесване на материала с други животински материали.

Забележка Трансферните пипети имат единична резка, която указва минималния обем на третираната проба, който трябва да се прехвърли в касетата. Да се използват само за тази цел. Всички други пипети трябва да се доставят от лабораторията.

6.2 Съхранение и работа

- Съхранявайте касетите за Xpert MTB/RIF Ultra теста при 2-28 °C.
- Не отваряйте капака на касета, докато не сте готови да извършите тестване.
- Не използвайте реагенти или касети, които са с изтекъл срок на годност.

7 Необходими, но недоставени материали

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Infinity System или GeneXpert Edge System (каталожният номер варира в зависимост от конфигурацията): Инструмент GeneXpert, компютър с фирмен софтуер GeneXpert, версия 4.7b или по-висока (GeneXpert Dx System), Xpertise™ 6.4b или по-висока (GeneXpert Infinity System), Софтуер GeneXpert Edge Версия 1.0 (GeneXpert Edge System), баркод сканиращо устройство и наръчник за оператора
- Принтер: Ако е необходим принтер, свържете се с търговски представител на Serheid, за да организирате закупуване на препоръчителен принтер.
- Непропускливи, стерилни събирателни контейнери с винтова капачка
- Ръкавици за еднократна употреба
- Етикети и/или незаличим етикиращ маркер
- Стерилни пипети за обработка на проби

8 Предупреждения, предпазни мерки и химически опасности


8.1 Предупреждения и предпазни мерки

- Третирайте всички биологични проби, включително използваните касети, като способни да предават инфекциозни агенти. Тъй като често е невъзможно да се знае коя проба би могла да е инфекциозна, всички биологични проби трябва да се третират със стандартните предпазни мерки. Насоките за работа с проби са на разположение от Центровете за контрол и превенция на заболяванията в САЩ⁷ и Института за клинични и лабораторни стандарти.⁸
- Носете предпазни ръкавици за еднократна употреба, лабораторни престилки и предпазни средства за очите при работа с проби и реагенти. Измийте старателно ръцете си след работа с пробите и тестовите реагенти.
- Спазвайте процедурите за безопасност във Вашата институция при работа с химикали и работа с биологични проби.
- Не заместявайте реагенти за теста Xpert MTB/RIF Ultra с други реагенти.
- Не отваряйте капака на касетата за теста Xpert MTB/RIF Ultra, освен когато добавяте третираната проба.
- Не използвайте касета, която е била изпусната след изваждането ѝ от комплекта.
- Не използвайте касета, която е изпускана или разклащана или е разлято съдържанието на касетата, след като сте добавили третираната проба. Разклащането или изпускането на касетата след отваряне на капака може да доведе до фалшиви или неопределени резултати.
- Не поставяйте етикета с идентификатора на пробата върху капака на касетата или върху етикета с баркода.
- Не използвайте касета, ако изглежда мокра или се вижда, че уплътнението на капака е счупено.
- Не използвайте касета с повредена реакционна епруветка.
- Когато обработвате повече от една проба едновременно, отворете само една касета; добавете проба, третирана с реагент за проба и затворете капака на касетата, преди да обработите следващата проба. Между пробите сменяйте ръкавиците.

- Всяка Xpert MTB/RIF Ultra тестова касета, се използва за обработка на един тест. Не използвайте повторно обработени касети.
- Трябва да се спазват добрите лабораторни практики и ръкавиците трябва да се сменят между работата с всяка проба от пациент, за да се избегне замърсяване на пробите или реагентите. Редовно почиствайте работната повърхност/области с 10% белина, след което избършете отново повърхността със 70% етанол или изопропилов алкохол преди и след обработката с пробите.
- Биологичните проби, изделята за прехвърлянето им и използваните патрони трябва да се разглеждат като способни да пренасят инфекциозни агенти, изискващи стандартни предпазни мерки. Спазвайте процедурите за отпадъците във Вашата институция за подходящо изхвърляне на използвани касети и неизползвани реагенти с цел опазване на околната среда. Тези материали могат да проявят характеристики на химически опасни отпадъци, които изискват специфични национални или регионални процедури на изхвърляне. Ако националните или регионалните регламенти не дават ясно указание за правилно изхвърляне, биологичните проби и използваните патрони трябва да се изхвърлят съгласно насоките за работа и изхвърляне на медицински отпадъци на Световната здравна организация (СЗО).

8.2 Химически опасности^{9,10}

Реагент за проби

- Съдържа изопропилов алкохол
- Съдържа натриев хидроксид
- Сигнална дума: ОПАСНОСТ
- Пиктограми за риска съгласно Глобалната хармонизирана система (GHS) на ООН: 

Фрази за риск на Глобалната хармонизирана система (GHS) на ООН

- Запалими течност и пари
- Причинява тежки изгаряния на кожата и сериозно увреждане на очите.
- Предизвиква сериозно увреждане на очите.
- Предполага се, че причинява генетични дефекти.
- Предполага се, че уврежда плодовитостта или нероденото дете.
- Може да нанесе щети на органи при продължително или повтарящо се излагане.

Предупреждения за безопасност

Превенция

- Преди употреба се снабдете със специални инструкции.
- Не използвайте преди да сте прочели и разбрали всички предпазни мерки за безопасност.
- Да се пази от топлина, искри, открит пламък и/или нагорещени повърхности. Тютюнопушенето забранено.
- Съдът да се съхранява плътно затворен.
- Не вдишвайте мъглата, изпаренията и/или спрея.
- Да се измие старателно след употреба.
- Използвайте предпазни ръкавици/предпазно облекло/предпазни очила/предпазна маска за лице.
- Използвайте предписаните лични предпазни средства.

Отговор

- При пожар: Използвайте подходящи средства за гасене.
- ПРИ ВДИШВАНЕ: Изведете пострадалия на чист въздух и го поставете в позиция, улесняваща дишането.
- Незабавно се обадете в ЦЕНТЪР ПО ТОКСИКОЛОГИЯ или на лекар.
- ПРИ КОНТАКТ С КОЖАТА (или косата): Незабавно свалете цялото замърсено облекло. Облейте кожата с вода/ вземете душ.
- Изперете замърсеното облекло преди повторна употреба.
- Специализирано лечение (вж. допълнителната информация за първа помощ).
- ПРИ КОНТАКТ С ОЧИТЕ: Промивайте внимателно с вода в продължение на няколко минути. Махнете контактните лещи, ако има такива, и ако е лесно да го направите. Продължете да изплаквате.

- ПРИ ПОГЛЪЩАНЕ: Изплакнете устата. НЕ предизвиквайте повръщане.
- ПРИ явна или предполагаема експозиция: Потърсете медицински съвет/помощ.
- При неразположение потърсете медицински съвет/помощ.

Съхранение/изхвърляне

- Изхвърляйте съдържанието и/или контейнера в съответствие с местните, регионалните, националните и/или международните разпоредби.

9 Вземане, съхранение и транспорт на спесимени

Взимане на спесимени

Следвайте протокола на вашата институция за вземане на проби.

Съберете хрочки или хрочки, предизвикани от аерозол, като следвате стандартните процедури на вашата институция. Тествайте необработена хрочка или концентрирана/обеззаразена утайка от хрочка. Вижте таблицата по-долу, за да определите подходящия обем на пробата.

Таблица 1. Необходим обем на пробата

Тип спесимен	Минимален обем за един тест	Максимален обем на пробата	Съотношение проба към проба реагент (SR)
Утайка от хрочка	0,5 ml	2,5 ml	1:3 ^a
Необработена хрочка	1 ml	4,0 ml	1:2

^a Трябва да се използва съотношение 1:2 проба към SR с обем на пробата от 0,7 ml или повече за един тест.

Съхранение и транспорт

Утайка от хрочка: Съхранявайте ресуспендираната утайка при 2 – 8 °C до седем дни.

Необработена хрочка: Транспортирайте и съхранявайте хрочките при 2 – 8 °C преди обработка, когато е възможно. Ако е необходимо, необработените проби от хрочки могат да се съхраняват при максимум 35 °C до три дни и след това при 2 – 8 °C за още седем дни.

10 Процедура за анализ

10.1 Процедура за обеззаразени, концентрирани утайки от хрочки

Забележка Отхвърляйте проби с видими частици храна или други твърди частици.

Изисквания за обем: Утайки от хрочки, приготвени съгласно метода на Kent и Kubica¹¹ и ресуспендирани в 67 mM фосфат/H₂O буфер), могат да бъдат тествани с помощта на Xpert MTB/RIF Ultra теста. След повторно суспендиране запазете поне 0,5 ml от ресуспендираната утайка за Xpert MTB/RIF Ultra теста. За всички обеми по-малки от 0,7 mL изпълнете стъпките 1–6. Тези стъпки изискват 3 части реагент за проба (SR) към 1 част утайка, за да се генерира подходящ обем (~2 mL) за оптимално изпълнение на анализа.

Ако обемът на пробата е равен или по-голям от 0,7 mL, може да се получи адекватен обем за изпитване чрез добавяне на 2 части SR към 1 част утайка. В този пример 1,4 mL SR ще бъдат добавени към 0,7 mL утайка. Тези обеми се мащабират в съотношение 2 части SR към 1 част утайка.

1. Доведете касетата до стайна температура. Етикетирайте всяка Xpert MTB/RIF Ultra тестова касета с ID на пробата. Вижте Фигура 1.

Забележка Напишете отстрани на касетата или залепете идентификационен етикет. Не поставяйте етикета върху капака на касетата или върху съществуващия 2D баркод на касетата.

2. Разбъркайте утайката чрез завихряне или използвайте пипета, за да аспирирате и изхвърлите материала достатъчно пъти, за да сте сигурни, че всички организми са в суспензията.
3. Прехвърлете 0,5 mL от общата ресуспендирана пелета в конична епруветка с винтова капачка за Хpert MTB/RIF Ultra теста, като използвате трансферна пипета.

Забележка

Да се съхраняват повторно суспендираните утайки при 2 до 8°C, ако не бъдат обработени веднага. Не провеждайте Хpert MTB/RIF Ultra теста върху ресуспендирана утайка, която е била в хладилник за > 7 дни.

4. Прехвърлете 1,5 mL Хpert MTB/RIF Ultra реагент за проба (SR) към 0,5 mL ресуспендирана утайка с помощта на трансферна пипета. Затегнете здраво капачката.
5. Разклатете енергично 10 до 20 пъти или разбъркайте на вортекс поне 10 секунди.

Забележка

Едно движение напред-назад е едно разклащане.

6. Инкубирайте за 10 минути при стайна температура и след това разклатете енергично пробата 10 до 20 пъти или разбъркайте на вортекс за поне 10 секунди.
7. Инкубирайте пробата на стайна температура за допълнително 5 минути.

10.2 Процедура за необработена хрочка

Изискване за обем: Необходим е ≥ 1 mL необработена хрочка.

1. Доведете касетата до стайна температура. Етикетирайте всяка Хpert MTB/RIF Ultra тестова касета с ID на пробата. Вижте Фигура 1.

Забележка

Напишете отстрани на касетата или залепете идентификационен етикет. Не поставяйте етикета върху капака на касетата или върху съществуващия 2D баркод на касетата.



Фигура 1. Писане върху патрона с перманентна писалка за маркиране

2. След получаване на пробата в непропусклив контейнер за събиране на хрочки, внимателно отворете капака на контейнера за събиране на хрочки и прегледайте съдържанието, за да сте сигурни, че няма частици храна или други твърди частици.

Забележка

Отхвърляйте проби с видими частици храна или други твърди частици.



Фигура 2. Отваряне на контейнера за проби

3. Изсипете приблизително 2 пъти обема на SR в хрчката (разреждане 2:1, SR: хрчка).

Забележка Изхвърлете остатъците SR и бутилката в контейнер за химически отпадъци.



Фигура 3. Пример за разреждане 2:1 (8 mL SR:4 mL хрчка)



Фигура 4. Пример за разреждане 2:1 (2 mL SR:1 mL хрчка)

4. Сменете и закрепете капака. Разклатете енергично 10 до 20 пъти или разбъркайте на вортекс поне 10 секунди.

Забележка Едно движение напред-назад е едно разклащане.

5. Инкубирайте пробата за 10 минути на стайна температура.
6. Разклатете енергично пробата 10 до 20 пъти или разбъркайте на вортекс поне 10 секунди. Инкубирайте пробата на стайна температура за допълнително 5 минути.

Забележка Уверете се, че пробата е втечнена напълно. Ако пробата не е втечнена, повторете тази стъпка.

10.3 Подготовка на касетата

Когато използвате GeneXpert Dx System или GeneXpert Edge System, започнете теста в рамките на 4 часа от добавяне на пробата в касетата. След като пробата се добави към касетата, касетата трябва да остане на стайна температура преди започване на теста в рамките на четири часа. Ако използвате GeneXpert Infinity System, уверете се, че започвате теста и поставяте касетата на конвейера в рамките на 30 минути от добавянето на пробата, третирана с реагента за проби в касетата. Оставашият срок на годност се проследява от софтуера Xpertise, така че тестовете се извършват преди изтичане на 4-часовия срок в апарата.

Забележка

1. Отворете капака на касетата и след това отворете контейнера за проби.
2. Като използвате предоставената трансферна пипета, аспирирайте втечнената проба точно над линията на пипетата. Вижте Фигура 5. Не обработвайте допълнително пробата, ако няма достатъчен обем.



Фигура 5. Аспириране до линията на пипетата

3. Прехвърлете пробата в контейнера за проби на касетата Xpert MTB/RIF Ultra. Разпределете пробата бавно, за да сведете до минимум риска от образуване на аерозол. Вижте Фигура 6.



Фигура 6. Разпределяне на обеззаразена втечнена проба в контейнера за проби на касетата

4. Затворете капака на касетата плътно. Останалата втечнена проба може да се съхранява до 4 часа при 2 до 8 °C, в случай че е необходимо повторно изследване.

11 Провеждане на теста

- За GeneXpert Dx System, вижте Раздел 11.1.
- За GeneXpert Edge System, вижте Раздел 11.2.
- За GeneXpert Infinity System, вижте Раздел 11.3.

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 Започване на теста

Преди започване на теста се уверете, че:

- Важно**
- Системата работи с правилната софтуерна версия на GeneXpert Dx, показана в раздел „Необходими, но недоставени материали“.
 - В софтуера е импортиран правилният файл за дефиниране на анализа (ADF).

В този раздел са описани основните стъпки за провеждане на теста. За подробни инструкции, вижте *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Забележка Стъпките, които следвате, могат да бъдат различни, ако системният администратор е променил работния поток по подразбиране на системата.

1. Включете GeneXpert Dx System, след което включете компютъра и влезте. Софтуерът GeneXpert ще стартира автоматично. Ако не стартира, щракнете два пъти върху иконата за пряк достъп до софтуера GeneXpert Dx на работния плот на Windows®.
2. Влезте, като си използвате потребителското име и паролата.
3. В прозореца **GeneXpert System**, натиснете **Създаване на Тест**. Показва се прозореца **Създаване на Тест**. Показва се диалоговото каре **Сканирай баркод идентификатора на пациента (Scan Patient ID barcode)**.
4. Сканирайте или въведете идентификатора на пациента (Patient ID). Ако въвеждате идентификатора на пациента (Patient ID), уверете се, че е въведен точно. Идентификаторът на пациента (Patient ID) е свързан с резултатите от теста и се показва в прозореца **Разглеждане на резултати (View Results)** и във всички отчети. Показва се диалогово каре **Сканирай баркод идентификатора на пробата (Scan Sample ID barcode)**.
5. Сканирайте или въведете идентификатора на пробата (Sample ID). Ако въвеждате идентификатора на пробата (Sample ID), уверете се, че е въведен точно. Идентификаторът на пробата (Sample ID) е свързан с резултатите от теста и се показва в прозореца **Разглеждане на резултати (View Results)** и във всички отчети. Показва се диалогово каре **Сканирай баркода на касетата (Scan Cartridge barcode)**.
6. Сканирайте баркода върху касетата. Като използва информацията от баркода, софтуерът автоматично попълва каретата за следните полета: Изберете анализ (Select Assay), Идентификатор на партидата реагенти (Reagent Lot ID), Сериен номер на касетата (Cartridge SN) и Срок на годност (Expiration Date).

Забележка Ако баркодът върху касетата не се сканира, то тогава повторете теста с нова касета. Ако сте сканирали баркода на касетата в софтуера и файлът за дефиниране на анализа не е наличен, се показва екран, показващ, че файлът за дефиниране на анализа не е зареден в системата. Ако се покаже този екран, свържете се с отдела за техническа поддръжка на Cepheid.

7. Натиснете **Начало на Теста**. В диалоговото каре, което се показва, въведете паролата си, ако се изисква.
8. Отворете вратата на модула на инструмента с мигащата зелена светлина и заредете касетата.
9. Затворете вратата. Тестът стартира и зелената светлина престава да мига. Когато тестът приключи, светлината изгасва.
10. Изчакайте докато системата освободи блокировката на вратата преди да отворите вратата на модула, след това извадете касетата.
11. Изхвърлете използваните касети в съответния контейнер за отпадъци от проби съгласно стандартните практики във Вашата институция.

11.1.2 Разглеждане и отпечатване на резултати

Този раздел посочва основните стъпки за разглеждане и отпечатване на резултати. За по-подробни инструкции как да прегледате и отпечатате резултатите вижте *Ръководството за оператора на системата GeneXpert DX*.

1. Щракнете върху иконата **Разглеждане на резултати (View Results)**, за да разгледате резултатите.
2. След приключване на теста, щракнете върху бутона **Отчет (Report)** в прозореца **Разглеждане на резултати (View Results)**, за да разгледате и/или генерирате отчет като PDF файл.

11.2 GeneXpert Edge System

(Може да не е налично във всички държави)

11.2.1 Започване на нов тест

Допълнителен тест може да бъде започнат след като първият е в ход.

1. Докоснете бутона **НАЧАЛО (HOME)**.
Екранът **Начало (Home)** показва използвания модул като леко сив и с означение, че събирането на данни се изпълнява.
2. Докоснете бутона **ИЗПЪЛНИ НОВ ТЕСТ (RUN NEW TEST)** и продължете с новия тест, като следвате стъпките в Започване на теста.
3. След като вторият тест е в ход, докоснете бутона **НАЧАЛО (HOME)**.
Появява се статуса на двата теста. Когато тестът е завършен, текстът на иконата се променя на **Събирането на данни завършено (Data collection complete)** и се показва отметка върху иконата.
4. Докоснете иконата **Събирането на данни завършено (Data collection complete)**, за да се покаже екранът **Извади касетата (Remove Cartridge)**. Следвайте инструкциите на екрана, за да извадите касетата.

11.2.2 Разглеждане и отпечатване на резултати

Този раздел посочва основните стъпки за разглеждане и отпечатване на резултати. За по-подробни инструкции как да прегледате и отпечатате резултатите вижте *GeneXpert Edge System User's Guide*.

Забележка

Ако отчитате резултати с използване на LIS, потвърдете, че резултатите в LIS съответстват на резултатите в системата за полето с идентификатора на пациента; ако резултатите не са еднакви, отчетете само резултатите в системата.

1. Докоснете бутона **ПРЕГЛЕДАЙ ПРЕДИШНИ ТЕСТОВЕ (VIEW PREVIOUS TESTS)** на екрана **Начало (Home)**.
2. От екрана **Избери тест (Select Test)** изберете теста, като докоснете името на теста или като използвате стрелките, за да изберете теста.

11.3 GeneXpert Infinity System

11.3.1 Започване на теста

Преди започване на теста се уверете, че:

- Важно**
- Системата работи с правилната софтуерна версия на Xpertise, показана в раздел „Необходими, но недоставени материали“.
 - В софтуера е импортиран правилният файл за дефиниране на анализа (ADF).

В този раздел са описани основните стъпки за провеждане на теста. За подробни инструкции, вижте *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Забележка

Стъпките, които следват, могат да бъдат различни, ако системният администратор е променил работния поток по подразбиране на системата.

1. Включете инструмента. Софтуерът Xpertise ще стартира автоматично. Ако не стартира, щракнете два пъти върху иконата за пряк достъп до софтуера Xpertise на работния плот на Windows®.

2. Влезте в компютъра, след което влезте в софтуера GeneXpert Xpertise, като използвате вашето потребителско име и парола.
3. В работното пространство **Xpertise Software Home**, натиснете **Поръчки(Orders)** и в работното пространство **Поръчки(Orders)**, натиснете **Поръчка на Тест(Order Test)**.
Дисплея на работното пространство **Поръчка на Тест (Order Test) - Идентификатор на Пациента (Patient ID)**.
4. Сканирайте или въведете идентификатора на пациента (Patient ID). Ако въведете идентификатора на пациента (Patient ID), уверете се, че е въведен точно.
Идентификаторът на пациента (Patient ID) е свързан с резултатите от теста и се показва в прозореца **Разглеждане на резултати (View Results)** и във всички отчети.
5. Въведете всяка допълнителна информация, изисквана от вашата институция, и щракнете върху бутона **ПРОДЪЛЖИ (CONTINUE)**.
Дисплея на работното пространство **Поръчка на Тест - ID на проба (Order Test - Sample ID)**.
6. Сканирайте или въведете идентификатора на пробата (Sample ID). Ако въведете идентификатора на пробата (Sample ID), уверете се, че е въведен точно.
Идентификаторът на пробата (Sample ID) е свързан с резултатите от теста и се показва в прозореца **Разглеждане на резултати (View Results)** и във всички отчети.
7. Щракнете върху бутона **ПРОДЪЛЖИ (CONTINUE)**.
Дисплея на работното пространство **Поръчка на Тест - анализ (Order Test - Assay)**.
8. Сканирайте баркода върху касетата. Като използва информацията от баркода, софтуерът автоматично попълва каретата за следните полета: Изберете анализ (Select Assay), Идентификатор на партидата реагенти (Reagent Lot ID), Сериен номер на касетата (Cartridge SN) и Срок на годност (Expiration Date).

Забележка

Ако баркодът върху касетата не се сканира, то тогава повторете теста с нова касета. Ако сте сканирали баркода на касетата в софтуера и файлът за дефиниране на анализа не е наличен, се показва екран, показващ, че файлът за дефиниране на анализа не е зареден в системата. Ако се покаже този екран, свържете се с отдела за техническа поддръжка на Serheid.

След сканиране на касетата се показва работното пространство **Поръчка на Тест (Order Test) - Информация за Теста (Test Information)**.

9. Проверете дали информацията е правилна и натиснете **Предавам (Submit)**. В диалоговото каре, което се показва, въведете паролата си, ако се изисква.
10. Поставете касетата върху конвейерната лента.
Касетата се зарежда автоматично, тестът се провежда и използваната касета се поставя в контейнера за отпадъци.

11.3.2 Разглеждане и отпечатване на резултати

Този раздел посочва основните стъпки за разглеждане и отпечатване на резултати. За по-подробни инструкции как да прегледате и отпечатате резултатите вижте *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. В работното пространство **Xpertise Software Home**, натиснете на иконата **РЕЗУЛТАТИ (RESULTS)**. Менюто на Резултати се показва.
2. В менюто за Резултати изберете бутона **ВИЖТЕ РЕЗУЛТАТИТЕ (VIEW RESULTS)**. Дисплея на работното пространство **Вижете Резултатите (View Results)** показва резултатите от теста.
3. Натиснете бутона **ОТЧЕТ (REPORT)**, за да видите и/или генерирате PDF файл с отчета.

12 Качествен контрол

Всеки тест включва Контрола за обработка на пробата (Sample Processing Control, SPC) и Контрола за проверка на сондите (Probe Check Control, PCC).

Контрола за обработка на пробата (SPC)

Гарантира, че пробата е обработена правилно. SPC съдържа неинфекциозни спори под формата на суха маса, която е включена във всяка касета, за да се провери правилната обработка на МТВ. SPC потвърждава, че е настъпила лиза на МТВ, ако организмите са налице, и потвърждава, че обработката на спесимена е адекватна. Освен това, тази контрола открива свързаното с пробите инхибиране на анализа на PCR в реално време.

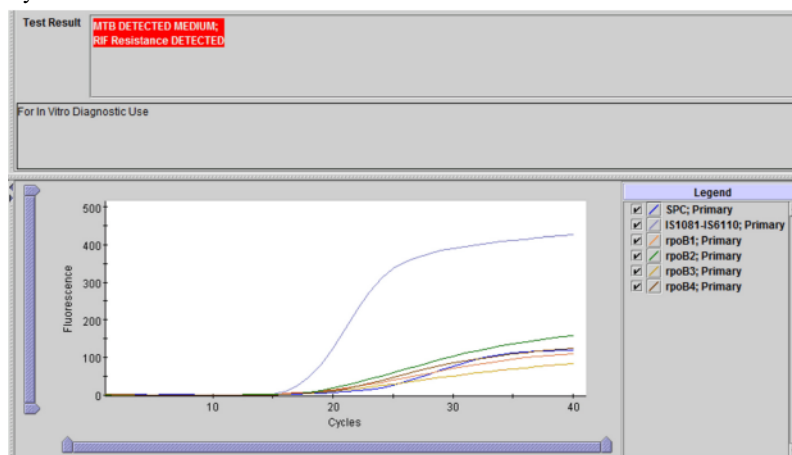
SPC трябва да е положителна при отрицателна проба и може да е отрицателна или положителна при положителна проба. SPC се счита за успешна, ако отговаря на валидираните критерии за приемане. Резултатът на теста ще бъде „невалиден“, ако SPC не се открие в отрицателна проба.

Контрола за проверка на сондите (PCC)

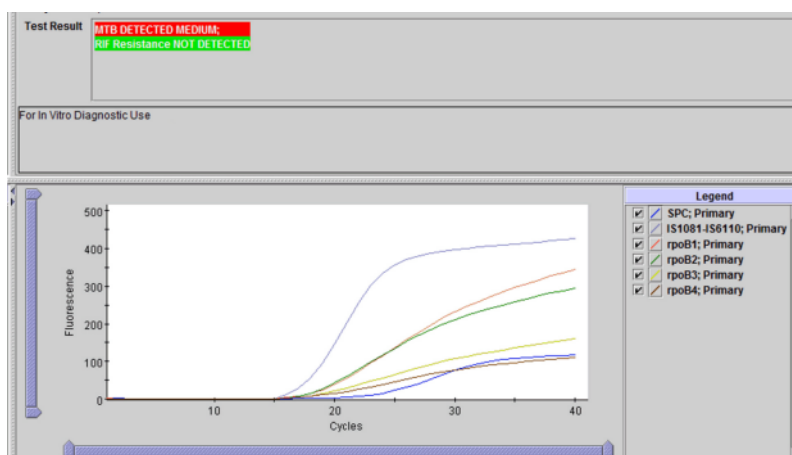
Преди началото на PCR реакцията Xpert MTB/RIF Ultra теста измерва флуоресцентния сигнал от сондите, за да се проследи рехидратацията на микросферата, напълването на епруветката за реакция, целостта на сондата и стабилността на багрилото. PCC се счита за успешен, ако отговаря на определените критерии за приемане.

13 Интерпретация на резултатите

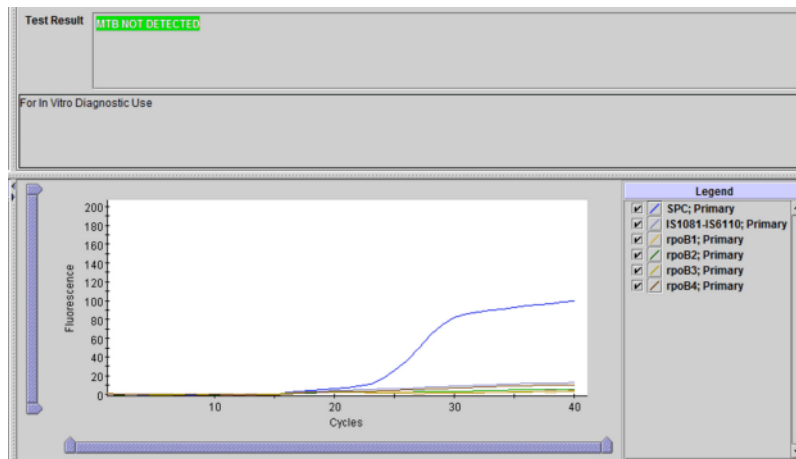
Инструменталната система GeneXpert генерира резултатите от измерените флуоресцентни сигнали и вградените алгоритми за изчисление. Резултатите може да се видят в прозореца **Преглед на резултати**. Вижте Фигура 7, Фигура 8, Фигура 9, Фигура 10, Фигура 11, и Фигура 12 за конкретни примери, и вижте Таблица 3 за списък с всички възможни резултати.



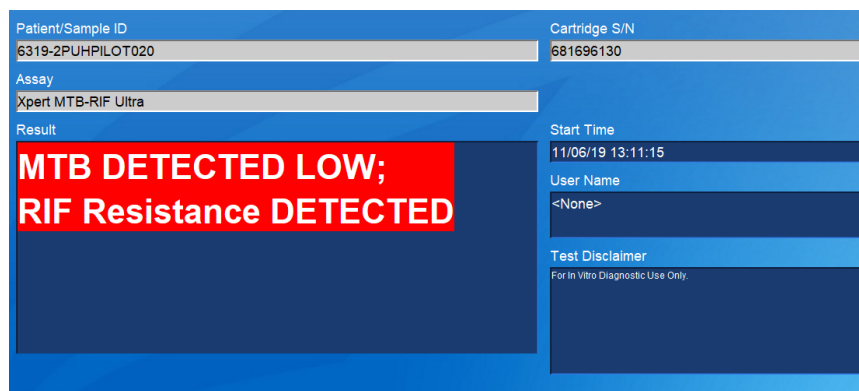
Фигура 7. МТВ ОТКРИТА СРЕДА; RIF Устойчивост ОТКРИТА
(Подробен потребителски изглед на GeneXpert Dx)



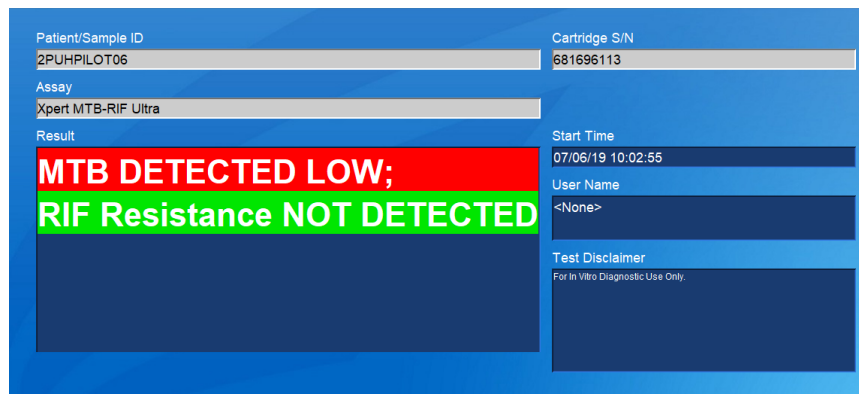
Фигура 8. МТВ ОТКРИТА СРЕДА; RIF Устойчивост НЕ Е ОТКРИТА
(Подробен потребителски изглед на GeneXpert Dx)



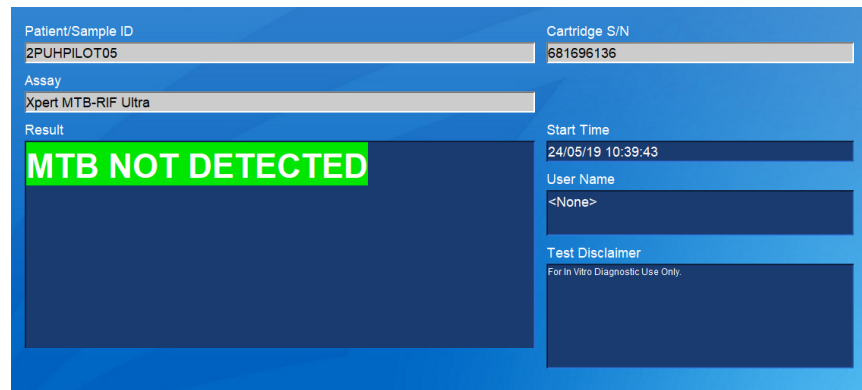
Фигура 9. МТВ НЕ Е ОТКРИТА (Подобен потребителски изглед на GeneXpert Dx)



Фигура 10. МТВ ОТКРИТА В МАЛКИ КОЛИЧЕСТВА; RIF Устойчивост ОТКРИТА (GeneXpert Edge)



Фигура 11. МТВ ОТКРИТА В МАЛКИ КОЛИЧЕСТВА; RIF Устойчивост НЕ Е ОТКРИТА (GeneXpert Edge)



Фигура 12. МТВ НЕ Е ОТКРИТА (GeneXpert Edge)

Таблица 2. Xpert MTB/RIF Ultra Резултати от тестове и интерпретация

Резултат	Интерпретация
<p>МТВ ОТКРИТА В ГОЛЕМИ КОЛИЧЕСТВА; RIF Устойчивост ОТКРИТА</p>	<p>МТВ целта присъства в пробата:</p> <ul style="list-style-type: none"> Открита е мутация в целевата последователност на <i>rpoB</i> гена. SPC: Неприложимо (NA). Не е необходим SPC сигнал, тъй като МТВ усилването може да се конкурира с този контрол. Проверка на сондите: УСПЕШЕН (PASS). Всички резултати за проверка на сондите са успешни.
<p>МТВ ОТКРИТА В СРЕДНИ КОЛИЧЕСТВА; RIF Устойчивост ОТКРИТА</p>	
<p>МТВ ОТКРИТА В МАЛКИ КОЛИЧЕСТВА; RIF Устойчивост ОТКРИТА</p>	
<p>МТВ ОТКРИТА В МНОГО МАЛКИ КОЛИЧЕСТВА; RIF Устойчивост ОТКРИТА</p>	
<p>МТВ ОТКРИТА В ГОЛЕМИ КОЛИЧЕСТВА; RIF Устойчивост НЕ Е ОТКРИТА</p>	<p>МТВ целта присъства в пробата:</p> <ul style="list-style-type: none"> Не е открита мутация в целевата последователност на <i>rpoB</i> гена. SPC: Неприложимо (NA). Не е необходим SPC сигнал, тъй като МТВ усилването може да се конкурира с този контрол. Проверка на сондите: УСПЕШЕН (PASS). Всички резултати за проверка на сондите са успешни.
<p>МТВ ОТКРИТА В СРЕДНИ КОЛИЧЕСТВА; RIF Устойчивост НЕ Е ОТКРИТА</p>	
<p>МТВ ОТКРИТА В МАЛКИ КОЛИЧЕСТВА; RIF Устойчивост НЕ Е ОТКРИТА</p>	
<p>МТВ ОТКРИТА В МНОГО МАЛКИ КОЛИЧЕСТВА; RIF Устойчивост НЕ Е ОТКРИТА</p>	

Резултат	Интерпретация
MTB ОТКРИТА В ГОЛЕМИ КОЛИЧЕСТВА; RIF Устойчивост НЕУСТАНОВЕНА	<p>MTB целта присъства в пробата:</p> <ul style="list-style-type: none"> Устойчивостта на RIF не може да бъде определена поради невалидни пикове на топене. SPC: Неприложимо (NA). Не е необходим SPC сигнал, тъй като MTB усилването може да се конкурира с този контрол. Проверка на сондите: УСПЕШЕН (PASS). Всички резултати за проверка на сондите са успешни.
MTB ОТКРИТА В СРЕДНИ КОЛИЧЕСТВА; RIF Устойчивост НЕУСТАНОВЕНА	
MTB ОТКРИТА В МАЛКИ КОЛИЧЕСТВА; RIF Устойчивост НЕУСТАНОВЕНА	
MTB ОТКРИТА В МНОГО МАЛКИ КОЛИЧЕСТВА; RIF Устойчивост НЕУСТАНОВЕНА	
MTB Следа ОТКРИТА; RIF Устойчивост НЕУСТАНОВЕНА	<p>MTB целта присъства в пробата:</p> <ul style="list-style-type: none"> Устойчивостта на RIF не може да бъде установена, поради недостатъчно откриване на сигнал. SPC: Неприложимо (NA). Не е необходим SPC сигнал, тъй като MTB усилването може да се конкурира с този контрол. Проверка на сондите: УСПЕШЕН (PASS). Всички резултати за проверка на сондите са успешни.
НЕ Е ОТКРИТ MTB (MTB NOT DETECTED)	<p>MTB целта не е открита в пробата:</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: УСПЕШЕН (PASS). SPC отговаря на критериите за приемане. Проверка на сондите: УСПЕШЕН (PASS). Всички резултати за проверка на сондите са успешни.
НЕВАЛИДЕН (INVALID)	<p>Не може да се определи наличие или отсъствие на MTB. SPC не отговаря на критериите за приемливост, пробата не е обработена правилно или PCR е инхибирана. Повторете теста. Вижте раздела Процедура за повторен тест на този документ.</p> <ul style="list-style-type: none"> MTB НЕВАЛИДЕН: Не може да се определи наличие или отсъствие на ДНК на MTB. SPC: НЕУСПЕШЕН (FAIL). Целевият резултат за MTB е отрицателен и SPC Ct не е във валидния диапазон. Проверка на сондите: УСПЕШЕН (PASS). Всички резултати за проверка на сондите са успешни.
ГРЕШКА (ERROR)	<p>Не може да се определи наличие или отсъствие на MTB. Повторете теста. Вижте раздела Процедура за повторен тест на този документ.</p> <ul style="list-style-type: none"> MTB: БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) SPC: БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) Проверка на сондите: НЕУСПЕШЕН (FAIL). Всички или един от резултатите за проверка на сондите са неуспешни.
Забележка	<p>Ако проверката на сондите е успешна, грешката е причинена от неизправност на системен компонент.</p>

Резултат	Интерпретация
БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)	<p>Не може да се определи наличие или отсъствие на МТВ. Повторете теста. Вижте раздела Процедура за повторен тест на този документ. БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) показва, че са събрани недостатъчно данни. Например, операторът е спрял теста, докато все още се е извършвал.</p> <ul style="list-style-type: none"> • МТВ: БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) • SPC: БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) • Проверка на сондите: Неприложимо (not applicable, NA)

Таблица 3. Xpert MTB/RIF Ultra: Всички възможните резултати

ТВ Резултати	RIF Резултати
МТВ ОТКРИТ В ГОЛЕМИ КОЛИЧЕСТВА	RIF Устойчивост ОТКРИТА
МТВ ОТКРИТ В ГОЛЕМИ КОЛИЧЕСТВА	RIF Устойчивост НЕ Е ОТКРИТА
МТВ ОТКРИТ В ГОЛЕМИ КОЛИЧЕСТВА	RIF Устойчивост СРЕДНА
МТВ ОТКРИТА В СРЕДНИ КОЛИЧЕСТВА	RIF Устойчивост ОТКРИТА
МТВ ОТКРИТА В СРЕДНИ КОЛИЧЕСТВА	RIF Устойчивост НЕ Е ОТКРИТА
МТВ ОТКРИТА В СРЕДНИ КОЛИЧЕСТВА	RIF Устойчивост СРЕДНА
МТВ ОТКРИТА В МАЛКИ КОЛИЧЕСТВА	RIF Устойчивост ОТКРИТА
МТВ ОТКРИТА В МАЛКИ КОЛИЧЕСТВА	RIF Устойчивост НЕ Е ОТКРИТА
МТВ ОТКРИТА В МАЛКИ КОЛИЧЕСТВА	RIF Устойчивост СРЕДНА
МТВ ОТКРИТА В МНОГО МАЛКИ КОЛИЧЕСТВА	RIF Устойчивост ОТКРИТА
МТВ ОТКРИТА В МНОГО МАЛКИ КОЛИЧЕСТВА	RIF Устойчивост НЕ Е ОТКРИТА
МТВ ОТКРИТА В МНОГО МАЛКИ КОЛИЧЕСТВА	RIF Устойчивост СРЕДНА
МТВ Проследяване ^a ОТКРИТА	RIF Устойчивост СРЕДНА
НЕ Е ОТКРИТ МТВ (MTB NOT DETECTED)	
НЕВАЛИДЕН (INVALID)	
ГРЕШКА (ERROR)	
БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)	

^a Повикването за резултата от проследяване означава, че са открити ниски нива на МТВ, но не е открит резултат, устойчив на RIF. Това се дължи на повишена чувствителност на откриването на туберкулоза, използвайки мишени с множество копия IS6110 и IS1081, за разлика от откриването на резистентност към RIF, използвайки groV гена с едно копие. Следователно резистентен или податлив на RIF резултат не може да бъде определен в проследяваната проба. Проследяваната проба е винаги **RIF Устойчивост НЕОПРЕДЕЛЕНА**.

13.1 Причини за повтаряне на анализа

Повторете теста с нова касета, ако се получи един от следните резултати от теста.

- НЕВАЛИДЕН (**INVALID**) резултат показва, че SPC е неуспешна. Пробата не е обработена правилно или PCR е спряна.
- Резултат **ГРЕШКА (ERROR)** показва, че PCC е неуспешна и анализът е прекратен, вероятно поради неправилно напълване на реакционната епруветка, откриване на проблем с целостта на сондите в реагента, защото са надвишени на максималните граници за налягането или модулът GeneXpert дава грешка.
- **БЕЗ РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)** показва, че са събрани недостатъчно данни. Например, операторът е спрял теста, докато все още се е извършвал.

13.2 Процедура за повторен тест

Ако имате остатъчна прясна хрчка или възстановена утайка, винаги използвайте нов SR за обеззаразяване и втечняване на хрчката или утайката, преди да започнете анализа. Вижте Раздел 10 или Процедура за необработена хрчка.

Ако имате достатъчно остатъчна проба, обработена със SR, и сте в рамките на 4 часа от първоначалното добавяне на SR към пробата, можете да използвате остатъчната проба, за да подготвите и обработите нова касета. При повторно тестване винаги използвайте нова касета и стартирайте теста незабавно. Вижте Раздел 10.3.

14 Ограничения

Понеже откриването на МТВ зависи от броя организми, присъстващи в пробата, надеждните резултати зависят от правилното вземане, боравене и съхранение на пробите. Грешни резултати от теста могат да възникнат поради неправилно вземане на проби, боравене или съхранение, техническа грешка, объркване на проби или недостатъчна концентрация на изходния материал. Внимателното придържане към инструкциите за употреба е необходимо за избягване на грешни резултати.

Тези лица с резултати от **МТВ Следа ОТКРИТА** може да изискват допълнителна клинична информация и разглеждане на техния клиничен контекст за решения за лечение на туберкулоза в някои условия.

Положителният резултат от теста не показва непременно присъствие на жизнеспособни организми. Предполага се обаче наличието на резистентност към МТВ и Рифампин.

Мутации или полиморфизми в регионите на свързване на праймера или сондата може да се отразят на откриването на нови или неизвестни резистентни щамове MDR-МТВ или рифампин и да доведат до фалшиво рифампин-чувствителен резултат.

Функционирането на теста Xpert MTB/RIF Ultra не е оценявано при пациенти на възраст под осемнадесет години.

Xpert MTB/RIF Ultra тестът не дава потвърждение за чувствителност към рифампин, тъй като може да съществуват механизми на резистентност към рифампин, различни от тези, открити от това устройство, които могат да бъдат свързани с липса на клиничен отговор към лечението.

Екземпляри, които имат както ДНК на МТВ-комплекс, така и свързани с резистентност към рафимпин мутации на гена *rpoB*, открити от Xpert MTB/RIF Ultra теста, трябва да бъдат разгледани за допълнително изследване за чувствителност към лекарства.

Изпълнението на Xpert MTB/RIF Ultra теста зависи от уменията на оператора и спазването на процедурите за анализ. Грешки в процедурата на анализа могат да предизвикат фалшиво положителни или фалшиво отрицателни резултати. Всички оператори на устройства трябва да имат подходящо обучение за устройствата.

15 Клинично действие

15.1 Дизайн на клиничното изследване

Характеристиките на действието на Xpert MTB/RIF Ultra теста бяха оценени за откриване на ДНК на МТВ-комплекса и за откриване на мутации, свързани с резистентност към RIF, в проби от хрчки по отношение на резултати от култура (твърда и/или течна среда) и съответно тест за лекарствена чувствителност (DST). Това многоцентрово проучване използва проспективни и архивирани директни (сурови) проби от хрчка или концентрирани утайки, събрани от субекти на 18 или повече години. Субектите включват съмнения за белодробна туберкулоза без лечение за туберкулоза или по-малко от 3 дни лечение в рамките на 6 месеца от началото на проучването (заподозрени за туберкулоза), както и пациенти, лекувани преди това от туберкулоза, които са били заподозрени за мулти-лекарствена резистентна туберкулоза (заподозрени за MDR TB). Проучването е проведено в световен мащаб (Беларус, Бразилия, Китай, Грузия, Германия, Индия, Италия, Кения, Перу, Южна Африка, Уганда, Виетнам и Съединените Щати). Чувствителността и специфичността на Xpert MTB/RIF Ultra теста за откриване на МТВ бяха оценени с помощта на данни само от заподозрени с туберкулоза; като се има предвид, че данните от заподозрените за MDR TB бяха комбинирани, за да се оцени ефективността на резистентността към RIF.

Пробите идват от субекти на изследването, 61% мъже (n=1111), 35% жени (n=648); за 4% (n=76) полът е неизвестен. Те са от географски различни региони: 12% (n=217) са от САЩ (Калифорния, Ню Йорк и Флорида) и 88% (n=1618) са от държави извън САЩ (Беларус, Бразилия, Китай, Грузия, Германия, Индия, Италия, Южна Африка, Кения, Перу, Виетнам и Уганда). От 1835 екземпляра, 1228 са проспективно събрани, а 607 са от замразени архивирани банки с образци.

15.2 Xpert MTB/RIF Ultra Представяне на теста срещу МТВ култура

До три проби от хрочки бяха събрани от всеки изследван субект за използване в клиничното изследване. За проспективни проби първата проба от хрочка беше изследвана с Xpert MTB/RIF Ultra теста, а вторите две проби бяха използвани за култура на туберкулоза. За архивирани екземпляри, резултатите от културата бяха достъпни от стандартния метод на грижа и Xpert MTB/RIF Ultra тестът беше извършен с помощта на първия образец с достатъчен обем. Ако резултатът от анализа не е определен (**ГРЕШКА, НЕВАЛИДЕН** или **БЕЗ РЕЗУЛТАТ**), пробата е повторно тествана, ако има достатъчен обем. Като цяло, 1,0% от тестваните проби от отговарящи на условията субекти (19/1854; 95% CI: 0,7, 1,6) не са били детерминирани. Статусът на цитонамазка с киселинно устойчиви бацили (AFB) за субект се определя чрез флуоресцентно оцветяване на Auramine-O (АО) или Ziehl-Neelsen (ZN) намазка от пробата с съответния резултат от Xpert MTB/RIF Ultra теста. Състоянието на МТВ културата за всички субекти беше определено въз основа на резултата от МТВ културата на всички проби, събрани в рамките на седемдневен период за този субект.

Ефективността на Xpert MTB/RIF Ultra теста за откриване на МТВ по отношение на културата на МТВ, стратифицирана по статус на AFB намазка, е показана в таблицата по-долу. Чувствителността при проби с положителни и отрицателни цитонамазки е 99,5% (426/428), 95% ДИ: 98,3, 99,9 и 73,3% (200/273), 95% ДИ: 67,7, 78,2, съответно. Общата специфичност на Xpert MTB/RIF Ultra теста, независимо от AFB цитонамазката е 95,5% (1222/1280), 95% ДИ: 94,2, 96,5. Вижте таблиците по-долу.

Таблица 4. Xpert MTB/RIF Ultra Представяне на теста срещу МТВ култура

		Намазка/Култура				Общо
		Положителен			Отрицателен	
		AFB Намазка +	AFB Намазка -	Цялостна Култура +	Цялостна Култура -	
Xpert MTB/ RIF Ultra	МТВ ОТКРИТ	426	200	630 ^a	58	688
	НЕ Е ОТКРИТ МТВ (MTB NOT DETECTED)	2	73	75	1222	1297
	Общо	428	273	705	1280	1985
<p>Ефективност при положителна цитонамазка: Чувствителност: 99,5% (426/428), 95% ди: 98,3, 99,9</p> <p>Ефективност при отрицателна цитонамазка: Чувствителност: 73,3% (200/273), 95% ДИ: 67,7, 78,2</p> <p>Цялостно Изпълнение: Чувствителност: 89,4% (630/705), 95% ДИ: 86,9, 91,4</p> <p>Специфичност: 95,5% (1222/1280), 95% ДИ: 94,2, 96,5</p>						

^a Резултатите от цитонамазката не бяха налични за 4 проби с положителна култура.

Ефективността на Xpert MTB/RIF Ultra теста за откриване на МТВ по отношение на културата на МТВ, стратифицирана по сайтове извън САЩ срещу в САЩ, е показана в таблицата по-долу. Сред 1985 екземпляра има 1768 екземпляра от места извън САЩ и 217 от обекти в САЩ.

Таблица 5. Хpert MTB/RIF Ultra Тест срещу MTB култура от сайтове извън САЩ срещу в САЩ

	Извън САЩ		САЩ	
	N	Процент 95% ДИ)	N	Процент 95% ДИ)
Чувствителност на Цитонамазка Пол.	380/382	99,5% (98,1, 99,9)	46/46	100,0% (92,3, 100)
Чувствителност на Цитонамазка Отр.	180/245	73,5% (67,6, 78,6)	20/28	71,4% (52,9, 84,7)
Цялостна Чувствителност	564/631 ^a	89,4% (86,7, 91,6)	66/74	89,2% (80,1, 94,4)
Цялостна Специфичност	1080/1137	95,0% (93,6, 96,1)	142/143	99,3% (96,1, 99,9)

^a Резултатите от цитонамазката не бяха налични за 4 проби с положителна култура.

15.3 Хpert MTB/RIF Ultra Ефективност на теста спрямо култура по тип цитонамазка

Ефективността на Хpert MTB/RIF Ultra теста за откриване на MTB беше определена спрямо MTB култура в проби с AFB намазка, извършена от АО и ZN. Резултатите са показани в таблицата по-долу. Сред 1985 проби имаше 1810 проби с АО намазки и 175 с ZN намазки.

Таблица 6. Ефективност на Хpert MTB/RIF Ultra теста спрямо MTB култура чрез методи на оцветяване с Auramine O (АО) и Ziehl-Neelsen (ZN)

	Auramine O Метод		Ziehl-Neelsen Метод	
	N	Процент (95% ДИ)	N	Процент (95% ДИ)
Чувствителност на Цитонамазка Пол.	386/388	99,5% (98,1, 99,9)	40/40	100% (91,2, 100)
Чувствителност на Цитонамазка Отр.	153/219	69,9% (63,5, 75,6)	47/54	87,0% (75,6, 93,6)
Цялостна Чувствителност	543/611 ^a	88,9% (86,1, 91,1)	87/94	92,6% (85,4, 96,3)
Цялостна Специфичност	1145/1199	95,5% (94,2, 96,5)	77/81	95,1% (88,0, 98,1)

^a Резултатите от цитонамазката не бяха налични за 4 проби с положителна култура.

15.4 Хpert MTB/RIF Ultra Ефективност на теста спрямо култура по тип проба

Ефективността на Хpert MTB/RIF Ultra теста за откриване на MTB беше определена спрямо MTB култура в необработена хрчка и проби от концентриран седимент от хрчка. Резултатите са показани в таблицата по-долу. Сред 1985 проби имаше 1543 необработени проби от хрчки и 442 проби от концентрирана утайка от хрчки.

Таблица 7. Хpert MTB/RIF Ultra Теста спрямо MTB културата по тип проба

	Директна Хрчка		Утайка от хрчка	
	N	% (95% ДИ)	N	% (95% ДИ)
Чувствителност на Цитонамазка Пол.	323/324	99,7% (98,3, 99,9)	103/104	99,0% (94,8, 99,8)
Чувствителност на Цитонамазка Отр.	168/229	73,4% (67,3, 78,7)	32/44	72,7% (58,2, 83,7)
Цялостна Чувствителност	495/557 ^a	88,9% (86,0, 91,2)	135/148	91,2% (85,6, 94,8)
Цялостна Специфичност	937/986	95,0% (93,5, 96,2)	285/294	96,9% (94,3, 98,4)

^a Резултатите от цитонамазката не бяха налични за 4 проби с положителна култура.

15.5 Xpert MTB/RIF Ultra Ефективност на теста срещу Тестване за чувствителност към лекарства за RIF

MTB положителните културни изолати бяха тествани за лекарствена чувствителност (DST) към рифампин, като се използва методът на пропорцията на агар с Middlebrook или Lowenstein-Jensen среда, Thermo Scientific Sensititre™ Mycobacterium tuberculosis MIC Plate или BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE анализ. Ефективността на Xpert MTB/RIF Ultra теста за откриване на мутации, свързани с резистентност към RIF, се определя спрямо резултатите от DST на изолатите от MTB културата.

Резултатите за откриване на мутации, свързани с резистентност към RIF, се отчитат от Xpert MTB/RIF Ultra теста само когато *rpoB* генната последователност на MTB-комплекс е открита от устройството. Ефективността на чувствителността/резистентността към RIF е отчетена в таблицата по-долу. Проби с ненаправена DST, **MTB НЕ Е ОТКРИТА** и **MTB ОТКРИТА; RIF Устойчивост НЕОПРЕДЕЛЕНА** бяха изключени от анализа. Шестдесет и три (63) от 67 проби с RIF неопределени резултати са **MTB Следа ОТКРИТА; RIF Устойчивост НЕОПРЕДЕЛЕНА**.

Таблица 8. Xpert MTB/RIF Ultra Тествайте ефективността срещу DST

Тест за чувствителност към лекарства				
		RIF Устойчив	RIF Податлив	Общо
Xpert MTB/ RIF Ultra	MTB ОТКРИТА; RIF Устойчивост ОТКРИТА	128	12 ^a	140
	MTB ОТКРИТА; RIF Устойчивост НЕ Е ОТКРИТА	5 ^b	314	319
	Общо	133	326	459
		Чувствителност: 96.2% (128/133), 95% ДИ: 91,5, 98,4 Специфичност: 96.3% (314/326), 95% ДИ: 93,7, 97,9		

^a Несъответстващи резултати от секвенирането: 11 от 12 са устойчиви на RIF, 1 от 12 не е наличен.

^b Несъответстващи резултати от секвенирането: 4 от 5 са податливи на RIF, 1 от 5 не е наличен.

15.6 Xpert MTB/RIF Ultra Ефективност на теста спрямо теста Xpert MTB/RIF

Хиляда петстотин деветдесет и четири (1594) проби бяха тествани както чрез Xpert MTB/RIF Ultra теста, така и чрез Xpert MTB/RIF анализ. Общото процентно съгласие между анализите е 96,5% [(1538/1594) 95% ДИ: 95,5, 97,3]. Положителният процент на съгласие и отрицателният процент на съгласие са съответно 99,2% [(491/495) 95% ДИ: 97,9, 99,7] и 95,3% [(1047/1099) 95% ДИ: 93,8, 96,4].

15.7 Възпроизводимост

Възпроизводимостта на Xpert MTB/RIF Ultra теста беше оценена на три места, като се използва панел от проби, съставен от чувствителни и резистентни на MTB рифампин щамове. MTB положителните проби бяха приготвени в симулирана матрица на храчки при ниски (~1X LoD) и умерени (2-3X LoD) концентрации. Беше включен и отрицателен панелен член, който се състоеше от симулирана матрица на храчка. Тестван е панел от пет проби в шест различни дена от двама различни оператора два пъти на ден във всеки от трите центъра (240 теста от всяка проба = 2 оператора x 6 дена x 2 репликата x 2 цикъла на ден). В проучването са използвани три партии реагенти на китове за Xpert MTB/RIF Ultra тестове. Процентът съответствие за всеки елемент на панела е представено в от сайта в Таблица 9.

Таблица 9. Обобщение на резултатите за възпроизводимост – Съответствие по център по проучването/инструмент

Проба	Център 1 (GeneXpert Dx)	Център 2 (GeneXpert Dx)	Център 3 (Infinity-90)	% общо съответствие по проба
Отрицателен	98% (47/48)	100% (48/48)	100% (48/48)	99,3%(143/144)
Слабо положителен за MTB, RIF Устойчив	96% (46/48)	96% (46/48)	98% (47/48)	96,5%(139/144)
Умерено положителен за MTB, RIF Устойчив	100% (48/48)	100% (48/48)	100%(48/48)	100% (144/144)
Слабо положителен за MTB, RIF чувствителен	100% (48/48)	100% (48/48)	98% (47/48)	99,3%(143/144)
Умерено положителен за MTB, RIF чувствителен	100% (47/47)	100% (48/48)	100%(48/48)	100% (143/143)

Възпроизводимостта на теста Xpert MTB/RIF Ultra е оценена и по отношение на флуоресцентния сигнал, изразен в стойности на прага на цикъла (Ct) за всеки открит таргет. Средната стойност, стандартното отклонение (SD) и коефициентът на вариация (CV) между центровете, между дните, между операторите и в рамките на теста за всеки елемент на панела са представени в Таблица 10. Цикълът се дефинира като четирите проби на елемент на панела, тествани от оператора в един център в един ден.

16 Аналитични работни характеристики

Таблица 10. Обобщение на данните за възпроизводимост

Проба	N	Среден Ct	Дисперсия												
			Между центровете		Между партидите		Между дните		Между операторите		По време на цикъла/ Анализ		Общо		
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	
Отрицателен	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 Слабо Положителен, RIF Устойчив	ICct	144	20,0	0,00	0,0	0,20	1,1	0,00	0,0	0,40	2,0	0,90	4,6	1,00	5,1
	про1C	141	31,0	0,00	0,0	0,50	1,6	0,00	0,0	0,60	2,0	2,20	7,2	2,40	7,7
	про2C	141	29,8	0,20	0,7	0,40	1,4	0,00	0,0	0,80	2,5	2,10	7,1	2,30	7,7
	про3C	139	33,8	0,20	0,6	0,60	1,9	0,00	0,0	0,70	2,0	2,00	5,9	.20	6,5
	про4C	141	30,4	0,80	2,5	0,50	1,7	0,00	0,0	0,80	2,5	2,50	8,4	2,80	9,2
MTB Средно Положителен, RIF Устойчив	ICct	144	18,4	0,30	1,4	0,00	0,0	0,10	0,5	0,10	0,3	0,70	3,7	0,80	4,1
	про1C	143	28,3	0,40	1,5	0,00	0,0	0,50	1,8	0,00	0,0	1,80	6,4	1,90	6,8
	про2C	144	27,2	0,50	1,8	0,00	0,0	0,50	1,8	0,00	0,0	1,80	6,7	1,90	7,1
	про3C	143	31,1	0,10	0,4	0,00	0,0	0,50	1,6	0,00	0,0	1,70	5,6	1,80	5,8
	про4C	144	27,2	0,80	3,1	0,00	0,0	0,70	2,4	0,00	0,0	2,20	8,0	2,40	8,9
MTB Слабо Положителен, RIF Чувствителен	ICct	143	23,7	0,00	0,0	0,20	0,6	0,40	1,6	0,00	0,0	1,70	7,4	1,80	7,6
	про1C	130	30,2	0,10	0,3	0,00	0,0	0,90	3,0	0,00	0,0	2,60	8,4	2,70	9,0

Проба	N	Среден Ct	Дисперсия												
			Между центровете		Между партидите		Между дните		Между операторите		По време на цикъла/ Анализ		Общо		
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	
	про2С	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
	про3С	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
	про4С	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 Средно Положителен, RIF Чувствителен	ICSt	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
	про1С	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
	про2С	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
	про3С	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
	про4С	140	33,9	0,70	2,0	0,60	1,7	0,00	0,0	0,00	0,0	2,00	5,9	2,20	6,5

16.1 Интерфериращи вещества

Проведено е проучване в матрица на изкуствена хранка, за да се оценят ефектите на потенциалните интерфериращи вещества с теста Xpert MTB/RIF Ultra. Оценени са общо 32 потенциално интерфериращи вещества. Потенциално ендогенните смущаващи вещества може да включват, но не се ограничават до, кръв, гной (бели кръвни клетки), клетки от дихателните пътища, муцин, човешка ДНК и киселина от стомаха. Другите потенциално смущаващи вещества може да включват анестетици, антибиотици, антибактериални лекарства, антитуберкулозни лекарства, антивирусни лекарства, бронходилататори, инхалаторни бронходилататори, жива интраназална ваксина срещу грипен вирус, бактерицидна вода за уста, реагенти за обработка на проби, лекарства за *Pneumocystis jiroveci*, хомеопатични лекарства за облекчаване на алергии, назални кортикостероиди, назални гелове, назални спрейове, орални анестетици, орални отхрачващи средства, неутрализиращи буфери и тютюн. Тези вещества са изброени в Таблица 11 с активните съставки и тестваните концентрации. В това проучване са включени положителни и отрицателни проби. Положителните проби са тествани близо до 3 пъти аналитичната граница на откриване, като са използвани BCG клетки в повторения от 8. Отрицателните проби, състоящи се от веществото, липсващо от MTB щамата, са тествани за всяко вещество в повторения от 8, за да се определи ефектът върху работните характеристики на контролата за обработка на проби (SPC).

Не е наблюдаван инхибиторен ефект за никое от 32-те тествани потенциално интерфериращи вещества (Таблица 11).

Таблица 11. Интерфериращи вещества

Вещество	Описание/активна съставка	Тествана концентрация
Кръв	Кръв (човешка)	5% (v/v)
Бактерицидна вода за уста	Хлорхексидин глюконат (0,12%), 20% разтвор	20% (v/v)
Реактиви за обработка на проби	Цетилпиридиниев хлорид, 1% в 2% NaCl	0,5% (v/v) в 1% NaCl
Реактиви за обработка на проби	Цетилпиридиниев хлорид, 1% в 2% NALC	0,5% (v/v) в 1% NALC
Реактиви за обработка на проби	Цетилпиридиниев хлорид, 1% в 2% NALC плюс 25 mM цитрат	0,5% (v/v) в 1% NALC плюс 12,5 mM цитрат
Стомашна киселина	Разтвор във вода с pH 3 до 4, неутрализиран с натриев бикарбонат	100% (v/v)
Човешка ДНК/клетки	HELA 229	10 ⁶ клетки/ml
Антимикотик; Антибиотик	Нистатин перорална суспензия, 20%	20% (v/v)

Вещество	Описание/активна съставка	Тествана концентрация
Бели кръвни клетки (човешки)	Матрица WBC/гноя (30% тромбоцитно-левкоцитна фракция; 30% плазма; 40% PBS)	100% (v/v)
Анестетици (ендотрахеална интубация)	Лидокаин HCl 4%	30% (v/v)
Небулизиращи разтвори	NaCl 5% (w/v)	5% (w/v)
Муцин	Муцин 5% (w/v)	5% (w/v)
Антибактериални, системни	Левифлоксацин 25 mg/ml	5 mg/ml (w/v)
Назални кортикостероиди	Флутиказон 500 mcg/спрей	5 µg/ml (w/v)
Инхалаторни бронходилататори	Албутерол сулфат 2,5 mg/3 ml	75 µg/ml (w/v)
Орални анестетици	Ораджел (20% бензокаин)	5% (w/v)
Антивирусни лекарства	Ацикловир, IV 50 mg/ml	50 µg/ml (w/v)
Антибиотик, назална маз	Неоспорин (400 U бацитрацин, 3,5 mg неомисин, 5000 U полимиксин В)	5% (w/v)
Тютюн	Никогел (40% екстракт от тютюн)	0,5% (w/v)
Антитуберкулозни лекарства	Стрептомицин 1 mg/ml	25 µg/ml (w/v)
Антитуберкулозни лекарства	Етамбутол 1 mg/ml	50 µg/ml (w/v)
Антитуберкулозни лекарства	Изониазид 1 mg/ml	50 µg/ml (w/v)
Орални отхрачващи средства	Гуайфенезин (400 mg/таблетка)	5 mg/ml (w/v)
Антитуберкулозни лекарства	Пиразинамид 10 mg/ml	10 µg/ml (w/v)
Гел за нос (хомеопатичен)	Зикам гел	50% (w/v)
Спрей за нос	Фенилефрин 0,5%	1% (w/v)
Антитуберкулозни лекарства	Рифампцин 1 mg/ml	25 µg/ml (w/v)
Лекарство за облекчаване на алергии (хомеопатично)	Масло от чаено дърво (<5% Cineole, >35% терпинен-4-ol.)	0,5% (w/v)
Жива интраназална ваксина срещу грипен вирус	Жива ваксина срещу грипен вирус FluMist	5% (w/v)
Лекарство за <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Пентамидин	300 ng/ml (w/v)
Бронходилататор	Епинефрин (инжекционна форма)	1 mg/ml (w/v)
Антитуберкулозни лекарства	Амоксицилин	25 µg/ml (w/v)

16.2 Аналитична чувствителност (граница на откриване)

Проведени са проучвания за определяне на аналитичната чувствителност или границата на откриване (LoD) на теста Хpert MTB/RIF Ultra при използване на *Mycobacterium tuberculosis* щам H37Rv и *Mycobacterium bovis* BCG (Bacille Calmette-Guerin), разредени в човешка хранка и утайка от човешка хранка. Положителният резултат за MTB се основава на откриването на целите IS1081/IS6110.

Проведени са проучвания и за определяне на аналитичната чувствителност или границата на откриване на теста Xpert MTB/RIF Ultra за откриване на резистентност към RIF при използване на добре характеризирани клинични *Mycobacterium tuberculosis* рифампин-резистентен щам (TDR125), носещ D516V мутация в 81-ва базова двойка в „ядрената“ област на *rpoB* гена, разреден в човешка храчка и утайка от човешка храчка.

LoD е най-ниската отчетена концентрация в CFU/ml, която може възпроизводимо да се разграничи от отрицателни проби с 95% доверителност. Повторения от най-малко 20 за два щамове са оценени при пет до осем концентрации за 3 дни и LoD е определена с помощта на анализ на пробите. Предявените LoD са обобщени в таблицата по-долу.

Таблица 12. Данни от анализа на пробите и предявените LoD в CFU/ml

Видове <i>Mycobacteria</i>	Тип спесимен	Предявена LoD
<i>M. bovis</i> (BCG)	Храчка	30
	Утайка от храчка	21
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	Храчка	12
	Утайка от храчка	25

Таблица 13. Данни от анализа на пробите и предявената LoD за резистентност към RIF в CFU/ml

Видове <i>Mycobacteria</i>	Тип спесимен	Предявена LoD
<i>M. tuberculosis</i> (TDR125)	Храчка	1093
	Утайка от храчка	4000

16.3 Аналитична специфичност (Ексклузивност)

Култури от 30 щамове нетуберкулозни микобактерии (NTM) бяха тествани с теста Xpert MTB/RIF Ultra. Три повторения от всеки изолат бяха добавени в буфер и тествани при концентрация $\geq 10^7$ CFU/ml. Вижте Таблица 14.

Таблица 14. NTM щамове, тествани за специфичност

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

При условията на изследването, всички NTM изолати са докладвани като **МТВ НЕОТКРИТИ**. В това проучване са включени положителни и отрицателни контроли. Специфичността беше 100%.

Освен това, за да се определи дали високите концентрации на NTM биха попречили на откриването на ниски нива (3X LoD) на туберкулоза, шест представителни щама от шамовете, изброени в Таблица 14 бяха смесени с щама на туберкулоза H37Rv и с *M. bovis* в хрчка, за крайна концентрация от 10⁶ CFU/ml NTM и съответно 36 CFU/ml *M. tuberculosis* H37Rv и 90 CFU/ml *M. bovis*.

Щамове NTM, тествани за способност да взаимодействат с откритата туберкулоза (H37Rv), включват:

- *M. abscessus*, ATCC 19977
- *M. avium* Клинични изолати на Националната еврейска болница
- *M. celatum* Клинични изолати на Националната еврейска болница
- *M. kansasii*, ATCC 12478
- *M. goodsonae*, ATCC 14470
- *M. intracellulare* Клинични изолати на Националната еврейска болница

Тестваните NTM шамове не пречат на откриването на 36 CFU/ml от *M. tuberculosis* (H37Rv), нито 90 CFU/ml от *M. bovis*; по този начин сигналите са същите както когато H37Rv е тестван самостоятелно.

16.4 Видове/щамове, тествани за специфичност

Следните микроорганизми, включително Грам-отрицателни бактерии, Грам-положителни бактерии, гъбични организми, вируси и дрожди, са тествани за фалшивоположителна реакция при теста Xpert MTB/RIF Ultra. Повторенията на всеки изолат са добавени към буфер и тествани при концентрация $\geq 10^7$ CFU/ml (бактериални и гъбични шамове) или $\geq 10^6$ копия/ml (геномна ДНК за бактерии и гъбички) и $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml (вирусни шамове).

Таблица 15. Видове и шамове

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Респираторно-синцитиален вирус Тип В
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Риновирус
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydomphila 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>	Парагрипен вирус Тип 1	<i>Streptococcus agalactiae</i>
Коронавирус	Парагрипен вирус Тип 2	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	Парагрипен вирус Тип 3	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	Респираторно-синцитиален вирус Тип А	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Човешки метапневмовирус (hMPV) 16 Тип А1		

При условията на проучването всички тествани микроорганизми са докладвани като **ЛИПСВА МТВ (MTB NOT DETECTED)**. В това проучване са включени положителни и отрицателни контроли. Специфичността е 100%.

16.5 Аналитична инклузивност

Тридесет и седем МТВ-комплексни щама, състоящи се от 16 чувствителни към рафампин щама с див тип *rvpB* ядрена област и 21 рафампин-резистентни щама бяха тествани използвайки Xpert MTB/RIF Ultra теста. ДНК проби от общо 37 МТВ щама бяха тествани на GeneXpert с помощта на Xpert MTB/RIF Ultra протокол, модифициран за ДНК тестване. Крайните реакционни компоненти и условията на PCR циклиране бяха непроменени от протокола, предназначен за тестване на проби от пациенти. Дванадесет от шамовете са от колекцията на СЗО/TDR и 6 от лабораторната колекция в университета Рутгерс. Колективно тези шамове представляват изолати от 8 страни и

съдържат 21 RIF-резистентни изолати, съставени от единични, двойни и една тройна *rpoB* мутации в ядрената област. Пробите бяха тествани чрез добавяне на 100 µL от ДНК пробата към камерата за лизат на касетата. Отрицателните реакции използват буфер като проба. Анализът идентифицира правилно всичките 16 щама от див тип и правилно идентифицира резистентността към рифампин в 18 от 21 щама, резистентни към рифампин с мутации в ядрото на *rpoB*. Неопределени резултати за рифампин са получени за 3 мутантни щама. *M. caprae* и *M. pinnipedii* не са оценени като част от това проучване.

16.6 Аналитично инактивиране на микобактерии в проби от хрчка

Способността за дезинфекция на Xpert MTB/RIF Ultra реагента на пробата беше определена с помощта на стандартизиран метод за количествена туберкулоидна култура.¹² В пробите от хрчки беше добавена висока концентрация на жизнеспособни *M. bovis*, смесени с реагент на пробата в съотношение 2:1 и инкубирани за 15 минути. След инкубиране сместа реагент/хрчка на пробата се неутрализира чрез разреждане и филтруване и след това се култивира. Жизнеспособността на организмите *M. bovis* от третираната хрчка е намалена с най-малко 6 logs спрямо нетретираната контрола.

Всяка лаборатория трябва да определи ефективността на дезинфекционните свойства на реагента на пробата, като използва свои собствени стандартизирани методи и трябва да се придържа към препоръчаните разпоредби за биобезопасност.

17 Библиография

1. Доклад на СЗО 2018 г. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.
2. Глобален доклад на СЗО за туберкулозата за 2019 г. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
3. Резистентност към туберкулоза в света: четвърти глобален доклад. WHO/HTM/TB/2008.394.
4. Morris SL, Bai GH, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Молекулярни механизми на множествена лекарствена резистентност в клинични изолати на *Mycobacterium tuberculosis*. J Infect Dis. 1995 г. 171:954-60.
5. Rattan A, Kalia A, Ahmad N. 1998 г. Мултилекарствено резистентни *Mycobacterium tuberculosis*: Молекулярни Перспективи, Възникващи Инфекциозни Заболявания, Vol.4 No.2, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>.
6. Национален туберкулозен център Francis J. Curry и California Министерство на общественото здраве на Калифорния, 2008 г.: Устойчива на лекарства туберкулоза, Ръководство за оцеляване за клиницисти, Второ издание.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 1993 г. 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 (вижте последното издание).
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 1907/2007).
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 г. Микобактериология на общественото здраве—Ръководство за лаборатория ниво III, Центрове за контрол на заболяванията, Атланта, Публикация №. PB 86-216546.
12. Banada, P. et al. Ограничаване на риска от биоаерозолна инфекция чрез теста Xpert MTB/RIF и неговата приложимост към настройките на място за лечение. Journal of Clinical Microbiology. 2010 г. 48:10. 3551-3557.

18 Местонахождение на седалищата на Cepheid

Корпоративно седалище

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Европейско седалище

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

19 Техническа помощ

Преди да се свържете с нас

Съберете следната информация, преди да се свържете с отдел Техническа поддръжка на Cepheid:

- Наименование на продукта
- Партиден номер
- Серийен номер на инструмента
- Съобщения за грешки (ако има)
- Версия на софтуера и, ако е приложимо, сервизен номер на компютъра

Съединените щати

Телефон: + 1 888 838 3222
Електронна поща: techsupport@cepheid.com

Франция

Телефон: + 33 563 825 319
Електронна поща: support@cepheideurope.com

Информация за контакт за други офиси на Cepheid е налице на нашия уебсайт www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com в раздела ПОДДРЪЖКА (**SUPPORT**). Изберете опцията Свържете се с нас (**Contact Us**).

20 Таблица на символите

Символ	Значение
	Каталожен номер
	<i>Ин vitro</i> диагностично медицинско изделие
	Репродуктивна и органна токсичност
	Партиден код
	Консултирайте се с инструкциите за употреба
	Внимание
	Производител
	Държава на производство
	Съдържа достатъчно количество за <i>n</i> изследвания
	Контрол
	Дата на изтичане на срока на годност
	СЕ маркировка – Европейско съответствие
	Предупреждение
	Биологични рискове
	Запалими течности
	Температурно ограничение
	Само за изследователски цели
	Упълномощен представител в Швейцария
	Вносител



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 История на ревизиите

Раздел	Описание на промяната
Таблица със символи	Добавени са символи и дефиниции на CH REP и Importer към таблицата със символи.
История на ревизиите	Актуализирана таблица с история на ревизиите.