

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

REF GXMTB/RIF-ULTRA-10

REF GXMTB/RIF-ULTRA-50

Naudojimo instrukcijos

CE **IVD**

Prekės ženklas, patentai ir autorių teisių pareiškimai

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“[®], „Cepheid“ logotipas, „GeneXpert“[®] ir „Xpert“[®] yra „Cepheid“ prekės ženklai, registruoti JAV ir kitose šalyse. Visi kiti prekių ženklai nuosavybės teise priklauso atitinkamiems turtinių teisių turėtojams.

ŠIO PRODUKTO PIRKIMAS PIRKĖJUI SUTEIKIA NEPERDUODAMĄ TEISĘ JĮ NAUDOTI PAGAL ŠIAS NAUDOJIMO INSTRUKCIJAS. JOKIOS KITOS TEISĖS NĖRA TINKAMAI PERTEIKIAMOS AIŠKIAI, NUMANOMAI ARBA ESTOPPEL. BE TO, PERKANT ŠĮ PRODUKTĄ NESUTEIKIAMOS JOKIOS PERPARDAVIMO TEISĖS..

© „Cepheid“, 2017–2023 m.

Keitinių aprašą žr. Skirsnis 21 Pakeitimų istorija.

„Xpert[®] MTB/RIF Ultra“

In vitro diagnostikai.

1 Nuosavybės pavadinimas

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

2 Bendras arba įprastas pavadinimas

Xpert MTB/RIF Ultra

3 Numatytasis naudojimas

Tyrimas Xpert MTB/RIF Ultra, atliktas su GeneXpert[®] Instrument Systems yra pusiau kiekybinis, įdėtinės tikralaikės polimerazės grandininės reakcijos (PGR) *in vitro* diagnostinis tyrimas, skirtas aptikti *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) komplekso DNR neapdorotuose skreplių mėginiuose ar koncentruotose nuosėdose, paruoštose iš paskatintų arba atkosėtų skreplių. Mėginiuose, kuriuose aptinkamas *Mycobacterium tuberculosis* kompleksas, tyrimas Xpert MTB/RIF Ultra taip pat gali aptikti su rifampino atsparumu susijusias *rpoB* geno mutacijas.

Tyrimas Xpert MTB/RIF Ultra skirtas naudoti su mėginiais iš pacientų, kuriems yra klinikinių įtarimų dėl tuberkuliozės (TB) ir kurie nebuvo gydomi nuo tuberkuliozės arba buvo gydyti mažiau nei 3 dienas per pastaruosius 6 mėnesius. Šis tyrimas yra skirtas padėti diagnozuoti plaučių tuberkuliozę, naudojant kartu su klinikiniais ir kitais laboratoriniais duomenimis.

4 Santrauka ir paaiškinimas

Visame pasaulyje apie 1,7 milijardo žmonių yra užsikrėtę MTB.¹ 2018 m. 10,0 mln. žmonių susirgo aktyvia liga, o 1,45 mln. žmonių mirė nuo šios ligos.² Plautinės tuberkuliozės perdavimo būdas yra oru, todėl tai yra labai užkrečiama liga. Atsižvelgiant į infekcinį plautinės tuberkuliozės pobūdį, greita ir tiksli diagnozė yra svarbus TB gydymo ir kontrolės elementas.

Gydymas apima ilgalaikį kelių vaistų vartojimą ir paprastai yra labai veiksmingas. Vis dėlto *M. tuberculosis* padermės gali tapti atsparios vienam ar keliems vaistams, todėl išgydyti tampa daug sunkiau. Keturi įprasti pirmosios eilės vaistai, naudojami gydant tuberkuliozę, yra izoniazidas (INH), rifampinas (taip pat žinomas kaip rifampicinas, RIF), etambutolis (EMB) ir pirazinamidas (PZA). Kaip dokumentuoja Pasaulio sveikatos organizacija, atsparumas RIF pasireiškia retai ir paprastai rodo atsparumą daugeliui kitų vaistų nuo tuberkuliozės.³ Tai dažniausiai pastebima atsparioms daugeliui vaistų (MDR-TB) padermėms (atsparioms abiem RIF ir INH), o tokių izoliatų dažnis yra didesnis nei 95%.^{4,5,6} Atsparumas RIF ar kitiems pirmos eilės vaistams paprastai rodo, kad reikia atlikti pilną jautrumo tyrimą, įskaitant testavimą prieš antros eilės preparatus.

Molekulinis TB ir *rpoB* genų mutacijų, susijusių su RIF atsparumu, aptikimas labai sutrumpina laiką, skirtą diagnozuoti tiek vaistams jautrią, tiek MDR tuberkuliozę. Naudojant Xpert MTB/RIF Ultra tyrimą, tai galima padaryti neapdorotų skreplių mėginiuose ir paruoštose nuosėdose per mažiau nei 80 minučių. Greitas MTB ir RIF atsparumo nustatymas leidžia gydytojui per vieną medicininį susitikimą priimti svarbius pacientų valdymo sprendimus dėl gydymo.

5 Procedūros principas

GeneXpert Instrument Systems integruoja ir automatizuoja mėginių paruošimo, nukleotidgščių amplifikacijos ir taikinių sekų aptikimo procesus, tikralaika PGR pagrįstu metodu ir lydymosi kreivių smailių metodu tiriant paprastus ar kompleksinius mėginius. Sistemą sudaro instrumentas, asmeninis kompiuteris, brūkšninio kodo skaitytuvas ir iš anksto įkelta programinė įranga, skirta tyrimams su pacientų mėginiais vykdyti ir rezultatams peržiūrėti. Sistemai reikalingos vienkartinės GeneXpert kasetės, kuriose yra PGR reagentų ir atliekamas PGR procesas. Kadangi kasetės yra atskiros, kryžminė mėginių užteršimo galimybė yra maža. Norėdami gauti išsamų sistemos aprašymą, žr. *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide* arba *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Tyrimą Xpert MTB/RIF Ultra apima reagentai, skirti MTB ir RIF atsparumui aptikti, ir mėginių apdorojimo kontrolė (MAK), skirta kontroliuoti, ar tikslinės bakterijos tinkamai apdorojamos, ir stebėti, ar PGR reakcijoje nėra vėlesnio (-ių) inhibitoriaus (-ių) ir vėliau lydymosi kreivės aptikimui. Zondo tikrinimo kontrolė (ZTK) užtikrina reagento rehidrataciją, PGR mėgintuvėlio užpildymą kasetėje, zondo vientisumą ir dažų stabilumą.

Tyrimė Xpert MTB/RIF Ultra esantys pradmenys sustiprina *rpoB* geno dalį, kurioje yra 81 bazinės poros „šerdis“ sritis ir kelių kopijų *IS1081* ir *IS6110* įterpimo elementų tikslinių sekų dalys. Lydymosi analizė su keturiais *rpoB* zondais gali atskirti konservuotą natūraliai paplitusio tipo seką ir mutacijas pagrindiniame regione, susijusias su RIF atsparumu. Du įterpimo elementų zondai pagerina *Mycobacterium tuberculosis* komplekso aptikimą dėl daugelio kopijų įterpimo elementų tikslinių sekų daugumoje TB padermių.

6 Reagentai ir prietaisai

6.1 Pateiktos medžiagos

Tyrimo Xpert MTB/RIF Ultra rinkiniuose yra pakankamai reagentų 10 mėginių arba 50 mėginių apdoroti. Rinkinyje yra:

Xpert MTB/RIF Ultra kasetės su integruotais reakciniais mėgintuvėliais	10 viename rinkinyje	50 vnt. viename rinkinyje
<ul style="list-style-type: none"> 1 granulė ir 2 granulės (liofilizuotos) 3 granulės (liofilizuota) 1 reagentas 2 reagentas 	Kiekvieno po 2 vnt. kasetėje Kiekvieno po 1 kasetėje 4 ml vienoje kasetėje 4 ml vienoje kasetėje	Kiekvieno po 2 vnt. kasetėje Kiekvieno po 1 kasetėje 4 ml vienoje kasetėje 4 ml vienoje kasetėje
Reagento mėginio buteliukai	10	50
<ul style="list-style-type: none"> Mėginio reagentas 	8 ml buteliuke	8 ml buteliuke
Vienkartinės perpylimo pipetės	12 vnt. viename rinkinyje	60 vnt. viename rinkinyje
Kompaktinis diskas (CD)	1 viename rinkinyje	1 viename rinkinyje
<ul style="list-style-type: none"> Analizės apibrėžimo failai (AAF) Nurodymai importuoti TAF į programinę įrangą Naudojimo instrukcijos (pakuotės lapelis) 		

Pastaba

Reagento mėginys (RM) gali būti bespalvis, geltonas arba gintaro spalvos. Spalva laikui bėgant gali ryškėti, tačiau ji neturi jokios įtakos veiksmingumui.

Pastaba

Saugos duomenų lapus (Safety Data Sheets, SDS) galite rasti www.cepheid.com or www.cepheidinternational.com arba skirtuke **PAGALBA (SUPPORT)**.

Pastaba

Galvijų serumo albuminas (GSA) šio produkto granulėse buvo gaminamas tik iš JAV gaunamos galvijų plazmos. Atrajojančių gyvūnų baltymai ar kiti gyvūniniai baltymai nebuvo šeriami gyvūnams; gyvūnams buvo atliekamas priešmirtinis ir pomirtinis tyrimas. Apdorojant medžiaga nebuvo maišoma su kitomis gyvūninėmis medžiagomis.

Pastaba

Perkėlimo pipetės turi vieną žymą, rodančią mažiausią apdoroto mėginio tūrį, kurį reikia perkelti į kasetę. Naudokite tik šiai paskirčiai. Visas kitas pipetes turi pateikti laboratorija.

6.2 Laikymas ir tvarkymas

- Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo kasetes laikykite 2–28 °C temperatūroje.
- Neatidarykite kasetės dangtelio, kol nebūsite pasirengę atlikti tyrimą.
- Nenaudokite reagentų arba kasečių, kurių galiojimo laikas yra pasibaigęs.

7 Reikalingos, bet nepateikiamos medžiagos

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Infinity System arba GeneXpert Edge System (katalogo numeris skiriasi pagal konfigūraciją): „GeneXpert“ prietaisas, kompiuteris su patentuota „GeneXpert“ programinės įrangos 4.7b arba naujesne versija (GeneXpert Dx System), „Xpertise“™ 6.4b ar naujesne versija (GeneXpert Infinity System), „GeneXpert Edge“ programinės įrangos 1.0 (GeneXpert Edge System) arba naujesne versija, brūkšnių kodų skaitytuvas ir sistemos vartotojo vadovas
- Spausdintuvas: Jeigu reikia spausdintuvo, susisieki su „Cepheid“ pardavimų atstovu ir susitarkite dėl rekomenduojamo spausdintuvo pirkimo.
- Sandarios, sterilios, užsukamos dangteliu surinkimo talpyklos
- Vienkartinės pirštinės
- Etiketės ir (arba) neištrinamas etikečių žymeklis
- Sterilios pipetės mėginiams apdoroti


8 Įspėjimai, atsargumo priemonės ir cheminiai pavojai

8.1 Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Visus biologinius mėginius, įskaitant panaudotas kasetes, tvarkykite taip, lyg jie galėtų perduoti infekcijos sukėlėjus. Dažnai neįmanoma žinoti, kuris mėginys gali būti infekcinis, todėl visi biologiniai mėginiai turėtų būti tvarkomi laikantis standartinių atsargumo priemonių. Mėginių tvarkymo gairės pateikiamos JAV ligų kontrolės ir prevencijos centruose⁷ bei Klinikinių ir laboratorinių standartų institute (angl. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI).⁸
- Dirbdami su mėginiais ir reagentais, mūvėkite apsaugines vienkartinės pirštines, laboratorinius chalatus ir akių apsaugos priemones. Kruopščiai nusiplaukite rankas po darbo su mėginiais ir mėginių reagentais.
- Laikykitės savo įstaigos darbo su chemikalais ir biologinių mėginių naudojimo saugos procedūrų.
- Nekeiskite Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo reagentų kitais reagentais.
- Neatidarykite Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo kasetės dangtelio, išskyrus tais atvejais, kai pridodate apdorotą mėginį.
- Nenaudokite kasetės, kuri buvo numesta išėjus ją iš rinkinio.
- Įdėję apdorotą mėginį, nenaudokite kasetės, kuri buvo numesta ar sukratyta, ar kurios kasetės turinys išsiliejo. Pakračius arba numetus kasetę atidarius dangtelį, rezultatai gali būti klaidingi arba nenustatyti.
- Nedėkite mėginio ID žymens ant kasetės dangtelio ar brūkšninio kodo žymens.
- Nenaudokite kasetės, jei ji atrodo drėgna arba atrodo, kad dangtelio sandariklis buvo pažeistas.
- Nenaudokite kasetės su pažeistu reakcijos mėgintuvėliu.
- Apdorodami daugiau nei vieną mėginį vienu metu, atidarykite tik vieną kasetę; prieš apdorodami kitą mėginį, įdėkite mėginio reagentu apdorotą mėginį ir uždarykite kasetę. Keiskite pirštines tarp mėginių.
- Kiekviena Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo kasetė naudojama vienam tyrimui apdoroti. Pakartotinai nenaudokite apdorotų kasečių.
- Siekiant išvengti mėginių ar reagentų užteršimo, reikia laikytis geros laboratorinės praktikos ir, dirbant su kiekvienu paciento mėginiu, reikia pakeisti pirštines. Reguliariai valykite darbinį paviršių / sritis 10 % balikliu, tada prieš ir po mėginių apdorojimo paviršių dar kartą nuvalykite 70 % etanolio arba izopropilo alkoholiu.
- Turėtų būti laikoma, kad biologiniai mėginiai, perkėlimo priemonės ir panaudotos kasetės gali perduoti infekcijos sukėlėjus, reikalaujančius standartinių atsargumo priemonių. Laikykitės savo įstaigos aplinkos atliekų tvarkymo procedūrų tinkamam panaudotų kasečių ir nepanaudotų reagentų šalinimui. Šioms medžiagoms gali būti būdingos pavojingų cheminių atliekų savybės, dėl kurių reikia specialių valstybės ar regionų šalinimo procedūrų. Jeigu valstybės arba regionų reglamentuose nėra aiškių nurodymų tinkamam šalinimui, biologinius mėginius ir panaudotas kasetes reikia šalinti pagal PSO [Pasaulio sveikatos organizacijos] medicininių atliekų tvarkymo ir šalinimo gaires.

8.2 Cheminiai pavojai^{9,10}

Mėginio reagentas

- Sudėtyje yra izopropilo alkoholio
- Sudėtyje yra natrio hidroksido
- Signalinis žodis: PAVOJINGA
- JT GHS pavojingumo piktogramos: 

JT GHS pavojingumo pareiškimai

- Degūs skystis ir garai.
- Smarkiai nudegina odą ir pažeidžia akis.
- Smarkiai pažeidžia akis.
- Įtariama, kad gali sukelti genetinius defektus.
- Įtariama, kad kenkia vaisingumui ar negimusiam vaikui.
- Gali pakenkti organams, jeigu medžiaga veikia ilgai arba kartotinai.

Atsargumo pareiškimai

Prevencija

- Prieš naudojimą gauti specialias instrukcijas.
- Nenaudoti, jeigu neperskaityti ar nesuprasti visi saugos įspėjimai.
- Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių, žiežirbų, atviros liepsnos ir (arba) karštų paviršių. Nerūkyti.
- Talpyklą laikyti sandariai uždarytą.
- Neįkvėpti rūko, garų ir (arba) aerozolio.
- Po naudojimo kruopščiai nuplauti.
- Mūvėti apsaugines pirštines/dėvėti apsauginius drabužius/naudoti akių (veido) apsaugos priemones.
- Naudoti reikalaujamas asmenines apsaugos priemones.

Reakcija

- Gaisro atveju: gesinimui naudoti tinkamas terpes.
- ĮKVĖPUS: Išnešti nukentėjusį į gryną orą; jam būtina ramybė ir padėtis, leidžianti laisvai kvėpuoti.
- Nedelsiant skambinti į APSINUODIJIMŲ KONTROLĖS IR INFORMACIJOS BIURĄ arba kreiptis į gydytoją.
- PATEKUS ANT ODOS (arba plaukų): Nedelsiant nuvilkti visus užterštus drabužius. Odą nuplauti vandeniu/čiurkšle.
- Užterštus drabužius išskalbti prieš vėl juos apsivelkant.
- Specifinis gydymas, žr. papildomą pirmosios pagalbos informaciją.
- PATEKUS Į AKIS: Atsargiai plauti vandeniu kelias minutes. Išimti kontaktinius lęšius, jeigu jie yra ir jeigu lengvai galima tai padaryti. Toliau plauti akis.
- PRARIJUS: Išskalauti burną. NESKATINTI vėmimo.
- Esant sąlyčiui arba jeigu numanomas sąlytis: Kreiptis į gydytoją.
- Pasijutus blogai, kreiptis į gydytoją.

Laikymas / šalinimas

- Turinį ir (arba) talpyklą šalinkite laikydamiesi vietos, regioninių, nacionalinių ir (arba) tarptautinių teisės aktų.

9 Mėginių ėmimas, transportavimas ir laikymas

Mėginių ėmimas

Laikykitės savo įstaigos mėginių ėmimo protokolo.

Paimkite skreplius ar aerozolių sukeltus skreplius laikydamiesi savo įstaigos standartinių procedūrų. Tirkite neapdorotus skreplius arba koncentruotas/nukenksmintas skreplių nuosėdas. Žiūrėkite žemiau esančią lentelę, kad nustatytumėte tinkamą mėginio tūrį.

lentelė 1. Reikalingas mėginio tūris

Mėginio tipas	Minimalus vieno tyrimo tūris	Maksimalus mėginio tūris	Mėginio ir mėginio reagento (MR) santykis
Skreplių nuosėdos	0,5 ml	2,5 ml	1.3 ^a
Neapdoroti skrepliai	1 ml	4,0 ml	1:2

^a Vieno tyrimo metu turėtų būti naudojamas 1:2 mėginio ir RM santykis, kai mėginio tūris yra 0,7 ml ar didesnis.

Laikymas ir transportavimas

Skreplių nuosėdos: Pakartotinai suspenduotas nuosėdas laikykite 2–8 °C temperatūroje iki septynių dienų.

Neapdoroti skrepliai: Skreplius transportuokite ir laikykite 2 – 8 °C prieš apdorojimą, jei galima. Jei reikia, didžiausia temperatūra, kurioje galima laikyti neapdorotus skreplių mėginius yra 35 °C temperatūra iki trijų dienų ir tada 2 – 8 °C papildomoms septynioms dienoms.

10 Tyrimo procedūra

10.1 Nukenksmintų, koncentruotų skreplių nuosėdų procedūra

Pastaba Atmeskite mėginius, kuriuose yra akivaizdžių maisto dalelių ar kitų kietų dalelių.

Tūrio reikalavimai: Skreplių nuosėdos, paruoštos pagal Kento ir Kubikos metodą¹¹ ir pakartotinai suspenduotos 67 mM fosfato/H₂O buferyje), gali būti tiriamos naudojant Xpert MTB/RIF Ultra tyrimą. Po pakartotinos suspensijos, tyrimą Xpert MTB/RIF Ultra palaikykite mažiausiai 0,5 ml pakartotinai suspenduotų nuosėdų. Visiems tūriams, mažesniems nei 0,7 ml, atlikite veiksmus 1–6. Šiems veiksmams atlikti reikia 3 dalių reagento mėginio (RM) ir 1 dalies nuosėdų, kad būtų sukurtas tinkamas tūris (~2 ml) optimaliam tyrimo atlikimui.

Jei mėginio tūris yra lygus arba didesnis nei 0,7 ml, tinkamas bandymo tūris gali būti gaunamas pridedant 2 dalis RM į 1 dalį nuosėdų. Šiame pavyzdyje į 0,7 ml nuosėdų būtų pridėta 1,4 ml RM. Šių tūrių santykis yra 2 dalys RM ir 1 dalis nuosėdų.

1. Leiskite kasetei pasiekti kambario temperatūrą. Pažymėkite kiekvieną Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo kasetę mėginio ID. Žr. pav. 1.

Pastaba Rašykite kasetės šone arba pritvirtinkite ID etiketę. Nedėkite etiketės ant kasetės dangtelio arba ant esamo kasetės 2D brūkšninio kodo.

2. Sumaišykite nuosėdas sukuriuojant arba naudokite pipetę, kad įsiurbtumėte ir išstumtumėte medžiagą tiek kartų, kad įsitikintumėte, jog visi mikroorganizmai yra suspensijoje.
3. Naudodami perkėlimo pipetę, perkeltkite 0,5 ml visos suspenduotos granulės į kūginį, dangteliu užsukamą indelį, kad galėtumėte naudoti Xpert MTB/RIF Ultra tyrimą.

Pastaba Pakartotinai suspenduotas nuosėdas laikykite 2–8° C temperatūroje, jei jos nėra iš karto apdorojamos. Negalima atlikti Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo ant pakartotinai suspenduotų nuosėdų, kurios buvo šaldytos > 7 dienas.

4. Perkeltkite 1,5 ml Xpert MTB/RIF Ultra reagento mėginio (RM) į 0,5 ml pakartotinai suspenduotų nuosėdų, naudodami perkėlimo pipetę. Tvirtai užsukite dangtelį.
5. Stipriai purtykite 10–20 kartų arba sukiokite mažiausiai 10 sekundžių.

Pastaba Vienas judesys pirmyn ir atgal yra vienas papurtymas.

6. Inkubuokite 10 minučių kambario temperatūroje, tada 10–20 kartų energingai purtykite mėginį arba sukuriuokite mažiausiai 10 sekundžių
7. Mėginį inkubuokite kambario temperatūroje dar 5 minutes.

10.2 Neapdorotų skreplių procedūra

Tūrio reikalavimas: reikia ≥ 1 ml neapdorotų skreplių.

1. Leiskite kasetei pasiekti kambario temperatūrą. Pažymėkite kiekvieną Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo kasetę mėginio ID. Žr. pav. 1.

Pastaba Rašykite kasetės šone arba pritvirtinkite ID etiketę. Nedėkite etiketės ant kasetės dangtelio arba ant esamo kasetės 2D brūkšninio kodo.



pav. 1. Rašymas ant kasetės su nuolatinio žymekliu

2. Gavę mėginį į nepralaidžią skreplių surinkimo talpyklą, atsargiai atidarykite skreplių surinkimo talpyklos dangtį ir išstirkite turinį, kad įsitikintumėte, jog jame nėra maisto ar kitų kietų dalelių.

Pastaba Atmeskite mėginius, kuriuose yra akivaizdžių maisto dalelių ar kitų kietų dalelių.



pav. 2. Mėginių talpyklos atidarymas

3. Į skreplius įpilkite maždaug 2 kartus didesnę RM tūrį (2:1 skiedimas, RM: skrepliai).

Pastaba Likusį RM ir buteliuką išmeskite į cheminių atliekų konteinerį.



pav. 3. 2: 1 skiedimo pavyzdys (8 ml RM: 4 ml skreplių)



pav. 4. 2: 1 skiedimo pavyzdys (2 ml RM: 1 ml skreplių)

4. Pakeiskite ir uždarykite dangtelį. Stipriai purtykite 10–20 kartų arba sukiokite mažiausiai 10 sekundžių.

Pastaba Vienas judesys pirmyn ir atgal yra vienas papurtymas.

5. Mėginį inkubuokite kambario temperatūroje 10 minučių.
6. Stipriai purtykite mėginį 10–20 kartų arba sukuriokite mažiausiai 10 sekundžių. Mėginį inkubuokite kambario temperatūroje dar 5 minutes.

Pastaba Įsitinkite, kad mėginys yra visiškai suskystintas. Jei mėginys nėra suskystintas, pakartokite šį veiksmą.

10.3 Kasetės paruošimas

Pridėjus mėginį į kasetę, tyrimą reikia pradėti per 4 valandas, kai naudojama GeneXpert Dx System arba GeneXpert Edge System. Kai mėginys pridedamas į kasetę, prieš pradėdant tyrimą per keturias valandas, kasetė turi išlikti kambario temperatūroje. Jei naudojate GeneXpert Infinity System, būtina pradėti tyrimą ir padėkite kasetę ant konvejerio per 30 minučių po to, kai į kasetę pridėjote mėginio reagentu apdoroto mėginio. Likusią galiojimo trukmę stebi „Xpertise“ programinė įranga, kad tyrimai būtų atlikti iki 4 valandų termino praėjimo.

1. Atidarykite kasetės dangtelį, tada atidarykite mėginio talpyklą.
2. Naudodami pateiktą perkėlimo pipetę, suskystintą mėginį aspiruokite šiek tiek daugiau nei rodo ant pipetės esanti linija. Žr. pav. 5. Neapdorokite mėginio toliau, jei jo tūris nepakankamas.



pav. 5. Aspiracija iki linijos ant pipetės

3. Mėginį perkelkite į „Xpert MTB/RIF Ultra“ kasetės mėginių kamerą. Lėtai išleiskite mėginį, kad sumažintumėte aerozolių susidarymo riziką. Žr. pav. 6.



pav. 6. Nukenksminto suskystinto mėginio išleidimas į kasetės mėginių kamerą

4. Tvirtai uždarykite kasetės dangtelį. Likęs suskystintas mėginys gali būti laikomas iki 4 valandų 2–8° C temperatūroje, jei reikėtų atlikti pakartotinį tyrimą.

11 Testo atlikimas

- Žr. Skirsnis 11.1.
- Žr. Skirsnis 11.2.
- Žr. Skirsnis 11.3.

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 Tyrimo pradžia

Prieš pradėdami tyrimą, įsitikinkite, kad:

Svarbi informacija

- Sistemoje veikia tinkama GeneXpert Dx programinės įrangos versija, nurodyta skyriuje „Reikalingos, bet nepateikiamos medžiagos“.
- Į programinę įrangą yra importuotas teisingas tyrimo apibrėžimo failas.

Šiame skyriuje pateikiami pagrindiniai tyrimo vykdymo veiksmai. Išsamias instrukcijas rasite žr. *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Pastaba Atlikti veiksmai gali būti skirtingi, jei sistemos administratorius pakeitė numatytąją sistemos darbo eigą.

1. Įjunkite GeneXpert Dx System, tada įjunkite kompiuterį ir prisijunkite. Programinė įranga GeneXpert bus paleista automatiškai. Jeigu ji nepaleidžiama, Windows® darbalaukyje dukart spustelėkite programinės įrangos GeneXpert Dx nuorodos piktogramą.
2. Prisijunkite naudojant savo naudotojo vardą ir slaptažodį.
3. **GeneXpert sistemos (GeneXpert System)** lange spustelėkite „**Sukurti tyrimą**“ (**Create Test**). Pasirodys langas „**Sukurti tyrimą**“ (**Create Test**). Pasirodys dialogo langas **Nuskaityti paciento ID brūkšninį kodą (Scan Patient ID barcode)**.
4. Nuskaitykite arba įveskite paciento ID (Patient ID). Jeigu įvedate paciento ID (Patient ID), įsitikinkite, kad paciento ID (Patient ID) įvestas teisingai. Paciento ID (Patient ID) susietas su tyrimo rezultatais ir pasirodys lange **Peržiūrėti rezultatus (View Results)** ir visose ataskaitose. Pasirodys dialogo langas **Nuskaityti mėginio ID (Sample ID) brūkšninį kodą (Scan Sample ID barcode)**.
5. Nuskaitykite arba įveskite mėginio ID (Sample ID). Jeigu įvedate mėginio ID (Sample ID), įsitikinkite, kad mėginio ID (Sample ID) įvestas teisingai. Mėginio ID susietas su tyrimo rezultatais ir pasirodys lange **Peržiūrėti rezultatus (View Results)** ir visose ataskaitose. Pasirodys dialogo langas **Nuskaityti kasetės brūkšninį kodą (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Nuskaitykite brūkšninį kodą ant tyrimo kasetės. Naudojant brūkšninio kodo informaciją, programinė įranga automatiškai užpildo šių laukų langelius: Pasirinkti tyrimą (Select Assay), Reagento partijos ID (Reagent Lot ID), Kasetės SN (Cartridge SN) ir Galiojimo laikas (Expiration Date).

Pastaba Jeigu brūkšninis kodas ant kasetės nenuskaitomas, pakartokite tyrimą naudodami naują kasetę. Jeigu programinėje įrangoje nuskaitėte kasetės brūkšninį kodą ir tyrimo apibrėžimo failo nėra, pasirodys ekranas, rodantis, kad tyrimo apibrėžimo failas nėra įkeltas į sistemą. Jeigu pasirodys šis ekranas, susisiekite su Cepheid technine pagalba.

7. Spustelėkite **Pradėti tyrimą** („Start Test“). Pasirodžiusiame dialogo lange įveskite savo slaptažodį, jei to reikia.
8. Atidarykite prietaiso modulio dureles mirksint žaliai lemputei ir įdėkite kasetę.
9. Uždarykite dureles. Tyrimas prasideda ir žalia lemputė nustoja mirksėti. Baigus tyrimą, lemputė išsijungia.
10. Prieš atidarydami modulio dureles, palaukite, kol sistema atleis durelių užraktą, tada išimkite kasetę.
11. Panaudotas kasetes šalinkite į atitinkamą mėginių atliekų konteinerį pagal jūsų įstaigos standartinę praktiką.

11.1.2 Rezultatų peržiūra ir spausdinimas

Šiame skyriuje pateikiami pagrindiniai rezultatų peržiūros ir spausdinimo veiksmai. Išsamesnes instrukcijas, kaip peržiūrėti ir atspausdinti rezultatus žr. *GeneXpert Dx sistemos operatoriaus vadove*.

1. Rezultatams peržiūrėti spustelėkite piktogramą **Peržiūrėti rezultatus (View Results)**.

2. Baigę tyrimą, spustelėkite mygtuką **Ataskaita (Report)** lange **Peržiūrėti rezultatus (View Results)** PDF ataskaitos failui peržiūrėti ir (arba) sugeneruoti.

11.2 GeneXpert Edge System

(Gali būti prieinama ne visose šalyse)

11.2.1 Naujo tyrimo pradžia

Papildomas tyrimas gali būti pradėtas po to, kai vyksta pirmasis.

1. Palieskite mygtuką **PRADŽIA (HOME)**.
Ekrane **Pradžia (Home)** naudojamas modulis bus rodomas kaip šiek tiek pilkas ir pažymintis, kad vyksta duomenų rinkimas.
2. Palieskite mygtuką **PRADĖTI NAUJĄ TYRIMĄ (RUN NEW TEST)** ir atlikite naują tyrimą atlikdami veiksmus, pateiktus Tyrimo pradžia.
3. Vykdam antrąjį tyrimą, palieskite mygtuką **PRADŽIA (HOME)**.
Rodoma abiejų tyrimų būseną. Kai tyrimas bus baigtas, piktogramos tekstas pasikeis į **Duomenų rinkimas baigtas (Data collection complete)** ir piktogramoje bus rodoma varnelė.
4. Palieskite piktogramą **Duomenų rinkimas baigtas (Data collection complete)**, kad būtų rodomas ekranas **Išimti kasetę (Remove Cartridge)**. Vadovaudamiesi ekrane pateikiamomis instrukcijomis išimkite kasetę.

11.2.2 Rezultatų peržiūra ir spausdinimas

Šiame skyriuje pateikiami pagrindiniai rezultatų peržiūros ir spausdinimo veiksmai. Išsamesnes instrukcijas, kaip peržiūrėti ir spausdinti rezultatus, rasite sistemos *GeneXpert Edge System User's Guide*.

Pastaba Jei pranešate apie rezultatus naudodamiesi LIS, patvirtinkite, kad LIS rezultatai atitinka paciento ID lauko sistemos rezultatus; jei rezultatai prieštarauja, praneškite tik sistemos rezultatus.

1. Palieskite mygtuką **PERŽIŪRĖTI ANKSTESNIUS TYRIMUS (VIEW PREVIOUS TESTS)** ekrane **Pradžia (Home)**.
2. Ekrane **Select Test (Pasirinkti tyrimą)** pasirinkite tyrimą paliesdami tyrimo pavadinimą arba naudodami rodyklės, kad pasirinktumėte tyrimą.

11.3 GeneXpert Infinity System

11.3.1 Tyrimo pradžia

Prieš pradėdami tyrimą, įsitikinkite, kad:

Svarbi informacija

- Sistemoje veikia tinkama Xpertise programinės įrangos versija, nurodyta skyriuje „Reikalingos, bet nepateikiamos medžiagos“.
- Į programinę įrangą yra importuotas teisingas tyrimo apibrėžimo failas.

Šiame skyriuje pateikiami pagrindiniai tyrimo vykdymo veiksmai. Išsamias instrukcijas rasite žr. *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Pastaba Atlikti veiksmai gali būti skirtingi, jei sistemos administratorius pakeitė numatytąją sistemos darbo eigą.

1. Įjunkite prietaisą. Programinė įranga Xpertise bus paleista automatiškai. Jeigu ji nepaleidžiama, Windows® darbalaukyje dukart spustelėkite programinės įrangos Xpertise nuorodos piktogramą.
2. Prisijunkite prie kompiuterio, tada prisijunkite prie GeneXpert Xpertise programinės įrangos naudodami savo naudotojo vardą ir slaptažodį.
3. **Xpertise programinės įrangos (Xpertise Software Home)** darbo srityje spustelėkite **Užsakymai (Orders)**, o **Užsakymai (Orders)** darbo srityje spustelėkite **Užsakyti tyrimą (Order Test)**.
Rodomas darbo sritis **Tyrimo užsakymas – paciento ID (Order Test – Patient ID)**.
4. Nuskaitykite arba įveskite paciento ID (Patient ID). Jeigu įvedate paciento ID (Patient ID), įsitikinkite, kad paciento ID (Patient ID) įvestas teisingai.

Paciento ID (Patient ID) susietas su tyrimo rezultatais ir pasirodys lange **Peržiūrėti rezultatus (View Results)** ir visose ataskaitose.

5. Įveskite bet kokią papildomą informaciją, kurios reikalauja jūsų įstaiga, ir spustelėkite mygtuką **TEŠTI (CONTINUE)**. Rodomas darbo sritis **Tyrimo užsakymas – mėginio ID (Order Test – Sample ID)**.
6. Nuskaitykite arba įveskite mėginio ID (Sample ID). Jeigu įvedate mėginio ID (Sample ID), įsitikinkite, kad mėginio ID (Sample ID) įvestas teisingai. Mėginio ID susietas su tyrimo rezultatais ir pasirodys lange **Peržiūrėti rezultatus (View Results)** ir visose ataskaitose.
7. Spustelėkite mygtuką **TEŠTI (CONTINUE)**. Rodomas darbo sritis **Tyrimo užsakymas – tyrimas (Order Test – Assay)**.
8. Nuskaitykite brūkšninį kodą ant tyrimo kasetės. Naudojant brūkšninio kodo informaciją, programinė įranga automatiškai užpildo šių laukų langelius: Pasirinkti tyrimą (Select Assay), Reagento partijos ID (Reagent Lot ID), Kasetės SN (Cartridge SN) ir Galiojimo laikas (Expiration Date).

Pastaba

Jeigu brūkšninis kodas ant kasetės nenuskaitomas, pakartokite tyrimą naudodami naują kasetę. Jeigu programinėje įrangoje nuskaitėte kasetės brūkšninį kodą ir tyrimo apibrėžimo failo nėra, pasirodys ekranas, rodantis, kad tyrimo apibrėžimo failas nėra įkeltas į sistemą. Jeigu pasirodys šis ekranas, susisiekite su Cepheid technine pagalba.

Nuskaičius kasetę, rodomas darbo sritis **Tyrimo užsakymas – tyrimo informacija (Order Test – Test Information)**.

9. Patikrinkite, ar informacija teisinga, ir spustelėkite **Pateikti (Submit)**. Pasirodžiusiam dialogo lange įveskite savo slaptažodį, jei to reikia.
10. Uždėkite kasetę ant konvejerio juostos. Kasetė bus automatiškai įkelta, tyrimas vykdomas ir panaudota kasetė dedama į atliekų konteinerį.

11.3.2 Rezultatų peržiūra ir spausdinimas

Šiame skyriuje pateikiami pagrindiniai rezultatų peržiūros ir spausdinimo veiksmai. Išsamesnes instrukcijas, kaip peržiūrėti ir spausdinti rezultatus, rasite sistemos *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. **Xpertise Software Home (Xpertise programinės įrangos pradžia)** darbo srityje spustelėkite piktogramą **REZULTATAI („RESULTS“)**. Rodomas meniu „Rezultatai“ („Results“).
2. Meniu „Rezultatai“ („Results“) pasirinkite mygtuką **PERŽIŪRĖTI REZULTATUS („VIEW RESULTS“)**. Rodomas darbo sritis **Peržiūrėti rezultatus („View Results“)**, kuriame rodomi tyrimo rezultatai.
3. Norėdami peržiūrėti ir (arba) sugeneruoti PDF ataskaitos failą, spustelėkite mygtuką **ATASKAITA („REPORT“)**.

12 Kokybės kontrolė

Kiekvienas tyrimas apima mėginio apdorojimo kontrolę (angl. „Sample Processing Control“, SPC) ir zondo tikrinimo kontrolę (ZTK).

Mėginio apdorojimo kontrolė (MAK):

užtikrina, kad mėginys buvo tinkamai apdorotas. MAK yra neinfekcinių sporų, sausos formos pavidalu, kurių yra kiekvienoje kasetėje, siekiant patikrinti, ar tinkamai apdorotas MTB. MAK patikrina, ar vyksta MTB lizė, jei šis mikroorganizmas yra, ir patikrina, ar mėginys yra tinkamai apdorotas. Be to, ši kontrolė aptinka su mėginiu susijusį tikrąją PGR reakcijos slopinimą.

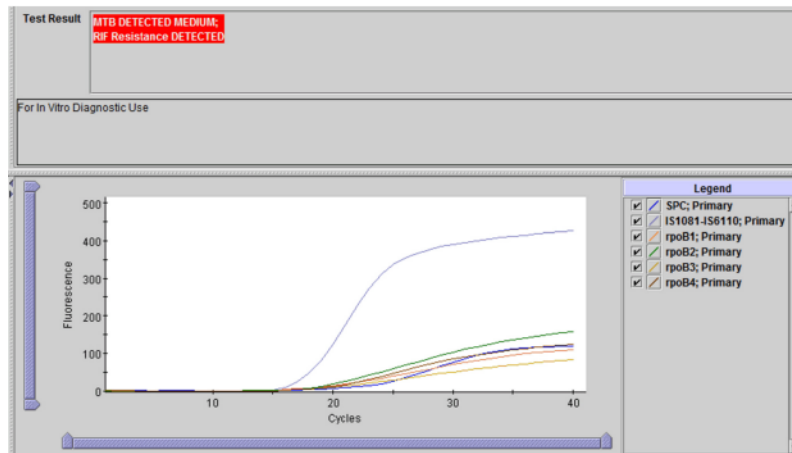
MAK turėtų būti teigiamas neigiamame mėginyje ir gali būti neigiamas arba teigiamas teigiamame mėginyje. MAK tinkamas, jei atitinka patvirtintus priėmimo kriterijus. Bandyto rezultatas bus „Netinkamas“, jei MAK nebus aptikta neigiamo testo metu.

Zondo tikrinimo kontrolė (ZTK)

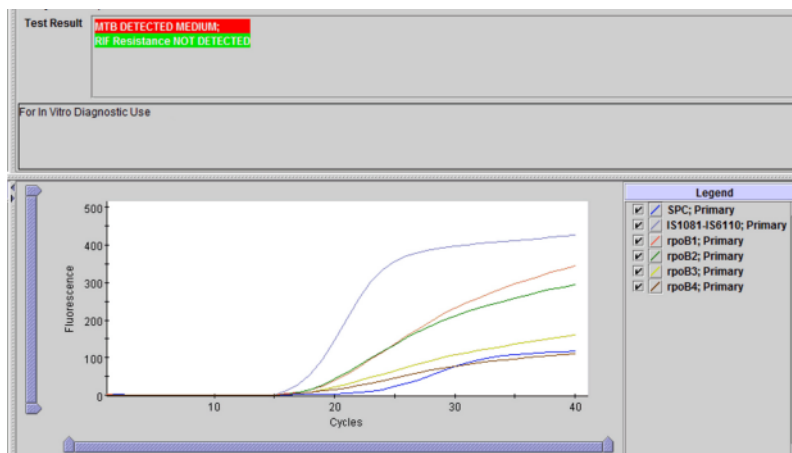
Prieš pradėdant PGR reakciją, tyrimas Xpert MTB/RIF Ultra matuoja fluorescencijos signalą iš zondų, kad būtų galima stebėti granulių rehidrataciją, reakcijos vamzdelio užpildymą, zondo vientisumą ir dažų stabilumą. ZTK tinkama, jei atitinka priimtino kriterijus.

13 Rezultatų interpretavimas

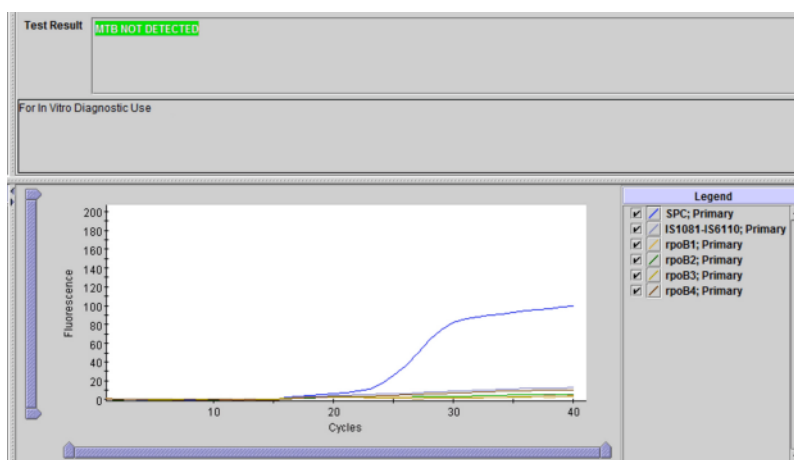
„GeneXpert“ prietaisų sistema generuoja matuojamų fluorescencinių signalų ir įterptųjų skaičiavimo algoritmų rezultatus. Rezultatus galima pamatyti lange **Peržiūrėti rezultatus (View Results)**. Žr. pav. 7, pav. 8, pav. 9, pav. 10, pav. 11 ir pav. 12 konkrečioms pavyzdžiams, ir žr. lentelė 3 visų galimų rezultatų sąrašui.



pav. 7. APTIKTA VIDUTINIŠKAI MTB; APTIKTAS RIF atsparumas („GeneXpert Dx“ detalus vartotojo vaizdas)



pav. 8. APTIKTA VIDUTINIŠKAI MTB; NEAPTIKTAS RIF atsparumas („GeneXpert Dx“ detalus vartotojo vaizdas)



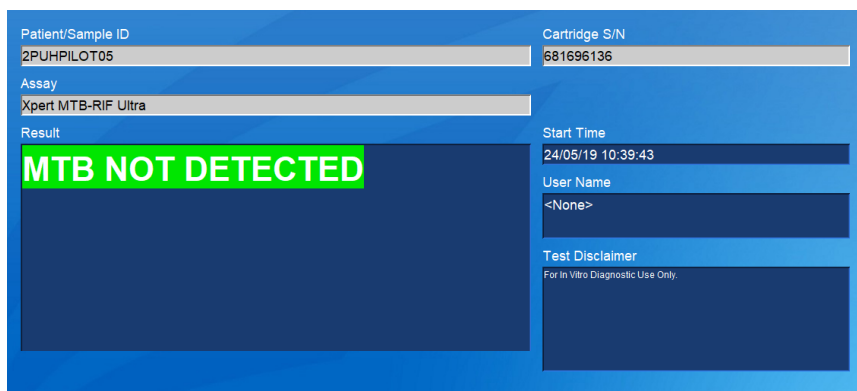
pav. 9. NEAPTIKTA MTB („GeneXpert Dx“ detalus vartotojo vaizdas)

Patient/Sample ID 6319-2PUHPILOT020	Cartridge S/N 681696130
Assay Xpert MTB-RIF Ultra	
MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED	Start Time 11/06/19 13:11:15
	User Name <None>
	Test Disclaimer For In Vitro Diagnostic Use Only.

pav. 10. APTIKTA MAŽAI MTB; APTIKTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED) („GeneXpert Edge“)

Patient/Sample ID 2PUHPILOT06	Cartridge S/N 681696113
Assay Xpert MTB-RIF Ultra	
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.

pav. 11. APTIKTA MAŽAI MTB; NEAPTIKTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED) („GeneXpert Edge“)



pav. 12. NEAPTİKTA MTB (MTB NOT DETECTED) („GeneXpert Edge“)

lentelė 2. Xpert MTB/RIF Ultra tyrimų rezultatai ir interpretavimas

Rezultatas	Interpretavimas
APTIKTA DAUG MTB; APTIKTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance DETECTED)	MTB taikynys yra mėginyje: <ul style="list-style-type: none"> • Aptikta <i>rpoB</i> geno tikslinės sekos mutacija. • MAK: Netaikoma (NA, not applicable). MAK signalas nereikalingas, nes MTB amplifikacija gali konkuruoti su šia kontrole. • Zondo tikrinimas: TEIGIAMAS (PASS). Visi zondo tikrinimo rezultatai teigiami.
APTIKTA VIDUTINIŠKAI MTB; APTIKTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance DETECTED)	
APTIKTA MAŽAI MTB; APTIKTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED)	
APTIKTA LABAI MAŽAI MTB; APTIKTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance DETECTED)	
APTIKTA DAUG MTB; NEAPTİKTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance NOT DETECTED)	MTB taikynys yra mėginyje: <ul style="list-style-type: none"> • Neaptikta jokia <i>rpoB</i> geno tikslinės sekos mutacija. • MAK: Netaikoma (NA, not applicable). MAK signalas nereikalingas, nes MTB amplifikacija gali konkuruoti su šia kontrole. • Zondo tikrinimas: TEIGIAMAS (PASS). Visi zondo tikrinimo rezultatai teigiami.
APTIKTA VIDUTINIŠKAI MTB; NEAPTİKTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance NOT DETECTED)	

Rezultatas	Interpretavimas
APTIKTA MAŽAI MTB; NEAPTIKTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)	
APTIKTA LABAI MAŽAI MTB; NEAPTIKTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)	
APTIKTA DAUG MTB; NEAPIBRĖŽTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance INDETERMINATE)	MTB taikiny yra mėginyje: <ul style="list-style-type: none"> ● RIF atsparumo nepavyko nustatyti dėl netinkamų lydimosi kreivių. ● MAK: Netaikoma (NA, not applicable). MAK signalas nereikalingas, nes MTB amplifikacija gali konkuruoti su šia kontrole. ● Zondo tikrinimas: TEIGIAMAS (PASS). Visi zondo tikrinimo rezultatai teigiami.
APTIKTA VIDUTINIŠKAI MTB; NEAPIBRĖŽTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance INDETERMINATE)	
APTIKTA MAŽAI MTB; NEAPIBRĖŽTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)	
APTIKTA LABAI MAŽAI MTB; NEAPIBRĖŽTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)	
APTIKTAS MTB pėdsakas; NEAPIBRĖŽTAS RIF atsparumas (MTB Trace DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)	MTB taikiny yra mėginyje: <ul style="list-style-type: none"> ● RIF atsparumo negalima nustatyti dėl nepakankamo signalo aptikimo. ● MAK: Netaikoma (NA, not applicable). MAK signalas nereikalingas, nes MTB amplifikacija gali konkuruoti su šia kontrole. ● Zondo tikrinimas: TEIGIAMAS (PASS). Visi zondo tikrinimo rezultatai teigiami.
NEAPTIKTA MTB (MTB NOT DETECTED)	MTB taikiny neaptiktas mėginyje: <ul style="list-style-type: none"> ● MAK: TEIGIAMAS (PASS). MAK atitiko priėmimo kriterijus. ● Zondo tikrinimas: TEIGIAMAS (PASS). Visi zondo tikrinimo rezultatai teigiami.

Rezultatas	Interpretavimas
NEGALIOJANTIS (INVALID)	<p>MTB buvimo arba nebuvimo nustatyti negalima. MAK neatitinka priėmimo kriterijų, mėginys nebuvo tinkamai apdorotas arba PGR buvo slopinama. Pakartokite tyrimą. Žr. šio dokumento skyrių „Pakartotinio tyrimo procedūra“.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB NEGALIOJA (INVALID): MTB DNR buvimo arba nebuvimo nustatyti negalima. • MAK: NETINKAMAS (FAIL). MTB tikslinis rezultatas yra neigiamas, o MAK Ct nėra tinkamame diapazone. • Zondo tikrinimas: TEIGIAMAS (PASS). Visi zondo tikrinimo rezultatai teigiami.
KLAIDA (ERROR)	<p>MTB buvimo arba nebuvimo nustatyti negalima. Pakartokite tyrimą. Žr. šio dokumento skyrių „Pakartotinio tyrimo procedūra“.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: REZULTATO NĖRA (NO RESULT) • MAK: REZULTATO NĖRA (NO RESULT) • Zondo tikrinimas: NETINKAMAS (FAIL). Visi arba vienas iš zondo tikrinimo rezultatų netinkami. <p>Pastaba Jei zondo tikrinimas teigiamas, klaidą sukelia sistemos komponento gedimas.</p>
REZULTATO NĖRA (NO RESULT)	<p>MTB buvimo arba nebuvimo nustatyti negalima. Pakartokite tyrimą. Žr. šio dokumento skyrių „Pakartotinio tyrimo procedūra“. REZULTATO NĖRA (NO RESULT) rodo, kad surinkta nepakankamai duomenų. Pavyzdžiui, operatorius sustabdė vykstantį tyrimą.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: REZULTATO NĖRA (NO RESULT) • MAK: REZULTATO NĖRA (NO RESULT) • Zondo tikrinimas: Netaikoma (NA, not applicable)

lentelė 3. Xpert MTB/RIF Ultra: Visi galimi rezultatai

TB rezultatai	RIF rezultatai
APTIKTA DAUG MTB (MTB DETECTED HIGH)	APTIKTAS RIF atsparumas (RIF Resistance DETECTED)
APTIKTA DAUG MTB (MTB DETECTED HIGH)	NEAPTIKTAS RIF atsparumas (RIF Resistance NOT DETECTED)
APTIKTA DAUG MTB (MTB DETECTED HIGH)	NEAPIBRĖŽTAS RIF atsparumas (RIF Resistance INDETERMINATE)
APTIKTA VIDUTINIŠKAI MTB (MTB DETECTED MEDIUM)	APTIKTAS RIF atsparumas (RIF Resistance DETECTED)
APTIKTA VIDUTINIŠKAI MTB (MTB DETECTED MEDIUM)	NEAPTIKTAS RIF atsparumas (RIF Resistance NOT DETECTED)
APTIKTA VIDUTINIŠKAI MTB (MTB DETECTED MEDIUM)	NEAPIBRĖŽTAS RIF atsparumas (RIF Resistance INDETERMINATE)
APTIKTA MAŽAI MTB (MTB DETECTED LOW)	APTIKTAS RIF atsparumas (RIF Resistance DETECTED)
APTIKTA MAŽAI MTB (MTB DETECTED LOW)	NEAPTIKTAS RIF atsparumas (RIF Resistance NOT DETECTED)
APTIKTA MAŽAI MTB (MTB DETECTED LOW)	NEAPIBRĖŽTAS RIF atsparumas (RIF Resistance INDETERMINATE)

TB rezultatai	RIF rezultatai
APTIKTA LABAI MAŽAI MTB (MTB DETECTED VERY LOW)	APTIKTAS RIF atsparumas (RIF Resistance DETECTED)
APTIKTA LABAI MAŽAI MTB (MTB DETECTED VERY LOW)	NEAPTIKTAS RIF atsparumas (RIF Resistance NOT DETECTED)
APTIKTA LABAI MAŽAI MTB (MTB DETECTED VERY LOW)	NEAPIBRĖŽTAS RIF atsparumas (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB pėdsakas ^a APTIKTA	NEAPIBRĖŽTAS RIF atsparumas (RIF Resistance INDETERMINATE)
NEAPTIKTA MTB (MTB NOT DETECTED)	
NEGALIOJANTIS (INVALID)	
KLAIDA (ERROR)	
REZULTATO NĖRA (NO RESULT)	

^a Pėdsako rezultatas reiškia, kad aptinkamas mažas MTB lygis, tačiau neaptinkamas RIF atsparus rezultatas. Taip atsitinka dėl padidėjusio TB aptikimo jautrumo naudojant kelių kopijų taikinius IS6110 ir IS1081, skirtingai nei RIF atsparumo aptikimą naudojant vienos kopijos rpoB geną. Todėl pėdsako mėginyje negalima nustatyti RIF atsparių ar jautrių rezultatų. Pėdsako mėginiai yra visada **NEAPIBRĖŽTO RIF atsparumo (RIF Resistance INDETERMINATE)**.

13.1 Priežastys pakartoti analizę

Pakartokite bandymą naudodami naują kasetę, jei atsiranda vienas iš šių bandymų rezultatų.

- Rezultatas **NETINKAMAS (INVALID)** rodo, kad SPC nepavyko. Mėginys nebuvo tinkamai apdorotas arba PGR yra slopinamas.
- **KLAIDA (ERROR)** rezultatas rodo, kad ZTK nepavyko ir analizė buvo nutraukta dėl netinkamai užpildyto reakcijos mėgintuvėlio, aptikus reagento zondo vientisumo problemą dėl to, kad buvo viršytos maksimalios slėgio ribos, arba sugedo „GeneXpert“ modulis
- **REZULTATO NĖRA (NO RESULT)** rodo, kad surinkta nepakankamai duomenų. Pavyzdžiui, operatorius sustabdė vykstantį tyrimą.

13.2 Pakartotinio tyrimo procedūra

Jei turite likusių šviežių skreplių ar paruoštų nuosėdų, prieš atlikdami tyrimą visada naudokite naują RM, kad nukenksmintumėte ir suskystintumėte skreplius ar nuosėdas. Žr. Skirsnis 10 arba Neapdorotų skreplių procedūra.

Jei turite pakankamai RM apdoroto mėginio ir praėjo ne daugiau 4 valandos nuo pradinio RM pridėjimo į mėginį, galite naudoti likusį mėginį naujai kasetei paruošti ir apdoroti. Tirdami iš naujo, visada naudokite naują kasetę ir nedelsdami pradėkite tyrimą. Žr. Skirsnis 10.3.

14 Apribojimai

Kadangi MTB nustatymas priklauso nuo mėginyje esančių mikroorganizmų skaičiaus, patikimi rezultatai priklauso nuo tinkamo mėginių surinkimo, tvarkymo ir laikymo. Klaidingi tyrimų rezultatai gali atsirasti dėl netinkamo mėginių surinkimo, tvarkymo ar laikymo, techninės klaidos, mėginio sumaišymo ar nepakankamos pradinės medžiagos koncentracijos. Norint išvengti klaidingų rezultatų, būtina atidžiai laikytis naudojimo instrukcijų.

Tiems asmenims, kuriems gauti **APTIKTAS MTB PĖDSAKAS (MTB Trace DETECTED)** rezultatai, gali prireikti papildomos klinikinės informacijos ir atsižvelgti į jų klinikinį kontekstą priimant sprendimus dėl tuberkuliozės gydymo kai kuriose situacijose.

Teigiamas tyrimo rezultatas nebūtinai rodo gyvybingų mikroorganizmų buvimą. Vis dėlto laikoma, kad yra MTB ir atsparumas rifampinui.

Mutacijos ar polimorfizmai pradmenų ar zondų surišimo regionuose gali turėti įtakos naujų ar nežinomų MDR-MTB ar rifampinui atsparių padermių aptikimui, todėl rezultatas gali būti klaidingas.

Tyrimo Xpert MTB/RIF Ultra rezultatai nebuvo įvertinti jaunesniems nei aštuoniolikos metų pacientams.

Tyrimas Xpert MTB/RIF Ultra nepatvirtina jautrumo rifampinui, nes gali būti kitokių atsparumo rifampinui mechanizmų, nei nustatyta šiuo prietaisu ir kurie gali būti susiję su klinikinio atsako į gydymą trūkumu.

Mėginiai, turintys abu MTB komplekso DNR ir su rifampinu susijusių *rpoB* geno mutacijų, aptiktų tyrimu Xpert MTB/RIF Ultra turėtų būti svarstomi dėl papildomų jautrumo vaistams tyrimų.

Tyrimo Xpert MTB/RIF Ultra veikimas priklauso nuo operatoriaus įgūdžių ir tyrimo procedūrų laikymosi. Tyrimo procedūrinės klaidos gali sukelti klaidingai teigiamų arba klaidingai neigiamų rezultatų. Visi prietaisų operatoriai turi būti tinkamai apmokyti naudotis prietaisu.

15 Klinikinis veiksmingumas

15.1 Klinikinio tyrimo planas

Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo veiksmingumo charakteristikos buvo įvertintos siekiant aptikti MTB komplekso DNR ir aptikti su RIF atsparumu susijusias mutacijas skreplių mėginiuose, lyginant su pasėlio (kietos ir (arba) skystos terpės) ir jautrumo vaistams tyrimo (DST) rezultatais, atitinkamai. Šiame daugelio centrų tyrime buvo naudojami perspektyviniai ir archyvuoti tiesioginiai (neapdoroti) skreplių ar koncentruotų nuosėdų mėginiai, paimti iš 18 metų ar vyresnių tiriamųjų. Tarp tiriamųjų buvo ir pacientai, įtariami sergant plautine TB, kurie tuo metu nebuvo gydomi nuo TB arba buvo gydomi mažiau nei 3 dienas per 6 mėnesius nuo tyrimo pradžios (įtariami sergant TB), taip pat anksčiau gydyti TB sergantys tiriamieji, kurie buvo įtariami sergant daugeliui vaistų atsparia TB (įtariami sergant MDR TB). Tyrimas buvo atliktas pasauliniu mastu (Baltarusija, Brazilija, Kinija, Gruzija, Vokietija, Indija, Italija, Kenija, Peru, Pietų Afrika, Uganda, Vietnamas ir JAV). Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo jautrumas ir specifiškumas MTB aptikti buvo įvertinti naudojant tik įtariamų sergant TB duomenis; o įtariamųjų MDR TB duomenys buvo sujungti siekiant įvertinti RIF atsparumo veiksmingumą.

Mėginiai gauti iš tyrimo tiriamųjų, 61 % vyrų (n=1111), 35 % moterų (n=648); 4 % (n=76) lytis nežinoma. Jie buvo iš geografiškai skirtingų regionų: 12 % (n=217) buvo iš JAV (Kalifornijos, Niujorko ir Floridos) ir 88 % (n=1618) ne iš JAV (Baltarusija, Brazilija, Kinija, Gruzija, Vokietija, Indija, Italija, Pietų Afrika, Kenija, Peru, Vietnamas ir Uganda). Iš 1835 mėginių 1228 buvo švieži, perspektyviai paimti, o 607 buvo iš užšaldytų archyvuotų mėginių bankų.

15.2 Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo veiksmingumas lyginant su MTB pasėliu

Iš kiekvieno tiriamojo buvo paimta iki trijų skreplių mėginių, kad jie būtų naudojami klinikiniame tyrime. Perspektyviniams mėginiams pirmasis skreplių mėginys buvo ištirtas Xpert MTB/RIF Ultra tyrime, o antrieji du mėginiai buvo naudojami TB pasėliui. Archyvuotų mėginių pasėlių rezultatai buvo gauti pagal standartinę priežiūros metodą ir Xpert MTB/RIF Ultra tyrimas buvo atliktas naudojant pirmąjį mėginį su pakankamu tūriu. Jei tyrimo rezultatas nebuvo nustatytas (**KLaida** (ERROR), **NEGALIOJANTIS** (INVALID) arba **REZULTATO NĖRA** (NO RESULT)), mėginys buvo pakartotinai ištirtas, jei buvo pakankamai tūrio. Apskritai, 1,0 % ištirtų mėginių iš tinkamų tiriamųjų (19/1854; 95 % PI: 0,7, 1,6) Rūgštinių greitųjų bacilų (AFB) tepinėlio būklė tiriamam asmeniui buvo nustatyta naudojant Auramine-O (AO) fluorescencinę arba Ziehl-Neelsen (ZN) tepinėlio dėmę iš mėginio su atitinkamu Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo rezultatu. Visų tiriamųjų MTB pasėlių būklė buvo apibrėžta remiantis to visų mėginių, paimtu per septynias dienas.

Žemiau esančioje lentelėje parodytas Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo veiksmingumas MTB aptikimui, lyginant su MTB pasėliu, suskirstytas pagal AFB tepinėlio būseną. Jautrumas tepinėliui teigiamiems ir neigiamai paveiktiems mėginiams buvo 99,5 % (426/428), 95 % PI: 98,3, 99,9 ir 73,3 % (200/273), 95 % PI: atitinkamai 67,7, 78,2. Bendras Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo specifiškumas neatsižvelgiant į AFB tepinėlį buvo 95,5 % (1222/1280), 95 % PI: 94,2, 96,5. Žr. žemiau esančias lenteles.

lentelė 4. Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo veiksmingumas lyginant su MTB pasėliu

		Tepinėlis/pasėlis				
		Teigiamas			Neigiamas	Iš viso
		AFB tepinėlis +	AFB tepinėlis -	Bendras pasėlis +	Bendras pasėlis -	
Xpert MTB/RIF Ultra	APTIKTA MTB (MTB DETECTED)	426	200	630 ^a	58	688
	NEAPTIKTA MTB (MTB NOT DETECTED)	2	73	75	1222	1297
	Iš viso	428	273	705	1280	1985
Veiksmingumas teigiamuose tepinėliuose: Jautrumas: 99,5 % (426/428), 95 % PI: 98,3, 99,9 Veiksmingumas neigiamuose tepinėliuose: Jautrumas: 73,3 % (200/273), 95 % PI: 67,7, 78,2 Bendras veiksmingumas: Jautrumas: 89,4 % (630/705), 95 % PI: 86,9, 91,4 Specifiškumas: 95,5 % (1222/1280), 95 % PI: 94,2, 96,5						

^a Tepinėlių rezultatai nebuvo galimi 4 pasėliui teigiamiems mėginiams.

Žemiau esančioje lentelėje parodytas Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo veiksmingumas MTB aptikimui, lyginant su MTB pasėliu, suskirstytas pagal centrus ne JAV vs. JAV. Tarp 1985 mėginių buvo 1768 mėginiai ne iš centrų JAV ir 217 mėginiai iš centrų JAV.

lentelė 5. Xpert MTB/RIF Ultra tyrimas lyginant su MTB pasėliu ne iš JAV vs. JAV centrų

	Ne JAV		JAV	
	N	Procentas (95 % PI)	N	Procentas (95 % PI)
Jautrumas tepinėliui teig.	380/382	99,5 % (98,1; 99,9)	46/46	100,0 % (92,3; 100)
Jautrumas tepinėliui neig.	180/245	73,5 % (67,6; 78,6)	20/28	71,4 % (52,9; 84,7)
Bendras jautrumas	564/631 ^a	89,4 % (86,7; 91,6)	66/74	89,2% (80,1; 94,4)
Bendras specifiškumas	1080/1137	95,0 % (93,6; 96,1)	142/143	99,3 % (96,1; 99,9)

^a Tepinėlių rezultatai nebuvo galimi 4 pasėliui teigiamiems mėginiams.

15.3 Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo veiksmingumas lyginant su pasėliu pagal tepinėlio tipą

Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo MTB aptikimo efektyvumas buvo nustatytas, lyginant su MTB pasėliu mėginiuose su AFB tepinėliais, atliktais AO ir ZN. Rezultatai pateikiami toliau esančioje lentelėje. Tarp 1985 mėginių buvo 1810 mėginių su AO tepinėliais ir 175 su ZN tepinėliais.

lentelė 6. Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo veiksmingumas lyginant MTB pasėlio dažymą Auramine O (AO) ir Ziehl-Neelsen (ZN) metodais

	Auramine O metodas		Ziehl-Neelsen metodas	
	N	Procentas (95 % PI)	N	Procentas (95 % PI)
Jautrumas tepinėliui teig.	386/388	99,5% (98,1; 99,9)	40/40	100% (91,2; 100)
Jautrumas tepinėliui neig.	153/219	69,9% (63,5; 75,6)	47/54	87,0% (75,6; 93,6)
Bendras jautrumas	543/611 ^a	88,9% (86,1; 91,1)	87/94	92,6% (85,4; 96,3)
Bendras specifiškumas	1145/1199	95,5% (94,2; 96,5)	77/81	95,1% (88,0; 98,1)

^a Tepinėlių rezultatai nebuvo galimi 4 pasėliui teigiamiems mėginiams.

15.4 Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo veiksmingumas lyginant su pasėliu pagal mėginio tipą

Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo MTB aptikimo veiksmingumas buvo nustatytas, lyginant su MTB pasėliu neapdorotuose skrepliuose ir koncentruotų skreplių nuosėdų mėginiuose. Rezultatai pateikiami toliau esančioje lentelėje. Tarp 1985 mėginių, buvo 1543 neapdoroti skreplių mėginiai ir 442 koncentruoti skreplių nuosėdų mėginiai.

lentelė 7. Xpert MTB/RIF Ultra tyrimas lyginant su MTB pasėliu pagal mėginio tipą

	Tiesioginiai skrepliai		Skreplių nuosėdos	
	N	% (95% PI)	N	% (95% PI)
Jautrumas tepinėliui teig.	323/324	99,7% (98,3; 99,9)	103/104	99,0% (94,8; 99,8)
Jautrumas tepinėliui neig.	168/229	73,4% (67,3; 78,7)	32/44	72,7% (58,2; 83,7)
Bendras jautrumas	495/557 ^a	88,9% (86,0; 91,2)	135/148	91,2% (85,6; 94,8)
Bendras specifiškumas	937/986	95,0% (93,5; 96,2)	285/294	96,9% (94,3; 98,4)

^a Tepinėlių rezultatai nebuvo galimi 4 pasėliui teigiamiems mėginiams.

15.5 Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo veiksmingumas lyginant su RIF vaistų jautrumo tyrimais

MTB teigiamų pasėlių izoliatai buvo tiriami dėl jautrumo vaistams (DST) rifampinui, naudojant agaro proporcijos metodą su „Middlebrook“ arba „Lowenstein-Jensen“ terpėmis, Thermo Scientific Sensititre™ Mycobacterium tuberculosis MIC plokštele arba BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE tyrimu. Su RIF atsparumu susijusių mutacijų aptikimo Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo veiksmingumas buvo nustatytas atsižvelgiant į MTB pasėlio izoliatų DST rezultatus.

Su RIF atsparumu susijusių mutacijų aptikimo rezultatus Xpert MTB/RIF Ultra tyrimas praneša tik tada, kai prietaisas aptiko MTB komplekso *rpoB* genų seką. RIF jautrumo/atsparumo charakteristikos pateikiamos žemiau esančioje lentelėje. Mėginiai su DST neatlikti, **NEAPTIKTA MTB** (MTB NOT DETECTED) ir **APTIKTA MTB; NEAPIBRĖŽTAS RIF atsparumas** (MTB DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE) nebuvo įtraukti į analizę. Šešiasdešimt trys (63) iš 67 mėginių, kurių RIF rezultatai buvo neapibrėžti, buvo **APTIKTAS MTB pėdsakas; NEAPIBRĖŽTAS RIF atsparumas** (MTB Trace DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE).

lentelė 8. Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo veiksmingumas lyginant su DST

Jautrumo vaistams testas				
		RIF atsparus	RIF jautrus	Iš viso
Xpert MTB/ RIF Ultra	APTIKTA MTB; APTIKTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED; RIF Resistance DETECTED)	128	12 ^a	140
	APTIKTA MTB; NEAPTIKTAS RIF atsparumas (MTB DETECTED; RIF Resistance NOT DETECTED)	5 ^b	314	319
	Iš viso	133	326	459
		Jautrumas: 96,2% (128/133), 95% PI: 91,5; 98,4 Specifiškumas: 96,3% (314/326), 95% PI: 93,7; 97,9		

^a Netinkami sekos rezultatai: 11 iš 12 atsparių RIF, 1 iš 12 negalimas.

^b Netinkami sekos rezultatai: 4 iš 5 jautrių RIF, 1 iš 5 negalimas.

15.6 Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo veiksmingumas lyginant su „Xpert MTB/RIF“ tyrimu

Tūkstantis penki šimtai devyniasdešimt keturi (1594) mėginiai buvo išbandyti atliekant Xpert MTB/RIF Ultra tyrimą ir „Xpert MTB/RIF“ tyrimą. Bendras procentinis sutapimas tarp tyrimų buvo 96,5% [(1538/1594) 95% CI: 95,5, 97,3]. Teigiamas procentinis susitarimas ir neigiamas procentinis susitarimas buvo atitinkamai 99,2% [(491/495) 95% PI: 97,9, 99,7] ir 95,3% [(1047/1099) 95% PI: 93,8, 96,4].

15.7 Atkuriamumas

Xpert MTB/RIF Ultra tyrimo atkuriamumas buvo įvertintas trijuose centruose, naudojant mėginių skydelį, sudarytą iš MTB rifampinui jautrių ir atsparių padermių. MTB teigiami mėginiai buvo paruošti su modeliuojamoje skreplių matricoje, esant mažoms (~1X AR) ir vidutinėms (2-3X AR) koncentracijoms. Taip pat buvo įtrauktas neigiamas mėginio elementas, kurį sudarė modeliuojama skreplių matrica. Penkių mėginių skydelį šešias skirtingas dienas ištyrė du skirtingi operatoriai du kartus per dieną kiekviename iš trijų centrų (240 tyrimų kiekviename centre = 2 operatoriai x 6 dienos x 2 replikatai x 2 vykdymai per dieną). Tyrime buvo naudojamos trys Xpert MTB/RIF Ultra tyrimų reagentų rinkinio partijos. Kiekvieno skydelio elemento sutapimo procentas pateiktas lentelė 9 pagal centrą.

lentelė 9. Atkuriamumo rezultatų suvestinė - sutapimas pagal tyrimo centrą/prietaisą

Mėginys	1 vieta (GeneXpert Dx)	2 centras (GeneXpert Dx)	3 centras (Infinity-90)	Bendras sutapimas pagal mėginį, %
Neigiamas	98 % (47/48)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	99,3 % (143/144)
MTB mažai teigiamas, RIF atsparus	96 % (46/48)	96 % (46/48)	98 % (47/48)	96,5 % (139/144)
MTB vidutiniškai teigiamas, RIF atsparus	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
MTB mažai teigiamas, RIF jautrus	100 % (48/48)	100 % (48/48)	98 % (47/48)	99,3 % (143/144)
MTB vidutiniškai teigiamas, RIF jautrus	100 % (47/47)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (143/143)

Tyrimo Xpert MTB/RIF Ultra atkuriamumas taip pat buvo įvertintas atsižvelgiant į kiekvieno aptikto taikinio fluorescencijos signalą, išreikštą slenksstinio ciklo reikšmėmis (Ct). Vidutinis, standartinis nuokrypis (SN) ir variacijos koeficientas (VK) tarp centrų, tarp dienų, tarp operatorių ir tarp vykdymo komponentų kiekvienam skydelio elementui nurodomi 10 lentelėje. Vykdytas apibūdinamas kaip keturi mėginiai vienam skydelio elementui, kurį vienas operatorius iširia viename centre per vieną dieną.

16 Analitinės veiksmingumo charakteristikos

lentelė 10. Atkuriamumo duomenų santrauka

Mėginys	N	Vidutinis Ct	Dispersija												
			Tarp centrų		Tarp partijų		Tarp dienų		Tarp operatorių		Vykdymo/ tyrimo metu		Iš viso		
			SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	
Neigiamas	Mėginių apdorojimo kontrolės Ct (angl. Sample Processing Control, 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 mažai teigiamas, RIF atsparus	Vidinės kontrolės Ct	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	2,20	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 vidutiniškai teigiamas, RIF atsparus	Vidinės kontrolės Ct	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

Mėginys	N	Vidutinis Ct	Dispersija												
			Tarp centrų		Tarp partijų		Tarp dienų		Tarp operatorių		Vykdymo/tyrimo metu		Iš viso		
			SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	
	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 mažai teigiamas, RIF jautrus	Vidinės kontrolės Ct	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 vidutiniškai teigiamas, RIF jautrus	Vidinės kontrolės Ct	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
	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

16.1 Trukdančios medžiagos

Buvo atliktas dirbtinės skreplių matricos tyrimas, siekiant įvertinti Xpert MTB/RIF Ultra tyrimui galimai trukdančių medžiagų poveikį. Iš viso buvo įvertintos 32 galimai trukdančios medžiagos. Potencialiai endogeninės trukdančios medžiagos gali būti, bet neapsiribojant, kraujas, pūliai (baltieji kraujo kūneliai), kvėpavimo takų ląstelės, mucinas, žmogaus DNR ir skrandžio rūgštis iš skrandžio. Kitos potencialiai trukdančios medžiagos gali būti anestetikai, antibiotikai, antibakteriniai vaistai, vaistai nuo tuberkuliozės, antivirusiniai vaistai, bronchus plečiantys vaistai, inhaliaciniai bronchus plečiantys vaistai, gyva intranazalinio gripo viruso vakcina, baktericidinis burnos skalavimo skystis, mėginių apdorojimo reagentai, vaistai *Pneumocystis jiroveci*, homeopatiniai vaistai nuo alergijos, nosies kortikosteroidai, nosies geliai, nosies purškalai, geriamieji anestetikai, geriamieji atsikosėjimą skatinantys vaistai, neutralizuojantys buferiai ir tabakas. Šios medžiagos nurodytos lentelė 11, nurodant veikliąsias medžiagas ir ištirtas koncentracijas. Šiame tyrime buvo naudojami neigiami ir teigiami mėginiai. Teigiami mėginiai buvo tiriami beveik 3 kartus didesnėje nei analitinė aptikimo riba koncentracijoje, naudojant BCG ląsteles 8 replikatams. Neigiami mėginiai, sudaryti iš medžiagos, neturinčios MTB padermės, buvo tiriami kiekvienai medžiagai po 8 replikatus, siekiant nustatyti poveikį mėginio apdorojimo kontrolės (MAK) veiksmingumui.

Jokio slopinamojo poveikio nepastebėta nė vienai iš ištirtų 32 galimai trukdančių medžiagų (lentelė 11).

lentelė 11. Trukdančios medžiagos

Medžiaga	Apibūdinimas / veiklioji medžiaga	Ištirta koncentracija
Kraujas	Kraujas (žmogaus)	5 % (tūr./tūr.)
Baktericidinis burnos skalavimo skystis	Chlorheksidino gliukonatas (0,12 %), 20 % tirpalas	20 % (tūr./tūr.)
Mėginių apdorojimo reagentai	Cetilpiridinio chloridas, 1 % esantis 2 % NaCl	0,5 % (tūr./tūr.) 1 % NaCl
Mėginių apdorojimo reagentai	Cetilpiridinio chloridas, 1 % esantis 2 % NALC	0,5 % (tūr./tūr.) 1 % NALC
Mėginių apdorojimo reagentai	Cetilpiridinio chloridas, 1 % esantis 2 % NALC ir 25 mM citrato	0,5 % (tūr./tūr.) 1 % NALC ir 12,5 mM citrato

Medžiaga	Apibūdinimas / veikioji medžiaga	Ištirta koncentracija
Skrandžio rūgštis	pH 3-4 tirpalas vandenyje, neutralizuotas natrio bikarbonatu	100 % (tūr./tūr.)
Žmogaus DNR/ląstelės	HELA 229	10 ⁶ ląstelių/ml
Antigrybelinis; Antibiotikas	Nystatino geriamoji suspensija, 20 %	20 % (tūr./tūr.)
Baltieji kraujo kūneliai (žmogaus)	WBC/pūlių matrica (30 % buferinis sluoksnis; 30 % plazma; 40 % PBS)	100 % (tūr./tūr.)
Anestetikai (endotrachėjinė intubacija)	Lidokaino HCl 4 %	30 % (tūr./tūr.)
Purškiami tirpalai	NaCl 5 % (svor./tūr.)	5 % (svor./tūr.)
Mucinas	Mucinas 5 % (svor./tūr.)	5 % (svor./tūr.)
Antibakterinis, sisteminis	Levofloksacinas 25 mg/ml	5 mg/ml (svor./tūr.)
Nosies kortikosteroidai	Flutikazonas 500 mcg/purškime	5 µg/ml (svor./tūr.)
Inhaliaciniai bronchus plečiantys vaistai	Albuterolio sulfatas 2,5 mg/3 ml	75 µg/ml (svor./tūr.)
Geriamieji anestetikai	Orajel (20 % benzokaino)	5 % (svor./tūr.)
Antivirusiniai vaistai	Acikloviras, IV 50 mg/ml	50 µg/ml (svor./tūr.)
Antibiotikas, nosies tepalas	Neosporinas (400 V bacitracino, 3,5 mg neomicino, 5000 V polimiksino B)	5 % (svor./tūr.)
Tabakas	Nicogel (40 % tabako ekstraktas)	0,5 % (svor./tūr.)
Vaistai nuo tuberkuliozės	Streptomocinas 1 mg/ml	25 µg/ml (svor./tūr.)
Vaistai nuo tuberkuliozės	Etambutolis 1 mg/ml	50 µg/ml (svor./tūr.)
Vaistai nuo tuberkuliozės	Izoniazidas 1 mg/ml	50 µg/ml (svor./tūr.)
Geriamieji atsikosėjimą skatinantys vaistai	Guaifenesinas (400 mg/tabletė)	5 mg/ml (svor./tūr.)
Vaistai nuo tuberkuliozės	Pirazinamidas 10 mg/ml	10 µg/ml (svor./tūr.)
Nosies gelis (homeopatinis)	Zicam gelis	50 % (svor./tūr.)
Nosies purškalkas	Fenilefrinas, 0,5 %	1 % (svor./tūr.)
Vaistai nuo tuberkuliozės	Rifampicinas 1 mg/ml	25 µg/ml (svor./tūr.)
Vaistas nuo alergijos (homeopatinis)	Arbatmedžio aliejus (<5% Cineole, >35 % Terpinenas 4-ol)	0,5 % (svor./tūr.)
Gyva intranazalinio gripo viruso vakcina	Gyva gripo viruso vakcina FluMist	5 % (svor./tūr.)
Vaistai <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pentamidinas	300 ng/ml (svor./tūr.)
Bronchus plečiantis vaistas	Epinefrinas (injekcinis preparatas)	1 mg/ml (svor./tūr.)
Vaistai nuo tuberkuliozės	Amoksicilinas	25 µg/ml (svor./tūr.)

16.2 Analitinis jautrumas (aptikimo riba)

Buvo atlikti tyrimai, siekiant nustatyti analitinį jautrumą arba Xpert MTB/RIF Ultra aptikimo ribą (AR) naudojant *Mycobacterium tuberculosis* padermę H37Rv ir *Mycobacterium bovis* BCG (Bacille Calmette-Guerin), praskiestus žmogaus skrepliais ir žmogaus skreplių nuosėdomis. MTB teigiamas rezultatas yra pagrįstas IS1081/IS6110 taikinių aptikimu.

Taip pat buvo atlikti tyrimai, siekiant nustatyti Xpert MTB/RIF Ultra RIF atsparumo aptikimo analitinį jautrumą arba aptikimo ribą, naudojant gerai apibūdintą klinikinę *Mycobacterium tuberculosis* rifampinui atsparią padermę (TDR125), turinčią D516V mutaciją 81 bazės poros „šerdis“ regione, rpoB gene, praskiestą žmogaus skrepliais ir žmogaus skreplių nuosėdomis.

AR yra mažiausia mėginio koncentracija (KFV/ml), kurią galima atkuriamai atskirti nuo neigiamų mėginių užtikrinant 95 % patikimumą. Bent 20 dviejų padermių replikatų buvo įvertinti per penkias - aštuonias koncentracijas per 3 dienas ir AR buvo nustatyta naudojant probito analizę. Toliau pateiktoje lentelėje apibendrintos reikiamos AR.

lentelė 12. Probito analizės duomenys ir reikiama AR, išreikšta KFV/ml

Mikobakterijų rūšys	Mėginio tipas	Patvirtinta AR
<i>M. bovis</i> (BCG)	Skrepliai	30
	Skreplių nuosėdos	21
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	Skrepliai	12
	Skreplių nuosėdos	25

lentelė 13. Probito analizės duomenys ir patvirtinta RIF atsparumo AR, išreikšta KFV/ml

Mikobakterijų rūšys	Mėginio tipas	Patvirtinta AR
<i>M. tuberculosis</i> (TDR125)	Skrepliai	1093
	Skreplių nuosėdos	4000

16.3 Analitinis specifiškumas (neįtraukimas)

30 ne tuberkuliozės mikobakterijų (NTM) pasėlių padermių buvo tiriamos Xpert MTB/RIF Ultra tyrimu. Trys kiekvieno izoliato replikatai buvo įterpti į buferį ir tiriami esant $\geq 10^7$ KFV/ml koncentracijai. Žr. lentelė 14.

lentelė 14. NTM padermės, kurioms tirtas specifiškumas

<i>Mycobacterium avium</i> porūš. <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> porūš. <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>

Tyrimo sąlygomis visi NTM izoliatai buvo nustatyti **MTB NEAPTİKTA (MTB NOT DETECTED)**. Į tyrimą buvo įtrauktos teigiamos ir neigiamos kontrolės. Specifiškumas buvo 100 %.

Be to, siekiant nustatyti, ar didelės NTM koncentracijos netrukdytų nustatyti mažo lygio (3X AR) TB, šešios tipiškos padermės iš lentelė 14 pateiktų padermių buvo sumaišytos su TB paderme H37Rv ir su *M. bovis* skrepliuose iki galutinių 10⁶ KfV/ml NTM, 36 KfV/ml *M. tuberculosis* H37Rv ir 90 KfV/ml *M. bovis* koncentracijų, atitinkamai.

NTM padermės, tirtos dėl trukdžių aptikti TB (H37Rv), apėmė:

- *M. abscessus*, ATCC 19977
- *M. avium* Nacionalinės žydų ligoninės (angl. National Jewish Hospital) klinikiniai izoliatai
- *M. celatum*, Nacionalinės žydų ligoninės (angl. National Jewish Hospital) klinikiniai izoliatai
- *M. kansasii*, ATCC 12478
- *M. gordonae*, ATCC 14470
- *M. intracellulare*, Nacionalinės žydų ligoninės (angl. National Jewish Hospital) klinikiniai izoliatai

Iširtos NTM padermės nekėlė trukdžių 36 KfV/ml of *M. tuberculosis* (H37Rv) ir 90 KfV/ml of *M. bovis* aptikti; todėl signalai buvo tokie patys, kokie buvo tiriant vien tik H37Rv.

16.4 Rūšys / padermės, tirtos dėl specifiškumo

Toliau pateikiami mikroorganizmai, įskaitant gramneigiamas bakterijas, gramteigiamas bakterijas, grybinius organizmus, virusus ir mieles, buvo tiriami dėl klaidingo teigiamumo Xpert MTB/RIF Ultra. Kiekvieno izoliato replikatai buvo įterpti į buferį ir ištirti $\geq 10^7$ KfV/ml (bakterijų ir grybinės padermės) arba $\geq 10^6$ replikatų/ml (genominės DNR bakterijoms ir grybams) ir $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml (viruso padermės).

lentelė 15. Rūšys ir padermės

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Kvėpavimo sistemos sincitinis virusas tipas B</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Rinovirusas</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydomytila 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 virusas tipas 1</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Koronavirusas</i>	<i>Parainfluenza virusas tipas 2</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Parainfluenza virusas tipas 3</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Kvėpavimo sistemos sincitinis virusas tipas A</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Žmogaus metapneumovirusas (hMPV) 16 A1 tipo</i>		

Tyrimo sąlygomis visi ištirti mikroorganizmai buvo nurodyti kaip **MTB NEAPTİKTA (MTB NOT DETECTED)**. Į tyrimą buvo įtrauktos teigiamos ir neigiamos kontrolės. Specifiškumas buvo 100 %.

16.5 Analitinis įtraukimas

Trisdešimt septynios MTB komplekso padermės, susidedančios iš 16 rifampinui jautrių padermių su natūraliai paplitusio tipo *rpoB* šerdies regionu ir 21 rifampinui atsparių padermių buvo tiriamos naudojant Xpert MTB/RIF Ultra tyrimą. Iš viso 37 MTB padermės DNR mėginiai buvo tiriami GeneXpert naudojant Xpert MTB/RIF Ultra protokolą, pritaikytą DNR

tyrimams. Galutiniai reakcijos komponentai ir PGR ciklo sąlygos nepakito nuo protokolo, skirto paciento mėginių tyrimams. Dvylika padermių buvo iš PSO/TDR ėmimo ir 6 iš laboratorijos ėmimo Rutgerso universitete (angl. Rutgers University). Bendrai šios padermės yra izoliatai iš 8 šalių ir juose buvo 21 RIF atsparus izoliatas, sudarytas iš vienos, dvigubos ir vienos trigubos *rpoB* šerdies regiono mutacijų. Mėginiai buvo tiriami pridendant 100 µl DNR mėginio kasetės lizato kamerą. Neigiamose reakcijose buferis buvo naudojamas kaip mėginys. Tyrimas teisingai nustatė visas 16 natūraliai paplitusio tipo padermių ir teisingai nustatė atsparumą rifampinui 18 iš 21 padermės, atspariose rifampinui su mutacijomis *rpoB* šerdies regione. 3 mutacijų padermėms buvo gauti neapibrėžti rifampino rezultatai. *M. caprae* ir *M. pinnipedii* nebuvo vertinami kaip šio tyrimo dalis.

16.6 Analitinė mikobakterijų inaktyvacija skreplių mėginiuose

Xpert MTB/RIF Ultra mėginio reagento dezinfekavimo galimybės buvo nustatytos naudojant standartizuotą kiekybinį tuberkulocidinės kultūros metodą.¹² Skreplių mėginiai buvo sudėti į didelę gyvybingo *M. bovis* koncentraciją, sumaišyti su mėginio reagentu santykiu 2:1 ir inkubuoti 15 minučių. Po inkubacijos reagento / skreplių mišinys buvo neutralizuotas praskiedžiant ir filtruojant, tada kultivuojamas. *M. bovis* organizmų gyvybingumas iš apdorotų skreplių sumažėjo mažiausiai 6 log, palyginti su neapdorota kontrole.

Kiekviena laboratorija turi nustatyti mėginių reagentų dezinfekavimo savybių efektyvumą, naudodama savo standartizuotus metodus, ir laikytis rekomenduojamų biologinės saugos taisyklių.

17 Nuorodos

1. WHO report 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.
2. WHO Global TB Report 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
3. Anti-tuberculosis resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394.
4. Morris SL, Bai GH, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multidrug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis*. 1995. 171:954-60.
5. Rattan A, Kalia A, Ahmad N. 1998. Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Molecular Perspectives, *Emerging Infectious Diseases*, Vol.4 No.2, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>.
6. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 1993. Richmond JY and McKinney RW (eds). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
8. Klinikinių ir laboratorinių standartų institutas. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (žr. naujausią leidimą).
9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazardous Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpart Z).
11. Kent PT, Kubica GP. 1985. Public Health Mycobacteriology—*A Guide for Level III Laboratory*, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546.
12. Banada, P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point-of-Care Settings. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010. 48:10. 3551-3557.

18 „Cepheid“ būstinių adresai

Bendrovės būstinė

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefonas: + 1 408 541 4191
Faksas: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Būstinė Europoje

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefonas: + 33 563 825 300
Faksas: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

19 Techninė pagalba

Prieš susisiekdami su mumis

Prieš susisiekdami su „Cepheid“ technine pagalba, surinkite šią informaciją:

- Produkto pavadinimas
- Partijos numeris
- Prietaiso serijos numeris
- Klaidų pranešimai (jeigu yra)
- Programinės įrangos versija ir, jei taikoma, kompiuterio techninės priežiūros kodas

Jungtinės Amerikos Valstijos




Telefonas: + 1 888 838 3222 El. paštas: techsupport@cepheid.com

















Prancūzija

Telefonas: + 33 563 825 319 El. paštas: support@cepheideurope.com

Visų „Cepheid“ techninės pagalbos padalinių kontaktinę informaciją galima rasti mūsų svetainėje: www.cepheid.com/en/support/contact-us

20 Simbolių lentelė

Simbolis	Reikšmė
	Katalogo numeris
	<i>In vitro</i> diagnostinė medicinos priemonė
	Nenaudoti pakartotinai

Simbolis	Reikšmė
	Partijos kodas
	Žr. naudojimo instrukcijas
	Dėmesio
	Gamintojas
	Gamybos šalis
	Pakanka šiam skaičiui tyrimų: n
	Kontrolė
	Galiojimo pabaigos data
	Žymėjimas CE ženklu – Europos atitiktis
	Temperatūros apribojimas
	Biologinė rizika
	Degūs skysčiai
	Korozinis odos pažeidimas
	Toksinis poveikis reprodukcijai ir organams
	Įgaliotasis atstovas Šveicarijoje
	Importuotojas



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 Peržiūros istorija

Skrysius	Pakeitimo aprašymas
Simbolių lentelė	Pridėti CH REP ir importuotojo simboliai bei aprašai simbolių lentelėje. Pridėta CH REP ir importuotojo informacija su adresu Šveicarijoje.
Redakcijų istorija	Atnaujinta lentelė „Pakeitimų istorija“.