

Instrucțiuni de utilizare QuantiFERON[®]-TB Gold Plus ELISA Kit



2 x 96 (622120)



20 x 96 (622822)

Versiunea 1



A se utiliza pentru diagnosticarea in vitro

A se utiliza cu QuantiFERON[®]-TB Gold Plus Blood Collection Tubes



622120, 622822



QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Germania



1123669RO

Cuprins

Domeniul de utilizare	5
Utilizatori potențiali	5
Descrierea și principiul	6
Informații despre agenții patogeni	6
Rezumat și explicații	7
Principiile testului	9
Materiale furnizate	11
Conținutul kitului	11
Componentele kitului	12
Platformă și software	12
Materiale necesare, dar nefurnizate	13
Reactivi suplimentari	13
Consumabile	13
Echipamente	13
Avertismente și precauții	14
Informații de siguranță	14
Informații în caz de urgență	15
Precauții	16
Depozitarea și manipularea reactivilor	18
Stabilitatea în utilizare	18
Reactivii reconstituiți și neutilizați	18
Depozitarea și manipularea speciemenelor	19

Protocol: Efectuarea testului ELISA	20
Rezultate (Calcul).....	26
Generarea curbei standard și a valorilor probelor	26
Controlul calității testului	28
Interpretarea rezultatelor	30
Limitări.....	32
Caracteristici de performanță	33
Studii clinice	33
Sensibilitate.....	35
Valori prognozate	43
Rezumat privind siguranța și performanța.....	49
Caracteristicile de performanță ale testului.....	50
Performanță analitică	50
Eliminare	63
Referințe.....	64
Ghid de depanare.....	66
Simboluri	69
Anexa A: Informații tehnice.....	72
Rezultate neconcludente.....	72
Probe de plasmă coagulate	72
Probe de plasmă lipemice	72
Anexa B: Procedura de testare ELISA pe scurt.....	73
Informații pentru comandă.....	75
Istoricul modificărilor documentului	77

Domeniul de utilizare

Testul QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) este un test de diagnosticare *in vitro* care utilizează un amestec de peptide care simulează proteinele ESAT-6 și CFP-10 pentru a stimula celulele din sângele integral heparinizat. Detectarea interferonului- γ (IFN- γ) prin intermediul testului de imunoabsorbție enzimatică (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) este utilizată pentru identificarea răspunsurilor *in vitro* la antigenii peptidici asociați cu infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*.

QFT-Plus este un test indirect pentru identificarea infecției cu *M. tuberculosis* (inclusiv a bolii active) și este destinat utilizării în asociere cu măsurile de evaluare a riscului, radiografia și alte evaluări medicale și de diagnostic.

Utilizatori potențiali

Acest kit este destinat uzului profesional.

Testul QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) trebuie utilizat de personal calificat în mediu de laborator.

Descrierea și principiul

Informații despre agenții patogeni

Tuberculoza este o boală transmisibilă cauzată de infecția cu organisme din complexul *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti* și *M. caprae*), care, de obicei, se transmite la gazde noi pe cale aeriană, prin intermediul nucleilor de picătură proveniți de la pacienți infectați cu tuberculoză pulmonară. Persoanele infectate recent pot dezvolta tuberculoză la un interval de câteva săptămâni sau luni, însă majoritatea persoanelor infectate nu prezintă simptome. Tuberculoza latentă (Latent Tuberculosis Infection, LTBI), o afecțiune netransmisibilă, asimptomatică persistă la unele persoane, acestea putând dezvolta tuberculoză după mai multe luni sau mai mulți ani. Scopul principal al diagnosticării LTBI îl reprezintă evaluarea necesității unui tratament medical menit să prevină tuberculoza activă. Timp de peste 100 de ani, singura metodă disponibilă pentru diagnosticarea LTBI (4) a fost testul cutanat la tuberculină (TCT). Sensibilitatea cutanată la tuberculină apare între 2 până la 10 săptămâni de la infectare. Cu toate acestea, anumite persoane infectate, inclusiv acele persoane care suferă de o paletă largă de afecțiuni care obstrucționează funcțiile imunitare, însă și alte persoane care nu suferă de astfel de afecțiuni, nu răspund la tuberculină. Dimpotrivă, anumite persoane care nu sunt infectate cu *M. tuberculosis* prezintă sensibilitate la tuberculină și obțin rezultate pozitive la testul cutanat la tuberculină (Tuberculin Skin Test, TST) după vaccinare cu bacilul Calmette-Guérin (BCG), ca urmare a unei infecții provocate de o micobacterie diferită de complexul *M. tuberculosis* sau a altor factori neidentificați.

Trebuie făcută o delimitare între LTBI și tuberculoza activă, o afecțiune raportabilă care implică de regulă plămânii și tractul respirator inferior, însă care poate afecta, de asemenea, alte sisteme de organe. Tuberculoza se diagnostichează pe baza anamnezei și a examinărilor fizice, radiologice și micobacteriologice.

Rezumat și explicații

Testul QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) reprezintă a patra generație de tehnologie de testare QuantiFERON-TB care evaluează răspunsul mediat celular printr-o măsurare cantitativă a IFN- γ dintr-o probă de sânge integral. QFT-Plus este un test calitativ care măsoară răspunsurile imune mediate celular (cell-mediated immune, CMI) la antigenii peptidici care simulează proteinele micobacteriene. Aceste proteine, ESAT-6 și CFP-10, lipsesc din toate tulpinile BCG și din majoritatea micobacteriilor netuberculoase, cu excepția *M. kansasii*, *M. szulgai* și *M. marinum* (1). Persoanele infectate cu organismele din complexul *M. tuberculosis* prezintă în sânge, de regulă, limfocite care recunosc aceste proteine, precum și alți antigeni micobacterieni. Acest proces de recunoaștere implică producția și secreția citokinei IFN- γ . Detectarea și cuantificarea ulterioară a IFN- γ formează baza acestui test.

Testele cutanate la tuberculină și testele IGRA sunt utile, dar insuficiente pentru diagnosticarea infecției cu complexul *M. tuberculosis* la pacienții bolnavi – un rezultat pozitiv poate susține diagnosticarea tuberculozei; pe de altă parte, infecțiile cu alte micobacterii (de ex., *M. kansasii*) pot genera rezultate pozitive. Sunt necesare și alte investigații medicale și de diagnosticare pentru a confirma sau infirma prezența tuberculozei.

Antigenii utilizați în QFT-Plus reprezintă un amestec de peptide care simulează proteinele ESAT-6 și CFP-10. Numeroase studii au demonstrat că acești antigeni peptidici stimulează răspunsurile IFN- γ în celulele T ale persoanelor infectate cu *M. tuberculosis*, dar, în general, nu și ale persoanelor neinfectate sau vaccinate cu BCG care nu prezintă boala sau un risc de LTBI (1,26,9). Cu toate acestea, tratamentele medicale sau afecțiunile care alterează funcțiile imunitare pot reduce răspunsurile IFN- γ . Pacienții care suferă de alte infecții micobacteriene pot să prezinte și ei o sensibilitate la ESAT-6 și CFP-10, deoarece genele care codifică aceste proteine sunt prezente în *M. kansasii*, *M. szulgai* și *M. marinum* (1, 3,7).

Populația vizată de testarea QFT-Plus constă din pacienți cu tuberculoză activă confirmată clinic și pacienți cu risc de infectare cu tuberculoză sau cu tuberculoză latentă (LTBI). Nu se aplică restricții de vârstă, sex sau de altă natură.

În infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), celulele T CD4⁺ joacă un rol esențial în controlul imunologic, prin secretarea citokinei IFN- γ . Au apărut, însă, dovezi care susțin că celulele T CD8⁺ participă la apărarea gazdei împotriva MTB prin producția de IFN- γ și de alți factori solubili, care activează macrofagele în vederea suprimării creșterii MTB, eliminării celulelor infectate sau lizării directe a MTB intracelulare. Au fost detectate celule CD8⁺ secretoare de IFN- γ specifice tuberculozei M la subiecții cu LTBI și cu tuberculoză activă. În plus, limfocitele T CD8⁺ specifice ESAT-6 și CFP-10 sunt descrise ca fiind detectate mai frecvent la subiecții cu tuberculoză activă față de cei cu LTBI și pot fi asociate cu o expunere recentă la tuberculoză M (8,10-12). De asemenea, au fost detectate celule T CD8⁺ secretoare de IFN- γ specifice tuberculozei M și la subiecții cu tuberculoză activă coinfectați cu HIV (13, 14), precum și la copiii mici cu tuberculoză (15).

QFT-Plus conține două tuburi antigen TB distincte: TB Antigen Tube 1 (TB1) și TB Antigen Tube 2 (TB2). Ambele tuburi conțin antigeni peptidici din antigenii asociați complexului MTB, ESAT-6 și CFP-10. Tuburile TB1 și TB2 conțin peptide din ESAT-6 și CFP-10, care au rolul de a stimula răspunsuri imune mediate celular din partea limfocitelor T-helper CD4⁺; tubul TB2 conține un set suplimentar de peptide care vizează inducerea răspunsurilor imune mediate celular din partea limfocitelor T citotoxice CD8⁺.

Factorii de risc pentru infecția cu *M. tuberculosis* includ indicii istorici, medicali sau epidemiologici pentru tuberculoză sau expunere la tuberculoză. Consultați îndrumările OMS accesând <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment> pentru recomandări detaliate privind diagnosticarea infecției cu *M. tuberculosis* (inclusiv tuberculoza activă) și selectarea persoanelor pentru testare (16). QFT-Plus a fost testat pe anumite grupe de pacienți indicate pentru screening-ul pentru infecția cu TB, conform îndrumărilor actuale ale OMS (16), inclusiv: persoane testate pozitiv la virusul imunodeficienței umane (HIV), contacți ai pacienților cu tuberculoză confirmată recent și rezidenți din medii aglomerate care au fost expuși la adulți cu risc ridicat de TB (5).

Principiile testului

QFT-Plus este un test calitativ care utilizează tuburi de recoltare a sângelui specializate care conțin antigeni peptidici ce simulează proteinele *M. tuberculosis*, utilizate pentru recoltarea sângelui integral. Perioada de incubare a sângelui în tuburi este cuprinsă între 16 și 24 de ore, după care, plasma este recoltată și testată pentru prezența IFN- γ rezultat ca răspuns la antigenii peptidici.

Mai întâi, sângele integral este recoltat în fiecare dintre tuburile QFT-Plus Blood Collection Tubes, și anume un tub Nil, un tub TB1, un tub TB2 și un tub Mitogen. Alternativ, sângele poate fi recoltat într-un singur tub de recoltare a sângelui cu litiu-heparină sau heparină sodică pe post de anticoagulant, după care poate fi transferat în tuburile QFT-Plus Blood Collection Tubes.

Tuburile QFT-Plus Blood Collection Tubes sunt agitate pentru omogenizarea antigenului cu sângele și trebuie incubate la $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ cât mai curând posibil, în interval de 16 ore de la recoltare. După o perioadă de incubare de 16 până la 24 de ore, tuburile sunt centrifugate, plasma este procesată, iar cantitatea de IFN- γ (UI/ml) este măsurată cu ajutorul testului ELISA. Testul QFT-Plus ELISA utilizează standard IFN- γ uman recombinant, acesta fiind comparat cu un preparat IFN- γ de referință (Ref NIH: Gxg01-902-535). Rezultatele probelor testate sunt raportate în Unități Internaționale pe ml (UI/ml) având ca referință o curbă standard preparată prin testarea diluțiilor standardului furnizat împreună cu kitul.

Se cunoaște că anticorpii heterofili (de ex., umani anti-șoareci) din serul sau plasma unor persoane provoacă interferență cu testele imune. Efectul anticorpilor heterofili din QFT-Plus ELISA este minimizat prin adăugarea de ser normal de șoarece în Diluant verde și prin utilizarea de fragmente de anticorpi monoclonali F(ab')₂, ca anticorpi de captură a IFN- γ atașați la microplacă.

Se consideră că un test QFT-Plus este pozitiv când răspunsul IFN- γ la oricare dintre tuburile Antigen TB este semnificativ mai mare decât valoarea IFN- γ exprimată în UI/ml la tubul Nil. Proba de plasmă din tubul Mitogen are rol de control pozitiv al IFN- γ pentru fiecare specimen testat. Un răspuns slab la Mitogen ($< 0,5$ UI/ml) indică un rezultat neconcludent atunci când o probă de sânge are, de asemenea, un răspuns negativ la antigenii TB. Acest comportament poate apărea în caz de limfocite insuficiente, activitate scăzută a limfocitelor, ca urmare a manipulării necorespunzătoare a specimenului, umplerii/omogenizării incorecte a tubului Mitogen sau a incapacității limfocitelor pacientului de a produce IFN- γ . Nivelurile ridicate de IFN- γ în proba Nil pot apărea odată cu prezența anticorpilor heterofili sau la secretarea intrinsecă a IFN- γ . Tubul Nil se ajustează pentru fond (de ex., niveluri ridicate de IFN- γ circulatorii sau prezența anticorpilor heterofili). Nivelul IFN- γ din tubul Nil este scăzut din nivelul IFN- γ din tuburile Antigen TB și din tubul Mitogen. Intervalul de măsurare a QFT-Plus ELISA este de până la 10 UI/ml.

Materiale furnizate

Conținutul kitului

Componente ELISA	Kit cu 2 placă	Pachet de laborator de referință
Nr. de catalog	622120	622822
Microplate Strips (Stripuri de microplăci) (12 × 8 godeuri) acoperite cu anticorpi monoclonali murini anti umani IFN- γ	2 seturi de stripuri de microplăci 12 x 8	20 seturi de stripuri de microplăci 12 x 8
IFN- γ Standard, liofilizat (conține IFN- γ uman recombinant, cazeină bovină, timerosal 0,01 % m/v)	1 x flacon (8 UI/ml după reconstituire)	10 x flacoane (8 UI/ml după reconstituire)
Green Diluent (Diluant verde; conține cazeină bovină, ser normal de șoarece, timerosal 0,01 % m/v)	1 × 30 ml	10 × 30 ml
Conjugate 100x Concentrate (Conjugat concentrat 100x), liofilizat (HRP IFN- γ anti uman murin, conține timerosal 0,01 % m/v)	1 × 0,3 ml (după reconstituire)	10 × 0,3 ml (după reconstituire)
Wash Buffer 20× Concentrate (Soluție tampon pentru spălare concentrată 20×) (pH 7,2, conține ProClin® 300 0,05 % v/v)	1 × 100 ml	10 × 100 ml
Enzyme Substrate Solution (Soluție de substrat enzimatic) (conține H ₂ O ₂ , 3,3', 5,5', tetrametilbenzidină)	1 × 30 ml	10 × 30 ml
Enzyme Stopping Solution (Soluție de inhibitor enzimatic) (conține H ₂ SO ₄ 0,5 M)	1 × 15 ml	10 × 15 ml
<i>Instrucțiuni de utilizare QuantiFERON TB-Gold Plus ELISA Kit</i>	1	1

Componentele kitului

Substanțe de control și calibratoare

Testul QFT-Plus ELISA utilizează standard IFN- γ uman recombinant, acesta fiind comparat cu un preparat IFN- γ de referință (Ref NIH: Gxg01-902-535).

Platformă și software

QFT-Plus Analysis Software este opțional și poate fi utilizat pentru analiza datelor brute și calcularea rezultatelor. Software-ul poate fi descărcat de pe pagina www.qiagen.com.

Materiale necesare, dar nefurnizate

Reactivi suplimentari

- QuantiFERON-TB Gold Plus Blood Collection Tubes
- Apă deionizată sau distilată, 2 litri

Consumabile

- Capac pentru placă cu 96 de godeuri
- **Opțional:** microeprubete 1 ml cu capac în stative cu 96 de godeuri sau microplăci neacoperite cu sigilii de plastic pentru păstrarea plasmei (22 pacienți/stativ sau placă)
- Rezervoare de reactiv

Echamente*

- Incubator $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ (cu sau fără CO_2)
- Pipete cu volum variabil calibrate pentru eliberarea a $10\text{ }\mu\text{l}$ până la $1.000\text{ }\mu\text{l}$, cu vârfuri de unică folosință
- Pipete multicanal calibrate, capabile să elibereze $50\text{ }\mu\text{l}$ și $100\text{ }\mu\text{l}$, cu vârfuri de unică folosință
- Agitator pentru microplăci, capabil de rotații între 500 și 1.000 rot/min.
- Spălător pentru microplăci (pentru siguranța manipulării probelor de plasmă, se recomandă un spălător automat pentru plăci)
- Cititor pentru microplăci prevăzut cu un filtru de 450 nm și un filtru de referință de 620 nm până la 650 nm
- Vortexer cu rotație variabilă
- Centrifugă cu capacitate de centrifugare a tuburilor de recoltare a sângelui la minimum 3.000 RCF (g)
- Cilindru gradat, 1 litru sau 2 litri

* Înainte de utilizare, asigurați-vă că instrumentele au fost verificate și calibrate în conformitate cu recomandările producătorului.

Avertismente și precauții

Vă rugăm să rețineți că este posibil să aveți obligația de a consulta reglementările locale privind raportarea incidentelor grave survenite în legătură cu dispozitivul către producător și/sau reprezentanța autorizată a acestuia și autoritatea de reglementare în care își are sediul/domiciliul utilizatorul și/sau pacientul.

A se utiliza pentru diagnosticarea in vitro.

Informații de siguranță

Atunci când lucrați cu substanțe chimice, utilizați întotdeauna un halat de laborator, mănuși de unică folosință și ochelari de protecție adecvate. Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați fișele cu date de securitate (Safety Data Sheets, SDS) corespunzătoare. Acestea sunt disponibile online în format PDF ușor de utilizat și compact, la adresa www.qiagen.com/safety, unde puteți găsi, vizualiza și tipări fișa cu date de securitate (Safety Data Sheet, SDS) a fiecărui kit și componente ale kitului QIAGEN.

- Specimenele și probele sunt potențial infecțioase. Aruncați deșeurile de probe și de test în conformitate cu procedurile locale de siguranță.
- Un rezultat QFT-Plus nu exclude posibilitatea unei infecții cu *M. tuberculosis* sau a tuberculozei active: rezultatele fals negative pot fi cauzate de stadiul infecției (de ex., specimen recoltat înainte de dezvoltarea răspunsului imun celular), manipularea incorectă a tuburilor de recoltare a sângelui ca urmare a puncției venoase, efectuarea incorectă a testului sau alte variabile imunologice individuale, inclusiv cele asociate comorbidităților. Producția de anticorpi heterofili sau IFN- γ nespecific din alte afecțiuni inflamatorii poate masca răspunsurile specifice la peptidele ESAT-6 sau CFP-10.
- Un rezultat QFT-Plus pozitiv nu trebuie considerat ca bază unică și definitivă pentru diagnosticarea infecției cu *M. tuberculosis*. Efectuarea incorectă a testului poate duce la rezultate fals pozitive la QFT-Plus.


- Un rezultat QFT-Plus pozitiv trebuie urmat de evaluări medicale suplimentare pentru depistarea tuberculozei active (de ex., frotiu și cultură de bacili acidorezistenți, radiografie toracică).
- Deși ESAT-6 și CFP-10 sunt absente din toate tulpinile BCG și din majoritatea micobacteriilor netuberculoase, este posibil să obțineți rezultate QFT-Plus pozitive ca urmare a unei infecții cu *M. kansasii*, *M. szulgai* sau *M. marinum*. Dacă se suspectează o asemenea infecție, trebuie efectuate testări alternative.
- Un rezultat QFT-Plus fals negativ poate fi cauzat de recoltarea incorectă a probei de sânge sau de manipularea necorespunzătoare a specimenului, care afectează funcția limfocitelor. Consultați secțiunea „Protocol: Efectuarea testului ELISA”, pagina 20 pentru manipularea corectă a specimenelor de sânge. Întârzierea incubăției poate cauza rezultate fals negative sau neconcludente, iar alți parametri tehnici pot afecta capacitatea de a detecta un răspuns IFN- γ semnificativ.

Informații în caz de urgență

CHEMTREC

În afara SUA și a Canadei +1 703-527-3887

Precauții

<p>ATENȚIE</p> 	<p>Manipulați sângele uman ca și cum ar avea potențial infecțios.</p> <p>Urmați îndrumările relevante referitoare la manipularea sângelui. Eliminați probele și materialele care au intrat în contact cu sângele sau cu produsele pe bază de sânge în conformitate cu reglementările locale și naționale.</p>
---	---

QuantiFERON Enzyme Stopping Solution



Conține: acid sulfuric. Avertisment! Poate fi corosiv pentru metale. Provoacă iritarea pielii. Provoacă o iritare gravă a ochilor. Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/ochelari de protecție/mască de protecție.

QuantiFERON Enzyme Substrate Solution

Avertisment! Provoacă iritarea ușoară a pielii. Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/ochelari de protecție/mască de protecție.

QuantiFERON Green Diluent



Conține: tartrazină. Avertisment! Poate provoca o reacție alergică a pielii. Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/ochelari de protecție/mască de protecție.

QuantiFERON Wash Buffer 20x Concentrate

Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. A se evita aruncarea în mediul înconjurător.

Informații suplimentare

Fișe cu date de securitate (Safety Data Sheets, SDS): www.qiagen.com/safety

- Timerosalul este utilizat pe post de conservant în unii reactivi QFT-Plus. Acesta poate fi toxic la ingerare, inhalare sau în contact cu pielea.
- Abaterile de la instrucțiunile de utilizare *QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus)* pot genera rezultate incorecte. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile înainte de utilizare.
- Nu utilizați trusa dacă unul dintre flacoanele de reactivi prezintă semne de deteriorare sau scurgeri înainte de utilizare.
- **Important:** Inspectați flacoanele înainte de utilizare. Nu utilizați Conjugat sau Standard IFN- γ dacă flacoanele prezintă semne de deteriorare sau dacă sigiliul de cauciuc a fost compromis. Nu manipulați flacoanele sparte. Luați măsuri adecvate de precauție la eliminarea flacoanelor. Se recomandă să utilizați un clește de desigilare a flacoanelor pentru deschiderea flacoanelor Conjugat sau Standard IFN- γ pentru a reduce la minimum riscul de leziuni provocate de capacul cu sigiliu metalic.
- Nu amestecați și nu utilizați stripuri de microplăci, IFN- γ Standard, Green Diluent sau Conjugate 100x Concentrate din kituri QFT-Plus aparținând unor loturi diferite. Alți reactivi (soluția tampon de spălare concentrată 20x, soluția de substrat enzimatic și soluția de inhibitor enzimatic) pot fi interschimbați între truse cu condiția ca reactivii să nu aibă termenul de valabilitate expirat și detaliile lotului să fie înregistrate.
- Eliminați reactivii neutalizați și probele biologice conform reglementărilor locale, naționale și federale.
- Nu utilizați QFT-Plus ELISA Kit după data de expirare.
- Procedurile de laborator corecte trebuie urmate în permanență.
- Asigurați-vă că echipamentele de laborator, precum spălătoarele și cititoarele de plăci au fost calibrate/validate pentru utilizare.

Depozitarea și manipularea reactivilor

Trebuie acordată atenție datelor de expirare și condițiilor de depozitare tipărite pe cutiile și etichetele tuturor componentelor. Nu utilizați componente expirate sau depozitate în mod incorect.

Stabilitatea în utilizare

- Păstrați kitul ELISA la o temperatură cuprinsă între 2 și 8 °C.
- Protejați întotdeauna soluția de substrat enzimatic de lumina solară directă.

Reactivii reconstituiți și neutilizați

- Pentru instrucțiuni despre modul de reconstituire a reactivilor, consultați „Protocol: Efectuarea testului ELISA”, pagina 20.
- Standardul din kit reconstituit poate fi păstrat cel mult 3 luni, dacă este păstrat la temperaturi cuprinse între 2 și 8 °C.

Notați data la care a fost reconstituit standardul din kit.

- Conjugate 100x Concentrate reconstituit trebuie păstrat în continuare la temperaturi cuprinse între 2 și 8 °C și utilizat în cel mult 3 luni.

Notați data la care a fost reconstituit conjugatul.

- Conjugatul în concentrație de lucru trebuie utilizat în cel mult 6 ore de la preparare.
- Soluția tampon de spălare în concentrație de lucru poate fi păstrată la temperatura camerei timp de cel mult 2 săptămâni.
- Stripurile de microplăci sunt de unică folosință. Stripurile nefolosite pot fi îndepărtate de pe cadrul plăcii și depozitate pentru utilizare ulterioară.

Depozitarea și manipularea speci­menelor

Consultați *Instrucțiunile de utilizare ale tuburilor QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes* (1123668) pentru detalii despre fluxul de lucru de recoltare a sângelui pentru testul QFT-Plus.

Protocol: Efectuarea testului ELISA

Informații importante înainte de a începe

Configurarea (timpul necesar pentru efectuarea testului)

- Pentru a obține rezultate valide din testul QFT-Plus, operatorul trebuie să efectueze sarcini specifice în intervale de timp stabilite. Înainte de utilizarea testului, se recomandă ca operatorul să planifice cu atenție fiecare etapă a testului pentru a acorda un timp adecvat pentru efectuarea fiecărei etape. Timpul necesar este estimat mai jos; durata testării probelor multiple grupate pe loturi este, de asemenea, indicată.
 - Aproximativ 3 ore pentru o placă ELISA
 - <1 oră de lucru
 - Se adaugă 10-15 minute pentru fiecare placă suplimentară

IFN- γ ELISA

- Consultați „Conținutul kitului”, pagina 11 și „Materiale necesare, dar nefurnizate”, pagina 13 pentru materialele necesare pentru a efectua testul ELISA.

Procedură

1. Toate probele de plasmă și toți reactivii, cu excepția conjugatului concentrat 100x, trebuie aduse la temperatura camerei ($22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) înainte de utilizare. Lăsați-le cel puțin 60 de minute pentru echilibrare.
2. Scoateți de pe suport stripurile de plăci ELISA care nu sunt necesare, ambalați-le la loc în punga de protecție și păstrați-le în frigider cât timp este necesar.

3. Alocați cel puțin 1 strip pentru standardele QFT-Plus și stripuri suficiente pentru numărul de subiecți supuși testării (consultați Figura 2 pentru formatul de placă recomandat). După utilizare, păstrați suportul și capacul în vederea utilizării împreună cu stripurile rămase.
- 3a. Reconstituiți standardul IFN- γ cu volumul de apă deionizată sau distilată indicat pe eticheta flaconului. Amestecați ușor pentru a minimiza spumarea și a asigura dizolvarea completă a întregului conținut al flaconului. Prin reconstituirea standardului IFN- γ la volumul corect se va obține o soluție cu o concentrație de 8,0 UI/ml.
- 3b. Folosind standardul reconstituit, preparați o serie de diluții de 4 concentrații IFN- γ (consultați Figura 1).
- 3c. Trebuie generată o curbă standard cu următoarele concentrații de IFN- γ :
- S1 (Standard 1) conține 4,0 UI/ml
 - S2 (Standard 2) conține 1,0 UI/ml
 - S3 (Standard 3) conține 0,25 UI/ml
 - S4 (Standard 4) conține 0 UI/ml (numai Diluant verde [Green Diluent, GD])
- 3d. Standardele trebuie testate cel puțin în duplicat.
- 3e. Preparați diluții proaspete cu standard din trusă pentru fiecare sesiune de testare ELISA.

Procedură

A	Etichetați 4 tuburi: S1, S2, S3, S4
B	Adăugați 150 μ l de DV în S1, S2, S3, S4
C	Adăugați 150 μ l de standard din trusă în tubul S1 și amestecați bine
D	Transferați 50 μ l din tubul S1 în tubul S2 și amestecați bine
E	Transferați 50 μ l din tubul S2 în tubul S3 și amestecați bine
F	DV simplu servește ca standard zero (S4)

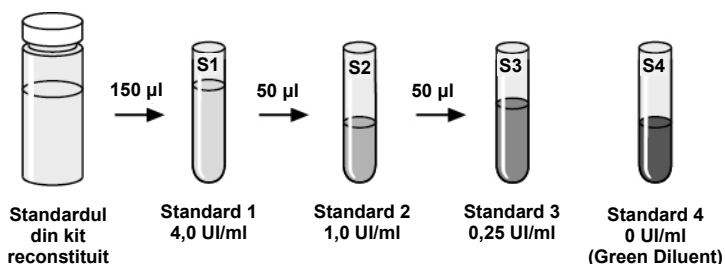


Figura 1. Prepararea seriei de diluție a curbei standard.

4. Reconstituiți conjugatul concentrat 100x liofilizat cu 0,3 ml de apă deionizată sau distilată. Amestecați ușor pentru a minimiza spumarea și a asigura dizolvarea completă a întregului conținut al flaconului.
 - 4a. Concentrația de lucru a conjugatului se obține prin diluarea cantității necesare de conjugat concentrat 100× reconstituit în Diluant verde (Tabel 1).
 - 4b. Conjugatul în concentrație de lucru trebuie utilizat în cel mult 6 ore de la preparare.
 - 4c. Readuceți conjugatul concentrat 100× neutilizat la o temperatură între 2 și 8 °C imediat după utilizare.

Tabel 1. Prepararea conjugatului (concentrație de lucru)

Numărul de stripuri	Volumul conjugatului (100x concentrat)	Volumul de Diluant verde
2	10 µl	1,0 ml
3	15 µl	1,5 ml
4	20 µl	2,0 ml
5	25 µl	2,5 ml
6	30 µl	3,0 ml
7	35 µl	3,5 ml
8	40 µl	4,0 ml
9	45 µl	4,5 ml
10	50 µl	5,0 ml
11	55 µl	5,5 ml
12	60 µl	6,0 ml

5. Pentru probele de plasmă recoltate din tuburile de recoltare a sângelui și ulterior depozitate (refrigerate sau congelate), amestecați bine proba depozitată înainte de a o adăuga la godeul ELISA. Probele de plasmă pot fi păstrate în tuburi QFT-Plus Blood Collection Tubes centrifugate până la 28 de zile la 2-8 °C. Sau probele de plasmă recoltate pot fi păstrate până la 28 de zile la 2-8 °C. Probele de plasmă recoltate pot fi, de asemenea, păstrate sub -20 °C (de preferință mai puțin de -70 °C) pe perioade de timp îndelungate.

Probele de plasmă pot fi încărcate/utilizate direct din tuburile de recoltare a sângelui centrifugate pentru măsurare pe placa QFT-Plus ELISA.

Important: Dacă probele de plasmă trebuie transferate direct din tuburile QFT-Plus Blood Collection Tubes centrifugate, trebuie să evitați orice amestecare a plasmei. Aveți în permanență grijă să nu afectați materialul de pe suprafața gelului.

6. Adăugați 50 µl de conjugat în concentrație de lucru proaspăt preparat în fiecare godeu al plăcii ELISA.
7. Adăugați 50 µl de probă de plasmă pentru testare în godeurile corespunzătoare (consultați configurația de placă ELISA din Figura 2).

8. În cele din urmă, adăugați câte 50 µl din Standardele 1 până la 4 în godeurile corespunzătoare ale plăcii (consultați configurația recomandată de placă ELISA în Figura 2). Standardele trebuie testate cel puțin în duplicat.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1 N	3 N	5 N	7 N	9 N	S1	S1	13 N	15 N	17 N	19 N	21 N
B	1 TB1	3 TB1	5 TB1	7 TB1	9 TB1	S2	S2	13 TB1	15 TB1	17 TB1	19 TB1	21 TB1
C	1 TB2	3 TB2	5 TB2	7 TB2	9 TB2	S3	S3	13 TB2	15 TB2	17 TB2	19 TB2	21 TB2
D	1 M	3 M	5 M	7 M	9 M	S4	S4	13 M	15 M	17 M	19 M	21 M
E	2 N	4 N	6 N	8 N	10 N	11 N	12 N	14 N	16 N	18 N	20 N	22 N
F	2 TB1	4 TB1	6 TB1	8 TB1	10 TB1	11 TB1	12 TB1	14 TB1	16 TB1	18 TB1	20 TB1	22 TB1
G	2 TB2	4 TB2	6 TB2	8 TB2	10 TB2	11 TB2	12 TB2	14 TB2	16 TB2	18 TB2	20 TB2	22 TB2
H	2 M	4 M	6 M	8 M	10 M	11 M	12 M	14 M	16 M	18 M	20 M	22 M

Figura 2. Configurație recomandată de placă ELISA. S1 (Standard 1), S2 (Standard 2), S3 (Standard 3), S4 (Standard 4). 1N (Proba 1. plasmă substanță de control Nil), 1 TB1 (Proba 1. plasma TB1), 1 TB2 (Proba 1. plasmă TB2), 1M (Proba 1. plasmă Mitogen).

9. Acoperiți placa ELISA și omogenizați temeinic conjugatul și probele de plasmă/standardele folosind un agitator pentru microplăci timp de 1 minut la 500-1000 rot/min. Evitați stropirea.
10. Acoperiți placa ELISA și incubați la temperatura camerei (22 ± 5 °C) timp de 120 ± 5 minute. Placa ELISA nu trebuie expusă la lumină solară directă pe durata incubării. Abaterea de la intervalul de temperatură specificat poate duce la rezultate incorecte.
11. În timpul incubării plăcii ELISA, preparați soluția tampon de spălare în concentrație de lucru. Diluați o parte soluție tampon de spălare concentrată 20x cu 19 părți de apă deionizată sau distilată și omogenizați temeinic. A fost furnizată o cantitate suficientă de soluție tampon de spălare concentrată 20x pentru a prepara 2 litri de soluție tampon de spălare în concentrație de lucru.

12. Când incubarea plăcii ELISA este completă, spălați godeurile pentru plăci ELISA cu 400 µl de soluție tampon de spălare la concentrație de lucru. Efectuați etapa de spălare de cel puțin 6 ori. Este recomandat un spălător de plăci automat din motive de siguranță la manipularea probelor de plasmă.

Spălarea temeinică este foarte importantă pentru reușita testului. Asigurați-vă că fiecare godeu este umplut în întregime cu soluție tampon de spălare până în partea superioară a godeului pentru fiecare ciclu de spălare. Este recomandată o perioadă de înmuiere de cel puțin 5 secunde între cicluri.

În rezervorul pentru efluent trebuie adăugat dezinfectant standard de laborator, iar pentru decontaminarea materialelor potențial infecțioase trebuie urmate procedurile omologate.

13. Loviți ușor placa ELISA așezată cu fața în jos pe un prosop absorbant fără scame pentru a elimina soluția tampon de spălare reziduală. Adăugați 100 µl de Enzyme Substrate Solution în fiecare godeu al plăcii, acoperiți placa și omogenizați temeinic, folosind un agitator pentru microplăci timp de 1 minut la 500-1000 rot/min.
14. Acoperiți placa ELISA și incubați la temperatura camerei (22 ± 5 °C) timp de 30 de minute. Placa ELISA nu trebuie expusă la lumină solară directă pe durata incubării.
15. După o incubare de 30 de minute, adăugați 50 µl de soluție de inhibitor enzimatic în fiecare godeu al plăcii, în aceeași ordine în care a fost adăugat substratul și omogenizați temeinic la 500-1000 rot/min, folosind un agitator pentru microplăci.
16. Măsurați Densitatea Optică (DO) a godeurilor plăcii ELISA în cel mult 5 minute de la stoparea reacției, utilizând un cititor de microplăci prevăzut cu un filtru de 450 nm și un filtru de referință între 620 și 650 nm. Valorile DO sunt utilizate pentru calcularea rezultatelor.

Rezultate (Calculule)

Pentru analiza datelor brute și calcularea rezultatelor, puteți utiliza QFT-Plus Analysis Software. Acesta este disponibil la pagina www.qiagen.com. Vă rugăm să vă asigurați că utilizați cea mai recentă versiune a QFT-Plus Analysis Software.

Software-ul efectuează o evaluare a controlului calității testului, generează o curbă standard și furnizează un rezultat al testului pentru fiecare subiect, așa cum este detaliat la „Interpretarea rezultatelor”, pagina 30. Software-ul raportează toate concentrațiile mai mari de 10 UI/ml ca „>10”, deoarece astfel de valori depășesc intervalul liniar validat al ELISA.

Ca o alternativă la utilizarea QFT-Plus Analysis Software, rezultatele pot fi obținute folosind metoda de mai jos.

Generarea curbei standard și a valorilor probelor

Dacă nu se utilizează QFT-Plus Analysis Software

Determinarea curbei standard și a valorilor UI/ml ale probelor necesită un program de calcul tabelar, cum ar fi Microsoft® Excel®, dacă nu se utilizează QFT-Plus Analysis Software.

Utilizarea unui program de calcul tabelar

1. Determinați media valorilor DO ale duplicatelor standardului din trusă de pe fiecare placă.
2. Construiți o curbă standard $\log_{(e)}-\log_{(e)}$ reprezentând grafic valoarea $\log_{(e)}$ a mediei DO (axa y) în raport cu valoarea $\log_{(e)}$ a concentrației de IFN- γ a standardelor în UI/ml (axa x), omițând standardul zero din aceste calcule. Calculați linia care corespunde cel mai bine curbei standard prin analiza de regresie.

3. Utilizați curba standard pentru determinarea concentrației de IFN- γ (UI/ml) pentru fiecare dintre probele de plasmă testate, utilizând valoarea DO a fiecărei probe.
4. Aceste calcule pot fi efectuate utilizând pachetele software disponibile împreună cu cititoarele de microplăci și un program de calcul tabelar sau un software statistic standard (ca de exemplu Microsoft Excel). Este recomandat ca aceste pachete să fie utilizate pentru a calcula analiza de regresie, coeficientul de variație (CV %) al standardelor și coeficientul de corelație (r) al curbei standard.

Calcularea rezultatelor probei

Dacă s-ar obține următoarele citiri DO pentru standarde, calculele folosind $-\log(e)$ – le-ar urma pe cele din Tabel 2.

Tabel 2. Curbă a soluției standard

Standard	UI/ml	Valorile a și b ale DO	DO medie	CV %	Log _(e) UI/ml	Log _(e) mediu (DO)
Standard 1	4	1,089, 1,136	1,113	3,0	1,386	0,107
Standard 2	1	0,357, 0,395	0,376	7,1	0,000	-0,978
Standard 3	0,25	0,114, 0,136	0,125	nu se aplică	-1,386	-2,079
Standard 4	0	0,034, 0,037	0,036	nu se aplică	nu se aplică	nu se aplică

Ecuția curbei este $y = 0,7885(X) - 0,9837$, unde „m” = 0,7885 și „c” = -0,9837. Aceste valori sunt utilizate în ecuația $X = (Y-c)/m$ pentru rezolvarea X. Pe baza curbei standard, coeficientul de corelație calculat (r) = 1.000. nu se aplică: Nu se aplică.

Validitatea testului este determinată folosind criteriile specificate în „Controlul calității testului”, pagina 28.

Curba standard (Tabel 2) este utilizată pentru a converti răspunsurile DO antigen în unități internaționale (UI/ml).

Tabel 3. Calcularea rezultatelor probei

Antigen	Valoare DO	Valoare DO log _(e)	X	e ^X (UI/ml)	Antigen-Nil (UI/ml)
Nil	0,037	-3,297	-2,934	0,05	–
TB1	1,161	0,149	1,437	4,21	4,16
TB2	1,356	0,305	1,634	5,12	5,07
Mitogen	1,783	0,578	1,981	7,25	7,20

Valorile IFN- γ (în UI/ml) pentru TB1, TB2 și Mitogen sunt corectate pentru fond scăzând valoarea UI/ml obținută pentru controlul Nil respectiv. Aceste valori corectate sunt utilizate pentru interpretarea rezultatelor testului.

Controlul calității testului

Acuratețea rezultatelor testului depinde de generarea unei curbe standard exacte. Din acest motiv, rezultatele obținute pe baza standardelor trebuie examinate înainte ca rezultatele probelor testate să poată fi interpretate.

Pentru ca testul ELISA să fie valid:

- Valoarea medie a DO pentru Standardul 1 trebuie să fie $\geq 0,600$.
- CV % pentru valorile DO duplicate pentru Standardul 1 și Standardul 2 trebuie să fie ≤ 15 %.
- Valorile DO duplicate pentru Standardul 3 și Standardul 4 nu trebuie să varieze cu mai mult de 0,040 unități de densitate optică față de media lor.
- Coeficientul de corelație (r) calculat pe baza valorilor medii de absorbanță ale standardelor trebuie să fie $\geq 0,98$.
- Dacă criteriile de mai sus nu sunt îndeplinite, execuția testului este nevalidă și trebuie repetată.
- Valoarea medie a DO pentru Standardul zero (Diluantul verde) trebuie să fie $\leq 0,150$. Dacă valoarea medie a DO este $> 0,150$, trebuie analizată procedura de spălare a plăcilor.

QFT-Plus Analysis Software calculează și raportează acești parametri de control al calității.

Fiecare laborator trebuie să determine tipurile adecvate de materiale de control și frecvența testării în conformitate cu organizațiile de acreditare locale, naționale, federale sau cu alte organizații aplicabile. Evaluarea externă a calității și procedurile alternative de validare trebuie luate în considerare.

Notă: Plasmele îmbogățite cu IFN- γ recombinant au demonstrat reduceri de până la 50 % ale concentrației atunci când sunt păstrate fie la 2-8 °C, fie la -20 °C. IFN- γ recombinant nu este recomandat pentru stabilirea standardelor de control.

Interpretarea rezultatelor

Rezultatele QFT-Plus sunt interpretate pe baza următoarelor criterii (Tabel 4).

Important: Confirmarea sau infirmarea diagnosticului de tuberculoză și evaluarea probabilității prezenței LTBI necesită o combinație de informații epidemiologice, de anamneză, medicale și de diagnostic care trebuie luate în considerare atunci când sunt interpretate rezultatele QFT-Plus. Consultați instrucțiunile generale privind diagnosticarea și tratamentul tuberculozei active și LTBI:

(<https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/default.htm>).

Tabel 4. Interpretarea rezultatelor testului QFT-Plus

Nil (UI/ml)	TB1 minus Nil (UI/ml)	TB2 minus Nil (UI/ml)	Mitogen minus Nil (UI/ml)*	Rezultat QFT-Plus	Raport/Interpretare
≤ 8,0	≥ 0,35 și ≥ 25 % din Nil	Orice valoare	Orice valoare	Pozitiv [†]	Infecție cu <i>M. tuberculosis</i> probabilă
	Orice valoare	≥ 0,35 și ≥ 25 % din Nil			
	< 0,35 sau ≥ 0,35 și < 25 % din Nil	< 0,35 sau ≥ 0,35 și < 25 % din Nil	≥ 0,50	Negativ	Infecție cu <i>M. tuberculosis</i> IMPROBABILĂ
	< 0,35 sau ≥ 0,35 și < 25 % din Nil	< 0,35 sau ≥ 0,35 și < 25 % din Nil	< 0,50	Neconcludent [‡]	Probabilitatea infecției cu <i>M. tuberculosis</i> nu poate fi determinată
> 8,0 [§]	Orice valoare				

* De obicei, răspunsurile la controlul pozitiv cu Mitogen (și ocazional Antigen TB) pot fi în afara intervalului cititorului de microplăci. Acest lucru nu influențează rezultatele testelor. Valorile > 10 UI/ml sunt raportate de software-ul QFT-Plus ca >10 UI/ml.

[†] Dacă infecția cu *M. tuberculosis* nu este suspectată, rezultatele inițial pozitive pot fi confirmate prin retestarea probelor originale de plasmă în duplicat în QFT-Plus ELISA. Dacă rezultatul retestării unuia sau ambelor duplicate este pozitiv, rezultatul testului este considerat pozitiv.

[‡] Consultați „Ghid de depanare”, pagina 66 pentru cauzele posibile.

[§] În cadrul studiilor clinice, mai puțin de 0,25 % dintre subiecți au înregistrat niveluri de IFN- γ > 8,0 UI/ml pentru valoarea Nil.

Valoarea nivelului măsurat de IFN- γ nu poate fi corelată cu stadiul sau gradul de infecție, nivelul de răspuns imun sau probabilitatea de progresie spre boala activă. Răspunsurile pozitive la tuberculoză la persoanele cu Mitogen negativ sunt rare, însă au fost constatate la pacienții cu tuberculoză. Acest lucru indică faptul că răspunsul IFN- γ la antigenii TB este mai mare decât la Mitogen, ceea ce este posibil datorită faptului că nivelul de Mitogen nu stimulează la nivel maxim producția de IFN- γ a limfocitelor.

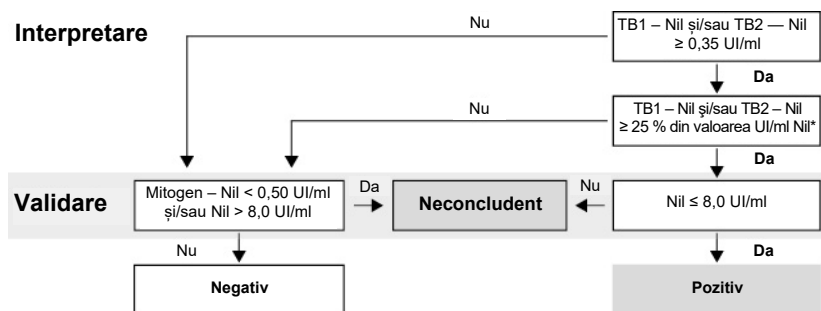


Figura 3. Interpretarea testului QFT-Plus. * Pentru ca valoarea TB1 minus Nil sau TB2 minus Nil să fie valabilă, $\geq 25\%$ din valoarea UI/ml Nil trebuie să fie din același tub ca rezultatul $\geq 0,35$ UI/ml inițial.

Limitări

Rezultatele testului QFT-Plus trebuie interpretate împreună cu istoricul epidemiologic, starea curentă de sănătate și alte evaluări de diagnosticare ale fiecărui individ.

Persoanele cu valori Nil mai mari de 8 UI/ml sunt clasificate ca „Neconcludente” deoarece un răspuns cu 25 % mai mare la antigenii TB poate fi în afara intervalului de măsurare a testului.

- Valoarea predictivă a unui rezultat QFT-Plus pozitiv în diagnosticarea infecției cu *M. tuberculosis* depinde de probabilitatea infectării, evaluată pe baza anamnezei și a examinărilor epidemiologice, de diagnostic și de altă natură.
- Diagnosticarea LTBI necesită excluderea tuberculozei prin evaluare medicală, inclusiv o evaluare a testelor medicale și de diagnosticare actuale a bolii, conform indicațiilor.
- Un rezultat negativ trebuie analizat împreună cu datele medicale și anamnestice ale individului, relevante pentru probabilitatea existenței infecției cu *M. tuberculosis* și riscul potențial de evoluție spre tuberculoză, în special în cazul persoanelor cu funcție imună afectată.

Rezultatele nefiabile sau neconcludente se pot datora:

- Abaterilor de la procedura descrisă în Instrucțiunile de utilizare
- Transportului/manipulării incorect(e) a(l) specimenului de sânge
- Nivelurilor crescute de IFN- γ circulatorii sau prezența anticorpilor heterofili
- Depășirea timpilor validați pentru sânge de la extragerea specimenului de sânge până la incubare. Consultați *Instrucțiunile de utilizare QFT-Plus Blood Collection Tubes* (1123668).

Caracteristici de performanță

Studii clinice

Deoarece nu există un test standard definitiv pentru confirmarea sau excluderea diagnosticului de LTBI, o estimare a sensibilității și specificității testului QFT-Plus nu poate fi practic evaluată. Specificitatea QFT-Plus a fost aproximată prin evaluarea ratelor fals pozitive la persoanele cu risc scăzut (factori de risc necunoscuți) de infecție cu tuberculoză. Sensibilitatea a fost aproximată prin evaluarea grupurilor de subiecți de studiu cu tuberculoză activă confirmată prin cultură. În plus, performanța testului a fost evaluată pentru ratele de rezultate pozitive și negative dintr-o populație de subiecți sănătoși cu factori de risc identificați privind infecția cu tuberculoză (populație cu riscuri mixte).

Specificitate

S-a efectuat un studiu multicentric de evaluare a specificității clinice a QFT-Plus pe 733 de subiecți care au fost considerați ca prezentând un risc scăzut de infecție cu *M. tuberculosis* sau neprezentând factori de risc privind expunerea la infecție sau boală activă. Informațiile demografice și factorii de risc pentru expunerea la tuberculoză s-au determinat cu ajutorul unei cercetări standardizate la momentul testării. Studiul a fost efectuat în patru centre independente, dintre care unul în Statele Unite, două în Japonia și unul în Australia. Testul QFT-Plus a fost comparat cu testul QuantiFERON-TB Gold-In-Tube (QFT). Tabelul 5 prezintă un rezumat al datelor de performanță privind specificitatea clinică, stratificate pe centru de studiu și regiune. Rezultatele privind performanța se bazează pe numărul total de teste valide. Nu au existat rezultate neconcludente.

Tabel 5. Specificitatea QFT-Plus într-o populație cu risc scăzut

Centru	N	Pozitiv		Negativ		Neconcludent		Specificitate (Î 95 %)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
Statele Unite									
(#1) USA-4	212	2	4	210	208	0	0	99,06 % (210/212) (96,63- 99,74)	98,11 % (208/212) (95,25- 99,26)
Japonia									
(#2) JPN-3	106	1	2	105	104	0	0	99,06 % (105/106) (94,85- 99,83)	98,11 % (104/106) (93,38- 99,48)
(#3) JPN-1	216	3	5	213	211	0	0	98,61 % (213/216) (96,00- 99,53)	97,69 % (211/216) (94,70- 99,01)
Total Japonia	322	4	7	318	315	0	0	98,76 % (318/322) (96,85- 99,52)	97,83 % (315/322) (95,6-98,9)
Australia									
(#4) AU-3	199	8	9	191	190	0	0	95,98 % (191/199) (92,27- 97,95)	95,48 % (190/199) (91,63- 97,60)

Specificitatea QFT-Plus a fost de 98,11 % în SUA, 97,83 % în Japonia și 95,48 % în Australia. Specificitatea totală a QFT-Plus a fost de 97,27 % (713/733). Specificitatea QFT a fost de 99,06 % în SUA, 98,76 % în Japonia și 95,98 % în Australia. Specificitatea totală a QFT a fost de 98,09 % (719/733).

O divizare a rezultatelor în funcție de tipul de tub de antigen TB și combinațiile acestora oferă un exemplu de rezultate preconizate într-o populație cu risc scăzut (Tabel 6).

Tabel 6. Rezultatele studiului de specificitate QFT-Plus în funcție de TB Antigen Tube

Interpretare pe baza Antigen TB-Nil				
UI/ml în	TB1	TB2	QFT-Plus (pozitiv în funcție de TB1 și/sau TB2)*	Concordant pozitiv TB1 și TB2 (analiză alternativă)†
Pozitiv	10	18	20	8
Negativ	723	715	713	725
Neconcludent	0	0	0	0
Specificitate (ÎI 95 %)	–	–	97,3 % (713/733) (95,8-98,2)	–
Rata de negativitate (ÎI 95 %)	98,6 % (723/733) (97,5-99,3)	97,5 % (715/733) (96,2-98,4)	–	98,9 % (725/733) (97,9-99,5)

* Interpretare bazată pe o valoare a antigenului TB – Nil $\geq 0,35$ UI/ml în ambele tuburi (TB1 și TB2) sau în oricare dintre tuburile TB pentru a se încadra în criteriile de interpretare pentru QFT-Plus (TB1 sau TB2) pentru a fi stabilit ca fiind pozitiv.

† Analiza alternativă este furnizată doar cu titlu informativ.

La subiecții cu risc scăzut de infectare cu tuberculoză, un total de 20/733 de subiecți au returnat un rezultat pozitiv. Dintre aceștia, doar 8 subiecți au returnat o valoare de $> 0,35$ UI/ml atât în tubul TB1, cât și în tubul TB2. S-a efectuat o comparație între testele QFT și QFT-Plus în grupul de studiu cu risc scăzut și s-a demonstrat o concordanță totală de 97,5 % (713/733) și un acord procentual negativ de 98,3 % (707/719).

Sensibilitate

Având în vedere că nu există un test standard definitiv pentru diagnosticarea LTBI, cultura microbiologică de *M. tuberculosis* reprezintă un înlocuitor adecvat, deoarece infecția cu tuberculoză este un precursor necesar al bolii.

S-a efectuat un studiu multicentric de evaluare a sensibilității clinice a QFT-Plus pe 434 de subiecți de studiu care prezentau semne și simptome de tuberculoză activă prin infectare cu *M. tuberculosis*, confirmată prin cultură și/sau PCR, și care nu erau sub tratament pentru TB sau care erau sub tratament de ≤ 14 zile anterior recoltării sângelui. Studiul a fost realizat în 7 centre independente, dintre care trei în Statele Unite, trei în Japonia și unul în Australia. Testul QFT-Plus a fost comparat cu testul QuantiFERON-TB Gold in Tube (QFT). Tabelul 7 prezintă un rezumat al datelor de performanță privind sensibilitatea clinică, stratificate pe centru de studiu și țară. Rezultatele privind performanța se bazează pe numărul total de teste valide. S-a înregistrat o frecvență a rezultatelor neconcludente pentru QFT și QFT-Plus de 2,3 % (10/434) și, respectiv, 2,5 % (11/434).

Tabel 7. Rezumat privind performanța studiului clinic de sensibilitate, stratificat în funcție de centru, țară și total

Centru	N	Pozitiv		Negativ		Neconcludent		Sensibilitate (ÎI 95 %)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
Statele Unite									
(#1) USA-5	15	13	13	2	2	0	0	86,67 % (13/15) (62,12-96,26)	86,67 % (13/15) (62,12-96,26)
(#2) USA-1	33	29	29	4	4	0	0	87,88 % (29/33) (72,67-95,18)	87,88 % (29/33) (72,67-95,18)
(#3) USA-4	5	5	5	0	0	0	0	100,0 % (5/5) (56,55-100,0)	100,0 % (5/5) (56,55-100,0)
Total Statele Unite	53	47	47	6	6	0	0	88,7 % (47/53) (77,4-94,7)	88,7 % (47/53) (77,4-94,7)
Japonia									
(#4) JPN-2	76	72	67	1	3	3	6	98,63 % (72/73) (92,64-99,76)	95,71 % (67/70) (88,14-98,53)
(#5) JPN-3	99	97	98	2	1	0	0	97,98 % (97/99) (92,93-99,44)	98,99 % (98/99) (94,50-99,82)

Tabel continuat pe pagina următoare

Continuare tabel de la pagina anterioară

Tabel 7. Rezumat privind performanța studiului clinic de sensibilitate, stratificat în funcție de centru, țară și total (continuare)

Centru	N	Pozitiv		Negativ		Neconcludent		Sensibilitate (ÎI 95 %)	
		QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
(#6) JPN-1	177	159	157	12	15	6	5	92,98 % (159/171) (88,14- 95,94)	91,28 % (157/172) (86,11- 94,64)
Total Japonia	352	328	322	15	19	9	11	95,63 % (328/343) (92,91- 97,33)	94,43 % (322/341) (91,5-96,4)
Australia									
(#7) AU-2	29	27	29	1	0	1	0	96,43 % (27/28) (82,29- 99,37)	100,0 % (29/29) (88,30- 100,0)

Analiza din tabelul de mai sus nu include rezultatele neconcludente.

Sensibilitatea QFT-Plus a fost de 88,7 % în SUA, 94,43 % în Japonia și 100,0 % în Australia. Sensibilitatea totală a QFT-Plus a fost de 94,09 % (398/423). Sensibilitatea QFT a fost de 88,7 % în SUA, 95,63 % în Japonia și 96,43 % în Australia. Sensibilitatea totală a QFT a fost de 94,81 % (402/424).

O divizare a rezultatelor în funcție de tipul de tub de antigen TB și combinațiile de tuburi oferă un exemplu de rezultate preconizate într-o populație confirmată cu infecție cu TB (Tabel 8).

Tabel 8. Rezultatele studiului de sensibilitate QFT-Plus în funcție de tubul de antigen TB

Interpretare pe baza Antigen TB- Nil în UI/ml	TB1	TB2	QFT-Plus (pozitiv în funcție de TB1 și/sau TB2)
Pozitiv	388	397	398
Negativ	32	26	25
Neconcludent	14	11	11
Sensibilitate* (Îl 95 %)	–	–	94 % (398/423) (91,4-96,0)
Rata de pozitivitate* (Îl 95 %)	92,4 % (388/420) (89,4-94,6)	93,9 % (397/423) (91,1-95,8)	–

* Excluzând valorile neconcludente.

S-a evaluat o comparație între testele QFT și QFT-Plus în grupul cu tuberculoză activă confirmată prin cultură (grupuri de studiu privind sensibilitatea) și s-a demonstrat o concordanță totală de 95,9 % și un acord procentual pozitiv de 97,3 % (391/402).

Tabel 9. Raporturi de probabilitate QFT-Plus

Centru*	Sensibilitate	Specificitate	LR+	LR-
Australia	100,00 %	95,48 %	22,11	0,00
Japonia	94,43 %	97,83 %	43,44	0,06
Statele Unite	88,68 %	98,11 %	47,00	0,12

* Total

Performanța la subiecții cu factori de risc identificați de infecție cu MTB (persoane cu risc mixt)

S-a evaluat un grup de 601 persoane cu factori de risc micști privind infecția cu TB (de ex., infectare cu HIV, istoric de tratament pentru TB activă sau latentă, expunere la un caz de TB activă, statut de cadru medical etc.) cu testele QFT și QFT-Plus. Factorii de risc au fost identificați cu ajutorul unei cercetări standardizate, iar persoanele nu prezentau simptome asociate tuberculozei active la momentul recrutării. Datele demografice și factorii de risc sunt raportate în Tabelul 10. În cadrul acestei populații, 68 din 601 (11,3 %) subiecți au înregistrat un rezultat QFT-Plus pozitiv, cu un acord procentual pozitiv (positive percent agreement, PPA) și un acord procentual negativ (negative percent agreement, NPA) de 98,44 % și, respectiv, 99,07 % (Tabel 11). Din acest grup de 68 de subiecți cu QFT-Plus pozitiv, un total de 62 de subiecți au fost pozitivi la ambele tuburi TB1 și TB2, 2 subiecți au fost pozitivi numai la tubul TB1, iar 4 subiecți au fost pozitivi numai la tubul TB2. Nu s-au observat rezultate neconcludente (0/601).

Tabel 10. Date demografice și factori asociați cu riscul de infecție cu tuberculoză la o cohortă mixtă

Număr total de subiecți (601)		Număr	Procent
Sex	Bărbat	539	89,7 %
	Femeie	62	10,3 %
Vârstă (ani)	Interval	18-70	–
	Medie	46,7	
Vaccinați împotriva BCG	Da	15	2,5 %
	Nu	586	97,5 %
Pozitivi la HIV sau testați pozitiv pentru virusurile HTLV	Da	12	2,0 %
	Nu	589	98 %
Diagnosticați anterior cu tuberculoză activă	Da	11	1,8 %
	Nu	590	98,2 %
Au avut un testul cutanat la tuberculină (tuberculin skin test, TST)/test Mantoux pozitiv pentru TB	Da	47	7,8 %
	Nu	554	92,2 %
Au mai fost tratați pentru tuberculoză activă sau latentă	Da	35	5,8 %
	Nu	566	94,2 %
Au trăit, au lucrat sau au făcut voluntariat (> 1 lună) într-o închisoare sau în arest	Da	373	62,1 %
	Nu	228	37,9 %
Au trăit, au lucrat sau au făcut voluntariat (> 1 lună) într-un centru pentru persoane fără adăpost	Da	525	87,4 %
	Nu	76	12,6 %
Profesionist din domeniul sănătății	Da	8	1,3 %
	Nu	593	98,7 %
Contact direct al unei persoane infectate sau suspectate de tuberculoză activă	Da	9	1,5 %
	Nu	592	98,5 %

Tabel 11. Rezumat al performanței QFT-Plus versus QFT la subiecți cu riscuri cunoscute de infectare cu TB latentă

		QFT		
		Pozitiv (+)	Negativ (-)	Total
QFT-Plus	Pozitiv (+)	63	5*	68
	Negativ (-)	1*	532	533
	Total	64	537	601

*Toate cele 6 probe discordante au avut niveluri IFN- γ ale tuburilor Antigen TB apropiate de pragul limită al testului.

Acordul procentual pozitiv (Positive Percent Agreement, PPA) și acordul procentual negativ (Negative Percent Agreement, NPA) între rezultatele QFT și QFT-Plus au fost după cum urmează:

- PPA: 98,44 % (63/64), ÎI 95 % (91,67; 99,72)
- NPA: 99,07 % (532/537), ÎI 95 % (97,84; 99,60)

Tabelul 12 de mai jos ilustrează performanța testului QFT-Plus în comparație cu testul QFT la subiecții studiului vaccinați BCG.

Tabel 12. Performanța testului QFT-Plus în comparație cu testul QFT la subiecții de studiu vaccinați BCG (date combinate de la subiecții de studiu privind sensibilitatea, specificitatea și LTBI)

		QFT		
		Pozitiv (+)	Negativ (-)	Total
QFT-Plus	Pozitiv (+)	66	5	71
	Negativ (-)	3	268	271
	Total	69	273	342*

* Doi subiecți din studiul de sensibilitate au fost excluși din analiză din cauza rezultatelor neconcludente.

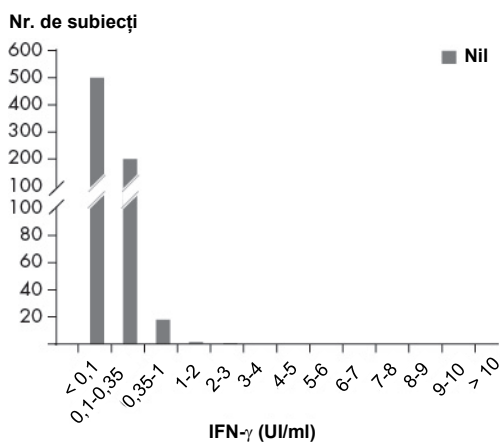
- PPA = 95,6 % (66/69), ÎI 95 % (87,98; 98,51)
- NPA = 98,2 % (268/273), ÎI 95 % (95,79; 99,22)

Valori prognozate

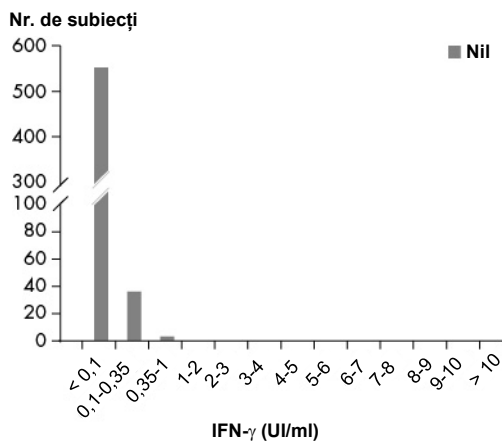
Distribuțiile observate ale răspunsului — stratificare în funcție de risc

În cadrul studiilor clinice, au fost observate o serie de răspunsuri IFN- γ la TB1, TB2 și la tuburile de control, acestea fiind stratificate în funcție de riscul infecției cu *M. tuberculosis* (Figurile 4-7). Grupul mixt constă în subiecți reprezentativi pentru o populație generală de testare, inclusiv subiecți cu și fără factori de risc de expunere la tuberculoză și la care tuberculoza activă este improbabilă (mai precis, LTBI).

A



B



C

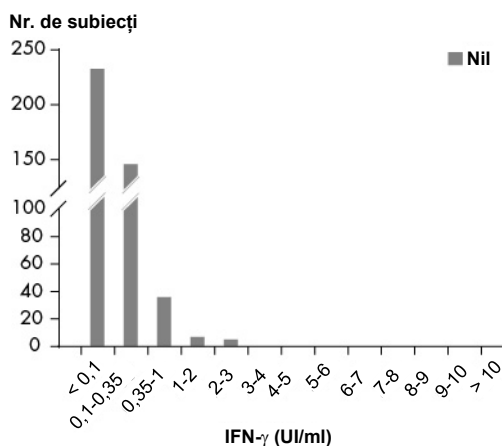
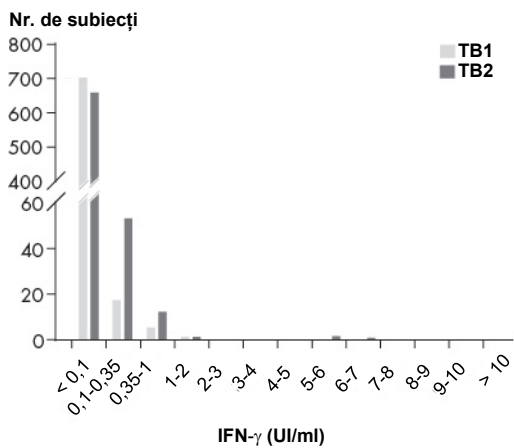
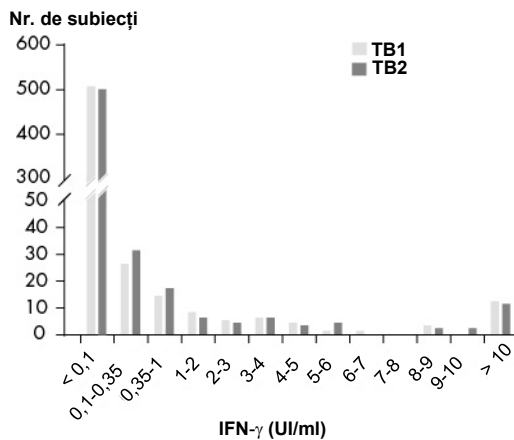


Figura 4. Distribuția of Nil. A Distribuția valorilor Nil într-o populație cu risc scăzut (n = 744). B Distribuția valorilor Nil într-o populație cu risc mixt (n = 601). C Distribuția valorilor Nil într-o populație cu infecție cu *M. tuberculosis* confirmată prin cultură (n = 416).

A



B



C

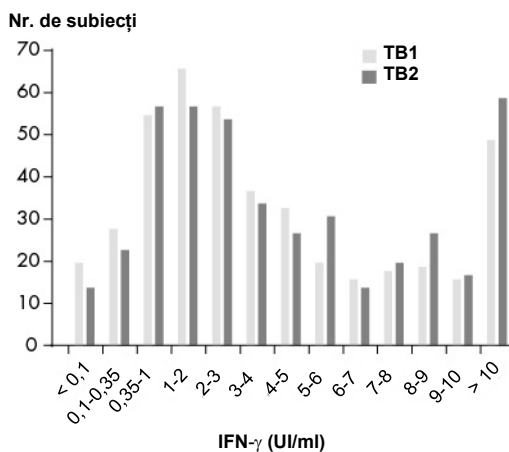
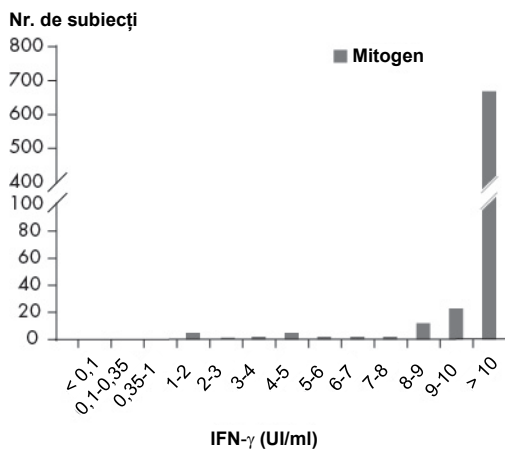
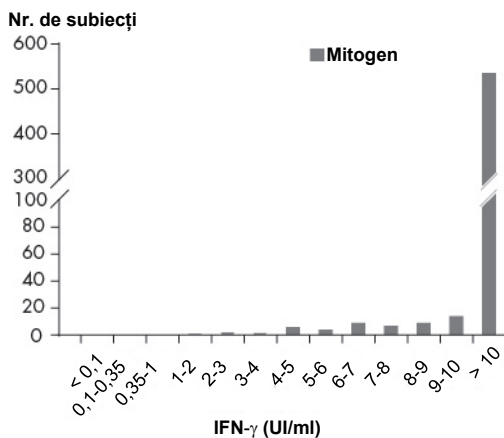


Figura 5. Distribuția TB1 și TB2 (minus Nil). **A** Distribuția valorilor TB1 și TB2 (minus Nil) într-o populație cu risc scăzut (n = 744). **B** Distribuția valorilor TB1 și TB2 (minus Nil) într-o populație cu risc mixt (n = 601). **C** Distribuția valorilor TB1 și TB2 (minus Nil) într-o populație cu infecție cu *M. tuberculosis* confirmată prin cultură (n = 416).

A



B



C

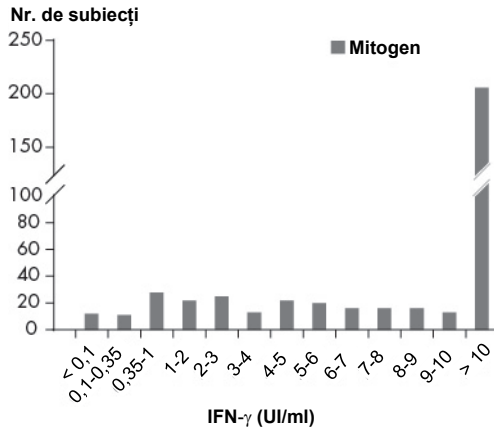


Figura 6. Distribuția Mitogen (minus nil). **A** Distribuția valorilor Mitogen (minus Nil) într-o populație cu risc scăzut (n = 744). **B** Distribuția valorilor Mitogen (minus Nil) într-o populație cu risc mixt (n = 601). **C** Distribuția valorilor Mitogen (minus Nil) într-o populație cu infecție cu *M. tuberculosis* confirmată prin cultură (n = 415).

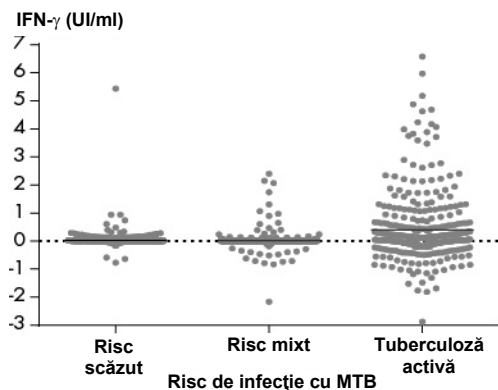


Figura 7. Diferența observată între valorile TB1 și TB2 (minus Nil), stratificată în funcție de risc.

Include date din studiul de cohortă cu risc mixt pentru a indica diferențele dintre cohortele cu risc scăzut, cu risc activ și cu risc mixt. Această analiză a datelor a inclus o cohortă cu risc mixt cu factori de risc cunoscuți. Prin urmare, din cohorta cu risc scăzut $n = 733$, din cohorta cu risc mixt $n = 588$ și din cohorta cu tuberculoză activă $n = 357$. Diferența cantitativă în UI/ml pentru fiecare subiect a fost obținută prin scăderea valorii TB1 din valoarea TB2.

Rezumat privind siguranța și performanța

Rezumatul privind siguranța și performanța poate fi găsit pe site-ul EUDAMED.

Caracteristicile de performanță ale testului

Performanță analitică

Pragul testului

Pragul de excludere al testului QFT-Plus a fost stabilit utilizând datele a 216 subiecți fără factori de risc identificați pentru expunere la TB, care fuseseră vaccinați BCG și s-a presupus că nu sunt infectați și a 118 subiecți cu tuberculoză prin infectare cu *M. tuberculosis* confirmată prin cultură. Datele privind sensibilitatea și specificitatea au fost combinate și analizate cu ajutorul analizei curbei Caracteristică Operator Receptor (Receiver Operator Characteristic, ROC). Datele privind sensibilitatea și specificitatea analizate cu ajutorul analizei ROC au demonstrat că pragul optim ELISA a fost de 0,35 UI/mL (consultați Figura 8).

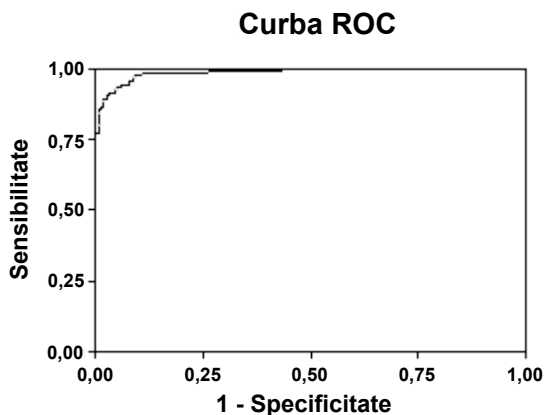


Figura 8. Curba ROC pentru răspunsurile ESAT-6 și CFP-10.

Tabel 13. Valori de sensibilitate și specificitate pentru ELISA la diferite praguri

Prag UI/ml IFN- γ	Sensibilitate %	IÎ 95 %	Specificitate %	IÎ 95 %	Sensibilitate + Specificitate
0,20	91,53	84,97-95,86 %	96,31	92,87-98,40 %	187,84
0,23	91,53	84,97-95,86 %	96,77	93,47-98,69 %	188,30
0,26	90,68	83,93-95,25 %	96,77	93,47-98,69 %	187,45
0,28	90,68	83,93-95,25 %	97,24	94,08-98,98 %	187,92
0,30	89,83	82,91-94,63 %	97,24	94,08-98,98 %	187,07
0,31	88,98	81,90-94,00 %	97,24	94,08-98,98 %	186,22
0,33	88,98	81,90-94,00 %	97,70	94,71-99,25 %	186,68
0,35	88,98	81,90-94,00 %	98,16	95,35-99,50 %	187,14
0,39	88,14	80,90-93,36 %	98,16	95,35-99,50 %	186,3
0,42	87,29	79,90-92,71 %	98,16	95,35-99,50 %	185,45
0,43	86,44	78,92-92,05 %	98,16	95,35-99,50 %	184,6
0,45	86,44	78,92-92,05 %	98,62	96,01-99,71 %	185,06

Tabel continuat pe pagina următoare

Continuare tabel de la pagina anterioară

Tabel 13. Valori de sensibilitate și specificitate pentru ELISA la diferite praguri

Prag UI/ml IFN- γ	Sensibilitate %	Î 95 %	Specificitate %	Î 95 %	Sensibilitate + specificitate
0,47	85,59	77,94-91,38 %	99,08	96,71-99,89 %	184,67
0,48	84,75	76,97-90,70 %	99,08	96,71-99,89 %	183,83
0,50	83,90	76,00-90,02 %	99,08	96,71-99,89 %	182,98

Liniaritate

Testul QFT-Plus ELISA s-a dovedit liniar în condițiile poziționării aleatorii a 5 duplicate pentru 11 probe de plasmă cu concentrații de IFN- γ cunoscute pe placa ELISA. Linia regresiei liniare are o pantă de $1,002 \pm 0,011$ și un coeficient de corelație de 0,99 (Figura 9).

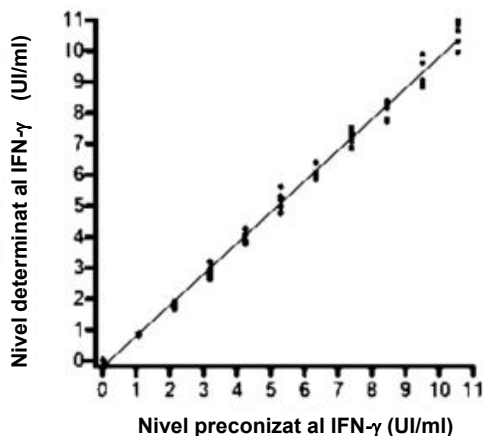


Figura 9. Ilustrarea analizei de regresie a studiului de liniaritate – Media probelor cu concentrație ridicată = $-0,24 + 0,9964 \cdot \text{Preconizat}$.

Reproductibilitate

S-a efectuat un studiu multicentric de reproductibilitate pentru a evalua performanța QFT-Plus în mai multe centre de studiu cu operatori multipli. Acesta a fost un studiu prospectiv realizat în trei centre de testare externe și un centru de colectare. Au fost înrolați în total 32 de subiecți pozitivi și 34 de subiecți negativi (determinați prin testul QFT). Subiecții de studiu cuprindeau profesioniști din domeniul sănătății din Statele Unite. Subiecții de studiu reprezentau grupuri cu riscuri mixte de expunere la TB în contextul profesiei sau în calitatea lor de cadre medicale născute în alte țări și provenite dintr-o zonă cu o rată a tuberculozei peste 50/100.000.

Trei tuburi de recoltare a sângelui cu litiu-heparină au fost obținute de la fiecare subiect de studiu la centrul de recoltare. Tuburile de recoltare a sângelui cu litiu-heparină au fost transferate în fiecare dintre cele trei centre de testare, unde au fost împărțite în două seturi de QFT-Plus Blood Collection Tubes (QFT-Plus TB1, TB2, Mitogen și Nil) și apoi testate în conformitate cu procedura testului QFT-Plus. În fiecare centru, cel puțin doi operatori au efectuat separat cele două teste pentru fiecare subiect de studiu. Nici un operator nu a cunoscut rezultatele obținute de ceilalți operatori, nici rezultatele testului QFT al subiectului de studiu.

Au fost generate șase rezultate în toate cele trei centre de testare pentru fiecare dintre cei 66 de subiecți de studiu, rezultând un total de 396 de puncte de date. Un rezumat al rezultatelor studiului de reproductibilitate este prezentat în Tabelul 14.

Tabel 14. Rezumatul rezultatelor studiului de reproductibilitate – acord % intra-centru al rezultatelor calitative între operatori; N = 66 de probe ale pacienților

Centrul 1 – 2 operatori	Centrul 2 – 2 operatori	Centrul 3 – 3 operatori
64/66 = 96,97 %	64/66 = 96,97 %	59/66 = 89,39 %
Concordanță între rezultatele calitative ale setului de tuburi 1 și ale setului de tuburi 2	Concordanță între rezultatele calitative ale setului de tuburi 1 și ale setului de tuburi 2	Concordanță între rezultatele calitative ale setului de tuburi 1 și ale setului de tuburi 2

Procentul de concordanță calitativă în toate centrele de studiu este de 94,7 % (375/396). În cadrul acestui calcul, numărul total de rezultate ale testului în acord (375) include acele situații în care există un acord al tuturor celor 6 rezultate, un acord de 5 din 6 rezultate, un acord de 4 din 6 rezultate și un acord de 3 din 6 rezultate, toate combinate.

Repetabilitate inter-loturi

A fost efectuat un studiu pentru a determina variabilitatea inter-loturi a QFT-Plus Blood Collection Tubes în comparație cu tuburile QFT. În total, au fost testați 30 de subiecți (15 confirmați pozitiv la tuberculoză și 15 confirmați negativ la TB cu testul QFT). În acest studiu au fost incluse trei loturi separate din fiecare dintre QFT-Plus TB1, TB2 și QFT TB Blood Collection Tubes. Au fost testate trei duplicate per donator pentru fiecare lot de tuburi de recoltare a sângelui. Tuburile Nil și Mitogen au fost testate cu câte un duplicat fiecare.

Sângele fiecărui subiect a fost recoltat în tuburi de litiu-heparină și apoi 1 ml de sânge a fost transferat în fiecare dintre tuburile QFT-Plus și QFT Blood Collection Tubes și testate în conformitate cu procedura testului. Pentru fiecare grup de probe pozitive și negative, variația totală a rezultatelor din tuburile QFT-Plus trebuie să nu fi fost mai mare decât variația totală a rezultatelor din tuburile QFT. Aceasta a fost determinată pe baza valorii p rezultată din testul Levene de omogenitate a varianței (HOV). În cazul în care valoarea p nu a fost semnificativă ($p > 0,05$) și/sau variația tuburilor QFT-Plus TB a fost mai mică decât cea a tubului QFT TB, atunci s-a înregistrat o variație între tuburile QFT-Plus și QFT TB.

Tabel 15. Compararea varianței între tuburile QFT-Plus și QFT TB Blood Collection Tubes utilizând testul HOV al lui Levene

Tip probă	Diferență	Efect	Dependent	Valoare P	Semnificativ
Pozitiv	TB2 vs. QFT	Sub_tip	Rezidual	0,0378	Da
Pozitiv	TB2 vs. QFT	Sub_tip	Rezidual	0,0540	Nu
Negativ	TB2 vs. QFT	Sub_tip	Rezidual	0,1025	Nu
Negativ	TB2 vs. QFT	Sub_tip	Rezidual	0,6344	Nu

Variația dintre tuburile QFT-Plus și QFT TB Blood Collection Tubes nu a fost semnificativă, cu excepția tubului QFT-Plus TB2 când a fost testat cu subiecți pozitivi. Când s-a analizat estimarea abaterii standard, variația observată în tubul QFT-Plus TB2 a fost mai mică (0,06089) decât în tubul QFT TB (0,07641), așa cum este ilustrat în Tabelul 16. Prin urmare, variația tuburilor de recoltare a sângelui QFT-Plus TB1 și TB2 nu a fost mai mare decât cea a QFT TB Blood Collection Tube.

Tabel 16. Abaterea standard pentru rezidual și intervalul de încredere de 95 % la subiecții pozitivi

Tip probă	Subtip	Estimare de abatere standard	LCL 95 %	UCL 95 %
Pozitiv	QFT	0,07641	0,06826	0,08680
Pozitiv	TB1	0,06275	0,05605	0,07127
Pozitiv	TB2	0,06089	0,05439	0,06917

Repetabilitate intra-loturi

S-a efectuat un studiu pentru a evalua variabilitatea intra-lot a QFT-Plus Blood Collection Tubes în comparație cu concentrația IFN- γ din duplicatele QFT-Plus TB Blood Collection Tubes de sânge.

Șase alicote dintr-o probă de sânge de la aceiași subiecți cu infecție TB confirmată au fost analizate în 6 tuburi de recoltare repetată a sângelui din câte un lot din ambele tuburi QFT-Plus (TB1 și TB2). Testarea a fost efectuată pe 13 subiecți. CV % a fost calculat la fiecare donator și la toți donatorii pentru a genera un CV % mediu, după cum se arată în Tabelul 17.

Tabel 17. CV % pentru mediu, abatere standard, minim, median și maxim în fiecare dintre QFT-Plus TB Blood Collection Tube la subiecții pozitivi la TB

Tub QFT-Plus	Mărimea probei	Mediu (CV %)	Abatere standard	Minim	Median	Maxim
TB1	13	13,31	6,88	4,17	12,87	29,56
TB2	13	13,04	7,48	4,86	10,75	29,44

Rezultatele au demonstrat că CV % mediu pentru TB1 și TB2 a fost de ~13 %, îndeplinind criteriile de acceptare ≤ 30 % și demonstrând repetabilitatea intra-lot.

Limită de blanc (LoB)

S-a evaluat limita de blanc (Limit of Blank, LoB) pentru testul QFT-Plus. Două duplicate din câte 14 probe individuale de plasmă umană normală (ca blancuri) au fost testate cu 2 loturi de QFT-Plus ELISA de către 3 operatori în 3 zile de testare, un operator pe zi de testare pentru un total de 84 de duplicate din fiecare lot de kit ELISA.

Valorile LoB (UI/ml) pentru cele 2 loturi de kituri ELISA au fost calculate separat, după cum se arată în Tabelul 18.

Tabel 18. Valori LoB (UI/ml) pentru cele 2 loturi de QFT-Plus ELISA Kit

QFT-Plus ELISA Kit	LoB estimat (UI/ml)
Kit 1	0,030
Kit 2	0,040

Valoarea LoB mai mare, de 0,040 UI/ml, dintre cele două loturi de QFT-Plus ELISA Kit, a fost raportată ca valoare finală LoB.

Limită de detecție (Limit of Detection, LoD)

S-a evaluat limita de detecție (Limit of Detection, LoD) pentru testul QFT-Plus. O probă de plasmă umană negativă la tuberculoză a fost generată prin combinarea a 14 probe individuale de plasmă. Fiecare dintre cei 3 operatori a pregătit câte un stoc standard de referință IFN- γ la 1,0 UI/ml diluat în soluție tampon. S-a realizat o serie de diluții de 8 concentrații. Studiul a fost realizat pe parcursul a 3 zile, de către 3 operatori alternativi folosind 2 loturi de QFT-Plus ELISA Kit. Pentru fiecare zi de testare au fost testate câte 5 duplicate din fiecare concentrație din fiecare set de serii de diluții seriale pentru un total de 45 de duplicate pentru fiecare diluție de concentrație IFN- γ pentru fiecare lot de QFT-Plus ELISA Kit.

Valoarea LoD pentru fiecare dintre loturile de QFT-Plus ELISA Kit testate a fost calculată separat, așa cum se arată în Tabelul 19.

Tabel 19. Valori estimate LoD (UI/ml) pentru cele 2 loturi de QFT-Plus ELISA Kit

QFT-Plus ELISA Kit	Probabilitate	Estimarea concentrației (UI/ml)	Limită de încredere 95 % inferioară pentru estimare	Limită de încredere 95 % superioară pentru estimare
Kit 1	0,95	0,063	0,060	0,067
Kit2	0,95	0,065	0,060	0,073

Valoarea LoD mai mare calculată dintre cele două loturi de QFT-Plus ELISA Kit, de 0,065 UI/ml, a fost raportată ca valoare finală LoD.

Substanțe de interferență

A fost efectuat un studiu pentru a determina efectele substanțelor de interferență potențiale asupra performanței detecției QFT-Plus ELISA a IFN- γ . Substanțele interferente incluse în această testare au fost: trigliceride (totale), hemoglobină, proteine (ser total), bilirubină (conjugată), bilirubină (neconjugată), abacavir sulfat, ciclosporină și prednisolon. Cinci probe de plasmă cu concentrații cunoscute de IFN- γ au fost preparate folosind diferite concentrații ale substanțelor interferente. Nivelul de IFN- γ din proba de bază a fost preparat anterior cu o cantitate predeterminată de IFN- γ prezent (aproximativ 0,21, 0,45 și 1,4 UI/ml). Această probă a fost apoi folosită pentru a pregăti probele de substanțe interferente. Concentrațiile de substanțe interferente testate au fost 0 mg/dl, 5 mg/dl, 10 mg/dl, 15 mg/dl și 20 mg/dl. Concentrațiile țintă ale substanțelor interferente s-au bazat pe intervale de referință, valori patologice, intervale terapeutice și intervale toxice sau conform recomandărilor furnizorului sau nivelurilor clinice generale. Au fost testate șase duplicate pentru fiecare nivel de concentrație al probei de substanțe interferente.

Pentru fiecare concentrație de probă a fost efectuat un test t cu două probe, comparând diferența în log₁₀ mediu (UI/ml) a nivelului de interferență primar în comparație cu substanța de control (adică nivelul fără substanțe interferente), așa cum se arată în Tabelul 20 și Tabelul 21. Au fost raportate, de asemenea, diferența estimată în răspunsul mediu, împreună cu limitele corespunzătoare de încredere 95 % bilaterale și valoarea p.

Tabel 20. Log10 UI/ml: Tabel sumar al testului T pentru diferențele dintre valorile medii între nivelul de substanță de control și nivelul de substanță interferentă primară pentru fiecare nivel de concentrație a substanței interferente și de IFN- γ

Interferent	Nivel de interferență	Concentrația probei (UI/ml)	Variații	Diferență între medii	Limită inferioară ÎI 95 %	Limită superioară ÎI 95 %	Valoare P	Corespunde
Trigliceride	Ridicat	1,4	Egal	0,019	-0,040	0,077	0,491	Da
		0,45	Egal	0,004	-0,022	0,030	0,732	Da
		0,21	Egal	0,006	-0,035	0,047	0,759	Da
Hemoglobină	Ridicat	1,4	Egal	-0,005	-0,42	0,032	0,784	Da
		0,45	Egal	-0,000	-0,023	0,023	0,981	Da
		0,21	Egal	0,000	-0,034	0,035	0,980	Da
Proteină	Ridicat	1,4	Egal	0,004	-0,034	0,042	0,836	Da
		0,45	Egal	0,001	-0,38	0,040	0,962	Da
		0,21	Egal	-0,008	-0,076	0,060	0,809	Da
Bilirubină conjugată	Ridicat	1,4	Egal	-0,011	-0,057	0,034	0,589	Da
		0,45	Egal	-0,002	-0,058	0,053	0,923	Da
		0,21	Egal	-0,014	0,074	0,046	0,625	Da
Bilirubină neconjugată	Ridicat	1,4	Egal	-0,008	-0,041	0,026	0,614	Da
		0,45	Egal	-0,000	-0,042	0,041	0,982	Da
		0,21	Egal	-0,000	-0,048	0,048	0,989	Da
Abacavir	Ridicat	1,4	Egal	0,008	-0,025	0,041	0,601	Da
		0,45	Egal	0,012	-0,019	0,044	0,412	Da
		0,21	Egal	-0,006	-0,052	0,040	0,770	Da

Tabel continuat pe pagina următoare

Continuare tabel de la pagina anterioară

Tabel 20. Log10 UI/ml: Tabel sumar al testului T pentru diferențele dintre valorile medii între nivelul de substanță de control și nivelul de substanță interferentă primară pentru fiecare nivel de concentrație a substanței interferente și de IFN- γ

Interferent	Nivel de interferență	Concentrația probei (UI/ml)	Variații	Diferență între medii	Limită inferioară ÎI 95 %	Limită superioară ÎI 95 %	Valoare P	Corespunde
Ciclosporină	Ridicat	1,4	Egal	0,014	-0,020	0,047	0,383	Da
		0,45	Egal	0,005	-0,035	0,045	0,773	Da
		0,21	Egal	0,024	-0,008	0,056	0,131	Da
Prednisolon	Ridicat	1,4	Egal	0,017	-0,017	0,050	0,293	Da
		0,45	Egal	0,000	-0,036	0,036	0,979	Da
		0,21	Egal	0,015	-0,035	0,065	0,524	Da

Tabel 21. Log10 UI/ml: Tabel sumar al testului T pentru diferențele dintre valorile medii între nivelul de substanță de control și nivelul de substanță interferentă ridicat pentru fiecare nivel de concentrație a substanței interferente și de IFN- γ

Interferent	Nivel de interferență	Concentrația probei (UI/ml)	Variații	Diferență între medii	Limită inferioară ÎI 95 %	Limită superioară ÎI 95 %	Valoare P	Corespunde
Trigliceride	Ridicat	1,4	Egal	0,053	-0,004	0,110	0,063	Da
		0,45	Egal	0,039	-0,021	0,058	<0,001	Da
		0,21	Egal	0,034	-0,002	0,071	0,061	Da
Hemoglobină	Ridicat	1,4	Egal	-0,001	-0,042	0,040	0,967	Da
		0,45	Egal	0,016	-0,007	0,040	0,152	Da
		0,21	Egal	0,014	-0,030	0,059	0,489	Da
Proteină	Ridicat	1,4	Egal	-0,030	-0,071	0,011	0,136	Da
		0,45	Egal	0,000	-0,046	0,046	0,992	Da
		0,21	Egal	-0,045	-0,103	0,012	0,109	Da
Bilirubină conjugată	Ridicat	1,4	Egal	0,001	-0,046	0,048	0,961	Da
		0,45	Egal	0,012	-0,043	0,067	0,639	Da
		0,21	Egal	0,015	-0,044	0,074	0,586	Da
Bilirubină neconjugată	Ridicat	1,4	Egal	0,015	-0,011	0,042	0,231	Da
		0,45	Egal	0,015	-0,023	0,052	0,411	Da
		0,21	Egal	0,012	-0,033	0,057	0,566	Da
Abacavir	Ridicat	1,4	Egal	0,013	-0,015	0,040	0,322	Da
		0,45	Egal	0,015	-0,014	0,044	0,283	Da
		0,21	Egal	0,008	-0,034	0,050	0,677	Da

Tabel continuat pe pagina următoare

Continuare tabel de la pagina anterioară

Tabel 21. Log10 UI/ml: Tabel sumar al testului T pentru diferențele dintre valorile medii între nivelul de substanță de control și nivelul de substanță interferentă ridicat pentru fiecare nivel de concentrație a substanței interferente și de IFN- γ

Interferent	Nivel de interferență	Concentrația probei (UI/ml)	Variații	Diferență între medii	Limită inferioară ÎI 95 %	Limită superioară ÎI 95 %	Valoare P	Corespunde
Ciclosporină	Ridicat	1,4	Egal	0,002	-0,019	0,024	0,816	Da
		0,45	Egal	0,007	-0,030	0,043	0,682	Da
		0,21	Egal	0,015	-0,007	0,038	0,155	Da
Prednisolon	Ridicat	1,4	Egal	0,007	-0,016	0,030	0,518	Da
		0,45	Egal	-0,001	-0,034	0,033	0,964	Da
		0,21	Egal	0,021	-0,025	0,068	0,334	Da

Rezultatele nu au arătat diferențe semnificative între nivelul de interferență primar și substanța de control (nivel fără substanțe interferente) și pentru nivelul de interferență ridicat, cu excepția nivelului de concentrație al trigliceridelor 0,45 UI/ml. S-a determinat că diferența dintre medii se află în intervalul +/- 2 abatere standard. Aceasta demonstrează că diferența se încadrează în variabilitatea preconizată a testului și că trigliceridele nu au avut un efect interferent asupra QFT-Plus ELISA.

Eliminare

Urmați îndrumările relevante referitoare la manipularea sângelui. Eliminați probele și materialele care au intrat în contact cu sângele sau cu produsele pe bază de sânge în conformitate cu reglementările locale și naționale.

Referințe

1. Andersen, P. et al. (2000) Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* **356**, 1099.
2. Balcells, M.E. et al. (2008) A comparative study of two different methods for the detection of latent tuberculosis in HIV-positive individuals in Chile. *Int. J. Infect. Dis.* **12**, 645.
3. Matulis, G. et al. (2007) Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen specific IFN-gamma assay. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 84.
4. Rothel, J.S., Andersen, P. (2005) Diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: Is the demise of the Mantoux test imminent? *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **3**, 981.
5. Stebler, A. et al. (2008) Whole-blood interferon-gamma release assay for baseline tuberculosis screening of healthcare workers at a Swiss university hospital. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **29**, 681.
6. Lewinsohn, D.M. et al. (2001) Classically restricted human CD8+ T lymphocytes derived from Mycobacterium tuberculosis-infected cells: definition of antigenic specificity. *J. Immunol.* **166**, 439.
7. Lewinsohn, D.A. et al. (2007) Immunodominant tuberculosis CD8 antigens preferentially restricted by HLA-B. *PLoS Pathol.* **3**, 1240.
8. Barcellini, L. et al. (2016) First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. *Eur. Respir. J.* **47**, 1587.
9. Day, C.L. et al. (2011) Functional capacity of Mycobacterium tuberculosis-specific T cell responses in humans is associated with mycobacterial load. *J. Immunol.* **187**, 2222.

10. Rozot, V. et al. (2013) Mycobacterium tuberculosis-specific CD8+ T cells are functionally and phenotypically different between latent infection and active disease. Eur. J. Immunol. **43**, 1568.
11. Nikolava, M. et al. (2013) Antigen-specific CD4- and CD8-positive signatures in different phases of Mycobacterium tuberculosis infection. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. **75**, 277.
12. Chicchio, T. et al. (2014) Polyfunctional T-cells and effector memory phenotype are associated with active TB in HIV-infected patients. J. Infect. **69**, 533.
13. Ongaya, A. et al. (2013) *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD8+ T cell recall in convalescing TB subjects with HIV co-infection. Tuberculosis **93**, S60.
14. Lanicioni, C. et al. (2012) CD8+ T cells provide an immunologic signature of tuberculosis in young children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. **185**, 206.
15. Mazurek, G.H., et al.; IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2010) Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection – United States, 2010. MMWR Recomm. Rep. **59**, 1.
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Ghid de depanare

Acest ghid de depanare poate fi util în rezolvarea oricăror probleme care pot apărea. Pentru asistență tehnică și mai multe informații, consultați Centrul nostru pentru Asistență Tehnică la adresa www.qiagen.com/Support (pentru informații de contact, vizitați www.qiagen.com).

Comentarii și sugestii

Remediarea problemelor survenite la trusa ELISA

Colorare nespecifică

- | | |
|--|---|
| a) Spălare insuficientă a plăcii | Spălați placa de cel puțin 6 ori cu 400 μl de soluție tampon de spălare pentru fiecare godeu. Pot fi necesare mai mult de 6 cicluri de spălare, în funcție de spălătorul utilizat. Este necesară o perioadă de înmuiere de cel puțin 5 secunde între cicluri. |
| b) Contaminare încrucișată a godeurilor ELISA | Aveți grijă când pipetați sau amestecați proba pentru a reduce riscul la minimum. |
| c) Trusa/componentele a(u) expirat | Asigurați-vă că utilizați kitul înaintea datei de expirare. Asigurați-vă că standardul și Conjugate 100x Concentrate reconstituite sunt utilizate în cel mult trei luni de la data reconstituirii. |
| d) Soluția de substrat enzimatic este contaminată | Eliminați substratul dacă acesta se colorează în albastru. Asigurați-vă că utilizați rezervoare curate pentru reactivi. |
| e) Amestecarea plasmei în tuburile QFT-Plus Blood Collection Tubes înaintea recoltării | După centrifugare, evitați sub orice formă pipetarea prin aspirarea și eliberarea înapoi și repetată sau amestecarea plasmei înainte de recoltare. Aveți în permanentă grijă să nu afectați materialul de pe suprafața gelului. |

Comentarii și sugestii

Valori scăzute ale densității optice a standardelor

- | | |
|--|--|
| a) Eroare la diluarea standardului | Asigurați-vă că diluțiile standardului din kit sunt preparate corect, conform acestor instrucțiuni de utilizare. |
| b) Eroare la pipetare | Asigurați-vă că pipetele sunt calibrate și utilizate conform instrucțiunilor producătorului. |
| c) Temperatură de incubare prea mică | Incubarea testului ELISA trebuie efectuată la temperatura camerei (22 ± 5 °C). |
| d) Timp de incubare prea scurt | Incubarea plăcii cu conjugat, standarde și probe trebuie să dureze 120 ± 5 minute. Enzyme Substrate Solution trebuie incubată pe placă timp de 30 de minute. |
| e) Filtru necorespunzător utilizat pentru cititorul de plăci | Placa trebuie citită la 450 nm, cu un filtru de referință între 620 și 650 nm. |
| f) Reactivii sunt prea reci | Toți reactivii, cu excepția conjugatului concentrat 100x, trebuie aduși la temperatura camerei înainte de începerea testării. Această operațiune durează aproximativ 1 oră. |
| g) Kitul/componentele a(u) expirat | Asigurați-vă că utilizați trusa înainte de data de expirare. Asigurați-vă că standardul și Conjugate 100x Concentrate reconstituite sunt utilizate în cel mult 3 luni de la data reconstituirii. |

Fond ridicat

- | | |
|--------------------------------------|--|
| a) Spălare insuficientă a plăcii | Spălați placa de cel puțin 6 ori cu 400 μl de soluție tampon de spălare pentru fiecare godeu. Pot fi necesare mai mult de 6 cicluri de spălare. Este necesară o perioadă de înmuiere de cel puțin 5 secunde între cicluri. |
| b) Temperatură de incubare prea mare | Incubarea testului ELISA trebuie efectuată la temperatura camerei (22 ± 5 °C). |

Comentarii și sugestii

- | | |
|---|---|
| c) Trusa/componentele a(u) expirat | Asigurați-vă că utilizați kitul în perioada de valabilitate. Asigurați-vă că standardul și Conjugate 100x Concentrate reconstituite sunt utilizate în cel mult trei luni de la data reconstituirii. |
| d) Soluția de substrat enzimatic este contaminată | Eliminați substratul dacă acesta se colorează în albastru. Asigurați-vă că utilizați rezervoare curate pentru reactivi. |

Curbă standard neliniară și variabilitate între duplicate

- | | |
|--|--|
| a) Spălare insuficientă a plăcii | Spălați placa de cel puțin 6 ori cu 400 μl de soluție tampon de spălare pentru fiecare godeu. Pot fi necesare mai mult de 6 cicluri de spălare. Este necesară o perioadă de înmuiere de cel puțin 5 secunde între cicluri. |
| b) Eroare la diluarea standardului | Asigurați-vă că diluțiile standardului sunt preparate corect, conform acestor instrucțiuni de utilizare. |
| c) Omogenizare insuficientă | Amestecați bine reactivii prin răsturnarea acestora sau cu mișcări circulare înaintea adăugării lor pe plăcuță. |
| d) Tehnică de pipetare inconsecventă sau întrerupere în timpul configurării testului | Adăugarea probei și a standardului trebuie efectuată în mod continuu. Toți reactivii trebuie preparați înainte de a începe testul. |

Simboluri

În instrucțiunile de utilizare sau pe ambalaj și pe etichete pot apărea următoarele simboluri:

Simbol	Definiția simbolului
--------	----------------------



<N>

Conține reactivi suficienți pentru <N> reacții



Data de expirare



Acest produs îndeplinește cerințele Regulamentului (UE) 2017/746 privind dispozitivele medicale pentru diagnostic in vitro.

EC

REP

Reprezentant autorizat în Comunitatea Europeană / Uniunea Europeană

IVD

Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro

REF

Număr catalog

LOT

Număr de lot

MAT

Număr de material (adică eticheta componentei)

COMP

Componente

CONT

Conține

NUM

Număr

GTIN

Număr de comercializare global articol

Rn

R reprezintă revizuirea Instrucțiunilor de utilizare, iar n este numărul revizuirii



Limitări de temperatură

Simbol

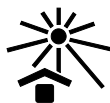
Definiția simbolului



Producător



Consultați instrucțiunile de utilizare



A se proteja de lumină



Avertisment/precauție sau precauții, a se consulta documentația însoțitoare

An in vitro diagnostic test using a peptide cocktail simulating ESAT-6 and CFP-10 proteins to stimulate cells in heparinized whole blood.

Un test de diagnosticare in vitro care utilizează un amestec de peptide care simulează proteinele ESAT-6 și CFP-10 pentru a stimula celulele din sângele integral heparinizat



Conține material biologic de origine animală



Conține material biologic de origine umană



Identificator unic dispozitiv

Simbol**Definiția simbolului**

tartrazine

Conține tartrazină

sulfuric acid

Conține acid sulfuric

Anexa A: Informații tehnice

Rezultate neconcludente

Rezultatele neconcludente sunt rare și pot fi legate de starea imună a individului care este testat (5), dar pot fi, de asemenea, legate de un număr de factori tehnici (de exemplu, manipularea/depozitarea inadecvate ale tuburilor de recoltare a sângelui, spălare incompletă a plăcii ELISA), dacă instrucțiunile de mai sus nu sunt respectate.

Dacă sunt suspectate probleme tehnice legate de stocarea reactivului, recoltarea sângelui sau manipularea probelor de sânge, repetați întregul test QFT-Plus cu specimene de sânge noi. Repetarea testului ELISA asupra probelor de plasmă stimulată poate fi realizată dacă este suspectată o spălare necorespunzătoare sau vreo abatere de la procedurile testului ELISA. Medicii pot alege să recolteze un nou specimen sau să efectueze alte proceduri, în funcție de caz.

Probe de plasmă coagulate

În cazul în care apar cheaguri de fibrină în urma stocării pe termen lung a probelor de plasmă, centrifugați probele pentru a sedimenta substanța coagulată și a facilita pipetarea plasmei.

Probe de plasmă lipemice

Trebuie acordată atenție la pipetarea probelor lipemice, deoarece depozitele de grăsime pot bloca vârful pipetelor.

Anexa B: Procedura de testare ELISA pe scurt

1. Aduceți componentele trusei ELISA, cu excepția conjugatului concentrat 100×, la temperatura camerei timp de cel puțin 60 de minute.

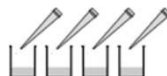


2. Reconstituiți standardul din trusă la o concentrație de 8,0 UI/ml cu apă distilată sau deionizată. Preparați patru (4) diluții ale standardului.

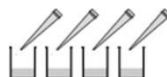


3. Reconstituiți conjugatul concentrat 100× liofilizat cu apă distilată sau deionizată.

4. Preparați conjugatul în concentrație de lucru în Diluant verde și adăugați 50 μl în toate godeurile.



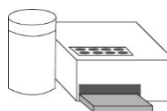
5. Adăugați 50 μl din probele de plasmă pentru testare și 50 μl de standarde în godeurile corespunzătoare. Amestecați folosind agitatorul.



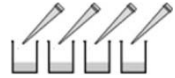
6. Incubați timp de 120 de minute la temperatura camerei.



7. Spălați godeurile de cel puțin 6 ori cu 400 μl de soluție tampon de spălare pentru fiecare godeu.



8. Adăugați 100 μ l de soluție de substrat pentru enzime în godeuri.
Amestecați folosind agitatorul.



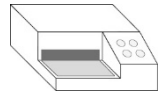
9. Incubați timp de 30 de minute la temperatura camerei.



10. Adăugați 50 μ l de soluție de stopare a enzimelor în toate
godeurile. Amestecați folosind agitatorul.



11. Citiți rezultatele la 450 nm folosind un filtru de referință între
620 și 650 nm



12. Analizați rezultatele.



Informații pentru comandă

Produs	Cuprins	Nr. cat.
QuantIFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) ELISA Kit	Kit ELISA cu 2 plăci	622120
QuantIFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) Reference Lab Pack	Kit ELISA cu 20 plăci	622822
Related products		
QuantIFERON-TB Gold Plus Blood Collection Tubes	200 de tuburi (câte 50 din Nil, TB1, TB2 și Mitogen)	622526
QuantIFERON-TB Gold Plus Blood Collection Tubes Dispenser Pack	100 de tuburi (câte 25 din Nil, TB1, TB2 și Mitogen)	622423
QuantIFERON-TB Gold Plus Single Patient Pack	40 de tuburi (câte 1 tub Nil, TB1, TB2 și Mitogen/pachet), pachet de 10	622222
QuantIFERON-TB Gold Plus High Altitude Blood Collection Tubes	200 de tuburi (câte 50 din Nil, TB1, TB2 și Mitogen)	623526
QuantIFERON-TB Gold Plus High Altitude Blood Collection Tubes Dispenser Pack	100 de tuburi (câte 50 din Nil, TB1, TB2 și Mitogen)	623423
QuantIFERON-TB Gold Plus High Altitude Single Patient Pack	40 de tuburi (câte 1 tub Nil, TB1, TB2 și Mitogen/pachet), pachet de 10	623222

Pentru informații actualizate privind licențele și clauzele de declinare a răspunderii specifice produselor, consultați instrucțiunile de utilizare ale kitului QIAGEN respectiv. Instrucțiunile de utilizare pentru kiturile QIAGEN sunt disponibile pe www.qiagen.com sau pot fi solicitate de la Serviciile tehnice QIAGEN sau de la distribuitorul dumneavoastră local.

Istoricul modificărilor documentului

Data	Modificări
R2, iunie 2021	S-au inclus informații despre setul pentru un singur pacient S-au revizuit Tabelele 10 și 11 pentru a face distincție între datele QFT-GIT și QFT-Plus S-a actualizat secțiunea „Descriere și principiu” pentru a se include informații despre populația de testare și intervalul de măsurare S-a adăugat Tabelul 9 pentru a se include date despre raportul de probabilitate QFT-Plus
R3, octombrie 2021	S-a revenit la numerele de catalog originale S-a adăugat o declarație de unică folosință pentru stripurile de microplacă la conținutul kitului
R4, martie 2023	Remedieri ale formatării

Această pagină a fost lăsată necompletată în mod intenționat

Acord de licență limitată pentru QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) ELISA Kit

Utilizarea acestui produs înseamnă acceptarea următorilor termeni de către orice cumpărător sau utilizator al produsului:

1. Produsul poate fi utilizat doar în conformitate cu protocoalele furnizate împreună cu produsul și aceste Instrucțiuni de utilizare și doar împreună cu componentele incluse în panou. QIAGEN nu acordă nicio licență pentru niciuna dintre proprietățile sale intelectuale în vederea utilizării sau încorporării componentelor incluse în acest panou cu orice componentă care nu este inclusă în acest panou, dacă nu este precizat astfel în protocoalele furnizate împreună cu produsul, în aceste Instrucțiuni de utilizare și în protocoalele suplimentare disponibile la adresa www.qiagen.com. Unele dintre aceste protocoale suplimentare au fost furnizate de utilizatorii QIAGEN pentru utilizatorii QIAGEN. Aceste protocoale nu au fost testate riguros sau optimizate de QIAGEN. QIAGEN nu le garantează și nici nu asigură faptul că acestea nu încalcă drepturile terților.
2. În afară de licențele acordate în mod explicit, QIAGEN nu garantează sub nicio formă că acest panou și/sau utilizarea (utilizările) acestuia nu încalcă drepturile terților.
3. Acest panou și componentele sale sunt licențiate pentru o singură utilizare și nu pot fi reutilizate, recondiționate sau revândute.
4. QIAGEN declină în mod specific orice licențe, explicite sau implicite, altele decât cele declarate în mod explicit.
5. Cumpărătorul și utilizatorul panoului acceptă să nu ia măsuri și să nu permită niciunei persoane să ia măsuri care ar putea conduce la sau facilita oricare dintre acțiunile interzise prezentate mai sus. QIAGEN poate pune în aplicare interdicțiile din acest Acord de licență limitată în orice instanță și va recupera toate costurile anchetelor și cheltuielile de judecată, inclusiv onorariile avocaților, în orice acțiune pentru aplicarea acestui Acord de licență limitată sau a oricăruia dintre drepturile sale de proprietate intelectuală legate de panou și/sau componentele acestuia.

Pentru termenii actualizați ai licenței, consultați www.qiagen.com.

Mărci comerciale: QIAGEN®, Sample to Insight®, QuantiFERON® (QIAGEN Group) Proclin®, Denumiri înregistrate, mărcile comerciale etc. utilizate în documentul de față, chiar dacă nu sunt marcate în mod specific, sunt protejate prin lege.

03/2023 L1123669 1123669RO © 2023 QIAGEN, toate drepturile rezervate.

Pentru comenzi www.qiagen.com/shop | Suport tehnic support.qiagen.com |
Site web www.qiagen.com