



Veebruar 2024

# QuantiFERON®-TB Gold Plus ELISA komplekti ohutuse ja toimivuse kokkuvõte



2 x 96 (622120)

1. versioon

**IVD**

Kasutamiseks in vitro diagnostikas

Kasutamiseks verevõtukatsutitega QuantiFERON®-TB Gold Plus Blood Collection Tubes

**CE**0197

**REF**

622120



QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Saksamaa

R2 **MAT**

# Ohutuse ja toimivuse kokkuvõte

Selle ohutuse ja toimivuse kokkuvõtte (SSP) eesmärk on anda avalikkusele juurdepääs seadme ohutuse ja toimivuse põhiaspektide uusimale kokkuvõttele.

See SSP ei ole ette nähtud asendama kasutusjuhendit kui peamist dokumenti seadme ohutu kasutamise tagamiseks, ega andma ettenähtud kasutajatele soovitusi diagnostika või ravi asjus.

Järgmine teave on ette nähtud spetsialistidele.

**Dokumendi redaktsioon:** Red. 02

**Väljaandmiskuupäev:** veebruar 2024 red. 02

**Tootja viitenumber SSP-st:** puudub

<b>1. Seadme identifitseeristeave ja üldine teave</b>	
<b>1.1 Seadme(te) kaubanduslik(ud) nimetus(et)</b>	<p>QuantiFERON-TB tehnoloogia neljas põlvkond</p> <p>QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus)  622120 QuantiFERON-TB Gold Plus 2 Plate Kit ELISA  622822 QuantiFERON-TB Gold Plus Reference Lab Pack</p> <p>Verevõtukatsutid QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes  622423 QFT-Plus Dispenser Pack (25 tk)  622526 QFT-Plus Tubes (50 x TB1/TB2/Nil/Mitogen)  622222 QFT-Plus) Single Patient Pack (10 tk pakendis)  623423 QFT-Plus HA Dispenser Pack (25 tk)  623526 QFT-Plus HA tubes (50 x TB1/TB2/Nil/Mitogen)  623222 QFT-Plus HA Single Patient Pack (10 tk pakendis)</p>
<b>1.2 Tootja nimi ja aadress</b>	<p>QIAGEN GmbH  QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Saksamaa</p>
<b>1.3 Tootja unikaalne registreerimisnumber (SRN)</b>	DE-MF-000004949
<b>1.4 Põhi-UDI-DI</b>	<p>4053228RTBQFT0000000001W8 (QFT ELISA)</p> <p>4053228RTBQFT0000000002WA (QFT Tubes)</p>
<b>1.5 Euroopa meditsiini-seadmete nomenklatuuri (EMDN) kirjeldus/tekst</b>	<p>EMDN kood (5. tase): W01050107, MYCOBACTERIA GENUS + SPECIES (QFT ELISA)</p> <p>EMDN kood (5. tase): W05010101, VENOUS OR ARTERIOUS BLOOD COLLECTION DEVICES (QFT Tubes)</p>
<b>1.6 Seadme riskiklass</b>	Klass C

<b>1.7 Märke, kas tegemist on seadmega kasutamiseks patsiendi juuresolekul ja/või diagnostilise abivahendiga</b>	QuantiFERON®-TB Gold Plus ei ole mõeldud kasutamiseks patsiendi juuresolekul ega kasutamiseks diagnostilise abivahendina.
<b>1.8 Aasta, mil seadmele väljastati esimene sertifikaat määruse (EL) 2017/746 kohaselt</b>	QuantiFERON-TB Gold Plus on sertifitseeritud vastavalt ELi määrusele 2017/746 aastal 2023.
<b>1.9 Volitatud esindaja (kui see on kohaldatav); nimi ja SRN</b>	Ei ole kohaldatav
<b>1.10 Teavitatud asutuse nimi ja unikaalne identifitseerimisnumber (SIN)</b>	TÜV Rheinland LGA Products GmbH Tillystraße 2 90431 Nürnberg, Saksamaa TÜV: 0197
<b>2. Seadme sihtotstarve</b>	
<b>2.1 Sihtotstarve</b>	QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) analüüs on <i>in vitro</i> diagnostiline analüüs, mis sisaldab proteiine ESAT-6 ja CFP-10 simuleerivate ning hepariniseeritud täisveres rakke stimuleerivate peptiidide segu. Ensüüm-immunosorptsiooni analüüsiga (ELISA) gamma-interferooni (IFN-γ) tuvastamine võimaldab tuvastada <i>in vitro</i> reaktsioone nende peptiidi antigeenide suhtes, mis kaasnevad Mycobacterium tuberculosis'e nakkusega. QFT-Plus on <i>M. tuberculosis</i> 'e nakkuse tuvastamise (sh aktiivse haigestumise) kaudne analüüs. Analüüsi tulemusi tuleb vaadelda koos riskitaseme hindamise, röntgenuuringute ning muude meditsiiniliste ja diagnostiliste uuringutega.
<b>2.2 Näidustus(ed) ja sihtpopulatsioon(id)</b>	LTBI testimist on soovitatav kasutada alati, kui see on võimalik, et tuvastada isikuid, kellel on suur risk aktiivse TB tekkeks, et saaks

	<p>planeerida ennetavat TB ravi. WHO soovitude kohaselt (<a href="https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf">https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf</a>) on vaja LTBI testimist kõrge riskiga rühmade puhul, sh kuid mitte ainult üle 5-aastased leibkonna liikmed, silikoosiga patsiendid, hemodialüüsi patsiendid, anti-TNF ravimeid kasutavad patsiendid, transplantatsiooniks ettevalmistatavad patsiendid ja muud riskirühmad vastavalt riiklikele suunistele.</p>
<p><b>2.3 Piirangud ja/või vastunäidustused</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QFT-Plus-analüüsi tulemusi tuleb vaadelda koos iga patsiendi epidemioloogilise ajaloo, tema aktuaalse tervisliku seisundi ja muude diagnostiliste uuringutega.</li> <li>• Isikud, kelle Nil-väärtus on üle 8 RÜ/ml, liigitatakse kui „määramatud“, sest 25% võrra kõrgem reaktsioon TB-antigeenile võib olla väljaspool analüüsi mõõteulatust.</li> <li>• Positiivse QFT-Plusi tulemuse ennustatav väärtus M. tuberculosis'e nakkuse diagnoosimisel sõltub nakkuse tõenäosusest, mida hinnatakse haiguslooliste, epidemioloogiliste, diagnostiliste ja muude leidude alusel.</li> <li>• LTBI diagnoosimiseks tuleb vältida tuberkuloos meditsiinilise hindamisega, sh haiguse jaoks näidustatud praeguste meditsiiniliste ja diagnostiliste testide hindamisega.</li> <li>• Negatiivse tulemuse korral tuleb arvestada isiku M. tuberculosis'e nakkuse tõenäosusega ning tuberkuloosi progresseerumise võimaliku riskiga seotud meditsiinilisi ja haigusloolisi andmeid, eriti pärsitud immuunfunktsiooniga isikutel.</li> <li>• Kõrvalekaldumised infolehel kirjeldatud protseduurist võivad anda ebausaldusväärseid või määramatud tulemusi. <ul style="list-style-type: none"> <li>o Vereproovide ebaõige transportimine/käitlemine.</li> <li>o Tsirkuleeriva IFN-<math>\gamma</math> kõrgendatud tase või heterofiilsete antikehade esinemine.</li> <li>o Vereproovi võtmisest kuni inkubeerimiseni kuluva ajale kehtestatud piirmäära ületamine.</li> </ul> </li> </ul>

### 3. Seadme kirjeldus

#### 3.1 Seadme kirjeldus, sh seadme kasutustingimused

QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) analüüs on in vitro diagnostiline analüüs, mis sisaldab proteiine ESAT-6 ja CFP-10 simuleerivate ning hepariniseeritud täisveres rakke stimuleerivate peptiidide segu. Ensüüm-immunosorptsiooni analüüsiga (ELISA) interferoon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) tuvastamine võimaldab tuvastada in vitro reaktsioone nende peptiidi antigeenide suhtes, mis kaasnevad *Mycobacterium tuberculosis*'e nakkusega.

QFT-Plus on *M. tuberculosis*'e nakkuse tuvastamise (sh aktiivse haigestumise) kaudne analüüs. Analüüsi tulemusi tuleb vaadelda koos riskitaseme hindamise, röntgenuuringute ning muude meditsiiniliste ja diagnostiliste uuringutega.

Komplekt on ette nähtud erialaseks kasutamiseks.

QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) analüüs on mõeldud kasutamiseks väljaõppinud töötajatele laborikeskkonnas või koolitatud veenipunkteerijale.

QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) analüüs on neljas põlvkond QuantiFERON-TB analüüsitehnoloogiat, millega hinnatakse rakuvahendatud reaktsiooni täisvereproovis IFN- $\gamma$  kvantitatiivse mõõtmise teel. QFT-Plus on kvalitatiivne analüüs, mis mõõdab rakuvahendatud immuunreaktsioone (cell-mediated immune – CMI) peptiidi antigeenidele, mis simuleerivad mükobakteriaalseid proteiine. Neid proteiine ESAT-6 ja CFP-10 ei leidu BCG-tüvedes ega enamikus mittetuberkuloossetes mükobakterites (v.a *M. kansasii*, *M. szulgai* ja *M. marinum*). *M. tuberculosis*'e kompleksorganismidega nakatunud isikutel on tavaliselt veres lümfotsüüte, mis need ja muud mükobakteriaalsed antigeenid ära tunnevad. Sellise identifitseerimisprotsessi käigus toodab ja vallandab organism tsütokiini gamma-interferooni (IFN- $\gamma$ ). Selle analüüsi aluseks on IFN- $\gamma$  tuvastamine ja edasine kvantifitseerimine.

QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) Blood Collection Tubes verevõtukatsutid on ette nähtud inimese vere võtmiseks, hoiustamiseks, inkubeerimiseks, stimuleerimiseks ja transportimiseks.

QFT-Plus on kvalitatiivne analüüs, milles kasutatakse spetsiaalseid verevõtukatsuteid, mis sisaldavad peptiidi antigeene, mis simuleerivad

	<p>M. tuberculosis'e proteiine, mida kasutatakse täisvere võtmiseks. Katsutitega vereproove inkubeeritakse 16–24 tundi. Seejärel eraldatakse verest plasma ning uuritakse, kas selles leidub IFN-<math>\gamma</math>, mis moodustus peptiidi reageerimisel antigeenidele.</p> <p>Täisveri võetakse igasse katsutisse QFT-Plus Blood Collection Tubes: katsutisse Nil, katsutisse TB1, katsutisse TB2 ja katsutisse Mitogen. Teise variandina võib verd võtta ühte verevõtukatsutisse, mis sisaldab antikoagulandina liitium- või naatriumhepariini, ja viia seejärel verevõtukatsutitesse QFT-Plus Blood Collection Tubes.</p> <p>Tarkvara on seadmega kasutamiseks valikuline.</p> <p>Tarkvara teeb analüüsi kvaliteedikontrolli, koostab standardkõvera ja väljastab iga analüüsitud katseisiku kohta tulemuse. Tarkvara esitab kõik kontsentratsioonid, mis on suuremad kui 10 RÜ/ml, kui „&gt;10“, kuna need väärtused langevad ELISA valideeritud lineaarvahemikust väljapoole.</p>
<p><b>3.2 Kui seadme puhul on tegemist komplektiga, siis osade kirjeldus (sh osade regulatiivne staatus, nt IVD-d, meditsiiniseadmed ja põhi-UDI-DI-d)</b></p>	<p>QFT-Plus ELISA on müügil 2 plaadiga komplektis koos komponentidega ja referentslabori pakendis, mis sisaldab 20 plaati ja komponenti.</p> <p>QFT-Plus-analüüsi BCT-d on müügil 200 katsutiga pakendites (50 Nil, 50 TB1, 50 TB2 ja 50 Mitogeni katsutit), 100 katsutiga pakendis (25 igat tüüpi katsutit) või ühe patsiendi pakendites (10 individuaalset pakendit, millest igaüks sisaldab 1 Nil, 1 TB1, 1 TB2 ja 1 Mitogeni katsutit). QFT-Plusi suures kõrguses kasutatavad BCT-d on samuti saadaval ülaltoodud konfiguratsioonides.</p> <p>Seadme osade kirjeldus.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikroplaadiribad (12 x 8 süvendiga)</li> <li>• IFN-<math>\gamma</math> standard, lüofiliseeritud</li> <li>• Lahjendi Green</li> <li>• Conjugate 100x Concentrate (Konjugeeritud 100 x kontsentraat), lüofiliseeritud</li> <li>• Wash Buffer 20x Concentrate (QuantiFERON pesupuhver, 20 x kontsentraat)</li> <li>• Enzyme Substrate Solution (Ensüümsubstraadi lahus)</li> <li>• Enzyme Stopping Solution (Ensüümi inaktiveerimislahus)</li> </ul>

<p><b>3.3 Viide varasematele põlvkondadele või variantidele, kui need on olemas, ja nende erinevuste kirjeldus</b></p>	<p>QuantiFERON® TB Gold In Tube (QFT) on 3. põlvkonna analüüs, see on kolmes katsutis analüüs, mis sisaldab ainult MTB-spetsiifiliste CD4 T-rakkude simuleerimiseks loodud peptiide.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nil - negatiivne kontroll</li> <li>2. TB Antigen - tuvastab peamiselt MTB-spetsiifiliste CD4 T-rakkude vastuseid</li> <li>3. Mitogen - positiivne kontroll</li> </ol> <p>QFT Plus analüüs kasutab omandiõigusega kaitstud peptiidide kombinatsiooni, mis on loodud vastunäidustuste ja aktiivsuse jaoks. QFT Plus on neljas katsutid analüüs, millel on kaks TB katsutit MTB-spetsiifilise rakuvahendatud vastuse tuvastamiseks.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nil - negatiivne kontroll</li> <li>2. TB1 - tuvastab peamiselt MTB-spetsiifiliste CD4 T-rakkude vastuse</li> <li>3. TB2 - optimeeritud MTB-spetsiifiliste CD4 ja CD8 T-rakkude vastuste tuvastamiseks</li> <li>4. Mitogen - positiivne kontroll</li> </ol>
<p><b>3.4 Seadmega kombineeritud kasutatavate tarvikute kirjeldus</b></p>	<p>Ei ole kohaldatav – QFT-Plus on iseseisev analüüs.</p>
<p><b>3.5 Muude seadmega kombineeritud kasutatavate seadmete ja toodete kirjeldus</b></p>	<p>Ei ole kohaldatav – QFT-Plus on iseseisev analüüs.</p>
<p><b>4. Viited kohalduvatele harmoneeritud standarditele ja ühistele spetsifikatsioonidele (CS)</b></p>	
<p><b>4 Kohalduvad harmoneeritud standardid ja ühised spetsifikatsioonid (CS)</b></p>	<p>QFT-Plusi toimivuse hindamisel järgiti asjakohaseid harmoneeritud standardeid.</p> <p>Harmoneeritud standardid (EN):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EN ISO 13612:2002+AC:2002 In vitro diagnostiliste seadmete jõudluse hindamine</li> <li>• EN ISO 14971:2019, EN ISO 14971:2019/A11:2021 Meditsiiniseadmed. Riskijuhtimise rakendamine meditsiiniseadmetele</li> <li>• ISO 13485 2016/AC:2018/A11:2021 (Meditsiiniseadmed. Kvaliteedijuhtimissüsteemid. Õiguslikel eesmärkidel esitatavad nõuded)</li> </ul>



- EN ISO 17511:2021 In vitro diagnostikameditsiiniseadmed. Nõuded kalibrimisvahendite, kontrollmaterjalide ja inimpäritolu näidiste metrooloogilise jälgitavuse suhtes
- EN ISO 18153:2003 In vitro kasutatavad diagnostilised meditsiiniseadmed. Bioloogilise materjali mõõtmine. Metrooloogiline katalüütiliste ensüümide kontsentratsiooni väärtuste jälgimine vastavalt kalibritele ja kontrollmaterjalidele
- EN ISO 23640:2015 In vitro diagnostilised meditsiiniseadmed. In vitro diagnostiliste reaktiivide stabiilsuskatsetus
- EN ISO/DIS 20916 In vitro diagnostikameditsiiniseadmed. Inimproovidega läbiviidavad kliinilised toimivusuuringud. Head uuringutavad

#### Standardid (CLSI):

- CLSI EP5-A3 Kvantitatiivsete mõõtmisprotseduuride täpsuse hindamine
- CLSI EP06-A Kvantitatiivsete mõõtmisprotseduuride lineaarsuse hindamine
- CLSI EP07-A2 Interferentsi testimine kliinilises keemias
- CLSI EP12-A2 Kvalitatiivse testi sooritusvõime hindamise kasutaja protokoll
- CLSI EP17-A2 Kliiniliste laboratoorsete mõõtmisprotseduuride tuvastamisvõimekuse hindamine
- CLSI EP24-A2 Laboratoorsete testide diagnostilise täpsuse hindamine, kasutades vastuvõtja töökarakteristikute (ROC) kõveraid
- CLSI EP-25-A In vitro diagnostiliste reaktiivide stabiilsuse hindamine

<b>5. Riskid ja hoiatused</b>	
<b>5.1 Jääkriskid ja soovimatud kõrvaltoimed</b>	<p>Riske on vähendatud nii palju kui võimalik ja need on tunnistatud vastuvõetavaks; kasutusjuhend („Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ja „Piirang“) sisaldab hoiatusi jääkriskide kohta ning ettevaatusabinõusid nende riskide ohjamiseks. Praegused jääkriskid on vastuvõetavad.</p> <p>Tootja esitatud teave ja juhised on ettenähtud kasutaja jaoks arusaadavad ja neid on lihtne rakendada seadme tulemuste õigesti tõlgendamiseks ja eksitava teabe vältimiseks.</p> <p>QFT-Plus-analüüsi tulemusi tuleb vaadelda koos riskihindamisega, radiograafiaga ning muude meditsiiniliste ja diagnostiliste hindamisega.</p> <p>Isikud, kelle Nil-väärtus on üle 8 RÜ/ml, liigitatakse kui „määramatud“, sest 25% võrra kõrgem reaktsioon CMV-antigeenile võib olla väljaspool analüüsi mõõteulatust.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QFT-Plus-analüüsi negatiivne tulemus ei välista <i>M. tuberculosis</i> nakatumise või tuberkuloosi haigestumise võimalust; valenegatiivsed tulemused võivad olla tingitud nakatumisfaasist (nt kui proov võeti enne rakulise reaktsiooni väljakujunemist), immuunfunktsiooni häiretest, mida põhjustavad muud haigused, katsutite nõuetevastasest käsitsemisest verevõtmisel, analüüsi ebaõigest läbiviimisest või muudest immunoloogilistest muutujatest.</li> </ul> <p>Ebausaldusväärsed või määramatud tulemused võidakse saada järgmistel põhjustel.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kõrvalekaldumised infolehel kirjeldatud protseduurist.</li> <li>• Vereproovi ebaõige transportimine/käitlemine.</li> <li>• Tsirkuleeriva IFN-<math>\gamma</math> kõrgenenud kontsentratsioon või heterofiilsete antikehade esinemine</li> <li>• Vereproovi võtmisest kuni inkubeerimiseni kuluvale ajale kehtestatud piirmäär ületamine.</li> </ul>
<b>5.2 Hoiatused ja ettevaatusabinõud</b>	<p>Ärge kasutage komplekti, kui mõni reaktiivipudel on enne kasutamist kahjustatud või lekib.</p>

**NB!** Enne kasutamist vaadake viaalid üle. Ärge kasutage konjugaadi või IFN- $\gamma$  standardi viaali, millel on määrke kahjustustest või mille kummikork on rikutud. Ärge kasutage purunenud viaale. Rakendage vajalikud meetmed viaalide ohutuks hävitamiseks. Soovitus: Konjugaadi või IFN- $\gamma$  standardi viaalide avamiseks kasutage viaalide avajat, et minimeerida risk vigastada end metallkorgi äärisega.

Kui arvate, et verevõtukatsuti(d) QFT-Plus on kahjustatud või steriliseeritud seisund on rikutud, võtke ühendust ettevõtte QIAGEN tehnilise toega.

Timerosaali kasutatakse mõnedes QFT-Plus reaktiivides säilitusainena. Allaneelamisel, sissehingamisel ja nahaga kokkupuutel võib see olla mürgine. Kemikaalidega töötamise korral kandke alati sobivat laborikiltil, ühekordselt kasutatavaid kindaid ja kaitseprille. Lisateabe saamiseks tutvuge ohutuskaartidega (Safety Data Sheet, SDS), mis on mugavas ja kompaktses PDF-vormingus kuvamiseks ja printimiseks saadaval internetis aadressil [www.qiagen.com/safety](http://www.qiagen.com/safety).

QuantiFERON Enzyme Stopping Solution: Sisaldab väävelhapet. Hoiatus! Võib söövitada metalle. Põhjustab nahaärritust. Põhjustab tõsist silmaärritust. Kandke kaitsekindaid/kaitserõivastust/kaitseprille/kaitsemaski.

QuantiFERON Enzyme Substate Solution: Hoiatus! Põhjustab kerget nahaärritust. Kandke kaitsekindaid/kaitserõivastust/kaitseprille/kaitsemaski.

QuantiFERON Green Diluent:

Sisaldab: tartasiini. Hoiatus! Võib põhjustada allergilist nahareaktsiooni. Kandke kaitsekindaid/kaitserõivastust/kaitseprille/kaitsemaski.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekonstitueeritud reaktiivikomplekt säilib temperatuuril 2–8 °C 3 kuud. Märkige üles komplekti standardi rekonstitueerimise kuupäev.</li> <li>• Rekonstitueeritud 100-kordset konjugaadikontsentrati tuleb hoida temperatuuril 2–8 °C ja see tuleb ära kasutada samuti 3 kuu jooksul. Märkige üles konjugaadi rekonstitueerimise kuupäev.</li> <li>• Kasutusvalmis konjugaat tuleb ära tarvitada 6 tunni jooksul pärast valmistamist.</li> <li>• Kasutusvalmis pesupuhver säilib toatemperatuuril kuni 2 nädalat.</li> </ul>
<p><b>5.3 Muud asjakohased ohutusaspektid, sealhulgas valdkonna mis tahes valdkonna ohutuslaste parandusmeetmete kokkuvõte (FSCA, sealhulgas FSN), kui see on kohaldatav</b></p>	<p>QFT TB Plus-analüüsiga seoses ei ole võetud valdkonna ohutuslaste parandusmeetmeid. Tootega seoses ei ole uusi ohtusid avastatud.</p>
<p><b>6. Kliinilise hindamise ja turustamisjärgse kliiniline järelkontrolli (PMCF) kokkuvõte</b></p>	
<p><b>6.1 Seadme teadusliku kehtivuse kokkuvõte</b></p>	<p>Analüüs QFT-Plus, sh selle eelmised põlvkonnad, mõeldakse MTB-spetsiifiliste T-rakkude IFN-<math>\gamma</math> tootmist, et tuvastada in vitro reaktsioone MTB-nakkusega seostatud antigeenidele. Allpool on toodud analüüsi QFT-Plus teadusliku aluse kokkuvõte, mis seostab T-rakkude toodetava analüüdi IFN-<math>\gamma</math> tootmise kokkupuutel MTB antigeenidega MTB-nakkuse (TBI) kliiniliseks tuvastamiseks.</p>

Praegused riiklikud ja rahvusvahelised soovituselised tunnistavad TBI sõeluuringute kriitilist tähtsust olulise tegurina TB juhtude vähendamiseks ja kõrvaldamiseks. Kuna TBI on mittenakkav seisund, saab seda tuvastada ainult kaudsete immunoloogiliste meetoditega. LTBI diagnoosimise kaks peamist meetodit on tuberkuliini nahatestid (TST) ja gammainterferooni analüüs (IGRA) (WHO globaalse tuberkuloosi aruanne 2023 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>).

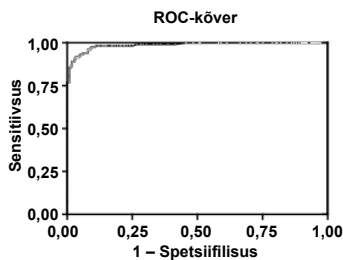
QFT-Plus on maailmas kõige enam tunnustatud IGRA analüüs TBI diagnoosimiseks. Paljudes publikatsioonides on dokumenteeritud selle suurepärasest toimivusest suure riskitasemega rühmades ja 2023. aasta oktoobri seisuga on ülemaailmselt kasutatud üle 100 miljoni analüüsi. Ennekõike on dokumenteeritud analüüsi QFT-Plus suurepärasest toimivusest (suur tundlikkus ja spetsiifilisus) peamiste suure riskitasemega rühmade puhul, sh lapsed, HIV-ga inimesed, immuunsupressiivset ravi saavad inimesed, migrantid, aktiivse TB-ga kokkupuutuvad inimesed [1, 2, 3, 4]. Analüüsi QFT-Plus suurepärasest toimivusest mitmesuguste suure riskitasemega rühmade puhul, sh lapsed, on kinnitatud nii algpäraste uuringutega kui ka süstemaatiliste ja narratiivsete läbivaatustega [5].

Analüüsi QFT-Plus on soovitanud Maailma Terviseorganisatsioon (WHO 2020, WHO, M3 2021, WHO, M5, 2022) [6,7,8], Haiguste Kontrolli ja Ennetamise Keskus (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ja Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskus (ECDC) [9]. Rahvusvaheliste organisatsioonide soovituselised tuginesid mitmele publikatsioonile, sh algpärastele teadusartiklitele ja süstemaagilistele läbivaatustele, milles demonstreeriti analüüsi QFT-Plus suurepärasest toimivusest eri populatsioonides, sh WHO määratletud riskirühmades TB nakkuse ja TB reaktiveerumise jaoks.

Avaldatud uuringud näitavad, et analüüsil QFT-Plus on suurem tundlikkus leibkonna liikmete ja immuunpuudulikkusega isikute puhul (HIV, reumatoidartriit, eakad ja madala CD4 T-rakkude tasemega isikud), demonstreerides samaväärset spetsiifilisust võrreldes analüüsiga QFT-GIT (eelmine põlvkond) [10, 11].

1. Barcellini L, et al. First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. *Eur Respir J.* 2016 May;47(5):1587-90. doi: 10.1183/13993003.02033-2015. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26869677
2. Fukushima K, Kubo T, Akagi K, et al. Clinical evaluation of QuantiFERON®-TB Gold Plus directly compared with QuantiFERON®-TB Gold In-Tube and T-Spot®.TB for active pulmonary tuberculosis in the elderly. *J Infect Chemother.* 2021;27(12):1716-1722. doi:10.1016/j.jiac.2021.08.016
3. Ho CS, Feng PI, Narita M, et al. Comparison of three tests for latent tuberculosis infection in high-risk people in the USA: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):85-96. doi:10.1016/S1473-3099(21)00145-6
4. Igari H, Akutsu N, Ishikawa S, et al. Positivity rate of interferon-γ release assays for estimating the prevalence of latent tuberculosis infection in renal transplant recipients in Japan. *J Infect Chemother.* 2019;25(7):537-542. doi:10.1016/j.jiac.2019.02.018
5. Ahmed A, Feng PI, Gaensbauer JT, et al. Interferon-γ Release Assays in Children <15 Years of Age [published correction appears in *Pediatrics.* 2020 May;145(5):]. *Pediatrics.* 2020;145(1):e20191930. doi:10.1542/peds.2019-1930
6. WHO, M1.2020. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention'.
7. WHO, M3. 2021. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update'.
8. WHO, M5. 2022. 'WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents'.
9. ECDC. 'Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management' (September 2018)

	<p>10. Siegel SAR, Cavanaugh M, Ku JH, Kawamura LM, Winthrop KL. Specificity of QuantiFERON-TB Plus, a New-Generation Interferon Gamma Release Assay. <i>J Clin Microbiol.</i> 2018 Nov 27;56(12):e00629-18. doi: 10.1128/JCM.00629-18. PMID: 30232132; PMCID: PMC6258840.</p> <p>11. Sotgiu, G., L. Saderi, E. Petruccioli, S. Aliberti, A. Piana, L. Petrone, and D. Goletti. 2019. 'QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis', <i>J Infect</i>, 79: 444-53.</p>
<p><b>6.2 Samaväärse seadmega seotud kliinilise toimivuse andmete kokkuvõte, kui see on kohaldatav</b></p>	<p>Ei ole kohaldatav</p>
<p><b>6.3 Seadme kliinilise toimivuse andmete kokkuvõte enne CE-märgise saamist, kui see on kohaldatav</b></p>	<p>Allpool on esitatud analüütilise ja kliinilise toimivuse uuringute kokkuvõte.</p> <p>Analüüsi piir  QFT-Plus-analüüsi piiri määramisel võeti aluseks 216 isiku andmed, kellel polnud teadaolevalt TB-kokkupuute riskifaktoreid, kes olid BCG-vaktsineeritud ja teadaolevalt nakkusevabad, ning 118 isikut, kellel oli kultuuriga kinnitatud <i>M. tuberculosis</i>'e nakkus. Tundlikkuse ja spetsiifilisuse andmed kombineeriti ja neid analüüsiti vastuvõtja tööarakteristikute (ROC) kõverat analüüsides. Tundlikkuse ja spetsiifilisuse andmete ROC-analüüs näitas, et optimaalne ELISA piir on 0,35 RÜ/ml (vt joonis 1, tabel 1).</p>



Joonis 1. ESAT-6 ja CFP-10 reaktsioonide ROC-kõver.

Tabel 1. ELISA tundlikkuse ja spetsiifilisuse väärtused erinevate piirde korral

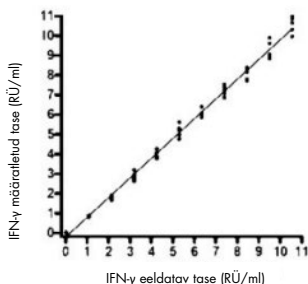
Piir RÜ/ml IFN- $\gamma$	Tundlikkuse %	95% CI	Spetsiifilisuse %	95% CI	Tundlikkus + spetsiifilisus
0,20	91,53	84,97% kuni 95,86%	96,31	92,87% kuni 98,40%	187,84
0,23	91,53	84,97% kuni 95,86%	96,77	93,47% kuni 98,69%	188,30
0,26	90,68	83,93% kuni 95,25%	96,77	93,47% kuni 98,69%	187,45
0,28	90,68	83,93%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



Piir RÜ/ml IFN-γ	Tundlikkuse %	95% CI	Spetsiifilisuse %	95% CI	Tundlikkus + spetsiifilisus
0,47	85,59	77,94% kuni 91,38%	99,08	96,71% kuni 99,89%	184,67
0,48	84,75	76,97% kuni 90,70%	99,08	96,71% kuni 99,89%	183,83
0,50	83,90	76,00% kuni 90,02%	99,08	96,71% kuni 99,89%	182,98

### Lineaarsus

QFT-Plus ELISA on lineaarne. Teadaoleva IFN-γ kontsentratsiooniga 11 plasmaproovi 5 paralleelproovi paigutati juhuslikus järjestuses ELISA-plaadile. Linearsel regressioonisirgel on kalle  $1,002 \pm 0,011$  ja korrelatsioonikordaja 0,99 (Joonis 2).



**Joonis 2. Lineaarsusuuringu regressioonianalüüsi illustatsioon – suur kogumi keskmine =  $-0,24 + 0,9964 \cdot \text{eeldatav}$ .**

### Reprodutseeritavus

Tehti mitmekeskuseline reprodutseeritavuse uuring, et hinnata QFT-Plusi toimivust mitme töötajaga erinevate uuringukohtade vahel. See oli prospektiivne uuring, mis viidi läbi kolmes välises analüüsimiskohas ja ühes proovivõtukohas. Uuring hõlmas kokku 32 positiivset ja 34 negatiivset (määratletud QFT-analüüsiga) isikut. Uuringus osalejad olid Ameerika Ühendriikide tervishoiutöötajad. Uuringus osalejate rühmad olid TB-kokkupuute segariskiga elukutse tõttu, või kuna tegemist oli tervishoiutöötajaga, kes oli sündinud

välisriigis, mille TB-määr ületas 50 / 100 000. Proovivõtukohas võeti igalt uuringus osalejalt kolm liitiumhepariiniga verevõtukatsutit. Seejärel toimetati üks liitiumhepariiniga verevõtukatsuti igasse kolmest analüüsimiskohast, kus need alikvooditi kaheks verevõtukatsutite QFT-Plus Blood Collection Tubes komplektiks (QFT-Plus TB1, TB2, Mitogen ja Nil), misjärel analüüsiti vastavalt QFT-Plusi analüüsitoimingule. Igas kohas tegi vähemalt kaks kasutajat sõltumatult kaks analüüsi uuringus osaleja kohta. Operaatorid ei olnud kursis teis(t)e operaatori(te) saadud tulemusega ega uuringus osaleja QFT analüüsi tulemusega. Kõigi kolme uuringukoha peale kokku saadi kuus tulemust iga 66 uuringus osaleja kohta ehk kokku 396 andmeüksust. Reprodutseeritavuse kogutulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 2.

**Tabel 2. Reprodutseeritavuse uuringu tulemuste kokkuvõte – uuringukoha piires töötajate vaheline kvalitatiivsete tulemuste kattuvus%; N = 66 patsiendiproovi**

Koht 1 – 2 operaatorit	Koht 2 – 2 operaatorit	Koht 3 – 3 operaatorit
64/66 = 96,97%	64/66 = 96,97%	59/66 = 89,39%
Katsutikomplekti 1 ja katsutikomplekti 2 kvalitatiivsete tulemuste kattuvus	Katsutikomplekti 1 ja katsutikomplekti 2 kvalitatiivsete tulemuste kattuvus	Katsutikomplekti 1 ja katsutikomplekti 2 kvalitatiivsete tulemuste kattuvus

Kvalitatiivse kattuvuse protsent kõigi uuringukohtade lõikes on 94,7% (375/396). Selles arvutuses hõlmab kattuvusega analüüsitulemuste koguarv (375) neid juhte, kus kattusid kõik 6 tulemust, 5 tulemust 6st, 4 tulemust 6st ja 3 tulemust 6st kombineerituna.

#### Partiidevaheline korratavus

Viidi läbi verevõtukatsutite QFT-Plus Blood Collection Tubes partiidevahelise varieeruvuse uuring võrrelduna QFT katsutitega. Kokku analüüsiti 30 isikut (15 kinnitatud TB-positiivset ja 15 kinnitatud TB-negatiivset määratletuna QFT analüüsiga). Uuring hõlmas kolme eraldi partiidi igast QFT-Plusi TB1, TB2 ja QFT TB Blood Collection Tubes verevõtukatsutist. Analüüsiti kolme replikaati doonori verevõtukatsuti kohta. Nili ja Mitogeni katsutitest analüüsiti kummastki ühte replikaati. Igalt isikult võeti verd liitiumhepariini verevõtukatsutitesse, misjärel toimetati 1 ml verd igasse QFT-Plusi ja QFT Blood Collection Tubes verevõtukatsutisse ning analüüsiti vastavalt analüüsitoimingule. Iga positiivse ja negatiivse proovirühma kohta ei tohtinud QFT-Plusi katsuti tulemuste kogulahknevus olla

oluliselt suurem kui QFT katsuti tulemuste kogulahknevus. See määratleti Levene'i lahknevuse homogeensuse (HOV) analüüsi antud p-väärtuse alusel. Kui p-väärtus polnud oluline ( $p > 0,05$ ) ja/või QFT-Plusi TB katsutite varieeruvus oli madalam kui QFT TB katsutitel, siis esines QFT-Plusi ja QFT TB katsutite vahel lahknevus.

**Tabel 3. QFT-Plusi ja QFT TB Blood Collection Tubes verevõtukatsutite vaheliste lahknevuste võrdlus Levene'i HOV-analüüsi abil**

Proovi tüüp	Erinevus	Efekt	Sõltuv	P-väärtus	Oluline
Positiivne (Positiivne)	TB2 vs QFT	Alamtüüp	Jääk	0,0378	Jah
Positiivne (Positiivne)	TB2 vs QFT	Alamtüüp	Jääk	0,0540	Ei
Negatiivne (Negatiivne)	TB2 vs QFT	Alamtüüp	Jääk	0,1025	Ei
Negatiivne (Negatiivne)	TB2 vs QFT	Alamtüüp	Jääk	0,6344	Ei

QFT-Plusi ja QFT TB Blood Collection Tubes verevõtukatsutite vaheline varieeruvus polnud oluline, välja arvatud QFT-Plus TB2 katsuti, kui analüüsiti positiivseid isikuid. Standardhälbe prognoosi analüüsimisel oli QFT-Plus TB2 katsutil ilmnenud varieeruvus väiksem (0,06089) kui QFT TB katsutil (0,07641), nagu näidatud Tabelis 4. Seetõttu polnud QFT-Plus TB1 ja TB2 Blood Collection Tubes verevõtukatsutite lahknevus suurem kui QFT TB verevõtukatsutil.

**Tabel 4. Jäägi standardhälbe ja 95% usaldusvahemik positiivsetel isikutel**

Proovi tüüp	Alamtüüp	Standardhälbe prognoos	95% LCL	95% UCL
Positiivne (Positiivne)	QFT	0,07641	0,06826	0,08680
Positiivne (Positiivne)	TB1	0,06275	0,05605	0,07127
Positiivne (Positiivne)	TB2	0,06089	0,05439	0,06917

#### Partiidesisene korratavus

Viidi läbi QFT-Plus Blood Collection Tubes verevõtukatsutite partiidesisese korratavuse uuring, võrreldes IFN- $\gamma$  kontsentratsiooni QFT-Plus TB Blood Collection Tubes verevõtukatsuti vere replikaadist. Sama kinnitatud TB nakkusega isiku ühe vereproovi kuus alikvooti analüüsiti 6 kordusvereproovikatsutis kummagi QFT-Plus katsuti (TB1 ja TB2) ühest partiist. Analüüsiti 13 isikut. Arvutati iga doonori ja kõigi doonorite ülene %VK, et luua keskmine %VK, nagu on näidatud tabelis 5.

**Tabel 5. Keskmise, standardhälbe, miinimumi, mediaani ja maksimum %VK igas QFT-Plus TB verevõtukatsutis TB-positiivsetel isikutel**

QFT-Plus katsuti	Proovi maht	Keskmine (%VK)	Standardhälve	Minimaalne	Mediaan	Maksimum
TB1	13	13,31	6,88	4,17	12,87	29,56
TB2	13	13,04	7,48	4,86	10,75	29,44

Tulemused näitasid, et TB1 ja TB2 keskmine %VK oli ~13%, mis vastas < 30% aktsepteerimiskriteeriumile ja demonstreeris partiidesisest korratavust.

Tühiproovi piir (Limit of Blank, LoB)

Hinnati QFT-Plusi analüüsi tühiproovi piiri (LoB). Analüüsiti kahte replikaati igast 14 individuaalsest tavalise inimplasma proovist (tühiproovina) QFT-Plus ELISA kahe partiiga kolme töötaja poolt kolmel analüüsipäeval, üks töötaja analüüsipäeva kohta, kokku 84 replikaati igast ELISA Kiti partiist. 2 ELISA komplekti partii kohta arvutati eraldi LoB väärtused (RÜ/ml), nagu näidatud Tabelis 6.

**Tabel 6. 2 QFT-Plus ELISA Kit komplekti partii LoB väärtused (RÜ/ml)**

QFT-Plus ELISA komplekt	LoB prognoos (RÜ/ml)
Komplekt 1	0,030
Komplekt 2	0,040

Suurem LoB väärtus, 0,040 RÜ/ml, mõlema QFT-Plus ELISA komplekti partii lõikes, esitati lõpliku LoB väärtusena.

Avastamispiir (Limit of Detection, LoD)

Hinnati QFT-Plusi analüüsi avastamispiiri (LoD). Kombineerides 14 individuaalset plasmaproovi loodi TB-negatiivne inimplasma kogum. Kõik kolm töötajat valmistasid ette IFN- $\gamma$  referentsstandardi lähtelahuse 1,0 RÜ/ml lahjendatuna puhvrts. Tehti 8 kontsentratsiooni lahjendusseeria. Uuring viidi läbi 3 päeva jooksul, 3 erineva operaatori poolt, kasutades 2 QFT-Plus ELISA komplekti partiid. Igal analüüsipäeval analüüsiti iga lahjendusseeria komplekti iga

konsentratsiooni 5 replikatsiooni, kokku 45 replikaati iga IFN- $\gamma$  konsentratsiooni lahjenduse kohta igast QFT-Plus ELISA komplekti partiiist. Iga analüüsitud QFT-Plus ELISA komplekti partii LoD väärtus arvutati eraldi, nagu näidatud Tabelis 7.

**Tabel 7. 2 QFT-Plus ELISA Kit komplekti partii prognoositud LoD väärtused (RÜ/ml)**

QFT-Plus ELISA komplekt	Töenäosus	Konsentratsiooni prognoos (RÜ/ml)	Prognoosi alumine 95% usalduspiir	Prognoosi ülemine 95% usalduspiir
Komplekt 1	0,95	0,063	0,060	0,067
Komplekt 2	0,95	0,065	0,060	0,073

### Segavad ained

Viidi läbi uuring võimalike segavate ainete mõju määramiseks QFT-Plus ELISA IFN- $\gamma$  avastamisele. See analüüs hõlmas järgmisi segajaid: triglütseriidid (kokku), hemoglobiin, proteiin (seerum kokku), bilirubiin (konjugeeritud), bilirubiin (konjugeerimata), abakaviirsulfaat, tsüklosporiin ja prednisoloon. Viis teadaoleva IFN- $\gamma$  konsentratsiooniga plasmaproovide kogumit valmistati ette erinevaid segajate konsentratsioone kasutades. Aluskogumi IFN- $\gamma$  tase valmistati varem ette eelmääratletud IFN- $\gamma$  olemasoleva kogusega (umbes 0,21, 0,45 ja 1,4 RÜ/ml). Seejärel kasutati seda kogumit segajate kogumite ettevalmistamiseks. Analüüsiti segajate konsentratsioone 0 mg/dl, 5 mg/dl, 10 mg/dl, 15 mg/dl ja 20 mg/dl. Segaja sihtkonsentratsioonide aluseks olid referentsintervallid, patoloogilised väärtused, terapeutilised vahemikud ja toksilised vahemikud või tarnija või üldiste kliiniliste tasemete soovitusel. Iga segaja proovi konsentratsiooni taseme kohta analüüsiti kuus replikaati. Iga proovi konsentratsiooni kohta tehti kaheproovi t-analüüs, mis võrdles primaarse segaja taseme keskmise log<sub>10</sub> (RÜ/ml) erinevust võrrelduna kontrolliga (st segajavaba tasemega), nagu on näidatud tabelis 8 ja 9. Esitati prognoositud keskmise vastuse erinevus koos vastava kahepoolse 95% usalduspiiriga ja p-väärtusega.

**Tabel 8. Log10 RÜ/ml: t-analüüsi kokkuvõtetabel keskmiste väärtuste erinevustest kontrolli ja primaarse segaja taseme vahel iga segaja ja IFN- $\gamma$  kontsentratsiooni taseme kohta**

Segaja	Segaja tase	Proovi kontsentratsioon (RÜ/ml)	Lahknerved	Keskmine erinevus	Alumine 95% CI	Ülemine 95% CI	P-väärtus	Läbitud
Triglütseriidid	Kõrge	1,4	Võrdne	0,019	-0,040	0,077	0,491	Jah
		0,45	Võrdne	0,004	-0,022	0,030	0,732	Jah
		0,21	Võrdne	0,006	-0,035	0,047	0,759	Jah
Hemoglobiin	Kõrge	1,4	Võrdne	-0,005	-0,42	0,032	0,784	Jah
		0,45	Võrdne	-0,000	-0,023	0,023	0,981	Jah
		0,21	Võrdne	0,000	-0,034	0,035	0,980	Jah
Valk	Kõrge	1,4	Võrdne	0,004	-0,034	0,042	0,836	Jah
		0,45	Võrdne	0,001	-0,38	0,040	0,962	Jah
		0,21	Võrdne	-0,008	-0,076	0,060	0,809	Jah
Bilirubiin konjugeeritud	Kõrge	1,4	Võrdne	-0,011	-0,057	0,034	0,589	Jah
		0,45	Võrdne	-0,002	-0,058	0,053	0,923	Jah
		0,21	Võrdne	-0,014	0,074	0,046	0,625	Jah
Bilirubiin konjugeerimata	Kõrge	1,4	Võrdne	-0,008	-0,041	0,026	0,614	Jah
		0,45	Võrdne	-0,000	-0,042	0,041	0,982	Jah
		0,21	Võrdne	-0,000	-0,048	0,048	0,989	Jah
Abakaviir	Kõrge	1,4	Võrdne	0,008	-0,025	0,041	0,601	Jah
		0,45	Võrdne	0,012	-0,019	0,044	0,412	Jah
		0,21	Võrdne	-0,006	-0,052	0,040	0,770	Jah
Tsüklosporiin	Kõrge	1,4	Võrdne	0,014	-0,020	0,047	0,383	Jah
		0,45	Võrdne	0,005	-0,035	0,045	0,773	Jah
		0,21	Võrdne	0,024	-0,008	0,056	0,131	Jah
Prednisoloon	Kõrge	1,4	Võrdne	0,017	-0,017	0,050	0,293	Jah
		0,45	Võrdne	0,000	-0,036	0,036	0,979	Jah
		0,21	Võrdne	0,015	-0,035	0,065	0,524	Jah

**Tabel 9. Log10 RÜ/ml: t-analüüsi kokkuvõtetabel keskmiste väärtuste erinevustest kontrolli ja kõrge segaja taseme vahel iga segaja ja IFN- $\gamma$  kontsentratsiooni taseme kohta**

Segaja	Segaja tase	Proovi kontsentratsioon (RÜ/ml)	Lahknevused	Keskmine erinevus	Alumine 95% CI	Ülemine 95% CI	P-väärtus	Läbitud
Triglütseriidid	Kõrge	1,4	Võrdne	0,053	-0,004	0,110	0,063	Jah
		0,45	Võrdne	0,039	-0,021	0,058	< 0,001	Jah
		0,21	Võrdne	0,034	-0,002	0,071	0,061	Jah
Hemoglobiin	Kõrge	1,4	Võrdne	-0,001	-0,042	0,040	0,967	Jah
		0,45	Võrdne	0,016	-0,007	0,040	0,152	Jah
		0,21	Võrdne	0,014	-0,030	0,059	0,489	Jah
Valk	Kõrge	1,4	Võrdne	-0,030	-0,071	0,011	0,136	Jah
		0,45	Võrdne	0,000	-0,046	0,046	0,992	Jah
		0,21	Võrdne	-0,045	-0,103	0,012	0,109	Jah
Bilirubiin konjugeeritud	Kõrge	1,4	Võrdne	0,001	-0,046	0,048	0,961	Jah
		0,45	Võrdne	0,012	-0,043	0,067	0,639	Jah
		0,21	Võrdne	0,015	-0,044	0,074	0,586	Jah
Bilirubiin konjugeerimata	Kõrge	1,4	Võrdne	0,015	-0,011	0,042	0,231	Jah
		0,45	Võrdne	0,015	-0,023	0,052	0,411	Jah
		0,21	Võrdne	0,012	-0,033	0,057	0,566	Jah
Abakaviir	Kõrge	1,4	Võrdne	0,013	-0,015	0,040	0,322	Jah
		0,45	Võrdne	0,015	-0,014	0,044	0,283	Jah
		0,21	Võrdne	0,008	-0,034	0,050	0,677	Jah
Tsüklosporiin	Kõrge	1,4	Võrdne	0,002	-0,019	0,024	0,816	Jah
		0,45	Võrdne	0,007	-0,030	0,043	0,682	Jah
		0,21	Võrdne	0,015	-0,007	0,038	0,155	Jah
Prednisoloon	Kõrge	1,4	Võrdne	0,007	-0,016	0,030	0,518	Jah
		0,45	Võrdne	-0,001	-0,034	0,033	0,964	Jah
		0,21	Võrdne	0,021	-0,025	0,068	0,334	Jah

Tulemused ei näidanud olulisi erinevusi primaarse segaja taseme ja kontrolli (segajavaba tase) ning kõrge segaja taseme vahel, välja arvatud triglütseriidi 0,45 RÜ/ml kontsentratsiooni tase. Keskmine erinevus määratleti olevat +/- 2 standardhälbe ulatuse piires. See näitab, et erinevus on analüüsi eeldatava varieeruvuse piires ja et triglütseriidil polnud QFT-Plus ELISA-le segavat mõju.

## Kliiniline toimivus

### Kliiniline spetsiifilisus

QFT-Plusi kliinilist spetsiifilisust hinnati mitmekeskuselise uuringuga, mis hõlmas 733 uuringus osalejat, kellel oli kas M. tuberculosis'e nakkuse madal risk või kellel nakkuse või haigusega kokkupuute riskifaktorid puudusid. Analüüsimise ajal fikseeriti standardküsitluse abil hetkel teadaolevad tuberkuloosi avaldumise riskifaktorid. Uuring viidi läbi 4 eraldi uuringukohas, millest 1 asus USA-s, 2 Jaapanis ja 1 Austraalias. Analüüsi QFT-Plus võrreldi analüüsiga QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT). Kokkuvõtte kliinilise spetsiifilisuse toimivuse andmetest uuringukohtade ja piirkondade järgi stratifitseerituna on toodud joonisel 3.

Toimivuse tulemused põhinevad kehtivate analüüside koguarvul. Määramatud tulemused puudusid.

Koht	Positiivne		Negatiivne		Määramatu		Spetsiifilisus (95% CI)		
	N	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
Ameerika Ühendriigid									
(#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)
Jaapan									
(#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)
Jaapan kokku	322	4	7	318	315	0	0	98,76% (318/322) (96,85–99,52)	97,83% (315/322) (95,6–98,9)
Austraalia									
(#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)

**Joonis 3. Analüüsi QFT-Plus spetsiifilisus**



QFT-Plusi spetsiifilisus oli Ameerika Ühendriikides 98,11%, Jaapanis 97,83% ja Austraalias 95,48%. QFT-Plusi koguspetsiifilisus oli 97,27% (713/733). QFT spetsiifilisus oli Ameerika Ühendriikides 99,06%, Jaapanis 98,76% ja Austraalias 95,98%. QFT-Plusi koguspetsiifilisus oli 98,09% (719/733).

Joonisel 4 on toodud tulemuste jaotus TB-antigeeni katsuti tüübi ja nende kombinatsioonide järgi, et esitada näide oodatavatest tulemustest madala riskitasemega populatsioonis.

TB Antigen-Niili põhinev tõlgendus				
RÜ/ml	TB1	TB2	QFT-Plus (positiivne TBI ja/või TB2 järgi)*	Konkordant-positiivne TBI ja TB2 (erinevad analüüsid)†
Positiivne	10	18	20	8
Negatiivne	723	715	713	725
Määramatu	0	0	0	0
Spetsiifilisus (95% CI)	-	-	97,3% (713/733) (95,8–98,2)	-
Negatiivsuse määr (95% CI)	98,6% (723/733) (97,5–99,3)	97,5% (715/733) (96,2–98,4)	-	98,9% (725/733) (97,9–99,5)

\*Tõlgendamine TB-antigeeni – Nili väärtuse > 0,35 RÜ/ml põhjal mõlemas (TBI ja TB2) või emmas-kummas TB katsutis peab sobima QFT-Plusi (TBI või TB2) tõlgenduskrriteeriumiga, et määratleda positiivseks.

† Ainult teabena mõeldud alternatiivne analüüs.

#### Joonis 4. Analüüsi QFT-Plus spetsiifilisus iga TB antigeeni katsuti jaoks

Madala TB nakkuse riskiga isikutest andis positiivse tulemuse 20 kokku 733 isikut. Neist esines ainult 8 isikul väärtus > 0,35 RÜ/ml nii TB1 kui ka TB2 katsutis.

Analüüsides QFT ja QFT-Plus võrdlus madala riskitasemega kohordis näitas üldist konkordantsust 97,5% (715/733) ja negatiivset protsentuaalset kokkulangevust 98,3% (707/719).

Kliiniline tundlikkus

Kuivõrd LTBI hindamiseks ei ole olemas kindlalt defineeritud standardanalüüsi, on üheks surrogaadiks *M. tuberculosis*'e mikrobioloogiline kultuur, kuna TB-infektsioon on haiguse vältimatu eelkäija.

QFT-Plusi kliinilist tundlikkust hinnati mitmekeskuselise uuringuga, mis hõlmas 434 osalejat, kellel esines aktiivse *M. tuberculosis*'e tunnuseid ja sümptome, mida oli kinnitatud kultuuri ja/või PCR-iga, ning kes ei saanud TB ravi või kellel oli vere võtmise hetkeks ravist möödunud  $\leq 14$  päeva. Uuring viidi läbi 7 eraldi uuringukohas, millest 3 asus USA-s, 3 Jaapanis ja 1 Austraalias. Analüüsi QFT-Plus võrreldi analüüsiga GIT.

Kokkuvõtte kliinilise tundlikkuse toimivuse andmetest uuringukohtade ja riikide järgi stratifitseerituna on toodud joonisel 5. Toimivuse tulemused põhinevad kehtivate analüüsides koguarvul. GIT ja QFT-Plusi määramatute tulemuste sagedus oli vastavalt 2,3% (10/434) ja 2,5% (11/434).

Koht	Positiivne			Negatiivne		Määramatu		Tundlikkus (n/N) (95% CI)	
	N	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus	QFT	QFT-Plus
Ameerika Ühendriigid									
(#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)
Ameerika Ühendriigid kokku	53	47	47	6	6	0	0	88,7% (47/53) (77,4–94,7)	88,7% (47/53) (77,4–94,7)
Jaapan									
(#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)
(#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)
Jaapan kokku	352	328	322	15	19	9	11	95,63% (328/343) (92,91–97,33)	94,43% (322/341) (91,5–96,4)
Austraalia									
(#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)

**Joonis 5. Kliinilise tundlikkuse uuringu toimivuse kokkuvõtte stratifitseerituna koha järgi, riigi järgi ja kokku**

Pange tähele, et analüüs joonisel 5 ei sisalda määramatuid tulemusi.

QFT-Plusi tundlikkus oli Ameerika Ühendriikides 88,7%, Jaapanis 94,43% ja Austraalias 100,0%. QFT-Plusi kogutundlikkus oli 94,09% (398/423). QFT tundlikkus oli Ameerika Ühendriikides 88,7%, Jaapanis 95,63% ja Austraalias 96,43%. QFT kogutundlikkus oli 94,81% (402/424).

Joonisel 6 on toodud tulemuste jaotus TB-antigeeni katsuti tüübi ja nende kombinatsioonide järgi, et esitada näide oodatavatest tulemustest kinnitatud TB-nakkusega populatsioonis.

Tõlgendus TB Antigen-Niili põhjal RÜ/ml	TB1	TB2	QFT-Plus (positiivne TB1 ja/või TB2 järgi)
Positiivne	388	397	398
Negatiivne	32	26	25
Määramatu	14	11	11
Tundlikkus (95% CI)	–	–	94% (398/423) (91,4–96,0)
Positiivsuse määr* (95% CI)	92,4% (388/420) (89,4–94,6)	93,9% (397/423) (91,1–95,8)	–

\*Välja arvatud määramatud väärtused.

#### Joonis 6. QFT-Plusi tundlikkuse uuringu tulemused TB-antigeeni katsuti järgi

Analüüsides GIT ja QFT-Plus võrdlus kultuuriga kinnitatud aktiivse tuberkuloosiga kohordis (tundlikkuse uuringu kohordid) näitas üldist konkordantsust 95,9% ja positiivset protsentuaalset kokkulangevust 97,3% (391/402).

Toimivus tuvastatud MTB-nakkuse riskifaktoritega isikutel (segariskiga isikud)

Nii QFT-GIT (=QFT) kui ka QFT-Plus-analüüsis hinnati kohorti 601 isikust, kellel olid TB-nakkuse segariskitegurid (nt HIV-positiivsus, anamneesis aktiivse või latentse TB ravi, kokkupuude aktiivse TB juhtumiga, HCW staatus jne). Riskitegurid tuvastati standardiseeritud uuringu põhjal ja uuringusse kaasatud isikutel ei esinenud kaasamise ajal aktiivse TB-ga seostatavaid sümptomeid. Demograafia ja riskitegurid on toodud joonisel 7.

Isikuid kokku (601)		Number	Protsent
Sugu	Mees	539	89,7%
	Naine	62	10,3%
Vanus (aastad)	Vahemik	18–70	–
	Keskmine	46,7	
BCG vaksineeritud	Jah	15	2,5%
	Ei	586	97,5%
HIV-positiivne või HTLV-viiruste testi positiivne tulemus	Jah	12	2,0%
	Ei	589	98%
Varem diagnoositud aktiivne TB	Jah	11	1,8%
	Ei	590	98,2%
On andnud TB positiivse tuberkuliini nahatesti (TST) / Mantoux' testi	Jah	47	7,8%
	Ei	554	92,2%
On kunagi ravitud aktiivset või latentset TB-d	Jah	35	5,8%
	Ei	566	94,2%
Elanud, töötanud või tegutsenud vabatahtlikuna (>1 kuu) vanglas või kinnipidamisasutuses	Jah	373	62,1%
	Ei	228	37,9%
Elanud, töötanud või tegutsenud vabatahtlikuna (>1 kuu) kodutute varjupaigas	Jah	525	87,4%
	Ei	76	12,6%
Tervishoiutöötaja	Jah	8	1,3%
	Ei	593	98,7%
Lähikontaktne kellegagi, kellel on või arvatakse olevat aktiivne TB	Jah	9	1,5%
	Ei	592	98,5%

### Joonis 7. Demograafia ja TB-nakkuse riskiga seotud faktorid segakohordis

Selles populatsioonis andis 68/601 (11,3%) isikut positiivse QFT-Plusi tulemuse. Nende 68 QFT-Plusi positiivse isiku seas oli kokku 62 isikut positiivsed nii TB1 kui ka TB2 katsuti järgi, 2 isikut positiivsed ainult TB1 järgi ja 4 isikut positiivsed ainult TB2 järgi. Määramatuid tulemusi ei täheldatud (0/601).

QFT		Positiivne (+)	Negatiivne (-)	Kokku
QFT-Plus	Positiivne (+)	63	5*	68
	Negatiivne (-)	1*	532	533
Kokku		64	537	601

\*Kõigil 6 diskordantsel proovil olid analüüsi piirile lähedased TB-antigeeni katsute IFN- $\gamma$  tasemed.

### Joonis 8. Toimivuse kokkuvõte: QFT-Plus versus QFT LTBI teadaolevate riskiteguritega isikutel

QFT ja QFT-Plusi tulemuste vaheline positiivne protsentuaalne kokkulangevus (PPA) ja negatiivne protsentuaalne kokkulangevus (NPA) olid järgmised.

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

Joonis 8 kujutab QFT-Plusi toimivust võrrelduna QFT analüüsiga neil uuringus osalejatel, keda oli BCG-vaktsineeritud.

QFT		Positiivne (+)	Negatiivne (-)	Kokku
QFT-Plus	Positiivne (+)	66	5	71
	Negatiivne (-)	3	268	271
Kokku		69	273	342*

\* Määramatute tulemuste tõttu arvati analüüsist välja kaks tundlikkuse uuringus osalejat

### Joonis 9. QFT-Plusi toimivus võrrelduna QFT-ga neil uuringus osalejatel, keda oli BCG-vaktsineeritud (tundlikkuse, spetsiifilisuse ja LTBI uuringus osalejate kombineeritud andmed)

PPA ja NPA tulemused on järgmised.

PPA: 95,6% (66/69), 95%CI (87,98, 98,51)

- NPA: 98,2% (268/273), 95%CI (95,79, 99,22)

Kliinilist toimivust demonstreeriti kirjanduse süstemaatilise läbivaatamise põhjal, kliinilise toimivuse näitajatega uuringute kliinilise toimivuse põhjal, nagu tundlikkus, spetsiifilisus, positiivne protsentuaalne kokkulangevus (PPA), negatiivne protsentuaalne kokkulangevus (NPA), kokkulangevus muude IGRA analüüsidega ja rutiinse diagnostilise testimise käigus saadud (avaldatud) kogemused. Nende allikate hindamine näitas, et analüüsi QFT-Plus kliiniline toimivus on piisav selle sihtotstarbe jaoks.

<b>6.4 Muudest allikatest pärit kliiniliste andmete kokkuvõte, kui see on kohaldatav</b>	Ei ole kohaldatav
<b>6.5 Toimivuse ja ohutuse üldine kokkuvõte</b>	Üldine riskianalüüs kirjanduse süstemaatilise hindamise ja andmebaaside läbivaatamise, riskihindamise tegevuste (meditsiinilise riski hindamine, tootmis- ja kasutajariski hindamine), QIAGEN-i teostatud järelevalve ja rutiinse diagnostilise testimise käigus saadud kogemused toetavad ohutuse seisukohast analüüsi QFT-Plus soodsat kasu-riski suhet ja see on piisav praeguse tehnika tasemega võrreldes.
<b>6.6 Käimasolev ja planeeritud turustamisjärgne kliiniline järelkontroll</b>	<p>Saadavalolevate analüütiliste ja kliiniliste andmete tiheduse ja kehtivuse põhjal ei ole praegu lahtisi küsimusi seoses analüüsiga QFT-Plus. Kogutud tõendid näitavad, et analüüs QFT-Plus vastab toimivuse hindamise nõuetele, analüüs on ohutu ja tõhus sihtotstarvet silmas pidades ja vastuvõetavaid jääkriske pole; järeldati, et seadme jaoks pole vaja hetkel võtta PMPF meetmeid.</p> <p>QIAGEN on võtnud kasutusele järelevalveprogrammid ja rakendab neid toote kliinilise toimivuse ja ohutuse rutiinseks jälgimiseks. See hõlmab ohutuse, toimivuse ja teaduslike andmete ennetavat kogumist ja hindamist ning kasu-riski suhte uuesti hindamist. Turustamisjärgseid andmeid kogutakse eri allikatest, nagu seadme rutiinse kasutamise käigus saadud kliinilised kogemused, tagasiside kasutajatelt/edasimüüjatelt/importijatelt, trendid, asjakohaste tehnilise ja teadusliku kirjanduse või kvaliteediandmete sõeluuringud. Lisaks hinnatakse ohutust ja kõrvalnähtusid puudutavaid aruandeid.</p>
<b>7. Määratud väärtuste metrooloogiline jälgitavus</b>	
<b>7.1 Mõõtmise selgitus, kui see on kohaldatav</b>	<p>Tootja esitatud teave ja juhised on ettenähtud kasutaja jaoks arusaadavad ja neid on lihtne rakendada seadme tulemuste õigesti tõlgendamiseks ja eksitava teabe vältimiseks.</p> <p>QFT-Plus Analysis Software saab kasutada algandmete analüüsimiseks ja tulemuste arvutamiseks. See on saadaval veebisaidil <a href="http://www.QuantiFERON.com">www.QuantiFERON.com</a>. Veenduge, et kasutaksite QFT-Plus Analysis Software uusimat versiooni.</p>

Tarkvara teeb analüüsi kvaliteedikontrolli, koostab standardkõvera ja väljastab iga analüüsitud katseisiku kohta tulemuse.

Tarkvara esitab kõik kontsentratsioonid, mis on suuremad kui 10 RÜ/ml, kui „>10“, kuna need väärtused langevad ELISA valideeritud lineaarvahemikust väljapoole.

QFT-Plus Analysis Software kasutamise alternatiivina on tulemusi võimalik kindlaks teha ka järgmise meetodi abil.

#### Standardkõvera ja proovi väärtuste moodustamine

Kui ei kasutata QFT-Plus Analysis Software

Kui QFT-Plus tarkvara ei kasutata, on standardkõvera ja proovi RÜ/ml väärtuste määratlemiseks vaja arvutustabeliprogrammi, näiteks Microsoft® Excel®.

Arvutustabeliprogrammis toimige järgmiselt.

1. Leidke iga plaadi standardkomplekti korduste keskmised OT-väärtused.
2. Konstrueerige  $\log(e)$ - $\log(e)$  standardkõver, kandes (y-teljele) OT keskmise väärtuse  $\log(e)$  ja (x-teljele) standardite IFN- $\gamma$  kontsentratsiooni (RÜ/ml)  $\log(e)$ , jättes arvutustest välja nullstandardi. Arvutage regressioonianalüüsi kaudu standardkõvera parim kontuur.
3. Leidke standardkõvera abil kõikide analüüsitud plasmaproovide IFN- $\gamma$  kontsentratsioon (RÜ/ml), kasutades iga proovi OT-väärtust.
4. Nendeks arvutusteks võib kasutada mikroplaatide lugemisseadmetele pakutavaid tarkvarapakette ja standardseid arvutustabeleid või statistikaprogramme (nt Microsoft Excel). Soovitatav on selliseid tarkvarapakette kasutada regressioonianalüüsi tegemiseks, standardite variatsioonikoefitsiendi (%VK) ja standardkõvera korrelatsioonikoefitsiendi (r) leidmiseks.

	<p>TB1, TB2 ja Mitogeni katsutite IFN-<math>\gamma</math> väärtused (RÜ/ml) korrigeeritakse tausta suhtes, lahutades vastava Nil kontrolli kohta saadud RÜ/ml väärtuse. Korrigeeritud väärtusi kasutatakse analüüsi tulemuste tõlgendamiseks.</p> <p><u>Analüüsi kvaliteedikontroll</u></p> <p>Analüüsi tulemuste täpsus sõltub korrektse standardkõvera moodustamisest. Seetõttu tuleb enne proovide analüüsitulemuste tõlgendamist kontrollida standarditest tuletatud tulemusi.</p> <p>Ensüüm-immunosorptsiooni analüüsi tulemused on valiidsed, kui on täidetud järgmised tingimused.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardi 1 keskmine OT-väärtus peab olema <math>\geq 0,600</math>.</li> <li>• Standardi 1 ja standardi 2 korduvate väärtuste protsendis peab %VK olema <math>\leq 15\%</math>.</li> <li>• Standardi 3 ja standardi 4 korduvad OT-väärtused ei tohi hällbida keskmisest väärtusest rohkem kui 0,040 OT-ühikut.</li> <li>• Standardite keskmiste ekstinktsiooniväärtuste põhjal arvutatud korrelatsioonikoefitsient (<math>r</math>) peab olema <math>\geq 0,98</math>.</li> <li>• Kui nimetatud kriteeriumid pole täidetud, on analüüsi partii kehtetu ja seda tuleb korrata.</li> <li>• Nullstandardi (roheline lahjendi) keskmine OT-väärtus peab olema <math>\leq 0,150</math>. Kui keskmine OT-väärtus on <math>&gt; 0,150</math>, tuleks kontrollida, kuidas toimub plaatide pesemine.</li> </ul> <p>QFT-Plus Analysis Software arvutab ja esitab need kvaliteedikontrolli parameetrid.</p>
<p><b>7.2 Tootja poolt seadme kalibreerimiseks kasutatud kõrgema kvaliteediga võrdlusmaterjalide ja/või võrdlusemõõtmiste protseduuride tuvastamine</b></p>	<p>QFT-Plus ELISA kasutab rekombinantset humaanset IFN-<math>\gamma</math> standardit, mida on analüüsitud IFN-<math>\gamma</math> võrdluspreparaadi (NIH viide: Gxg01-902-535) suhtes.</p>



<b>8. Kasutajate soovitatav profiil ja koolitus</b>	
<b>8.1 Kasutajate soovitatav profiil ja koolitus</b>	<p>Komplekt on ette nähtud erialaseks kasutamiseks.</p> <p>Seda toodet võivad kasutada vaid töötajad, kes on läbinud spetsiaalse väljaõppe heade laboritavade tehnikate alal ja on selle tehnoloogiaga tuttavad.</p> <p>Seda toodet võivad kasutada vaid töötajad, kes on läbinud spetsiaalse väljaõppe heade laboritavade tehnikate alal ja on saanud väljaõppe selle analüüsi tegemiseks.</p>

# Redaktsiooniajalugu

SSP redaktsiooni number	Väljaandmiskuupäev	Muudatuse kirjeldus	Teavitatud asutus on muudatuse kinnitanud
01	Veebruar 2023	Dokumendi loomine	<input checked="" type="checkbox"/> Jah Valideerimise keel: inglise keel  <input type="checkbox"/> Ei (kehtib ainult C-klassi jaoks (IVDR, artikkel 48 (7)), mille jaoks teavitatud asutus pole SSP-d veel kinnitanud)
02	Veebruar 2024	Ülekanamine uude malli vastavalt MDCG 2022-9 nõuetele	<input checked="" type="checkbox"/> Jah Valideerimise keel: inglise keel  <input type="checkbox"/> Ei (kehtib ainult C-klassi jaoks (IVDR, artikkel 48 (7)), mille jaoks teavitatud asutus pole SSP-d veel kinnitanud)