

Treinamento técnico para o teste: Xpert[®] MTB/XDR



Programa do treinamento

Xpert® MTB/XDR

- 1 Reagentes
- 2 Coleta de amostras
- 3 Armazenamento e manuseio do kit
- 4 Preparação do cartucho
- 5 Controles de qualidade
- 6 Análise dos resultados
- 7 Discussão



Objetivos do treinamento

Ao final do treinamento, os usuários serão capazes de:

- Armazenar e manusear o kit do cartucho do Xpert[®] MTB/XDR corretamente
- Seguir as devidas precauções de segurança laboratorial
- Coletar e armazenar a(s) amostra(s) apropriada(s)
- Preparar um cartucho e executar o teste Xpert[®] MTB/XDR
- Comunicar os vários resultados gerados pelo software
- Entender a estratégia de controle do Xpert[®] MTB/XDR

A Solução Cepheid



- Detecção simultânea de:
 - **Complexo MTB e mutações amplamente associadas à resistência a medicamentos**
- Controles internos integrados para cada amostra
 - Adequação do volume da amostra (SVA)
 - Controle de verificação da sonda (PCC)
 - Controle do processamento da amostra (SPC)
- Resultados em aproximadamente **90 minutos**[^]
- O sistema de cartucho fechado minimiza o risco de contaminação
- Resultados mediante demanda
- Acesso aleatório

Uso pretendido

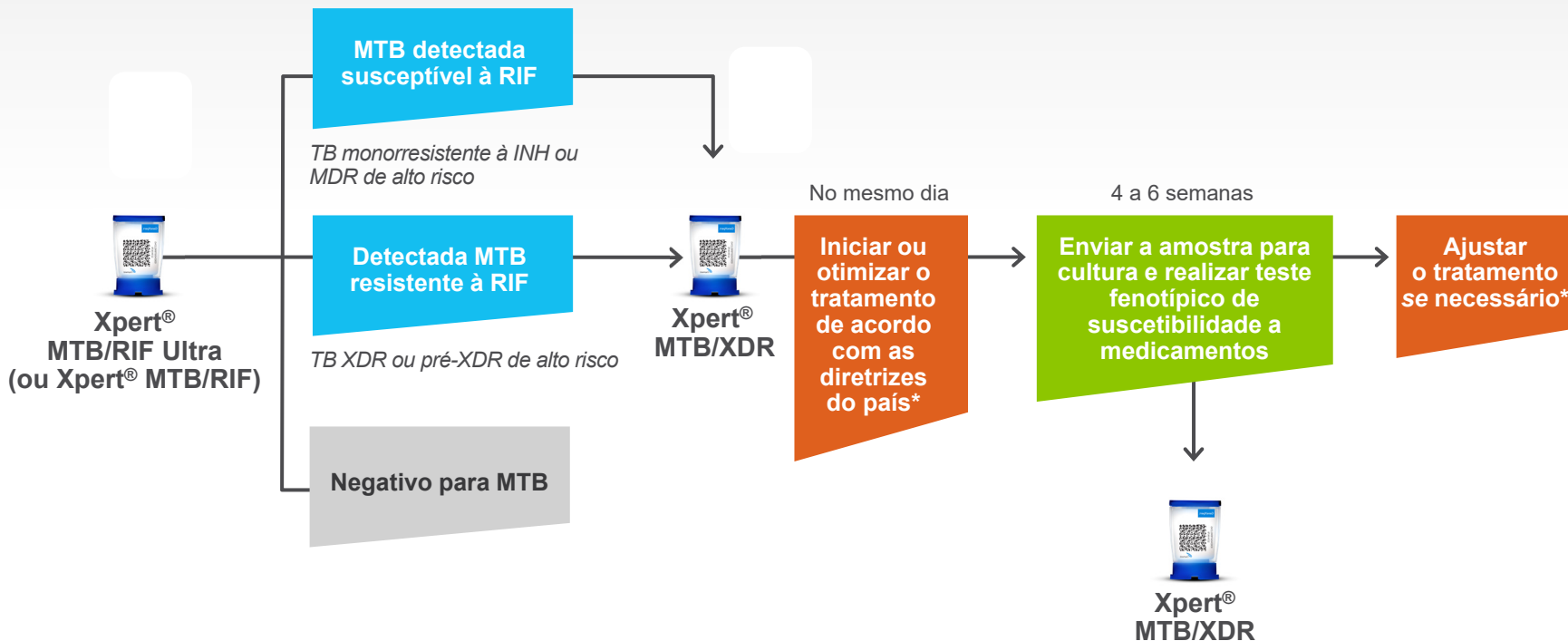
- O teste Xpert® MTB/XDR, realizado nos sistemas do instrumento GeneXpert®, é um teste diagnóstico qualitativo *in vitro* de reação em cadeia da polimerase (PCR) “nested” em tempo real para a detecção do DNA do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) **amplamente resistente a medicamentos (XDR)** em amostras de expectoração não processadas, em sedimentos concentrados preparados a partir de expectoração ou em cultura em tubo indicador de crescimento bacteriano da BD™ (MGIT™).
- Em amostras em que a MTB é detectada, o teste Xpert® MTB/XDR também pode detectar mutações associadas à resistência à isoniazida (**INH**) nos genes *katG* e *fabG1*, na região intergênica *oxyR-ahpC* e no promotor de *inhA*; resistência à etionamida (**ETH**) associada apenas a mutações no promotor de *inhA*; mutações associadas à resistência às fluoroquinolonas (**FLQ**) nas regiões determinantes de resistência às quinolonas (QRDR) *gyrA* e *gyrB*; e mutações associadas a medicamentos injetáveis de segunda linha (**SLID**) no gene *rrs* e na região do promotor de *eis*.
- O teste Xpert MTB/XDR destina-se a ser utilizado como um **teste reflexo** para uma amostra (expectoração não processada, sedimentos de expectoração concentrados ou cultura em MGIT) determinada como positiva para MTB.
- Este teste tem a finalidade de servir como auxiliar no diagnóstico de tuberculose (TB) XDR quando utilizado juntamente com achados clínicos e outros achados laboratoriais.

Detectadas mutações associadas a resistência

Em amostras positivas para MTB, o ensaio Xpert® MTB/XDR foi concebido para detectar:

- mutações associadas à resistência à **isoniazida (INH)** nos genes *katG* e *fabG1*, na região intergênica *oxyR-ahpC* e no *promotor* de *inhA*
- resistência à **etionamida (ETH)** associada apenas a mutações no *promotor* de *inhA*
- mutações associadas à resistência às **fluoroquinolonas (FLQ)** nas regiões determinantes de resistência a quinolonas (QRDR) *gyrA* e *gyrB*
- mutações associadas à resistência a **medicamentos injetáveis de segunda linha (SLID)** no gene *rrs* e na região do *promotor* de *eis*

Algoritmo diagnóstico usando o ensaio Xpert® MTB/XDR



*Este teste tem a finalidade de servir como auxiliar no diagnóstico de tuberculose (TB) XDR quando utilizado juntamente com achados clínicos e outros achados laboratoriais. Consulte os folhetos informativos do Xpert® MTB/RIF e Xpert® MTB/RIF Ultra para obter o tempo de resposta exato

Alvos e sondas

Alvos

- 1 alvo, *promotor de inhA*, para detecção de TB, detecção de resistência “baixa à INH” e resistência à ETH
- 7 alvos adicionais para detecção adicional de resistência a medicamento
- 1 alvo SPC (usado como controle interno)

Sondas

- 10 sondas do tipo “sloppy molecular beacon” tolerantes a “mismatch” para identificar mutações usando a mesma tecnologia do Xpert® MTB/RIF Ultra*
- 1 sonda para o SPC

Método do ensaio

- O método do ensaio se baseia apenas em curvas de fusão
- Esse método de análise considera temperaturas de fusão (T_m) específicas que permitem a diferenciação entre sequências do tipo selvagem e mutante



Módulo de 10 cores
com linha azul

Detecção de resistências com o Xpert® MTB/XDR



Alvos e mutações gênicas no Xpert[®] MTB/XDR

Gene	Deteccão
<i>Promotor de inhA</i>	Detecta, especificamente, alta e baixa resistência à isoniazida (INH)
<i>katG</i>	
[<i>fabG1</i>]	
[<i>Região intergênica oxyR-ahpC</i>]	
<i>gyrA</i>	Detecta especificamente mutações associadas à baixa resistência e alta resistência às fluoroquinolonas (FLQ)
[<i>gyrB</i>]	
<i>rrs</i>	Diferencia entre resistência cruzada e resistência individual a medicamentos injetáveis de segunda linha (SLID)
<i>Eis P</i>	

Itens necessários para o teste Xpert® MTB/XDR

Sistema GeneXpert® Dx

- Sistema completo de 10 cores GeneXpert® (todos os módulos identificados com uma linha azul na porta) com **software Dx v6.2 ou superior**

Kits de teste

- GXMTB/XDR-10

Materiais necessários, mas não fornecidos

- Recipientes de coleta a prova de vazamentos, estéreis e com tampa de rosca.
- Equipamento de proteção individual (EPI).
- Lixívia 1:10.
- Etanol desnaturado ou etanol a 70%

Opcional

- Fonte de alimentação ininterrupta (UPS)/protetor contra sobretensão
- Impressora

Revisão das boas práticas de laboratório

Equipamento de proteção individual (EPI)

- Usar jalecos de laboratório limpos, óculos de segurança e luvas
- Trocar de luvas entre processamentos de amostras

Área da bancada do laboratório

- Limpar as superfícies de trabalho em intervalos regulares usando:
 - ✓ lixívia de uso doméstico a uma diluição de 1:10*
 - ✓ solução de etanol a 70%
- Depois de limpar, assegurar-se de que as superfícies de trabalho estão secas

Armazenamento de amostras e kits

- Armazenar as amostras longe dos kits para evitar contaminação

Equipamento

- Usar pontas de pipeta com filtro, quando recomendado
- Seguir as exigências do fabricante quanto à calibração e manutenção do equipamento

*A concentração final de cloro ativo deve ser de 0,5%, independentemente da concentração da lixívia doméstica usada no seu país.

Manuseio do kit

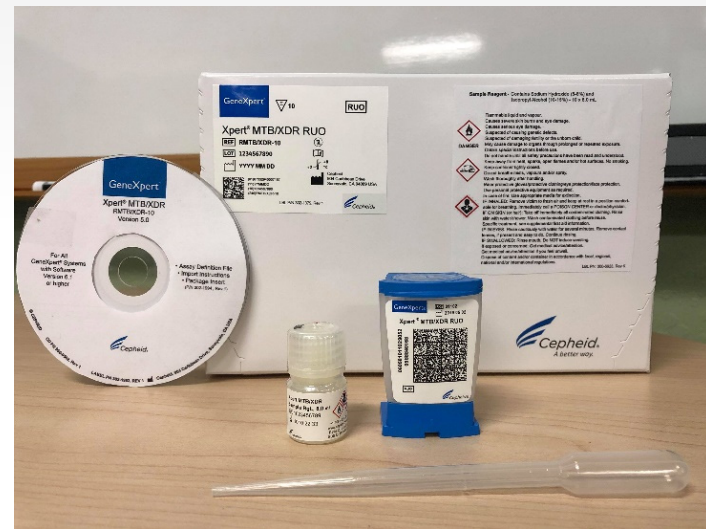


Conteúdo do kit Xpert® MTB/XDR Kit

Kit Xpert® MTB/XDR

Código do catálogo	GXMTB/XDR-10
Cartuchos por kit	10
Frascos de reagentes	10
CD do kit	Arquivo de definição do ensaio (ADF) Folheto informativo com instruções para a importação do ensaio (PDF)
Armazenamento	2 °C a 28 °C
Pipetas de transferência descartáveis	1 bolsa de 12/kit

Os cartuchos contêm substâncias químicas perigosas. Consulte o folheto informativo e a ficha de dados de segurança para obter informação mais detalhada.



Advertências e precauções

- Trate todas as amostras biológicas, incluindo os cartuchos usados, como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos. Como costuma ser impossível saber quais amostras biológicas podem ser infecciosas, todas devem ser tratadas seguindo as precauções padronizadas.
- Diretrizes para o manuseio de amostras estão disponíveis nos Centers for Disease Control and Prevention³ dos EUA e no Clinical and Laboratory Standards Institute.^{6,7,8}
- Siga os procedimentos de segurança da sua instituição para trabalhar com produtos químicos e manusear amostras biológicas.
- Use luvas de proteção descartáveis, jalecos de laboratório e proteção ocular ao manusear amostras e reagentes. Lave bem as mãos depois de manusear amostras e reagentes do teste.

6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood, LC and Wilson, DE (eds) (2009). HHS Publication number (CDC) 21-1112.

7. Clinical and Laboratory Standards Institute (anteriormente National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (consultar a edição mais recente).

8. Clinical and Laboratory Standards Institute (anteriormente National Committee for Clinical Laboratory Standards). Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria; Document M48A (consultar a edição mais recente).

Advertências e precauções (continuação)

- Amostras biológicas, dispositivos de transferência e cartuchos usados devem ser considerados capazes de transmitir agentes infecciosos, sendo necessário adotar precauções padrão. Siga os procedimentos da sua instituição, no que se refere a resíduos ambientais, para o descarte correto de cartuchos usados e reagentes não usados. Estes materiais podem apresentar características de resíduos químicos perigosos que exigem procedimentos nacionais ou regionais específicos para seu descarte. No caso de as regulamentações nacionais ou regionais não fornecerem orientações claras para o descarte correto, as amostras biológicas e os cartuchos usados devem ser descartados de acordo com as diretrizes de manuseio e descarte de resíduos médicos da OMS (Organização Mundial da Saúde)⁹
- O reagente de amostras contém hidróxido de sódio (pH >12,5) e isopropanol. Nocivo se ingerido (H302), provoca queimaduras na pele e lesões oculares graves (H314). Líquido e vapor inflamáveis (H226).

9. REGULAMENTO (CE) N.º 1272/2008 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, de 16 de dezembro de 2008, sobre classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas, que altera e revoga a Lista de Recomendações de Precaução e as Diretivas 67/548/CEE e 1999/45/CE (alterando o Regulamento [CE] n.º 1907/2006)

Advertências e precauções (continuação)

- As características de desempenho deste teste foram estabelecidas somente com os tipos de amostra listados na seção “Uso pretendido”. O desempenho deste teste com outros tipos de amostras não foi avaliado.
- Siga os procedimentos de segurança da sua instituição para trabalhar com produtos químicos e manusear amostras biológicas.
- Os procedimentos de coleta e manuseio de amostras exigem treinamento e orientação específicos.
- Mantenha condições de armazenamento adequadas durante o transporte da amostra para assegurar a integridade da amostra. A estabilidade da amostra em condições de transporte que não as recomendadas não foi avaliada.

Advertências e precauções (continuação)

- Rejeite amostras que contenham partículas de alimentos visíveis ou outras partículas sólidas.
- A coleta, o armazenamento e o transporte adequados da amostra são essenciais para a obtenção de resultados corretos.
- O material de cultura de um frasco de cultura MGIT positivo pode ser usado não diluído ou diluído 100 vezes com PBS ou meio Middlebrook 7H9. O teste também pode ser executado com culturas inativadas por calor. Para inativação por calor, recomenda-se que a cultura seja primeiro diluída 100 vezes com PBS ou meio Middlebrook 7H9 e, em seguida, aquecida a 100 °C durante 20 minutos.

Advertências e precauções (continuação)

- Não substitua os reagentes do teste Xpert[®] MTB/XDR por outros reagentes.
- Não abra a tampa do cartucho do teste Xpert[®] MTB/XDR, exceto para adicionar a amostra.
- Não utilize um cartucho que tenha caído depois de removido do kit ou agitado depois que sua tampa foi aberta. Agitar ou deixar o cartucho cair depois da abertura da tampa pode produzir resultados falsos ou indeterminados.
- Não coloque o rótulo de ID da amostra na tampa do cartucho ou no rótulo com o código de barras.
- Não use um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Cada cartucho de uso único do teste Xpert[®] MTB/XDR é utilizado para processar um teste.
- Não reutilize cartuchos usados.

Advertências e precauções (continuação)

- Uma pipeta descartável de uso único é utilizada para transferir uma amostra.
- Não reutilize pipetas descartáveis usadas.
- Não utilize um cartucho se este parecer úmido ou se o selo da tampa parecer estar partido.
- É recomendável seguir as boas práticas de laboratório, incluindo trocar de luvas ao manusear amostras de pacientes diferentes, para evitar a contaminação de amostras ou reagentes.
- Em caso de derramamento de uma amostra ou controle, use luvas e absorva o líquido derramado usando toalhas de papel. Em seguida, limpe minuciosamente a área contaminada com uma diluição recém-preparada de 1:10 de lixívia doméstica à base de cloro. A concentração final de cloro ativo deve ser de 0,5%, independentemente da concentração da lixívia doméstica usada no seu país. Aguarde um tempo de contato de no mínimo dois minutos.

Advertências e precauções (continuação)

- Certifique-se de que a área de trabalho está seca antes de usar etanol desnaturado a 70% para remover os resíduos da lixívia. Aguarde até que a superfície seque completamente antes de prosseguir. Ou então siga os procedimentos padrão da sua instituição para casos de contaminação ou derramamento. Quanto ao equipamento, siga as recomendações do fabricante para a descontaminação do equipamento.
- O teste Xpert[®] MTB/XDR foi validado usando o software GeneXpert Dx da Cepheid, versão 6.2 ou superior

Coleta, armazenamento e transporte de amostras



Coleta de amostra de expectoração



- Realize a coleta de expectoração seguindo os procedimentos padrão da sua instituição.
- Melhor momento para produzir expectoração: assim que o paciente acorda pela manhã
- A expectoração não deve conter quaisquer partículas de alimentos
- O recipiente deve ser hermeticamente fechado após a coleta

Coleta, transporte e armazenamento de amostras

Tipo de amostra	Volume	Transporte	Condições de armazenamento
Expectoração não processada	1 a 4 ml	2 °C a 35 °C	7 dias até 35 °C
Sedimento de expectoração (ressuspenso em 67mM de tampão de fosfato/H ₂ O)	0,5 a 2,5 ml	2 °C a 8 °C	2 °C a 8 °C até 7 dias
Restos de amostras tratadas com tampão de reagente de amostra	≥2,0 ml	x	35 °C até 2,5 horas 2 °C a 8 °C até 4 horas

- Realize a coleta de expectoração seguindo os procedimentos padrão da sua instituição
- Não aceite amostras com partículas de alimentos visíveis ou outras partículas sólidas

Consulte o folheto informativo para obter instruções detalhadas.



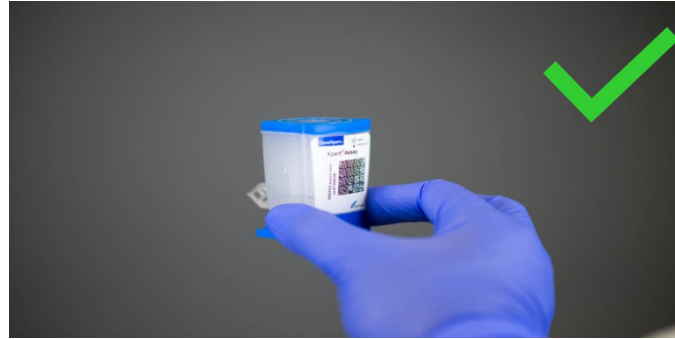
Preparação do cartucho



Técnicas adequadas para o manuseio do cartucho

Correto

- Não toque no tubo de reação
- Mantenha o cartucho na posição vertical
- Não incline o cartucho depois de adicionar a amostra



Incorreto



Preparação do cartucho

Expectoração não processada

Preparação do cartucho do Xpert® - Expectoração não processada

- Xpert MTB/RIF
- Xpert MTB/RIF Ultra
- Xpert MTB/XDR

Consulte o folheto informativo para obter instruções, precauções e advertências detalhadas.

Para obter uma cópia do SDS, visite www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com
Suporte técnico da Cepheid

Escritório nos EUA
1 (888) 838-3222
techsupport@cepheid.com

Escritório na Europa
+33 563 82 53 19
support@cepheideurope.com



- 1 Para cada amostra, consiga um cartucho Xpert, o reagente da amostra (SR) e um recipiente para coleta de expectoração.

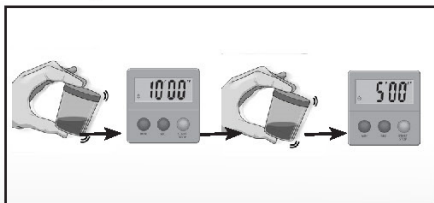


Observação: O volume mínimo de expectoração para um teste é de 1 ml.

- 2 volume estimado da expectoração. Adicione 2 partes do SR para 1 parte da expectoração. Tampe os recipientes.

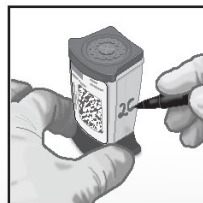


- 3
- Agite vigorosamente 10 a 20 vezes ou agite no vórtex por pelo menos 10 segundos.
 - Incube à temperatura ambiente por 10 minutos.
 - Agite vigorosamente 10 a 20 vezes novamente ou agite no vórtex.
 - Incube por mais 5 minutos*.

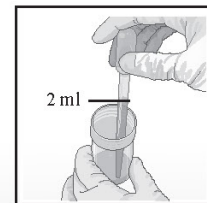


*Se a amostra não estiver totalmente liquefeita, agite e incube por mais 5 minutos.

- 4 Escreva na lateral do cartucho ou fixe um rótulo de identificação. Abra o cartucho.



- 5 aspire a amostra liquefeita até logo acima da linha na pipeta.



- 6 Coloque a amostra lentamente na câmara de amostras do cartucho.



- 7 Feixe a tampa com firmeza. Inicie o teste dentro do período de tempo especificado no folheto informativo.



© 2016-2021 Cepheid. Todos os direitos reservados.



Dispositivo médico de diagnóstico *in vitro*. Pode não estar disponível em todos os países. Indisponível nos Estados Unidos.

301-7000-PT, Rev. B de maio de 2021

Cartão de preparação do cartucho 301-7000, Rev. B de maio de 2021. Consulte o folheto informativo do Xpert MTB-XDR, 302-3514 Rev. D de setembro de 2021.

Preparação do cartucho

Sedimento de expectoração

Preparo do cartucho do Xpert® - Sedimento de expectoração

- Xpert MTB/RIF Ultra
- Xpert MTB/XDR

Consulte o folheto informativo para obter instruções, precauções e advertências detalhadas.

Para obter uma cópia do SDS, visite www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com

Suporte técnico da Cepheid
Escritório nos EUA
(888) 838-3222
techsupport@cepheid.com

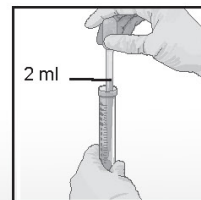
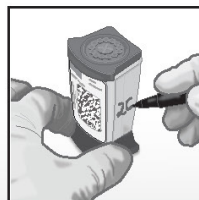
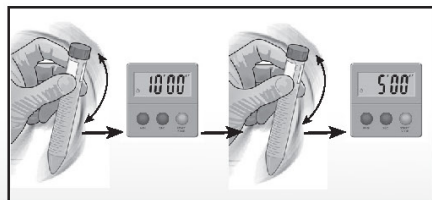
Escritório na Europa
+33 563 82 53 19
support@cepheideurope.com

O sedimento de expectoração é preparado de acordo com o método de Kent e Kubica¹

¹Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology—A Guide for Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publicação n.º PB 86-216546



- 1 Para cada amostra, consiga um cartucho Xpert, o reagente da amostra (SR) e um recipiente para coleta de sedimento.
- 2 Colete pelo menos 0,5 ml do sedimento ressuspenso (RS):
 - Se <0,7 ml: adicione 3 partes de SR para 1 parte de RS.
 - Se ≥0,7 ml: adicione 2 partes de SR para 1 parte de RS.
- 3 Agite vigorosamente 10 a 20 vezes ou agite no vórtex por pelo menos 10 segundos.
 - Incube à temperatura ambiente por 10 minutos.
 - Agite vigorosamente 10 a 20 vezes novamente ou agite no vórtex.
 - Incube por mais 5 minutos.
- 4 Permita que o cartucho chegue à temperatura ambiente. Escreva na lateral do cartucho ou fixe um rótulo de identificação. Abra o cartucho.
- 5 aspire a amostra liquefeita até logo acima da linha na pipeta.
- 6 Coloque a amostra lentamente na câmara de amostras do cartucho.
- 7 Feixe a tampa com firmeza. Inicie o teste dentro do período de tempo especificado no folheto informativo.



© 2016-2021 Cepheid. Todos os direitos reservados. Dispositivo médico de diagnóstico *in vitro*. Pode não estar disponível em todos os países. Indisponível nos Estados Unidos.

301-7001-PT, Rev. B de maio de 2021

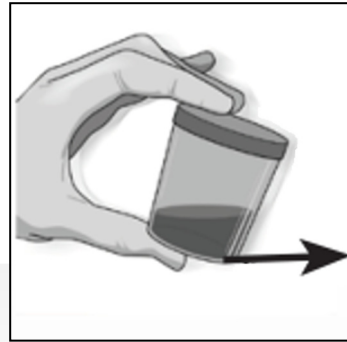
Cartão de preparação do cartucho 301-7001, Rev. B de maio de 2021. Consulte o folheto informativo Xpert® MTB-XDR, 302-3514 Rev. D de setembro de 2021



Armazenamento de restos de amostras tratadas com tampão de reagente de amostra

Se a amostra restante tratada com SR tiver um volume ≥ 2 ml, você ainda poderá usar a amostra liquefeita descontaminada em até:

- 2,5 horas até 35 °C
- 4 horas se armazenado entre 2 °C e 8 °C



 A mesma amostra liquefeita e descontaminada preparada para o teste Xpert® MTB/RIF[^] ou Xpert® MTB/RIF Ultra* pode ser usada para o Xpert® MTB/XDR.*

Preparação do cartucho

MGIT positivo

Preparação do cartucho do Xpert® MTB/XDR - MGIT positivo

Consulte o folheto informativo para obter instruções, precauções e advertências detalhadas.

Para obter uma cópia do SDS, visite www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com

Suporte técnico da Cepheid
Escritório nos EUA
(888) 838-3222
techsupport@cepheid.com

Escritório na Europa
+33 563 82 53 19
support@cepheideurope.com

Observação importante: O frasco de cultura MGIT* pode ser usado não diluído ou diluído em 100 vezes, com PBS ou Middlebrook, e/ou inativado por calor a 100 °C por 20 minutos.



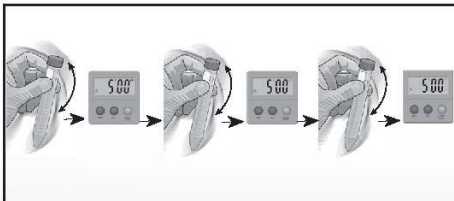
1 Consiga um cartucho Xpert, o reagente da amostra (SR) e um tubo com 1 ml de cultura MGIT inativada.



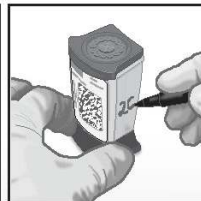
2 Adicione 2 partes de SR para 1 parte inativada de cultura MGIT. O volume total deve ser de pelo menos 2 ml.



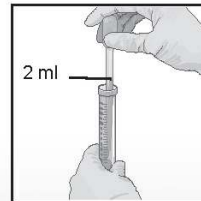
3 Incube à temperatura ambiente por 15 minutos. Agite manualmente ou no vórtex a cada 5 minutos para evitar a decantação.



4 Permite que o cartucho chegue à temperatura ambiente. Escreva na lateral do cartucho ou fixe um rótulo de identificação. Abra o cartucho.



5 aspire a amostra liquefeita até logo acima da linha na pipeta.



6 Coloque a amostra lentamente na câmara de amostras do cartucho.



7 Feixe a tampa com firmeza. Inicie o teste dentro do período de tempo especificado no folheto informativo.



© 2021 Cepheid. Todos os direitos reservados. Dispositivo médico de diagnóstico *in vitro*. Pode não estar disponível em todos os países. Indisponível nos Estados Unidos.

BD MGIT (Tubo indicador de crescimento de micobactérias; Becton, Dickinson and Company)

302-6721-PT, Rev. A de maio de 2021

OBSERVAÇÃO IMPORTANTE: O material de cultura de um frasco de cultura MGIT* pode ser usado puro ou diluído 100 vezes com PBS ou meio Middlebrook 7H9.

O teste também pode ser realizado usando cultura inativada por calor a 100 °C durante 20 minutos.

Consulte o folheto informativo para obter instruções, precauções e advertências detalhadas.

Cartão de preparação do cartucho 302-6721, Rev. A de maio de 2021.

Consulte o folheto informativo Xpert® MTB-XDR, 302-3514 Rev. D de setembro de 2021

BD MGIT (Tubo indicador de crescimento de micobactérias; Becton, Dickinson, and Company)



Executar um teste

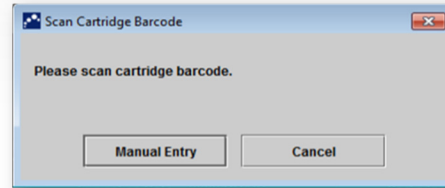
Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o **arquivo de definição do ensaio Xpert® MTB/XDR*** foi importado para o software.

- 1 Criar teste
(Create Test).



GeneXpert®

- 2 Ler mensagens do código de barras:
Cartucho/Paciente e/ou ID da amostra



Por padrão, não clique em **Entrada manual (Manual Entry)** nem em **Cancelar (Cancel)**.

- 3 Leia o cartucho.



- **Expectoração não processada ou sedimento de expectoração:** Inicie o teste **em até 2,5 horas** depois de adicionar o SR à amostra ou **em até 4 horas se armazenada entre 2 °C e 8 °C**.
- **Cultura de MGIT:** Inicie o teste **em até 30 minutos** depois de adicionar o SR à amostra ou **em até 4 horas se armazenada entre 2 °C e 8 °C**.

Criar um teste no software GeneXpert Dx

4 Preencha os campos conforme necessário.

5 O protocolo do ensaio é selecionado automaticamente.

6 O módulo é selecionado automaticamente.

7 Clique em Iniciar teste (Start Test).

The screenshot shows the 'Create Test' window with the following fields and values:

- Patient ID: [Empty]
- Sample ID: [Empty]
- Patient ID 2: [Empty]
- Last Name: [Empty]
- Name: [Empty]
- Select Assay: Xpert® MTB/XDR*
- Select Module: A3
- Reagent Lot ID*: 16119
- Expiration Date*: 2016/1/17
- Test Type: Specimen
- Sample Type: Other
- Notes: [Empty]
- Buttons: Start Test, Scan Cartridge Barcode

Blue lines connect the numbered instructions to the corresponding fields in the interface.

8 Uma luz verde piscará no módulo.
Coloque o cartucho no módulo e feche a porta.



Protocolo automatizado do Xpert[®] MTB/XDR



Controles de qualidade



Estratégia de controle da Cepheid

- **Controle do sistema – verificação do status**

- O controle do sistema verifica o sistema óptico, a temperatura do módulo e a integridade mecânica de cada cartucho.
- Se os controles do sistema falharem, o resultado do teste será relatado como ERRO (ERROR).

- **Controles de qualidade do ensaio**

Cada cartucho Xpert[®] é um dispositivo de teste autônomo

A Cepheid concebeu métodos moleculares específicos para incluir controles internos que permitem que o sistema detecte modos de falha específicos em cada cartucho

- Adequação do volume da amostra (SVA)
- Controle de processamento da amostra (SPC)
- Controles de verificação da sonda (PCC)

Controles internos de qualidade

- **Adequação do volume da amostra (SVA)**

- Verifica se o volume correto da amostra foi adicionado ao cartucho

- **Controles de verificação da sonda (PCC)**

Antes da etapa de PCR, o sinal de fluorescência é medido em todas as sondas e comparado com as definições padrão de fábrica, para monitorar

- a reidratação de esferas
- a integridade da sonda
- o enchimento do tubo de reação
- a estabilidade do corante

- **Controles de processamento da amostra (SPC)**

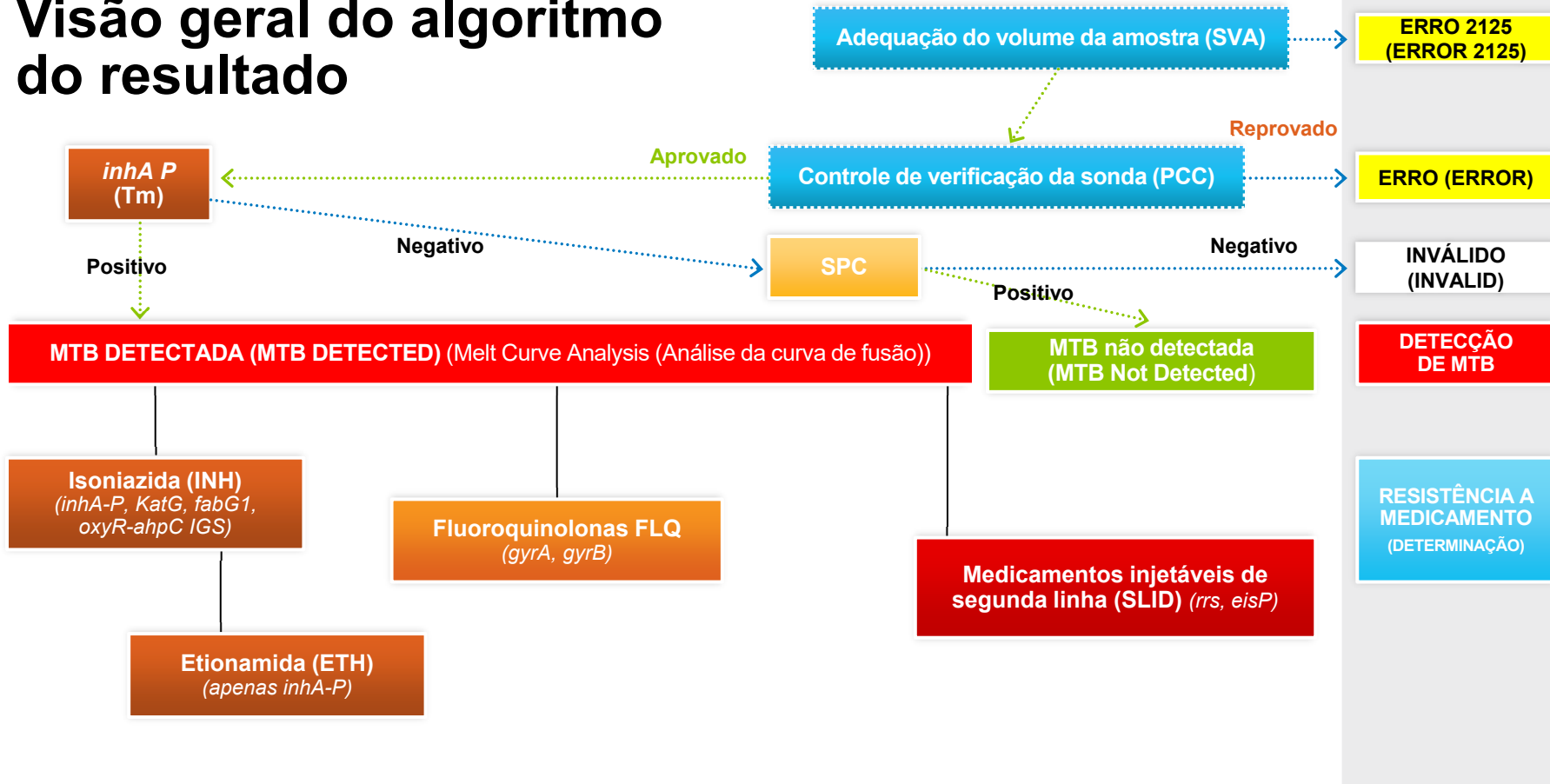
esporos não infecciosos em cada cartucho

- Verificam o processamento adequado da amostra
- Verificam a lise e a presença do organismo e detectam a inibição da PCR
- Devem ser positivos em amostras negativas
- Podem ser positivos ou negativos em amostras positivas

Interpretação dos resultados

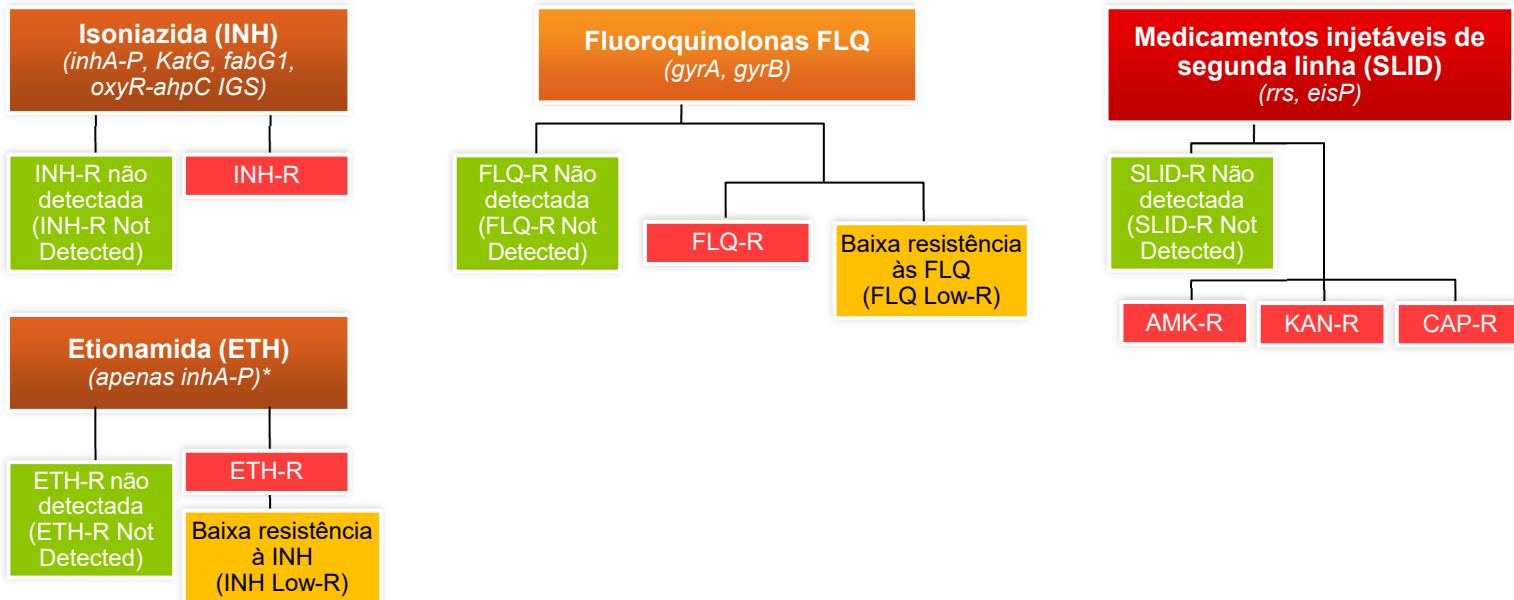


Visão geral do algoritmo do resultado



*CE-IVD. Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*. Poderá não estar disponível em todos os países. Não está disponível nos Estados Unidos da América.

Algoritmo de resultado específico de resistência



RESISTÊNCIA A MEDICAMENTO (DETERMINAÇÃO)



*Advertência: A ausência de mutações na região do promotor de *inhA* não exclui resistência à ETH. Mutações que conferem resistência à ETH foram relatadas como presentes em regiões genômicas não visadas pelo ensaio Xpert® MTB-XDR*.

CE-IVD. Dispositivo médico para diagnóstico in vitro. Poderá não estar disponível em todos os países. Não está disponível nos Estados Unidos da América.

Algoritmo de entrega de resultados do ensaio Xpert[®] MTB/XDR*

Analito	Tm detectada	Tm de tipo selvagem detectada	Tm de tipo mutante detectada
Promotor de inhA	MTB detectada (MTB Detected)	INH-R não detectada/ ETH-R não detectada (INH-R Not Detected/ETH-R Not Detected)	Baixa INH-R detectada/ ETH-R detectada (Low INH-R Detected/ETH-R Detected)
<i>katG</i>			
<i>fabG1</i>		INH-R não detectada (INH-R Not Detected)	INH-R detectada (INH-R Detected)
<i>oxyR-ahpC IGR</i>			
<i>gyrA1</i>			
<i>gyrA2</i>			
<i>gyrA3</i>		FLQ-R não detectada (FLQ-R Not Detected)	Baixa FLQ-R (padrões específicos de Tm)/FLQ-R detectada (Low FLQ-R [specific Tm patterns]/FLQ-R Detected)
<i>gyrB2</i>			FLQ-R detectada (FLQ-R Detected)
<i>rrs</i>		AMK/KAN/CAP-R não detectada (AMK/KAN/CAP-R Not Detected)	AMK/KAN/CAP-R detectada (AMK/KAN/CAP-R Detected)
<i>eis P</i>		AMK/KAN-R não detectada (AMK/KAN-R Not Detected)	AMK/KAN-R detectada (AMK/KAN-R Detected)

*CE-IVD. Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*. Poderá não estar disponível em todos os países. Não está disponível nos Estados Unidos da América.



Apresentação de resultados do Xpert® MTB/XDR: «Resultados do teste (Test Results)»

For Investigational Use Only.

Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height
inhA-melt	76.3	292.5
katG-melt	73.8	107.0
fabG1-melt	71.5	242.0
ahpC-melt	68.7	41.3
gyrA1-melt	76.2	73.9
gyrA2-melt	70.4	75.8
gyrA3-melt	71.0	129.8
gyrB2-melt	69.5	77.8
rrs-melt	75.0	188.7
eis-melt	68.5	145.3
inhA-mut melt		
katG-mut melt		
fabG1-mut melt		
ahpC-mut melt		
gyrA1-mutA melt		
gyrA1-mutB melt		
gyrA1-mutC melt		
gyrA2-mutA melt		
gyrA2-mutB melt		
gyrA3-mutA melt		
gyrA3-mutB melt		
gyrA3-mutC melt		
gyrB2-mut melt		
rrs-mut melt		
eis-mutA melt		
eis-mutB melt		

*CE-IVD. Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*. Poderá não estar disponível em todos os países. Não está disponível nos Estados Unidos da América.



Apresentação de resultados do Xpert® MTB/XDR*: «Picos de fusão (Melt Peaks)»

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name	MTB-XDR IUO	Version	3			
Test Result	MTB DETECTED; INH Resistance NOT DETECTED; FLQ Resistance NOT DETECTED; AMK Resistance NOT DETECTED; KAN Resistance NOT DETECTED; CAP Resistance NOT DETECTED; ETH Resistance NOT DETECTED					
For Investigational Use Only.						

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
	Analyte Name		Melt Peak Temperature			Melt Peak Height
	inhA-melt		76.3			292.5
	katG-melt		73.8			107.0
	fabG1-melt		71.5			242.0
	ahpC-melt		68.7			41.3
	gyrA1-melt		76.2			73.9
	gyrA2-melt		70.4			75.8
	gyrA3-melt		71.0			129.8
	gyrB2-melt		69.5			77.8
	rrs-melt		75.0			188.7
	eis-melt		68.5			145.3
	inhA-mut melt					
	katG-mut melt					
	fabG1-mut melt					
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt					
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt					
	eis-mutB melt					

Janela do tipo selvagem

Janela de mutante

*CE-IVD. Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*. Poderá não estar disponível em todos os países. Não está disponível nos Estados Unidos da América.

Apresentação de resultados do Xpert[®] MTB/XDR*: «Picos de fusão (Melt Peaks)»

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
	Analyte Name		Melt Peak Temperature			Melt Peak Height
	inhA-melt		76.7			185.3
	katG-melt		74.0			38.1
	fabG1-melt					
	ahpC-melt		69.2			31.7
	gyrA1-melt		76.5			76.9
	gyrA2-melt		70.2			31.1
	gyrA3-melt		71.3			66.0
	gyrB2-melt	Nenhuma Tm válida para <i>fabG1</i>	69.9			33.8
	rrs-melt		75.3			119.1
	eis-melt		68.7			114.5
	inhA-mut melt					
	katG-mut melt					
	fabG1-mut melt					
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					

A ausência de Tms para *fabG1* ou *oxyR-ahpC IGR* ou *gyrB* não afeta o resultado, desde que as outras designações no mesmo grupo sejam válidas.

*CE-IVD. Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*. Poderá não estar disponível em todos os países. Não está disponível nos Estados Unidos da América.



Nenhuma resistência detectada

Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height
inhA-melt	76.3	292.5
katG-melt	73.8	107.0
fabG1-melt	71.5	242.0
ahpC-melt	68.7	41.3
gyrA1-melt	76.2	73.9
gyrA2-melt	70.4	75.8
gyrA3-melt	71.0	129.8
gyrB2-melt	69.5	77.8
rrs-melt	75.0	188.7
eis-melt	68.5	145.3
inhA-mut melt		
katG-mut melt		
fabG1-mut melt		
ahpC-mut melt		
gyrA1-mutA melt		
gyrA1-mutB melt		
gyrA1-mutC melt		
gyrA2-mutA melt		
gyrA2-mutB melt		
gyrA3-mutA melt		
gyrA3-mutB melt		
gyrA3-mutC melt		
gyrB2-mut melt		
rrs-mut melt		
eis-mutA melt		
eis-mutB melt		

MTB DETECTADA (MTB DETECTED)

Resistência à INH NÃO DETECTADA
(INH Resistance NOT DETECTED)

Resistência às FLQ NÃO DETECTADA
(FLQ Resistance NOT DETECTED)

Resistência à AMK NÃO DETECTADA
(AMK Resistance NOT DETECTED)

Resistência à KAN NÃO DETECTADA
(KAN Resistance NOT DETECTED)

Resistência à CAP NÃO DETECTADA
(CAP Resistance NOT DETECTED)

Resistência à ETH NÃO DETECTADA
(ETH Resistance NOT DETECTED)

- Temperatura de pico de fusão de *InhA* presente - MTB DETECTADA
- Todas as temperaturas de pico de fusão na janela do tipo selvagem - sem mutação - isolado do tipo selvagem

*CE-IVD. Dispositivo médico para diagnóstico in vitro. Poderá não estar disponível em todos os países. Não está disponível nos Estados Unidos da América.



Resistência à INH-FLQ-SLID-ETH

Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height
inhA-melt		
katG-melt		
fabG1-melt		
ahpC-melt		
gyrA1-melt	76.1	90.0
gyrA2-melt	69.6	39.7
gyrA3-melt		
gyrB2-melt		
rrs-melt		
eis-melt		
inhA-mut melt	70.9	259.6
katG-mut melt	68.4	214.0
fabG1-mut melt	75.9	181.1
ahpC-mut melt	66.2	68.2
gyrA1-mutA melt		
gyrA1-mutB melt		
gyrA1-mutC melt		
gyrA2-mutA melt		
gyrA2-mutB melt		
gyrA3-mutA melt		
gyrA3-mutB melt	76.0	125.0
gyrA3-mutC melt		
gyrB2-mut melt	66.0	103.2
rrs-mut melt	71.0	125.7
eis-mutA melt	71.4	163.9
eis-mutB melt		

MTB DETECTADA (MTB DETECTED)

Resistência à INH DETECTADA (INH Resistance DETECTED)

Resistência às FLQ DETECTADA (FLQ Resistance DETECTED)

Resistência à AMK DETECTADA (AMK Resistance DETECTED)

Resistência à KAN DETECTADA (KAN Resistance DETECTED)

Resistência à CAP DETECTADA (CAP Resistance DETECTED)

Resistência à ETH DETECTADA (ETH Resistance DETECTED)

- Na janela de mutante:
 - *katG*
 - *gyrA3*, *gyrB2*
 - *rrs*

*CE-IVD. Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*. Poderá não estar disponível em todos os países. Não está disponível nos Estados Unidos da América.



Resistência à INH

Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height
inhA-melt	76.3	149.0
katG-melt		
fabG1-melt		
ahpC-melt	68.9	51.2
gyrA1-melt	76.3	33.8
gyrA2-melt	70.5	107.2
gyrA3-melt	71.2	80.4
gyrB2-melt	69.6	91.6
rrs-melt	75.0	187.1
eis-melt	68.5	128.8
inhA-mut melt		
katG-mut melt	68.4	123.2
fabG1-mut melt		
ahpC-mut melt		
gyrA1-mutA melt		
gyrA1-mutB melt		
gyrA1-mutC melt		
gyrA2-mutA melt		
gyrA2-mutB melt		
gyrA3-mutA melt		
gyrA3-mutB melt		
gyrA3-mutC melt		
gyrB2-mut melt		
rrs-mut melt		
eis-mutA melt		
eis-mutB melt		

MTB DETECTADA (MTB DETECTED)

**Resistência à INH DETECTADA
(INH Resistance DETECTED)**

**Resistência às FLQ NÃO DETECTADA
(FLQ Resistance NOT DETECTED)**

**Resistência à AMK NÃO DETECTADA
(AMK Resistance NOT DETECTED)**

**Resistência à KAN NÃO DETECTADA
(KAN Resistance NOT DETECTED)**

**Resistência à CAP NÃO DETECTADA
(CAP Resistance NOT DETECTED)**

**Resistência à ETH NÃO DETECTADA
(ETH Resistance NOT DETECTED)**

- *katG* na janela de mutante

*CE-IVD. Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*. Poderá não estar disponível em todos os países. Não está disponível nos Estados Unidos da América.



Resistência à INH, Baixa resistência às FLQ

Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height
inhA-melt	76.4	177.4
katG-melt		
fabG1-melt	71.6	100.7
ahpC-melt	69.0	52.9
gyrA1-melt		
gyrA2-melt		
gyrA3-melt		
gyrB2-melt	69.7	78.6
rrs-melt	75.1	225.4
eis-melt	68.6	155.6
inhA-mut melt		
katG-mut melt	68.4	151.6
fabG1-mut melt		
ahpC-mut melt		
gyrA1-mutA melt		
gyrA1-mutB melt	72.1	116.0
gyrA1-mutC melt		
gyrA2-mutA melt	75.8	302.8
gyrA2-mutB melt		
gyrA3-mutA melt		
gyrA3-mutB melt	76.2	113.6
gyrA3-mutC melt		
gyrB2-mut melt		
rrs-mut melt		
eis-mutA melt		
eis-mutB melt		

MTB DETECTADA (MTB DETECTED)

**Resistência à INH DETECTADA
(INH Resistance DETECTED)**

**Baixa resistência às FLQ DETECTADA
(Low FLQ DETECTED)**

**Resistência à AMK NÃO DETECTADA
(AMK Resistance NOT DETECTED)**

**Resistência à KAN NÃO DETECTADA
(KAN Resistance NOT DETECTED)**

**Resistência à CAP NÃO DETECTADA
(CAP Resistance NOT DETECTED)**

**Resistência à ETH NÃO DETECTADA
(ETH Resistance NOT DETECTED)**

- *katG* na janela de mutante
- Padrão específico indicando baixa resistência às fluoroquinolonas

*CE-IVD. Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*. Poderá não estar disponível em todos os países. Não está disponível nos Estados Unidos da América.



Resistência à INH + baixa resistência à FLQ + resistência à KAN

Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height
inhA-melt	76.5	148.5
katG-melt		
fabG1-melt		
ahpC-melt	69.1	56.5
gyrA1-melt		
gyrA2-melt		
gyrA3-melt		
gyrB2-melt	69.8	102.7
rrs-melt	75.1	178.6
eis-melt		
inhA-mut melt		
katG-mut melt	68.5	161.0
fabG1-mut melt		
ahpC-mut melt		
gyrA1-mutA melt		
gyrA1-mutB melt	72.2	116.5
gyrA1-mutC melt		
gyrA2-mutA melt	75.9	319.3
gyrA2-mutB melt		
gyrA3-mutA melt		
gyrA3-mutB melt	76.2	117.9
gyrA3-mutC melt		
gyrB2-mut melt		
rrs-mut melt		
eis-mutA melt		
eis-mutB melt	64.9	87.9

MTB DETECTADA (MTB DETECTED)

Resistência à INH DETECTADA
(INH Resistance DETECTED)

Baixa resistência às FLQ DETECTADA
(Low FLQ DETECTED)

Resistência à AMK NÃO DETECTADA
(AMK Resistance NOT DETECTED)

Resistência à KAN DETECTADA
(KAN Resistance DETECTED)

Resistência à CAP NÃO DETECTADA
(CAP Resistance NOT DETECTED)

Resistência à ETH NÃO DETECTADA
(ETH Resistance NOT DETECTED)

- *katG* na janela de mutante
- Padrão específico indicando baixa resistência às FLQ
- *eis-mutB* melt + *rrs* tipo selvagem – resistência à KAN

*CE-IVD. Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*. Poderá não estar disponível em todos os países. Não está disponível nos Estados Unidos da América.



Resistência à INH + KAN, Resistência indeterminada à AMK e CAP

Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height
inhA-melt	76.3	265.9
katG-melt		
fabG1-melt	71.5	183.2
ahpC-melt	68.9	50.6
gyrA1-melt	76.3	83.8
gyrA2-melt	70.3	63.8
gyrA3-melt	71.2	84.2
gyrB2-melt	69.5	100.1
rrs-melt		
eis-melt		
inhA-mut melt		
katG-mut melt	68.3	168.7
fabG1-mut melt		
ahpC-mut melt		
gyrA1-mutA melt		
gyrA1-mutB melt		
gyrA1-mutC melt		
gyrA2-mutA melt		
gyrA2-mutB melt		
gyrA3-mutA melt		
gyrA3-mutB melt		
gyrA3-mutC melt		
gyrB2-mut melt		
rrs-mut melt		
eis-mutA melt		
eis-mutB melt	63.7	57.0

MTB DETECTADA (MTB DETECTED)

**Resistência à INH DETECTADA
(INH Resistance DETECTED)**

**Resistência às FLQ NÃO DETECTADA
(FLQ Resistance NOT DETECTED)**

**Resistência à AMK INDETERMINADA
(AMK Resistance INDETERMINATE)**

**Resistência à KAN DETECTADA
(KAN Resistance DETECTED)**

**Resistência à CAP INDETERMINADA
(CAP Resistance INDETERMINATE)**

**Resistência à ETH NÃO DETECTADA
(ETH Resistance NOT DETECTED)**

- *katG* na janela de mutante
- Todos os alvos *gyrA* e *gyrB* na janela do tipo selvagem
- Pico de fusão de *eis- mutB*, sem pico válido para *rrs*

*CE-IVD. Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*. Poderá não estar disponível em todos os países. Não está disponível nos Estados Unidos da América.



MTB NÃO DETECTADA

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name	MTB-XDR	Version	3			
Test Result	MTB NOT DETECTED					

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt						
ahpC-melt						
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt						
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

- *O alvo de MTB não é detectado dentro da amostra.*
- SPC: APROVADO (PASS). O SPC é o critério aceitável
- Verificação da sonda: APROVADA (PASS). Aprovados todos os resultados de verificação da sonda



Solução de problemas

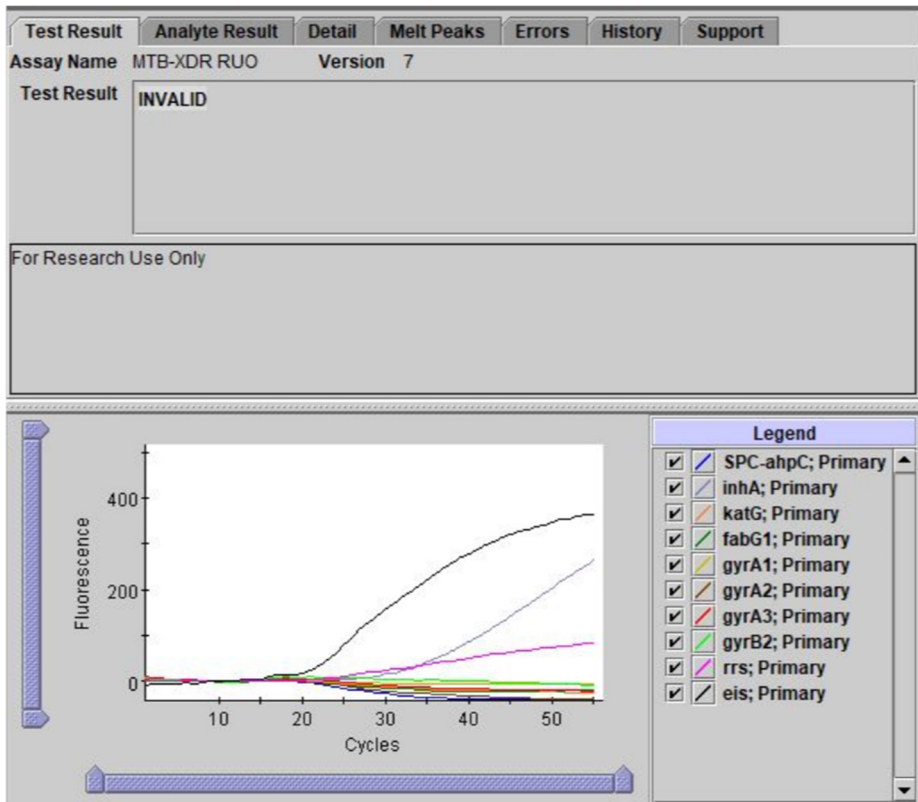


Repetição do teste

Motivos para repetir o teste

- Se algum resultado de teste for o seguinte:
- INVÁLIDO (INVALID)
- ERRO (ERROR)
- SEM RESULTADO (NO RESULT)
- INDETERMINADO (INDETERMINATE)

Resultado inválido



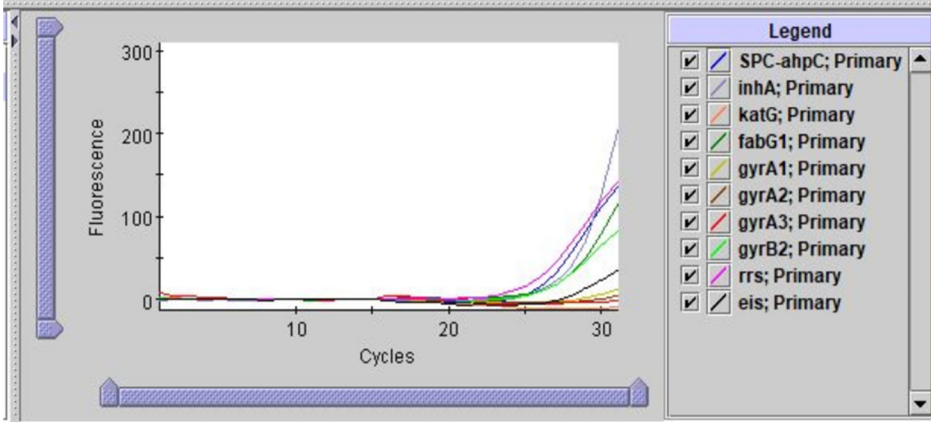
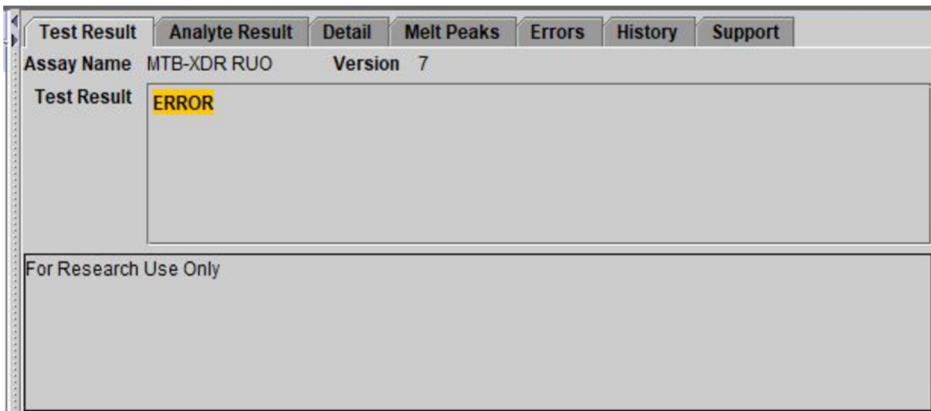
- Resultado INVÁLIDO (INVALID) indica que o SPC falhou.
- A amostra não foi processada adequadamente ou a PCR foi inibida ou a amostra não foi coletada corretamente.

Test Result Analyte Result Detail Melt Peaks Errors History Support

Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height
inhA-melt		
katG-melt		
fabG1-melt		
ahpC-melt		
gyrA1-melt		
gyrA2-melt		
gyrA3-melt		
gyrB2-melt		
rrs-melt		
eis-melt		
inhA-mut melt		

Resultado de erro

- Um resultado de ERRO (ERROR) poderia ser devido, dentre outras coisas, a:
- O controle de verificação da sonda falhou ou os limites máximos de pressão foram excedidos.



Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height
inhA-melt		
katG-melt		
fabG1-melt		
ahpC-melt		
gyrA1-melt		
gyrA2-melt		
gyrA3-melt		
gyrB2-melt		
rrs-melt		
eis-melt		
inhA-mut melt		

Sem resultado

The screenshot shows a software interface with a top navigation bar containing tabs: Test Result, Analyte Result, Detail, Melt Peaks, Errors, History, and Support. Below the navigation bar, the 'Assay Name' is 'MTB-XDR RUO' and the 'Version' is '5'. The 'Test Result' field displays 'NO RESULT'. Below this, there is a section labeled 'For Research Use Only' which is currently empty.

- *SEM RESULTADO (NO RESULT) indica que dados insuficientes foram coletados.*
- *Por exemplo, o operador interrompeu um teste que estava em andamento ou*
- *houve uma queda de energia.*

The screenshot shows a table with three columns: Analyte Name, Melt Peak Temperature, and Melt Peak Height. The table contains the following rows:

Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height
inhA-melt		
katG-melt		
fabG1-melt		
ahpC-melt		
gyrA1-melt		
gyrA2-melt		
gyrA3-melt		
gyrB2-melt		
rrs-melt		
eis-melt		
inhA-mut melt		

Resultado indeterminado

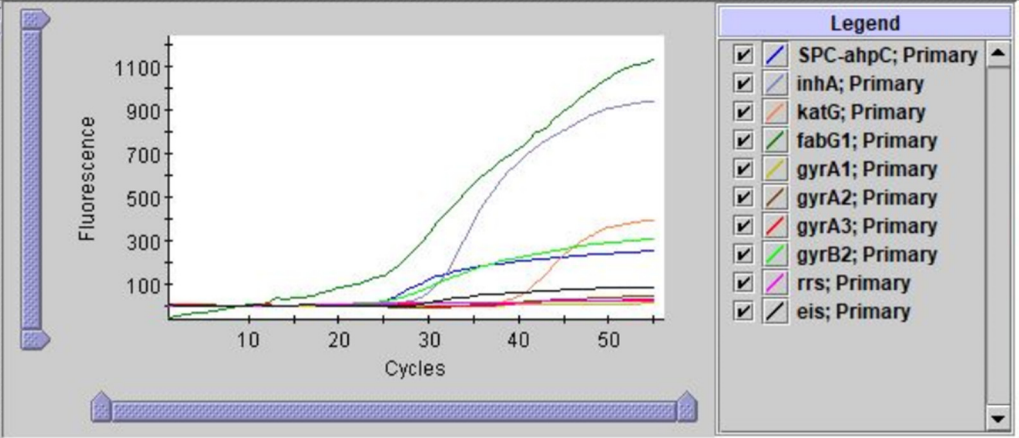
Test Result Analyte Result Detail Melt Peaks Errors History Support

Assay Name MTB-XDR RUO Version 5

Test Result

MTB DETECTED;
INH Resistance NOT DETECTED;
FLQ Resistance INDETERMINATE;
AMK Resistance INDETERMINATE;
KAN Resistance INDETERMINATE;
CAP Resistance INDETERMINATE;
ETH Resistance NOT DETECTED

For Research Use Only



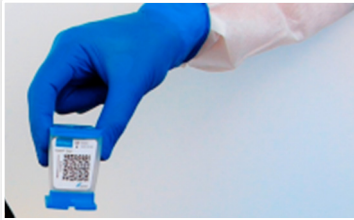
- Um resultado **INDETERMINADO (INDETERMINATE)** indica que a resistência a um determinado medicamento não pôde ser determinada de modo definitivo com base no algoritmo do ensaio
- A repetição do teste com uma amostra diferente poderá ter ou não um resultado diferente.

Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height
inhA-melt	76.4	206.1
katG-melt	73.8	91.9
fabG1-melt	71.5	100.4
ahpC-melt		
gyrA1-melt		
gyrA2-melt		
gyrA3-melt		
gyrB2-melt	69.6	91.3
rrs-melt		
eis-melt	68.7	117.3
inhA-mut melt		



Procedimento de repetição do teste

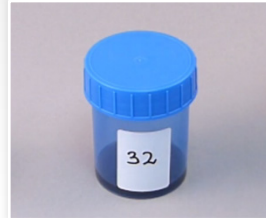
1



Descarte o cartucho usado.

Siga as diretrizes de segurança da sua instituição para o descarte de cartuchos.

2



Se houver expectoração remanescente (deve ser $\geq 1,0$ ml) ou sedimento reconstituído (deve ser $\geq 0,5$ ml), use sempre um SR novo para descontaminar e liquefazer a expectoração antes de executar o teste.

Se houver uma quantidade suficiente de amostra remanescente tratada com SR que tenha sido armazenada durante um máximo de 2,5 horas até 35 °C ou um máximo de 4 horas entre 2 °C e 8 °C desde a adição inicial de SR à amostra, a amostra remanescente tratada com SR poderá ser processada em um cartucho novo.

3

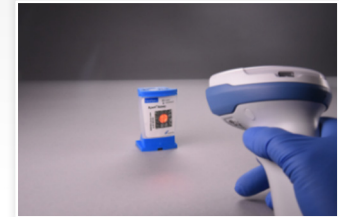


Consiga um novo cartucho.

Rotule adequadamente como repetição do teste no cartucho novo.

Processe a amostra de acordo com o folheto informativo.

4



Execute o teste no Sistema.

Assistência técnica

- Antes de entrar em contato com a assistência técnica da Cepheid, reúna as seguintes informações:
 - Detalhes de contato do cliente (nome e número de telefone)
 - Nome do produto e número do lote do kit
 - Número de série do GeneXpert
 - Versão de software do GeneXpert
 - Tipo de amostra e método de coleta utilizado
 - Detalhes do resultado de discrepância/mensagens de erro (se houver)

- Registre a sua queixa on-line usando o seguinte link
<http://www.cepheid.com/en/support>: *Criar um caso de suporte*
(*Create a Support Case*)



Obrigado

www.cepheid.com