ES

Helicobacter pylori
PRUEBA RÁPIDA DE UREASA Pro AMA (AMA RAPID UREASE TEST Pro) (AMA RUT Pro)

Prueba rápida con evaluación visual para detectar la actividad de ureasa de *Helicobacter pylori* en biopsia gástrica. Para diagnóstico de laboratorio.
Después de recepción, almacenar a 4–42 °C.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

EC REP — Representante autorizado en Europa "CMC Medical Devices & Drugs S.L." C/ Horacio Lengo Nº 18, CP 29006, Malaga – España

REF 0206 – 0207

IVD CE

Fabricante "Association of Medicine and Analytics Company Limited", 17 línea de la isla Vasilyevsky, 4-6, San Petersburgo, Rusia, 199034

EDICIÓN 05, Agosto, 2022

1. PRESCRIPCIÓN Y PRINCIPIO DE FUNCIONAMIENTO
El propósito del producto es la determinación precisa y rápida de *Helicobacter pylori* por método de determinación de presencia de actividad de ureasa en una biopsia de pacientes adultos o niños obtenidos por gastroscopia. *Helicobacter pylori* produce la enzima ureasa, que descompone la urea en amoníaco. La detección de la actividad enzimática se basa en la siguiente reacción bioquímica [1]:

$$(NH_2)_2CO + H_2O \xrightarrow{\text{ureasa}} 2NH_3\uparrow + CO_2\uparrow$$

El principio de funcionamiento de AMA RUT Pro se basa en cambio de color del indicador después de colocar la muestra de biopsia en el elemento reactivo de prueba. Si hay actividad de ureasa en la muestra de biopsia, aparecerá una sección roja o púrpura en la parte posterior de la prueba. El umbral de sensibilidad es de 2.6×10^4 UFC *Helicobacter pylori*. Las muestras de prueba de biomaterial pueden ser:
- Biopsia de cualquier parte del estómago;
- Biopsia del bulbo duodenal [2, 3, 4].

La muestra de biopsia no debe ser menor de 2 mm en ninguna dimensión.

2. CARACTERISTICAS DIAGNOSTICAS
Para la evaluación del desempeño clínico, la comparación de los resultados de AMA RUT Pro se realizó con los resultados del análisis histológico y / o PCR de biopsias de 355 pacientes (2 biopsias por cada paciente). En todos los casos, se colocó primero una muestra de biopsia en el AMA RUT Pro. Se observó el efecto indicativo después de 5 minutos, y luego las muestras de biopsia se enviaron a análisis histológico y / o PCR.
La sensibilidad se definió como una relación entre la cantidad de resultados positivos de AMA RUT Pro y la cantidad total de pacientes con HP positivos diagnosticados con los métodos de referencia. De manera similar, la especificidad se definió como una proporción de resultados negativos según AMA RUT Pro con respecto a la cantidad total de pacientes negativos a HP. En ese sentido, el rendimiento clínico del AMA RUT Pro es el siguiente: la sensibilidad es del 99 %, la especificidad es del 99 %, la precisión es del 99 %, el valor predictivo negativo es del 98 %, el valor predictivo positivo es del 100 % (Tabla 1) [5].

Tabla 1. Características de diagnóstico

Características de diagnóstico		Verdadero positivo		Total
		+	–	
AMA RUT	+	130	3	133
	–	1	221	222
Total		131	224	355
Sensibilidad, %		99 %		
Especificidad, %		99 %		
Precisión, %		99 %		
VPN, %		98 %		
VPP, %		100 %		

Además, se investigó la sensibilidad cruzada hacia las bacterias positivas para ureasa no observadas en los resultados de las pruebas. El estudio se realizó utilizando cultivos de *Staphylococcus aureus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumonia* (concentración 10^9 UFC/ml) y el cultivo control de *Helicobacter pylori* (10^6 UFC/ml). El resultado del estudio mostró una reacción negativa en las bacterias no objetivo y un positivo débil en el cultivo de control después de 5 minutos [6].

Tabla 2. Influencia de las bacterias ureasa positivas en los resultados de las pruebas

Control	Número aproximado de microorganismos	Resultado
Helicobacter pylori	10^4	Positivo
Proteus mirabilis	10^9	Negativo
Klebsiella pneumonia	10^9	Negativo
Staphylococcus aureus	10^9	Negativo

3. DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA
La prueba es una base de soporte rectangular en los que se coloca elemento reactivo, sellados herméticamente con un recubrimiento protector.

4. CONTENIDO DEL SOBRE
El juego de suministro debe cumplir con los requisitos de la Tabla 3.

Tabla 3.

Nombre del producto	Cantidad de pcs.
Helicobacter pylori AMA RAPID UREASE TEST Pro (AMA RUT Pro)	bloque de 24 / 48 en bloque
Instrucciones para uso	1

El bloque consta de 24 piezas de las pruebas, cada prueba se puede separar y funciona de forma independiente. Las pruebas en el bloque están separadas por perforación, lo que permite arrancar una prueba y trabajar con ella.

5. INSTRUCCIONES Y PRECAUCIONES ESPECIALES
Para diagnóstico **de laboratorio**. Después del estudio, el material de biopsia se puede utilizar para estudios histológicos o culturales adicionales.

Atención: La biopsia es un material potencialmente peligroso biológicamente.

Todos los materiales de biopsia deben considerarse potencialmente contaminados y tratados como si fueran material infectado. Verifique sus regulaciones locales o nacionales. Siempre use guantes protectores cuando maneje muestras de pacientes. Lea todas las instrucciones antes de realizar el estudio. No use la prueba después de la fecha de vencimiento. Deseche los segmentos de prueba usados como materiales biopeligrosos de acuerdo con las regulaciones locales o nacionales.

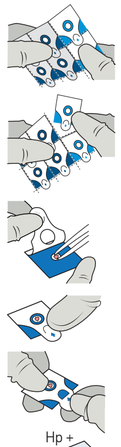
6. MATERIALES NECESARIOS NO INCLUIDOS EN LA PRUEBA
- Pinzas
- Mecanismo temporizador
- Guantes sin polvo

7. LIMITACIONES
No se recomienda:
- realizar la prueba a una temperatura ambiente por debajo de 17 °C y por encima de 35 °C;
- el paciente no debe comer verduras el día anterior a la prueba;
- el paciente no debe beber bebidas carbonatadas 2-3 horas antes de la prueba.

Todos estos factores pueden afectar la confiabilidad de los resultados de la prueba, además, pueden ocurrir resultados falsos negativos en los siguientes casos:
- la concentración de *Helicobacter pylori* en la muestra tomada durante la biopsia está por debajo del umbral de sensibilidad de la prueba;
- la muestra no contiene *Helicobacter pylori* debido a la distribución desigual de bacterias en la mucosa gástrica (en el 1-5 % de los pacientes, la bacteria está presente en el cuerpo / esquina del estómago, y no en la parte antral, y a la inversa) [7];
- si la muestra contiene formas bacilares de células de *Helicobacter pylori* por debajo del 10 % del número total de células [8, 9];
- la pinza de biopsia está contaminada antes de tomar la muestra;
- ttomar antibióticos que inhiben *Helicobacter pylori* 4-6 semanas antes de la prueba;
- Los inhibidores de la bomba de protones o antagonistas del receptor H2, analgésicos, agentes antisecretores, agentes antiinflamatorios, los compuestos de bismuto tienen una actividad anti-*Helicobacter pylori* y disminuyen la carga de *Helicobacter pylori* dando lugar a resultados falsos negativos, se requiere un intervalo de 2 semanas [10].

Los resultados de la prueba deben ser interpretados por el médico basándose en la presentación clínica del paciente. Si hay una discrepancia con otros parámetros de diagnóstico, se recomienda realizar pruebas adicionales utilizando otros métodos.

8. PREPARACIÓN PARA ESTUDIO
- Póngase guantes
- Abra el paquete (bolsa de plástico) de la prueba



9. PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO
ES

Doblar el bloque a lo largo de las líneas de perforación.

Separar un segmento para el examen.

Abra la cubierta protectora, pero no tire con fuerza para no arrancarla. Colocar la muestra de biopsia en el elemento reactive blanco, y no más allá.

Después de colocar la biopsia, alise suavemente la cubierta protectora con el dedo alrededor del perímetro de la prueba.

Fijar la cubierta a lo largo de la línea de corte. La fijación es necesaria para preservar los productos de la reacción en la célula expresa de la prueba.

Evaluación el resultado de la prueba de la parte posterior después de **5 minutos.**

10. EVALUACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIO
La presencia roja o violeta en el elemento reactivo indica la presencia de actividad de ureasa en la biopsia. Cuanto mayor es la actividad de la ureasa, más rápido es el tiempo de determinación. Si el elemento reactivo permanece amarillo, entonces la actividad de ureasa está ausente en la biopsia. En la Tabla 4 se muestran ejemplos de evaluación de los resultados de las pruebas.

Tabla 4. Coincidencia de los colores observados del elemento reactivo con los números de campo

Colores del elemento reactivo					Resultados
1	2	3	4	5	
					Ausencia de actividad ureasa HP–
					Presencia de actividad ureasa HP+
6	7	8	9	10	

11. ALMACENAMIENTO, ESTABILIDAD Y CONDICIONES DE TRANSPORTE
Almacenamiento de prueba:
- en el embalaje del Fabricante;
- en un lugar oscuro y seco a temperatura de +4 °C a +42 °C;
- en un lugar protegido de impactos mecánicos (fricción, presión, golpes);
- Almacene el artículo fuera del alcance del vapor de amoníaco, la humedad y la luz solar directa.

Cuando se almacena a esta temperatura, el artículo permanece estable durante 24 meses. La fecha de vencimiento se indica en la etiqueta del paquete de prueba. El transporte es posible por cualquier método al sellar la prueba y a temperatura de –50 °C a +60 °C. El período de transporte no debe durar más de 1 mes.

12. GARANTÍA
- El fabricante se compromete a corregir los defectos encontrados en cualquier prueba ("Producto defectuoso") causados por materiales inadecuados o negligencia en la fabricación y que restringen el funcionamiento mecánico o el uso del Producto para su propósito previsto, incluidas, entre otras, las funciones descritas en el pasaporte técnico del Producto.
- Independientemente, cualquier garantía se anulará si se descubre que el defecto fue causado por un manejo inadecuado, uso incorrecto, daño accidental o almacenamiento incorrecto o durante el uso del producto fuera del límite (s) de uso especificado, en violación de las instrucciones especificadas en el Manual de empleo.
- El período de garantía es de 24 meses a partir de la fecha de fabricación.

13. INFORMACIÓN PARA PEDIDOS
- AMA-Med Oy, Lehmuskatu 11, Mikkeli, Finlandia, 50120, teléfono: +358 45 164 44 04, correo electrónico: pro@amarut.com
- Fabricante: Asociación de Medicina y Análisis SA, 17 línea de la isla Vasilievsky, 4-6, San Petersburgo, Rusia, 199034, tel: (007) 812 321-7501, correo electrónico: ama@sp.ru; página web: www.amamed.eu

14. NORMATIVAS

1. Mobley H.L.T., Mendz G.L., Hazell S.L., editors. Helicobacter pylori: Physiology and Genetics. Washington (DC). ASM Press. 2001.

2. Ji-Hyun Seo, Ji-Sook Park, Kwang-Ho Rhee, and Hee-Shang Youn. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in Children and Adolescents in Korea. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2018 Oct; 21(4): 219–233.

3. Lash J.G., Genta R.M. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of Helicobacter gastritis and intestinal metaplasia in 400 738 sets of gastric biopsies. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2013. Aug; 38(4): 424-431.

4. Mollenkopf C, Steininger H, Weineck G, Meyer M. Gastritis: immunohistochemical detection of specific and nonspecific immune response to Helicobacter pylori. Z Gastroenterol. 1990 Jul; 28(7): 327-34.

5. Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Aid and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency", Clinical Product Evaluation Protocol, Russia, 2019.

6. Saint-Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia. Study Protocol No. 6/2, 2017.

7. Lash J.G., Genta R.M. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of Helicobacter gastritis and intestinal metaplasia in 400 738 sets of gastric biopsies. Alimentary Pharmacology & Therapeutics: 2013 Aug; 38(4): 424-431.

8. Bode G., Mauch F., Malfertheiner P. The coccoid forms of Helicobacter pylori – criteria for their viability. Epydemiol. Infect. 1993. 111: 483-490.

9. Cellini L., Allocati N., Angellutti D., et al. Coccoid Helicobacter pylori not culturable in vitro revers in mice. Microbiol.Immunol. 1994. 38: 834-850.

10. Takahiro Uotani, David Y. Graham. Diagnosis of Helicobacter pylori using the rapid urease test. Ann Transl Med. 2015. Jan; 3(1): 9.

EXPLICACIÓN DE LOS SÍMBOLOS

	Fabricante		Contiene suficiente para realizar N-cantidad de test
EC REP	Representante autorizado en la UE		Pohida la reutilización
	Utilizar hasta		Consulte las instrucciones para su empleo
LOT	Código del lote	IVD	Producto médico para el diagnóstico in vitro
	Fecha de fabricación		Rango de temperatura
CE	Conformidad Europea	REF	Número de catalogo

PT

Helicobacter pylori
TESTE ULTRA RÁPIDO DE UREASE COM REAGENTE SECO (AMA RUT Pro)

Teste expresso para a detecção da atividade da urease do *Helicobacter pylori* em espécime de biópsia. Uso exclusivo para diagnósticos in vitro.
Armazenar entre +4 e +42 °C após recebimento.

INSTRUÇÕES DE USO

EC REP — Representante autorizado na Europa "CMC Medical Devices & Drugs S.L." C/ Horacio Lengo Nº 18, CP 29006, Malaga – Espanha

REF 0206 – 0207

IVD CE

Fabricante "Association of Medicine and Analytics Company Limited", 17 line of Vasilievsky Island, 4-6, 199034, São Petersburgo, Rússia

Versão: 03 de 08/08/2022

1. USO PRETENDIDO E PRINCÍPIOS DA OPERAÇÃO
O uso pretendido é específico para a rápida detecção da bactéria *Helicobacter pylori* stabelecendo a presença da atividade da urease em amostras de biópsias retiradas tanto de pacientes adultos quanto infantis durante os procedimentos de gastroscopia. O *Helicobacter pylori* produz a enzima urease, que transforma a ureia em amônia. A detecção da atividade enzimática é baseada na seguinte reação bioquímica [1]:

$$(NH_2)_2CO + H_2O \xrightarrow{\text{urease}} 2NH_3\uparrow + CO_2\uparrow$$

O princípio de operação do AMA RUT Pro é baseado na mudança de cor do indicador após as amostras de biópsia serem colocadas no elemento reativo do teste. No momento da atividade da urease nas amostras da biópsia um ponto vermelho ou magenta aparece na parte de trás do teste. O limite de sensibilidade é 2.6×10^4 UFC *Helicobacter pylori*. As amostras de material biológico do teste poderão ser:
- A amostra de biópsia retirada de qualquer parte do estômago;
- A amostra de biópsia retirada da ampola, parte superior do duodeno [2, 3, 4].

O tamanho da amostra de biópsia deverá ter não menos que 2 mm em qualquer dimensão.

2. CARACTERÍSTICAS DE DIAGNÓSTICO
Para avaliação do desempenho clínico, a comparação dos resultados do AMA RUT Pro foi feita com os resultados da análise histológica e / ou PCR de biópsias de 355 pacientes (2 biópsias para cada paciente). Em todos os casos, uma amostra de biópsia foi colocada primeiro no AMA RUT Pro. Efeito indicativo foi observado após 5 minutos, sendo então as amostras de biópsia enviadas para análise histológica e / ou PCR. A sensibilidade foi definida como uma proporção da quantidade de resultados positivos de AMA RUT Pro em relação à quantidade total de pacientes HP-positivos diagnosticados com os métodos de referência. Da mesma forma, a especificidade foi definida como uma proporção de resultados negativos de acordo com AMA RUT Pro em relação à quantidade total de pacientes HP-negativos. Nesse sentido, o desempenho clínico do AMA RUT Pro é o seguinte: a sensibilidade é 99 %, a especificidade é 99 %, a precisão é 99 %, o valor preditivo negativo é 98 %, o valor preditivo positivo é 100 % (Tabela 1) [5].

Tabela 1. Características de Diagnóstico

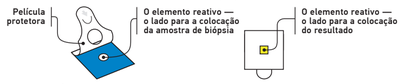
Característica de diagnóstico		Verdadeiro positivo		Total
		+	–	
AMA RUT	+	130	3	133
	–	1	221	222
Total		131	224	355
Sensibilidade, %		99 %		
Especificidade, %		99 %		
Acuracidade, %		99 %		
Valor Preditivo Negativo, %		98 %		
Valor Preditivo Positivo, %		100 %		

Além disso, foi investigada a sensibilidade cruzada para bactérias não-alvo positivas para urease nos resultados do teste. O estudo foi realizado com culturas de *Staphylococcus aureus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumonia* (concentração 10^9 UFC / ml) e cultura controle de *Helicobacter pylori* (10^6 UFC / ml). O resultado do estudo mostrou reação negativa nas bactérias não-alvo e positiva fraca na cultura controle após 5 minutos [6].

Tabela 2. Influência de bactérias urease-positivas nos resultados do teste

Controle	Número aproximado de microorganismos	Resultado
Helicobacter pylori	10^4	Positivo
Proteus mirabilis	10^9	Negativo
Klebsiella pneumonia	10^9	Negativo
Staphylococcus aureus	10^9	Negativo

3. FORMATO DO TESTE
O teste é uma base de polímero plástico em formato retangular com o elemento reativo hermeticamente selado por uma tampa protetora.



4. CONTEÚDO DO ENVELOPE
O conteúdo do envelope recebido deve estar de acordo com os requisitos da Tabela 3.

Tabela 3.

Descrição do item	Quantidade
Teste Ultra Rápido de Urease com Reagente Seco (AMA RUT Pro)	01 dispositivo com 24 testes
Instruções de uso	1

O bloco é composto por 24 peças de testes, cada teste pode ser separado e funciona de forma independente. Os testes no bloco são separados por perfuração, permitindo arrancar um teste e trabalhá-lo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Para uso exclusivo em diagnóstico **in vitro**. Para uso apenas por pessoal treinado. Depois que o teste é feito, a amostra de biópsia é aplicável para histologia posterior, PCR ou detecção de cultura.

Cuidado: Manuseie as amostras de biópsia como material potencialmente perigoso.

Todas as amostras de biópsia devem ser consideradas potencialmente contaminadas e tratadas como se fossem infecciosas. Consulte os regulamentos locais ou nacionais. Sempre use luvas de proteção ao manusear amostras de pacientes. Leia todas as instruções antes de realizar o teste. Não use o teste com data de validade vencida. Descarte os dispositivos usados com resíduos de risco biológico de acordo com os regulamentos locais e nacionais.

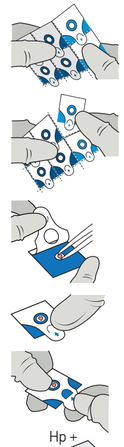
6. MATERIAIS NECESSÁRIOS, MAS NÃO FORNECIDOS
- Fórceps
- Cronômetro
- Luvas sem pó

7. LIMITAÇÕES
Não é recomendado:
- fazer o teste a uma temperatura ambiente abaixo de 17 °C e acima de 35 °C;
- o paciente não deve comer legumes um dia antes do teste;
- o paciente não deve ingerir bebidas carbonatadas 2-3 horas antes do teste.

Todos esses fatores podem afetar a confiabilidade dos resultados do teste, além disso, podem ocorrer resultados falsos negativos se:
- a concentração de *Helicobacter pylori* na amostra colhida durante a biópsia está abaixo do limite de sensibilidade do teste;
- a amostra não conter *Helicobacter pylori* devido à distribuição desigual de bactérias na mucosa gástrica (em 1-5 % dos pacientes, a bactéria está presente no corpo / canto do estômago, e não na parte antral, e inversamente) [7];
- se a amostra contém formas bacilares de células *Helicobacter pylori* abaixo de 10 % do número total de células [8, 9];
- o bastão de biópsia ou a pinça contaminados antes do teste;
- tomar antibióticos que inibem o *Helicobacter pylori* 4-6 semanas antes do teste;
- PPIs ou antagonistas do receptor H2, analgésicos, agentes anti-secretores, agentes anti-inflamatórios, compostos de bismuto têm uma atividade anti-*Helicobacter pylori* e diminuem a carga de *Helicobacter pylori* levando a resultados falsos negativos, um intervalo de 2 semanas é necessário [10];

Os resultados do teste devem ser interpretados pelo médico com base na apresentação clínica do paciente. Se houver uma discrepância com outros parâmetros de diagnóstico, é recomendável fazer testes adicionais usando outros métodos.

8. PREPARAÇÃO PARA ANTES DO TESTE
- Coloque luvas
- Abra a embalagem do teste



9. PROCEDIMENTOS PARA O TESTE
PT

Dobre o bloco de testes seguindo as linhas perfuradas.

Separe um quadrado de teste para utilizar no exame e coloque-o sobre uma superfície plana.

Abra a cobertura protetora com cuidado para não a arrancar. Coloque a amostra de biópsia sobre a área do elemento reativo, de cor branca. Não ultrapasse os limites.

Após colocar a amostra de biópsia no elemento reativo, feche a cobertura protetora com cuidado. Não pressione diretamente na área da amostra.

Fixe a cobertura ao longo da linha por onde destacou o teste. Esta fixação permite preservar os produtos de reação desenvolvidos no teste.

Analise o resultado do teste (lado quadrado) após **5 minutos** de reação.

10. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DO TESTE
A presença da mancha vermelha ou magenta no elemento reativo do teste indica atividade da urease na amostra de biópsia. Quanto maior for a atividade da urease, menor será o tempo de detecção. Se o elemento reativo permanecer amarelo, a atividade da urease na amostra de biópsia está ausente. Exemplos de avaliação de resultados de teste são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4. Corresponda às cores observadas do elemento reativo aos números do campo

Cores do elemento reativo					Resultados
1	2	3	4	5	
					Ausência de atividade urease HP–
					Presença de atividade urease HP+
6	7	8	9	10	

11. ARMAZENAMENTO, ESTABILIDADE E TERMOS DE TRANSPORTE
Armazenar o teste:
- na sua embalagem original;
- em um local escuro e seco a uma temperatura de +4 °C to +42 °C;
- em um local não exposto a stress mecânico (fricção, pressão, choque);
- longe de vapores de amoníaco, umidade e raios solares diretos.

Quando armazenado nestas condições, o teste é estável por 24 meses da data de fabricação. A data de validade está indicada no rótulo da embalagem do teste. Transporte em qualquer tipo de modal com temperatura de –50 °C to +60 °C, lacrado. O período de transporte não deve exceder 1 mês.

12. GARANTIA
- O fabricante se comprometa a reparar todos os defeitos encontrados no produto ("produtos defeituosos") decorrentes por causa da utilização de materiais inadequados ou de fabricação negligente, impedindo o funcionamento mecânico ou uso pretendido do produto, incluindo as funções especificadas nas especificações do fabricante do produto.
- A garantia é considerada anulada se o defeito foi causado por manuseio inadequado, erros de uso, danos acidentais, armazenamento inadequado ou uso do dispositivo contrário às instruções do manual de instruções de uso.
- O período de garantia é de 24 meses a partir da data de fabricação.

13. INFORMAÇÕES LEGAIS
- **Fabricado por:** Association of Medicine and Analytics Company Limited ("AMA" Co Ltd) 199034, 4-6, Liter E, Room 1 N, 17 Line, Saint-Petersburg, Russia
- **Importado e distribuído no Brasil com exclusividade por:**

Stra Negócios em Saúde e Bem Estar Ltda
Responsável Técnica: Rejane E. L. Straliotto - CRFa-1259-SC
Rua Dom Sebastião 617, Bairro vila real, Sala 01
Balnerário Camboriú, SC - CEP: 88337-110
CNPJ: 11.388.997/0001-15 | Tel: (47) 3183-8200
sac@stramedical.com.br | www.stramedical.com.br
Nome Comercial: Teste Ultra Rápido de Urease com Reagente Seco
Nome Técnico: *Helicobacter pylori*
Registro ANVISA MS: 80680250018

14. REFERÊNCIAS

1. Mobley H.L.T., Mendz G.L., Hazell S.L., editors. Helicobacter pylori: Physiology and Genetics. Washington (DC). ASM Press. 2001.

2. Ji-Hyun Seo, Ji-Sook Park, Kwang-Ho Rhee, and Hee-Shang Youn. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in Children and Adolescents in Korea. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2018 Oct; 21(4): 219–233.

3. Lash J.G., Genta R.M. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of Helicobacter gastritis and intestinal metaplasia in 400 738 sets of gastric biopsies. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2013. Aug; 38(4): 424-431.

4. Mollenkopf C, Steininger H, Weineck G, Meyer M. Gastritis: immunohistochemical detection of specific and nonspecific immune response to Helicobacter pylori. Z Gastroenterol. 1990 Jul; 28(7): 327-34.

5. Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Aid and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency", Clinical Product Evaluation Protocol, Russia, 2019.

6. Saint-Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia. Study Protocol No. 6/2, 2017.

7. Lash J.G., Genta R.M. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of Helicobacter gastritis and intestinal metaplasia in 400 738 sets of gastric biopsies. Alimentary Pharmacology & Therapeutics: 2013 Aug; 38(4): 424-431.

8. Bode G., Mauch F., Malfertheiner P. The coccoid forms of Helicobacter pylori – criteria for their viability. Epydemiol. Infect. 1993. 111: 483-490.

9. Cellini L., Allocati N., Angellutti D., et al. Coccoid Helicobacter pylori not culturable in vitro revers in mice. Microbiol.Immunol. 1994. 38: 834-850.

10. Takahiro Uotani, David Y. Graham. Diagnosis of Helicobacter pylori using the rapid urease test. Ann Transl Med. 2015. Jan; 3(1): 9.

EXPLICAÇÃO DE SÍMBOLOS UTILIZADOS NAS EMBALAGENS

	Fabricante		A embalagem contem com n testes
EC REP	Representante Autorizado na Comunidade Europeia		Não reutilize
	Data de Validade		Consulte as Instruções de Uso
LOT	Número do Lote	IVD	Dispositivo médico para uso exclusivo em diagnóstico in vitro
	Data de fabricação		Faixa de temperaturas
CE	Conformidade Europeia	REF	Código do produto

EN

Helicobacter pylori
AMA RAPID UREASE TEST Pro (AMA RUT Pro)

Express-test for the Detection of *Helicobacter pylori* Urease Activity in Biopsy Specimen. For *in vitro* diagnostic use. Store at 4-42 °C Upon Receipt.

INSTRUCTION FOR USE

EC REP — Authorized Representative in Europe "CMC Medical Devices & Drugs S.L." C/ Horacio Lengo Nº 18, CP 29006, Malaga – Spain

REF 0206 – 0207

IVD CE

Manufacturer "Association of Medicine and Analytics Company Limited", 17 line of Vasilievsky Island, 4-6, 199034, Saint-Petersburg, Russia

EDITION 05, August, 2022

1. INTENDED USE AND PRINCIPLE OF OPERATION
The intended use is specific rapid *Helicobacter pylori* detection by establishing the presence of urease activity in a biopsy specimen taken from either adult or child patients during the gastroscopy procedure. *Helicobacter pylori* produces the enzyme urease, which breaks down urea to ammonia. The detection of the enzymatic activity is based on the following biochemical reaction [1]:

$$(NH_2)_2CO + H_2O \xrightarrow{\text{urease}} 2NH_3\uparrow + CO_2\uparrow$$

The principle of operation of AMA RUT Pro is based on the color change of the indicator after the biopsy specimen placed on the reactive element of the test. In the event of urease activity in the biopsy specimen, a red or magenta spot appears on the back side of the test. The sensitivity threshold is 2.6×10^4 CFU *Helicobacter pylori*. Biomaterial test samples could be:
- A biopsy specimen taken from any part of the stomach;
- A biopsy specimen taken from the duodenal cap [2, 3, 4].

The size of a biopsy specimen should be no less than 2 mm at any dimension.

2. DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS
For evaluation of clinical performance, the comparison of AMA RUT Pro results was done with the results of histological and/or PCR analysis of biopsies from 355 patients (2 biopsies for each patient). In all the cases one biopsy specimen was placed on the AMA RUT Pro first. Indicative effect was observed after 5 minutes, and then biopsy specimens were sent to histological and/or PCR analysis.
Sensitivity was defined as a ratio of the amount of positive results of AMA RUT Pro towards the total amount of HP-positive patients diagnosed with the reference methods. Similarly, specificity was defined as a ratio of negative results according to AMA RUT Pro towards the total amount of HP-negative patients.
In that regard, clinical performance of the AMA RUT Pro is the following: sensitivity is 99 %, specificity is 99 %, accuracy is 99 %, negative predictive value is 98 %, positive predictive value is 100 % (Table 1) [5].

Table 1. Diagnostic characteristics

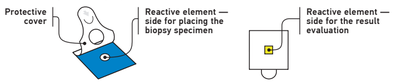
Diagnostic characteristic		True positive		Total
		+	–	
AMA RUT	+	130	3	133
	–	1	221	222
Total		131	224	355
Se, %		99 %		
Sp, %		99 %		
Accuracy, %		99 %		
NPV, %		98 %		
PPV, %		100 %		

Additionally, the cross-sensitivity towards non-target urease-positive bacteria on test results was investigated. The study was conducted using cultures of *Staphylococcus aureus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumonia* (concentration 10^9 CFU/ml) and the control culture of *Helicobacter pylori* (10^6 CFU/ml). The result of the study showed the negative reaction on the non-target bacteria and weak positive on the control culture after 5 minutes [6].

Table 2. Influence of urease-positive bacteria on test results

Control	Approximate number of microorganisms	Result
Helicobacter pylori	10^4	Positive
Proteus mirabilis	10^9	Negative
Klebsiella pneumonia	10^9	Negative
Staphylococcus aureus	10^9	Negative

3. DESIGN OF THE TEST
The test is a rectangular-shaped polymer basement with the reactive element hermetically sealed by a protective cover.



4. DELIVERY SET
Delivery set should comply with the requirements as per the Table 3.

Table 3.

Product name	Quantity, pcs.
Helicobacter pylori AMA RAPID UREASE TEST Pro (AMA RUT Pro)	block of 24 / 48 in blocks
Instruction for use	1

The block consists of 24 pieces of the tests, each test can be separated and functions independently. The tests in the block are separated by perforation, allowing to tear a test off and work with it.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS
For **in vitro** diagnostic use. For use by trained personnel only. After the test is done, the biopsy specimen is applicable for further histology, PCR or culture detections.

Caution: Handle biopsy specimens as potentially biohazardous material.

All biopsy specimens should be regarded as potentially contaminated and treated as if they were infectious. Please refer to the local or national regulations. Always use protective gloves when handling patient samples. Read all instructions prior to performing the test. Do not use the test beyond the expiry date. Discard the used devices to biohazardous waste according to the local and national regulations.

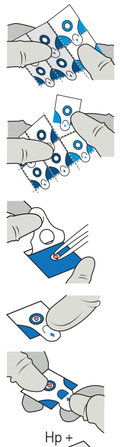
6. MATERIALS REQUIRED, BUT NOT PROVIDED
- Forceps
- Timer
- Powder-free gloves

7. LIMITATIONS
Not recommended:
- testing at an ambient temperature below 17 °C and above 35 °C;
- eating legumes a day before testing;
- drinking carbonated beverages 2-3 hours before testing.

All these factors can affect the reliability of test results, in addition, false negative results may occur if:
- the concentration of *Helicobacter pylori* in the sample taken during the biopsy is below the sensitivity threshold of the test;
- the sample does not contain *Helicobacter pylori* due to the uneven distribution of bacteria in the gastric mucosa (in 1-5 % of patients, the bacteria is present in the body/corner of the stomach, and not in the antral part, and conversely) [7];
- if the sample contains bacillary forms of *Helicobacter pylori* cells below 10 % of the total number of cells [8, 9];
- the biopsy stick or forceps contaminated before testing;
- taking antibiotics that inhibit *Helicobacter pylori* 4-6 weeks before the test;
- PPIs or H2 receptor antagonists, analgetics, antisecretory agents, anti-inflammation agents, bismuth compounds have an anti-*Helicobacter pylori* activity and decrease the load of *Helicobacter pylori* leading to false negative results, an interval of 2 weeks is required [10].

The test results must be interpreted by the physician based on the patient's clinical presentation. If there is a discrepancy with other diagnostic parameters it is recommended to make additional tests using other methods.

8. PREPARATION BEFORE THE TEST
- Put on the gloves
- Open the package (plastic bag) of the test



9. TEST PROCEDURE
EN

Bend the block along the perforation lines.

Separate one test for examination and put it on a flat surface.

Open the protective cover, but do not pull hard not to tear it off, place the biopsy specimen on the white reactive element, and not beyond.

After placing the biopsy, gently smooth the protective cover with your finger around the perimeter of the test.

Fix the cover along the cut line. Fixation is necessary to preserve the reaction products in the express test cell.

Check the result from the back of the test after **5 minutes.**

10. EVALUATION OF TEST RESULTS
The presence of the red or magenta spot on the reactive element of the test indicates urease activity in the biopsy specimen. The greater the urease activity is the lower the detection time will be. If the reactive element remains yellow, then the urease activity in the biopsy specimen is absent. Examples of evaluating test results are shown in Table 4.

Table 4. Matching the observed colors of the reactive element to the field numbers

Colors of the reactive element					Results
1	2	3	4	5	
					Absence of urease activity HP–
					Presence of urease activity HP+
6	7	8	9	10	

11. STORAGE, STABILITY AND TRANSPORTATION TERMS
Store test:
- in the manufacturer's packaging;
- in a dark, dry place with the temperature from +4 °C to +42 °C;
- in a place protected from mechanical actions (friction, pressure, strokes);
- keep the device away from the ammonia vapor, moisture and direct sunlight.

When stored at this temperature the device is stable for 24 months. Expiration date is indicated on the label of the package of the test. Transport by any kind of transportation with the temperature from –50 °C to +60 °C, sealed. The transport period must not exceed 1 month.

12. WARRANTY
- The Manufacturer shall remedy all defects discovered in any test (the "Defective Product") that result from unsuitable materials or negligent workmanship and which prevent the mechanical functioning or intended use of the Product including, but not limited to, the functions specified in the Manufacturer's specifications for the Product.
- Any warranty will, however, be deemed as void if fault is found to have been caused by maltreatment, misuse, accidental damage, incorrect storage or use of the product for operations outside their specified limitation or outside their specifications, contrary to the instructions given in the instruction manual.
- The period of this warranty is 24 months from the date of manufacture.

13. ORDERING INFORMATION
- AMA-Med Oy, Lehmuskatu 11

TR

Helicobacter pylori
AMA HIZLI ÜREAZ TESTİ Pro
(AMA RUT Pro)

Biyopsi Örneklerindeki *Helicobacter pylori* Üreaz Aktivitesinin Tespit Edilmesine Yönelik Hızlı Test *In vitro* tanılarında kullanılmak içindir Testi aldıktan sonra 4-42 °C sıcaklıkta saklayın

KULLANIM TALİMATI

EC REP Avrupa'daki Yetkili Temsilci "CMC Medical Devices & Drugs S.L.", C/ Horacio Lengo Nº 18, C.P 29006, Malaga – İspanya

REF 0206 – 0207

IVD CE

İmalatçı "Association of Medicine and Analytics Company Limited", 17 line of Vasilievsky Island, 4-6, 199034, Saint-Petersburg, Russia

Ağustos 2022, 5. Edisyon

1. KULLANIM AMACI VE ÇALIŞMA PRENSİBİ

Testin kullanım amacı, *Helicobacter pylori* bakterilerinin gastroskopi prosedürü sırasında yetişkinlerden veya çocuklardan alınan biyopsi örneklerindeki üreaz aktivitesinin varlığının belirlenmesi yoluyla hızlıca tespit edilmesidir. *Helicobacter pylori* bakterileri, vücuttaki üreyi amonyak moleküllerine ayıran üreaz enzimini üretir. Enzimatik aktivitenin tespitinde aşağıdaki biyokimyasal reaksiyon baz alınır [1]:

üreaz

$$(NH_2)_2CO + H_2O \rightarrow 2NH_3\uparrow + CO_2\uparrow$$

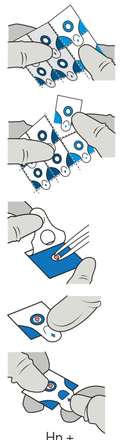
AMA RUT Pro'nun çalışma prensibi, biyopsi örneğinin testteki reaktif bölüme yerleştirilmesi sonrasında indikatörde meydana gelen renk değişimine dayalıdır. Biyopsi örneğinde üreaz aktivitesi mevcutsa, testin arka tarafında kırmızı veya magenta renkli bir nokta belirir. Hassasiyet eşiği 2.6×10⁴ CFU *Helicobacter pylori*'dir. Biyomateryal test örnekleri şunlar olabilir:

- Midenin herhangi bir kısmından alınan biyopsi örnekleri;
- Duodenal kapakçıktan [2, 3, 4] alınan biyopsi örnekleri.

Bir biyopsi örneğinin boyutu, herhangi bir ebatta 2 mm'den az olmamalıdır.

2. TANI ÖZELLİKLERİ

Klinik performans değerlendirilirken, AMA RUT Pro testinden elde edilen sonuçlar, her bir hasta için 2 biyopsi örneği olmak üzere toplam 355 hastadan alınan biyopsi örneklerinin histolojik ve/veya PCR analizi sonuçlarına göre karşılaştırılır. Her iki durumda da biyopsi örneği ilk olarak AMA RUT Pro testine yerleştirilir. Örnekler yerleştirildikten 5 dakika sonra testteki indikatif etki gözlemlenir, ardından biyopsi örnekleri histolojik ve/veya PCR analize gönderilir. Hassasiyet değeri, AMA RUT Pro ile elde edilen pozitif sonuç miktarının referans yöntemlerle teşhis edilen toplam HP-pozitif hasta sayısına olan oranı ile belirlenmiştir. Benzer şekilde, özgüllük değeri de AMA RUT Pro ile elde edilen negatif sonuçların toplam HP-negatif hasta sayısına olan oranı ile belirlenmiştir. Bu bağlamda, AMA RUT Pro'nun klinik performansı şu şekildedir: hassasiyet %99, özgüllük %99, doğruluk %99, negatif prediktif değeri %98, pozitif prediktif değeri %100'dür (Tablo 1) [5].



9. TEST PROSEDÜRÜ

TR

Bloğu delikli çizgileri takip ederek katlayın.

Uygulama için bir testi bloktan ayırın ve düz bir yüzeye koyun.

Yırtmamaya dikkat ederek yavaşça koruyucu kapağı açın, biyopsi örneğini kenarlara taşırmadan beyaz reaktif bileşenin üzerine yerleştirin.

Biyopsi örneğini yerleştirdikten sonra koruyucu kapağı testin çevresi boyunca parmağınızla yavaşça düzeltin.

Kapağı kesme çizgisi boyunca sabitleyin. Hızlı test hücresindeki reaksiyon ürünlerini korumak için sabitleme işlemi gereklidir.

5 dakika sonra testin arkasındaki sonucu kontrol edin.

Tablo 1. Tanı özellikleri

Tanı özelliği		Gerçek pozitiflik		Toplam
		+	–	
AMA RUT	+	130	3	133
	–	1	221	222
Toplam		131	224	355
Hassasiyet, %		%99		
Özgüllük, %		%99		
Doğruluk, %		%99		
NPD, %		%98		
PPD, %		%100		

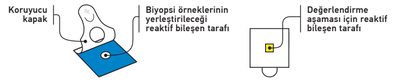
Ek olarak, test sonuçlarındaki hedef dışı üreaz-pozitif bakterilere yönelik karşı hassasiyet de araştırılmıştır. Çalışma; *Proteus mirabilis, Klebsiella pneumonia Staphylococcus aureus* (konsantrasyon 10^9 CFU/ml) kültürleri ve *Helicobacter pylori*'nin (10^6 CFU/ml) kontrol kültürü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonucu, 5 dakika geçtikten sonra hedef dışı bakteriler üzerinde negatif reaksiyon yaşandığını ve kontrol kültürünün düşük pozitif olduğunu ortaya koymuştur [6].

Tablo 2. Üreaz-pozitif bakterilerin test sonuçları üzerindeki etkisi

Kontrol	Ortalama mikro organizma sayısı	Sonuç
Helicobacter pylori	10^6	Pozitif
Proteus mirabilis	10^9	Negatif
Klebsiella pneumonia	10^9	Negatif
Staphylococcus aureus	10^9	Negatif

3. TEST TASARIMI

Test, koruyucu bir kapak ile hava geçirmez şekilde kapatılan reaktif bileşene sahip dikdörtgen şeklinde polimer bir tabandan oluşur.



4. SET İÇERİĞİ

Set içeriği Tablo 3'te belirtilen gereksinimleri karşılamalıdır.

Tablo 3.

Ürün adı	Miktar, adet.
Helicobacter pylori AMA HIZLI ÜREAZ TESTİ Pro (AMA RUT Pro)	Her birinde 48 test olmak üzere 24 test bloğu
Kullanım talimatı	1

Bloklar 24 adet testten oluşur. Testler birbirinden ayrılabilir ve diğerlerinden bağımsız olarak işlev görür. Testlerin aralarında bulunan delikli çizgiler, testleri birbirlerinden ayırıp kullanabilmeyi sağlar.

5. UYARILAR VE ÖNLEMLER

İn vitro tanılarında kullanılmak içindir. Yalnızca eğitimli personel tarafından kullanılabilir. Test yapıldıktan sonra biyopsi örneğine diğer histoloji, PCR veya kültür saptamaları uygulanabilir.

Dikkat: Biyopsi örnekleri potansiyel tıbbi atık niteliğindedir.

Tüm biyopsi örnekleri, bulaşıcı oldukları varsayılarak kontamine edilmeli ve bu şekilde değerlendirilmelidir. Lütfen yerel veye uluslararası yönetmelikleri inceleyin. Hasta örnekleriyle çalışırken daima koruyucu eldiven giyin. Testi uygulamadan önce tüm talimatları okuyun. Son kullanma tarihi geçen testleri kullanmayın. Kullanılan cihazları yerel ve uluslararası yönetmeliklere göre tıbbi atık olarak atın.

6. GEREKLİ OLAN ANCAK SET İLE SAĞLANMAYAN MATERYALLER

- Forsepler
- Kronometre
- Pudrasız eldivenler

7. SINIRLAMALAR

Aşağıdakiler önerilmemektedir:

- testi 17°C'nin altındaki veya 35°C'nin üzerindeki ortam sıcaklıklarında yapmak;
- testten bir gün önce baklağlı tüketmek;
- testten 2-3 saat önce gazlı içecekler içmek.

Tüm bu faktörler test sonuçlarının güvenilirliğini etkileyebilir. Ayrıca, aşağıdaki durumlarda yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir:

- biyopsi sırasında alınan örnekteki *Helicobacter pylori* konsantrasyonu testin duyarlılık eşiğinin altındaysa;
- mide mukozasındaki bakterilerin düzensiz dağılması nedeniyle örnekte *Helicobacter pylori* bakterisi bulunmuyorsa (hastaların %1 ila %5'inde bakteriler antral kısımda değil, midenin içerisinde/kenarlarında mevcuttur ya da tam tersidir) [7];
- *Helicobacter pylori* hücrelerinin basil formları örnekteki toplam hücre sayısının %10'undan daha azsa [8, 9];
- biyopsi çubuğu veya forseps test yapılmadan önce kontamine olduysa;
- testten 4-6 hafta önce *Helicobacter pylori* bakterilerini engelleyen antibiyotikler kullanıldıysa;
- PPI'lar veya H2 reseptör antagonistleri, analjetikler, salgı önleyici ajanlar, anti-inflamasyon ajanları ve bizmut bileşikler *Helicobacter pylori* aktivitesini önleyici etkiye sahipse ve *Helicobacter pylori* miktarını azaltarak yanlış sonuçlara yol açıyorsa 2 haftalık bir ara gerekir [10];

Test sonuçları, bir doktor tarafından hastanın klinik tablosuna göre yorumlanmalıdır. Diğer teşhis parametreleriyle bir tutarsızlık söz konusuysa, farklı yöntemler kullanılarak ek testlerin yapılması önerilir.

8. TEST ÖNCESİ HAZIRLIK

- Eldivenleri giyin
- Testin ambalajını (plastik poşet) açın

10. TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Testteki reaktif bileşen üzerinde kırmızı veya mor bir nokta görünüyorsa, biyopsi örneğinde üreaz aktivitesi mevcuttur. Üreaz aktivitesi ne kadar fazlaysa rengin ortaya çıkması da o kadar hızlıdır. Reaktif bileşen sarı renkte kaldıysa biyopsi örneğinde üreaz aktivitesi yoktur. Test sonuçlarının değerlendirilmesine ilişkin örnekler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Reaktif bileşeni gözlemlenen renklerin sayı alanlarıyla eşleştirme

Reaktif bileşen renkleri	Sonuçlar
1 2 3 4 5	HP– üreaz aktivitesi yok
6 7 8 9 10	HP+ üreaz aktivitesi var

11. SAKLAMA, STABİLİTE VE TAŞIMA ŞARTLARI

Testi:

- üreticinin ambalajında;
- +4° C ile +42° C sıcaklıklarında karanlık ve kuru bir alanda;
- mekanik hareketlerin (sürtünme, basınç, çarpma) bulunmadığı bir yerde saklayın ve;
- cihazı amonyak buharından, nemden ve doğrudan güneş ışığından uzak tutun.

Uygun sıcaklıklarda saklandığında test 24 ay boyunca stabildir. Son kullanma tarihi testin ambalajında bulunan etikette belirtilmiştir.

–50° C ile +60° C arasındaki sıcaklıklarda kapalı olarak tüm taşıma yöntemlerini kullanabilirsiniz. Taşıma süresi 1 ayı geçmemelidir.

12. GARANTİ

- Üretici, testlerde uygun olmayan malzemelerin kullanımından veya işçiliğin eksikliğinden kaynaklanan ve Üreticinin Ürün özelliklerinde belirttiği özellikler dahil, ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere mekanik işleyişe veya amaçlanan kullanıma engel oluşturan her türlü ayıbı ("Ayıplı Ürün") giderecektir.
- Bununla beraber, kötü ve yanlış kullanımdan, ürüne yanlışlıkla hasar vermekten, ürünün yanlış saklanmasından veya ürünün kullanım kılavuzunda verilen talimatlarda aykırı olarak belirtilen sınırlamaların veya spesifikasyonlarının dışındaki işlemler için kullanılması garanti kapsamında değildir.
- Bu garantinin geçerlilik süresi üretim tarihinden itibaren 24 aydır.

13. SİPARİŞ BİLGİSİ

- AMA-Med Oy, Lehmuskatu 11, 50120, Mikkeli, Finland, tel: +358 45 164 44 04, e-mail: pro@amarut.com
- Üretici: Association of Medicine and Analytics Company Limited, 17 line of Vasilievsky, 4-6, 199034, Saint-Petersburg, Russia, tel: (007) 812 321-7501, e-posta: ama@sp.ru; web sitesi: www.amamed.eu

14. REFERANSLAR

1. Mobley H.L.T., Mendz G.L., Hazell S.L., editors. Helicobacter pylori: Physiology and Genetics. Washington (DC). ASM Press. 2001.

2. Ji-Hyun Seo, Ji-Sook Park, Kwang-Ho Rhee, and Hee-Shang Youn. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in Children and Adolescents in Korea. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2018 Oct; 21(4): 219–233.

3. Lash J.G., Genta R.M. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of Helicobacter gastritis and intestinal metaplasia in 400 738 sets of gastric biopsies.Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2013. Aug; 38(4): 424-431.

4. Mollenkopf C, Steininger H, Weineck G, Meyer M. Gastritis: immunohistochemical detection of specific and nonspecific immune response to Helicobacter pylori. Z Gastroenterol. 1990 Jul; 28(7): 327-34.

5. Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Aid and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency", Clinical Product Evaluation Protocol, Russia, 2019.

6. Saint-Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia. Study Protocol No. 6/2, 2017.

7. Lash J.G., Genta R.M. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of Helicobacter gastritis and intestinal metaplasia in 400 738 sets of gastric biopsies. Alimentary Pharmacology & Therapeutics: 2013 Aug; 38(4): 424-431.

8. Bode G., Mauch F., Malfertheiner P. The coccoid forms of Helicobacter pylori – criteria for their viability. Epydemiol. Infect. 1993. 111: 483-490.

9. Cellini L., Allocati N., Angellutti D., et al. Coccoid Helicobacter pylori not culturable in vitro revers in mice. Microbiol.Immunol. 1994. 38: 834-850.

10. Takahiro Uotani, David Y. Graham. Diagnosis of Helicobacter pylori using the rapid urease test. Ann Transl Med. 2015. Jan; 3(1): 9.

ETIKETLERDE KULLANILAN SEMBOLLERIN AÇIKLAMASI

	İmalatçı		N testleri için yeterli içerik
EC REP	Avrupa'daki Yetkili Temsilci		Tekrar kullanılamaz
	Açıldıktan sonraki kullanım süresi		Kullanmak için talimatları inceleyin
LOT	Parti kodu	IVD	In vitro tıbbi tanı cihazı
	Üretim tarihi		Sıcaklık sınırı
CE	CE işareti	REF	Katalog numarası

PL

Helicobacter pylori
BŁYSKAWICZNY TEST UREAZOWY
AMA RUT Pro

Błyskawiczny test ureazowy do wykrywania aktywności ureazy w wycinku pobranym podczas gastroskopii. Klasyfikacja: IVD. Przechowywać w temperaturze: 4-42 °C.

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

EC REP Autoryzowany Przedstawiciel w Europie "CMC Medical Devices & Drugs S.L.", C/ Horacio Lengo Nº 18, CP 29006, Malaga – Hiszpania

REF 0206 – 0207

IVD CE

Producent "Association of Medicine and Analytics Company Limited", 17 line of Vasilievsky Island, 4-6, 199034, Saint-Petersburg, Russia

WYDANIE 05, Sierpień, 2022

1. CEL I ZASTOSOWANIE

Celem jest szybkie wykrycie obecności *Helicobacter pylori* poprzez stwierdzenie aktywności ureazy w wycinku pobranym podczas gastroskopii. *Helicobacter pylori* wytwarza ureazę (enzym), który rozkłada mocznik do amoniaku. Wykrywanie aktywności enzymatycznej opiera się na następującej reakcji biochemicznej [1]:

ureaza

$$(NH_2)_2CO + H_2O \rightarrow 2NH_3\uparrow + CO_2\uparrow$$

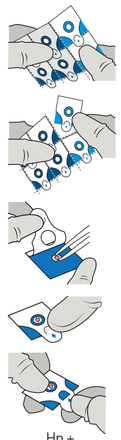
Działanie testów AMA RUT Pro bazuje na zmianie zabarwienia wskaźnika po umieszczeniu wycinka w okienku testowym. W przypadku wystąpienia aktywności ureazy w wycinku, na odwrocie testu (w okienku wyniku) pojawią się odbarwienia w kolorze czerwonym lub różowym (możliwe są różne odcienie tych kolorów). Próg czułości wynosi 2.6×10⁴ CFU *Helicobacter pylori*. Do testów można wykorzystać następujące próbki:

- Wycinek pobrany z dowolnej części żołądka;
- Wycinek pobrany z dwunastnicy [2, 3, 4].

Wielkość wycinka nie powinna być mniejsza niż 2 mm w jakimkolwiek wymiarze.

2. CHARAKTERYSTYKA DIAGNOSTYKI

W celu oceny skuteczności w zastosowaniu klinicznym zestawiono wyniki AMA RUT Pro z wynikami analizy histopatologicznej i/lub PCR biopsji u 355 pacjentów (2 próbki dla każdego pacjenta). We wszystkich przypadkach najpierw umieszczano jedną próbkę pobraną podczas biopsji na teście AMA RUT Pro. Zmiany kolorystyczne obserwowano po 5 minutach, a następnie wycinki przesyłano do analizy histopatologicznej i/lub PCR. Czułość zdefiniowano jako stosunek ilości pozytywnych wyników AMA RUT Pro do całkowitej liczby pacjentów HP-dodatnich, u których dokonano rozpoznania metodami referencyjnymi. Analogicznie specyficzność zdefiniowano jako stosunek wyników negatywnych według AMA RUT Pro do całkowitej liczby pacjentów HP-ujemnych. Pod tym względem wyniki kliniczne AMA RUT Pro są następujące: czułość 99 %, swoistość 99 %, dokładność 99 %, ujemna wartość predykcyjna (NPV) 98 %, dodatnia wartość predykcyjna (PPV) 100 % (Tabela 1) [5].



9. PROCEDURA

PL

Zegnij testy wzdłuż perforacji.

W celu przeprowadzenia badania oddziel pojedynczy test i połóż go na płaskiej powierzchni (zaleca się oddzielenie całego szeregu, a następnie oddzielenie pojedynczego testu).

Delikatnie odsłoń warstwę ochronną tak by jej nie urwać. Umieść wycinek w okienku testowym (tak aby nie wystawał poza białe pole).

Zamknij osłonkę dociskając ją przy krawędziach.

Zablokuj zaczep (półokrągłe nacięcie). Zablokowanie jest niezbędne do błyskawicznego zajścia reakcji.

Po 5 minutach sprawdź wynik w okienku wyniku na spodzie testu.

Tabela 1. Charakterystyka diagnostyki

Charakterystyka diagnostyki		Prawdziwie dodatnie		Suma
		+	–	
AMA RUT	+	130	3	133
	–	1	221	222
Łącznie		131	224	355
czułość, %		99 %		
swoistość, %		99 %		
dokładność, %		99 %		
NPV, %		98 %		
PPV, %		100 %		

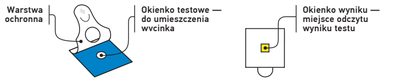
Ponadto zbadano wrażliwość krzyżową w wynikach testów na bakterie nie będące docelowymi ureazo-dodatnimi. Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem kultur *Staphylococcus aureus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumonia* (stężenie 10^9 CFU/ml) oraz kultury kontrolnej *Helicobacter pylori* (10^6 CFU/ml). Wynik badania wykazał negatywną reakcję na bakterie inne niż docelowe i słabo pozytywną reakcję na kulturę kontrolną po 5 minutach [6].

Tabela 2. Wpływ bakterii ureazowo-dodatnich na wynik testów

Szczep	Przybliżona liczba mikroorganizmów	Wynik
Helicobacter pylori	10^6	Pozytywny
Proteus mirabilis	10^9	Negatywny
Klebsiella pneumonia	10^9	Negatywny
Staphylococcus aureus	10^9	Negatywny

3. WYGLĄD TESTU

Test składa się z prostokątnej polimerowej podstawy, na której umieszczono zabezpieczony hermetyczną osłoną element reaktywny.



4. ZESTAW

Dostarczony zestaw powinien spełniać wymogi opisane w Tabeli 3.

Tabela 3.

Nazwa produktu	Ilość
Błyskawiczny test ureazowy AMA RUT Pro	24 testy w secie / 48 testów w setach
Instrukcja obsługi	1

Set składa się z 24 pojedynczych testów, które można rozdzielać i używać niezależnie od siebie. Aby ułatwić dzielenie setu, testy oddzielono od siebie perforacją.

5. OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Przeznaczone do diagnostyki **in vitro**. Do użytku tylko przez przeszkolony personel. Po wykonaniu badania, wycinek nadaje się do poddania innym badaniom (np. histopatologicznym albo PCR) lub postużyć w wykrywaniu innych kultur.

UWAGA: Wycinek należy traktować jak materiał stanowiący potencjalne zagrożenie biologiczne.

Wszystkie wycinki należy uznać jako potencjalnie skażone i traktować jako zakaźne (traktować zgodnie z lokalnymi lub krajowymi przepisami). Należy zawsze używać rękawic ochronnych. Nie wolno używać po upłynięciu daty ważności. Wykorzystane segmenty należy utylizować jako odpady niebezpieczne zgodnie z lokalnymi lub krajowymi przepisami.

6. MATERIAŁY POTRZEBNE, NIEZNAJDUJĄCE SIĘ W ZESTAWIE

- Kleszczyki
- Minutnik
- Rękawiczki ochronne bezpudrowe

7. OGRANICZENIA

Nie zaleca się:

- przeprowadzać testów w temperaturze poniżej 17 °C oraz powyżej 35 °C;
- spożywać roślin strączkowych w dzień przed badaniem;
- pić napojów gazowanych na 2-3 godziny przed badaniem.

Wszystkie te czynniki mogą wpływać na wiarygodność wyników testu, ponadto mogą wystąpić fałszywie ujemne wyniki, jeżeli:

- stężenie *Helicobacter pylori* w próbce pobranej podczas biopsji jest poniżej progu czułości testu;
- próbka nie zawiera *Helicobacter pylori* ze względu na nierównomierne rozmieszczenie bakterii w błonie śluzowej żołądka (u 1-5 % pacjentów bakteria jest obecna w trzonie żołądka, a nie w części antralnej, lub odwrotnie) [7];
- próbka zawiera bakteryjne formy komórek *Helicobacter pylori* poniżej 10 % ogólnej liczby komórek [8, 9];
- patyczek do biopsji lub kleszczyki zostały zanieczyszczone przed badaniem;
- przyjmowano antybiotyk przeciw *Helicobacter pylori* na 4-6 tygodni przed badaniem;
- pacjent przyjmował leki hamujące wytwarzanie kwasu (blokery PPI lub H2), leki przeciw-wydzielnicze, antyzapalne, przeciwbólowe i narkotyczne na 14 dni przed badaniem [10].

Wyniki testu muszą zostać zinterpretowane przez lekarza na podstawie całkowitego obrazu klinicznego pacjenta. W przypadku rozbieżności bądź wątpliwości zaleca się wykonanie dodatkowych badań innymi metodami.

8. PRZYGOTOWANIA DO TESTU

- Załóż rękawiczki
- Przygotuj pojedynczy test

10. INTERPRETACJA WYNIKU

Zmiana koloru w okienku wyniku z żółtego na czerwony lub różowy (możliwe są różne odcienie tych kolorów) wskazuje na aktywność ureazy w wycinku, który został poddany badaniu. Im wyższa aktywność ureazy, tym krótszy czas jej wykrycia. Jeżeli aktywny element pozostanie żółty, oznacza to że aktywność ureazy w wycinku nie została stwierdzona. Przykłady reakcji kolorystycznej w okienku wyniku znajduje się w Tabeli 4.

Tabela 4. Odczytywanie wyniku

Koloru warstwy aktywnej po kontakcie z próbką	Wynik
1 2 3 4 5	Brak aktywności ureazy HP– (wynik negatywny)
6 7 8 9 10	Widoczna aktywności ureazy HP+ (wynik pozytywny)

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA I TRANSPORTU

Testy należy przechowywać w:

- Oryginalnym opakowaniu;
- W ciemnym, suchym miejscu, w temperaturze od +4 °C do +42 °C;
- miejscu osłoniętym od działań mechanicznych (tarcie, ciśnienie itp.);
- z dala od oparów amoniaku, wilgoci i promieni słońca.

Tak przechowywane testy są stabilne przez okres 24 miesięcy od daty ich produkcji. Data ważności znajduje się na opakowaniu zbiorczym. Transport możliwy jest każdym środkiem transportu w temperaturze od –50 °C do +60 °C w szczelnie zamkniętym oryginalnym opakowaniu (Czas transportu nie może być dłuższy niż 1 miesiąc).

12. GWARANCJA

- Producent naprawi wszelkie wady stwierdzone w testach ("Produkt wadliwy") powstałe w wyniku użycia nieodpowiednich materiałów lub nienależytego wykonania, które uniemożliwiają działanie lub odpowiednie użycie produktu.
- Wszelkie gwarancje zostaną uznane za nieważne, jeżeli stwierdzone zostanie uszkodzenie powstałe w wyniku nieprawidłowego traktowania, niewłaściwego użycia, przypadkowego uszkodzenia, wadliwego magazynowania lub użytkowania produktu niezgodnie z instrukcją obsługi.
- Wszelkie gwarancje tracą ważność wraz z datą ważności testów.

13. ZAMÓWIENIA:

- Wyłączny dystrybutor w Polsce: FOREL MEDICAL, Szczera 13, 02-482 Warszawa info@forelmedical.pl tel.: +48 22 631 2924, www.forel.pl
- Producent: Association of Medicine and Analytics Company Limited, 17 line of Vasilievsky Island, 4-6, 199034, Saint-Petersburg, Russia, tel: (007) 812 321-7501, e-mail: ama@sp.ru; www.amamed.eu

14. REFERENCJE

1. Mobley H.L.T., Mendz G.L., Hazell S.L., editors. Helicobacter pylori: Physiology and Genetics. Washington (DC). ASM Press. 2001.

2. Ji-Hyun Seo, Ji-Sook Park, Kwang-Ho Rhee, and Hee-Shang Youn. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in Children and Adolescents in Korea. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2018 Oct; 21(4): 219–233.

3. Lash J.G., Genta R.M. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of Helicobacter gastritis and intestinal metaplasia in 400 738 sets of gastric biopsies. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2013. Aug; 38(4): 424-431.

4. Mollenkopf C, Steininger H, Weineck G, Meyer M. Gastritis: immunohistochemical detection of specific and nonspecific immune response to Helicobacter pylori. Z Gastroenterol. 1990 Jul; 28(7): 327-34.

5. Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Aid and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency", Clinical Product Evaluation Protocol, Russia, 2019.

6. Saint-Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia. Study Protocol No. 6/2, 2017.

7. Lash J.G., Genta R.M. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of Helicobacter gastritis and intestinal metaplasia in 400 738 sets of gastric biopsies. Alimentary Pharmacology & Therapeutics: 2013 Aug; 38(4): 424-431.

8. Bode G., Mauch F., Malfertheiner P. The coccoid forms of Helicobacter pylori – criteria for their viability. Epydemiol. Infect. 1993. 111: 483-490.

9. Cellini L., Allocati N., Angellutti D., et al. Coccoid Helicobacter pylori not culturable in vitro revers in mice. Microbiol.Immunol. 1994. 38: 834-850.

10. Takahiro Uotani, David Y. Graham. Diagnosis of Helicobacter pylori using the rapid urease test. Ann Transl Med. 2015. Jan; 3(1): 9.

OBJAŚNIENIE SYMBOLI NA ETYKIECIE

	Producent		Ilość sztuk w opakowaniu zbiorczym
EC REP	Autoryzowany Przedstawiciel W Europie		Nie używaj ponownie
	Data ważności		Przeczytaj instrukcję
LOT	Numer partii	IVD	Wyrób medyczny do diagnostyki in-vitro
	Data produkcji		Limity temperatury
CE	Oznaczenie CE	REF	Numer referencyjny

FR

Helicobacter pylori
TEST RAPIDE À L'URÉASE AMA RUT Pro
(AMA RUT Pro)

Test Rapide À L'uréase Pour La Détection De La Bactérie *Helicobacter pylori* Dans L'échantillon De Biopsie. Pour un diagnostic *in vitro*. Conserver à 4–42 °C.

MANUEL D'UTILISATION

EC REP Représentant Autorisé dans la Communauté Européenne "CMC Medical Devices & Drugs S.L.", C/ Horacio Lengo Nº 18, CP 29006, Malaga – Espagne

REF 0206 – 0207

IVD CE

Fabricant : "Association of Medicine and Analytics Company Limited", ligne 17 de Vasilievskij Ostrov, 4-6, 199034, St-Pétersbourg, Russie

ÉDITION 07, Août, 2022

1. UTILISATION PRÉVUE ET PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT

Le test est prévu pour la détection rapide et spécifique de *Helicobacter pylori* en détectant la présence de l'activité de l'uréase dans un échantillon de biopsie prélevé chez des patients adultes ou enfants pendant la gastroscopie. *Helicobacter pylori* produit l'enzyme uréase, qui décompose l'urée en ammoniac. La détection de l'activité enzymatique se base sur la réaction biochimique suivante [1] :

uréase

$$(NH_2)_2CO + H_2O \rightarrow 2NH_3\uparrow + CO_2\uparrow$$

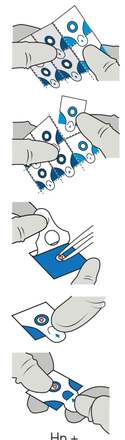
Le principe de fonctionnement de l'AMA RUT Pro se base sur le changement de couleur de l'indicateur une fois l'échantillon de biopsie est placé sur l'élément réactif du test. En cas d'activité de l'uréase dans l'échantillon de biopsie, un point rouge ou magenta apparaît au dos du test. Le seuil de sensibilité est de 2.6×10⁴ UFC *Helicobacter pylori*. Le spécimen testé pourrait être :

- Un échantillon de biopsie pris au niveau de n'importe quelle partie de l'estomac ;
- Un échantillon de biopsie prélevé sur la capsule duodénale [2, 3, 4].

La taille d'un spécimen de biopsie ne doit pas être inférieure à 2 mm.

2. CARACTÉRISTIQUES DIAGNOSTIQUES

Pour l'évaluation des performances cliniques, nous avons comparé des résultats de l'AMA RUT Pro avec les résultats de l'analyse histologique et/ou PCR des biopsies de 355 patients (2 biopsies pour chaque patient). Dans tous les cas, un échantillon de biopsie a d'abord été placé sur l'AMA RUT Pro. Un effet indicateur a été observé après 5 minutes, puis les échantillons de biopsie ont été envoyés pour une analyse histologique et/ou PCR. La sensibilité a été définie comme le rapport entre le nombre de résultats positifs de l'AMA RUT Pro et le nombre total des patients HP-positifs diagnostiqués avec les méthodes de référence. De même, la spécificité a été définie comme le rapport entre les résultats négatifs de l'AMA RUT Pro et le nombre total de patients HP négatifs. À cet égard, les performances cliniques de l'AMA RUT Pro sont les suivantes : sensibilité de 99 %, spécificité de 99 %, précision de 99 %, valeur prédictive négative de 98 %, valeur prédictive positive de 100 % (Tableau 1) [5].



9. LA PROCÉDURE

FR

Pliez le bloc le long des lignes de perforation.

Séparez un test pour l'analyse et posez-le sur une surface plane.

Ouvrir la couverture de protection, mais ne tirez pas fort pour ne pas l'arracher, placez l'échantillon de biopsie sur l'élément réactif blanc et non au-delà.

Après avoir placé la biopsie, lissez doucement la couverture protectrice avec votre doigt autour du périmètre du test.

Placez le couvercle le long de la ligne de coupe. La fixation est nécessaire pour préserver les produits de la réaction dans la cellule de test.

Vérifiez le résultat au dos du test **5 minutes** après.

Tableau 1. Caractéristiques du diagnostique

Caractéristiques diagnostiques		Vrai positif		Total
		+	–	
AMA RUT	+	130	3	133
	–	1	221	222
Total		131	224	355
Se, %		99 %		
Sp, %		99 %		
Précision, %		99 %		
VPN, %		98 %		
VPP, %		100 %		

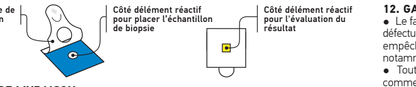
En outre, nous avons étudié la sensibilité croisée des résultats des tests à différentes espèces bacteriennes positives à l'uréase. En effet, l'étude a été réalisée en utilisant des cultures de *Staphylococcus aureus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumonia* (concentration 10^9 UFC/ml) et la culture témoin de *Helicobacter pylori* (10^6 UFC/ml). Le résultat de l'étude a démontré une réaction négative causée par les bactéries non ciblées et une réaction positive faible sur la culture témoin 5 minutes après [6].

Tableau 2. Influence des bactéries uréase-positives sur les résultats du test

Contrôle	Nombre approximatif des micro-organismes	Résultat
Helicobacter pylori	10^6	Positif
Proteus mirabilis	10^9	Négatif
Klebsiella pneumonia	10^9	Négatif
Staphylococcus aureus	10^9	Négatif

3. DESIGN DU TEST

Le test est de forme rectangulaire avec l'élément réactif hermétiquement scellé par un couvercle de protection.



4. KIT DE LIVRAISON

Le kit de livraison doit être conforme aux exigences du Tableau 3.

Tableau 3.

Nom du produit	Quantité, pièces
Helicobacter pylori AMA RAPID UREASE TEST Pro (AMA RUT Pro)	48 en plaquette / plaquette de 24
Mode d'emploi	1

La plaquette se compose de 24 tests, chaque test est séparable et fonctionne indépendamment. Les tests de la plaquette sont séparés par des perforations, ce qui permet d'arracher un test et de le manipuler seul.

5. AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

Prévu pour une utilisation de diagnostique *in vitro* uniquement par du personnel qualifié. Une fois que le test est réalisé, l'échantillon de biopsie peut être utilisé pour d'autres analyses histologiques, les détections PCR ou cultures.

Important : Manipuler les échantillons de biopsie comme matériau potentiellement dangereux pour la santé.

Tous les échantillons de biopsie doivent être considérés comme potentiellement contaminés et traités comme s'ils étaient infectieux. Veuillez-vous référer aux réglementations locales ou nationales. Toujours utiliser des gants de protection lors de la manipulation des échantillons de patients. Lisez toutes les instructions avant d'effectuer le test. N'utilisez pas le test au-delà de la date d'expiration. Jeter les essais usés comme des déchets bio-dangereux conformément aux réglementations locales et nationales.

6. MATÉRIAUX NÉCESSAIRES, MAIS NON FOURNIS

- Pinces
- Minuteur
- Gants sans poudre

7. LIMITES

Il n'est pas recomm