

Helicobacter pylori

PRUEBA RÁPIDA DE UREASE Expert AMA (AMA RAPID UREASE TEST Expert) (AMA RUT Expert)

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

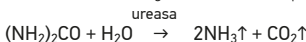
INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

EC REP REF 0205
 Representante autorizado en Europa "Emergo Europe", Princessestracht 20, La Haya, Países Bajos, 2514 AP
IVD CE
 Fabricante "Association of Medicine and Analytics Company Limited", 17 línea de la isla Vasilievsky, 4-6, San Petersburgo, Rusia, 199034

EDICIÓN 05, Diciembre, 2020

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]:



El principio de funcionamiento de AMA RUT Expert 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 2.6x10⁴ 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. CARACTERÍSTICAS DIAGNOSTICAS

Para la evaluación del desempeño clínico, la comparación de los resultados de AMA RUT Expert se realizó con los resultados del análisis histológico y / o PCR de biopsias de 200 pacientes (2 biopsias por cada paciente). En todos los casos, se colocó primero una muestra de biopsia en el AMA RUT Expert. Se observó el efecto indicativo después de 14 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 Expert 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 Expert con respecto a la cantidad total de pacientes negativos a HP. En ese sentido, el rendimiento clínico del AMA RUT Expert es el siguiente: la sensibilidad es del 98 %, la especificidad es del 100 %, 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	+	103	0	103
	-	2	95	97
Total		105	95	200
Sensibilidad, %		98 %		
Especificidad, %		100 %		
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 10⁹ UFC/ml) y el cultivo control de *Helicobacter pylori* (10⁴ 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 14 minutos [6].

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

Control	Número aproximado de microorganismos	Resultado
<i>Helicobacter pylori</i>	10 ⁴	Positivo
<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁹	Negativo
<i>Klebsiella pneumonia</i>	10 ⁹	Negativo
<i>Staphylococcus aureus</i>	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.

	Cubierta protectora	Elemento reactivo: lado para colocar la(s) muestra(s) de biopsia	Elemento reactivo: lado para la evaluación de los resultados	Selección de biopsia* (opcional)
--	----------------------------	---	---	---

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.
<i>Helicobacter pylori</i> AMA RAPID UREASE TEST Expert (AMA RUT Expert)	50 / 48 en bloques / bloque de 16 / bloque de 8
Aguja para biopsia (opcional)	50 / 48 / 16 / 8
Instrucciones para uso	1

El bloque consta de 8 o 16 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. Sólo para ser usado por personal capacitado. Después del estudio, el material de biopsia se puede utilizar para estudios histológicos, PCR 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

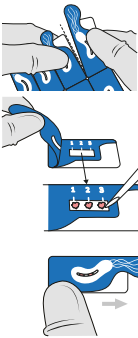
7. LIMITACIONES

- 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;
 - tomar 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 de la prueba



9. PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO

Si utiliza AMA RUT Expert en bloques, separe una prueba a lo largo de las líneas de perforación y colóquela en una superficie plana.

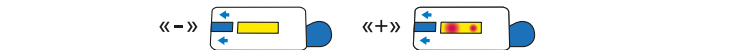
Abra la cubierta protectora, pero sin tirar con fuerza para no arrancarla.

Coloque una, dos o tres muestras de biopsia en el elemento reactivo blanco, y no más lejos.

Una vez colocada la última biopsia, vuelva a cerrar la tapa. Con el dedo, allane suavemente la tapa alrededor del perímetro de la prueba.

Si utiliza AMA RUT Expert con AMA RUT Reader inserte la prueba en la ranura del Reader y pulse el botón hasta que la pantalla muestre "RUN", consulte las instrucciones de uso de "AMA RUT Expert con AMA RUT Reader"

Si utiliza AMA RUT Expert para una evaluación visual, compruebe los resultados de la parte posterior de la prueba después de 14 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, Sammonkatu 12, Mikkelin, Finlandia, 50130, teléfono: +358 45 164 44 04, correo electrónico: expert@amarut.com
- Fabricante: Association of Medicine and Analytics Company Limited, 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 Protocol 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. *Epidemiol. 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
	Representante autorizado en la UE		No se puede reutilizar
	Utilizar hasta		Consulte las instrucciones para su empleo
	Código del lote		Producto médico para el diagnóstico in vitro
	Fecha de fabricación		Rango de temperatura
	Conformidad Europea		Número de catalogo

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

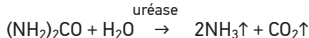
Test Rapide À L'uréase Pour La Détection De La Bactérie *Helicobacter pylori* Dans L'échantillon De Biopsie. Pour un diagnostic in vitro. Conserver à 4-42 °C.

MANUEL D'UTILISATION

EC REP REF 0205
 Représentant Autorisé dans la Communauté Européenne "Emergo Europe" Princessestracht 20, 2514 AP La Haye, Pays-Bas
IVD CE
 Fabricant "Association of Medicine and Analytics Company Limited", ligne 17 de Vasilievskij Ostrov, 4-6,
 ÉDITION 05, Décembre, 2020

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]:



Le principe de fonctionnement est basé sur le changement de couleur de l'indicateur après que le ou les échantillons de biopsie ont été placés sur l'élément réactif du test. En cas de présence de l'activité uréasique dans le(s) échantillon(s) de biopsie, un point rouge ou magenta apparaît sur l'élément réactif du test. Le seuil de sensibilité est de 2.6x10⁴ UFC *Helicobacter pylori*. L'échantillon 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].

Un, deux ou trois échantillons peuvent être testés en même temps. La taille d'un échantillon de biopsie ne doit pas être inférieure à 2 mm.

2. CARACTÉRISTIQUES DIAGNOSTIQUES

Les performances cliniques ont été évaluées au moyen de la comparaison des résultats de AMA RUT Expert avec les résultats de l'analyse histologique et/ou PCR des biopsies de 200 patients (2 biopsies pour chaque patient). À chaque fois, un échantillon de biopsie a d'abord été placé sur l'AMA RUT Expert. Une valeur indicative s'est manifestée après 14 minutes, puis les échantillons de biopsie ont été envoyés pour une analyse histologique et/ou PCR. La sensibilité est définie comme le rapport entre le nombre de résultats positifs de l'AMA RUT Expert et le nombre total de patients HP-positifs diagnostiqués avec les méthodes de référence. De la même façon, la spécificité est définie comme le rapport entre les résultats négatifs de l'AMA RUT Expert et le nombre total de patients HP négatifs. À cet égard, les performances cliniques de l'AMA RUT Expert sont les suivantes : la sensibilité est de 98 %, la spécificité est de 100 % avec une précision de 99 %, une valeur prédictive négative de 98 % et une valeur prédictive positive de 100 % (Tableau 1) [5].

Tableau 1. Caractéristiques du diagnostic

Caractéristiques diagnostiques	Vrai positif		Total
	+	-	
AMA RUT	+	103	103
	-	2	95
Total		105	95
Se, %	98 %		
Sp, %	100 %		
Précision, %	99 %		
VPN, %	98 %		
VPP, %	100 %		

En outre, on a étudié la sensibilité croisée des résultats des tests aux bactéries positives à l'uréase non cibées. L'étude a été réalisée en utilisant des cultures de *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia* (concentration 10⁹ UFC/ml) et la culture témoin de *Helicobacter pylori* (10⁴ UFC/ml). Le résultat de l'étude a démontré une réaction négative sur les bactéries non cibées et une faible réaction positive sur la culture témoin après 14 minutes [6].

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

Contrôle	Nombre approximatif des micro-organismes	Résultat
<i>Helicobacter pylori</i>	10 ⁴	Positif
<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁹	Négatif
<i>Klebsiella pneumonia</i>	10 ⁹	Négatif
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 ⁹	Négatif

3. DESIGN DU TEST

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

	Couvercle de protection		Côté d'élément réactif pour placer le(s) échantillon(s) de biopsie		Côté élémént réactif pour l'évaluation des résultats		Préleveur de biopsie* (facultatif)
--	--------------------------------	--	---	--	---	--	---

4. KIT DE LIVRAISON

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

Tableau 3.

Nom du produit	Quantité, pcs.
<i>Helicobacter pylori</i> AMA RAPID UREASE TEST Expert (AMA RUT Expert)	
Pique à biopsie (facultatif)	50 / 48 en plaquette / Plaquette de 16 / Plaquette de 8
Mode d'emploi	50 / 48 / 16 / 8

La plaquette comprend 8 ou 16 tests, chaque test peut être utilisé séparément. Dans les plaquettes, les tests sont séparés l'un de l'autre par des perforations, ce qui permet de les détacher facilement.

5. AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

Pour une utilisation de diagnostic 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. Jetez 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

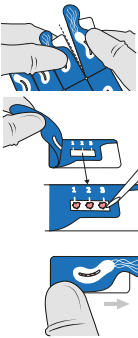
7. LIMITES

- Il n'est pas recommandé de :
 - Tester à une température ambiante inférieure à 17 °C et supérieure à 35 °C ;
 - Manger des légumes un jour avant le test ;
 - Boire des boissons gazeuses 2 à 3 heures avant le test.
- Tous ces facteurs peuvent affecter la fiabilité des résultats du test, de plus des résultats faussement négatifs peuvent survenir si :
 - La concentration de *Helicobacter pylori* dans l'échantillon prélevé lors de la biopsie est inférieure au seuil de sensibilité du test ;
 - L'échantillon ne contient pas de *Helicobacter pylori* suite à la répartition inégale des bactéries dans la muqueuse gastrique (chez 1-5 % des patients, la bactérie est présente dans le corps/coins de l'estomac, mais absente dans la partie antrale, et inversement) [7];
 - Si l'échantillon contient des formes bacillaires de cellules *Helicobacter pylori* inférieures à 10 % du nombre total de cellules [8, 9];

- L'écouvillon ou la pince de biopsie a été contaminé avant le test ;
 - Les antibiotiques inhibiteurs de *Helicobacter pylori* ont été pris 4-6 semaines avant l'examen ;
 - Les médicaments inhibiteurs d'acide (inhibiteurs de PPI ou H2), les agents antisécrétoires, les anti-inflammatoires, les analgésiques et les bismuths ont été pris 14 jours avant l'examen [10].
- Les résultats du test doivent être interprétés par le médecin en fonction du tableau clinique du patient. En cas de divergence avec d'autres paramètres de diagnostics, il est recommandé d'effectuer des tests supplémentaires en utilisant d'autres méthodes.

8. PRÉPARATION AVANT LE TEST

- Mettez les gants
- Ouvrez l'emballage du test



9. LA PROCÉDURE

Si vous utilisez AMA RUT Expert en blocs, séparez un test par les lignes de perforation et posez-le sur une surface plane.

Ouvrez le couvercle de protection, **mais ne tirez pas fort** pour ne pas l'arracher.

Placez un, deux ou trois échantillon (s) de biopsie sur l'élément réactif blanc et non au-delà.

Après avoir placé la dernière biopsie, refermez le couvercle. Lissez délicatement la couverture avec le doigt **autour du périmètre du test.**

- Si vous utilisez l'AMA RUT Expert avec le lecteur AMA RUT, insérez le

EN

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



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.

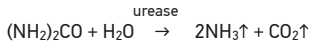
INSTRUCTION FOR USE

Authorized Representative in Europe "Emergo Europe", Prinsessegracht 20, 2514 AP The Hague, The Netherlands	Manufacturer "Association of Medicine and Analytics Company Limited", 17 line of Vasilevsky Island, 4-6, 199034, Saint-Petersburg, Russia	

EDITION 05, December, 2020

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]:



The principle of operation of AMA RUT Expert is based on the color change of the indicator after the biopsy specimen(s) placed on the reactive element of the test. In the event of urease activity in the biopsy specimen(s), 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].

One, two or three specimens of the one patient can be tested at the same time. 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 Expert results was done with the results of histological and/or PCR analysis of biopsies from 200 patients (2 biopsies for each patient). In all the cases one biopsy specimen was placed on the AMA RUT Expert first. Indicative effect was observed after 14 minutes, and then biopsies specimens were sent to histological and/or PCR analysis. Sensitivity was defined as a ratio of the amount of positive results of AMA RUT Expert 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 Expert towards the total amount of HP-negative patients. In that regard, clinical performance of the AMA RUT Expert is the following: sensitivity is 98 %, specificity is 100 %, 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	+	103	0	103
	-	2	95	97
Total		105	95	200
Se, %		98 %		
Sp, %		100 %		
Accuracy, %		99 %		
NPV, %		98 %		
PPV, %		100 %		

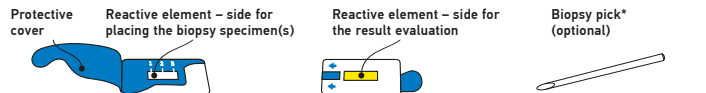
Additionally, the cross-sensitivity towards non-target urease-positive bacteria on test results was investigated. The study was conducted using cultures of *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia* (concentration 10^9 CFU/ml) and the control culture *Helicobacter pylori* (10^4 CFU/ml). The result of the study showed the negative reaction on the non-target bacteria and weak positive on the control culture after 14 minutes [6].

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

Control	Approximate number of microorganisms	Result
<i>Helicobacter pylori</i>	10^4	Positive
<i>Proteus mirabilis</i>	10^9	Negative
<i>Klebsiella pneumonia</i>	10^9	Negative
<i>Staphylococcus aureus</i>	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 satisfy the requirements in the Table 3.

Table 3.

Product name	Quantity, pcs.
<i>Helicobacter pylori</i> AMA RAPID UREASE TEST Expert (AMA RUT Expert)	50 / 48 in blocks / block of 16 / block of 8
Biopsy pick (optional)	50 / 48 / 16 / 8
Instruction for use	1

The block consists of 8 or 16 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 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, antiseptic 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. PREPARATIONS BEFORE THE TEST

- Put on the gloves
- Open the package of the test



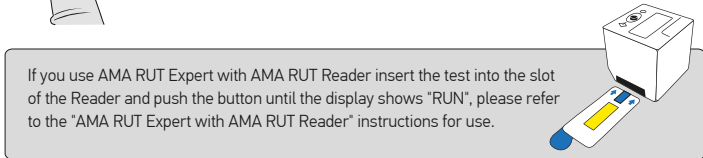
9. TEST PROCEDURE

If you use AMA RUT Expert in blocks, separate one test along the perforation lines and put it on a flat surface.

Open the protective cover, but do not pull hard not to tear it off.

Place one, two or three biopsy specimen(s) on the white reactive element, but not beyond.

After the last biopsy is placed, reseal the cover. Gently smooth the cover with your finger around the perimeter of the test.



If you use AMA RUT Expert for a visual evaluation, check the results from the back of the test after 14 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(s). 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(s) 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	
Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Absence of urease activity HP-
Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	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 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, Sammonkatu 12, 50130, Mikkeli, Finland, tel: +358 45 164 44 04, e-mail: expert@amarut.com
- Manufacturer: Association of Medicine and Analytics Company Limited, 17 line of Vasilevsky Island, 4-6, 199034, Saint-Petersburg, Russia, tel: (007) 812 321-7501, e-mail: ama@sp.ru; www.amamed.eu

14. REFERENCES

- Mobley H.L.T., Mendz G.L., Hazell S.L., editors. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington (DC). ASM Press. 2001.
- 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.
- 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.
- Mollenkopf C, Steinger 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.
- 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.
- Saint-Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia. Study Protocol No. 6/2, 2017.
- 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.
- Bode G, Mauch F, Mallertheiner P. The coccoid forms of *Helicobacter pylori* – criteria for their viability. *Epidemiol. Infect.* 1993. 111: 483-490.
- Cellini L, Allocati N, Angellitti D, et al. Coccoid *Helicobacter pylori* not culturable in vitro reverts in mice. *Microbiol Immunol*. 1994. 38: 834-850.
- Takahiro Uotani, David Y. Graham. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. *Ann Transl Med*. 2015. Jan; 3(1): 9.

EXPLANATION OF THE SYMBOLS, USED IN LABELS

	Manufacturer		Contents sufficient for n tests
	Authorized Representative in Europe		Do not reuse
	Use by		Consult Instructions for use
	Batch code		In vitro diagnostic medical device
	Date of manufacture		Temperature limitation
	European Conformity		Catalogue number

DE

Helicobacter pylori AMA SCHNELLE UREASE TEST Experte (AMA RUT Experte)



Express-Test zum Nachweis der *Helicobacter pylori* Urease Aktivität in Biopsieproben. Für die In-vitro-Diagnostik. Lagerung bei 4-42 °C nach Erhalt

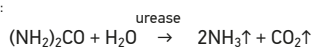
BEDIENUNGSANLEITUNG

Bevollmächtigter Vertreter in Europa "Emergo Europe", Prinsessegracht 20, 2514 AP Den Haag, Niederlande	Hersteller "Association of Medicine and Analytics Company Limited", 17 Linie von Wasiliewskij Insel, 4-6, 199034, Sankt-Petersburg, Rußland	

AUSGABE 05, Dezember, 2020

1. VERWENDUNGSZWECK UND FUNKTIONSPRINZIP

Zur Beabsichtigten Verwendung ist ein spezifischer schneller *Helicobacter pylori*-Nachweis durch Nachweis der Urease-Aktivität in einer Biopsieprobe, die entweder Erwachsenen oder Kindern während des Gastroskopieverfahrens entnommen wurde. *Helicobacter pylori* produziert das Enzym Urease, das Harnstoff zu Ammoniak abbaut. Der Nachweis der enzymatischen Aktivität basiert auf der folgenden biochemischen Reaktion [1]:



Das Funktionsprinzip von AMA RUT Expert basiert auf der Farbänderung des Indikators nachdem die Biopsieprobe(n), die auf das reaktive Element des Tests gelegt wurden. Im Falle einer Urease-Aktivität in der(den) Biopsieprobe(n) erscheint ein roter oder magentafarbener Fleck auf der Rückseite des Tests. Die Empfindlichkeitsschwelle beträgt $2,6 \times 10^4$ KBE *Helicobacter pylori*. Als Biomaterial für den Test können verwendet werden:

- Biopsat, welches aus jedem Teil des Magens des Patienten stammen kann;
- Das aus dem ersten Teil des Zwölffingerdarms (Pars superior) entnommene Biopsat [2, 3, 4].

Es ist möglich gleichzeitig ein, zwei oder drei Proben zu testen. Die Größe des Biopsats darf nicht unter 2 mm im Durchmesser sein.

2. DIAGNOSTISCHE EIGENSCHAFTEN

Zur Bewertung der klinischen Leistung wurde ein Vergleich der AMA RUT-Experte Ergebnisse mit den Ergebnissen der histologischen und/oder PCR-Analyse von Biopsien von 200 Patienten durchgeführt (2 Biopsien für jeden Patienten). In allen Fällen wurde zuerst eine Biopsieprobe auf den AMA RUT Experte gelegt. Indikativer Effekt wurde nach 14 Minuten beobachtet, und dann wurden Biopsieproben zur histologischen und / oder PCR-Analyse geschickt. Die Empfindlichkeit wurde als Verhältnis der Menge positiver Ergebnisse von AMA RUT Experte zur Gesamtmenge der mit den Referenzmethoden diagnostizierten HP-positiven Patienten definiert. In ähnlicher Weise wurde die Spezifität als Verhältnis negativer Ergebnisse laut AMA RUT Experte zur Gesamtmenge der HP-negativen Patienten definiert. In dieser Hinsicht ist die klinische Leistung des AMA RUT-Experten die folgende: Empfindlichkeit ist 98 %, Spezifität ist 100 %, Genauigkeit ist 99 %, negativer Vorhersagewert ist 98 %, positiver Vorhersagewert ist 100 % (Tabelle 1) [5].

Tabelle 1. Diagnostische Eigenschaften von AMA RUT Experte

Diagnostische Eigenschaft		Wahr Positiv		Gesamt
		+	-	
AMA RUT	+	103	0	103
	-	2	95	97
Gesamt		105	95	200
Se, %		98 %		
Sp, %		100 %		
Richtigkeit, %		99 %		
NPV, %		98 %		
PPV, %		100 %		

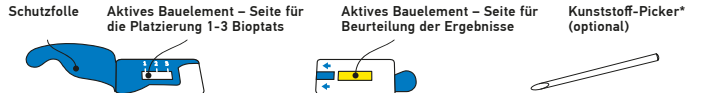
Zusätzlich wurde die Kreuzempfindlichkeit gegenüber Nicht-Ziel-, aber-Urease-positiven Bakterien auf Testergebnissen untersucht. Die Studie wurde unter Verwendung von Kulturen von *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia* (concentration 10^9 CFU/ml) und der Kontrollkultur *Helicobacter pylori* (10^4 CFU/ml) durchgeführt. Das Ergebnis der Studie zeigte eine negative Reaktion bei den Nicht-Ziel Bakterien und schwach positiv bei der Kontrollkultur nach 14 Minuten [6].

Tabelle 2. Einfluss von Urease-positiven Bakterien auf die Testergebnisse

Kontrolle	Ungefähre Anzahl von Mikroorganismen	Ergebnis
<i>Helicobacter pylori</i>	10^4	Positiv
<i>Proteus mirabilis</i>	10^9	Negativ
<i>Klebsiella pneumonia</i>	10^9	Negativ
<i>Staphylococcus aureus</i>	10^9	Negativ

3. DESIGN DES TESTS

Der Test besteht aus einer rechteckigen Polymerbasis mit reaktivem Element, welches mit einer Schutzfolie luftdicht verschlossen ist.



4. LIEFER SET

Liefersatz sollte die Anforderungen in der Tabelle 3 erfüllen.

Tabelle 3.

Produktname	Menge, Teile
<i>Helicobacter pylori</i> AMA RAPID URÉASE TEST Experte (AMA RUT Experte)	50 / 48 in Blöcken / Block mit 16 / Block mit 8
Biopsie Nadel	50 / 48 / 16 / 8
Bedienungsanleitung	1

Der Block besteht aus 8 oder 16 dieser Tests, jeder Test kann getrennt werden und funktioniert unabhängig. Die Tests im Block sind durch Perforation getrennt, so dass ein Test abgetrennt und damit gearbeitet werden kann.

5. WARNUNGEN UND VORSICHTSMASSNAHMEN

Für In-vitro-Diagnostik zu verwenden. Nur von geschultem Personal zu benutzen. Nach Durchführung des Tests ist die Biopsieprobe für weitere Histologie, PCR- oder Kulturdetektionen geeignet.



Vorsicht: Behandeln Sie Biopsieproben als potenziell biogefährliches Material.

Alle Biopsieproben sollten als potenziell kontaminiert angesehen und so behandelt werden, als wären sie infektiös. Bitte beachten Sie die lokalen oder nationalen Vorschriften. Verwenden Sie beim Umgang mit Patientenproben immer Schutzhandschuhe. Lesen Sie alle Anweisungen vor der Durchführung des Tests. Verwenden Sie den Test nicht über das Verfallsdatum hinaus. Entsorgen Sie die gebrauchten Geräte gemäß den lokalen und nationalen Vorschriften für biogefährliche Abfälle.

6. NOTWENDIGE, ABER NICHT IM LIEFERUMFANG ENTHALTENE MATERIALIEN

- Pinzette
- Timer
- Pulverfreie Handschuhe

7. EINSCHRÄNKUNGEN

!Nicht empfohlen:

- Prüfung bei einer Umgebungstemperatur unter 17 °C und über 35 °C;
- essen von Hülsenfrüchten einen Tag vor dem Test;
- trinken von kohlenstoffhaltigen Getränken 2-3 Stunden vor dem Test.

All diese Faktoren können die Zuverlässigkeit der Testergebnisse beeinflussen, darüber hinaus falsch-negative Ergebnisse können bedingt sein durch:

- die Konzentration von *H.pylori* in der während der Biopsie entnommenen Probe liegt unter der Empfindlichkeitsschwelle des Tests;
- die Probe enthält keine *H.pylori* aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung von Bakterien in der Magenschleimhaut (bei 1-5% der Patienten sind die Bakterien im Korpus/Fundus des Magens aber nicht im antralen Teil vorhanden und umgekehrt) [7];
- wenn die Probe bacilläre Formen von *H.pylori* Zellen unter 10% der Gesamtzahl der Zellen enthält [8, 9];

- wenn die Biopsienadel oder die Pinzette vor dem Test kontaminiert ist;
 - Einnahme von Antibiotika, die *H. pylori* hemmen, 4-6 Wochen vor dem Test;
 - PPIs oder H2-Rezeptorantagonisten, Analgetika, antisekretorische Mittel, entzündungshemmende Mittel und Wismutverbindungen haben eine Anti-*H.pylori*-Wirkung und verringern die Anzahl von *H.pylori*, was zu falsch negativen Ergebnissen führt, eine Pause von 2 Wochen ist erforderlich [10].
- Die Testergebnisse müssen vom Arzt anhand der klinischen Anamnese des Patienten interpretiert werden. Wenn eine Diskrepanz zu anderen Diagnoseparametern besteht, wird empfohlen, zusätzliche Tests mit anderen Methoden durchzuführen.

8. VORBEREITUNG ZUM TEST

- Handschuhe anziehen
- Öffnen Sie das Paket des Tests



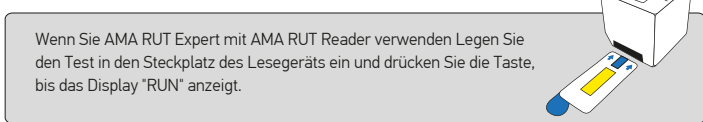
9. TESTPROZEDUR

Wenn Sie AMA RUT Expert in Blöcken verwenden, trennen Sie einen Test entlang der Perforationslinien und legen Sie ihn auf eine ebene Fläche.

Öffnen Sie die Schutzhülle, aber ziehen Sie nicht fest, um sie nicht abzureißen.

Legen Sie eine, zwei oder drei Biopsieproben auf das weiße reaktive Element und nicht darüber hinaus.

Nachdem die letzte Biopsie aufgebracht wurde, klappen Sie die Schutzfolie wieder zurück. Glätten Sie die Schutzfolie vorsichtig mit dem Finger um den Bereich des Tests.



Wenn Sie AMA RUT Expert für eine visuelle Auswertung verwenden, überprüfen Sie die Ergebnisse von der Rückseite des Tests nach 14 Minuten.



10. AUSWERTUNG DER TESTERGEBNISSE

Das Vorhandensein des roten oder magentafarbenen Flecks auf dem reaktiven Element des Tests zeigt die Ureaseaktivität in der Biopsieprobe(n) an. Je größer die Urease-Aktivität ist, desto geringer ist die Detektionszeit. Wenn das reaktive Element gelb bleibt, fehlt die Urease-Aktivität in den Biopsieproben. Beispiele für die Auswertung von Testergebnissen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4. Abgleich der beobachteten Farben des reaktiven Elements mit den Feldnummern