

Xpert[®] MRSA NxG

REF GXMRSA-NXG-CE-10

REF GXMRSA-NXG-CE-120

Bruksanvisning

CE **IVD**

Erklæringer om varemerke, patenter og opphavsrett

Trademark Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert®, and Xpert® are trademarks of Cepheid.

All other trademarks are the property of their respective owners.

The purchase of this product includes a limited, non-transferable license under U.S. Patent No. 7,449,289 and its international counterparts owned by GeneOhm Sciences Canada, Inc (a subsidiary of Becton, Dickinson and Company), to use such product for human IVD use with a GeneXpert® instrument. No right under said patents is conveyed, expressly, by implication, or by estoppel, to use this product for any other purpose.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2016–2023 Cepheid.

See Revision History for a description of changes.

Cepheid®, Cepheid-logoen, GeneXpert® og Xpert® er varemerker for Cepheid, registrert i USA og andre land. Alle andre varemerker tilhører sine respektive eiere.

Kjøp av dette produktet inkluderer en begrenset, ikke-overførbar lisens under amerikansk patentnr. 7,449,289 og tilsvarende internasjonale patenter eid av GeneOhm Sciences Canada, Inc (et datterselskap av Becton, Dickinson and Company), til å bruke dette produktet til human IVD-bruk med et GeneXpert®-instrument. Det overføres ikke eksplisitt, implisitt eller ved «estoppel» noen rettighet under disse patentene til å bruke dette produktet til noe annet formål.

KJØP AV DETTE PRODUKTET OVERFØRER TIL KJØPEREN EN IKKE-OVERFØRBAR RETT TIL Å BRUKE DET I SAMSVAR MED DENNE BRUKSANVISNINGEN. INGEN ANDRE RETTIGHETER OVERFØRES EKSPLISITT, IMPLISITT ELLER VED «ESTOPPEL». VIDERE OVERFØRES DET IKKE NOEN RETTIGHETER TIL VIDERESALG MED KJØP AV DETTE PRODUKTET.

© 2016–2023 Cepheid.

Se Avsnitt 25 for en beskrivelse av endringer.

Xpert MRSA NxG

Kun til *in vitro* diagnostisk bruk.

1 Proprietært navn

Xpert® MRSA NxG

2 Vanlig navn

Xpert MRSA NxG-test

3 Tiltenkt bruk

Xpert MRSA NxG-testen, utført på , er en kvalitativ *in vitro* diagnostisk test tiltenkt for deteksjon av DNA fra methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) direkte fra nasale penselprøver hos pasienter med risiko for kolonisering i nesen. Testen bruker automatisk sanntids polymerasekjedereaksjon (PCR) for amplifikasjon av MRSA-spesifikke DNA-mål og fluorogene målspesifikke hybridiseringsprober for sanntidsdeteksjon av det amplifiserte DNA-et. Xpert MRSA NxG-testen er tiltenkt som et hjelpemiddel for forebygging og kontroll av MRSA-infeksjoner i helseinstitusjoner. Xpert MRSA NxG-testen er ikke tiltenkt å diagnostisere, styre eller overvåke behandling av MRSA-infeksjoner, eller gi resultater om følsomhet for methicillin. Et negativt resultat utelukker ikke kolonisering av MRSA i nesen. Samtidige kulturer er nødvendig for å gjenopprette organismer for epidemiologisk typebestemmelse eller videre følsomhetstesting.

4 Oppsummering og forklaring

Staphylococcus aureus (SA) er et veldokumentert humant opportunistisk patogen som forårsaker infeksjoner både i samfunnet og i helseinstitusjoner. Det er et utbredt patogen i helseinstitusjoner og kan forårsake en rekke sykdommer inkludert bakteriemi, lungebetennelse, osteomyelitt, akutt endokarditt, toksisk sjokk-syndrom, matforgiftning, myokarditt, Ritters sykdom, karbunkler, furunkler og abscesser.¹

På begynnelsen av 1950-tallet hindret opptak og spredning av plasmider som kodet for beta-laktamase, effektiviteten til penicillin for behandling av infeksjoner av *S. aureus* (SA). I 1959 ble methicillin, et halvsyntetisk penicillin, introdusert. I 1960 ble det imidlertid identifisert stammer av methicillin-resistent SA (MRSA). Man vet nå at resistens overføres når SA tar opp et stafylokokk-kromosomkassett (SCC) mec-genkompleks som inneholder enten *mecA* eller *mecC*. MRSA forårsaker infeksjoner både i helseinstitusjoner og i samfunnet og medfører betydelig morbiditet og mortalitet. Det er rapportert en tilskrivbar mortalitet på 33 % for MRSA-bakteriemi. Kontrollstrategier og retningslinjer for å begrense spredningen av disse infeksjonene er utarbeidet og implementert i en rekke helseinstitusjoner. Kontroll av MRSA er et hovedfokus for de fleste infeksjonsforebyggingsprogrammer på sykehus.^{1–5} For tiden er standardmetoden for å detektere MRSA dyrking, noe som kan kreve flere dager for å generere et definitivt resultat. En studie blant pasienter i Veterans Administration-sykehus i USA viste en betydelig effekt på reduksjon av helseinstitusjonsrelaterte MRSA-infeksjoner ved å bruke universell screening av pasienter for kolonisering av MRSA i nesen ved innleggelse som del av en pakke med infeksjonskontrolltiltak.⁶

5 Prosedyrens prinsipper

Xpert MRSA NxG-testen utføres på . automatiserer og integrerer klargjøring av prøver, ekstraksjon og amplifikasjon av nukleinsyre og deteksjon av målsekvansen i enkle eller komplekse prøver ved bruk av sanntids PCR-analyser. Systemet består av et instrument, en datamaskin og forhåndsinstallert programvare for å kjøre tester og vise resultatene. Systemene

krever bruk av patroner til engangsbruk som inneholder PCR-reagensene, og hvor PCR-prosessen utføres. Siden patronene er selvstendige, minimaliseres krysskontaminasjon mellom prøvene. Se *GeneXpert Dx System Operator Manual* eller *GeneXpert Infinity System Operator Manual* for en fullstendig beskrivelse av systemene.

Xpert MRSA NxG-testen inkluderer reagenser for deteksjon av MRSA. En prøveprosesseringskontroll (SPC) og en probekontroll (PCC) er også inkludert i patronen. SPC er til stede for å kontrollere for tilstrekkelig prosessering av prøven og for å overvåke tilstedeværelsen av hemmere i PCR-reaksjonen. PCC verifiserer reagensrehydrering, PCR-rørfylling i patronen, probeintegritet og fargestoffstabilitet.

Primerne og probene i Xpert MRSA NxG-testen detekterer proprietære sekvenser for methicillin-/oxacillin-resistens (*mecA*- og *mecC*-gener), og *SCCmec*, som settes inn i SA-kromosomet på *attB*-stedet.

En EAT-funksjon (tidlig analyseavslutning – Early Assay Termination) gir positive resultater hvis mål-DNA-et når en forutbestemt terskel før alle de 40 PCR-syklusene er fullført. Når målnivåene for MRSA (*mecA/mecC* og *SCCmec*) er høye nok til å generere svært tidlige CT-er, vises ikke SPC-amplifikasjonskurven, og dennes resultater rapporteres ikke.

6 Reagenser og instrumenter

6.1 Materialer som følger med

Xpert MRSA NxG-testsettet (GXMRSA-NXG-CE-10 eller GXMRSA-NXG-CE-120) inneholder nok reagenser til å prosessere henholdsvis 10 eller 120 prøver. Settene inneholder følgende:

Xpert MRSA NxG patroner med integrerte reaksjonsrør	10 per sett	120 per sett
• Perle 1, perle 2 og perle 3 (frysetørket)	1 av hver per patron	1 av hver per patron
• Reagens 1	3,0 ml per patron	3,0 ml per patron
• Reagens 2 (natriumhydroksid)	3,5 ml per patron	3,5 ml per patron
Xpert MRSA NxG Elueringsreagens	10 × 2,0 ml per rør	120 × 2,0 ml per rør
(Guanidinium thiocyanate)		
CD	1 per sett	1 per sett
• Analysedefinisjonsfiler (ADF)		
• Instruksjoner for å importere ADF i programvaren		
• Bruksanvisning (pakningsvedlegg)		

Merk Sikkerhetsdatablader (SDS) er tilgjengelige på www.cepheid.com eller www.cepheidinternational.com **under fanen STØTTE (SUPPORT)**.

Merk Det bovine serumalbuminet (BSA) i perlene i dette produktet er utelukkende produsert av bovint plasma fra USA. Intet drøvtyggerprotein eller annet animalsk protein ble gitt til dyrene; dyrene besto testing ante og post mortem. Det var ingen blanding av materialet med andre animalske materialer under behandlingen.

6.2 Oppbevaring og håndtering

- Xpert MRSA NxG patroner og reagenser ved 2–28 °C.
- Ikke bruk reagenser eller patroner som har gått ut på dato.
- Ikke åpne lokket på en patron før du er klar til å utføre testing.
- Elueringsreagensen er en fargeløs væske. Ikke bruk elueringsreagensen hvis den har blitt misfarget.

6.3 Nødvendige materialer som ikke følger med

- eller (katalognummer varierer etter konfigurasjon): GeneXpert-instrument, datamaskin med proprietær GeneXpert-programvare versjon 4.3 eller høyere, strekkodeskanner og operatorhåndbok.
- Skriver: Hvis det er behov for en skriver, kontaktes Cepheids tekniske brukerstøtte for å arrangere kjøp av en anbefalt skriver.
- Vortex-blander
- Prøvepinner for prøvetaking, som prøvepinnene som følger med i Cepheid prøvetakingsenhet (delenr. 900-0370 dobbel prøvepinne med rayon i flytende Stuart-medium) eller Copan dobbel prøvepinne med rayon og transportsystemer (139C LQ STUART) eller Liquid Amies Elution Swab (ESwab) prøvetakings- og transportsystem (Copan 480C, Copan 480CE eller BD ESwab prøvetakingssett delenr. 220245).
- Pipette for overføring av en ESwab™-prøve, som Poly-Pipets 300 µl steril overføringspipette med nøyaktig volum til engangsbruk (delenr. 300-8533) eller tilsvarende.
- Sterile overføringspipetter til engangsbruk for overføring av Xpert MRSA NxG elueringsreagens.
- Sterilt gasbind


6.4 Tilgjengelige materialer som ikke følger med

- NATtrol™ MRSA negativ kontroll, ZeptoMetrix Corporation katalognummer NATMSSE-6MC (inaktivert methicillinfølsom *Staphylococcus epidermidis*)
- NATtrol MRSA positiv kontroll, ZeptoMetrix Corporation katalognummer NATMRSA-6MC (inaktivert methicillinresistent *Staphylococcus aureus*)

7 Advarsler og forholdsregler

- Til in vitro diagnostisk bruk.
- Hånder alle biologiske prøver, inkludert brukte patroner og reagenser, som om de kan overføre smittsomme agenser. Siden det ofte er umulig å vite hvilke som kan være smittsomme, skal alle biologiske prøver behandles med standard forholdsregler. Retningslinjer for håndtering av prøver er tilgjengelig fra U.S. Centers for Disease Control and Prevention⁷ og Clinical and Laboratory Standards Institute⁸.
- Følg institusjonens sikkerhetsprosedyrer for arbeid med kjemikalier og håndtering av biologiske prøver.
- Ikke erstatt Xpert MRSA NxG-testreagenser med andre reagenser.
- Ikke åpne Xpert MRSA NxG-testpatronens lokk før du er klar til å tilsette prøven.
- Ikke bruk en patron som har falt etter at den ble tatt ut av emballasjen.
- Ikke rist patronen. Hvis patronen ristes eller faller etter at patronens lokk er åpnet, kan den gi ugyldige resultater.
- Ikke plasser en prøve-ID-etikett på patronens lokk eller på strekkodeetiketten.
- Hver Xpert MRSA NxG-testpatron til engangsbruk brukes til å prosessere én test. Brukte patroner skal ikke gjenbrukes.
- Ikke bruk en patron som har et skadet reaksjonsrør.
- Bruk ren laboratoriefrakk og rene hansker. Bytt hansker mellom prosessering av hver prøve.
- Hvis arbeidsområdet eller utstyret blir kontaminert med prøver eller kontroller, rengjør du det kontaminerte området grundig med en løsning av 1:10 fortyning av vanlig klorholdig blekemiddel og gjentar deretter rengjøringen av arbeidsområdet med 70 % etanol. Tørk arbeidsflatene helt tørre før du fortsetter.
- Biologiske prøver, overføringsenheter og brukte patroner skal anses som i stand til å overføre smittsomme agenser og krever standard forholdsregler. Følg institusjonens miljøavfallsprosedyrer for riktig avhending av brukte patroner og ubrukte reagenser. Disse materialene kan utvise egenskaper til kjemisk farlig avfall som krever spesifikk nasjonal eller regional avhending. Hvis nasjonale eller regionale forskrifter ikke gir klare retningslinjer for riktig avhending, skal biologiske prøver og brukte patroner avhendes i henhold WHO's (Verdens helseorganisasjons) retningslinjer for håndtering og avhending av medisinsk avfall.
- Pålitelige resultater avhenger av tilfredsstillende prøvetaking og transport, oppbevaring og prosessering av prøver. Det kan oppstå feilaktige testresultater fra feil prøvetaking, feil håndtering og oppbevaring av prøven, teknisk feil, forveksling av prøve, eller fordi antall organismer i prøven er under testens deteksjonsgrense. Instruksjonene i pakningsvedlegget og må følges nøye for å unngå feilaktige resultater.
- Utføring av Xpert MRSA NxG-testen utenfor de anbefalte tids- og temperaturområdene kan produsere feilaktige eller ugyldige resultater. Analyser som ikke utføres innenfor de spesifiserte områdene, skal gjentas.

8 Kjemiske farer^{9,10}

- UN GHS farepiktogram: 
- Signalord: ADVARSEL
- **UN GHS faresetninger**
 - Farlig ved svelging.
 - Irriterer huden.
 - Gir alvorlig øyeirritasjon.
- **UN GHS sikkerhetssetninger**
 - **Forebygging**
 - Vask grundig etter bruk.
 - Ikke spis, drikk eller røyk ved bruk av produktet.
 - Unngå utslipp til miljøet.
 - Benytt vernehansker/verneklær/øyevern/ansiktsvern.
 - **Tiltak**
 - VED HUDKONTAKT: Vask med mye såpe og vann.
 - Tilsølte klær må fjernes og vaskes før de brukes på nytt.
 - Særlig behandling, se supplerende førstehjelpsinformasjon.
 - Ved hudirritasjon: Søk legehjelp.
 - VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre.
Fortsett skyllingen.
 - Ved vedvarende øyeirritasjon: Søk legehjelp.
 - VED SVELGING: Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER eller en lege ved ubehag.
 - Skyll munnen.
 - **Oppbevaring/avhending**
 - Avhend innhold og/eller beholder i samsvar med lokale, regionale, nasjonale og/eller internasjonale forskrifter.

9 Prøvetaking og transport og oppbevaring av prøver

9.1 Prøvetaking

Følg institusjonens retningslinjer for å ta nasale penselprøver med en anbefalt prøvetakings- og transportenhet (se Avsnitt 6.3) og/eller med følgende instruksjoner:

- Ved bruk av de *doble prøvepinnene med rayon* skal begge prøvepinnene hele tiden være festet til den røde korken. Hold korken med begge prøvepinnene festet og ta en prøve fra ett og ett nesebor. Plasser de doble prøvepinnene med penselprøver i transportrøret som inneholder flytende Stuard-medium.
eller
- Ved bruk av *ESwab* tas neseprøven ved å ta en prøve fra begge neseborene med samme prøvepinne. Plasser prøvepinnen i transportrøret som inneholder flytende Amies transportmedium.

9.2 Transport og oppbevaring av prøve

Oppretthold riktige transport- og oppbevaringsforhold for penselprøven før bruk for å sikre prøvens integritet. Prøveholdbarhet ved andre forsendelses- og oppbevaringsforhold enn dem som er anbefalt under Tabell 1, er ikke evaluert med Xpert MRSA NxG-testen.

Tabell 1. Transport- og oppbevaringsforhold for prøver

Prøvetakingsenhet	Transport- og oppbevaringstemperatur for prøver (°C)	Oppbevaringstid for prøver
Rayon (dobbel Cepheid) eller ESwab	15–30 °C	Opptil 24 timer
	2–8 °C	Opptil 7 dager

10 Prosedyre

10.1 Klargjøre patronen

Viktig Plasser patronen i GeneXpert-instrumentet innen 30 minutter etter at elueringsreagensen tilsettes i patronen.

1. Ta en patron og et elueringsreagensrør ut av Xpert MRSA NxG-testsettet.
2. Tilsett prøven i patronen:

Doble prøvetakingspinner

 - a) Ta prøvetakingspinnene ut av transportbeholderen. Bruk bare én av prøvepinnene til analysetesting. Den andre prøvetakingspinnen kan brukes til ny testing og skal oppbevares i henhold til Tabell 1.
 - b) Sett prøvetakingspinnen inn i røret med elueringsreagensen og brekk av prøvetakingspinnen ved delestreken på prøvetakingspinnens skaft.

Merk Vikle sterilt gasbind (følger ikke med) rundt både pinnen på prøvepinnen og åpningen på elueringsreagensrøret når du brekker av prøvepinnen, for å minimere risikoen for kontaminasjon.

ELLER

ESwab

- a) Bland det flytende Amies transportmediet som inneholder penselprøven, ved å vortex-blande på høy hastighet i 5 sekunder for å frigjøre prøven fra tuppen på prøvetakingspinnen og dispersere den jevnt i det flytende transportmediet.
 - b) Bruk overføringspipetten med nøyaktig volum (følger ikke med) til å overføre 300 µl av den flytende prøven til elueringsreagensrøret.
3. Lukk elueringsreagensrøret og vortex-bland ved høy hastighet i 10 sekunder.
 4. Åpne lokket på patronen. Bruk en overføringspipette (følger ikke med) til å overføre hele innholdet i elueringsreagensrøret til prøvekammeret i Xpert MRSA NxG-testpatronen. Se Figur 1.



Figur 1. Patron (sett ovenfra)

5. Lukk patronens lokk og start testen.

10.2 Starte testen

Viktig Hvis du bruker et *GeneXpert Dx-system*, skal du sørge for at systemet kjører *GeneXpert Dx* programvareversjon 4.7b eller nyere, og at riktig analysedefinisjonsfil er importert i programvaren før du starter testen.

Viktig Hvis du bruker et *GeneXpert Infinity-system*, skal du sørge for at systemet kjører *Xpertise* programvareversjon 6.4b eller nyere, og at riktig analysedefinisjonsfil er importert i programvaren før du starter testen.

Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å kjøre testen. Se *operatørhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* eller *operatørhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet*, avhengig av modellen som brukes, for mer detaljerte instruksjoner.

Merk Trinnene du følger, kan avvike hvis systemadministratoren endret systemets standard arbeidsflyt.

1. Slå på *GeneXpert*-instrumentet:

- Hvis *GeneXpert Dx-instrumentet* brukes, slå først på *GeneXpert Dx*-instrumentet og slå deretter på datamaskinen. *GeneXpert*-programvaren starter automatisk. Hvis den ikke gjør det, dobbeltklikker du på snarveikonet til *GeneXpert Dx*-programvaren på skrivebordet i Windows®.

eller

- Hvis *GeneXpert Infinity-instrumentet* brukes, slå på instrumentet. *Xpertise*-programvaren vil automatisk starte. Hvis den ikke gjør det, dobbeltklikker du på snarveikonet til *Xpertise*-programvaren på skrivebordet i Windows®.

2. Logg på programvaren til *GeneXpert* instrumentsystemet med brukernavn og passord.

3. I **GeneXpert System**-vinduet, klikk på **Opprett test (Create Test)** (*GeneXpert Dx*) eller **Bestillinger (Orders)** og **Bestill test (Order Test)** (*Infinity*). Vinduet **Opprett test (Create Test)** åpnes. Dialogboksen **Skann pasient-ID (Scan Patient ID)** åpnes.

4. Skann eller skriv inn pasient-ID-en (Patient ID). Hvis du skriver inn pasient-ID-en (Patient ID), må du passe på at den skrives inn riktig. Pasient-ID-en (Patient ID) er knyttet til testresultatene og vises i vinduet **Vis resultater (View Results)** og alle rapportene. Dialogboksen **Skann prøve-ID (Scan Sample ID)** åpnes.

5. Skann eller skriv inn prøve-ID-en (Sample ID). Hvis du skriver inn prøve-ID-en (Sample-ID), må du passe på at den skrives inn riktig. Prøve-ID-en (Sample ID) er knyttet til testresultatene og vises i vinduet **Vis resultater (View Results)** og alle rapportene. Dialogboksen **Skann reagenskassetstrekkekode (Scan Cartridge Barcode)** åpnes.

6. Skann strekkoden på reagenskassetten. Programvaren bruker strekkodeinformasjonen til automatisk å fylle ut følgende felt: Velg analyse (Select Assay), Reagensparti-ID (Reagent Lot ID), reagenskassetserienummer (Cartridge SN) og Utløpsdato (Expiration Date).

Merk Hvis strekkoden på reagenskassetten ikke kan skannes, gjentas testen med en ny reagenskasset. Hvis du har skannet reagenskassetten strekkode i programvaren og analysedefinisjonsfilen ikke er tilgjengelig, vises en skjerm som indikerer at analysedefinisjonsfilen ikke er lastet inn i systemet. Hvis denne skjermen vises, kontakter du Cepheids tekniske brukerstøtte.

7. Klikk på **Start test (Start Test)** (*GeneXpert Dx*) eller **Send (Submit)** (*Infinity*). I dialogboksen som vises, skriver du inn passordet ditt om nødvendig.

8. For *GeneXpert Infinity-systemet* plasseres reagenskassetten på transportbåndet. Reagenskassetten blir automatisk lastet inn, testen vil kjøre, og den brukte reagenskassetten vil plasseres i avfallsbeholderen.

eller

For *GeneXpert Dx-instrumentet*:

- a) Åpne luken med den blinkende grønne lampen på instrumentmodulen og last inn reagenskassetten.
- b) Lukk luken. Testen starter, og den grønne lampen slutter å blinke. Når testen er ferdig, slukker lampen.
- c) Vent til systemet frigjør låsen på luken før du åpner modulluken. Deretter fjerner du reagenskassetten.
- d) Kast de brukte reagenskassetten i de riktige prøveavfallsbeholderne i samsvar med institusjonens standard praksis.

11 Vise og skrive ut resultater

Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å vise og skrive ut resultater. Se *operatørhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* eller *operatørhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet*, avhengig av instrumentmodellen som brukes, for mer detaljerte instruksjoner om hvordan du viser og skriver ut resultatene.

1. Klikk på ikonet **Vis resultater (View Results)** for å vise resultater.

2. Når testen er ferdig, klikker du på knappen **Rapport (Report)** i vinduet **Vis resultater (View Results)** for å vise og/eller generere en PDF-rapportfil.

12 Innebygde kvalitetskontroller

Hver test inneholder en prøveprosesseringskontroll og en probekontroll.

- **Prøveprosesseringskontroll (SPC)** – Sikrer at prøven ble prosessert riktig. SPC verifiserer at det har forekommet lysering av bakterier hvis organismene er til stede, og verifiserer at prøveprosesseringsprosessen er tilstrekkelig. Denne kontrollen detekterer også prøveassosiert hemming av sanntids PCR-analysen og sikrer at PCR-forholdene (temperatur og tid) er egnet for amplifikasjonsreaksjonen, og at PCR-reagensene fungerer som de skal. SPC skal være positiv i en negativ prøve og kan være negativ eller positiv i en positiv prøve. SPC består hvis den oppfyller de validerte godkjenningsskriteriene.
- **Probekontroll (PCC)** – Før PCR starter, måler GeneXpert-systemet fluorescenssignalet fra probene for å overvåke rehydrering av perler, fylling av reaksjonsrør, probeintegritet og fargestoffstabilitet. Probekontrollen består hvis den oppfyller de tildelte godkjenningsskriteriene.
- **Eksterne kontroller** – Eksterne kontroller beskrevet i Avsnitt 6.4 er tilgjengelig, men følger ikke med og kan brukes i samsvar med lokale og nasjonale akkrediteringsorganisasjoner som relevant.

Slik kjører du en kontroll med Xpert MRSA NxG-testen:

1. Vortex-bland NATrol-kontrollen i 5–10 sekunder.
2. Pipetter 100 µl NATrol-kontroll i 2 ml elueringsreagens.
3. Vortex-bland elueringsreagensrøret i 5–10 sekunder.
4. Bruk en overføringspipette (følger ikke med) til å overføre hele innholdet fra elueringsreagensrøret til prøvekammeret i patronen.
5. Lukk patronens lokk og start testen i henhold til instruksjonene i Starte testen.

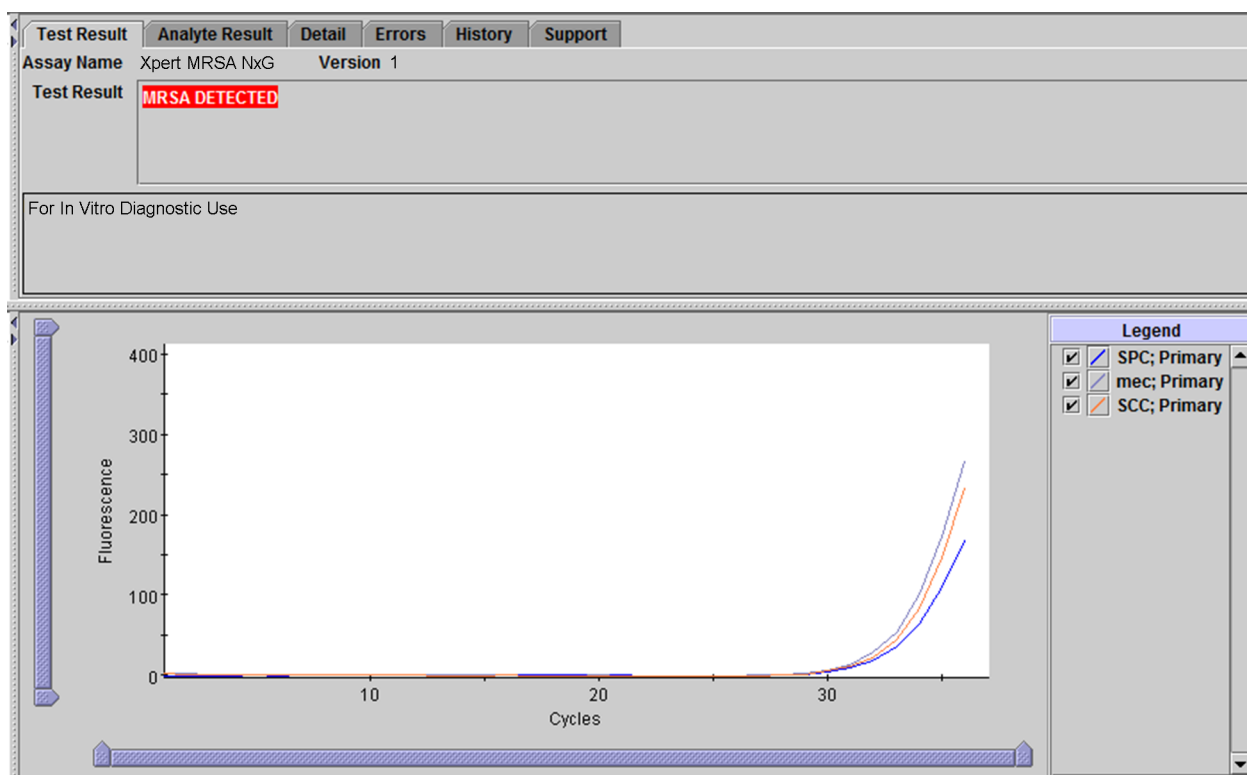
13 Tolkning av resultater

Resultatene tolkes av GeneXpert-systemet ut fra målte fluorescenssignaler og innebygde beregningsalgoritmer og vises i vinduet **Vis resultater (View Results)**. De mulige resultatene vises i tabellen nedenfor.

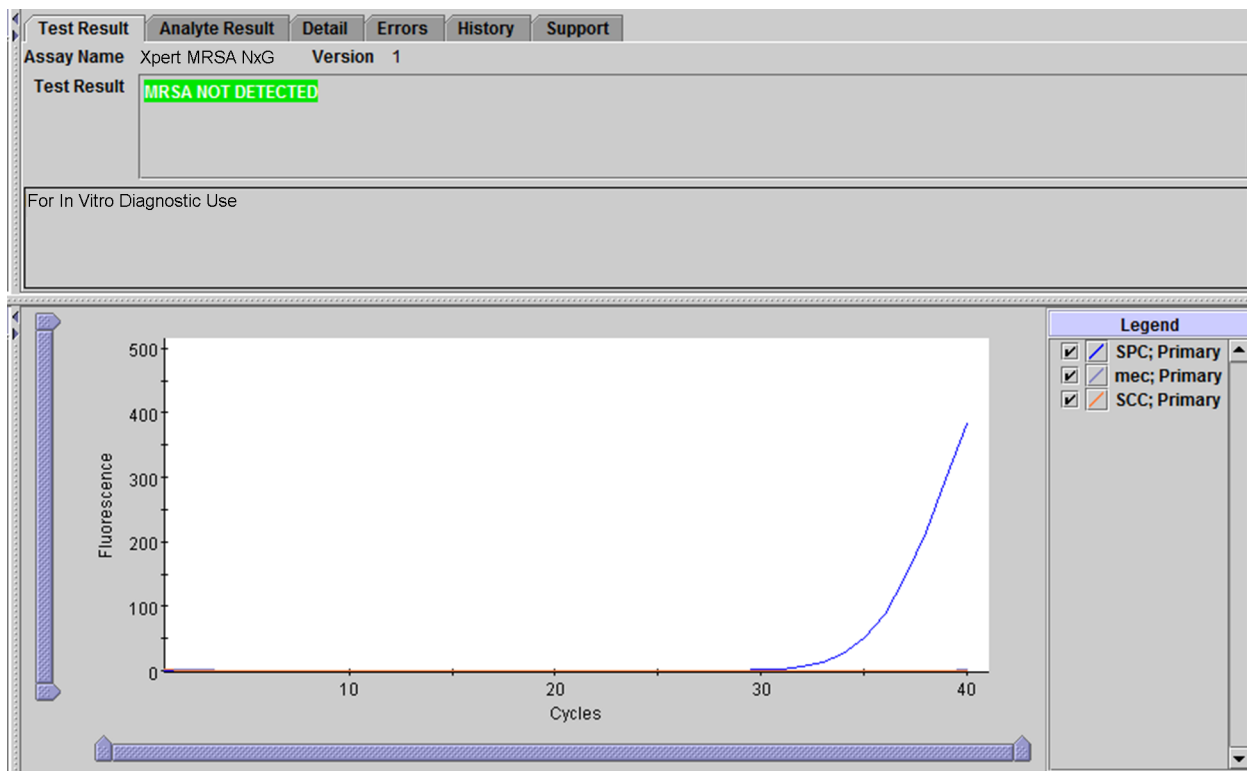
Tabell 2. Xpert MRSA NxG-testresultater og tolkning

Resultat	Tolkning
MRSA DETEKTERT (MRSA DETECTED) Se Figur 2.	MRSA-DNA er detektert. <ul style="list-style-type: none"> MRSA DETEKTERT (MRSA DETECTED): MRSA-målene, mec (<i>mecA/mecC</i>) og SCCmec, har en syklusterskel (Ct) innenfor det gyldige området. SPC – IR (ikke relevant) (NA (not applicable)); SPC-signalet er ikke en del av resultattolkningsalgoritmen hvis MRSA er detektert, siden SPC-signalet kan undertrykkes grunnet konkurranse med mec (<i>mecA/mecC</i>) og SCCmec. Probekontroll – BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
MRSA IKKE DETEKTERT (MRSA NOT DETECTED) Se Figur 3. Se Figur 4. Se Figur 5.	MRSA-DNA er ikke detektert. <ul style="list-style-type: none"> MRSA IKKE DETEKTERT (MRSA NOT DETECTED): Scenarioer Mål-DNA for SCCmec er ikke detektert, og mål-DNA for mec (<i>mecA/mecC</i>) er ikke detektert – figur 3. Mål-DNA for SCCmec er ikke detektert, og mål-DNA for mec (<i>mecA/mecC</i>) er detektert – figur 4. Mål-DNA for SCCmec er detektert, og mål-DNA for mec (<i>mecA/mecC</i>) er ikke detektert – figur 5. SPC: BESTÅTT (PASS); SPC har en Ct innenfor det gyldige området, og ingen av mål-DNA-ene for mec (<i>mecA/mecC</i>) eller SCCmec er detektert. Eller, hvis enten mec (<i>mecA/mecC</i>) eller SCCmec viser en gyldig Ct-verdi, SPC-resultatet ignoreres. Probekontroll – BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
UGYLDIG (INVALID) Se Figur 6.	Tilstedeværelse eller fravær av mål-DNA for MRSA (<i>mecA/mecC</i> eller SCCmec) kan ikke bestemmes. Bruk instruksjonene i Avsnitt 15 til å gjenta testen. <ul style="list-style-type: none"> Mål-DNA for SCCmec er ikke detektert, og mål-DNA for mec (<i>mecA/mecC</i>) er ikke detektert. SPC: IKKE BESTÅTT (FAIL); SPC Ct er ikke innenfor det gyldige området. PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
FEIL (ERROR)	Tilstedeværelse eller fravær av mål-DNA for MRSA (<i>mecA/mecC</i> eller SCCmec) kan ikke bestemmes. Bruk instruksjonene i Avsnitt 15 til å gjenta testen. <ul style="list-style-type: none"> mec (<i>mecA/mecC</i>): INTET RESULTAT (NO RESULT) SCCmec: INTET RESULTAT (NO RESULT) SPC: INTET RESULTAT (NO RESULT) PCC: IKKE BESTÅTT (FAIL)*; ett eller flere av probekontrollresultatene ble ikke bestått. * Hvis probekontrollen ble bestått, ble feilen forårsaket av en systemkomponentsvikt.
INTET RESULTAT (NO RESULT)	Tilstedeværelse eller fravær av mål-DNA for MRSA (<i>mecA/mecC</i> eller SCCmec) kan ikke bestemmes. Bruk instruksjonene i Avsnitt 15. Et INTET RESULTAT (NO RESULT) indikerer at det ble innhentet utilstrekkelige data. For eksempel at operatøren stoppet en test mens den kjørte, eller det oppsto strømbuudd. <ul style="list-style-type: none"> mec (<i>mecA/mecC</i>): INTET RESULTAT (NO RESULT) SCCmec: INTET RESULTAT (NO RESULT) SPC: INTET RESULTAT (NO RESULT) PCC: IR (ikke relevant) (NA (not applicable)). En feil forårsaket av at maksimal trykkgrense overskrider godkjenningsoverområdet, avbryter kjøringen før probekontroll.

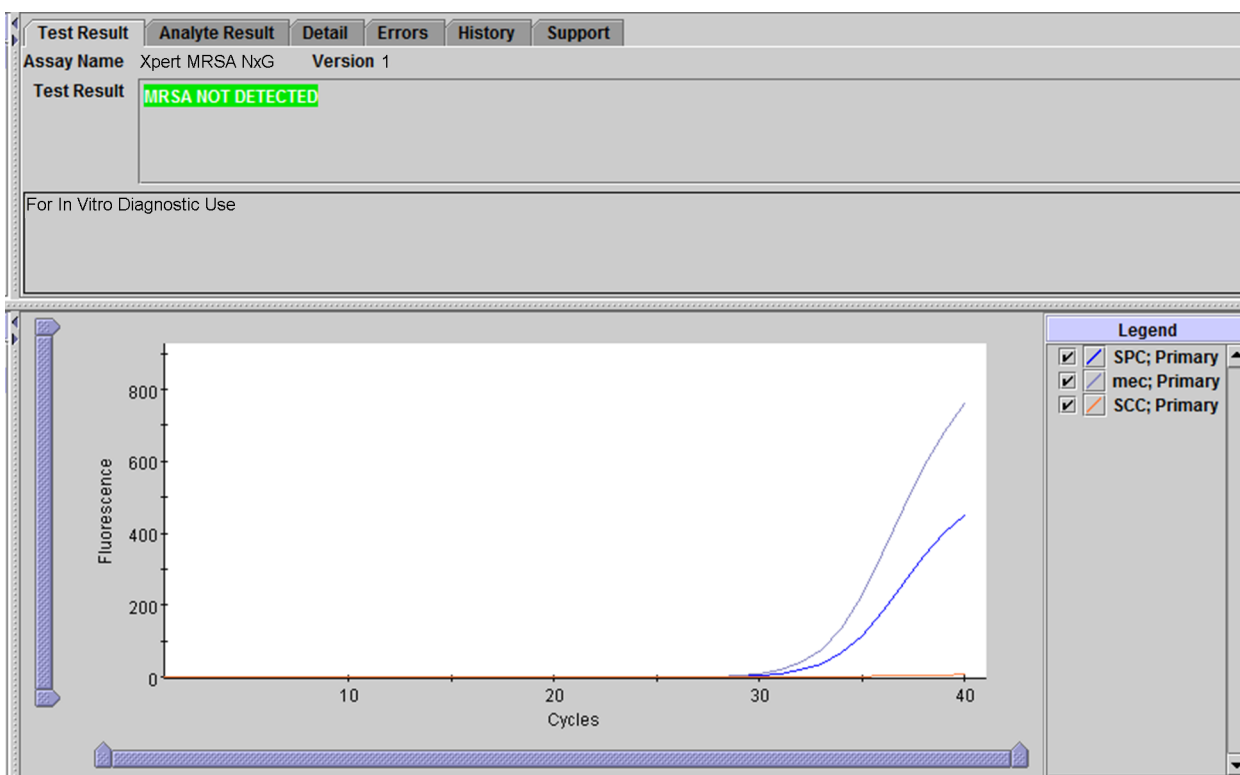
Merk Skjermene vist i Figur 2, Figur 3, Figur 4, Figur 5 og Figur 6 er eksempler fra et som kjører GeneXpert Dx-programvare.



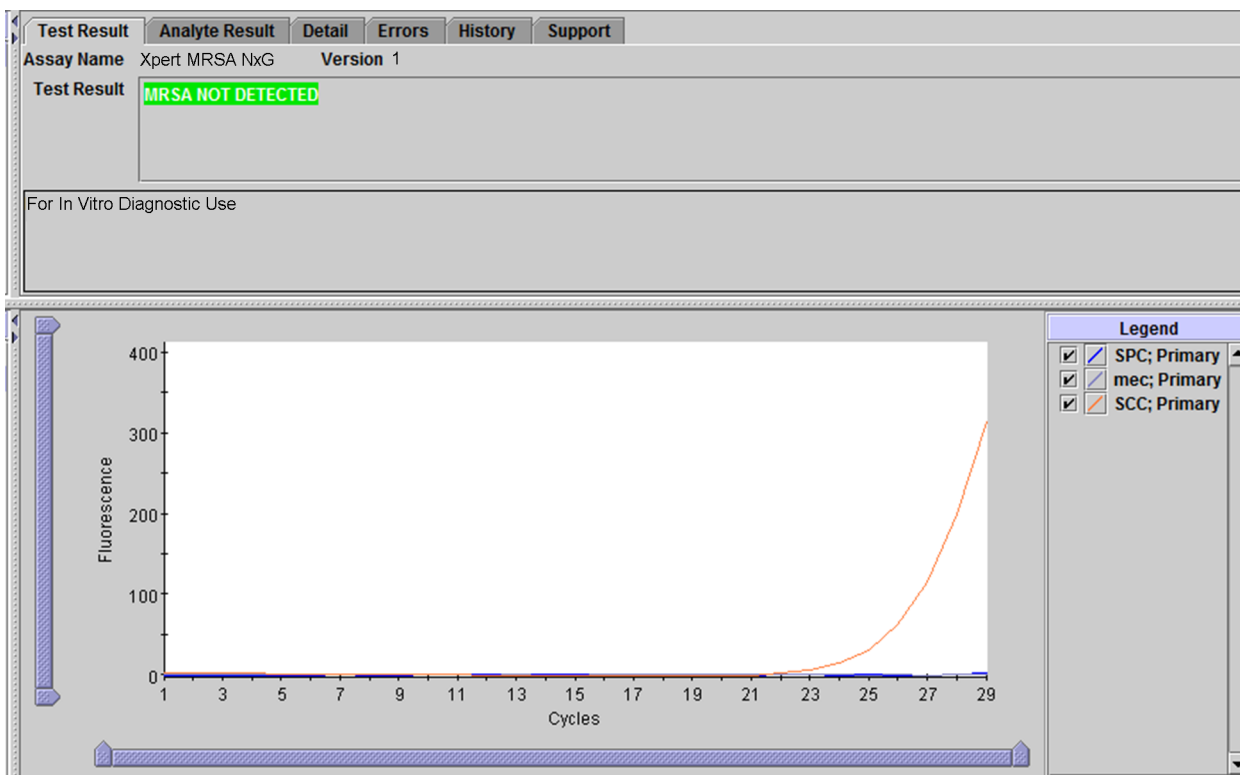
Figur 2. Et eksempel på et MRSA DETEKTERT-resultat.



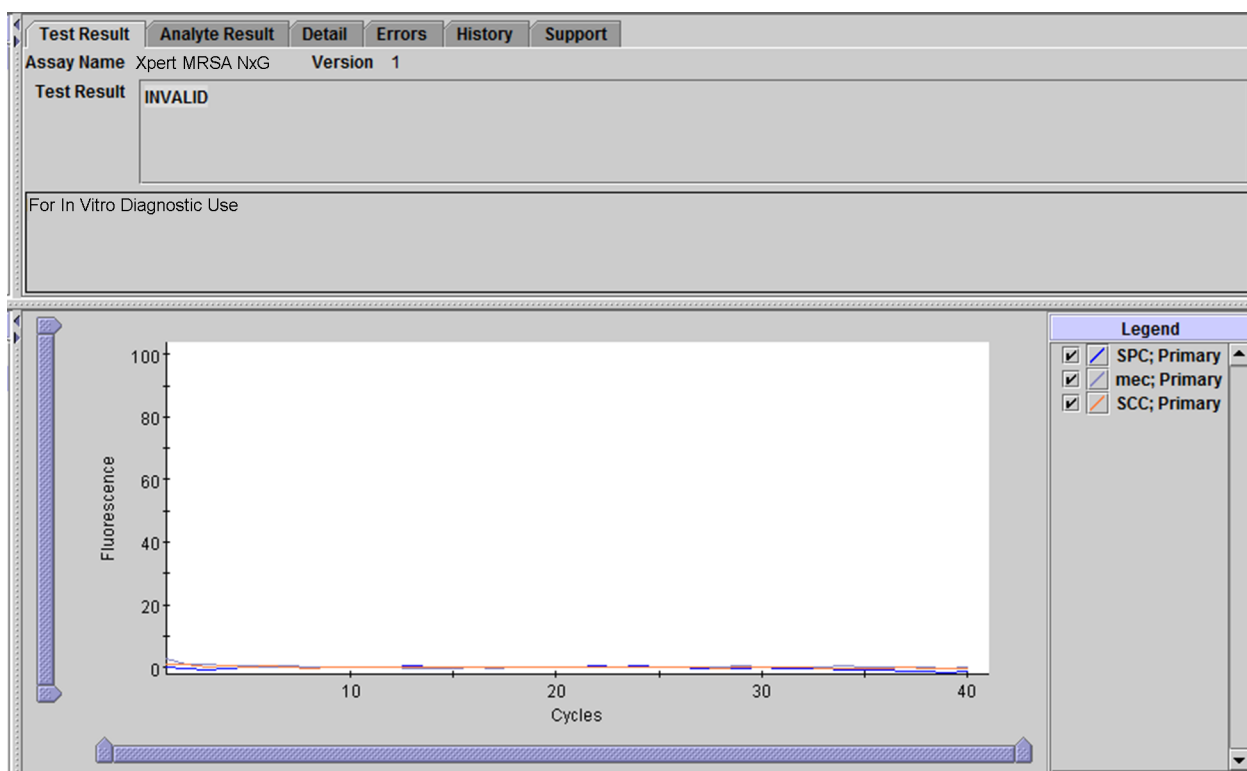
Figur 3. Et eksempel på et MRSA IKKE DETEKTERT-resultat.



Figur 4. Et eksempel på et MRSA IKKE DETEKTERT-resultat.



Figur 5. Et eksempel på et MRSA IKKE DETEKTERT-resultat.



Figur 6. Et eksempel på et UGYLDIG resultat.

14 Grunner til å gjenta testen

Prøven skal testes på nytt hvis den første testen viser et av følgende resultater. Gjenta testen i henhold til instruksjonene i Avsnitt 15.

- Et **UGYLDIG (INVALID)** resultat indikerer at kontroll-SPC-en ikke besto. Prøven ble ikke prosessert skikkelig, eller PCR ble hemmet.
- Et **FEIL (ERROR)** resultat indikerer at det kan hende probekontrollen ikke besto, eller at de maksimale trykkgrensene ble overskredet.
- Et **INTET RESULTAT (NO RESULT)** indikerer at det ble innhentet utilstrekkelige data. For eksempel at operatøren stoppet en test mens den kjørte, eller det oppsto strømbrudd.
- Hvis en ekstern kontroll ikke presterer som forventet, gjentar du testen av den eksterne kontrollen og/eller kontakter Cepheids tekniske kundestøtte for hjelp.

15 Prosedyre for å teste på nytt

Test på nytt med en ny patron (patronen skal ikke gjenbrukes) og nytt elueringsreagensrør.

1. Ta patronen og elueringsreagensrøret ut av Xpert MRSA NxG-testsettet.
2. Tilsett prøven i patronen:

Doble prøvetakingspinner

 - a) Ta den gjenværende prøvetakingspinnen ut av transportbeholderen.
 - b) Sett prøvetakingspinnen inn i røret med elueringsreagensen og brykk av prøvetakingspinnen ved delestreken på prøvetakingspinnens skaft.

Merk

Vikle sterilt gasbind (følger ikke med) rundt både pinnen på prøvetakingspinnen og åpningen på elueringsreagensrøret når du brykker av prøvetakingspinnen, for å minimere risikoen for kontaminasjon.

ELLER

ESwab

- a) Bland det gjenværende flytende Amies transportmediet som inneholder penselprøven, ved å vortex-blande på høy hastighet i 5 sekunder for å dispersere prøven jevnt i det flytende transportmediet.
 - b) Bruk en overføringspipette (følger ikke med) til å overføre 300 µl av den flytende prøven til elueringsreagensrøret.
3. Lukk elueringsreagensrøret og vortex-bland ved høy hastighet i 10 sekunder.
 4. Åpne lokket på patronen. Bruk en overføringspipette (følger ikke med) til å overføre hele innholdet i elueringsreagensrøret til prøvekompartimentet i Xpert MRSA NxG-testpatronen. Se Figur 1.
 5. Lukk patronens lokk og start testen.

16 Begrensninger

- Instruksjonene i dette pakningsvedlegget og i pakningsvedleggene til Cepheid prøvetakingsenhet (Cepheid prøvetakingsenhet, Copan dobbel prøvepinne med rayon og transportsystemer, Liquid Amies Elution Swab (ESwab) prøvetakings- og transportsystem) må følges nøye for å unngå feilaktige resultater.
- Xpert MRSA NxG-testens ytelse er ikke evaluert hos pasienten som er yngre enn to år.
- Xpert MRSA NxG-testen er ikke tiltenkt å diagnostisere, styre eller overvåke behandling av MRSA-infeksjoner, eller bestemme følsomhet for methicillin.
- Som med mange diagnostiske tester skal resultater fra Xpert MRSA NxG-testen tolkes sammen med andre laboratoriedata og kliniske data som er tilgjengelig for klinikeren, og skal brukes som et tillegg til kontrolltiltak for nosokomiale infeksjoner for å identifisere pasienter som trenger forsterkede forholdsregler. Resultatene skal ikke brukes til å styre eller overvåke behandling av MRSA-infeksjoner.
- Et positivt testresultat indikerer ikke nødvendigvis tilstedeværelse av levedyktige organismer. Det er imidlertid presumptivt for tilstedeværelse av MRSA.
- Et negativt testresultat utelukker ikke muligheten for kolonisering i nesensiden testresultatene kan påvirkes av feil prøvetaking, teknisk feil, forveksling av prøver, eller fordi antall organismer i prøven er under testens deteksjonsgrense.
- Samtidige kulturer er nødvendig for å gjenopprette organismer for epidemiologisk typebestemmelse eller videre følsomhetstesting.
- Xpert MRSA NxG-testen gir kvalitative resultater. Det kan ikke trekkes noen korrelasjon mellom Ct-verdiens størrelse og antall celler i en infisert prøve.
- Mutasjoner eller nukleotidpolymorfismer i primer- og probebindingsregioner kan påvirke deteksjon av nye eller ukjente MRSA-varianter og resultere i et falskt negativt resultat.
- Et positivt Xpert MRSA NxG-testresultat indikerer ikke nødvendigvis at intervensjon ikke har fjernet infeksjonen, siden ikke-levedyktig DNA kan vedvare. Et negativt resultat etter et tidligere positivt testresultat kan eller kan ikke indikere at infeksjonen er fjernet.
- Siden deteksjonen av MRSA avhenger av mengden DNA som er til stede i prøven, er pålitelige resultater avhengig av riktig prøvetaking og håndtering og oppbevaring av prøven.
- Xpert MRSA NxG-testen kan generere et falskt positivt MRSA (**MRSA DETEKTERT (MRSA DETECTED)**)-resultat ved testing av en neseprøve med en blanding av organismer som inneholder både methicillin-resistente koagulasenegative stafylokokker og en SA med tom kassett.
- Xpert MRSA NxG-testen kan generere et falskt negativt resultat (**MRSA IKKE DETEKTERT (MRSA NOT DETECTED)**) ved en samkolonisering som inneholder både methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) og en *Staphylococcus aureus* med tom kassett (SA). Dette kan oppstå i sjeldne tilfeller når titeren med en SA-organisme med tom kassett er betydelig høyere enn den med MRSA-organismen.
- Analyseinterferens kan observeres ved tilstedeværelse av Nasonex (≥ 50 % volumprosent), Flonase (≥ 50 % volumprosent) og Beconase (≥ 40 % volumprosent).

17 Forventede verdier

Den totale MRSA-prevalensen i henhold til Xpert MRSA NxG-testen, observert i nasale penselprøver tatt i to separate kliniske studier av Xpert MRSA NxG-testen med prøvepinner med rayon og ESswabs, presenteres i tabellen nedenfor.

Tabell 3. Total prevalens av MRSA observert i klinisk testing

Prøvetakingsenhet	Total MRSA-prevalens observert med Xpert MRSA NxG-testen etter prøvetakingsenhet
Cepheid prøvetakingsenhet (prøvepinne med rayon)	12,8 % (141/1103)
Liquid Amies Elution Swab (ESwab) prøvetakings- og transportsystem	12,9 % (109/846)

18 Klinisk ytelse

Ytelseegenskapene til Xpert MRSA NxG-testen ble bestemt i to separate prospektive undersøkelsesstudier på flere steder med neseprøver tatt fra personer med risiko for kolonisering i nesen av methicillin-resistent *S. aureus* (MRSA). I den første studien testet åtte undersøkelsessteder i og utenfor USA Xpert MRSA NxG-testen med nasale penselprøver tatt med Cepheid prøvetakingsenhet (prøvepinne med rayon). I den andre studien testet seks undersøkelsessteder i USA Xpert MRSA NxG-testen med nasale penselprøver tatt med Liquid Amies Elution Swab (ESwab) prøvetakings- og transportsystemet. Bare én prøve per person ble inkludert i studiene og analysene.

Xpert MRSA NxG-testresultatene ble sammenlignet med resultatene fra referansemethodene for dyrking og følsomhetstesting.

Sammenligningsreferansemethoden besto av både en direkte dyrking på MRSA-selektivt kromogent medium og beriket kultur. Beriking av prøven ble utført i Trypticase Soy-næringsvæske (TSB) med 6,5 % natriumklorid etterfulgt av en overføring til TSB 6,5 % NaCl på blodagar (BA) og MRSA-selektivt kromogent medium. Identifikasjon av presumptive *S. aureus*-kolonier fra BA og MRSA-kolonier fra platene med selektivt kromogent medium ble bekreftet med gramfarging og katalase- og koagulasetesting. MRSA ble bekreftet med følsomhetstesting med en Cefoxitin-plate (30 µg). Referansemeteresultatene ble ansett som positive for MRSA hvis tilstedeværelse av MRSA ble bekreftet i enten direktekultur eller beriket kultur.

Resultater oppnådd med Xpert MRSA NxG-testen sammenlignet med referansemethoden med prøvepinne med rayon

Totalt 1103 kvalifiserte rayonpenselprøver ble testet med Xpert MRSA NxG-testen og med referansemethoden. I forhold til referansemethoden viste Xpert MRSA NxG-testen en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 91,0 % og 96,9 % (Tabell 4). For den testede populasjonen var den positive prediktive verdien (PPV) for MRSA 78,7 %, og den negative prediktive verdien (NPV) var 98,9 %.

Tabell 4. Xpert MRSA NxG-testen med prøvepinne med rayon kontra referansemethoden

	Referansem metode			
	MRSA	Positive	Negativ	Totalt
Xpert MRSA NxG	Positive	111	30 ^a	141
	Negativ	11 ^b	951	962
	Totalt	122	981	1103
	Sensitivitet:		91,0 % (95 % CI: 84,6–94,9)	
Spesifisitet:		96,9 % (95 % CI: 95,7–97,8)		
PPV:		78,7 % (95 % CI: 71,3–84,7)		
NPV:		98,9 % (95 % CI: 98,0–99,4)		

^a 30/30 prøver med falskt positive resultater fra Xpert MRSA NxG var også kulturnegative for MRSA ved gjentatt dyrking i næringsvæsken.

^b 11/11 prøver med falskt negative resultater fra Xpert MRSA NxG var kulturpositive for MRSA ved gjentatt dyrking i næringsvæsken.

Resultater oppnådd med Xpert MRSA NxG-testen sammenlignet med referansemetoden med ESwab

Totalt 846 kvalifiserte ESwab-prøver ble testet med Xpert MRSA NxG-testen og med referansemetoden. I forhold til referansemetoden viste Xpert MRSA NxG-testen en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 92,9 % og 97,6 % (Tabell 5). For den testede populasjonen var den positive prediktive verdien (PPV) for MRSA 83,5 %, og den negative prediktive verdien (NPV) var 99,1 %.

Tabell 5. Xpert MRSA NxG-testen med ESwab kontra referansemetoden

	Referansemetode			
	MRSA	Positive	Negativ	Totalt
Xpert MRSA NxG	Positive	91	18 ^a	109
	Negativ	7 ^b	730	737
	Totalt	98	748	846
	Sensitivitet:		92,9 % (95 % CI: 86,0–96,5)	
Spesifisitet:		97,6 % (95 % CI: 96,2–98,5)		
PPV:		83,5 % (95 % CI: 75,4–89,3)		
NPV:		99,1 % (95 % CI: 98,1–99,5)		

^a 17/18 prøver med falskt positive resultater fra Xpert MRSA NxG var også kulturnegative for MRSA etter gjentatt overføring av næringsvæsken.

^b 6/7 prøver med falskt negative resultater fra Xpert MRSA NxG var kulturpositive for MRSA etter gjentatt overføring av næringsvæsken.

Resultater oppnådd med Xpert MRSA NxG-testen sammenlignet med referansemetoden for prøvepinne med rayon og ESwab kombinert

Tabell 6 viser sensitivitets- og spesifisitetsanalysene av de kombinerte Xpert MRSA NxG-testresultatene med prøvepinne med rayon og ESwab i forhold til referansemetoden.

Tabell 6. Xpert MRSA NxG-testen med prøvepinne med rayon og ESwab kombinert kontra referansemetoden

	Referansemetode ^a			
	MRSA	Positive	Negativ	Totalt
Xpert MRSA NxG	Positive	202	48	250
	Negativ	18	1681	1699
	Totalt	220	1729	1949
	Sensitivitet:		91,8 % (95 % CI: 87,4–94,8)	
Spesifisitet:		97,2 % (95 % CI: 96,3–97,9)		
PPV:		80,8 % (95 % CI: 75,5–85,2)		
NPV:		98,9 % (95 % CI: 98,3–99,3)		

^a Med data fra Tabell 4 og Tabell 5 viste Fishers eksakte test (p-verdi = 0,81 for sensitivitet og p-verdi = 0,46 for spesifisitet) at dataene kan sammenstilles på tvers av prøvetakingsenheter (prøvepinne med rayon og ESwab).

19 Analytisk ytelse

19.1 Analytisk sensitivitet (deteksjonsgrense)

Det ble utført studier for å bestemme den analytiske sensitiviteten eller deteksjonsgrensen (LoD) til Xpert MRSA NxG-testen med to forskjellige prøvetakingssett (Cepheid prøvetakingsenheten P/N 900-0370 eller Copan P/N 139CFA, kalt «prøvepinne med rayon», og ESwab prøvetakingssettet, Copan P/N 480C eller Becton Dickinson P/N 220245, kalt «ESwab», se Avsnitt 6.3). LoD er den laveste prøvekonsentrasjonen (rapportert som CFU/penselprøve eller CFU/ml i elueringsreagensen) som reproduserbart kan skilles fra negative prøver 95 % av tiden med 95 % sikkerhet. Denne studien bestemte den laveste konsentrasjonen av methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-celler fortynnet i en simulert nesematriks som kan detekteres med Xpert MRSA NxG-testen. Den simulerte nesematriksen besto av 5 % (masse-/volumprosent) mucin fra gris og 1 % (volumprosent) humant fullblod i en 1X fosfatbufret saltvann (PBS)-løsning med 15 % (volumprosent) glyserol.

Den analytiske sensitiviteten til Xpert MRSA NxG-testen ble vurdert i henhold til veiledningen i Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)-dokument EP17-A2 med to partier med reagenser testet over tre testdager med tretten (13) individuelle MRSA-stammer og de to typene prøvepinner (prøvepinne med rayon og ESwab). De 13 individuelle stammene representerer SCCmec type I, II, III, IV, IVa, V, VI, VII, VIII, IX, X og XI. Disse stammene i LoD-studien representerer de vanligste MRSA-stammene i helseinstitusjoner (USA100) og i samfunnet (USA400) som kjennetegnes av pulsfeltgelelektroforese (PFGE). Stammer som inneholdt heterogene underpopulasjoner med hensyn til sin oxacillin-resistente fenotype, ble også inkludert i studien.

LoD ble etablert ved å teste fem konsentrasjonsnivåer med to reagenspartier. LoD og 95 % konfidensintervall (CI) ble deretter estimert for hvert parti med logistisk regresjonsanalyse. Den logistiske regresjonsanalysen baserer seg ikke på en enkelt konsentrasjon, men bruker logit-funksjonen til å innlemme informasjonen fra alle nivåene som ble testet, i modellen. Punktestimaterne ble beregnet med en MLE-metode (estimerer for maksimal sannsynlighet – maximum likelihood estimates) for parametrene for den logistiske regresjonsmodellen. Maksimal estimert LoD som ble observert per stamme fra den logistiske regresjonsanalysen, ble brukt til å etablere hevdet LoD. Punktestimaterne og 95 % øvre og nedre konfidensintervall for LoD for hver MRSA SCCmec-type som ble testet, er oppsummert i tabellene nedenfor.

Resultatene fra denne studien indikerer at Xpert MRSA NxG-testen vil produsere et positivt MRSA-resultat 95 % av tiden med 95 % sikkerhet for en nasal penselprøve (rayon) som inneholder 302 CFU (se tabellen nedenfor).

Tabell 7. 95 % konfidensintervaller for analytisk LoD – MRSA (prøvepinne med rayon)

MRSA-stamme	PFGE ID ^a	Estimert LoD (logistisk regresjon) (CFU/penselprøve)			Estimert LoD i elueringsreagens (CFU/ml)
		Nedre 95 % CI	Punktestimert for LoD	Øvre 95 % CI	
Type I	USA500	72	91	136	46
Type II	USA100	127	161	236	81
Type III	ukjent	50	64	96	32
Type IVa	USA400	46	58	84	29
Type IV (Fin 7)	ukjent	256	302	392	151
Type IVa	USA300	143	182	282	91
Type V	USA1000	85	102	138	51
Type VI	USA800	32	42	64	21
Type VII	ukjent	95	128	235	64
Type VIII	ukjent	139	163	233	82
Type IX	ukjent	142	169	227	85
Type X	ukjent	86	97	119	49

MRSA-stamme	PFGE ID ^a	Estimert LoD (logistisk regresjon) (CFU/penselprøve)			Estimert LoD i plueringsreagens (CFU/ml)
		Nedre 95 % CI	Punktestimat for LoD	Øvre 95 % CI	
Type XI (mecC)	ukjent	219	266	358	133

^a PFGE = pulsfeltgelelektroforese

Resultatene fra denne studien indikerer at Xpert MRSA NxG-testen vil produsere et positivt MRSA-resultat 95 % av tiden med 95 % sikkerhet for en nasal penselprøve (ESwab) som inneholder 812 CFU (se tabellen nedenfor).

Tabell 8. 95 % konfidensintervaller for analytisk LoD – MRSA (ESwab)

MRSA-stamme	PFGE ID ^a	Estimert LoD (logistisk regresjon) (CFU/penselprøve)			Estimert LoD i plueringsreagens (CFU/ml)
		Nedre 95 % CI	Punktestimat for LoD	Øvre 95 % CI	
Type I	USA500	285	343	469	45
Type II	USA100	184	218	293	28
Type III	ukjent	215	254	338	33
Type IVa	USA400	134	167	245	22
Type IV (Fin 7)	ukjent	656	812	1145	106
Type IVa	USA300	470	563	733	73
Type V	USA1000	378	465	671	61
Type VI	USA800	71	89	128	12
Type VII	ukjent	201	245	338	32
Type VIII	ukjent	520	631	851	82
Type IX	ukjent	311	377	533	49
Type X	ukjent	149	166	215	22
Type XI (mecC)	ukjent	597	734	998	96

^a PFGE = pulsfeltgelelektroforese

19.2 Analytisk reaktivitet (inkludivitet)

Hundre og nittiseks methicillin-resistente Staphylococcus aureus-stammer ble testet i denne studien. De testede stammene representerte Cooper og Feil gruppe 1A, 1B og 2, SCCmec-typer og undertyper (I, IA, II, III, IIIA, III-Hg, IV, IVa, IVb, IVc, IVd, V, VI, VII, VIII, IX, X og XI), sekvenstyper (ST-er), spa-typer, PFGE-typer og klonale komplekser (CC). Kjente USA100-, USA200-, USA300-, USA400-, USA500-, USA600-, USA700-, USA800-, USA1000-, USA1100-, IBERIAN-stammer, heteroresistente stammer og den nye mecC-stammen MRSALGA251 ble også inkludert i denne studien. Et «utfordringspanel» med 59 velkarakteriserte MRSA-stammer som har MIC (minste hemmende konsentrasjon – Minimum Inhibitory Concentration) for ceftoxitin/oxacillin som dekker det målbare dynamiske området, ble også inkludert i denne studien. Oxacillin MIC-verdier for disse 59 stammene var fra 0,5 til >32 µg/ml.

Alle de 196 MRSA-stammene ble riktig rapportert som **MRSA DETEKTERT (MRSA DETECTED)** med Xpert MRSA NxG-testen.

19.3 Analytisk spesifisitet (kryssreaktivitet)

Den analytiske spesifisiteten til Xpert MRSA NxG-testen ble evaluert ved å teste et panel med hundre og femtito potensielt kryssreagerende mikroorganismer som er methicillin-følsomme *Staphylococcus aureus* (MSSA), organismer som er fylogenetisk beslektet med *Staphylococcus aureus* (SA), og medlemmer av den kommensale mikrofloraen i nesen (f.eks. andre bakterier, virus og sopp) med potensial for å kryssreagere med Xpert MRSA NxG-testen. De hundre og femtito organismene som ble testet, ble identifisert som enten grampositive (104), gramnegative (25), sopp (3), virus (17) eller gramreaksjon ubestemmelig (3). Av disse organismene ble åttifire karakterisert som følger: tjuetre (23) var methicillin-følsomme, koagulasenegative stafylokokker (MSCoNS), fem (5) var methicillin-resistente, koagulasenegative stafylokokker (MRCoNS), førtisju (47) var methicillin-følsomme *Staphylococcus aureus* (MSSA), inkludert to (2) MSSA med tom kassett, og sju (7) oxacillin-resistente *Staphylococcus aureus* (BORSA)-stammer i grenseland. Humane celler ble også testet i studien.

Evaluering av BORSA-stammer

De sju velkarakteriserte oxacillin-resistente *Staphylococcus aureus* (BORSA)-stammene i grenseland som ble testet, inkluderte én MSSA-stamme med «tom kassett». Methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* er resistent mot alle β -laktam-medikamenter (med unntak av ceftarolin) gjennom det alternative penicillin-bindende proteinet PBP2a kodet for av *mecA* eller *mecC*. BORSA-stammene bærer ikke *mecA/mecC*-genet, men har en MIC (minste hemmende konsentrasjon – Minimum Inhibitory Concentration) for oxacillin ≥ 2 og ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$. Det er spesielt verdifullt å skille MRSA fra BORSA for å bistå med implementering av egnede forholdsregler for håndtering og isolasjon av pasienter som er infisert med methicillin-følsomme stammer av *S. aureus*. BORSA-stammene som ble testet med Xpert MRSA NxG-testen, ble rapportert som **MRSA IKKE DETEKTERT (MRSA NOT DETECTED)**.

Alle potensielt kryssreagerende mikroorganismer ble testet i tripliket i elueringsreagens som inneholdt simulert nesematriks med $> 10^6$ CFU/ml for bakterier og $> 10^5$ TCID₅₀/ml for virus. Humane celler ble testet med 10^5 celler/ml.

Alle mikroorganismene og de humane cellene ble rapportert som **MRSA IKKE DETEKTERT (MRSA NOT DETECTED)** av Xpert MRSA NxG-testen. For panelet med hundre og femtito potensielt kryssreagerende mikroorganismer og humane celler som ble evaluert i studien, var den analytiske spesifisiteten til Xpert MRSA NxG-testen 100 %.

In silico-analyse indikerer at Xpert MRSA NxG-testen kan produsere positive resultater med stammer av *Staphylococcus argenteus*, en nylig beskrevet stafylokokkart som er nært beslektet med *S. aureus*, som bærer en SCC_{mec}-kassett og *mecA* eller *mecC*.¹⁰

19.4 Mikrobeinterferens

Det ble utført en studie for å vurdere de hemmende effektene til kommensale mikroorganismer i nasale penselprøver på Xpert MRSA NxG-testen. Et panel med (9) bakteriestammer, rapportert å være til stede i nesehulen til 10 % eller mer av friske personer^{11, 12}, ble evaluert med Xpert MRSA NxG-testen (se tabellen nedenfor).

Tabell 9. Kommensale bakteriestammer testet i mikrobeinterferens

Stamme	Stamme-ID
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	15280
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	ATCC 35984
<i>Corynebacterium bovis</i>	ATCC 7715
<i>Streptococcus mutans</i>	ATCC 25175
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 29905
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 9007
<i>Neisseria meningitidis</i>	ATCC 700111
<i>Moraxellacatarrhalis</i>	ATCC 43628
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 6303

De ni kommensale bakteriene ble tilsatt i den simulerte nesematriksen med cirka $1,0 \times 10^6$ CFU/ml i elueringsreagens og testet ved tilstedeværelse av MRSA (kryssreaktivitet) eller i fravær av MRSA (interferens). To MRSA-stammer (se tabellen nedenfor) ble brukt i denne studien, og disse stammene ble preparert ved cirka $3 \times \text{LoD}$ og testet i replikater på fire. Ingen av de potensielt interfererende mikroorganismene som ble evaluert i studien, ble funnet å kryss reagere eller interferere med deteksjonen av noen av MRSA-stammene med Xpert MRSA NxG-testen.

Tabell 10. MRSA-stammer

Mål	Stamme-ID
MRSA (mecA)	MRSA type II (NRSA70,N315)
MRSA (mecC)	MRSA type XI LGA251

19.5 Potensielt interfererende stoffer

Nitten stoffer som kan være til stede i nasale penselprøver, med potensial for å interferere med ytelsen til Xpert MRSA NxG-testen ble også evaluert. De potensielt interfererende stoffene inkluderte slim, humant blod, nesesprayer eller -dråper, nesegeler, nasale kortikosteroider, FluMist, orale nasale anestetika eller analgetika, nasale antibiotika, antibakterielle midler og antiviralia. Stoffene, de aktive ingrediensene og konsentrasjonene som ble testet, er oppgitt i tabellen nedenfor. Alle interfererende stoffer, med unntak av mucin, ble opprinnelig testet ved 50 % (volumprosent) i en simulert nesematriks for negative (kun simulert matriks) og MRSA-positive prøver. Mucin ble testet ved 7 % (masse-/volumprosent) i simulert nesematriks for negative (kun simulert matriks) og MRSA-positive prøver.

Bufferkontroller (negative og positive) uten interfererende stoffer ble inkludert.

Positive prøver ble testet per interfererende stoff med to kliniske MRSA-stammer, SCCmec type II (mecA) og SCCmec type XI (mecCLGA251), tilsatt ved cirka $3 \times$ analytisk LoD i simulert nesematriks.

Replikater på åtte positive og negative prøver med hvert interfererende stoff ble evaluert i denne studien. Negative prøver i nærvær av potensielt interfererende stoff ble testet for å bestemme effekten på ytelsen til prøveprosesseringskontrollen (SPC).

Effekten av hvert potensielt interfererende stoff på positive og negative prøver ble vurdert ved å sammenligne målets syklusterskelverdier (Ct-verdier) generert ved tilstedeværelse av det potensielt interfererende stoffet med Ct-verdiene for bufferkontrollene i fravær av det potensielt interfererende stoffet.

De positive og negative prøvene for 16 potensielt interfererende stoffer ble riktig identifisert. Det ble observert potensielt hemmende effekter i positive prøver testet med Nasonex 50 % (volumprosent), Flonase 50 % (volumprosent) og Beconase ved 40 % (volumprosent) og 50 % (volumprosent) grunnet forsinkelse i Ct-verdier. Imidlertid rapporterte ingen av stoffene falskt negative testresultater. Det ble ikke observert noen interferens i positive prøver testet med Nasonex 40 % (volumprosent), Flonase 40 % (volumprosent) og Beconase ved 30 % (volumprosent). Dette tas opp i Avsnitt 16.

Tabell 11. Potensielt interfererende nasale stoffer testet

Stoff	Aktiv ingrediens	Testet konsentrasjon
Slim (mucin)	Mucin fra gris som representerer sterkt glykosylerte proteiner (slim)	7 % (masse-/volumprosent)
Blod	Blod (humant)	50 % (volumprosent)
Aneferin nesesypray	0,05 % oksymetazolinhydroklorid	50 % (volumprosent)
Azelastin antihistaminspray	0,1 % azelastinhydroklorid	50 % (volumprosent)
NasalCrom allergimiddel	5,2 mg kromoglikat	50 % (volumprosent)
Neo-Syneprine nesesypray	0,5 % fenylefrinhydroklorid	50 % (volumprosent)

Stoff	Aktiv ingrediens	Testet konsentrasjon
Nesespray med saltvann	0,65 % natriumklorid	50 % (volumprosent)
Zicam nesegel (reduserer allergisymptomer i øvre luftveier)	4x, 12x, 30x Luffa operculata 12x, 30x Galphimia glauca 12x, 30x, 200x histamindihydroklorid 12x, 30x, 200x svovel	50 % (volumprosent)
Nasonex (nasal allergisymptommedisin, inhalert nasal steroide)	0,05 % mometasonfuroat monohydrat	40 % (volumprosent) 50 % (volumprosent) ^a
Flonase	0,05 % flutikasonpropionat	40 % (volumprosent) 50 % (volumprosent) ^a
FluMist	Levende intranasal influensavirusvaksine	50 % (volumprosent)
Finafta MultiOral	7,5 % benzokain	50 % (volumprosent)
TobraDex	0,3 % tobramycin, 0,1 % dexametason	50 % (volumprosent)
Bactroban	2 % mupirocin	50 % (volumprosent)
Relenza	5 mg zanamivir	50 % (volumprosent)
Beconase [®] AQ	0,05 % eller $3,6 \times 10^{-5}$ g beklometason	30 % (volumprosent) 40 % (volumprosent) ^a , 50 % (volumprosent) ^a
Nasacort [®] AQ	0,06 % eller $4,4 \times 10^{-5}$ g triamcinolonacetonid	50 % (volumprosent)
Rhinocort aqua [®]	0,06 % eller $4,4 \times 10^{-5}$ g budesonid	50 % (volumprosent)
Flunisolid neseløsning USP, 0,025 %	0,03 % eller $1,9 \times 10^{-5}$ g flunisolid	50 % (volumprosent)

^a Potensielt hemmende effekt observert for konsentrasjonen som ble testet, grunnet forsinkelse i Ct-verdier.

19.6 Studie av «carry-over»-kontaminasjon

Det ble utført en studie for å demonstrere at selvstendige GeneXpert-patroner til engangsbruk hindrer «carry-over»-kontaminasjon i negative prøver testet etter svært høye MRSA-positive prøver i samme GeneXpert-modul. Studien besto av en negativ prøve prosessert i samme GeneXpert-modul umiddelbart etter en svært høy positiv prøve. De MRSA-negative

prøvene besto av MSSE preparert i en simulert nesematriks ved en konsentrasjon $\geq 1,0 \times 10^7$ CFU/ml i elueringsreagensen. De MRSA-positive prøvene besto av MRSA preparert i en simulert nesematriks ved en konsentrasjon $\geq 1 \times 10^7$ CFU/ml i elueringsreagensen. Testordningen ble gjentatt 40 ganger mellom 2 GeneXpert-instrumenter (én modul per instrument) for totalt 41 kjøring per instrument (20 høye positive prøver per instrument og 21 negative prøver per instrument). Alle de 40 positive prøvene ble korrekt rapportert som **MRSA DETEKTERT (MRSA DETECTED)**. Alle de 42 negative prøvene ble korrekt rapportert som **MRSA IKKE DETEKTERT (MRSA NOT DETECTED)**.

20 Reproduserbarhet

Et panel med fem prøver med ulike konsentrasjoner av MRSA ble testet fire ganger per dag på seks forskjellige dager av to forskjellige operatører, på tre steder (5 prøver \times 4 ganger/dag \times 6 dager \times 2 operatører \times 3 steder). Det ble brukt tre partier med Xpert MRSA NxG-testpatroner, hvor hvert representerte to dager med testing. Xpert MRSA NxG-testen ble utført i henhold til prosedyren for Xpert MRSA NxG-testen. Hver av de 5 prøvene ble preparert i simulert nesematriks ved konsentrasjonsnivåene i Tabell 12. Resultatene er oppsummert i Tabell 13.

Tabell 12. Reproduserbarhetspanel

Panelprøve	Konsentrasjonsnivå
Neg	Sann negativ (intet mål)
ModPos1, MRSA type XI (mecC)	Moderat positiv (~2–3 \times LoD)
LowPos1, MRSA type XI (mecC)	LoD (~1 \times LoD)
ModPos2, MRSA type II (mecA)	Moderat positiv (~2–3 \times LoD)
LowPos2, MRSA type II (mecA)	LoD (~1 \times LoD)

Tabell 13. Oppsummering av reproduserbarhetsresultater: % samsvar etter studiested/operatør

Prøve	Sted 1			Sted 2			Sted 3			% totalt samsvar etter prøve
	Op 1	Op2	Sted	Op 1	Op2	Sted	Op 1	Op2	Sted	
Neg	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
ModPos1	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
LowPos1	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
ModPos2	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
LowPos2	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	98,6 % (142/144)

Reproduserbarheten til Xpert MRSA NxG-testen ble også evaluert i form av fluorescenssignalet oppgitt i Ct-verdier for hvert mål som ble detektert. Gjennomsnittet, standardavviket (SD) og variasjonskoeffisienten (CV) mellom steder, mellom dager, mellom partier, mellom operatører og innen analysen for hvert panelmedlem presenteres i Tabell 14.

Tabell 14. Sammendrag av reproduserbarhetsdata^a

Prøve	Analysekanal (analytt)	N ^b	Gjennomsnittlig Ct	Mellom steder		Mellom dager		Mellom partier		Mellom operatører		Innen analysen		Totalt	
				SD	CV(%) ^c	SD	CV(%) ^c	SD	CV(%) ^c	SD	CV(%) ^c	SD	CV(%) ^c	SD	CV(%) ^c
Neg	SPC	144	32,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0,3	0,8	0,8	2,3	0,8	2,6
ModPos1	mec	144	29,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,4	0,0	0,0	1,1	3,5	1,1	3,8
	SCC	144	32,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	1,0	3,0	1,1	3,3
LowPos1	mec	144	31,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,4	0,0	0,0	1,0	3,2	1,1	3,5
	SCC	144	34,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	0,9	2,7	1,1	3,1
ModPos2	mec	144	31,2	0,0	0,0	0,3	0,9	0,2	0,5	0,0	0,0	0,9	3,0	1,0	3,1
	SCC	144	32,8	0,0	0,0	0,3	0,8	0,3	1,0	0,0	0,0	0,9	2,7	1,0	3,0
LowPos2	mec	144	32,7	0,0	0,0	0,4	1,1	0,0	0,0	0,2	0,6	1,0	3,0	1,1	3,2
	SCC	144	34,4	0,0	0,0	0,4	1,1	0,0	0,0	0,1	0,3	1,0	3,0	1,1	3,3

^a Det var totalt 12 ubestemmelige resultater i løpet av studien (11 rapportert som «Feil» og 1 som «Ugyldig»). Alle 12 produserte gyldige testresultater ved gjentagelse.

^b Resultater av 144 med Ct-verdier som ikke var null.

^c (%) er bidrag fra komponentens varians til total CV.

21 Referanser

1. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470–485.
2. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. 1999. Control of endemic methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Am Medical Assoc.* 282(19):1745–1751.
3. Das I, O'Connell N, Lambert P. 2007. Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a university hospital in UK. 1: *J Hosp Infect.* 65(2):117–123.
4. Shopsin B, Kreiswirth BN. 2001. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis.* 7(2):323–326.
5. Padmanabhan RA, Fraser TG. 2005. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. *Cleveland Clinic J Med.* 72(3):235–241.
6. Jain R, et al. 2011. Veterans Affairs Initiative to Prevent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *N Engl J Med* 364:1419–1430.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 1993. *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories* (se siste versjon). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline.* Dokument M29 (se siste versjon).
9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Argudin et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016 35: 1017–1022.
12. Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Ylikoski JS. 1989. Comparison of the nasal bacterial floras in two groups of healthy subjects and in patients with acute maxillary sinusitis. *J Clin Microbiol.* 27(12): 2736–2743.
13. Todar K. <http://textbookofbacteriology.net/normalflora.html>.

22 Cepheids hovedkontorer

Konsernhovedkontor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191
Faks: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Europeisk hovedkontor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300
Faks: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

23 Teknisk assistanse

Før du kontakter oss

Innhent følgende informasjon før du kontakter Cepheids tekniske brukerstøtte:

- Produktnavn
- Partinummer
- Instrumentets serienummer
- Feilmeldinger (om det er noen)
- Programversjon og, hvis relevant, nummeret på datamaskinens servicetikett

USA



















Telefon: + 1 888 838 3222 E-post: techsupport@cepheid.com

Frankrike

Telefon: + 33 563 825 319 E-post: support@cepheideurope.com

Kontaktinformasjon for alle Cepheids kontorer for teknisk brukerstøtte finnes på nettstedet vårt: www.cepheid.com/en/support/contact-us

24 Symboltabell

Symbol	Betydning
	Katalognummer
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr
	CE-merking – europeisk samsvar
	Autorisert representant i EU
	Må ikke gjenbrukes
	Partikode
	Se bruksanvisningen
	Forsiktig
	Produsent
	Produksjonsland
	Inneholder nok til n tester
	Kontroll
	Utløpsdato
	Temperaturbegrensning
	Biologiske risikoer
	Advarsel
	Autorisert representant i Sveits
	Importør



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191

Faks: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300

Faks: + 33 563 825 301



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



25 Revisjonshistorikk

Avsnitt	Beskrivelse av endring
Symboltabell	Lagt til symboler og definisjoner for CH REP og importør i symbolforklaringen. Lagt til informasjon med adresse i Sveits for CH REP og importør.
Revisjonshistorikk	Oppdatert revisjonshistorikktabell.