

Xpert[®] MRSA/SA SSTI

REF GXMRSA/SA-SSTI-CE

Brugsanvisning

CE **IVD**

Varemærke, patenter og erklæringer om ophavsret

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

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.

© 2019–2023 Cepheid.

Cepheid[®], Cepheid-logoet, GeneXpert[®] og Xpert[®] er varemærker tilhørende Cepheid registreret i USA og andre lande.

Alle andre varemærker tilhører deres respektive ejere.

KØBET AF DETTE PRODUKT GIVER KØBEREN DEN IKKE-OVERDRAGELIGE RET TIL AT BRUGE DET I OVERENSSTEMMELSE MED DENNE BRUGSANVISNING. INGEN ANDRE RETTIGHEDER FORMIDLES UDTRYKKELIGT, VED IMPLIKATIONER ELLER VED AFSKÆRELSE (ESTOPPEL). DESUDEN ER DER INGEN RETTIGHEDER TIL VIDERESALG VED KØB AF DETTE PRODUKT.

© 2019–2023 Cepheid.

En beskrivelse af ændringer kan findes i, Afsnit 30.

Xpert[®] MRSA/SA SSTI

Kun til *in vitro*-diagnostik.

1 Handelsnavn

Xpert[®] MRSA/SA SSTI

2 Trivialnavn eller alment navn

Xpert MRSA/SA SSTI

3 Tilsigtet brug

Cepheid Xpert[®] MRSA/SA-testen til hud- og bløddelsinfektion (Xpert MRSA/SA SSTI-testen), der udføres i GeneXpert[®] Dx-systemet er en kvalitativ test til *in vitro*-diagnostik, som er beregnet til påvisning af *Staphylococcus aureus* (SA) og methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) fra podninger af hud- og bløddelsinfektioner. Testen benytter automatiseret polymerasekædereaktion (PCR) i realtid til at påvise DNA fra MRSA/SA. Xpert MRSA/SA SSTI-testen er indiceret til brug sammen med andre laboratorietests, som f.eks. mikrobiologisk dyrkning, og kliniske data, som klinikerer har til rådighed, som hjælp til påvisning af MRSA/SA fra hud- og bløddelsinfektioner. Xpert MRSA/SA SSTI-testen er ikke beregnet til at monitorere behandling for infektioner af MRSA/SA. For at indvinde organismer til følsomhedstest og epidemiologisk typebestemmelse er det nødvendigt med samtidige dyrkninger.

4 Resumé og forklaring

Staphylococcus aureus (SA) er et veldokumenteret opportunistisk patogen hos mennesker og et væsentligt nosokomielt patogen, som forårsager en række sygdomme. Nogle af sygdommene involverer hud- og bløddelsinfektioner, herunder karbunkler og bylder, og postoperative sårinfektioner på forskellige steder. Som et nosokomielt patogen har *S. aureus* været en væsentlig årsag til morbiditet og dødelighed. Infektioner med *S. aureus* er ofte akutte og pyogene og kan, hvis de ikke behandles, sprede sig til omgivende væv eller via bakteræmi til metastatiske steder (der involverer andre organer). Nogle af de mere alvorlige infektioner, der frembringes af *S. aureus* er bakteræmi, lungebetændelse, osteomyelitis, akut endokarditis, toksisk choksyndrom, fødevareforgiftning, myokarditis, perikarditis, cerebritis, meningitis, chorioamnionitis, skoldet hudsyndrom og abscesser i muskler, urogenitalveje, centralnervesystemet og forskellige intra-abdominale organer.¹

I begyndelsen af 1950'erne forhindrede erhvervelsen og spredningen af plasmider, som danner beta-lactamase, effektiviteten af penicillin til behandling af infektioner med *S. aureus*. I 1959 blev methicillin, et syntetisk penicillin, introduceret. I 1960 blev der imidlertid identificeret methicillin-resistente *S. aureus*-stammer. Dette blev bestemt til at være resultatet af, at *S. aureus* erhvervede *mecA*-genet. I USA er MRSA i dag ansvarlig for ca. 25 % af de nosokomielle infektioner og rapporter om MRSA, der erhverves i samfundet, er stigende, hvilket resulterer i signifikant morbiditet og dødelighed. Der er rapporteret dødeligheder på 33 % og 16 %, som tilskrives bakteræmier med henholdsvis MRSA og methicillin-sensitiv *S. aureus* (SA). Der er også bekymring om stigende omkostninger for MRSA-infektioner. I forsøg på at begrænse spredningen af disse infektioner udvikles og implementeres der kontrolstrategier og -politikker i sundhedssektoren. På hospitaler er kontrol af MRSA et primært fokus i de fleste programmer for infektionskontrol. På nuværende tidspunkt er dyrkning standardmetoden til påvisning af MRSA og SA. Dyrkning er meget besværlig og kan kræve flere dage for at generere et endeligt resultat.^{2,3,4,5,6,7}

5 Procedurens princip

GeneXpert Dx-instrumentssystemerne -systemet automatiserer og integrerer automatiserer og integrerer prøveklargøring, nukleinsyreoprensning og amplifikation og påvisning af målsekvenserne i enkle eller komplekse prøver ved hjælp af PCR-analyser i realtid. Systemetsystemerne består af et instrument, en PC og forudinstalleret software til at køre tests og vise resultaterne. Systemetsystemerne kræver kræver, at der bruges kassetter til engangsbrug, som indeholder PCR-reagenserne og er vært for PCR-processen. Fordi kassetterne er selvstændige, minimeres krydskontaminering mellem prøverne. For en fuld beskrivelse af systemetsystemerne henvises til den relevante *Betjeningsvejledning til GeneXpert Dx-systemet* eller *Betjeningsvejledning til GeneXpert Infinity-systemet*.

Xpert MRSA/SA SSTI-testen inkluderer reagenser til påvisning af MRSA og SA, og en prøvebehandlingskontrol (SPC) til at kontrollere for tilstrækkelig behandling af målbakterierne og monitorere tilstedeværelsen af hæmmer(e) i PCR-reaktionen. SPC sikrer også, at forholdene for PCR-reaktionen (temperatur og tid) er passende for amplifikationsreaktionen, og at PCR-reagenserne er funktionelle. Probekontrol (PCC) verificerer reagensrehydrering, fyldning af PCR-rør i kassetten, probeintegritet og farvestofstabilitet.

Primerne og proberne i Xpert MRSA/SA SSTI-testen påviser proprietære sekvenser for stafylokokprotein A (*spa*), genot for methicillinresistens (*mecA*) og stafylokok-kassettekromosomet (SCC*mec*), der er indsat i *attB*-stedet i SA-kromosomet.

6 Reagenser og instrumenter

6.1 Medfølgende materiale

Xpert MRSA/SA SSTI-kittet indeholder tilstrækkeligt med reagenser til at behandle 10 præparater eller kvalitetskontrolprøver. Kittet indeholder følgende:

Xpert MRSA/SA SSTI-kassetter med integrerede reaktionsrør	10
<ul style="list-style-type: none"> • Perle 1, perle 2 og perle 3 (frysetørrede) • Reagens 1 • Reagens 2 (natriumhydroxid) 	1 pr. kassette 3,0 ml pr. kassette 3,0 ml pr. kassette
Pose med Xpert MRSA/SA SSTI-elueringsreagens	10 x 2,0 ml pr. pose
<ul style="list-style-type: none"> • Elueringsreagens (guanidiniumthiocyanat) 	
CD	1 pr. kit
<ul style="list-style-type: none"> • Analysedefinitionsfil (ADF) • Anvisninger til import af ADF til GX-software • Brugsanvisning (indlægsseddel) 	

Bemærk Sikkerhedsdatablade (SDS) er tilgængelige på www.cepheid.com eller www.cepheidinternational.com under fanebladet **ASSISTANCE (SUPPORT)**.

Bemærk Det bovine serumalbumin (BSA) i perlerne i dette produkt blev produceret og fremstillet udelukkende af bovint plasma fra USA. Intet drøvtyggerprotein eller andet animalsk protein blev fodret til dyrene; dyrene bestod test før og efter slagtning. Under behandlingen var der ingen blanding af materialet med andre animalske materialer

6.2 Opbevaring og håndtering

- Opbevar Xpert MRSA/SA SSTI-kassetterne og -reagenserne ved 2 – 28 °C.
- Brug ikke reagenser eller kassetter, der har overskredet udløbsdatoen.
- Du må ikke åbne en kassette, før du er klar til at udføre testen.
- Brug ikke nogen prøvereagenser, der er blevet uklare eller misfarvede.

7 Materialer, der kræves, men ikke medfølger

- GeneXpert InstrumentDx-system (katalognummeret varierer efter konfiguration): GeneXpert-instrument, computer med ophavsretligt beskyttet GeneXpert-software version 4.3 eller nyere, stregkodelæser og betjeningsvejledning
- Printer: Hvis der kræves en printer, skal du kontakte Cepheids tekniske support for at arrangere køb af en anbefalet printer.
- Cepheids prøvetagningsudstyr (900-0370) eller tilsvarende fra Copan
- Vortexmixer
- Overførselspipetter til engangsbrug
- Steril gaze


8 Tilgængelige materialer, der ikke medfølger

KWIK-STIKs™ fra Microbiologics katalognr. 0158MRSA og katalognr. 0360SA som eksterne positive kontroller og nr. 0371MSSE (methicillin-sensitiv *Staphylococcus epidermidis*) som ekstern negativ kontrol.

9 Advarsler og forholdsregler

- Alle biologiske præparater, herunder brugte kassetter og reagenser, skal behandles som værende i stand til at overføre smitsomme stoffer. Da det ofte er umuligt at vide, hvilke der kan være smitsomme, bør alle biologiske præparater behandles med standardforholdsregler. Retningslinjer for håndtering af præparater er tilgængelige fra de amerikanske centre for sygdomsbekæmpelse og forebyggelse⁸ og Clinical and Laboratory Standards Institute.⁹
- I en blandet kultur, som indeholder MRSA/SA og andre organismer (f.eks. gramnegative bakterier, gær), kan resultaterne være falske negative eller variable afhængigt af koncentrationen af MRSA/SA, der er til stede, især hvis koncentrationen af MRSA/SA er tæt på testens detektionsgrænse.
- Følg din institutions sikkerhedsprocedurer for arbejde med kemikalier og håndtering af biologiske prøver.
- Xpert MRSA/SA SSTI-testen kan påvise MRSA- og/eller SA-DNA fra ikke-levedygtige organismer. Sandsynligheden for, at dette sker, øges for patienter på antibiotika.
- Xpert MRSA/SA SSTI-testen giver ikke testresultater for antimikrobiel følsomhed. Det kræver yderligere tid at dyrke og udføre følsomhedstest.
- Erstat ikke Xpert MRSA/SA SSTI-testens reagenser med andre reagenser.
- Låget på Xpert MRSA/SA SSTI-kassetten må ikke åbnes undtagen ved tilsætning af prøve og reagens eller ved udførelse af en gentest.
- Brug ikke en kassette, der har været tabt eller rystet, efter du har tilsat prøven og reagenset.
- Brug ikke en kassette med et beskadiget reaktionsrør.
- Hver Xpert MRSA/SA SSTI-testkassette til engangsbrug anvendes til at behandle én test. Genanvend ikke brugte kassetter.
- Biologiske præparater, overførselsudstyr og brugte kassetter skal behandles som værende i stand til at overføre smitstoffer, der kræver brug af standardforholdsregler. Overhold institutionens procedurer for miljøaffald vedrørende korrekt bortskaffelse af brugte beholdere og ubrugte reagenser. Dette materiale kan udvise egenskaber svarende til kemisk farligt affald, der skal bortskaffes ifølge specifik national eller regional procedure. Hvis nationale eller regionale forordninger ikke indeholder klare retningslinjer for korrekt bortskaffelse, skal biologiske præparater og brugte kassetter bortskaffes ifølge retningslinjer fra WHO [Verdenssundhedsorganisationen] vedrørende håndtering af medicinsk affald.
- Du må ikke åbne et låg på kassetten, før du er klar til at udføre testen.

10 Kemiske farer^{17,18}

- FN GHS farepiktogram: 
- Signalord: ADVARSEL
- **FN GHS faresætninger**
 - Farlig ved indtagelse
 - Forårsager hudirritation
 - Forårsager alvorlig øjenirritation
- **FN GHS P-sætninger**

- **Forebyggelse**
 - Vask grundigt efter brug.
 - Der må ikke spises, drikkes eller ryges under brugen af dette produkt.
 - Undgå udledning til miljøet.
 - Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjenbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse
- **Handling**
 - VED KONTAKT MED HUDEN: Vask med rigeligt sæbe og vand.
 - Forurenet tøj tages af og vaskes, før det bruges igen.
 - Særlig behandling, se de supplerende oplysninger om førstehjælp.
 - Ved hudirritation: Søg lægehjælp.
 - VED KONTAKT MED ØJNENE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning.
 - Ved vedvarende øjenirritation: Søg lægehjælp
 - I TILFÆLDE AF INDTAGELSE: I tilfælde af ubehag ring til en GIFTINFORMATION eller en læge.
 - Skyl munden.
- **Opbevaring Bortskaffelse**
 - Bortskaffelse af indholdet af og/eller beholder skal ske i overensstemmelse med lokale, regionale, nationale og/eller internationale krav.

11 Præparattagning, -transport og -opbevaring

Podningspræparater af hud- og bløddelsinfektioner kan tages med Cepheids prøvetagningsudstyr efter brugerinstitutionens standardprocedurer. Podningspræparaterne genanbringes i plastiktransportrøret (flydende Stuarts-medie, Cepheids prøvetagningsudstyr eller Copan anbefales), opbevares ved stuetemperatur og sendes til GeneXpert-testområdet til behandling inden for den næste dag. De resterende podningspræparater til mikrobiologisk dyrkning anbringes i passende transportsystemer og dyrkes inden for 4 dage. Præparatet skal sendes på is, hvis det ikke sendes inden næste dag. Alternativt kan podninger opbevares ved 2-8 °C til test i op til 5 dage.

12 Mikrobiologisk dyrkning

Følg laboratoriets nuværende standardprocedurer for dyrkningsmetoder til hud- og bløddelsinfektioner. Til dyrkning skal de resterende ikke-testede podningspræparater anbringes i passende transportsystemer og dyrkes inden for 4 dage.

13 Procedure

13.1 Klargøring af kassetten

Vigtigt Start testen inden for 15 minutter efter tilsætning af reagenset til kassetten.

Tilsætning af prøven og elueringsreagenset til kassetten:

1. Tag kassetten og et elueringsreagens ud af pakken.
2. Tag podepinden ud af transportbeholderen.

Bemærk Brug steril gaze til at håndtere podepinden for at minimere risikoen for kontaminering.

3. Indsæt podepinden i røret, der indeholder elueringsreagenset og knæk podepinden.
4. Luk låget på elueringshætteglasset og vortex ved høj hastighed i 10 sekunder.
5. Åbn kassettelåget. Brug en steril overførselspipette til at overføre alt indholdet af elueringsreagenset til prøvekommeret på Xpert MRSA/SA SSTI-kassetten.
6. Luk kassettelåget.



Figur 1. Xpert MRSA/SA SSTI-kassette (ovenfra)

13.2 Start af testen

Vigtigt Inden testen startes, skal du sikre dig, at Xpert MRSA/SA SSTI-analysedefinitionsfilen er importeret til softwaren.

Dette afsnit indeholder en liste over standardtrinnene til betjening af GeneXpert-instrumentssystemet. Du kan finde mere detaljerede anvisninger i *Betjeningsvejledningen til GeneXpert Dx-systemet* eller i *Betjeningsvejledningen til GeneXpert Infinity-systemet*.

1. Tænd for GeneXpert Dx-instrumentssystemet:

Bemærk De trin, du skal følge kan være nogle andre, hvis systemadministratoren har ændret systemets standardarbejdsgang.

- Hvis du bruger GeneXpert Dx-instrumentet, skal du først tænde instrumentet og dernæst tænde computeren. GeneXpert-softwaren starter automatisk eller kan kræve, at du dobbeltklikker på GeneXpert Dx-genvejsikonet på Windows®-skrivebordet.
 - eller
 - Hvis du bruger GeneXpert Infinity-instrumentet, skal du tænde instrumentet. GeneXpert-softwaren starter automatisk eller kan kræve, at du dobbeltklikker på genvejsikonet til Xpertise-softwaren på Windows®-skrivebordet.
2. Log på GeneXpert Dx instrumentssystem-softwaren ved hjælp af dit brugernavn og din adgangskode
 3. Klik på Opret test (Create Test) i GeneXpert Dx-systemvinduet (GeneXpert Dx) eller **Bestillinger (Orders)** og **Bestil test (Order Test)** (Infinity). Vinduet Opret test (Create Test) åbner.
 4. Scan Patient ID ind (valgfrit). Hvis du indtaster Patient ID, skal du sørge for, at Patient ID er indtastet korrekt. Patient ID er knyttet til testresultaterne og vises i vinduet Vis resultater (View Results).
 5. Scan eller skriv prøve-ID (Sample ID). Hvis du indtaster prøve-ID (Sample ID), skal du sørge for, at prøve-ID (Sample ID) er indtastet korrekt. Prøve-ID (Sample ID) er knyttet til testresultaterne og vises i vinduet Vis resultater (View Results).
 6. Scan strekkoden på Xpert MRSA/SA SSTI-kassetten. Ved hjælp af strekkodeoplysningerne udfylder softwaren automatisk kasserne for de følgende felter: Vælg analyse (Select Assay), Reagens-parti-ID (Reagent Lot ID), Kassette-SN (Cartridge SN) og Udløbsdato (Expiration Date).

Bemærk Hvis strekkoden på Xpert MRSA/SA SSTI-kassetten ikke kan scannes, skal du gentage testen med en ny kassette.

7. Klik på **Start test (Start Test)**. (GeneXpert Dx) eller **Submit (Indsend)** (Infinity). I den viste dialogboks indtaster du din adgangskode.
8. På GeneXpert Infinity-systemet, skal du anbringe kassetten på transportbåndet. Kassetten bliver ført ind automatisk, testen kører og den brugte kassette bliver anbragt i affaldsbeholderen.

eller

På GeneXpert Dx-instrumentet:

- a. Åbn instrumentmodullågen med det blinkende grønne lys og indsæt kassetten.
- b. Luk lågen. Testen starter og det grønne lys holder op med at blinke. Når testen er slut, slukker lyset.
- c. Vent, med at åbne modullågen og fjerne kassetten, indtil systemet frigiver dørlåsen.
- d. De brugte kassetter skal bortskaffes i de relevante affaldsbeholdere tilpræparater i henhold til institutionens standardpraksis.

14 Visning og udskrivning af testresultater

Du kan finde mere detaljerede anvisninger om, hvordan du får vist og udskriver resultaterne i *Betjeningsvejledningen til GeneXpert Dx-systemet* eller i *Betjeningsvejledningen til GeneXpert Infinity-systemet*.

1. Klik på **Vis resultater (View Results)** ikonet for at få vist resultaterne.
2. Når testen er fuldført, skal du klikke på **Rapport (Report)** i vinduet Vis resultater for at få vist og/eller generere en rapport i PDF-format.

15 Kvalitetskontrol

15.1 Indbyggede kvalitetskontroller

Hver test inkluderer en prøvebehandlingskontrol (SPC eller BG3 i skærmen vis resultater for brugeren på administrativt niveau) og probekontrol (PCC).

- **Prøvebehandlingskontrollen (SPC)** — Sikrer at prøven blev behandlet korrekt. SPC'en indeholder *Bacillus globigii*-sporer i form af en tør sporekage, som er inkluderet i hver kassette for at bekræfte tilstrækkelig behandling af Xpert MRSA/SA SSTI-testprøven. Hvis organismene er til stede, bekræfter SPC'en, at der er sket lysering af *Staphylococcus aureus* og bekræfter, at præparatet er behandlet tilstrækkeligt. Derudover registrerer denne kontrol præparatrelateret hæmning af PCR-analysen i realtid, sikrer, at PCR-reaktionsbetingelserne (temperatur og tid) er passende for amplifikationsreaktionen, og at PCR-reagenserne er funktionelle. SPC skal være positiv i en negativ prøve, og kan være negativ eller positiv i en positiv prøve. SPC består, hvis den opfylder de validerede acceptkriterier.
- **Probekontrol (PCC)** — Inden PCR-reaktionen startes måler GeneXpert-systemet fluorescenssignalet fra prøberne for at overvåge perle-rehydrering, fyldning af reaktionsrør, probeintegritet og farvestofstabilitet. Probekontrol består, hvis den opfylder de foreskrevne acceptkriterier.

15.2 Eksterne kontroller

KWIK-STIKs (Microbiologics, katalognr. 0158MRSA [SCC*mec* type II] og katalognr. 0360SA som positive kontroller og nr. 0371MSSE som negativ kontrol) kan bruges til oplæring, færdighedstest og ekstern kvalitetskontrol af GeneXpert-systemet. MRSA-stammer, der repræsenterer andre SCC*mec*-typer, kan, hvis de er tilgængelige, bruges som yderligere eksterne kontroller til at overvåge analyseprimere og -prober, som ikke direkte kontrolleres i analysen. Eksterne kontroller kan bruges i overensstemmelse med akkrediterende institutioner og myndigheders regler, alt efter hvad der er relevant. Følg Microbiologics procedure til ekstern kontrol, der er beskrevet herunder:

1. Åbn posen ved at rive i udskæringen og tag KWIK-STIK ud.
2. Klem om bunden af ampullen i hættten for at frigøre hydratiseringsvæsken.
3. Hold den lodret, og bank for at lette strømmen af væske gennem røret ned i bunden af enheden, der indeholder pellet.
4. Knus pellet og klem forsigtigt på kammeret i bunden for at lette opløsningen af den frysetørrede cellepellet.
5. Træk KWIK-STIK fra hinanden for at frigøre podepinden og indsæt podepinden i røret, der indeholder elueringsreagenset (skruelhætte).
6. KWIK-STIK-podepinden er nu klar til test med Xpert MRSA/SA SSTI.
7. Hvis den eksterne kvalitetskontrol ikke fungerer som forventet, skal du gentage den eksterne kontroltest og/eller kontakte Cepheid for at få hjælp.

Eksempler på resultater af Xpert MRSA/SA SSTI-testen er vist i Figur 2 til Figur 5.

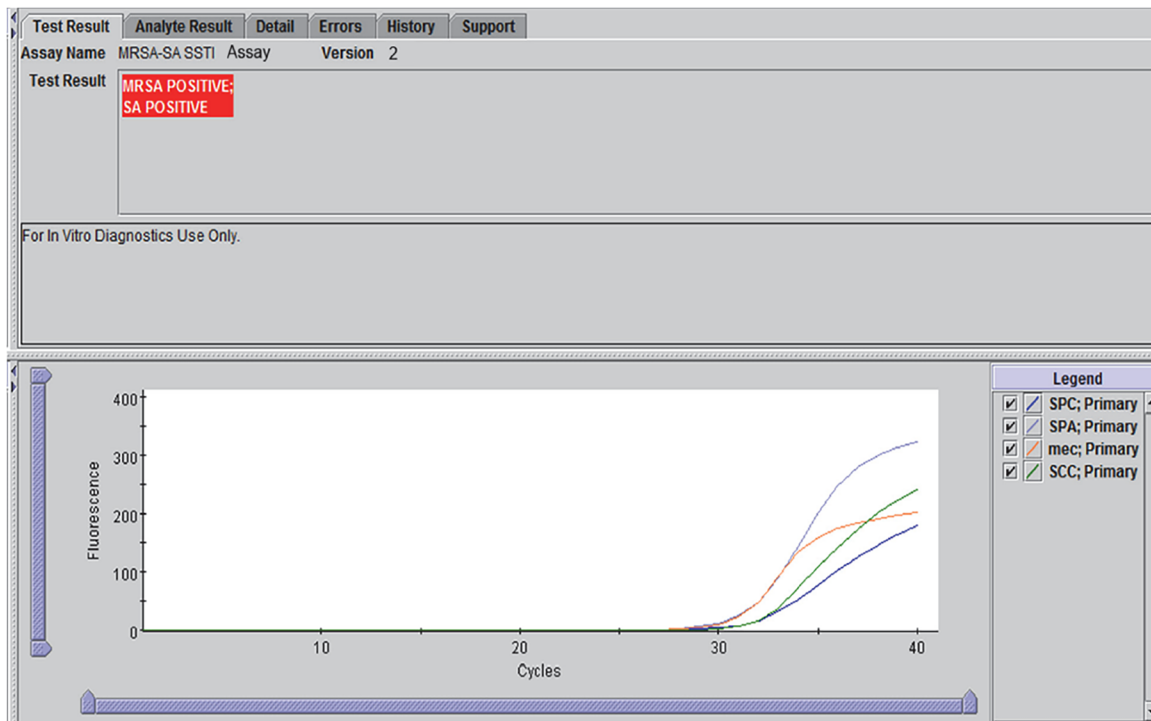
16 Fortolkning af resultater

Resultaterne fortolkes af GeneXpert Dx-systemet ud fra målte fluorescenssignaler og indlejrede beregningsalgoritmer og vises i vinduet **Vis resultater (View Results)** De mulige resultater er:

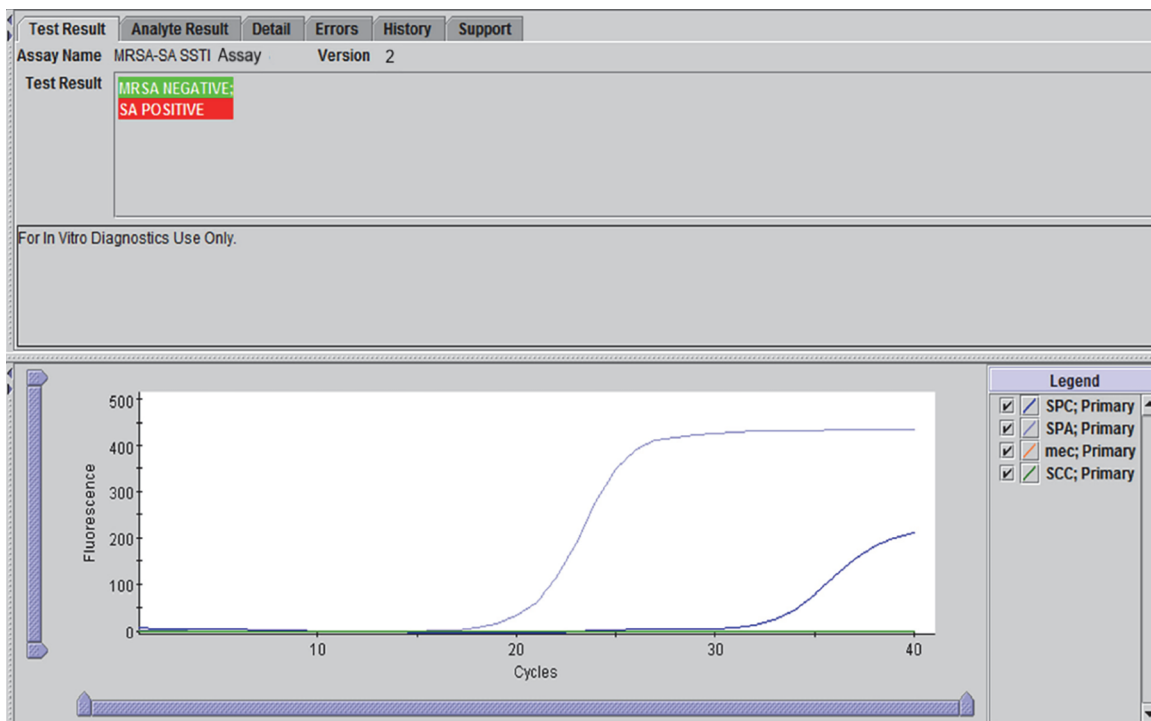
Tabel 1. Resultater og fortolkning af hud- og bløddelsinfektioner med MRSA/SA

Resultat	Fortolkning
MRSA-POSITIV/SA-POSITIV (MRSA POSITIVE/SA POSITIVE) Figur 2	<p>Xpert MRSA/SA SSTI-testen kan påvise MRSA- og/eller SA-DNA fra ikke-levedygtige organismer.</p> <p>DNA-målekvenser for MRSA er påvist; DNA-målekvens for SA er påvist.</p> <ul style="list-style-type: none"> MRSA-POSITIV (MRSA POSITIVE) — Alle MRSA-mål (<i>spa</i>, <i>mecA</i> og <i>SCCmec</i>) har en tærskelcyklus (Ct) inden for gyldigt område og slutpunkt over minimumsindstillingen. SPC – Ikke relevant (NA); SPC er ignoreret, da amplifikation af MRSA kan konkurrere med denne kontrol. Probekontrol — BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået.
MRSA-NEGATIV/SA-POSITIV (MRSA NEGATIVE/SA POSITIVE) Figur 3	<p>Xpert MRSA/SA SSTI-testen kan påvise MRSA- og/eller SA-DNA fra ikke-levedygtige organismer.</p> <ul style="list-style-type: none"> DNA-målekvenser for MRSA er ikke påvist; DNA-målekvens for SA er påvist. SA-POSITIV (SA POSITIVE) — SA-målet (<i>spa</i>) har en Ct inden for det gyldige område og slutpunkt over minimumsindstillingen. Mål-DNA for <i>SCCmec</i> påvises ikke, der påvises måske eller måske ikke mål-DNA for <i>mecA</i>, eller der påvises mål-DNA for <i>SCCmec</i>, og der påvises ikke mål-DNA for <i>mecA</i> ("tom kassette"). SPC – Ikke relevant (NA); SPC er ignoreret, da amplifikation af SA kan konkurrere med denne kontrol. Probekontrol — BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået. <p>Et positivt testresultat indikerer ikke nødvendigvis tilstedeværelsen af levedygtige organismer. Det er dog en formodning om, at der er MRSA eller SA til stede.</p>
MRSA-NEGATIV/SA-NEGATIV (MRSA NEGATIVE/SA NEGATIVE) Figur 4	<p>DNA-målekvensen for <i>Staphylococcus aureus</i> er ikke påvist. SPC opfylder acceptkriterierne.</p> <ul style="list-style-type: none"> NEGATIV (NEGATIVE) — Mål-DNA for <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>spa</i>) er ikke påvist. Mål-DNA for <i>mecA</i> påvises måske eller måske ikke, eller mål-DNA for <i>SCCmec</i> påvises måske eller måske ikke. SPC — BESTÅET (PASS); SPC har en Ct inden for det gyldige område og slutpunkt over minimumsindstillingen. Probekontrol — BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået. <p>Hvis der både MRSA og SA er til stede i prøven i et MRSA:SA-forhold på 1:1x10⁶ eller større, kunne der opnås et falsk negativt resultat for MRSA (resultatet "MRSA-NEGATIV; SA-POSITIV (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)").</p> <p>I de kliniske undersøgelser havde 5 ud af de 246 MRSA-positive dyrkninger blandede infektioner af MRSA og SA. Xpert MRSA/SA SSTI identificerede 3 af de 5 blandede infektioner som MRSA-positive og 2 af de 5 som SA-positive/MRSA-negative.</p>

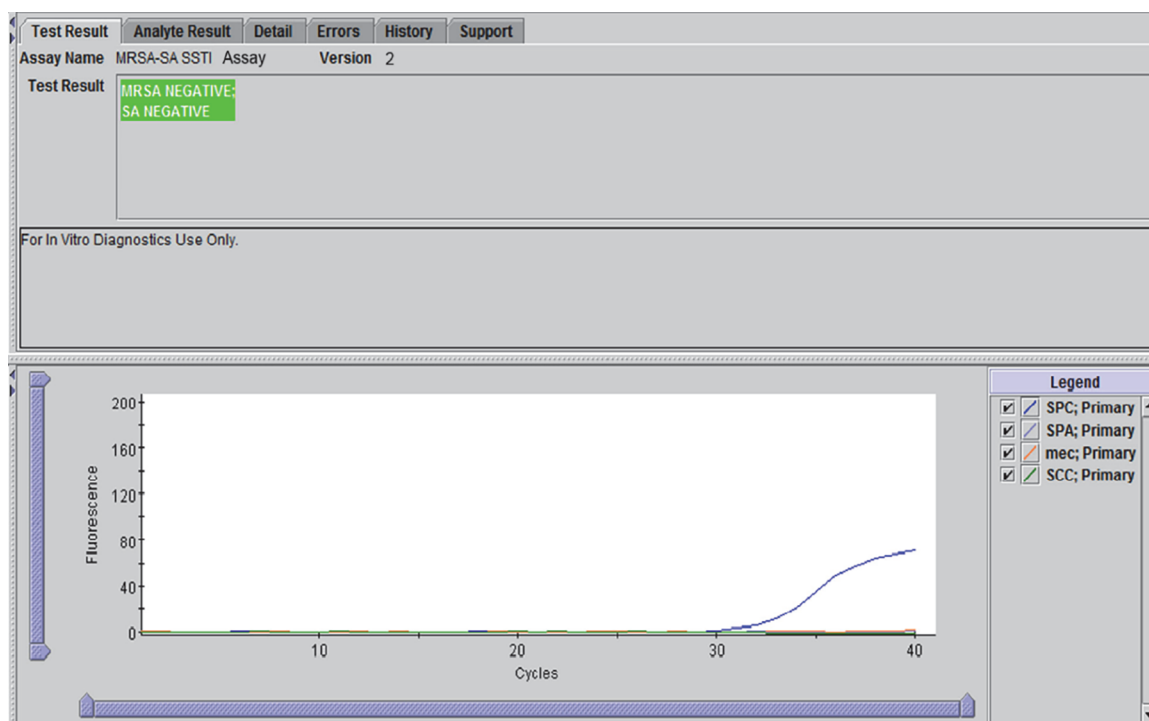
Resultat	Fortolkning
UGYLDIG (INVALID) Figur 5	<p>Tilstedeværelse eller fravær af DNA-målesekvenser for MRSA/SA kan ikke fastslås. Gentag testen i overensstemmelse med anvisningerne i afsnittet nedenfor. SPC opfylder ikke acceptkriterierne, prøven blev ikke behandlet korrekt eller PCR blev hæmmet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • UGYLDIG (INVALID) — Tilstedeværelse eller fravær af mål-DNA for <i>Staphylococcus aureus</i> kan ikke fastslås. • SPC MISLYKKET (SPC-FAIL) — Resultatet for SPC-målet er negativt, og Ct for SPC er ikke inden for gyldigt område, og slutpunktet er under minimumsindstillingen. • Probekontrol — BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået.
FEJL (ERROR)	<p>Tilstedeværelse eller fravær af DNA-målesekvenser for MRSA/SA kan ikke fastslås. Gentag testen i overensstemmelse med anvisningerne i afsnittet nedenfor. Probekontrollen mislykkedes, hvilket sandsynligvis skyldes et forkert fyldt reaktionsrør, et probeintegritetsproblem eller fordi de maksimale trykgrænser blev overskredet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRSA — INTET RESULTAT (NO RESULT) • SA — INTET RESULTAT (NO RESULT) • SPC — INTET RESULTAT (NO RESULT) • Probekontrol — MISLYKKET (FAIL)*; et eller flere af probekontrolresultaterne mislykkes. <p>* Hvis probekontrollen er bestået, skyldes fejlen en systemkomponentfejl.</p>
INTET RESULTAT (NO RESULT)	<p>Tilstedeværelse eller fravær af DNA-målesekvenser for MRSA/SA kan ikke fastslås. Gentag testen i overensstemmelse med anvisningerne i afsnittet nedenfor. Der var indsamlet utilstrækkelige data til at frembringe et testresultat. Dette kan f.eks forekomme, hvis operatøren stoppede en test, der var i gang.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRSA — INTET RESULTAT (NO RESULT) • SA — INTET RESULTAT (NO RESULT) • SPC — INTET RESULTAT (NO RESULT) • Probekontrol — Ikke relevant (NA)



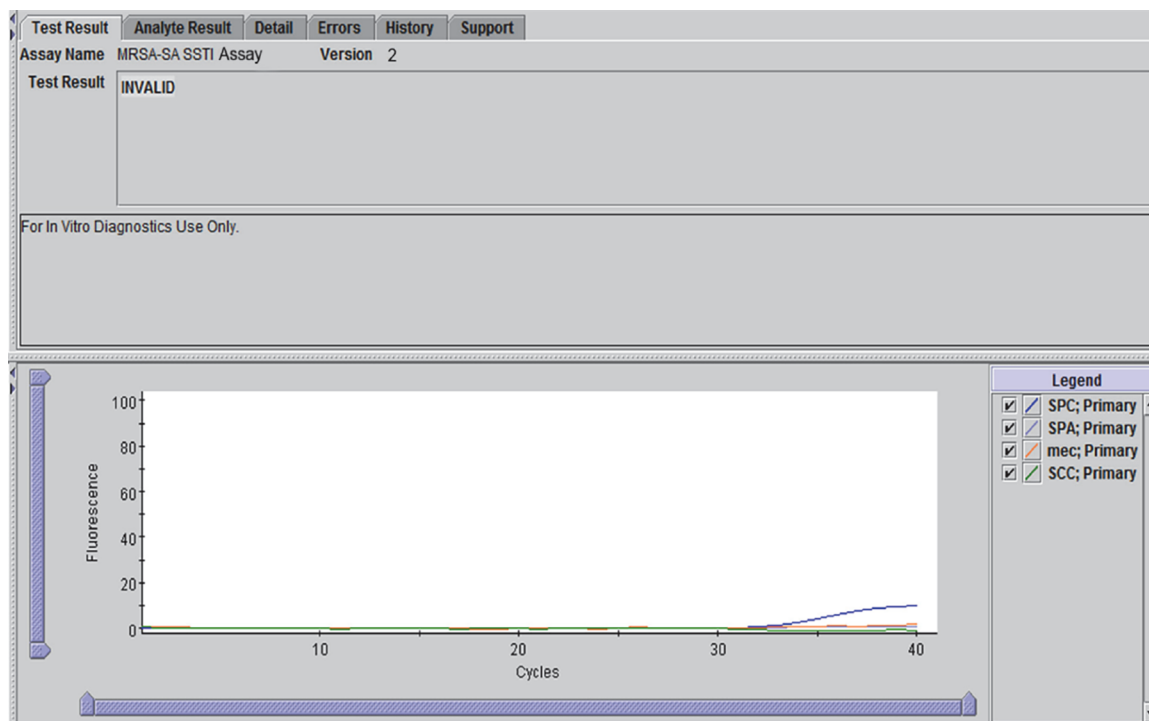
Figur 2. Et eksempel på et MRSA-positivt/SA-positivt resultat



Figur 3. Et eksempel på et MRSA-negativt/SA-positivt resultat



Figur 4. Et eksempel på et MRSA-negativt/SA-negativt resultat



Figur 5. Eksempel på et ugyldigt resultat

17 Grunde til at gentage analysen

17.1 Grunde til at gentage testen

Gentag testen ved hjælp af en ny kassette (kassetten må ikke genanvendes) og reagenser. Udfør proceduren for gentest inden for 3 timer efter et ubestemmeligt resultat.

- Et **UGYLDIG (INVALID)** resultat angiver at kontrol-SPC er mislykket. Prøven blev ikke behandlet korrekt, eller PCR blev hæmmet.
- Et **FEJL (ERROR)** resultat angiver, at probekontrollen mislykkedes, og analysen blev afbrudt muligvis på grund af, at reaktionsrøret blev fyldt forkert, der blev registreret et integritetsproblem med en reagensprobe eller fordi de maksimale trykgrænser blev overskredet.
- A **INTET RESULTAT (NO RESULT)** angiver, at der ikke blev indsamlet tilstrækkelige data. For eksempel stoppede operatøren en test, der var i gang.
- Hvis en ekstern kvalitetskontrol ikke fungerer som forventet, skal du gentage den eksterne kontroltest og/eller kontakte Cepheid for at få hjælp.

17.2 Gentestprocedure

Gentag testen ved hjælp af en ny kassette (kassetten må ikke genanvendes) og et nyt hætteglas med elueringsreagens.

Udførelse af gentest, hvis der gentestes inden for 3 timer efter et ubestemmeligt resultat*:

1. Overfør det resterende indhold fra prøvekommeret til et nyt prøvereagens ved hjælp af en overførselspipette til engangsbrug.
2. Vortex og tilføj alt indholdet af elueringsreagenset til prøvekommeret på den nye MRSA/SA SSTI-testkassette.
3. Luk låget og start ny test.

* Brug en ny prøve, hvis gentesten ikke kan udføres inden for 3 timer.

18 Begrænsninger

- Ydeevnen af Xpert MRSA/SA SSTI-testen er alene blevet valideret ved hjælp af procedurerne i denne indlægsseddel. Ændringer af disse procedurer kan ændre testens ydeevne. Resultater fra Xpert MRSA/SA SSTI-testen skal fortolkes sammen med andre laboratorie- og kliniske data, som klinikerne har til rådighed.
- Xpert MRSA/SA SSTI-testen kan påvise MRSA- og/eller SA-DNA fra ikke-levedygtige organismer. Sandsynligheden for, at dette sker, øges for patienter på antibiotika. Hos patienter, der brugte antibiotika inden for 3 uger før Xpert MRSA/SA-test, var procentdelen af falske positive (i forhold til dyrkning) i den kliniske hovedundersøgelse på 13,8 % for påvisning af SA. Hos patienter, der brugte antibiotika inden for 3 uger før Xpert MRSA/SA-test, var procentdelen af falske positive (i forhold til dyrkning) på 9,5 % for påvisning af MRSA.
- Et positivt testresultat indikerer ikke nødvendigvis tilstedeværelsen af levedygtige organismer. Det er dog en formodning om, at der er MRSA eller SA til stede.
- Test med Xpert MRSA/SA SSTI-testen bør anvendes som et supplement til andre tilgængelige metoder.
- Der kan forekomme fejlagtige testresultater fra forkert prøvetagning, manglende overholdelse af de anbefalede procedurer for indsamling, håndtering og opbevaring af prøver, tekniske fejl, prøveombytning eller fordi antallet af organismer i præparatet er for lavt til at blive påvist af testen. Det er nødvendigt at overholde anvisningerne i denne indlægsseddel nøje for at undgå fejlagtige resultater.
- Da påvisning af MRSA og SA afhænger af antallet af organismer, der findes i prøven, afhænger pålidelige resultater af korrekt indsamling, håndtering og opbevaring af præparaterne.
- Mutationer eller polymorfier i primer- eller probbindingsregionerne kan påvirke påvisningen af nye eller ukendte MRSA-varianter, hvilket resulterer i et falsk negativt resultat.
- I prøver, der indeholder både MRSA og SA, kan Xpert MRSA/SA SSTI-testen muligvis ikke påvise de methicillin-resistente SA-organismer. (I situationer med blandede MRSA/SA-infektioner kunne Xpert MRSA/SA SSTI-testen i den kliniske hovedundersøgelse ikke påvise 2 ud af 5 prøver, der var positive for MRSA ved dyrkning.)
- Når der findes ekstremt høje koncentrationer af SA i en blandet kultur, er den analytiske detektionsgrænse for MRSA variabel. Der blev observeret konkurrence fra SA ved et MRSA:SA-forhold på 1:1x10⁶. I de kliniske undersøgelser havde 5 ud af de 246 MRSA-positive dyrkninger blandede infektioner af MRSA og SA. Xpert MRSA/SA SSTI identificerede 3 af de 5 blandede infektioner som MRSA-positive og 2 af de 5 som SA-positive/MRSA-negative.

- Der er observeret hæmning af MRSA/SA-testen med de følgende stoffer: Stafylokok-antiseptikum (5 % w/v), hydrokortison (5 % w/v) og antibakterielt hånddesinfektionsmiddel (5 % w/v).
- Prøver, der indeholder merbromin, må ikke anvendes på grund af dets fluorescerende karakter.
- Når der testes en blandet hud- og bløddelsinfektion, som både indeholder methicillin-resistent koagulase-negativ *Staphylococcus* (MRCNS) og methicillin-sensitiv *Staphylococcus aureus* (SA) med tom kassette genererer Xpert MRSA/SA SSTI-testen et falsk positivt resultat for MRSA.
- På grund fortyndingsfaktoren, der er forbundet med gentestproceduren, er det muligt at MRSA- eller SA-positive prøver, meget nær eller på Xpert MRSA/SA SSTI-testens detektionsgrænse (LoD), kan resultere i et falsk negativt resultat ved gentest.

19 Interfererende stoffer

I undersøgelsesstudiet for Xpert MRSA/SA SSTI-testen blev det observeret, at 428 ud af de 848 præparater indeholdt blod, og det blev observeret at 404 indeholdt andre uspecifikke stoffer, som potentielt kunne interferere med analysen (bemærk, at nogle præparater indeholdt mere end én type potentielt forurenende stof). Fishers eksakte tests, der blev udført på data fra podninger med og uden disse potentielt interfererende stoffer viste, at deres tilstedeværelse ikke påvirkede testens ydeevne.

I et ikke-klinisk studie evalueredes potentielt interfererende stoffer, som kan være til stede i kliniske præparater af hud- og bløddelsinfektioner, direkte i forhold til Xpert MRSA/SA SSTI-testens ydeevne. Potentielt interfererende stoffer i hud- og bløddelsinfektioner kan omfatte, men er ikke begrænset til: blod, pus, plasma, topikale salver (antibiotika/antiseptiske/smertestillende), debrideringsmidler og tinkturer. Disse stoffer er anført i Tabel 2 og Tabel 3 med de aktive ingredienser og testede koncentrationer. Der er observeret hæmning af MRSA/SA-testen med de følgende stoffer: Stafylokok-antiseptikum (5 % w/v), hydrokortison (5 % w/v) og antibakterielt hånddesinfektionsmiddel (5 % w/v).

Prøver, der indeholder merbromin, må ikke anvendes på grund af dets fluorescerende karakter.

Tabel 2. Testede potentielt interfererende stoffer til hud- og bløddelsinfektion

Stof	Aktivt indholdsstof	% testet
TET-buffer	Kontrol	Kontrol
Buffy coat (sårsurrogat)	Hvide blodlegemer (1,5e9/ml)	50 % (v/v)
Fuldblod (frit for MRSA/SA)	Ikke relevant	50 % (v/v)
Plasma	Ikke relevant	50 % (v/v)
Neosporin	400 enheder bacitracin 5.000 enheder polymyxin B 3,5 mg neomycin	1 % og 5 % (w/v)
Stafylokok-antiseptikum	0,2 % benzethoniumchlorid, 2,5 % lidocain-HCl	1 % og 5 % (w/v)
Hydrokortison	1 % hydrokortison	1 % og 5 % (w/v)
Boil-Ease	20 % benzocain	1 % og 5 % (w/v)
Iodtinktur	2 % iod	50 % (v/v)

Tabel 3. Testede potentielt interfererende stoffer til hud- og bløddelsinfektion

Stof	Aktivt indholdsstof	% testet
TET-buffer (kontrol)	Kontrol	Kontrol
Mupirocin	0,2 % benzethoniumchlorid 2,5 % lidocain-HCl	5 % (w/v)
Fuldblod (frit for MRSA/SA)	Ikke relevant	50 % (v/v)
Saltvand	0,65 % natriumchlorid	50 % (v/v)

Stof	Aktivt indholdsstof	% testet
Antibakterielt hånddesinfektionsmiddel	62 % ethylalkohol	1 % og 5 % (w/v)
70 % isopropylalkohol	70 % isopropylalkohol	50 % (v/v)

20 Forventede værdier

I den kliniske undersøgelse af Xpert MRSA/SA SSTI blev der i alt inkluderet 848 præparater af SSTI fra fire store hospitaler på tværs af USA. Antallet og procentdelen af positive tilfælde efter referencemetoden med dyrkning, beregnet efter aldersgruppe, er angivet i Tabel 4.

Tabel 4. Observeret prævalens af MRSA og SA ved dyrkning

Aldersgruppe	Samlet N	MRSA ved dyrkning		SA ved dyrkning	
		Antal positive	Observeret prævalens	Antal positive	Observeret prævalens
Alderen under 3 år	34	11	32,4 %	21	61,8 %
Alderen 3-18 år	100	25	25,0 %	55	55,0 %
Alderen 19-65 år	614	188	30,6 %	300	48,9 %
Alderen 66 år og derover	100	22	22,0 %	35	35,0 %

21 Ydeevneegenskaber

21.1 Klinisk ydeevne

Xpert MRSA/SA SSTI-testens ydeevneegenskaber blev bestemt i et prospektivt undersøgelsesstudie med flere lokationer på fire amerikanske institutioner ved at sammenligne Xpert MRSA/SA SSTI-testen med referencedyrkning. Forsøgspersonerne omfattede personer, hvis rutinemæssige pleje krævede indsamling af en podning fra patientens hud- og bløddelsinfektion til dyrkning.

Der blev indsamlet dobbeltpodninger fra hver forsøgsperson. Én podning blev testet med Xpert MRSA/SA SSTI-testen på tilmeldingscentret, og den anden podning blev testet med forsøgsstedets standardmetode, og det tilbageværende præparat blev sendt til det centrale laboratorium til dyrkning som referencetest.

På det centraliserede laboratorium blev prøven beriget natten over i tryptikase-sojabouillon med 6,5 % NaCl. Tryptikase-sojabouillon blev derefter strøget på plader med cefoxitin (til MRSA) og uden cefoxitin (til SA). Hvis en eller begge SA- eller MRSA-plader viste formodede *S. aureus*-kolonier, blev kolonierne subkultiveret på en blodagarplade. Formodede positive kolonier blev bekræftet med katalase, koagulase i rør og gramfärvning. *MecA*-medieret oxacillin-resistens blev testet med diskdiffusionstest ved hjælp af en 30 µg cefoxitindisk og grænseværdi på 21/22 mm. Hvis det blev fastslået at dyrkningerne for både SA- og MRSA-pladerne var negative, blev den arkiverede tryptikase-sojabouillon med 6,5 % NaCl subkultiveret på blodagar efterfulgt af oparbejdning for SA/MRSA som tidligere beskrevet.

Xpert MRSA/SA SSTI-testens ydeevne blev beregnet i forhold til resultaterne af referencedyrkningen.

21.2 Samlede resultater

I alt blev der testet 848 præparater for MRSA og SA ved brug af Xpert MRSA/SA SSTI-testen og dyrkning.

Af de Xpert MRSA/SA SSTI-test, der blev kørt på egnede præparater, var 96,1 % (820/853) af disse præparater vellykkede i det første forsøg. De øvrige 33 gav ubestemmelige resultater i første forsøg. Af de 33 ubestemmelige blev 16 klassificeret som UGYLDIGE (mislykket intern kontrol), 15 blev klassificeret som FEJL, og 2 blev klassificeret som INTET

RESULTAT. Af de ubestemmelige i første forsøg gav 28 (84,8 %) et resultat i andet forsøg; 5 var ubestemmelige i andet forsøg. Procentdelen af ikke-bestemmelige præparater var i starten 3,9 %. Procentdelen af ikke-bestemmelige præparater var til slut 0,6 %.

Blandt de 848 tilfælde i det gyldige datasæt, blev der indberettet brug af antibiotika inden for de 3 uger, der gik forud for prøveindsamling, hos 207 forsøgspersoner, og der blev ikke bekræftet nogen brug af antibiotika hos 441 forsøgspersoner. I 200 tilfælde var antibiotika-status ukendt. Der blev observeret et statistisk signifikant fald i positivitetsraten for SA mht. dyrkningsresultater, når der blev anvendt antibiotika ($p=0,007$); dette fænomen er også blevet rapporteret i litteraturen.^{10, 11, 12, 13, 14} MRSA-positivitetsraten for dyrkning faldt også, om end i mindre grad ($p = 0,022$). Faldet i positivitet blev ikke observeret med Xpert MRSA/SA SSTI-testen, når der blev anvendt antibiotika, og der blev heller ikke observeret nogen hæmning i analysen ved tilstedeværelse af topiske antibiotika (se afsnit 1920 Interfererende stoffer). De reducerede dyrkningspositivitetsrater for MRSA og SA ved tilstedeværelse af antibiotika, forårsagede de højere end forventede forekomster af falsk positive, der blev observeret med Xpert MRSA/SA SSTI-testen.

Fem ud af de 246 MRSA-positive dyrkninger havde blandede infektioner af MRSA og SA. Xpert MRSA/SA SSTI identificerede 3 af de 5 blandede infektioner som MRSA-positive og 2 af de 5 som SA-positive/MRSA-negative.

Xpert MRSA/SA SSTI-testens ydeevne er opsummeret i Tabel 5 til Tabel 7.

Tabel 5. MRSA/SA-ydeevnen hos forsøgspersoner uden brug af antibiotika (inden for 3 uger efter prøveindsamling) vs. referencedyrkning

		Dyrkning		
	MRSA+	SA+/MRSA-	Neg/ingen vækst	Samlet
MRSA+	137 ^a	2	6	145
SA+/MRSA-	3 ^b	79	16	98
SA-	6	4	188	198
Samlet	146	85	210	441

^a 1 ud af de 137 var blandet infektion af MRSA og SA.

^b 2 ud af de 3 var blandede infektioner af MRSA og SA.

Positiv overensstemmelse i procent (MRSA+) = 93,8 %; 95 % konfidensinterval = 88,6-97,1

Negativ overensstemmelse i procent (MRSA+) = 97,3 %; 95 % konfidensinterval = 94,7-98,8

Positiv overensstemmelse i procent (SA+/MRSA+) = 95,7 %; 95 % konfidensinterval = 92,2-97,9

Negativ overensstemmelse i procent (SA+/MRSA+) = 89,5 %; 95 % konfidensinterval = 84,6-93,3

Blandt forsøgspersoner uden brug af antibiotika inden for de 3 uger inden prøveindsamling, identificerede Xpert MRSA/SA SSTI-testen 93,8 % af præparaterne som positive for MRSA og 97,3 % af præparaterne som negative for MRSA i forhold til referencedyrkningsmetoden, og 95,7 % af præparaterne som positive for SA og 89,5 % af præparaterne som negative for SA i forhold til referencedyrkningsmetoden.

Blandt disse forsøgspersoner uden brug af antibiotika var 96,8 %/96,2 % (427/441/444) vellykkede i første forsøg med Xpert MRSA/SA SSTI-testen. De øvrige 14/17 gav ubestemmelige resultater i første forsøg (69 **UGYLDIG (INVALID)**, 7 **FEJL (ERROR)** og 1 **INTET RESULTAT (NO RESULT)**). Af de 14/17 ubestemmelige i første forsøg gav alle 14 et resultat i andet forsøg. Procentdelen af ikke-bestemmelige var i starten 3,8 % (17/444). Procentdelen af ikke-bestemmelige var til slut 0,7 % (3/444).

Tabel 6. MRSA/SA-ydeevnen hos forsøgspersoner med ukendt brug af antibiotika (inden for 3 uger efter prøveindsamling) vs. referencedyrkning

		Dyrkning		
	MRSA+	SA+/MRSA-	Neg/ingen vækst	Samlet

Dyrkning					
		MRSA+	SA+/MRSA-	Neg/ingen vækst	Samlet
Xpert	MRSA+	47 ^a	0	4	51
	SA+/MRSA-	2	45	8	55
	SA-	1	2	91	94
	Samlet	50	47	103	200

^a 2 af de 47 var blandede infektioner af MRSA og SA

Positiv overensstemmelse i procent (MRSA+) = 94,0 %; 95 % konfidensinterval = 83,5-98,7

Negativ overensstemmelse i procent (MRSA+) = 97,3 %; 95 % konfidensinterval = 93,3-99,3

Positiv overensstemmelse i procent (SA+/MRSA+) = 96,9 %; 95 % konfidensinterval = 91,2-99,4

Negativ overensstemmelse i procent (SA+/MRSA+) = 88,3 %; 95 % konfidensinterval = 80,5-93,8

Når det var ukendt, om forsøgspersonerne tog antibiotika inden for de 3 uger før prøveindsamling, identificerede Xpert MRSA/SA SSTI-testen 94,0 % af præparaterne som positive for MRSA og 97,3 % af præparaterne som negative for MRSA i forhold til referencedyrkningsmetoden, og 96,9 % af præparaterne som positive for SA og 88,3 % af præparaterne som negative for SA i forhold til referencedyrkningsmetoden.

Blandt disse forsøgspersoner med ukendt brug af antibiotika var 97,0 % 96,5 % (194/200201) vellykkede i første forsøg med Xpert MRSA/SA SSTI-testen. De øvrige 67 gav ubestemmelige resultater i første forsøg (2 **UGYLDIG (INVALID)**, 34 **FEJL (ERROR)** og 1 **INTET RESULTAT (NO RESULT)**). Af de 67 ubestemmelige i første forsøg gav alle 6 et resultat i andet forsøg. Procentdelen af ikke-bestemmelige var i starten 3,5 % (7/201). Procentdelen af ikke-bestemmelige var til slut 0,5 % (1/201).

Tabel 7. MRSA/SA-ydeevnen hos forsøgspersoner med kendt brug af antibiotika (inden for 3 uger efter prøveindsamling) vs. referencedyrkning

Dyrkning					
		MRSA+	SA+/MRSA-	Neg/ingen vækst	Samlet
Xpert	MRSA+	44	2	10	56
	SA+/MRSA-	3	31	19	53
	SA-	3	1	94	98
	Samlet	50	34	123	207

Positiv overensstemmelse i procent (MRSA+) = 88,0 %; 95 % konfidensinterval = 75,7-95,5

Negativ overensstemmelse i procent (MRSA+) = 92,4 %; 95 % konfidensinterval = 87,0-96,0

Positiv overensstemmelse i procent (SA+/MRSA+) = 95,2 %; 95 % konfidensinterval = 88,3-98,7

Negativ overensstemmelse i procent (SA+/MRSA+) = 76,4 %; 95 % konfidensinterval = 67,9-83,6

Blandt forsøgspersoner med kendt brug af antibiotika inden for de 3 uger inden prøveindsamling, identificerede Xpert MRSA/SA SSTI-testen 88,0 % af præparaterne som positive for MRSA og 92,4 % af præparaterne som negative for MRSA i forhold til referencedyrkningsmetoden, og 95,2 % af præparaterne som positive for SA og 76,4 % af præparaterne som negative for SA i forhold til referencedyrkningsmetoden.

Blandt disse forsøgspersoner med brug af antibiotika var 96,1 % 95,7 % (199/207208) af disse egnede præparater vellykkede i første forsøg med Xpert MRSA/SA SSTI-testen. De øvrige 89 gav ubestemmelige resultater i første forsøg (5 **UGYLDIG (INVALID)** og 34 **FEJL (ERROR)**). Af de 89 ubestemmelige i første forsøg gav alle 8 et resultat i andet forsøg. Procentdelen af ikke-bestemmelige var i starten 4,3 % (9/208). Procentdelen af ikke-bestemmelige var til slut 0,5 % (1/208).

21.3 Varianter med tom kassette

For at et isolat kan identificeres som MRSA-positivt med Xpert MRSA/SA SSTI-testen, skal testen for *spa* samt testen for *mecA* og *SCCmec* være positive. Fordi det er methicillin-sensitivt, rapporteres et isolat, der er positivt for *spa* og *SCCmec*, men ikke for *mecA*, som SA. Denne situation kan opstå, når den del af *SCCmec*-elementet, der bærer *mecA*, fjernes, men enderne af dette mobile element forbliver på plads, hvilket giver et positivt *SCCmec*-signal. Disse isolater kaldes undertiden "varianter med tom kassette" og er ikke ualmindelige i det kliniske miljø. Betydningen af disse isolater er, at de potentielt forvirrer en analyse for MRSA, der ikke påviser *mecA*-genet direkte. Xpert MRSA/SA SSTI-testen er udviklet til korrekt at identificere disse varianter som SA.

Blandt de egnede præparater, der indgår i de dataanalyser, som præsenteres i denne rapport, passer i alt 16 isolater til den tomme kassetteprofil, hvilket resulterer i positive testresultater for *spa* og *SCCmec*, men ingen påvisning af *mecA* (Ct = 0) som vist i Tabel 8. I forhold til dyrkning blev femten (15) ud af de 16 bekræftet sande MRSA-negative isolater, og i forhold til dyrkning blev 14 ud af 16 bekræftet sande positive isolater af SA. Ved dyrkning blev ét isolat identificeret som MRSA og 2 isolater var ved dyrkning både negative for MRSA og SA.

Tabel 8. Ydeevne af MRSA/SA SSTI vs. referencedyrkning — Varianter med tom kassette

Forsøgsperson nr.	Xpert-resultat	<i>spa</i> (Ct)	<i>mecA</i> (Ct)	<i>SCCmec</i> (Ct)	Dyrkning	XPert vs. dyrkning	
						MRSA	SA
1	SA	23,6	0	26,0	SA	TN	TP
2	SA	14,7	0	16,5	SA	TN	TP
3	SA	20,5	0	34,0	SA	TN	TP
4	SA	18,4	0	21,0	SA	TN	TP
5	SA	15,6	0	28,4	MRSA	FN	TP
6	SA	17,2	0	31,6	SA	TN	TP
7	SA	34,1	0	35,6	Neg	TN	FP
8	SA	29,1	0	33,0	SA	TN	TP
9	SA	12,7	0	23,5	SA	TN	TP
10	SA	18,2	0	27,6	SA	TN	TP
11	SA	18,4	0	22,0	SA	TN	TP
12	SA	25,5	0	27,7	SA	TN	TP
13	SA	20,0	0	22,1	Neg	TN	FP
14	SA	26,0	0	28,3	SA	TN	TP
15	SA	23,9	0	25,7	SA	TN	TP
16	SA	19,9	0	34,0	SA	TN	TP

22 Analytisk ydeevne

22.1 Undersøgelse af analytisk specificitet, krydsreaktivitet

Et hundrede og fem (105) stammer blev indsamlet, kvantificeret og testet ved hjælp af Xpert MRSA/SA SSTI-testen. De 98 kulturer fra American Type Collection (ATCC) og de 7 stammer fra netværket om antimikrobiel resistens i *Staphylococcus aureus* (NARSA) repræsenterer arter, der er fylogenetisk beslægtede med *Staphylococcus aureus* eller dem, som potentielt findes i et hospitalsmiljø.

Af disse blev der medtaget methicillin-sensitivt koagulase-negative stafylokokker (29) og methicillin-resistente koagulase-negative stafylokokker (9). De testede organismer blev identificeret som enten grampositive (74), gramnegative (28) eller gær (3). Organismerne blev yderligere klassificeret som enten aerobe (95) anaerobe (10).

To (2) eller flere replikater af hvert isolat blev testet ved 1,7-3,2 McFarland-enheder. Under betingelserne for undersøgelsen blev alle isolater rapporteret MRSA-negative og SA-negative; ingen af isolaterne blev påvist ved Xpert MRSA/SA SSTI-testen. Der blev inkluderet positive og negative kontroller i undersøgelsen. Den analytiske specificitet var 100 %.

22.2 Evaluering af BORSA-stammer

Syv (7) velkarakteriserede borderline oxacillin-resistente *Staphylococcus aureus*-stammer (BORSA-stammer), blev testet, herunder én med tilsyneladende "tom kassette" (se ovenfor). Methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* er resistent over for alle β -lactam-midler via det alternative penicillin-bindingsprotein, PBP2a, der kodes af *mecA*¹⁵. BORSA-stammer er *mecA*-negative, men har en mindste hæmmende koncentration (MIC) på ≥ 2 og ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$. For at forhindre unødvendig og uhensigtsmæssig brug af vancomycin og isolationsforanstaltninger, der ikke er berettiget for patienter, der er smittet med en stamme, der er modtagelig for β -lactam er det især værdifuldt at skelne MRSA fra BORSA¹⁶.

Ved hjælp af Xpert MRSA/SA SSTI-testen under betingelserne for denne undersøgelse blev alle 7 isolater af BORSA (herunder isolatet af den tilsyneladende "tomme kassette") rapporteret MRSA-negative/SA-positive ved både høje og lave cellekoncentrationer. Der blev ikke rapporteret signaler for *mecA*. Disse resultater viser, at en BORSA-stamme vil blive korrekt identificeret som MRSA-negativ/SA-positiv og ikke vil rapportere et falsk positivt testresultat for MRSA ved brug af Xpert MRSA/SA SSTI-testen.

22.3 Analytisk sensitivitet

Undersøgelser af detektionsgrænse

Der blev udført undersøgelser for at bestemme 95 % konfidensintervallerne for den analytiske detektionsgrænse (LoD) for *Staphylococcus aureus*-celler (SA-celler) og methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-celler (MRSA-celler) fortyndet i en surrogat sårmatrix af menneskelig oprindelse. Den surrogat sårmatrix bestod af et koncentrat af hvide blodlegemer (WBC) fremstillet af fuldblod ved centrifugering. Matrixen indeholdt også røde blodlegemer (RBC) og plasma, og en ubetydelig mængde antikoagulant (CPD eller CPDA-1). Detektionsgrænsen er defineret som det laveste antal af kolonidannende enheder (CFU) pr. prøve, som reproducerbart kan skelnes fra negative prøver med 95 % konfidens, eller den laveste koncentration, ved hvilken 19 ud af 20 replikater var positive.

For MRSA blev replikater på 20 evalueret ved hver testet MRSA-koncentration (CFU/podning) for 6 individuelle isolater, der repræsenterede SCC*mec*-type I, II, III, IVa, V og VI. Ved karakterisering med pulserende-felt gelelektroforese (PFGE) var den mest almindelige stamme, der erhverves i sundhedsvæsenet, USA100, og USA400, en af de mest almindelige stammer som erhverves i samfundet, repræsenteret.

For SA blev replikater på 20 evalueret ved hver koncentration (CFU/podning) af SA for 3 individuelle isolater af SA. USA-type USA900 og USA1200 var repræsenteret.

Estimatet og konfidensintervallerne blev bestemt ved hjælp af logistisk regression med data (antal positive resultater pr. antal replikater på hvert niveau) i forhold til intervallet af testet CFU/podning. Konfidensintervallerne blev bestemt ved hjælp af maksimale sandsynlighedsestimater på de logistiske modelparametre ved hjælp af den store stikprøves varians-kovariansmatrix. Punktestimaterne af detektionsgrænsen og de øvre og nedre 95 % konfidensintervaller for hver testet SA og SCC*mec*-type af MRSA er sammenfattet i Tabel 9 og Tabel 10.

Tabel 9. 95 % konfidensintervaller for analytisk detektionsgrænse – SA

SA-stammes ID	PFGE	Detektionsgrænse (CFU/podning)	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI
N7129	USA900	51	42	69
102-04	USA1200	87	76	109
29213	Ukendt	123	97	188

Tabel 10. 95 % konfidensintervaller for analytisk detektionsgrænse – MRSA

MRSA-stammes ID	SCC <i>mec</i> -type	PFGE	Detektionsgrænse (CFU/podning)	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI
-----------------	----------------------	------	--------------------------------	---------------	--------------

MRSA-stammes ID	SCCmec-type	PFGE	Detektionsgrænse (CFU/podning)	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI
64/4176	I	USA500	221	195	271
N315	II	USA100	122	106	152
11373	III	Ukendt	124	115	155
MW2	IVa	USA400	82	68	113
ST59-MRSA-V	V	USA1000	242	208	305
HDE288	VI	USA800	183	161	223

Resultaterne af denne undersøgelse viser, at Xpert MRSA/SA SSTI-testen vil give et positivt resultat for SA 95 % af tiden med 95 % konfidens for en sårpodning, der indeholder 150 CFU og et positivt resultat for MRSA 95 % af tiden med 95 % konfidens for en sårpodning, der indeholder 300 CFU.

Der blev testet yderligere et hundrede enogtyve (121) *Staphylococcus aureus*-stammer ved hjælp af Xpert MRSA/SA SSTI-testen. Overnatskulturer blev dyrket i hjerne-hjerterinfusionsmedie og justeret til 0,5 McFarland-enheder. Alle stammer blev testet i tre eksemplarer ved hjælp af 100 µl af kulturerne yderligere fortyndet 100 tusinde til én million gange.

MRSA-stammerne (78) og SA-stammerne (43) blev udvalgt til bredt at repræsentere den genetiske mangfoldighed, der findes i arten *Staphylococcus aureus* baseret på fylogenetisk struktur. Udvalgelserne repræsenterer primære slægter med vægt på specifikke klonale komplekser, inden for hvilke der overvejende observeres MRSA. Slægter, der indeholder MRSA og SA, samt dem, som udelukkende indeholder SA blev taget med.

Xpert MRSA/SA SSTI-testen identificerede 116 ud af 121 stammer korrekt. De 5 diskordante blev karakteriseret med katalase, koagulase i rør og gramfarvning. *MecA*-medieret oxacillin-resistens blev vurderet med diskdiffusion ved hjælp af en 30 µg cefoxitindisk og en diametergrænseværdi på 21/22 mm.

Ved hjælp af Xpert MRSA/SA SSTI-testen blev tre (3) ud af 78 MRSA-stammer rapporteret MRSA-negative/SA-positive. Yderligere karakterisering indikerer, at disse stammer ikke er resistente og korrekt blev rapporteret MRSA-negative; SA-positive.

Ved hjælp af Xpert MRSA/SA SSTI-testen blev to (2) ud af 43 SA-stammer rapporteret MRSA-positive/SA-positive. Yderligere karakterisering angiver, at disse stammer er resistente og korrekt blev rapporteret MRSA-positive/SA-positive.

Som forventet blev hver af de 12 kendte isolater af USA300 korrekt rapporteret MRSA-positive og SA-positive.

23 Evaluering af varianter med tom kassette

Toogtyve (22) isolater af *Staphylococcus aureus*, der er identificeret som "varianter med tom kassette" blev testet ved hjælp af Xpert MRSA/SA SSTI-testen. Overnatskulturer blev justeret til 0,5 McFarland-enheder. Alle stammer blev testet fra kulturer yderligere fortyndet 100 gange (høj) og 100 tusind gange (lav).

Xpert MRSA/SA SSTI-testen identificerede korrekt alle 22 isolater som MRSA-negative og SA-positive. Ved begge de testede cellekoncentrationer, blev der kun rapporteret Ct'er for *spa*- og SCCmec-målene. Der blev ikke rapporteret Ct'er for *mecA*.

24 Undersøgelse af overføringskontaminering

Der blev gennemført en undersøgelse for at vise, at selvstændige GeneXpert-kassetter til engangsbrug forhindrer overføringskontaminering i negative prøver, der køres efter meget kraftigt positive prøver i det samme GeneXpert-modul. Undersøgelsen bestod af en negativ prøve, der blev behandlet i det samme GeneXpert-modul umiddelbart efter en meget høj MRSA-positiv prøve (ca. 10^7 CFU/test). Dette blev gentaget 20 gange mellem 2 GeneXpert-moduler for i alt 42 kørsler. Der var intet tegn på eventuel overføringskontaminering. Alle 21 prøver blev korrekt rapporteret som MRSA-positive/SA-positive. Alle 21 negative prøver blev korrekt rapporteret som MRSA-negative/SA-negative.

25 Reproducerbarhed

Et panel på 10 prøver med varierende koncentrationer af SA, MRSA og *Staphylococcus epidermidis* (negativ) blev testet i to eksemplarer på 10 forskellige dage på hvert af de tre steder (10 præparater x 2 gange/dag x 10 dage x 3 steder). Der blev brugt ét parti Xpert MRSA/SA-kit på hvert af de 3 teststeder. Xpert MRSA/SA-test blev udført i henhold til Xpert MRSA/SA SSTI-testproceduren.

Tabel 11. Resumé af reproducerbarhedsresultater

Prøve-id	Sted 1	Sted 2	Sted 3	Samlet overensstemmelse
Neg (MSSE)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
SA høj neg.	100 % (20/20)	100 % (20/20)	90 % (18/20)	96,7 % (58/60)
SA lav pos.	100 % (20/20)	100 % (20/20)	95 % (19/20)	98,3 % (59/60)
MRSA1 høj neg.	100 % (20/20)	90 % (18/20)	100 % (20/20)	96,6 % 96,7 % (58/60)
MRSA1 lav pos.	100 % (20/20)	100 % (20/20)	90 % (18/20)	96,6 % 96,7 % (58/60)
MRSA2 høj neg.	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
MRSA2 lav pos.	100 % (20/20)	95 % (19/20)	95 % (19/20)	96,6 % 96,7 % (58/60)
Overensstemmelse i % efter sted	100 % (140/140)	97,9 % (137/140)	95,7 % (134/140)	97,9 % (411/420)

Tabel 12. Resumé af resultater for Ct-værdi efter prøveniveau og probe

Niveau	Gennemsnit	Std.afv.	%CV
SPC			
MRSA1 høj neg.	34,52	0,82	2,36
MRSA2 høj neg.	34,46	0,85	2,46
Neg (MSSE)	34,44	0,90	2,62
SA høj neg.	34,38	0,92	2,66
spa			
Niveau	Gennemsnit	Std.afv.	%CV
MRSA1 lav pos.	32,96	0,8	2,44
MRSA2 lav pos.	31,05	0,69	2,21
SA lav pos.	33,91	0,8	2,35
mecA			
Niveau	Gennemsnit	Std.afv.	%CV
MRSA1 lav pos.	33,25	0,80	2,40
MRSA2 lav pos.	31,5030,45	0,685,74	2,1618,85
SCCmec			
Niveau	Gennemsnit	Std.afv.	%CV
MRSA1 lav pos.	34,19	0,90	2,63
MRSA2 lav pos.	33,13	0,68	2,05

Der blev udført en anden undersøgelse af reproducerbarhed ved hjælp af et panel med 4 præparater (SA: 10X detektionsgrænse, MRSA1: 10X detektionsgrænse, MRSA2: 10X detektionsgrænse og negativ kontrol: *Staphylococcus epidermidis*). Panelerne blev testet i to eksemplarer på 10 forskellige dage på hvert af de tre steder (4 præparater x 2 gange/

dag x 10 dage x 3 steder). Der blev brugt ét parti af Xpert MRSA/SA SSTI-testen på hvert af de 3 teststeder. Xpert MRSA/SA SSTI-test blev udført i henhold til Xpert MRSA/SA SSTI-testproceduren. Der blev opnået de korrekte resultater i 239 af 240 test.

Tabel 13. Resumé af reproducerbarhedsresultater

Prøve-id	Sted 1	Sted 2	Sted 3	Samlet overensstemmelse
Neg (MSSE)	100 (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
SA moderat pos. ^a	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
MRSA1 moderat pos. ^a	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
MRSA2 moderat pos. ^a	100 % (20/20)	100 % (20/20)	95 % (19/20)	98,3 % (59/60)
Overensstemmelse i % efter sted	100 % (80/80)	100 % (80/80)	98,8 % (79/80)	99,6 % (239/240)

^a 10X detektionsgrænse

Tabel 14. Resumé af resultater for Ct-værdi efter prøveniveau og probe

Niveau	Gennemsnit	Std.afv.	%CV
SPC			
MRSA1 moderat pos.	35,72	1,87	5,24
MRSA2 moderat pos.	36,29	2,66	7,34
SA moderat pos.	34,55	1,19	3,44
NEG	34,45	1,06	3,09
spa			
Niveau	Gennemsnit	Std.afv.	%CV
MRSA1 moderat pos.	29,52	1,30	4,40
MRSA2 moderat pos.	28,91	1,03	3,57
SA moderat pos.	30,59	0,91	2,99
mecA			
Niveau	Gennemsnit	Std.afv.	%CV
MRSA1 moderat pos.	29,78	1,28	4,29
MRSA2 moderat pos.	29,32	1,24	4,22
SCCmec			
Niveau	Gennemsnit	Std.afv.	%CV
MRSA1 moderat pos.	31,49	1,26	3,99
MRSA2 moderat pos.	31,05	1,12	3,59

26 Referencer

1. Bannerman TL. 2003 Chapter 28: Staphylococcus, Micrococcus, and Other Catalase-Positive Cocci that Grow Aerobically. Manual of clinical microbiology, 8th ed. ASM Press Washington, DC. Pages 384-404.
2. Mainous AG, Hueston WJ, Everett, et al. 2006. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *S aureus* in the United States, 2001-2002. An Family Medicine. 4(2):132-137.
3. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004;32:470-85.
4. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. 1999. Control of Endemic Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. JAMA 282(19):1745-51.
5. Shopsin B, Kreiswirth BN. 2001. Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Emerging Infectious Diseases 7(2) 323-6.
6. Salgado CD et al. 2003. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Meta-analysis of Prevalence and Risk Factors. CID 36:131.
7. Donnio, P-Y, Février F, Bifani P, et al. 2007. Molecular and epidemiological evidence for the spread of multiresistant methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains in hospitals. Antimicrobial. Agents Chemother. 51: 4342 – 4350.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
10. Ewig S, Schlochtermeyer M, Göke N, et al. 2002. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. Chest. 121:1486-1492.
11. RG Dotson and SK Pingleton. 1993. The effect of antibiotic therapy on recovery of intracellular bacteria from bronchoalveolar lavage in suspected ventilator-associated nosocomial pneumonia. Chest. 103, 541-546.
12. Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. 1998. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. Crit Care Med. Feb;26(2):236-244.
13. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS, et al. 2001. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. Pediatrics. 108(5):1169-1174.
14. Brook I, Gober A. 2005. Effects of amoxicillin and cefdinir on nasopharyngeal bacterial flora. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. Sep;131:785-787.
15. Nadarajah J, et. al., Identification of different clonal complexes and diverse amino acid substitutions in penicillin-binding protein 2 (PBP2) associated with borderline oxacillin resistance in Canadian *Staphylococcus aureus* isolates. J of Med Micro (2006), 55: 1675-1683.
16. Ribeiro J, et. al., Misclassification of Susceptible Strains of *Staphylococcus aureus* as Methicillin-Resistant *S. aureus* by a rapid Automated Susceptibility Testing System. (1999), 37: 1619-1620.
17. REGULATION (EO) 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/EC (amending Regulations (EO) No 1907/2006).
18. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R, pt. 1910, subpt. Z).

27 Cepheid hovedsædelokaliteter

Virksomhedshovedsæde

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Hovedsæde i EU

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

28 Teknisk assistance

Før du kontakter Cepheids tekniske support, skal du indsamle følgende oplysninger:

- Produktnavn
- Partinummer
- Instrumentets serienummer
- Fejlmeddelelser (hvis nogen)
- Softwareversion og, hvis det er relevant, mærkenummer til computerservice

Brugere skal indberette alvorlige hændelser relateret til testen til Cepheid og den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor den alvorlige hændelse forekom.

USA


















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

Frankrig

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

Kontaktoplysninger for alle Cepheids tekniske supportkontorer fås på vores hjemmeside: www.cepheid.com/en/support/contact-us

29 Symboltabel

Symbol	Betydning
	Katalognummer
	<i>Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik</i>
	Må ikke genbruges
	Batchkode
	Se brugsanvisningen
	Forsigtig
	Fabrikant
	Fremstillingsland
	Indeholder tilstrækkeligt til n tests
	Kontrol
	Udløbsdato
	CE-mærkning – EU-overensstemmelse
	Temperaturbegrænsning
	Advarsel
	Biologiske risici
	Autoriseret repræsentant i Schweiz
	Importør



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



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



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



30 Revisionshistorik

Afsnit	Beskrivelse af ændring
Symboltabel	Tilføjede symboler for CH REP og importør samt definitioner i symboltabellen. Tilføjede oplysninger om adresse i Schweiz til CH REP og importør.
Revisionshistorik	Opdaterede tabellen med Revisionshistorik.