

Xpert[®] MTB/XDR

REF GXMTB/XDR-10

Bruksanvisning

IVD CE

Erklæringer om varemerke, patenter og opphavsrett

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.

© 2020–2023 Cepheid.

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 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.

© 2020–2023 Cepheid.

Se Avsnitt 25 Revisjonshistorikk for en beskrivelse av endringer.

Xpert[®] MTB/XDR

Til in vitro diagnostisk bruk

1 Proprietært navn

Xpert[®] MTB/XDR

2 Vanlig navn

Xpert MTB/XDR

3 Tiltenkt formål

3.1 Tiltenkt bruk

Xpert MTB/XDR-testen, utført på GeneXpert instrumentsystemene, er en kvalitativ, nestet sanntids polymerasekjedereaksjon (PCR) *in vitro*-diagnostisk test for deteksjon av DNA-kompleks fra superresistent (XDR) *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) i ubehandlede sputumprøver, konsentrerte sedimenter preparert fra sputum, eller BD[™] Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT[™])-kultur. I prøver hvor det detekteres MTB, kan Xpert MTB/XDR-testen også detektere isoniazid (INH)-resistensassosierte mutasjoner i *katG*- og *fabG1*-genene, *oxyR-ahpC* intergenisk region og *inhA*-promotor; ethionamid (ETH)-resistens bare forbundet med *inhA*-promotormutasjoner; fluorokinolon (FLQ)-resistensassosierte mutasjoner i *gyrA* og *gyrB* kinolonresistensbestemmende regioner (QRDR); og mutasjoner forbundet med resistens mot injiserbare andrelinjemedikamenter (SLID) i *rrs*-genet og *eis*-promotorregionen.

Xpert MTB/XDR-testen er beregnet brukt som en oppfølgingstest for en prøve (ubehandlet sputum, konsentrerte sputumsedimenter eller MGIT-kultur) som er bestemt å være MTB-positiv. Denne testen er tiltenkt som et hjelpemiddel ved diagnose av XDR-tuberkulose (TB) når den brukes sammen med kliniske funn og andre laboratoriefunn.

3.2 Tiltenkt bruker/miljø

Xpert MTB/XDR-testen er beregnet på å utføres av opplærte brukere i et laboratoriemiljø.

4 Oppsummering og forklaring

Tuberkulose (TB), en sykdom forårsaket av *Mycobacterium tuberculosis*, er fortsatt en av de dødeligste sykdommene i verden. I 2018 var det estimert 10 millioner nye tilfeller av tuberkulose og rundt en halv million nye tilfeller av rifampicin-resistent tuberkulose, hvorav 78 % hadde multiresistent tuberkulose (MDR-TB).¹ MDR-TB, definert som resistens mot isoniazid og rifampicin (to av de mest effektive førstelinjemedikamentene), fortsetter å være en trussel mot folkehelsen, og nye behandlingsretningslinjer som anbefaler rask legemiddelfølsomhetstesting, er utgitt av Verdens helseorganisasjon (WHO).^{2,3} Likevel var det globale antallet innmeldte MDR/RR-TB-tilfeller i 2018 bare 39 % av det estimerte antallet tilfeller, og antall personer som fikk behandling, tilsvarte 32 %.¹ Tilsvarende er det også økende bekymring for udiagnostisert og ubehandlet isoniazid-resistent, rifampicin-følsom tuberkulose. Uten enkel tilgang til INH-resistenstesting sliter land med å identifisere pasienter og implementere WHO's anbefalinger fra 2018 for behandling av Hr-TB.⁴ De mest bekymringsfulle tilfellene av tuberkulose forårsakes av MDR MTB-stammer som har ervervet ytterligere resistenser mot fluorokinoloner og ett av de injiserbare andrelinjemedikamentene, amikacin (AMK), kanamycin (KAN)

eller capreomycin (CAP). Disse svært resistente stammene kalles superresistent tuberkulose (XDR-TB). XDR-TB er svært vanskelig å behandle og kan føre til høye mortalitetsrater, spesielt når en XDR-TB-diagnose ikke blir fanget opp og riktig behandling blir forsinket.⁵

Legemiddelfølsomhetstesting av MTB med dyrking og fenotypebestemmelse er tidkrevende og arbeidsintensivt og utgjør en alvorlig biologisk fare for laboratoriearbeidere, noe som gjør at det er færre akkrediterte institusjoner i land hvor MTB er endemisk.² Selv når den er tilgjengelig, kan dyrkingsbasert følsomhetstesting ta fra uker til måneder å fullføre. MTB kan også testes for legemiddelresistens med raske, følsomme og sikre genotypeanalyser, som detekterer resistens ved å identifisere mutasjoner som er kjent for å gi resistens mot første- og andrelinjemedikamenter i de fleste kliniske stammer.² Genotypetestingtilnærminger som kan reduseres til noe få manuelle trinn, er mer praktisk for behandling i nærheten av pasienten, noe som dramatisk kan øke deres tilgjengelighet for medisinsk underbetjente populasjoner på steder med lav og høy endemisk forekomst.⁵

5 Prosedyrens prinsipper

Xpert MTB/XDR-testen er en automatisk in vitro diagnostisk test for deteksjon av DNA-kompleks fra XDR MTB og mutasjoner som er forbundet med resistens. Testen utføres på Cepheid utstyrt med GeneXpert 10 fargemoduler.

integrerer og automatiserer prosessering av prøver, amplifikasjon av nukleinsyre og deteksjon av målsekvensene i prøver ved bruk av nestet sanntids PCR og deteksjon av denatureringstoppen. består at et instrument, en PC, en strekkodeskanner og forhåndsinstallert programvare for å kjøre tester på tatte prøver og vise resultatene. Systemet krever bruk av Xpert-patroner til engangsbruk som inneholder målspesifikke polymerasekjedereaksjon (PCR)-reagenser, og hvor PCR-prosessen og deteksjon av denatureringstoppen utføres. Siden Xpert-patronene er selvstendige, minimaliseres risikoen for krysskontaminasjon mellom prøver. Se *GeneXpert Dx System Operator Manual* for en fullstendig beskrivelse av systemet.

Xpert MTB/XDR-testpatronen inkluderer reagenser for deteksjon av XDR MTB-profil og prøveprosesseringskontroll (SPC) for å kontrollere for tilstrekkelig prosessering av målbakterien og for å overvåke tilstedeværelsen av hemmere i PCR-reaksjonen. Probekontrollen (PCC) verifiserer reagensrehydrering, PCR-rørfylling i patronen, probeintegritet og fargestoffstabilitet.

Xpert MTB/XDR-testpatronen inneholder alle reagensene bortsett fra prøvereagensen (SR), som krever at brukeren tilsetter SR i prøven før den behandlede prøven plasseres i patronen. Testen er tiltenkt kjørt som en oppfølgingstest for MTB-positive prøver.

Resultatene tolkes av GeneXpert-programvaren fra målte fluorescenssignaler og innebygde beregningsalgoritmer og vises i vinduet Vis resultater (View Results) i tabellform og grafisk. Den rapporterer også om testen er ugyldig, har støtt på en feil eller ikke produserer noe resultat. Xpert MTB/XDR detekterer XDR MTB med resistens mot INH, ETH, FLQ-er og SLID-er direkte fra ubehandlet sputum eller fra konsentrert sediment fra sputum på under 90 minutter.

6 Materialer som følger med

Xpert MTB/XDR-settet inneholder nok reagenser til å prosessere 10 prøver eller kvalitetskontrollprøver. Settet inneholder følgende elementer:

Xpert MTB/XDR patroner med integrerte reaksjonsrør	10 per sett
<ul style="list-style-type: none"> • Perle 1, perle 2, perle 3, perle 4 og perle 5 (frysetørket) • Prøveprosesseringskontrollperle (frysetørket) • Reagens 1 • Reagens 2 	1 av hver per patron 1 av hver per patron 4,0 ml per patron 4,0 ml per patron
Overføringspipetter til engangsbruk	1 pose med 12 per sett
Prøvereagens	10 × 8 ml per flaske
CD	1 per sett
<ul style="list-style-type: none"> • Analysedefinisjonsfiler (ADF) • Instruksjoner for å importere ADF i GeneXpert-programvaren • Bruksanvisning (pakningsvedlegg) 	

-
- Merk** Prøvereagens (SR) kan være fargeløs til gul til guloransje. Fargen kan bli sterkere med tiden, men fargen har ingen påvirkning på ytelsen.
-
- 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.
-
- Merk** Overføringspipettene har ett enkelt merke som representerer minimumsvolumet av behandlet prøve som må overføres til kassetten. Bruk bare til dette formålet. Alle andre pipetter må skaffes til veie av laboratoriet.
-

7 Oppbevaring og håndtering

- Oppbevar Xpert MTB/XDR-settets innhold ved 2–28 °C frem til utløpsdatoen oppgitt på etiketten.
- Ikke åpne lokket på en patron før du er klar til å utføre testing.
- Start testen i løpet av 2,5 timer etter at SR er tilsatt i prøven, eller innen 4 timer hvis den oppbevares ved 2–8 °C.
- Ikke bruk reagenser eller patroner som har gått ut på dato.
- Ikke bruk en patron som har lekket.

8 Nødvendige materialer som ikke følger med

- GeneXpert Dx System: GeneXpert-instrument utstyrt med GeneXpert 10 fargemoduler, datamaskin, strekkodeskanner og operatørhåndbok
 - For GeneXpert Dx System: Programvareversjon 6.2 eller nyere
 - Skriver: Hvis det er behov for en skriver, kontaktes en Cepheid salgsrepresentant for å arrangere kjøp av en anbefalt skriver.
- Steril prøvebeholder med skrukork
- Hansker til engangsbruk
- Etiketter og/eller permanent tusj
- Sterile pipetter for prøveprosessering

9 Advarsler og forholdsregler

9.1 Generelt

- *Til in vitro diagnostisk bruk*
- Håndter alle biologiske prøver, inkludert brukte patroner, 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 Prevention³ og Clinical and Laboratory Standards Institute^{6,7,8}.
- Følg institusjonens sikkerhetsprosedyrer for arbeid med kjemikalier og håndtering av biologiske prøver.
- Bruk beskyttende engangshansker, laboratoriefrakker og øyebeskyttelse ved håndtering av prøver og reagenser. Vask hendene grundig etter håndtering av prøver og testreagenser.
- 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 avfall⁹.

- Prøvereagensen inneholder natriumhydroksid (pH > 12,5) og isopropanol. Farlig ved svelging (H302), gir alvorlige etseskader på hud og øyne (H314). Brannfarlig væske og damp (H226).
- Ytelseegenskapene til denne testen er bare etablert med prøvetypene som er oppført i avsnittet Tiltenkt bruk. Ytelsen til denne testen med andre prøvetyper eller prøver er ikke evaluert.
- Følg institusjonens sikkerhetsprosedyrer for arbeid med kjemikalier og håndtering av biologiske prøver.

9.2 Prøve


- Prosedyrer for prøvetaking og -håndtering krever spesifikk opplæring og veiledning.
- Oppretthold riktige oppbevaringsforhold under prøvetransport for å sikre prøvens integritet (se Avsnitt 12. Prosedyre). Prøvestabilitet ved andre forsendelsesforhold enn de som er anbefalt, er ikke evaluert.
- Avis prøver med åpenbare matrester eller andre faste partikler.
- Riktig prøvetaking og oppbevaring og transport av prøver er avgjørende for riktige resultater.
- Kulturmateriale fra en positiv MGIT-kulturflaske kan brukes enten uforynnet eller fortynnet 100-fold med PBS- eller Middlebrook 7H9-medium. Testen kan også utføres med varmeinaktiverede kulturer. For varmeinaktivering anbefales det at kulturen først fortynnes 100-fold med PBS- eller Middlebrook 7H9-medium og deretter varmes opp til 100 °C i 20 minutter.

9.3 Test/reagens

- Ikke erstatt Xpert MTB/XDR-testreagenser med andre reagenser.
- Ikke åpne lokket på Xpert MTB/XDR-testpatronen unntatt ved tilsetning av prøve.
- Ikke bruk en patron som har falt ned etter at den er tatt ut av settet, eller ristet etter at patronens lokk har blitt åpnet. Hvis patronen ristes eller faller ned etter at patronens lokk er åpnet, kan den gi ubestemmelige resultater.
- Ikke plasser prøve-ID-etiketten på patronens lokk eller på strekkodeetiketten.
- Ikke bruk en patron som har et skadet reaksjonsrør.
- Hver Xpert MTB/XDR-testpatron til engangsbruk brukes til å prosessere én test. Brukte patroner skal ikke gjenbrukes.
- En pipette til engangsbruk brukes til å overføre én prøve. Brukte pipetter til engangsbruk skal ikke gjenbrukes.
- Ikke bruk en patron hvis den ser våt ut, eller hvis loddets forsegling ser ut til å ha blitt brutt.
- God laboratoriepraksis, inkludert bytte av hansker mellom håndtering av pasientprøver, anbefales for å unngå kontaminasjon av prøver eller reagenser.
- Hvis det søles prøver eller kontroller, bruker du hansker og absorberer sølet med papirhåndklær. Deretter rengjør du det kontaminerte området grundig med en 1:10 fortykning med nylig klargjort vanlig klorholdig blekemiddel. Endelig konsentrasjon av aktivt klor skal være 0,5 % uavhengig av hva konsentrasjonen i vanlig klorholdig blekemiddel er i landet. La det virke i minst to minutter. Sørg for at arbeidsområdet er tørt før du bruker 70 % denaturert etanol til å fjerne restene av blekemiddelet. La overflaten tørke helt før du fortsetter. Eller følg institusjonens standardprosedyrer for en hendelse med kontaminasjon eller søl. For utstyr følger du produsentens anbefalinger for dekontaminasjon av utstyret.
- Xpert MTB/XDR-testen er validert ved bruk av Cepheid -programvare versjon 6.2 eller nyere.

10 Kjemiske farer^{9,10}

Prøvereagens:

- Inneholder isopropylalkohol
- Inneholder natriumhydroksid
- Signalord: FARE
- UN GHS farepiktogrammer: 
- **UN GHS faresetninger**
 - Brannfarlig væske og damp.
 - Gir alvorlige etseskader på hud og øyne.
 - Gir alvorlig øyeskade.
 - Mistenkes for å kunne forårsake genetiske skader.
 - Mistenkes for å kunne skade forplantningsevnen eller gi fosterskader.
 - Kan forårsake organskader ved langvarig eller gjentatt eksponering.

- **UN GHS sikkerhetssetninger**
- **Forebygging**
 - Innhent særskilt instruks før bruk.
 - Skal ikke håndteres før alle advarsler er lest og oppfattet.
 - Holdes vekk fra varme, gnister, åpen ild og/eller varme overflater. – Røyking forbudt.
 - Hold beholderen tett lukket.
 - Ikke innånd tåke, damp og/eller aerosoler.
 - Vask grundig etter bruk.
 - Benytt vernehansker, verneklær, øyevern, ansiktsvern.
 - Bruk personlig verneutstyr ved behov.
- **Tiltak**
 - Ved brann: Bruk egnede midler for slukking.
 - VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet.
 - Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER eller en lege.
 - VED HUDKONTAKT (eller hårkontakt): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll/dusj huden med vann.
 - Tilsølte klær må vaskes før de brukes på nytt.
 - Særlig behandling, se supplerende førstehjelpsinformasjon.
 - VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen.
 - VED SVELGING: Skyll munnen. IKKE framkall brekning.
 - VED eksponering eller mistanke om eksponering: Søk legehjelp.
 - Søk legehjelp ved ubehag.
- **Oppbevaring/avhending**
 - Avhend innhold og/eller beholder i samsvar med lokale, regionale, nasjonale og/eller internasjonale forskrifter.

11 Prøvetaking og transport og oppbevaring av prøver

Prøver kan tas ved å følge brukerinstitusjonens standardprosedyrer.

Riktig prøvetaking og transport og oppbevaring av prøver er kritisk for ytelsen til denne testen. Prøveholdbarhet ved andre forsendelses- og oppbevaringsforhold enn dem som er oppgitt under, er ikke evaluert med Xpert MTB/XDR-testen.

11.1 Transport av sputumsediment

Transporter sedimentprøver ved 2–8 °C.

11.2 Transport av ubehandlet sputum

Transporter ubehandlede sputumprøver ved 2–35 °C.

11.3 Oppbevaring av prøver

Ubehandlede sputumprøver kan oppbevares ved 2–35 °C i 7 dager (inkludert forsendelsestid)

Dekontaminert/konsentrert og resuspendert sputumsediment kan oppbevares ved 2–8 °C i opptil 7 dager før testing utføres på GeneXpert.

Se Tabell 1 under for å bestemme tilstrekkelig prøvevolum ved testing av ubehandlet sputum eller dekontaminert/konsentrert sputumsediment.

Tabell 1. Nødvendig prøvevolum

Prøvetype	Minimumsvolum for én test	Maksimalt prøvevolum	Forhold mellom prøve og prøvereagens (SR)
Sputumsediment	0,5 ml	2,5 ml	1:3 ^a
Ubehandlet sputum	1,0 ml	4,0 ml	1:2

^a Det skal brukes et forhold på 1:2 mellom prøve og SR med prøvevolum på 0,7 ml eller mer for én test.

11.4 Restprøver behandlet med SR

Xpert MTB/XDR-testen kan brukes til å teste gjenværende SR-behandlet prøve fra Xpert MTB/RIF-analyser eller Xpert MTB/RIF Ultra. I slike tilfeller må imidlertid restprøven behandlet med SR være ≥ 2 ml, og blandingen skal oppbevares ved 2–8 °C i maksimalt 4 timer eller opptil 35 °C i maksimalt 2,5 timer.

11.5 Kulturisolater fra en BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT)

Gyldige resultater har blitt generert under den kliniske studien med Xpert MTB/XDR-testen med MTB-positive kulturer fra en BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT). For testing av MTB-isolater fra MGIT-positive kulturflasker brukes minst 1,0 ml kulturmateriale.

Merk Kulturer av mykobakterier fra kliniske prøver skal håndteres under egnede isoleringskontroller for biologisk sikkerhet.

Før testen startes skal det brukes et 1:2-forhold mellom prøve og SR etterfulgt av 15 minutters inkubasjon med 10 sek vortex-blanding hvert 5. minutt eller kontinuerlig risting for å hindre avleiring. Start GeneXpert-testkjøringen i løpet av 30 minutter etter tilsetning av 2 ml SR i kulturmateriale.

12 Prosedyre

12.1 Prosedyre for ubehandlet sputum

Viktig Start testen i løpet av 2,5 timer etter at SR er tilsatt i prøven, eller innen 4 timer hvis den oppbevares ved 2–8 °C.

Merk Avvis prøver med åpenbare matrester eller andre faste partikler.

Volumkrav: Det kreves ≥ 1 ml ubehandlet sputum.

1. Åpne lokket på den lekkasjesikre prøvetakingsbeholderen for sputum forsiktig. Se Figur 1.

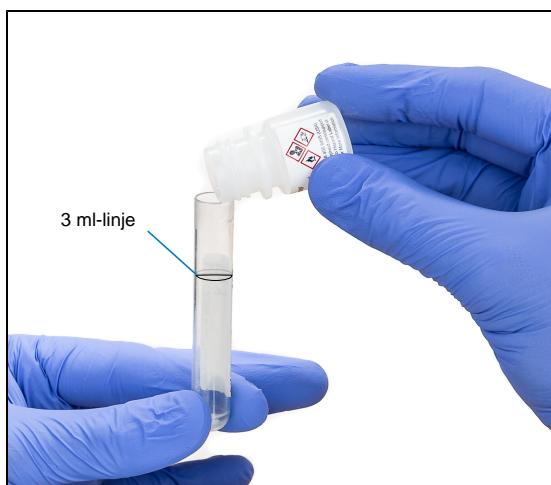


Figur 1. Åpne prøvetakingsbeholderen for sputum.

2. Hell cirka 2 ganger volumet av SR i sputumet (2:1-fortynning, SR:sputum). Se Figur 2 og Figur 3.



Figur 2. Eksempel på 2:1 fortynninger (8 ml SR:4 ml sputum).



Figur 3. Eksempel på 2:1 fortynning (2 ml SR:1 ml sputum).

Merk Kast resterende SR og flasken i en egnet avfallsbeholder i samsvar med institusjonens standard praksis.

3. Fest lokket på prøvebeholderen.
4. Rist kraftig 10 til 20 ganger eller vortex-bland i minst 10 sekunder.

Merk Én bevegelse frem og tilbake er én risting.

5. Inkuber i 10 minutter ved romtemperatur og rist deretter prøver kraftig 10 til 20 ganger eller vortex-bland i minst 10 sekunder.
6. Inkuber prøver ved romtemperatur i ytterligere 5 minutter.

12.2 Prosedyre for dekontaminerte, konsentrerte sputumsedimenter

Viktig Start testen i løpet av 2,5 timer etter at SR er tilsatt i prøven, eller innen 4 timer hvis den oppbevares ved 2–8 °C.

Merk Avvis prøver med åpenbare matrester eller andre faste partikler.

Volumkrav: metoden til Kent og Kubica¹¹ (oppløsnings- og dekontaminasjonsprosedyre med NALC-NaOH-metoden og resuspendert i 67 mM fosfat/H₂O-buffer) kan testes med Xpert MTB/XDR-testen. Etter resuspensjon beholder du minst 0,5 ml av det resuspenderte sedimentet for Xpert MTB/XDR-testen. For alle volumer mindre enn 0,7 ml utføres trinn 1 til 5 for å klargjøre prøvene. Disse trinnene krever 3 deler SR til 1 del sediment for å generere tilstrekkelig volum for optimal ytelse fra testen. Hvis prøvevolumet er 0,7 ml eller mer, kan det produseres tilstrekkelig testvolum ved å tilsette 2 deler SR til 1 del sediment. I dette eksempelet ville 1,4 ml SR tilsettes i 0,7 ml sediment. Disse volumene skalerer ved et forhold på 2 deler SR til 1 del sediment.

1. Bruk en overføringspipette til å overføre 0,5 ml av den totale resuspenderte pelleten til et konisk rør med skrukork merket med prøve- og/eller pasient-ID-en.

Merk Oppbevar resuspenderte sedimenter ved 2–8 °C hvis de ikke prosesseres umiddelbart. Skal ikke oppbevares i mer enn 7 dager.

2. Tilsett 1,5 ml prøvereagens (SR) i 0,5 ml resuspendert sediment.
3. Rist kraftig 10 til 20 ganger eller vortex-bland i minst 10 sekunder.

Merk Én bevegelse frem og tilbake er én risting.

4. Inkuber i 10 minutter ved romtemperatur og rist deretter prøver kraftig 10 til 20 ganger eller vortex-bland i minst 10 sekunder.
5. Inkuber prøver ved romtemperatur i ytterligere 5 minutter.

12.3 Klargjøre patronen

Viktig Sørg for at en modul er klar til å motta en patron. Start testen så snart som mulig og innen 2,5 timer etter tilsetning av den prøvereagensbehandlede prøven i patronen eller innen 4 timer hvis den oppbevares ved 2–8 °C.

Sørg for at du har følgende tilgjengelig: Xpert-patron, overføringspipette (følger med) og en testprøve som er riktig tatt og merket.

1. Ta en patron ut av pakningen.
2. Inspiser patronen med henblikk på skade. Ikke bruk den hvis den er skadet.
3. Bring patronen til romtemperatur. Merk hver Xpert MTB/XDR-patron med prøve-ID-en (Sample ID). Se Figur 4.



Figur 4. Skriv på siden av patronen.

Merk Skriv på siden av patronen eller sett på en ID-etikett. Ikke plasser etiketten på patronens lokk eller over den eksisterende 2D-strekkoden på patronen.

4. Åpne patronens lokk, og åpne deretter prøvebeholderen.
5. Bruk den medfølgende overføringspipetten til å aspirere prøven i væskeform til linjen på pipetten. Ikke prosesser prøven videre hvis det er utilstrekkelig volum. Se Figur 5.



Figur 5. Aspirering til linjen på pipetten.

6. Dispenser prøven sakte for å minimere risikoen for aerosoldannelse. Se Figur 6.



Figur 6. Xpert MTB/XDR-patron

7. Lukk lokket på patronen.

12.4 Starte testen

Viktig Sørg for at analysedefinisjonsfilen for Xpert MTB/XDR-analysen er importert i programvaren før testen startes. Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å kjøre testen. Se *operatørhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* for 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 instrumentet og slå deretter på datamaskinen. GeneXpert Dx-programvaren starter automatisk eller kan kreve at du dobbeltklikker på snarveiikonet til GeneXpert Dx på skrivebordet i Windows®.
2. Logg på programvaren til GeneXpert instrumentsystemet med ditt brukernavn og passord.
3. Klikk på **Opprett test (Create Test)** i vinduet til GeneXpert Dx-systemet. Vinduet **Opprett test (Create Test)** vises.

4. Skann inn pasient- eller prøve-ID-en (Patient eller Sample ID) eller skriv inn pasient- eller prøve-ID-en (Patient eller 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) vises på venstre side av vinduet **Vis resultater (View Results)** og er knyttet til testresultatene.
5. Skann strekkoden på Xpert MTB/XDR-reagenskassetten. Programvaren bruker strekkodeinformasjonen til automatisk å fylle ut følgende felt: **Reagensparti-ID (Reagent Lot ID)**, **Reagenskassettserienummer (Cartridge SN)** og **Utløpsdato (Expiration Date)**. Se Figur 7.

Merk Hvis strekkoden på Xpert MTB/XDR-reagenskassetten ikke kan skannes, gjentas testen med en ny reagenskasset.

Figur 7. Vinduet Opprett test (Create Test) i GX Dx.

6. Klikk på **Start test**. Skriv inn passordet ditt i dialogboksen som vises.
7. 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 og fjerner reagenskassetten.
8. Kast brukte reagenskassetter i den riktige prøveavfallsbeholderen i samsvar med institusjonens standard praksis.

13 Vise og skrive ut resultater

Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å vise og skrive ut resultater. Se *operatorhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* eller *operatorhåndboken 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.

14 Innebygde kvalitetskontroller

Hver test inneholder en prøveprosesseringskontroll (SPC) og en probekontroll (PCC).

- **Prøveprosesseringskontroll (SPC)** – SPC verifiserer at prøveprosesseringsprosessen er tilstrekkelig. Denne kontrollen detekterer også prøveassosiert hemming av sanntids PCR-analysen, sikrer at forholdene for PCR-reaksjonen (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 tildelte godkjenningskriteriene.

- **Probekontroll (PCC)** – Før PCR-reaksjonen starter, måler GeneXpert-systemet fluorescenssignalet fra probene for å overvåke rehydrering av perler, fylling av reaksjonsrør, probeintegritet og fargestoffstabilitet. PCC består hvis den oppfyller de tildelte godkjenningskriteriene.
- **Tilstrekkelig prøvevolum (SVA)-kontroll** – Før prøveprosessering måler GeneXpert-systemet om det er tilstrekkelig volum av prøven i prøvekommeret. Hvis SVA-kontrollen ikke består, indikerer det at det ikke er tilsatt tilstrekkelig volum av prøven i prøvekommeret.

Eksterne kontroller – Eksterne kontroller kan brukes i samsvar med lokale og nasjonale akkrediteringsorganisasjoner etter som det er relevant.

15 Tolkning av resultater

GeneXpert Instrument Systems genererer resultatene fra en kombinasjon av målte fluorescenssignaler og denatureringstemperatur (T_m)-verdier. Sekvenser for mutasjoner og vill type detekteres av GeneXpert-systemet ved bruk av T_m -verdier. Bestemmelse av følsomhet eller resistens avhenger av hvor T_m -verdiene faller innenfor vinduet for henholdsvis vill type eller mutant for en bestemt analytt. Positive resultater for Xpert MTB/XDR-testen kan være **MTB DETEKTERT (MTB DETECTED)** og alle resistensmål er **IKKE DETEKTERT (NOT DETECTED)** eller **MTB DETEKTERT (MTB DETECTED)** og ett eller flere av resistensmålene er **DETEKTERT (DETECTED)** eller **MTB DETEKTERT (MTB DETECTED)** og/eller ett eller flere av følgende resistensmål er **UBESTEMMELIG (INDETERMINATE)**. Se Tabell 2 for en liste med mulig resultater for hvert mål.

Tabell 2. Mulige testresultater for hvert mål i Xpert MTB/XDR-testen

Legemiddelklasse	Resultat
I/A	UGYLDIG (INVALID) / FEIL (ERROR) / INTET RESULTAT (NO RESULT)
	MTB DETEKTERT (MTB DETECTED)
	MTB IKKE DETEKTERT (MTB NOT DETECTED)
Isoniazid	Lav INH-resistens DETEKTERT (Low INH Resistance DETECTED)
	INH-resistens DETEKTERT (INH Resistance DETECTED)
	INH-resistens IKKE DETEKTERT (INH Resistance NOT DETECTED)
	INH-resistens UBESTEMMELIG (INH Resistance INDETERMINATE)
Fluorokinolon	Lav FLQ-resistens DETEKTERT (Low FLQ Resistance DETECTED)
	FLQ-resistens DETEKTERT (FLQ Resistance DETECTED)
	FLQ-resistens IKKE DETEKTERT (FLQ Resistance NOT DETECTED)
	FLQ-resistens UBESTEMMELIG (FLQ Resistance INDETERMINATE)
Amikacin	AMK-resistens DETEKTERT (AMK Resistance DETECTED)
	AMK-resistens IKKE DETEKTERT (AMK Resistance NOT DETECTED)
	AMK-resistens UBESTEMMELIG (AMK Resistance INDETERMINATE)
Kanamycin	KAN-resistens DETEKTERT (KAN Resistance DETECTED)
	KAN-resistens IKKE DETEKTERT (KAN Resistance NOT DETECTED)
	KAN-resistens UBESTEMMELIG (KAN Resistance INDETERMINATE)
Capreomycin	CAP-resistens DETEKTERT (CAP Resistance DETECTED)
	CAP-resistens IKKE DETEKTERT (CAP Resistance NOT DETECTED)
	CAP-resistens UBESTEMMELIG (CAP Resistance INDETERMINATE)

Legemiddelklasse	Resultat
Ethionamid ^a	ETH-resistens DETEKTERT (ETH Resistance DETECTED)
	ETH-resistens IKKE DETEKTERT (ETH Resistance NOT DETECTED)

^a I henhold til analysens utforming vil den ikke generere et «Ethionamid ubestemmelig» (Ethionamide Indeterminate)-resultat.

Tabell 3 oppsummerer genene som Xpert MTB/XDR-testen retter seg mot, og kodonregionen og nukleotidene som dekkes for hvert av genene som undersøkes for å identifisere eller utlede legemiddelresistens.

Tabell 3. Legemiddelresistensbestemmende regioner som undersøkes

Legemiddel	Genmål	Kodonregioner	Nukleotid
Isoniazid	<i>inhA</i> -promotor	IA	-1 til -32 intergenisk
	<i>katG</i>	311-319	939-957
	<i>fabG1</i>	199-210	597-630
	<i>oxyR- ahpC</i> intergenisk region	IA	-5 til -50 intergenisk (eller -47 til -92) ^{12,13}
Ethionamid	<i>inhA</i> -promotor	IA	-1 til -32 intergenisk
Fluorokinoloner	<i>gyrA</i>	87-95	261-285
	<i>gyrB</i>	531–544 (eller 492-505) ^{12,14}	1596-1632
Amikacin, kanamycin, capreomycin	<i>rrs</i>	IA	1396-1417
	<i>eis</i> -promotor	IA	-6 til -42 intergenisk

Se Tabell 4 for eksempler på mulige resultater og tilhørende tolkning. Figur 8 til Figur 16 er eksempler på mulige Xpert MTB/XDR-testresultater.

Tabell 4. Eksempler på Xpert MTB/XDR-resultater og tolkning

Resultat	Tolkning
MTB DETEKTERT (MTB DETECTED); INH-resistens IKKE DETEKTERT (INH Resistance NOT DETECTED) FLQ-resistens IKKE DETEKTERT (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-resistens IKKE DETEKTERT (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistens IKKE DETEKTERT (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-resistens IKKE DETEKTERT (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistens IKKE DETEKTERT (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>MTB-målet er til stede i prøven:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutasjoner som fører til resistens mot INH, FLQ-er, AMK, KAN, CAP eller ETH, er ikke detektert. • SPC: I/A (NA) (ikke aktuelt). Et SPC-signal er ikke nødvendig siden MTB-amplifikasjon kan konkurrere med denne kontrollen. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.
MTB DETEKTERT (MTB DETECTED); INH-resistens DETEKTERT (INH Resistance DETECTED) FLQ-resistens DETEKTERT (FLQ Resistance DETECTED) AMK-resistens DETEKTERT (AMK Resistance DETECTED) KAN-resistens DETEKTERT (KAN Resistance DETECTED) CAP-resistens DETEKTERT (CAP Resistance DETECTED) ETH-resistens DETEKTERT (ETH Resistance DETECTED)	<p>MTB-målet er til stede i prøven:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutasjoner som bidrar til INH-resistens, er detektert i ett eller flere av følgende gener: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-ahpC</i> intergenisk region og <i>inhA</i>-promotor • Mutasjoner som bidrar til FLQ-resistens, er detektert i ett eller flere av følgende gener: <i>gyrA</i> og <i>gyrB</i> kinolonresistensbestemmende regioner (QRDR) • Mutasjoner som bidrar til AMK-resistens, er detektert i ett eller flere av følgende gener: <i>rrs</i>-genet og <i>eis</i>-promotor • Mutasjoner som bidrar til KAN-resistens, er detektert i ett eller flere av følgende gener: <i>rrs</i>-genet og <i>eis</i>-promotor • Mutasjoner som bidrar til CAP-resistens, er detektert i følgende gen: <i>rrs</i>-genet • Mutasjoner som bidrar til ETH-resistens, er detektert i følgende gen: <i>inhA</i>-promotor • SPC: I/A (NA) (ikke aktuelt). Et SPC-signal er ikke nødvendig siden MTB-amplifikasjon kan konkurrere med denne kontrollen. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.
MTB DETEKTERT (MTB DETECTED); INH-resistens DETEKTERT (INH Resistance DETECTED) FLQ-resistens IKKE DETEKTERT (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-resistens IKKE DETEKTERT (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistens IKKE DETEKTERT (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-resistens IKKE DETEKTERT (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistens IKKE DETEKTERT (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>MTB-målet er til stede i prøven:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutasjoner som fører til resistens mot FLQ-er, AMK, KAN, CAP og ETH, er ikke detektert. • Mutasjoner som bidrar til INH-resistens, er detektert i ett eller flere av følgende gener: <i>katG</i>, <i>fabG1</i> og <i>oxyR-ahpC</i> intergenisk region • SPC: I/A (NA) (ikke aktuelt). Et SPC-signal er ikke nødvendig siden MTB-amplifikasjon kan konkurrere med denne kontrollen. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.

Resultat	Tolkning
MTB DETEKTERT (MTB DETECTED); INH-resistens DETEKTERT (INH Resistance DETECTED) FLQ-resistens UBESTEMMELIG (FLQ Resistance INDETERMINATE) AMK-resistens IKKE DETEKTERT (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistens IKKE DETEKTERT (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-resistens IKKE DETEKTERT (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistens IKKE DETEKTERT (ETH Resistance NOT DETECTED)	MTB-målet er til stede i prøven: <ul style="list-style-type: none"> • Mutasjoner som fører til resistens mot AMK, KAN, CAP og ETH, er ikke detektert. • Mutasjoner som bidrar til INH-resistens, er detektert i ett eller flere av følgende gener: <i>katG</i>, <i>fabG1</i> og <i>oxyR-ahpC</i> intergenisk region • Mutasjoner som bidrar til FLQ-resistens, kunne ikke bestemmes grunnet deteksjon av kun WT Tm fra én eller flere prober og manglende Tm-er fra én eller flere prober som retter seg mot ett eller flere av følgende gener: <i>gyrA</i> eller <i>gyrB</i>. «ELLER» ingen Tm fra noen av probene som retter seg mot <i>gyrA</i>- og <i>gyrB</i>-genene. • SPC: I/A (NA) (ikke aktuelt). Et SPC-signal er ikke nødvendig siden MTB-amplifikasjon kan konkurrere med denne kontrollen. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.
MTB DETEKTERT (MTB DETECTED); Lav INH-resistens DETEKTERT (Low INH Resistance DETECTED) FLQ-resistens IKKE DETEKTERT (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-resistens IKKE DETEKTERT (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistens IKKE DETEKTERT (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-resistens IKKE DETEKTERT (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistens DETEKTERT (ETH Resistance DETECTED)	MTB-målet er til stede i prøven: <ul style="list-style-type: none"> • Mutasjoner som fører til resistens mot FLQ, AMK, KAN og CAP, er ikke detektert. • Mutasjoner som bidrar til lav INH-resistens, er detektert i <i>inhA</i>-promotorregionen. • Mutasjoner som bidrar til ETH-resistens, er detektert i <i>inhA</i>-promotorregionen. • SPC: I/A (NA) (ikke aktuelt). Et SPC-signal er ikke nødvendig siden MTB-amplifikasjon kan konkurrere med denne kontrollen. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.
MTB DETEKTERT (MTB DETECTED); INH-resistens IKKE DETEKTERT (INH Resistance NOT DETECTED) Lav FLQ-resistens DETEKTERT (Low FLQ Resistance DETECTED) AMK-resistens IKKE DETEKTERT (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistens IKKE DETEKTERT (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-resistens IKKE DETEKTERT (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistens IKKE DETEKTERT (ETH Resistance NOT DETECTED)	MTB-målet er til stede i prøven; lavnivå FLQ-resistens er detektert: <ul style="list-style-type: none"> • Mutasjoner som fører til resistens mot INH, AMK, KAN, CAP og ETH, er ikke detektert. • Mutasjoner som bidrar til lav FLQ-resistens, er detektert i følgende gener: <i>gyrA</i> • SPC: I/A (NA) (ikke aktuelt). Et SPC-signal er ikke nødvendig siden MTB-amplifikasjon kan konkurrere med denne kontrollen. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.

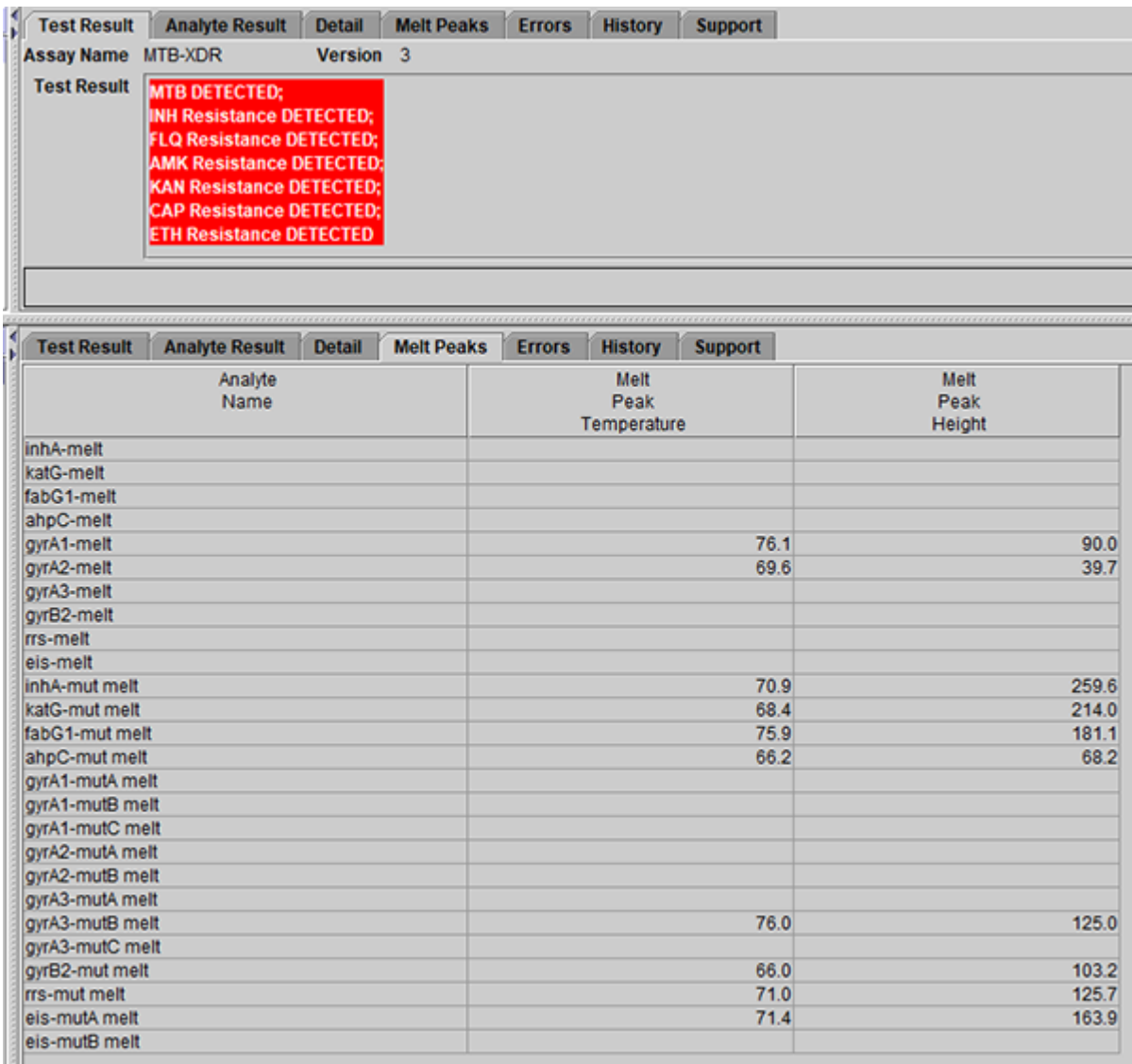
Resultat	Tolkning
MTB DETEKTERT (MTB DETECTED); INH-resistens DETEKTERT (INH Resistance DETECTED) FLQ-resistens IKKE DETEKTERT (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-resistens DETEKTERT (AMK Resistance DETECTED) KAN-resistens DETEKTERT (KAN Resistance DETECTED) CAP-resistens DETEKTERT (CAP Resistance DETECTED) ETH-resistens IKKE DETEKTERT (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>MTB-målet er til stede i prøven:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutasjoner som fører til resistens mot FLQ og ETH, er ikke detektert. • Mutasjoner som bidrar til INH-resistens, er detektert i ett eller flere av følgende gener: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-aphC</i> • Mutasjoner som bidrar til AMK-resistens, er detektert i ett eller flere av følgende gener: <i>rrs</i>-genet; <i>eis</i>-promotor • Mutasjoner som bidrar til KAN-resistens, er detektert i ett eller flere av følgende gener: <i>rrs</i>-genet; <i>eis</i>-promotor • Mutasjoner som bidrar til CAP-resistens, er detektert i følgende gen: <i>rrs</i>-genet • SPC: I/A (NA) (ikke aktuelt). Et SPC-signal er ikke nødvendig siden MTB-amplifikasjon kan konkurrere med denne kontrollen. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.
MTB DETEKTERT (MTB DETECTED); INH-resistens DETEKTERT (INH Resistance DETECTED) Lav FLQ-resistens DETEKTERT (Low FLQ Resistance DETECTED) AMK-resistens IKKE DETEKTERT (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistens DETEKTERT (KAN Resistance DETECTED) CAP-resistens IKKE DETEKTERT (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistens IKKE DETEKTERT (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>MTB-målet er til stede i prøven:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutasjoner som fører til resistens mot AMK, CAP og ETH, er ikke detektert. • Mutasjoner som bidrar til INH-resistens, er detektert i ett eller flere av følgende gener: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-ahpC</i> intergenisk region og <i>inhA</i>-promotor • Mutasjoner som bidrar til lav FLQ-resistens, er detektert i følgende gen: <i>gyrA</i> • Mutasjoner som bidrar til KAN-resistens, er detektert i <i>eis</i>-promotorregionen. • SPC: I/A (NA) (ikke aktuelt). Et SPC-signal er ikke nødvendig siden MTB-amplifikasjon kan konkurrere med denne kontrollen. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.
MTB IKKE DETEKTERT (MTB NOT DETECTED)	<p>MTB-målet er ikke detektert i prøven:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: BESTÅTT (PASS). SPC oppfylte godkjenningkriteriene. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.
UGYLDIG	<p>Tilstedeværelse eller fravær av MTB kan ikke bestemmes. SPC oppfyller ikke godkjenningkriteriene, prøven ble ikke skikkelig prosessert, eller PCR ble hemmet. Gjenta testen. Se avsnittet Avsnitt 16.2. Prosedyre for å teste på nytt i dette dokumentet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: UGYLDIG (INVALID). Tilstedeværelse eller fravær av MTB-DNA kan ikke bestemmes. • SPC: IKKE BESTÅTT (FAIL). Resultatet for MTB-målet er negativt, og syklusterskelen (Ct) til SPC er ikke innenfor gyldig område. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.
FEIL	<p>Tilstedeværelse eller fravær av MTB kan ikke bestemmes. Gjenta testen. Se avsnittet Avsnitt 16.2. Prosedyre for å teste på nytt i dette dokumentet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: INTET RESULTAT (NO RESULT) • SPC: INTET RESULTAT (NO RESULT) • Probekontroll: IKKE BESTÅTT (FAIL). Alle eller ett av probekontrollresultatene er ikke bestått. <p>Merk Hvis probekontrollen ble bestått, kan feilen være forårsaket av en systemkomponentsvikt, operatørfeil eller integritetsproblem med reagenskassetten.</p>

Resultat	Tolkning
INTET RESULTAT (NO RESULT)	<p>Tilstedeværelse eller fravær av MTB kan ikke bestemmes. Gjenta testen. Se avsnittet Avsnitt 16.2. Prosedyre for å teste på nytt i dette dokumentet. Et INTET RESULTAT (NO RESULT) indikerer at det ble innhentet utilstrekkelige data. For eksempel at operatøren stoppet en test mens den kjørte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: INTET RESULTAT (NO RESULT) • SPC: INTET RESULTAT (NO RESULT) • Probekontroll: IA (NA) (ikke aktuelt)

Merk Følgende figurer gir representative resultater inkludert denatureringstoppanen som kan forventes med Xpert MTB/XDR-testen i GeneXpert Dx' detaljerte brukervisning. Alle mulige kombinasjoner av resultater er ikke vist.

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

Figur 8. MTB DETEKTERT; INH-, FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- og ETH-resistens IKKE DETEKTERT.



Figur 9. MTB DETEKTERT; INH-, FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- og ETH-resistens DETEKTERT.

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name MTB-XDR Version 3						
Test Result	MTB DETECTED; INH Resistance DETECTED; FLQ Resistance NOT DETECTED; AMK Resistance NOT DETECTED; KAN Resistance NOT DETECTED; CAP Resistance NOT DETECTED; ETH Resistance NOT DETECTED					
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt	76.6	284.9				
katG-melt	74.0	105.2				
fabG1-melt						
ahpC-melt	69.0	35.4				
gyrA1-melt	76.6	65.2				
gyrA2-melt	70.4	64.9				
gyrA3-melt	71.4	92.2				
gyrB2-melt	69.7	84.7				
rrs-melt	75.3	146.8				
eis-melt	68.7	124.2				
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt	75.9	178.0				
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Figur 10. MTB DETEKTERT; INH-resistens DETEKTERT.

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name	MTB-XDR	Version	4			
Test Result	MTB DETECTED; INH Resistance DETECTED; FLQ Resistance NOT DETECTED; AMK Resistance INDETERMINATE; KAN Resistance DETECTED; CAP Resistance INDETERMINATE; ETH Resistance DETECTED					
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt	71.5	254.6				
ahpC-melt	68.7	49.4				
gyrA1-melt	76.3	62.9				
gyrA2-melt	70.2	59.8				
gyrA3-melt	71.5	56.5				
gyrB2-melt	69.4	74.8				
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt	70.9	277.7				
katG-mut melt	68.2	157.7				
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt	62.6	46.5				

Figur 11. MTB DETEKTERT; INH- og KAN-resistens DETEKTERT; AMK og CAP UBESTEMMELIG.

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name MTB-XDR Version 3						
Test Result	<p>MTB DETECTED; INH Resistance DETECTED; Low FLQ Resistance DETECTED; AMK Resistance NOT DETECTED; KAN Resistance NOT DETECTED; CAP Resistance NOT DETECTED; ETH Resistance NOT DETECTED</p>					
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt	76.5	313.1				
katG-melt						
fabG1-melt	71.7	211.5				
ahpC-melt	69.0	47.2				
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt	69.6	81.1				
rrs-melt	75.2	248.1				
eis-melt	68.8	158.2				
inhA-mut melt						
katG-mut melt	68.4	184.6				
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt	72.3	125.0				
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt	76.0	207.9				
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt	76.5	128.0				
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Figur 12. MTB DETEKTERT; INH- og lav FLQ-resistens DETEKTERT.

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name	MTB-XDR	Version	3			
Test Result	<p>MTB DETECTED; INH Resistance DETECTED; FLQ Resistance DETECTED; AMK Resistance DETECTED; KAN Resistance DETECTED; CAP Resistance NOT DETECTED; ETH Resistance NOT DETECTED</p>					
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt	76.6	278.9				
katG-melt						
fabG1-melt	71.7	226.6				
ahpC-melt	69.0	42.9				
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt	69.8	68.7				
rrs-melt	75.3	198.7				
eis-melt						
inhA-mut melt						
katG-mut melt	68.5	204.1				
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt	72.9	88.0				
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt	69.1	113.4				
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt	71.6	183.4				
eis-mutB melt						

Figur 13. MTB DETEKTERT; INH-, FLQ-, AMK- og KAN-resistens DETEKTERT.

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

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

Figur 14. MTB IKKE DETEKTERT (MTB NOT DETECTED)

Test Result			Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name		MTB-XDR		Version		3		
Test Result		INVALID						
Test Result			Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height						
inhA-melt	76.8	102.1						
katG-melt								
fabG1-melt	71.7	53.1						
ahpC-melt	69.1	34.9						
gyrA1-melt	76.6	71.4						
gyrA2-melt								
gyrA3-melt	71.5	40.7						
gyrB2-melt	70.2	38.9						
rrs-melt								
eis-melt	68.6	109.4						
inhA-mut melt								
katG-mut melt	68.5	49.4						
fabG1-mut melt								
ahpC-mut melt								
gyrA1-mutA melt								
gyrA1-mutB melt								
gyrA1-mutC melt								
gyrA2-mutA melt								
gyrA2-mutB melt								
gyrA3-mutA melt								
gyrA3-mutB melt								
gyrA3-mutC melt								
gyrB2-mut melt								
rrs-mut melt								
eis-mutA melt								
eis-mutB melt								

Figur 15. UGYLDIG

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name		MTB-XDR		Version 3		
Test Result	ERROR					
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt						
ahpC-melt						
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt						
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Figur 16. FEIL

16 Tester som tas på nytt

16.1 Grunner til å gjenta testen

Hvis noen av testresultatene under oppstår, gjentas testen i henhold til instruksjonene i Avsnitt 16.2. Prosedyre for å teste på nytt.

- Et **UGYLDIG (INVALID)** resultat indikerer at SPC ikke er bestått. Prøven ble ikke prosessert riktig, eller PCR ble hemmet, eller prøven ble ikke tatt riktig.
- Et **FEIL (ERROR)** resultat kan skyldes, men er ikke begrenset til, probekontroll besto ikke, eller 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.
- Et **UBESTEMMELIG (INDETERMINATE)**-resultat indikerer at resistens mot et gitt legemiddel ikke kunne konkluderes bestemt basert på analysealgoritmen (se Avsnitt 17. Begrensninger for nærmere forklaringer). Testing på nytt med en annen prøve kan muligens føre til et annet resultat.

16.2 Prosedyre for å teste på nytt

Bruk en ny patron for ny testing (en patron skal ikke gjenbrukes). Hvis du har sputum (skal være $\geq 1,0$ ml) eller rekonstituert sediment (skal være $\geq 0,5$ ml) til overs, skal du alltid bruke ny SR til å dekontaminere sputumet og gjøre det flytende før du kjører testen. Følg prøveprosesseringsinstruksjonene i henhold til Avsnitt 12.1. Prosedyre for ubehandlet sputum eller Avsnitt 12.2. Prosedyre for dekontaminerte, konsentrerte sputumsedimenter.

Hvis det er tilstrekkelig SR-behandlet prøve til overs som har blitt oppbevart i maksimalt 2,5 timer ved opptil 35 °C, eller som er oppbevart i maksimalt 4 timer ved 2–8 °C etter innledende tilsetning av SR i prøven, kan den SR-behandlede prøven som er til overs, prosesseres med en ny patron. Ved ny testing skal du alltid bruke en ny patron og starte testen innen 30 minutter etter tilsetning av behandlet prøve i patronen. Se Avsnitt 12.3. Klargjøre patronen.

17 Begrensninger

- Ytelsen til Xpert MTB/XDR-testen er validert med prosedyrene oppgitt i dette pakningsvedlegget. Modifikasjoner av XDR-testprosedyren skal tolkes sammen med andre laboratoriedata og kliniske data som er tilgjengelig for klinikerne.
- Ytelsen til Xpert MTB/XDR-testen avhenger av operatørens dyktighet og at testprosedyrene følges. Testprosedyrefeil kan forårsake falske positive eller falske negative resultater. Alle instrumentoperatører skal ha riktig opplæring på instrumentet og testen.
- Opplært helsepersonell skal tolke testresultatene i sammenheng med pasientens sykehistorie, kliniske tegn og symptomer og resultatene av andre diagnostiske tester.
- Siden deteksjonen av DNA-kompleks fra MTB avhenger av antall organismer som er til stede i prøven, er pålitelige testresultater avhengig av riktig prøvetaking og håndtering og oppbevaring av prøven. Feilaktige testresultater kan oppstå fra feil prøvetaking, at de anbefalte prosedyrene for prøvetaking og håndtering og oppbevaring av prøver ikke følges, teknisk feil, forbytting av prøver eller utilstrekkelig konsentrasjon av startmaterialet. Instruksjonene i dette vedlegget må følges nøye for å unngå feilaktige resultater.
- Testresultatene kan påvirkes av tidligere eller pågående antibiotikabehandling. Derfor kan ikke denne testen brukes til å vurdere om en behandling er vellykket eller ikke, siden DNA kan vedvare etter tuberkulosebehandling.
- Et positivt testresultat indikerer ikke nødvendigvis tilstedeværelse av levedyktige organismer. Det er imidlertid presumptivt for tilstedeværelse av DNA-kompleks fra MTB inkludert mutasjoner forbundet med INH-, FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- og ETH-resistens.
- Mutasjoner eller polymorfismer i primer- eller probebindingsregioner kan påvirke deteksjon av nye eller ukjente XDR-MTB-stammer og resultere i et legemiddelfølsomt resultat.
- Xpert MTB/XDR-testen gir ikke bekreftelse på følsomhet for INH, FLQ, AMK, KAN, CAP og ETH, siden det kan finnes andre resistensmekanismer enn dem som detekteres av testen, som kan være forbundet med mangel på klinisk respons på behandling.
- Testing av blod, cerebrospinalvæske (CSF), gastrisk aspirat, avføring, vev, urin er ikke evaluert for bruk i Xpert MTB/XDR-testen.
- Selv om induserte sputumprøver ikke var inkludert i evalueringen av den kliniske ytelsen av Xpert MTB/XDR-testen, ble isotone eller hypertone løsninger, bronkodilatorer og inhalerte bronkodilatorer som ofte brukes for å ta induserte sputumprøver, testet og interfererer ikke med testen. Saltvannsinduksjon kan føre til gjenvinning av utilstrekkelig antall organismer og kan påvirke deteksjon av *M. tuberculosis*.
- Konsentrerte sputumsedimenter som ble brukt i evalueringen av ytelsen til Xpert MTB/XDR-testen ble klargjort i henhold til NALC-NaOH-metoden beskrevet i Kent og Kubica¹¹. Bruk av andre metoder for klargjøring av sediment kan endre testens ytelse.
- En negativ test utelukker ikke muligheten for å isolere DNA-kompleks fra MTB fra sputumprøven. Xpert MTB/XDR-testen kan brukes sammen med mykobakteriekultur for å redusere risikoen for falskt negative resultater og for å gjenvinne organismen for videre karakteriserings- og følsomhetstesting.
- Prøver med **MTB-spor DETEKTERT (MTB Trace DETECTED)**-resultater når de testes med Xpert MTB/RIF Ultra, forventes å være under deteksjonsgrensen til MTB/XDR-testen og anbefales ikke for testing med Xpert MTB/XDR-testen.
- Xpert MTB/XDR-testen er utformet slik at den ikke differensierer mellom arter av MTB-komplekset (dvs. *MTB*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedi*, *M. mungi* og *M. orygis*). I tillegg må det også utføres dyrking for å bestemme om en NTM-stamme er til stede i tillegg til MTB-kompleks.
- I litteraturen er det rapportert lavere følsomhet hos pediatriske pasienter på grunn av den diffuse naturen til MTB-infeksjon i lungene hos denne pasientgruppen, og problemer med å ta tilstrekkelige prøver.^{16,17}
- Blandede infeksjoner med MTB og *M. marinum* kan føre til **UBESTEMMELIG (INDETERMINATE)**-resultater for FLQ ved $> 10^4$ CFU/ml *M. marinum* ved tilstedeværelse av ≤ 408 CFU/ml MTB.

- I sjeldne tilfeller kan *rrs*-primerne og -probene kryssreagere med mikrober i miljøet eller mikroflora i sputum, noe som kan føre til **UBESTEMMELIG (INDETERMINATE)**-resultater for AMK, KAN og CAP.
- Xpert MTB/XDR-testen bestemmer kun ETH-resistens forbundet med mutasjonene i *inhA*-promotorregionen. Fravær av mutasjoner i *inhA*-promotorregionen utelukker ikke ETH-resistens. Mutasjoner som gir ETH-resistens, er rapportert å være til stede i genomiske regioner som Xpert MTB/XDR-testen ikke retter seg mot.¹⁵
- Forbindelsen mellom mutasjoner i *oxyR-ahpC*- og *gyrB*-genene og henholdsvis INH- og FLQ-resistens er ikke endelig etablert. Publiserte studier rapporterer imidlertid at disse mutasjonene er funnet i INH- og FLQ-resistente stammer.^{18,19}
- Tilstedeværelse av slettinger eller sjeldne mutasjoner i ethvert av målgenene kan føre til **UBESTEMMELIG (INDETERMINATE)**-resultater for et bestemt legemiddel.
- Når det gjelder prøver med en blandet populasjon av både følsomme og resistente stammer, er det en sannsynlighet for at Xpert MTB/XDR-testen kanskje ikke detekterer mutasjonen hvis den resistente populasjonen er til stede i udetekterbare nivåer for testen.
- I prøver med svært lav bakteriemengde eller en blanding av både følsomme og resistente stammer er det ikke sikkert at Xpert MTB/XDR-testen pålitelig skiller mellom lav og høy FLQ-resistens.

18 Klinisk ytelse

Det ble utført to kliniske studier. Den kliniske ytelsen til Xpert MTB/XDR-testen ble estimert med retrospektivt innhentede fryste arkiverte ubehandlede sputumprøver og konsentrerte sputumsedimentprøver i Klinisk studie 1 og med prospektive sputumprøver og MGIT-kultur i Klinisk studie 2.

18.1 Sputumprøver

Det ble utført en blindet klinisk studie for å evaluere ytelsen til Xpert MTB/XDR-testen i forhold til mikrobiologiske og molekylære referansemeter, dvs. henholdsvis fenotypisk legemiddelfølsomhetstesting (pDST-testing) og sekvensering, for deteksjon av legemiddelresistens mot INH, ETH, FLQ-er og SLID (AMK, KAN og CAP). I tillegg ble den kliniske ytelsen til Xpert MTB/XDR-testen sammenlignet med Xpert MTB/RIF-analysen eller Xpert MTB/RIF Ultra for deteksjon av MTB. To steder med kjent høy prevalens av MDR og XDR TB leverte fryste arkiverte ubehandlede sputumprøver eller konsentrerte sputumsedimentprøver som var kjent for å være positive eller negative med MTB-kultur.

Tabell 5 viser sensitiviteten og spesifisiteten til Xpert MTB/XDR-testen i forhold til pDST for legemiddelresistens. Sensitiviteten var >90 % for INH, FLQ og AMK, >85 % for KAN og CAP og >64 % for ETH. Spesifisiteten var >98 % for alle legemidlene.

Tabell 5. Xpert MTB/XDR kontra pDST for legemiddelresistens (retrospektive prøver)

Legemidler	N	TP	FN	TN	FP	Sensitivitet (%)	95%CI	Spesifisitet (%)	95% CI
INH	478	244	23	209	2	91,4	87,4–94,2	99,1	96,6–99,7
FLQ	417	148	11	254	4	93,1	88,0–96,1	98,5	96,1–99,4
AMK	405	79	7	317	2	91,9	84,1–96,0	99,4	97,7–99,8
KAN	343	58	8	276	1	87,9	77,9–93,7	99,6	98,0–99,9
CAP	167	21	4	142	0	84,0	65,3–93,6	100,0	97,4–100,0
ETH	230	75	41	112	2	64,7 ^a	55,6–72,8	98,3	93,8–99,5

^a Rapportering av ETH-resistens er kun basert på deteksjon av *inhA*-promotormutasjoner, noe som medfører en lavere sensitivitet.

Tabell 6 viser sensitiviteten og spesifisiteten til Xpert MTB/XDR-testen i forhold til sekvensering for legemiddelresistens. Sensitiviteten var >93 % for FLQ og mer enn 96 % for INH, AMK, KAN, CAP og ETH. Spesifisiteten var 100,0 % for alle legemidlene oppført i tabellen med unntak av INH som var 98,7 %.

Tabell 6. Xpert MTB/XDR kontra sekvensering for legemiddelresistens (retrospektive prøver)

Legemidler	N	TP	FN	TN	FP	Sensitivitet (%)	95%CI	Spesifisitet (%)	95% CI
INH	471	241	3	224	3	98,8	96,5–99,6	98,7	96,2–99,5
FLQ	469	152	11	306	0	93,3	88,3–96,2	100,0	98,8–100,0
AMK	463	81	3	379	0	96,4	90,0–98,8	100,0	99,0–100,0
KAN	463	88	3	372	0	96,7	90,8–98,9	100,0	99,0–100,0
CAP	463	78	3	382	0	96,3	89,7–98,7	100,0	99,0–100,0
ETH	473	104	3	366	0	97,2	92,1–99,0	100,0	99,0–100,0

Tabell 7 viser at det positive samsvaret i prosent (PPA) og det negative samsvaret i prosent (NPA) til XXpert MTB/XDR-testen i forhold til Xpert MTB/RIF-analysen for MTB-deteksjon var henholdsvis 98,9 % og 93,8 %.

Tabell 7. Xpert MTB/XDR- kontra Xpert MTB/RIF-analysen for MTB-deteksjon

		Xpert MTB/RIF analyse		
		MTB detektert (MTB Detected)	MTB ikke detektert (MTB Not Detected)	Totalt
Xpert MTB/XDR	MTB detektert (MTB Detected)	273	2 ^a	275
	MTB ikke detektert (MTB Not Detected)	3 ^b	30	33
	Totalt	276	32	308
PPA		98,9 % (95 % CI: 96,9–99,6)		
NPA		93,8 % (95 % CI: 79,9–98,3)		

^a Forsøkspersonene hadde vært på en langvarig TB-behandling på prøvetakingstidspunktet.

^b Prøvene ble detektert under deteksjonsgrensen for Xpert MTB/XDR-testen.

Tabell 8 viser at PPA og NPA for Xpert MTB/XDR-testen i forhold til Xpert MTB/RIF Ultra for MTB-deteksjon er henholdsvis 99,5 % og 100,0 %.

Tabell 8. Xpert MTB/XDR kontra Xpert MTB/RIF Ultra for MTB-deteksjon

		Xpert MTB/RIF Ultra		
		MTB detektert (MTB Detected)	MTB ikke detektert (MTB Not Detected)	Totalt
Xpert MTB/XDR	MTB detektert (MTB Detected)	207	0	207
	MTB ikke detektert (MTB Not Detected)	1 ^a	14	15
	Totalt	208	14	222
PPA		99,5 % (95 % CI: 97,3–99,9)		
NPA		100,0 % (95 % CI: 78,5–100,0)		

^a Xpert MTB/RIF Ultra-resultatet var **MTB-spor detektert (MTB Trace Detected)**.

Av de 531 Xpert MTB/XDR-testkjøringene som ble utført i forbindelse med denne studien, ga 15 ubestemte (**FEIL (ERROR), UGYLDIG (INVALID) eller INTET RESULTAT (NO RESULT)**) resultater på første forsøk. Ved ny testing av disse 15 prøvene forble ett resultat ubestemt. Andelen ubestemte på den første testen var 2,8 % (15/531), og andelen ubestemte etter endelig testing var 0,2 % (1/531).

Det ble utført en klinisk studie på flere steder (Klinisk studie 2) for å evaluere ytelsen til Xpert MTB/XDR-testen i forhold til pDST og sekvensering for deteksjon av resistens mot INH, ETH, FLQ og SLID (AMK, KAN og CAP) i sputumprøver. Det ble brukt sputumprøver som ble tatt prospektivt på fire steder med kjent høy prevalens av MDR TB. Ubehandlete sputumprøver og MGIT-kulturisolatprøver som var kjent å være positive med MTB-kultur, ble analysert for legemiddelresistens.

Tabell 9 viser sensitiviteten og spesifisiteten til Xpert MTB/XDR-testen i forhold til pDST for all legemiddelresistens i sputumprøver. Sensitiviteten var >90 % for INH, FLQ og KAN, >85 % for AMK, >70 % for CAP og >50 % for ETH. Spesifisiteten var ≥ 92 % for alle legemidler.

Tabell 9. Xpert MTB/XDR kontra pDST for legemiddelresistens (prospektive prøver)

Legemidler	N	TP	FN	TN	FP	Sensitivitet (%)	95% CI	Spesifisitet (%)	95% CI
INH	587	452	24	106	5	95,0	92,6–96,6	95,5	89,9–98,1
FLQ	583	203	13	347	20	94,0	90,0–96,4	94,6 ^a	91,7–96,4
AMK	571	54	9	500	8	85,7	75,0–92,3	98,4	96,9–99,2
KAN	573	155	14	372	32	91,7	86,6–95,0	92,1 ^b	89,0–94,3
CAP	573	50	17	503	3	74,6	63,1–83,5	99,4	98,3–99,8
ETH	588	169	148	258	13	53,3 ^c	47,8–58,7	95,2	92,0–97,2

^a Flere prøver med A90V/S91P/D94A-mutasjoner i gyrA-genet ble detektert som følsomme med pDST og resistente med testen, noe som førte til lavere spesifisitet.

^b Flere prøver med eis-promotormutasjoner og rrs villtypegen ble detektert som følsomme med pDST og resistente med testen, noe som førte til lavere spesifisitet.

^c Rapportering av ETH-resistens er kun basert på deteksjon av inhA-promotormutasjoner, noe som medfører en lavere sensitivitet.

Tabell 10 viser sensitiviteten og spesifisiteten til Xpert MTB/XDR-testen i forhold til sekvensering for all legemiddelresistens i sputumprøver. Sensitiviteten var >90 % for INH, FLQ og KAN (rundet opp fra 89,5 %), >70 % for AMK, >65 % for CAP og >95 % for ETH. Spesifisiteten var ≥ 98 % for alle legemidler.

Tabell 10. Xpert MTB/XDR kontra sekvensering for legemiddelresistens (prospektive prøver)

Legemidler	N	TP	FN	TN	FP	Sensitivitet (%)	95% CI	Spesifisitet (%)	95% CI
INH	515	411	17	85	2	96,0	93,7–97,5	97,7	92–99,4
FLQ	513	201	6	303	3	97,1	93,8–98,7	99,0	97,2–99,7
AMK	501	50	18	430	3	73,5	62–82,5	99,3	98–99,8
KAN	503	170	20	308	5	89,5	84,3–93,1	98,4	96,3–99,3
CAP	504	45	23	435	1	66,2	54,3–76,3	99,8	98,7–100
ETH	517	160	6	347	4	96,4	92,3–98,3	98,9	97,1–99,6

18.2 MGIT-prøver

Den kliniske studien på flere steder (Klinisk studie 2) ble utført for å evaluere ytelsen til Xpert MTB/XDR-testen i forhold til pDST og sekvensering for deteksjon av resistens mot INH, ETH, FLQ og SLID (AMK, KAN og CAP) i MTB-positive prøver. Det ble brukt sputumprøver som ble tatt prospektivt på fire steder med kjent høy prevalens av MDR TB. Ubehandlete sputumprøver og MGIT-kulturisolater fra hver forsøksperson ble testet med Xpert MTB/XDR. Etter direkte testing med Xpert MTB/XDR ble dekontaminerte og konsentrerte sputumprøver inokulert i MGIT-kulturmedium og

inkubert for positiv MTB-vekst. Positive MGIT-kulturisolater ble testet med Xpert MTB/XDR-testen. MGIT-kulturisolatene ble oppbevart ved 2–8 °C før testing, og de fleste prøvene (96,9 %) ble testet innen 2 måneder etter at MGIT-kulturen var positiv.

Tabell 11 viser sensitiviteten og spesifisiteten til Xpert MTB/XDR-testen i forhold til pDST for all legemiddelresistens. Sensitiviteten var > 90 % for INH, FLQ og KAN, > 85 % for AMK, > 75 % for CAP og 55 % for ETH. Spesifisiteten var ≥ 92 % for alle legemidler.

Tabell 11. Xpert MTB/XDR kontra pDST for legemiddelresistens (MGIT-kulturpositiv)

Legemidler	N	TP	FN	TN	FP	Sensitivitet (%)	95% CI	Spesifisitet (%)	95% CI
INH	596	459	23	109	5	95,2	92,9–96,8	95,6	90,1–98,1
FLQ	594	208	12	356	18	94,5	90,7–96,9	95,2	92,5–96,9
AMK	593	57	8	520	8	87,7	77,5–93,6	98,5	97,0–99,2
KAN	594	163	11	388	32	93,7	89,0–96,4	92,4 ^a	89,4–94,6
CAP	595	52	17	524	2	75,4	64,0–84,0	99,6	98,6–99,9
ETH	597	177	145	258	17	55,0	49,5–60,3	93,8	90,3–96,1

^a Flere prøver med eis-promotormutasjoner og rrs villtypegen ble detektert som følsomme med pDST og resistente med testen, noe som førte til lavere spesifisitet.

Tabell 12 viser sensitiviteten og spesifisiteten til Xpert MTB/XDR-testen i forhold til sekvensering for legemiddelresistens. Sensitiviteten var >96 % for INH, FLQ og ETH, >85 % for KAN, >70 % for AMK og >62 % for CAP. Spesifisiteten var ≥ 97 % for alle legemidler.

Tabell 12. Xpert MTB/XDR kontra sekvensering for legemiddelresistens (MGIT-kulturpositiv)

Legemidler	N	TP	FN	TN	FP	Sensitivitet (%)	95% CI	Spesifisitet (%)	95% CI
INH	522	418	15	88	1	96,5	94,4–97,9	98,9	93,9–99,8
FLQ	521	205	5	309	2	97,6	94,5–99,0	99,4	97,7–99,8
AMK	520	52	20	446	2	72,2	61,0–81,2	99,6	98,4–99,9
KAN	520	177	20	319	4	89,8	84,8–93,3	98,8	96,9–99,5
CAP	522	45	27	450	0	62,5	51,0–72,8	100,0	99,2–100,0
ETH	523	167	4	344	8	97,7	94,1–99,1	97,7	95,6–98,8

Av de 1211 Xpert MTB/XDR-testkjøringene som ble utført i denne studien (606 av sputumprøver, 605 av MGIT-prøver), ga 35 ubestemte resultater på den første testen. Ved ny testing av disse 35 prøvene forble to resultater ubestemte. Andelen ubestemte på den første testen var 2,9 % (35/1211), og andelen ubestemte etter endelig testing var 0,2 % (2/1211).

19 Analytisk ytelse

19.1 Analytisk sensitivitet (deteksjonsgrense)

Det ble utført studier for å bestemme den analytiske deteksjonsgrensen (LoD) for Xpert MTB/XDR-testen med to reagenspartier over tre testdager. Et MTB-positivt resultat er basert på deteksjon av en enkelt kopi av *inhA*-målet. Høyeste LoD observert per stamme og per parti som bestemt med probitanalyse ble valgt for verifisering. Verifisering av estimert LoD ble utført på ett reagensparti over minst tre testdager. LoD ble etablert med et representativt MTBC-medlem, *Mycobacterium bovis* BCG (*Bacille Calmette-Guerin*) tilsatt i et MTB-negativt, ubehandlet sputum og i et MTB-negativt, konsentrert sputumsediment.

LoD er den laveste konsentrasjonen rapportert i CFU/ml som reproduserbart kan skilles fra negative prøver med $\geq 95\%$ sikkerhet. Replikater på 20 ble evaluert ved fem til åtte konsentrasjoner med to forskjellige reagenspartier over de 3 dagene, og LoD ble bestemt med probitanalyse.

Høyeste LoD observert for hver stamme og parti som bestemt med probitanalyse ble valgt for verifisering. Verifisering av estimert LoD ble utført på ett reagensparti over minst tre testdager med en hevdet LoD basert på minst 19 av 20 positive replikater. Punkttestimatene for LoD i CFU/ml er gitt i Tabell 13.

Tabell 13. Analytisk sensitivitet (deteksjonsgrense)

Prøvetype	Punkttestimat for LoD, CFU/ml
Ubehandlet sputum	136
Sediment	86

19.2 Analytisk spesifisitet (eksklusivitet)

Den analytiske spesifisiteten til Xpert MTB/XDR-testen ble evaluert ved å teste et panel på 57 organismer som besto av 21 bakterier, 1 sopp, 7 virus og 28 ikke-tuberkuløse mykobakterier (NTM) som representerer vanlige luftveispatogener eller dem man potensielt finner i lufttrørets og/eller orofaryngeal flora. Tre replikater av hver bakterie- og soppstamme ble testet ved konsentrasjoner $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml. Alle virusene ble testet ved $\geq 1 \times 10^5$ (vevskultur infeksjonsdose) TCID₅₀/ml. DNA eller RNA ble testet for 2 bakterie- og 1 soppstamme ved konsentrasjoner $\geq 10^6$ kopier/ml, siden hele organismer ikke var tilgjengelig eller ikke kunne vurderes på grunn av restriksjoner i forbindelse med biologisk sikkerhet. Tre replikater av hvert virus ble testet ved konsentrasjoner på $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. Den analytiske spesifisiteten var 100 %. De testede organismene er oppgitt i Tabell 1, Tabell 2 og Tabell 3. Ingen av de testede organismene resulterte i kryssreaktivitet med MTB-deteksjonsproben og genererte **MTB IKKE DETEKTERT (MTB NOT DETECTED)**-resultat for alle organismene og for alle replikatene som ble testet. Tabellene under viser organismene som ble testet for analysen av analytisk spesifisitet. *Aspergillus fumigatus* ble testet analytisk og viste ingen interferens eller kryssreaktivitet. Det vises ikke kryssreaktivitet med noen andre sopparter ved in silico-analyse.

Tabell 14. Analytisk spesifisitet for Xpert MTB/XDR (bakterier/sopp)

Organisme
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Chlamydomydia pneumoniae</i> ^a
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Organisme
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>

^a Genomisk DNA.

Tabell 15. Analytisk spesifisitet for Xpert MTB/XDR (virus)

Organisme
Koronavirus 229E
Humant metapneumovirus (hMPV) 16 type A1
Parainfluenzavirus type 1
Parainfluenzavirus type 2
Parainfluenzavirus type 3
Respiratorisk syncytialvirus
Rhinovirus 1A

Tabell 16. Analytisk spesifisitet for Xpert MTB/XDR (NTM)

Organisme
<i>Mycobacterium asiaticum</i>
<i>Mycobacterium avium</i> NJH
<i>Mycobacterium celatum</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> underart <i>fortuitum</i>
<i>Mycobacterium gastri</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i> (3 stammer. Se Tabell 20.)
<i>Mycobacterium genavense</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>
<i>Mycobacterium malmoense</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium szulgai</i>

Organisme
<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>

19.3 Analytisk reaktivitet (inkludivitet)

Den analytiske reaktiviteten (inkludiviteten) til Xpert MTB/XDR-testen ble evaluert med et fylogenetisk mangfoldig panel bestående av følsomme og legemiddelresistente MTB-stammer for å evaluere nøyaktigheten til testens legemiddelfølsomhetsresultater. Panelet med tjueto (22) MTB-kompleks (MTBC)-stammer inkluderte åtte (8) legemiddelfølsomme stammer med villtype målgener (Tabell 17) og fjorten (14) velkarakteriserte legemiddelresistente stammer (Tabell 18). Alle stammene ble testet i triplikate ved konsentrasjoner på eller i nærheten av $3 \times \text{LoD}$ til *inhA*-promotormålet. Kopiantallet som ble testet for genomiske DNA-lysater, var basert på en fluorescensfargestoffbindende analyse spesifikk for dobbelttrådet DNA (dsDNA).

De legemiddelfølsomme stammene ble testet og inkluderte fem stammer av MTB (AR2, GD139, AH1, HR36, H37Rv) og tre MTB-kompleks mykobakteriearter (*M. bovis*, *M. canetti* og *M. microti*). MTB-stammene ble valgt for bredt å representere spennet av genetisk mangfold og inkludere én representant for hver av de viktigste fylogenetiske linjene basert på SNP-klustergrupper (SCG-er)²⁰.

De 14 legemiddelresistente MTB-stammene ble testet med genomiske DNA-lysater fra velkarakteriserte prøver som inneholder 16 klinisk signifikante kanoniske mutasjoner med minst én av hver av de åtte regionene som testen retter seg mot. Disse mutasjonene er vanligvis til stede i multiresistente eller superresistente stammer av MTB verden over med unntak av en mutasjon i *gyrB*-genet.

Tabell 17 oppsummerer resultatene med legemiddelfølsomme stammer og viser antall riktige resultater for hver av de individuelle analyttene i testen. Alle panelmedlemmene genererte **MTB DETEKTERT (MTB DETECTED); RESISTENS IKKE DETEKTERT (RESISTANCE NOT DETECTED)**. Xpert MTB/XDR-testen identifiserte korrekt alle replikatene av stammene som ble testet i nærheten av deteksjonsgrensen med villtyperesultater for alle prøver med unntak av *oxyR-ahpC*. Siden *oxyR-ahpC*-målet har en høyere LoD enn de andre målene i testen, var det noen av de testede replikatene som ikke ga Tm-resultater.

Resultatene i Tabell 18 viser at testen også korrekt identifiserte forventede resistensmutasjoner i alle de 14 stammene som var resistente mot isoniazid, med mutasjoner i *inhA*-promotor, *katG* og *oxyR-ahpC* intergenisk region; resistens mot SLID-er med mutasjoner i *rrs*- og *eis*-promotorregion; og FLQ-resistens med mutasjoner i *gyrA*.

Tabell 17. Analytisk reaktivitet (inkludivitet) for legemiddelfølsomme stammer

Prøve	Stammelinje	<i>inhA</i>	<i>katG</i>	<i>fabG1</i>	<i>oxyR-ahpC</i> ^a	<i>gyrA1</i>	<i>gyrA2</i>	<i>gyrA3</i>	<i>gyrB2</i>	<i>rrs</i>	<i>eis</i>
(<i>M. bovis</i> BCG)	Ikke tildelt	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	IKKE BESTÅTT (FAIL)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
<i>M. bovis</i>	Ikke tildelt	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	IKKE BESTÅTT (FAIL)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
MTB (AR2)	2	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)

Prøve	Stammelinje	inhA	katG	fabG1	oxyR- ahpC ^a	gyrA1	gyrA2	gyrA3	gyrB2	rrs	eis
MTB (GD139)	3	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
MTB (AH1)	4	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
MTB (HR36)	5	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
MTB (HR37Rv)	4	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	IKKE BESTÅTT (FAIL)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
M. canetti	Ikke tildelt	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	IKKE BESTÅTT (FAIL)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
M. microti	Ikke tildelt	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)

^a LoD for oxyR-ahpC er høyere enn den for inhA som brukes til å bestemme MTB-positivitet. «BESTÅTT (PASS)» indikerer at alle de testede replikatene genererte den forventede vill type Tm; «IKKE BESTÅTT (FAIL)» indikerer at minst ett eller flere replikater ikke genererte noen Tm-verdier.

Tabell 18. Analytisk reaktivitet (inkludativitet) for legemiddelresistente stammer (antall positive resultater / totalt antall testet)

Stamme-ID	Gen	Forventet mutasjon	MTB detektert (MTB Detected)	Mutantprobe Tm detektert (antall positive / antall testet)	Riktige RESISTENS DETEKTERTE-resultater (ant. positive/testet)
Klinisk	gyrA	GAC 94 TAC	3 / 3	gyrA1-MutB (3/3); gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	fabG1	G609A		fabG1 Mut (3/3)	INH [3/3]
Klinisk	gyrA	GGC 88 GCC, GCG 90 GTG, TCG 91 CCG	3 / 3	gyrA1-MutB (2/3), ^a gyrA1-MutC (2/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutB (1/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
Klinisk	gyrA	GAC 94 GGC	3 / 3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
14-14194	gyrA	GAC 94 GCC	3 / 3	gyrA1-MutA, gyrA2-MutA	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
15-14175	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
15-14191	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]

Stamme-ID	Gen	Forventet mutasjon	MTB detektert (MTB Detected)	Mutantprobe Tm detektert (antall positive / antall testet)	Riktige RESISTENS DETEKTERTE-resultater (ant. positive/testet)
16-05612	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
16-05613	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
14-13764	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpC-Mut (3/3)	INH [3/3]
14-13806	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpC-Mut (3/3)	INH [3/3]
Klinisk	gyrA	GCG 90 GTG, GAC 94 GGC	3 / 3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	G-6A		ahpC (2/3) ^b	INH [3/3]
Klinisk	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG Mut (3/3)	INH [3/3]
Klinisk	gyrB2	ACC 539 AAC	3 / 3	gyrB2 WT ^c	* Ingen resistens detektert [0/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
	gyrA	GCG 90 GTG		gyrA1 MuB (3/3), gyrA2 MutA (3/3), gyrA3 MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	ahpC	g -6 a		ahpC Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
Klinisk	gyrA	TCG 91 CCG	3 / 3	gyrA1-MutB (3/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]

^a Denne prøven som inneholder tre forskjellige mutasjoner i *gyrA*-genet, genererte ikke mutant-Tm-er for alle de tre *gyrA*-probene hele tiden. Siden korrekt resistensresultat krever at minst én probe genererer en mutant-Tm, var imidlertid resultatet korrekt for alle replikatene, siden minst én *gyrA*-probe alltid genererte minst én mutant-Tm når det ble testet.

^b Denne prøven er en katG/ahpC dobbeltmutant. Replikaten med en oversett ahpC-mutant-Tm ble kalt INH-R på grunn av tilstedeværelsen av katG-mutasjonen, som ble detektert av testen.

^c Denne spesifikke mutasjonen detekteres ikke av testen. Det er imidlertid begrenset klinisk bevis på at denne mutasjonen faktisk kan bidra til FLQ-resistens (mutasjon med lav konfidens for FLQ-resistens).

19.4 Studie av interfererende stoffer

Ytelsen til Xpert MTB/XDR-testen ble evaluert ved tilstedeværelse av 35 potensielt interfererende stoffer som kan være til stede i sputumet. Potensielt interfererende stoffklasser inkluderer endogene stoffer som kan være til stede i prøven, og eksogene stoffer som kan introduseres i prøven. Isotone eller hypertone løsninger, bronkodilatorer og inhalerte bronkodilatorer som ofte brukes for å ta induserte sputumprøver, ble testet og interfererer ikke med testen. Saltvannsinduksjon kan føre til gjenvinning av utilstrekkelig antall organismer og kan påvirke deteksjon av *M. tuberculosis*.

De testede stoffene er oppgitt i Tabell 19 med aktive ingredienser og testede konsentrasjoner vist. Negative prøver (n = 8) ble testet for hvert stoff for å bestemme effekten på ytelsen til prøveprosesseringskontrollen (SPC). Positive prøver (n = 8) *Mycobacterium bovis*, *Bacille Calmette-Guerin (BCG)* tilsatt ved 3 × den analytiske deteksjonsgrensen for tuberkulosepositivitet ble testet per stoff. Alle stoffene ble testet i MTB-negativ pooleet human sputumbakgrunn inkludert i denne studien. Alle positive og negative replikater ble riktig identifisert med Xpert MTB/XDR-testen, unntatt Zicam-gel (50 % masse-/volumprosent; resulterte i **MTB IKKE DETEKTERT (MTB NOT DETECTED)** i 11,1 % av de testede replikatene).

Tabell 19. Potensielt interfererende stoffer i Xpert MTB/XDR

Stoff/klasse	Beskrivelse / aktiv ingrediens	Testet konsentrasjon
Blod (humant)	Blod 5 % (masse-/volumprosent)	5 % (volumprosent)
Humant DNA / humane celler	HELA 229-cellelinje	10 ⁶ celler/ml
Hvite blodlegemer (humane)	Matriks av hvite blodlegemer og puss (30 % buffy coat; 30 % plasma; 40 % PBS) [^]	100 % (volumprosent)
Antimykotikum; antibiotikum	Nystatin 500KU (100 %)	20 % (volumprosent)
Bakteriedrepende munnvann	Klorheksidin glukonat (0,12 %) munnskyll, USP	20 % (volumprosent)
Prøveprosesseringsreagenser	Cetylpyridiniumklorid, 1 % i 2 % NaCl	0,5 % (volumprosent) i 1 % NaCl
Prøveprosesseringsreagenser	Cetylpyridiniumklorid, 1 % i 2 % NALC	0,5 % (volumprosent) i 1 % NALC
Prøveprosesseringsreagenser	Cetylpyridiniumklorid, 1 % i 2 % NALC pluss 25 mM sitrat	0,5 % (volumprosent) i 1 % NALC pluss 12,5 mM sitrat
Magesyre	pH 3 til 4 løsning i vann, nøytralisert med natriumbikarbonat	100 % (volumprosent)
Anestetika (endotrakeal intubasjon)	Lidokain HCl 4 %	4 % (volumprosent)
Nebuliserte løsninger	NaCl 5 % (masse-/volumprosent)	5 % (masse-/volumprosent)
Mucin	Mucin 5 % (masse-/volumprosent)	5 % (masse-/volumprosent)
Antibakterielt middel, systemisk	Levofloksacin 25 mg/ml	5 mg/ml
Kortikosteroider for nesen	Flutikason 500 mcg/spray	5 µg/ml
Inhalerte bronkodilatorer	Salbutamolsulfat (2 mg / 5 ml)	100 µg/ml
Orale anestetika	Orajel (20 % benzokain)	5 % (masse-/volumprosent)
Antivirale legemidler	Aciklovir	50 µg/ml
Antibiotikum, nesesalve	Neosporin (400U bacitracin, 3,5 mg neomycin, 5000U polymyxin B)	5 % (masse-/volumprosent)
Tobakk	Nicogel 40 % tobakkekstrakt	0,5 %
Antituberkuloselegemidler	Streptomycin 1mg/ml	25 µg/ml
Antituberkuloselegemidler	Etambutol 1 mg/ml	50 µg/ml
Antituberkuloselegemidler	Isoniazid 50 mg / 5 ml	50 µg/ml
Orale slimløsende midler	Guaifenesin (400 mg/tablett)	5 mg/ml
Antituberkuloselegemidler	Pyrazinamid (500 mg/tablett)	100 µg/ml

Stoff/klasse	Beskrivelse / aktiv ingrediens	Testet konsentrasjon
Nesegel (homeopatisk)	Zicam-gel	50 % (masse-/volumprosent)
		20 % (masse-/volumprosent)
Nesespray	Fenylefrin 1 %	0,5 % (volumprosent)
Antituberkuloselegemidler	Rifampicin (300 mg/tablett)	25 µg/ml
Allergilindrende medisin (homeopatisk)	100 % ren tetreolje (<5% Cineole, > 35 % terpinen-4-ol)	0,5 % (volumprosent)
Nebuliserte løsninger	Pentamidin isetionat	300 ng/ml
Antituberkuloselegemidler	Amoxicillin	25 µg/ml
Bronkodilatator	Adrenalin	1 mg/ml
Antituberkuloselegemidler	Amikacin	70 ug/ml
Antituberkuloselegemidler	Capreomycin	50 ug/ml
Antituberkuloselegemidler	Kanamycin	50 ug/ml
Antituberkuloselegemidler	Ethionamid	50 ug/ml
FluMist Qual Nasal	Influenzavirusvaksine, levende for nesen	5 %

19.5 Studie av «carry-over»-kontaminasjon

Det ble utført en studie for å vise at det ikke oppstår «carry-over»-kontaminasjon, krysskontaminasjon ved bruk av selvstendige Xpert MTB/XDR-patroner til engangsbruk. Studien besto av prosessering av en negativ prøve rett etter prosessering av en høy konsentrasjon av *Mycobacterium bovis-Bacille Calmette-Guerin* (BCG) ved $1 \times 10^{+6}$ CFU/ml i humant sputum i samme GeneXpert-modul. Denne testordningen ble gjentatt minst 20 ganger i to GeneXpert-moduler og produserte totalt 41 kjøringer, noe som resulterte i 20 positive og 21 negative prøver.

Alle de 20 positive prøvene ble korrekt rapportert som **MTB DETEKTERT (MTB DETECTED)**; **INH-resistens IKKE DETEKTERT (INH Resistance NOT DETECTED)**; **FLQ-resistens IKKE DETEKTERT (FLQ Resistance NOT DETECTED)**; **AMK-resistens IKKE DETEKTERT (AMK Resistance NOT DETECTED)**; **KAN-resistens IKKE DETEKTERT (KAN Resistance NOT DETECTED)**; **CAP-resistens IKKE DETEKTERT (CAP Resistance NOT DETECTED)**; **ETH-resistens IKKE DETEKTERT (ETH Resistance NOT DETECTED)**. Alle de 21 negative prøvene ble korrekt rapportert som **MTB IKKE DETEKTERT (MTB NOT DETECTED)**. Under betingelsene i denne studien var det ikke noe bevis på noen «carry-over»-kontaminasjon ved testing med svært høy positiv BCG-prøve med en konsentrasjon på $1,0 \times 10^{+6}$ CFU/ml.

19.6 Studie av konkurrerende interferens

Konkurrerende interferens med testen forårsaket av tilstedeværelse av høye konsentrasjoner av ikke-tuberkuløse mykobakterier (NTM) på deteksjon av lave nivåer av MTB i Xpert MTB/XDR-testen ble evaluert ved å teste det representative medlemmet av MTBC. BCG ved $\sim 3 \times \text{LoD}$ (411 CFU/ml) ved tilstedeværelse av ulike NTM-stammer ved $1 \times 10E+06$ CFU/ml konsentrasjon i en bakgrunn av negativ kontrollbuffer. MTB-positivitet er basert på deteksjon av gyldig høyde og temperatur for denatureringstoppen for *inhA*-promotoren. Deteksjon av resistens er basert på gyldig mutasjonshøyde og mutasjonstemperatur for denatureringstoppen for individuelle analytter (*inhA*, *katG*, *gyrA1*, *gyrA2*, *gyrA3*, *gyrB2* og *eis*). *oxyR-ahpC*- og *fabG1*-analytter ble ekskludert på grunn av lavere sensitivitet, og *rrs* ble ekskludert på grunn av kjent interferens med mikroflora. Alle prøvene som inneholdt BCG, skulle ha resultater som **MTB DETEKTERT (MTB DETECTED)**; **INH-resistens IKKE DETEKTERT (INH Resistance NOT DETECTED)**; **FLQ-resistens IKKE DETEKTERT (FLQ Resistance NOT DETECTED)**; **AMK-resistens IKKE DETEKTERT (AMK Resistance NOT DETECTED)**; **KAN-resistens IKKE DETEKTERT (KAN Resistance NOT DETECTED)**; **CAP-resistens IKKE DETEKTERT (CAP Resistance NOT DETECTED)**; **ETH-resistens IKKE DETEKTERT (ETH Resistance NOT DETECTED)**.

Fire replikater av hver testbetingelse for NTM/BCG konkurrerende blanding sammen med en positiv kontrollbetingelse med kun BCG ved $\sim 3 \times \text{LoD}$ ble testet. Ingen av de testede NTM-stammene interfererte med deteksjonen av 411 CFU/ml BCG og genererte korrekt resultat som nevnt over. Under betingelsene til denne studien ble det imidlertid observert hemmende effekter ved tilstedeværelse av kun én av de to stammene av *M. marinum* (ATCC 0927) som ble testet. Interferens med gyrA2-prober ble observert kun ved utfordringskonsentrasjoner på $>10^4$ CFU/ml, som resulterte i FLQ-resistens UBESTEMMELIG (INDETERMINATE)-resultater ved disse høye utfordringskonsentrasjonene. Se Avsnitt 17. Begrensninger for mer informasjon.

Tabell 20. Konkurrerende interferens av NTM på MTB-deteksjon og deteksjon av legemiddelfølsomhet

Testbetingelse / NMT-stammens ID	NTM CFU/ml	MTB detektert (MTB Detected)	INH	FLQ	AMK	KAN	CAP	ETH
<i>MTB + M. avium</i> / (NJH)	10E+06	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
<i>MTB + M. gastri</i> / (ATCC 15754)	10E+06	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
<i>MTB + M. gordonae</i> / (NJH)	10E+06	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
<i>MTB + M. gordonae</i> / (ATCC 14470)	10E+06	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
<i>MTB + M. gordonae</i> / (ATCC 35760)	10E+06	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
<i>MTB + M. marinum</i> / (NJH)	10E+06	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
<i>MTB + M. marinum</i> / (ATCC 0927)	10E+06	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	IKKE BESTÅTT (FAIL)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
	10E+05	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	IKKE BESTÅTT (FAIL)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
	10E+04	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
	10E+03	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
<i>MTB + M. xenopi</i> / (ATCC 700084)	10E+06	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
<i>MTB + M. avium</i> / (ATCC 15769)	10E+06	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
<i>MTB + M. intracellulare</i> / (ATCC 35771)	10E+06	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
<i>MTB + M. abscessus</i> / (ATCC 19977)	10E+06	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
<i>MTB + M. kansasii</i> / (ATCC 12478)	10E+06	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)	BESTÅTT (PASS)
<p>«BESTÅTT (PASS)» indikerer at alle de testede replikatene genererte det forventede «RESISTENS IKKE DETEKTERT (RESISTANCE NOT DETECTED)»-resultatet for de relevante legemidlene;</p> <p>«IKKE BESTÅTT (FAIL)» indikerer at minst ett eller flere replikater genererte «RESISTENS UBESTEMMELIG (RESISTANCE INDETERMINATE)»-resultat for det bestemte legemidlet.</p>								

19.7 Ekvivalens mellom fersk og fryst sputum

Ekvivalens mellom fersk og fryst sputum med Xpert MTB/XDR-testen ble evaluert ved å teste *M. bovis* – Bacillus Calmette-Guerin (BCG)-celler i en bakgrunn av poollet MTB-negativt ubehandlet sputum ved to konsentrasjoner som representerte $3 \times \text{LoD}$ (400 CFU/ml) og $1000 \times \text{LoD}$ ($1,3 \times 10^5$ CFU/ml). Replikatprøver ved hver konsentrasjon ble fryst og oppbevart ved -80°C , og minst 8 replikater ble tint og testet etter oppbevaring i 1 uke, 2 uker, 1 måned, 3 måneder, 6 måneder og 9 måneder. Resultatene ble sammenlignet med ubehandlet sputum tilsatt samme konsentrasjoner testet på tidspunkt null før frysing.

Analysens ytelse ble ikke påvirket, og korrekte resultater ble oppnådd for alle replikatene som ble testet ved $3 \times \text{LoD}$ etter oppbevaring ved -80°C i 2 uker, 3 måneder og 6 måneder. Et enkelt replikat på tidspunktet 1 uke returnerte et **INH-resistens ubestemmelig (INH-Resistance Indeterminate)**-resultat på grunn av frafall av *katG*-proben, og et enkelt replikat ved 1 måned resulterte i et frafall av *ahpC*, men det ble observert korrekte resultater for alle replikater ved 3 og 6 måneder. Det ble oppnådd korrekte resultater ved tidspunktet 9 måneder ved $3 \times \text{LoD}$ i 8 av 9 replikater (89 %). Det ble ikke observert noen effekt på analysens ytelse når sputum med $1000 \times \text{LoD}$ ble oppbevart ved -80°C på noen av tidspunktene som ble testet over 9 måneder. Resultatene fra denne studien støtter fryst oppbevaring ved -80°C av ubehandlet sputum i opptil 6 måneder.

19.8 Inaktivering av mykobakterier i sputumprøver

Desinfeksjonsevnen til Xpert MTB prøvereagensen ble bestemt med en standardisert kvantitativ tuberkulosedrepende kulturmetode.²¹ Prøver av sputum ble tilsatt en høy konsentrasjon av levedyktig *M. bovis*, blandet med prøvereagens i et forhold på 2:1 og inkubert i 15 minutter. Etter inkubasjon ble prøvereagens/sputum-blandingene nøytralisert ved fortykning og filtrering og deretter dyrket. Levedyktigheten til *M. bovis*-organismene fra det behandlede sputumet var redusert med minst 6 log i forhold til den ubehandlede kontrollen.

Hvert laboratorium må bestemme effektiviteten til prøvereagensens desinfeksjonsegenskaper med sine egne standardiserte metoder og må følge anbefalte forskrifter for biologisk sikkerhet.

20 Presisjon og reproduserbarhet

Presisjonen og reproduserbarheten til Xpert MTB/XDR-analysen ble etablert i en blindet studie på flere steder (tre steder) ved bruk av en flerfaktor nøstet utforming. Studien besto av et prøvepanel med fem medlemmer, og hvert panelmedlem ble klargjort ved å tilsette en MTB vill type (WT)-stamme og en MTB mutant (MUT)-stamme i kunstig sputummatriks. WT- og MUT-stammene ble laget fra plasmider med sekvenser for enten MTB XDR vill type eller mutant for genene som analysen er rettet mot, innkapslet i drept, kjemisk fiksert *E. coli*.

Panelmedlemmene ble klargjort ved $\sim 1 \times \text{LoD}$ og $\sim 3 \times \text{LoD}$ ved bruk av denatureringstemperaturene (T_m) til *inhA*-promotormålet i Xpert MTB/XDR-analysen, som genererer **MTB DETEKTERT / IKKE DETEKTERT (MTB DETECTED/NOT DETECTED)**-resultatet avhengig av tilstedeværelse eller fravær av vill type eller mutant *inhA*-promotorspesifikk T_m . Testing ble utført i seks dager med tre partier med Xpert MTB/XDR-patroner. Hvert sted hadde to operatører (OP1 og OP2) som utførte to kjøring hver med to replikater/kjøring hver dag. Et replikat var en enkelt patronest. Samsvaret i prosent for hvert panelmedlem presenteres i Tabell 21.

Tabell 21. Prosent samsvar for Xpert MTB/XDR-analysen for deteksjon av MTB og inhA

Prøve	Sted 1			Sted 2			Sted 3			Totalt samsvar etter prøve
	OP 1	OP 2	Delsum	OP 1	OP 2	Delsum	OP 1	OP 2	Delsum	
MTB MUT 1 × LoD	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	96,5 % (139/144)
MTB MUT 3 × LoD	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	99,3 % (143/144)
MTB WT 1 × LoD	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	94,4 % (135/143)
MTB WT 3 × LoD	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)

Prøve	Sted 1			Sted 2			Sted 3			Totalt samsvar etter prøve
	OP 1	OP 2	Delsum	OP 1	OP 2	Delsum	OP 1	OP 2	Delsum	
NEG	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	99,3 % (143/144)

Ytelsen til Xpert MTB/XDR-analysen i MTB WT- og MUT-stammer ved lave ($\sim 1 \times \text{LoD}$) og moderate ($\sim 3 \times \text{LoD}$) panelprøver for hvert genmål hvor MTB ble detektert, presenteres i Tabell 22.

Tabell 22. Prosent samsvar for Xpert MTB/XDR-analysen i MTB MUT og WT type prøver

Legemiddel	Prosent konkordans			
	MTB MUT 1LoD (95% CI) [n enig / total n]	MTB MUT 3LoD (95% CI) [n enig / total n]	MTB WT 1LoD (95% CI) [n enig / total n]	MTB WT 3LoD (95% CI) [n enig / total n]
INH	100.00% (88,4–100) (139/139)	100.00% (97,4–98,8) (143/143)	89.1%	99.3% (96,2–99,7) (143/143)
FLQ	87.80% (78,7–92,2 %) (139/139)	100.00% (97,4–98,8) (143/143)	81.4%	95.8% (91,7–98,1 %) (144/144)
ETH	100.00% (88,4–100) (139/139)	100.00% (97,4–98,8) (143/143)	99.2% (82,8–99,9) (128/142)	100.0% (97,4–98,8) (144/144)
AMK	100.00% (88,4–100) (139/139)	100.00% (97,4–98,8) (143/143)	91.5%	98.6% (99,1–99,6) (142/143)
CAP	99.30% (96,7–99,0) (139/139)	100.00% (97,4–98,8) (143/143)	98.4% (98,7–99,6) 52–127	99.3% (96,2–99,7) (143/143)
KAN	100.00% (88,4–100) (139/139)	100.00% (97,4–98,8) (143/143)	91.5%	98.6% (99,1–99,6) (142/143)

21 Referanser

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2019. www.who.int/tb/publications/global_report
2. WHO. 2018, Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis.
3. WHO, 2019, Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis
4. Sulis G, Pai M (2020) Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore. *PLoS Med* 17(1): e1003023
5. Soumitesh Chakravorty, Sandy S. Roh, et al Department of Medicine, New Jersey Medical School, Newark, New Jersey, USA Detection of Isoniazid-, Fluoroquinolone-, Amikacin-, and Kanamycin-Resistant Tuberculosis in an Automated, Multiplexed 10-Color Assay Suitable for Point-of-Care Use *J Clin Microbiol* Jan 2017 Volume 55 Issue 1.

6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood, LC and Wilson, DE (eds) (2009). HHS Publication number (CDC) 21-1112.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (tidligere National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Dokument M29 (se siste versjon).
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (tidligere National Committee for Clinical Laboratory Standards). Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria; Document M48A (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. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology—A Guide for Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546
12. Camus JC, et al. 2002. Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Microbiology* 148:2967–73.)
13. Zhang et al. 1996. Molecular basis for the exquisite sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(23):13212–13216
14. Maruri et al. 2012. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system. *J Antimicrob Chemother*.
15. Vadwai V, Ajbani K, Jose M, Vineeth VP, Nikam C, Deshmukh M, Shetty A, Soman R, Rodrigues C. Can inhA mutation predict ethionamide resistance? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Jan;17(1):129–30. doi: 10.5588/ijtld.12.0511. Epub 2012 Nov 8. PubMed PMID: 23146620
16. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. 2016. Laboratory diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in children. *J Clin Microbiol* 54:1434–1441. doi:10.1128/JCM.03043
17. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 161. pp 1376–1395, 2000.
18. Seifert M, Catanzaro D, Catanzaro A, Rodwell TC (2015) Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A Systematic Review. *PLoS ONE* 10(3): e0119628. doi:10.1371/journal.pone.0119628
19. Farhat MR, Jacobson KR, Franke MF, Kaur D, Sloutsky A, Mitnick CD, Murray M. 2016. Gyrase mutations are associated with variable levels of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 54:727–733. doi:10.1128/JCM.02775-15.
20. Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development. *Lancet Infect Dis*. 2007 May;7(5):328–37.
21. Banada, P. et. al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point of Care Settings. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010.48:10. 3551-3557.

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

Symbol	Betydning
	Må ikke gjenbrukes
	Partikode
	Se bruksanvisningen
	Produsent
	Inneholder nok til <i>n</i> tester
	Kontroll
	Utløpsdato
	Temperaturbegrensning
	Biologiske risikoer
	Forsiktig
	Brennbare væsker
	Hudetsing
	Reproduktiv toksisitet og organtoksisitet
	Produksjonsland
	Autorisert representant i Sveits
	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



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.