

Xpert® Carba-R

REF **GXCARBARP-CE-10**

GXCARBARP-CE-120

Trademark, Patents and Copyright Statements

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

Remel[™] is a trademark of Remel.

BBL[™] and Sensi-Disc[™] are trademarks of Becton Dickinson.

Windows[®] is a trademark of Microsoft Corporation.

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

Copyright © Cepheid 2018-2023. All rights reserved.

Varemærke, patenter og erklæringer om ophavsret

Cepheid[®], Cepheid-logoet, GeneXpert[®], og Xpert[®] er varemærker tilhørende Cepheid.

Remel[™] er et varemærke tilhørende Remel.

BBL[™] og Sensi-Disc[™] er varemærker tilhørende Becton Dickinson.

Windows[®] er et varemærke tilhørende Microsoft Corporation.

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

Copyright © Cepheid 2018-2023. Alle rettigheder forbeholdes.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Telefon: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Frankrig
Telefon: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301

Xpert[®] Carba-R

Kun til *in vitro*-diagnostik

1 Fællesnavn

Xpert[®] Carba-R

2 Trivialnavn eller alment navn

Xpert Carba-R-analyse

3 Tilsigtet brug af udstyret

Xpert Carba-R-analysen, som udføres på GeneXpert[®] instrumentsystems, er en kvalitativ *in vitro*-diagnostisk test beregnet til påvisning og differentiering af *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} og *bla*_{IMP} gensekvenser associeret med ikke-carbapenemfølsomhed. Testen benytter automatiseret polymerasekædereaktion (PCR) i realtid.

Xpert Carba-R-analysen er beregnet som en hjælp til infektionskontrol ved påvisning af ikke-carbapenem-følsomme bakterier, som koloniserer patienter i sundhedsplejemiljøer. Et negativt Xpert Carba-R-analyseresultat udelukker ikke tilstedeværelse af andre resistensmekanismer.

Xpert Carba-R-analysen er til brug med følgende prøvetyper:

Rene kolonier

Analysen udføres på ikke-carbapenem-følsomme rene kolonier af *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* eller *Pseudomonas aeruginosa* dyrket på blodagar eller MacConkey-agar. Ved testning af rene kolonier skal Xpert Carba-R-analysen anvendes sammen med andre laboratorietests, herunder fænotypisk antimikrobiel følsomhedstestning.

Identifikationen af et *bla*_{IMP}, *bla*_{NDM} eller *bla*_{VIM} metallo-beta-laktamasegen (dvs. generne, der koder henholdsvis IMP, NDM og VIM metallo-beta-laktamaser) kan anvendes som en hjælp for klinikere til at bestemme hensigtsmæssige behandlingsstrategier for patienter med kendte eller mistænkte ikke-carbapenem-følsomme bakterielle infektioner.

Rektale og perirektale podningsprøver

Analysen udføres på rektale og perirektale podningsprøver fra patienter med risiko for intestinal kolonisering med ikke-carbapenem-følsomme bakterier. Samtidige celledyrkninger er nødvendige for at genvinde organismer til epidemiologisk typebestemmelse, antimikrobiel følsomhedstest og til yderligere bekræftende bakteriel identifikation.

Når Xpert Carba-R-analysen udføres på rektale og perirektale podningsprøver, er den ikke beregnet til at vejlede eller overvåge behandling for ikke-carbapenem-følsomme bakterielle infektioner eller til at bestemme infektion fra ikke-carbapenem-følsomme bakterier.

4 Resumé og forklaring

Den globale spredning af carbapenemase-producerende *Enterobacteriaceae*-, *Pseudomonas aeruginosa*- og *Acinetobacter*-arter (dvs. ikke-carbapenem-følsomme organismer, CNSO'er) er et kritisk medicinsk og offentligt sundhedsproblem.^{1,2} Disse bakterier er ofte resistente over for alle betalaktam-agenser og co-resistente over for flere klasser af andre antimikrobielle agenser, så der er meget få behandlingsmuligheder.³ Sporing af spredningen af CNSO'er kompliceres af diversiteten af de carbapenem-hydrolyserende enzymer, der er fremkommet, og genernes evne til at sprede sig blandt flere bakterielle arter. Nogle af resistensgenerne, f.eks. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase- (KPC-) determinanter, er associeret med vellykkede klonale slægter af bakterier (f.eks. *K. pneumoniae* ST258),⁴ som har en selektiv fordel i hospitalsmiljøer, hvor antimikrobiel brug er omfattende. Der er hyppige muligheder for transmission af organismer, med yderligere disseminering af resistensgenerne via transmissible plasmider og integroner. *K. pneumoniae*-stamme ST258 har forårsaget flere epidemier globalt, specielt i USA¹ og Israel.⁵ På samme måde er organismer indeholdende genet, der koder for New Delhi metallo-beta-laktamase (NDM), blevet indført i Europa af personer, som i mange tilfælde har besøgt Indien eller Pakistan.⁶ En tredje mekanisme forbundet med carbapenem-resistens, medieret af Verona integron-medieret metallo-beta-laktamase (VIM), har skabt bekymring i Europa i flere år. Yderligere metallo-beta-laktamaser, f.eks. dem i imipenemase- (IMP-) klassen, har været konstateret i Japan og andre asiatiske lande i mange år og spreder sig nu globalt.³ Derudover spreder klasse D oxacillinase, OXA-48, som ofte medierer lavniveau carbapenem-resistens, sig hurtigt i Europa.^{7,8}

Aktuelt er standardmetoden for påvisning af patienter, som er koloniseret med ikke-carbapenem-følsomme organismer at dyrke rektale eller perirektale podningsprøver på plader med agar selektiv for gramnegativ bakterier, f.eks. MacConkey-agar, efterfulgt af antimikrobiel følsomhedstestning af laktosefermenterende kolonier eller ved anvendelse af selektive screeningsagarmedier.⁹ Den første tilgang er besværlig og kan kræve flere dage for at generere et endeligt resultat, mens den anden tilgang i væsentlig grad varierer med hensyn til sensitivitet og specificitet baseret på det anvendte selektive medium.

En hurtig og nøjagtig metode til at bestemme, om en rektal eller perirektal podningsprøve eller et ikke-carbapenem-følsomt bakterieisolat bærer en af disse fem almindelige klasser af carbapenem-resistensgener, ville, specielt under udbrud, være en væsentlig hjælp i forbindelse med infektionskontrolprogrammer, da den har potentiale til at: 1) identificere det specifikke resistensgen, der er til stede i organismen, og 2) differentiere organismer med de mest almindelige transmissible carbapenem-resistensgener, som koder for carbapenemase-enzymet fra organismer, der er resistente på grund af andre beta-laktamaser og/eller forandringer i organismens cellevæg, hvilket ikke nødvendigvis kan kræve anvendelse af kontaktforholdsregler for patienten.

De behandlingsmæssige udfordringer associeret med carbapenem-resistente Enterobacteriaceae har skabt større bevidsthed om behovet for hurtig påvisning og iværksættelse af effektive forholdsregler for inddæmning og forebyggelse af transmission. Antimikrobielle agenser, såsom nye kombinationer af beta-laktam/beta-laktamase-hæmmere, har varierende aktivitet imod bakterier, der producerer forskellige typer af beta-laktamaser. Xpert Carba-R-analyseresultater, der viser tilstedeværelse af *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} og *bla*_{NDM} metallo-beta-laktamasegener fra rene kolonier af de påståede organismer, kan være nyttige for bestemmelse af en behandlingsstrategi, der omfatter kombinationer af beta-laktam/beta-laktamase-hæmmere.^{10,11,12,13,14}

5 Procedurens princip

GeneXpert instrumentsystemerne automatiserer og integrerer prøveklargøring, nukleinsyrestraktion og amplifikation og påvisning af målsekvenserne i enkle eller komplekse prøver ved hjælp af PCR-analyser i realtid. Systemerne består af et instrument og en pc med forudinstalleret software til at udføre tests og vise resultaterne. Systemerne kræver, at der bruges kassetter til engangsbrug, som indeholder PCR-reagenserne og er vært for PCR-processen. Fordi kassetterne er selvstændige, minimeres krydskontaminering mellem prøverne. For en fuld beskrivelse af systemet henvises til *Betjeningsvejledningen til GeneXpert Dx-systemet* eller *Betjeningsvejledningen til GeneXpert Infinity-systemet*.

Xpert Carba-R-analysen indeholder reagenser til påvisning af *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} og *bla*_{IMP} gensekvenser såvel som en prøvebehandlingskontrol (SPC), der kontrollerer, at behandlingen af målbakterierne er adækvat, og angiver tilstedeværelse af hæmmer(e) i PCR-reaktionen. SPC sikrer også, at forholdene for PCR-reaktionen (temperatur og tid) er passende for amplifikationsreaktionen, og at PCR-reagenserne er funktionelle. En yderligere intern kontrol, probekontrollen (PCC) verificerer reagensrehydrering, fyldning af PCR-rør i kassetten, probeintegritet og farvestofstabilitet.

Primerne og proberne i Xpert Carba-R-analysen påviser proprietære sekvenser for *bla*_{KPC} (KPC), *bla*_{NDM} (NDM), *bla*_{VIM} (VIM), *bla*_{OXA-48} (OXA-48) og *bla*_{IMP} (IMP) gensekvenserne, der er associeret med ikke-carbapenem-følsomhed i gramnegative bakterier.

6 Reagenser og instrumenter

6.1 Medfølgende materialer



Xpert Carba-R-analysekittet (GXCARBARP-CE-10) indeholder tilstrækkeligt med reagenser til at behandle 10 prøver, og Xpert Carba-R-analysekittet (GXCARBARP-CE-120) indeholder tilstrækkeligt med reagenser til at behandle 120 prøver. Kittene indeholder følgende:

Xpert Carba-R-analysekassetter med integrerede reaktionsrør	10	120
• Perle 1, perle 2 og perle 3 (frysetørrede)	1 af hver pr. kassette	1 af hver pr. kassette
• Reagens 1	3 ml pr. kassette	3 ml pr. kassette
• Reagens 2 (guanidiniumchlorid)	2,5 ml pr. kassette	2,5 ml pr. kassette
Prøvereagenshætteglas til Xpert Carba-R-analysen	10	120
• Prøvereagens	5,0 ml pr. hætteglas	5,0 ml pr. hætteglas
Overførselspipetter (1,7 ml) til engangsbrug	10	120
CD	1	1
• Analysedefinitionsfiler (ADF)		
• Anvisninger til import af ADF til software		
• Brugsanvisning (indlægsseddel)		

Bemærk

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

Bemærk

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

6.2 Opbevaring og håndtering

- Xpert Carba-R-analysekassetterne opbevares ved 2–28 °C.

- Du må ikke åbne et låg på kassetten, før du er klar til at udføre testen.



- Brug ikke reagenser eller kassetter, der har overskredet udløbsdatoen.
- Prøvereagenset er en klar, farveløs væske. Brug ikke prøveagenset, hvis det er blevet uklart eller misfarvet.
- Anvend kassetten inden for 30 minutter efter åbning af kassettelåget.
- Brug ikke en cassette, der er lækker.

6.3 Materialer, der kræves, men ikke medfølger


- GeneXpert Dx-instrument eller GeneXpert Infinity-systemer (katalognummeret varierer efter konfiguration): GeneXpert-instrument, computer, strekkodescanner, betjeningsvejledning.
 - Til GeneXpert Dx-systemet: GeneXpert Dx-software version 4.3 eller nyere
- Prøvetagningsudstyr: Cepheid katalognummer 900-0370
- Blodagar (f.eks. Remel™ blodagar: Katalognummer R01200 eller tilsvarende)
- MacConkey-agar (f.eks. Remel™ MacConkey-agar: Katalognummer R01550 eller tilsvarende)
- 10 µg meropenem-disks (f.eks. BD BBL™ Sensi-Disc™ testdisks til antimikrobiel følsomhed, meropenem, katalognummer 231704 eller tilsvarende)
- Steril pincet
- Sterile 10 µl inokuleringsløkker til engangsbrug (f.eks. Copan: Katalognummer COPS-10 eller Hardy Diagnostics: Katalognummer L2002A eller tilsvarende)
- Vortexmixer
- Printer: Hvis en printer er påkrævet, skal du kontakte Cepheids tekniske support for at arrangere køb af en anbefalet printer.

7 Advarsler og forholdsregler

- Til *in vitro*-diagnostik.
- Receptpligtig.
- Alle biologiske prøver, herunder brugte kassetter, skal behandles som værende i stand til at overføre smitsomme stoffer. Da det ofte er umuligt at vide, hvilke der kan være smitsomme, bør alle biologiske præparater behandles med standardforholdsregler. Retningslinjer for håndtering af prøver er tilgængelige fra de amerikanske Centers for Disease Control and Prevention (Centre for sygdomsbekæmpelse og forebyggelse)^{15, 16} og Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut for kliniske standarder og laboratoriestandarder).¹⁷
- Følg din institutions sikkerhedsprocedurer for arbejde med kemikalier og håndtering af biologiske prøver/agarplader med rene kolonier.
- Biologiske prøver, overførselsudstyr og brugte beholdere skal behandles som værende i stand til at overføre smitstoffer, der kræver brug af standardforholdsregler. Overhold institutionens procedurer for miljøaffald vedrørende korrekt bortskaffelse af brugte beholdere og ubrugte reagenser. Dette materiale kan udvise egenskaber svarende til kemisk farligt affald, der skal bortskaffes ifølge specifikke nationale eller regionale procedurer. Hvis nationale eller regionale forordninger ikke indeholder klare retningslinjer for korrekt bortskaffelse, skal biologiske præparater og brugte beholdere bortskaffes ifølge retningslinjer fra WHO [Verdenssundhedsorganisationen] vedrørende håndtering og bortskaffelse af medicinsk affald.
- God laboratoriepraksis, herunder skift af handsker mellem håndtering af prøver, anbefales for at undgå kontaminering af prøver eller reagenser.
- Erstat ikke Xpert Carba-R-analysereagens med andre reagenser.

- Låget på Xpert Carba-R-analysekassetten må ikke åbnes, før du er klar til at tilsætte en prøve.
- Brug ikke en kassette, der har været tabt, efter den er taget ud af emballagen.
- Ryst ikke kassetten. Hvis kassetten rystes eller tabes efter åbning af kassettelåget, kan det give ugyldige resultater.
- Anbring ikke etiketten med prøve-id på kassettelåget eller på strekkodeetiketten.
- ② • Hver Xpert Carba-R-analysekassette til engangsbrug anvendes til at behandle én test. Genanvend ikke brugte kassetter.
- Brug ikke en kassette med et beskadiget reaktionsrør.
- Brug rene laboratoriekitter og handsker. Skift handsker mellem behandling af hver prøve.
- I tilfælde af at arbejdsområdet eller udstyret kontamineres med prøver eller kontroller, skal det kontaminede område rengøres grundigt med en opløsning af klorblegemiddel til husholdningsbrug fortyndet 1:10. Gentag derefter rengøringen med 70 % ethanol. Tør arbejdsfladerne helt tørre, inden der fortsættes.

8 Kemiske farer^{18, 19}

- FN GHS farepiktogram: 
- Signalford: ADVARSEL
- **FN GHS P-sætninger**
 - **Forebyggelse**
 - Vask grundigt efter brug.
 - Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjenskyttelse/ansigtsbeskyttelse.
 - **Handling**
 - VED KONTAKT MED HUDEN: Vask med rigeligt sæbe og vand.
 - Særlig behandling, se supplerende oplysninger om førstehjælp.
 - Forurenede tøj tages af og vaskes, før det bruges igen.
 - Ved hudirritation: Søg lægehjælp.
 - VED KONTAKT MED ØJNENE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning.
 - Ved vedvarende øjenirritation: Søg lægehjælp.
 - I tilfælde af ubehag ring til en GIFTINFORMATION eller en læge.

9 Klargøring og opbevaring af prøver

Rektale eller perirektale podningsprøver:

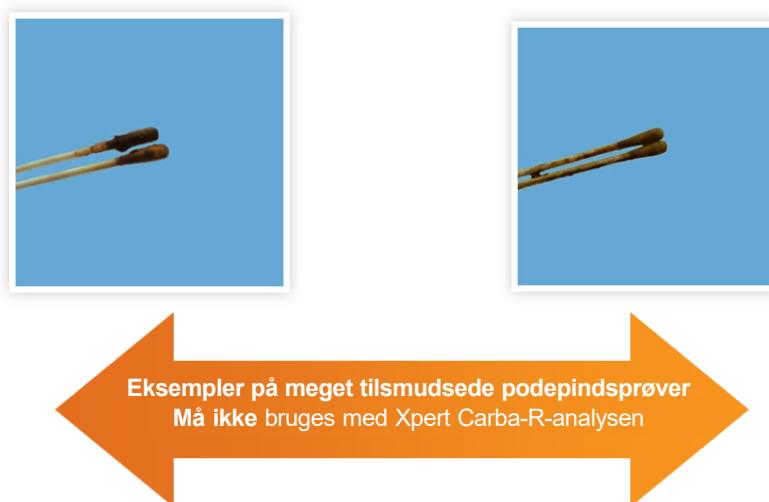
Se i Punkt 6.3, Materialer, der kræves, men ikke medfølger, hvilke podepinde der skal anvendes.

- Udtagning af en parret rektal podepindsprøve: Indfør forsigtigt begge podepindspidser ca. 1 cm forbi den anale sphincter, og drej forsigtigt. Se i "Materialer, der kræves men ikke medfølger", hvilke podepinde der skal anvendes, Figur 1 og Figur 2 for eksempler på podepindsprøver, som er acceptable og unacceptable til brug med Xpert Carba-R-analysen.
- Udtagning af en parret perirektal podepindsprøve: Indfør forsigtigt begge podepindspidser højst 1 cm ind i analåbningen foran den anale sphincter, og drej forsigtigt.
- Podepindsprøver i transportrøret kan opbevares ved 15–28 °C i op til fem dage.
- Figur 1 nedenfor viser eksempler på de podepindsprøver, som er acceptable til brug med Xpert Carba-R-analysen, og Figur 2 viser eksempler på meget tilsmudsede podepindsprøver, som ikke må bruges med Xpert Carba-R-analysen.





Figur 1. Eksempler på acceptable pødepindsprøver til Xpert Carba-R-testning



Figur 2. Eksempler på uacceptable pødepindsprøver til testning med Xpert Carba-R-analyse

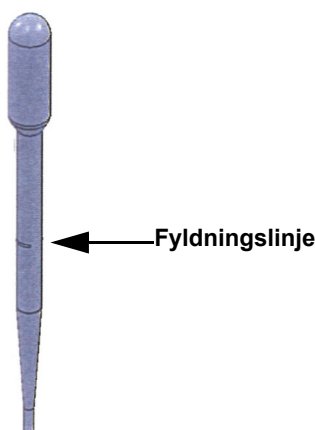
Bakterielle isolater:

1. Organismer skal identificeres, og status af ikke-carbapenem-følsomhed skal bestemmes i henhold til den aktuelle FDA-godkendte lægemiddelindlæggsseddel og den sidste udgave af CLSI-retningslinjen M100²⁰ for testning på Xpert Carba-R-analysen.
2. Organismen inokuleres på enten en blod- eller MacConkey-agarplade, der stryges for isolering, og en 10 µg meropenemdisk placeres i den første strygningskvadrant for at sikre, at isolatet bevarer sin ikke-følsomhed over for carbapenem.
3. Inkubér pladen ved 35 °C i 18–24 timer i den omgivende luft.
4. Benyt den direkte kolonisuspensionsmetode ved at røre ved isolerede kolonier med en pødepind eller en løkke for at tilberede en 0,5 McFarland-suspension af det bakterielle isolat som skitseret i den godkendte standard i CLSI M07²¹. Trinene er også beskrevet nedenfor.
 - A. Lav en suspension af isolerede kolonier valgt fra en agarplade (f.eks. et nonselektivt medium såsom blodagar, der er blevet inkuberet i 18-24 timer) direkte i bouillon eller saltvand.
 - B. Juster suspensionen for at opnå en turbiditet svarende til en 0,5 McFarland standard. Dette giver en suspension, der indeholder ca. 1 til 2×10^8 CFU/ml for *E. coli* ATCC (American Type Culture Collection) 25922.
 - C. Anvend enten en fotometrisk enhed, eller ved visuel udførelse, anvend tilstrækkeligt lys til sammenligne inokulerrøret og 0,5 McFarland standarden i forhold til et kort med hvid baggrund og kontrasterende sorte linjer.

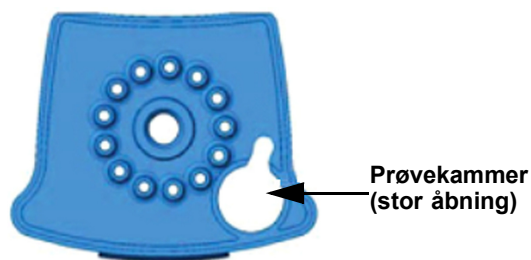
10 Procedure

10.1 Klargøring af kassetten

Vigtigt	Kassetten skal sættes i GeneXpert-instrumentet inden for 30 minutter, efter prøven er tilsat kassetten.
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tag en Xpert Carba-R-analysekassette, et prøvereagenshætteglas og en overførselspipette ud af kittet. Åbn prøvereagenshætteglasset. 2. Tilsætning af prøven til kassetten: <ul style="list-style-type: none"> • Rektale eller perirektale podningsprøver tilsættes kassetten på følgende måde: <ul style="list-style-type: none"> • Anbring en af de parrede podepindsprøver i prøvereagenshætteglasset. Kom den ubrugte podepindsprøve tilbage i transportrøret og opbevar det.
Bemærk	Se Punkt 9 for opbevaringsforhold for de rektale og perirektale podningsprøver. Den resterende anden podepindsprøve kan bruges til gentagen testning.
Bemærk	Se Punkt 14, Gentestprocedure vedrørende gentagelse af testen for rektale eller rektale podningsprøver. <ul style="list-style-type: none"> • Hold podepinden i stilken i nærheden af hætteglassets kant, løft podepinden et par millimeter fra bunden af hætteglasset og buk stilken over kanten af hætteglasset for at knække den af ved ridsemærket, så podepinden er kort nok til, at den kan passe i hætteglasset og hættens kan lukkes tæt. • For bakterielle isolater tilsættes 0,5 McFarland-suspension til kassetten på følgende måde: <ul style="list-style-type: none"> • Vortex 0,5 McFarland-suspensionen. Anvend en 10 µl løkke til at overføre 10 µl af 0,5 McFarland-suspensionen til et 5 ml prøvereagenshætteglas. Hvirvl løkken mindst tre gange rundt i prøvereagenset. Efter den første test kan resterende prøve i prøvereagenshætteglasset gemmes ved 2–28 °C i op til fem dage, hvis gentagen test er nødvendig.
Bemærk	Se Punkt 14, Gentestprocedure for instruktioner om, hvordan testen for bakterielle isolatprøver gentages.
Bemærk	Sørg for, at 10 µl løkken er fyldt med prøve, og at prøvesuspensionen i løkken ikke brister, når 0,5 McFarland-suspensionen overføres til prøvereagenset.
	<ol style="list-style-type: none"> 3. Sæt hættens godt fast på prøvereagenshætteglasset, og vortex ved høj hastighed i 10 sekunder. 4. Åbn kassetlåget. Åbn hættens til prøvereagenset. Brug den medleverede overførselspipette til at aspirere den klargjorte prøve (prøvereagens indeholdende prøven fra Trin 2) op til mærket på pipetten (hvilket er ca. 1,7 ml, se Figur 3) og overfør derefter materialet i prøvekammerets store åbning (se Figur 4) på Xpert Carba-R-analysekassetten. 5. Luk kassetlåget, og sæt kassetten i GeneXpert-instrumentet inden for 30 minutter, efter prøven er tilsat kassetten.



Figur 3. Overførselspipette til overførsel af prøve til kassetten



Figur 4. Xpert Carba-R-analysekassette (set ovenfra)

10.2 Start af testen

Vigtigt Inden testen startes, skal du sikre dig, at analysedefinitionsfilen til Xpert Carba-R er importeret til softwaren. Dette afsnit indeholder de basale trin til at køre testen. Du kan finde mere detaljerede anvisninger i *betjeningsvejledningen til GeneXpert Dx-systemet* eller i *betjeningsvejledningen til GeneXpert Infinity-systemet*.

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

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

Bemærk Hvis strekkoden på Xpert Carba-R-kassetten ikke kan scannes, skal der opsættes en ny test ved at følge gentestproceduren i Punkt 14.

7. Klik på **Start test (Start Test)** (GeneXpert Dx) eller **Send (Submit)** (Infinity). Indtast dit kodeord, hvis du bliver bedt om det.
8. På GeneXpert Infinity-systemet, skal du anbringe kassetten på transportbåndet. Kassetten bliver ført ind automatisk, testen kører og den brugte kassette bliver anbragt i affaldsbeholderen.
eller
På GeneXpert Dx-instrumentet:
 - A. Åbn instrumentmodullågen med det blinkende grønne lys og indsæt kassetten.
 - B. Luk lågen. Testen starter og det grønne lys holder op med at blinke. Når testen er slut, slukker lyset.
 - C. Vent med at åbne modullågen indtil systemet frigiver lågelåsen. Fjern derpå kassetten.
 - D. De brugte kassetter skal bortskaffes i de relevante prøveaffaldsbeholdere i henhold til din institutions standardpraksis.

10.3 Visning og udskrivning af testresultater

I dette afsnit vises de grundlæggende trin til visning og udskrivning af resultater. Du kan finde mere detaljerede anvisninger om, hvordan du får vist og udskriver resultaterne i *betjeningsvejledningen til GeneXpert Dx-systemet* eller *betjeningsvejledningen til GeneXpert Infinity-systemet*.

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

11 Kvalitetskontrol

CONTROL Indbyggede kvalitetskontroller

Hver test indeholder en prøvebehandlingskontrol og en probekontrol.

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

Eksterne kontroller

De eksterne kontroller kan bruges i overensstemmelse med lokale, statslige og føderale akkrediteringsorganisationer, alt efter hvad der er relevant.

12 Fortolkning af resultater

Resultaterne fortolkes af GeneXpert-systemet ud fra målte fluorescenssignaler og indlejrede beregningsalgoritmer og vises tydeligt i vinduet Vis resultater (View Results). Der vises ikke skærbilleder og fortolkninger for alle de mulige kombinationer af resultater med de fem målanalytter i Xpert Carba-R-analysen. De følgende eksempler er imidlertid indikative for den type resultater, der kan forventes.

Bemærk

Følgende tabel og figurer viser kun repræsentative eksempler på de typer resultater, der kan forventes med Xpert Carba-R-analysen. Ikke alle de mulige kombinationer af resultater med de fem målanalytter vises.

Tabel 1. Repræsentative resultater og fortolkning af Xpert Carba-R-analyse

Resultat	Fortolkning
IMP PÅVIST (IMP DETECTED); VIM IKKE PÅVIST (VIM NOT DETECTED); NDM IKKE PÅVIST (NDM NOT DETECTED); KPC IKKE PÅVIST (KPC NOT DETECTED); OXA48 IKKE PÅVIST (OXA48 NOT DETECTED) Se Figur 5.	IMP-mål-DNA-sekvens er påvist; VIM-, NDM-, KPC- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser blev ikke påvist. <ul style="list-style-type: none"> • PCR-amplifikation af IMP-mål-DNA giver en Ct-værdi inden for det gyldige område og et fluorescensslutpunkt over tærskelindstillingen; VIM-, NDM-, KPC- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser er fraværende eller er under analysens påvisningsniveau. • SPC: Ikke relevant. SPC er ignoreret, da IMP-mål-DNA-amplifikation kan konkurrere med denne kontrol. • PCC: BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået. • Behandlingsstrategier, der omfatter antimikrobielle agenser, såsom kombinationer af beta-laktam/beta-laktamase-hæmmere med begrænset eller ingen aktivitet imod bakterier, der producerer metallo-beta-laktamases, skal anvendes med forsigtighed. Xpert Carba-R-analyseresultater, der viser tilstedeværelse af <i>bla_{IMP}</i>, <i>bla_{VIM}</i> og <i>bla_{NDM}</i> metallo-beta-laktamasegener fra rene kolonier af de påståede organismer, kan være nyttige for bestemmelse af en behandlingsstrategi for patienter med kendte eller mistænkte ikke-carbapenem-følsomme bakterielle infektioner.

Tabel 1. Repræsentative resultater og fortolkning af Xpert Carba-R-analyse (Fortsat)

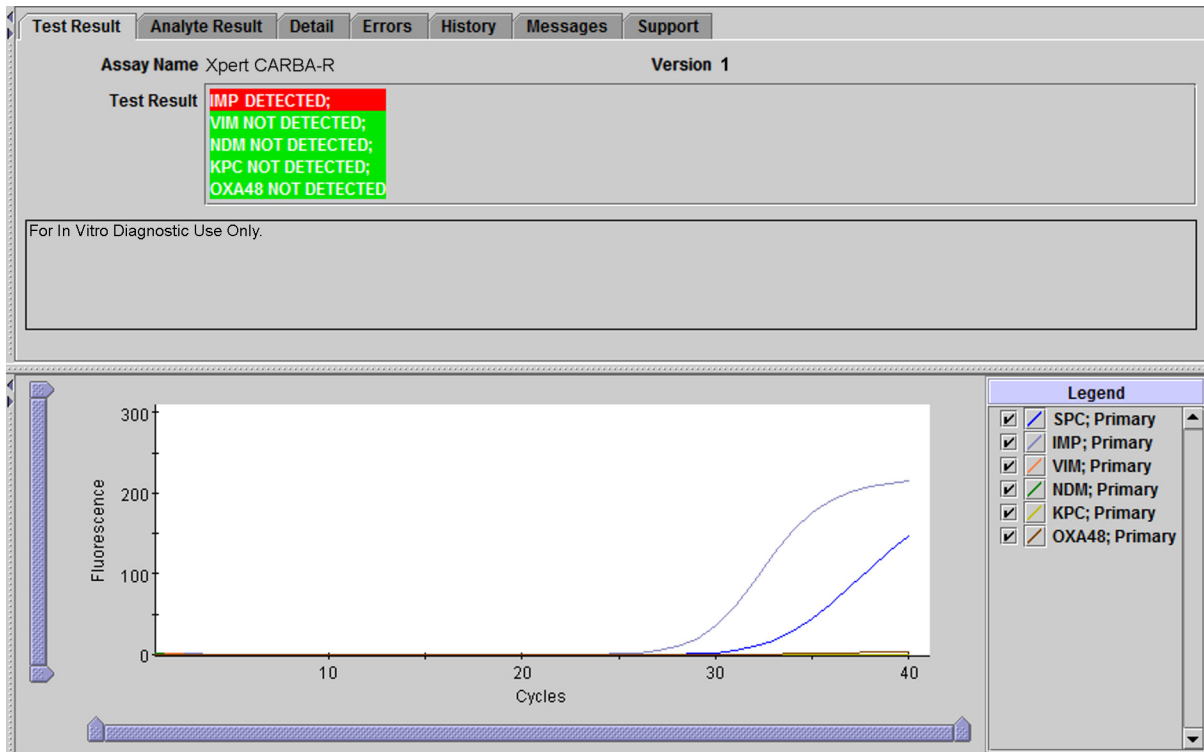
Resultat	Fortolkning
IMP IKKE PÅVIST (IMP NOT DETECTED); VIM PÅVIST (VIM DETECTED); NDM IKKE PÅVIST (NDM NOT DETECTED); KPC IKKE PÅVIST (KPC NOT DETECTED); OXA48 IKKE PÅVIST (OXA48 NOT DETECTED) Se Figur 6.	VIM-mål-DNA-sekvens er påvist; IMP-, NDM-, KPC- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser blev ikke påvist. <ul style="list-style-type: none"> • PCR-amplifikation af VIM-mål-DNA giver en Ct-værdi inden for det gyldige område og et fluorescensslutpunkt over tærskelindstillingen; IMP-, NDM-, KPC- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser er fraværende eller er under analysens påvisningsniveau. • SPC: Ikke relevant. SPC er ignoreret, da VIM-mål-DNA-amplifikation kan konkurrere med denne kontrol. • PCC: BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået. • Behandlingsstrategier, der omfatter antimikrobielle agenser, såsom kombinationer af beta-laktam/beta-laktamase-hæmmere med begrænset eller ingen aktivitet imod bakterier, der producerer metallo-beta-laktamases, skal anvendes med forsigtighed. Xpert Carba-R-analyseresultater, der viser tilstedeværelse af <i>bla</i>_{IMP}, <i>bla</i>_{VIM} og <i>bla</i>_{NDM} metallo-beta-laktamasegener fra rene kolonier af de påståede organismer, kan være nyttige for bestemmelse af en behandlingsstrategi for patienter med kendte eller mistænkte ikke-carbapenem-følsomme bakterielle infektioner.
IMP IKKE PÅVIST (IMP NOT DETECTED); VIM PÅVIST (VIM DETECTED); NDM PÅVIST (NDM DETECTED); KPC IKKE PÅVIST (KPC NOT DETECTED); OXA48 IKKE PÅVIST (OXA48 NOT DETECTED) Se Figur 7.	VIM- og NDM-mål-DNA-sekvenser er påvist; IMP-, KPC- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser blev ikke påvist. <ul style="list-style-type: none"> • PCR-amplifikation af VIM- og NDM-mål-DNA'erne giver Ct-værdier inden for de gyldige områder og fluorescensslutpunkter over tærskelindstillingerne; IMP-, KPC- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser er fraværende eller er under analysens påvisningsniveau. • SPC: Ikke relevant. SPC er ignoreret, da VIM- og NDM-mål-DNA-amplifikationer kan konkurrere med denne kontrol. • PCC: BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået. • Behandlingsstrategier, der omfatter antimikrobielle agenser, såsom kombinationer af beta-laktam/beta-laktamase-hæmmere med begrænset eller ingen aktivitet imod bakterier, der producerer metallo-beta-laktamases, skal anvendes med forsigtighed. Xpert Carba-R-analyseresultater, der viser tilstedeværelse af <i>bla</i>_{IMP}, <i>bla</i>_{VIM} og <i>bla</i>_{NDM} metallo-beta-laktamasegener fra rene kolonier af de påståede organismer, kan være nyttige for bestemmelse af en behandlingsstrategi for patienter med kendte eller mistænkte ikke-carbapenem-følsomme bakterielle infektioner.
IMP PÅVIST (IMP DETECTED); VIM IKKE PÅVIST (VIM NOT DETECTED); NDM PÅVIST (NDM DETECTED); KPC IKKE PÅVIST (KPC NOT DETECTED); OXA48 IKKE PÅVIST (OXA48 NOT DETECTED) Se Figur 8.	IMP- og NDM-mål-DNA-sekvenser er påvist; VIM-, KPC- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser blev ikke påvist. <ul style="list-style-type: none"> • PCR-amplifikation af IMP- og NDM-mål-DNA'erne giver Ct-værdier inden for de gyldige områder og fluorescensslutpunkter over tærskelindstillingerne; VIM-, KPC- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser er fraværende eller er under analysens påvisningsniveau. • SPC: Ikke relevant. SPC er ignoreret, da IMP- og NDM-mål-DNA-amplifikationer kan konkurrere med denne kontrol. • PCC: BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået. • Behandlingsstrategier, der omfatter antimikrobielle agenser, såsom kombinationer af beta-laktam/beta-laktamase-hæmmere med begrænset eller ingen aktivitet imod bakterier, der producerer metallo-beta-laktamases, skal anvendes med forsigtighed. Xpert Carba-R-analyseresultater, der viser tilstedeværelse af <i>bla</i>_{IMP}, <i>bla</i>_{VIM} og <i>bla</i>_{NDM} metallo-beta-laktamasegener fra rene kolonier af de påståede organismer, kan være nyttige for bestemmelse af en behandlingsstrategi for patienter med kendte eller mistænkte ikke-carbapenem-følsomme bakterielle infektioner.

Tabel 1. Repræsentative resultater og fortolkning af Xpert Carba-R-analyse (Fortsat)

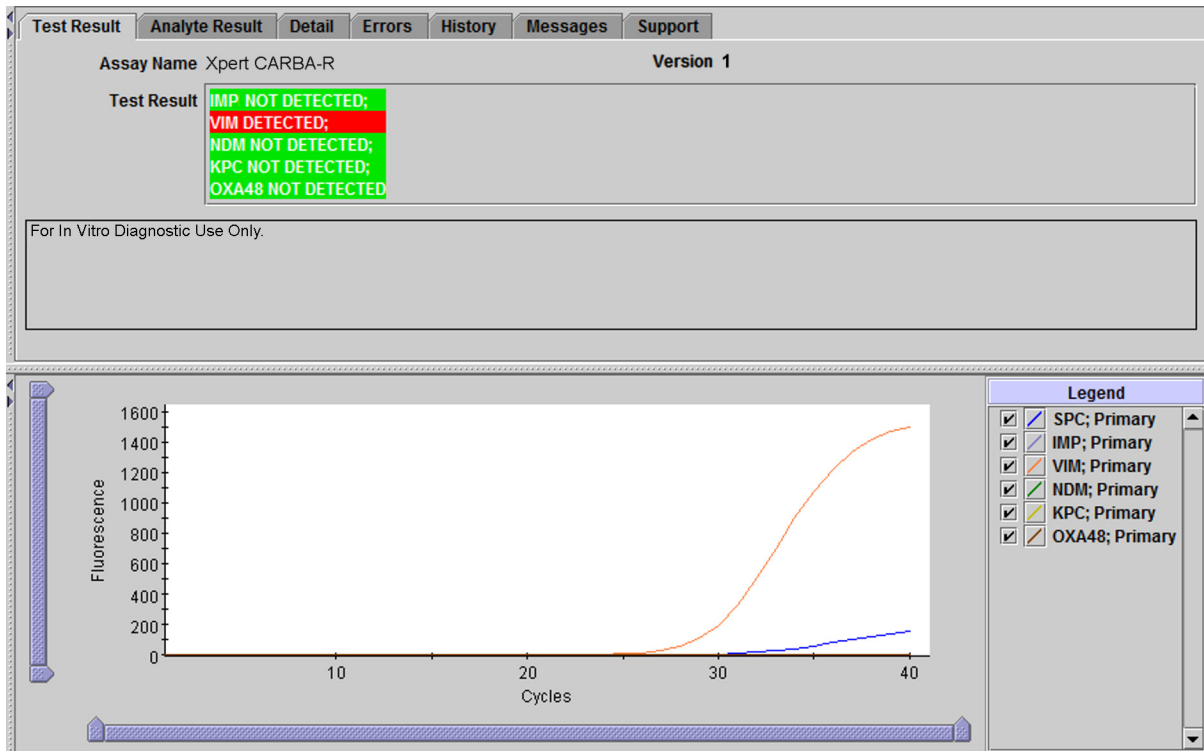
Resultat	Fortolkning
IMP PÅVIST (IMP DETECTED); VIM PÅVIST (VIM DETECTED); NDM IKKE PÅVIST (NDM NOT DETECTED); KPC IKKE PÅVIST (KPC NOT DETECTED); OXA48 PÅVIST (OXA48 DETECTED) Se Figur 9.	IMP-, VIM- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser er påvist; NDM- og KPC-mål-DNA-sekvenser blev ikke påvist. <ul style="list-style-type: none"> • PCR-amplifikation af IMP-, VIM- og OXA-48-mål-DNA'erne giver Ct-værdier inden for de gyldige områder og fluorescensslutpunkter over tærskelindstillingerne; KPC- og NDM-mål-DNA-sekvenser er fraværende eller er under analysens påvisningsniveau. • SPC: Ikke relevant. SPC er ignoreret, da IMP-, VIM- og OXA-48-mål-DNA-amplifikationer kan konkurrere med denne kontrol. • PCC: BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået. • Behandlingsstrategier, der omfatter antimikrobielle agenser, såsom kombinationer af beta-laktam/beta-laktamase-hæmmere med begrænset eller ingen aktivitet imod bakterier, der producerer metallo-beta-laktamases, skal anvendes med forsigtighed. Xpert Carba-R-analyseresultater, der viser tilstedeværelse af <i>bla</i>_{IMP}, <i>bla</i>_{VIM} og <i>bla</i>_{NDM} metallo-beta-laktamasegener fra rene kolonier af de påståede organismer, kan være nyttige for bestemmelse af en behandlingsstrategi for patienter med kendte eller mistænkte ikke-carbapenem-følsomme bakterielle infektioner.
IMP PÅVIST (IMP DETECTED); VIM PÅVIST (VIM DETECTED); NDM PÅVIST (NDM DETECTED); KPC IKKE PÅVIST (KPC NOT DETECTED); OXA48 PÅVIST (OXA48 DETECTED) Se Figur 10.	IMP-, VIM-, NDM- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser er påvist; KPC-mål-DNA-sekvenser blev ikke påvist. <ul style="list-style-type: none"> • PCR-amplifikation af IMP-, VIM-, NDM- og OXA-48-mål-DNA'erne giver Ct-værdier inden for de gyldige områder og fluorescensslutpunkter over tærskelindstillingerne; KPC-mål-DNA-sekvenser er fraværende eller er under analysens påvisningsniveau. • SPC: Ikke relevant. SPC er ignoreret, da IMP-, VIM-, NDM- og OXA-48-mål-DNA-amplifikationer kan konkurrere med denne kontrol. • PCC: BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået. • Behandlingsstrategier, der omfatter antimikrobielle agenser, såsom kombinationer af beta-laktam/beta-laktamase-hæmmere med begrænset eller ingen aktivitet imod bakterier, der producerer metallo-beta-laktamases, skal anvendes med forsigtighed. Xpert Carba-R-analyseresultater, der viser tilstedeværelse af <i>bla</i>_{IMP}, <i>bla</i>_{VIM} og <i>bla</i>_{NDM} metallo-beta-laktamasegener fra rene kolonier af de påståede organismer, kan være nyttige for bestemmelse af en behandlingsstrategi for patienter med kendte eller mistænkte ikke-carbapenem-følsomme bakterielle infektioner.
IMP PÅVIST (IMP DETECTED); VIM PÅVIST (VIM DETECTED); NDM PÅVIST (NDM DETECTED); KPC PÅVIST (KPC DETECTED); OXA48 PÅVIST (OXA48 DETECTED) Se Figur 11.	IMP-, VIM-, NDM-, KPC- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser er påvist. <ul style="list-style-type: none"> • PCR-amplifikation af IMP-, VIM-, NDM-, KPC- og OXA-48-mål-DNA'erne giver Ct-værdier inden for de gyldige områder og fluorescensslutpunkter over tærskelindstillingerne. • SPC: Ikke relevant. SPC er ignoreret, da IMP-, VIM-, NDM-, KPC- og OXA-48-mål-DNA-amplifikationer kan konkurrere med denne kontrol. • PCC: BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået. • Behandlingsstrategier, der omfatter antimikrobielle agenser, såsom kombinationer af beta-laktam/beta-laktamase-hæmmere med begrænset eller ingen aktivitet imod bakterier, der producerer metallo-beta-laktamases, skal anvendes med forsigtighed. Xpert Carba-R-analyseresultater, der viser tilstedeværelse af <i>bla</i>_{IMP}, <i>bla</i>_{VIM} og <i>bla</i>_{NDM} metallo-beta-laktamasegener fra rene kolonier af de påståede organismer, kan være nyttige for bestemmelse af en behandlingsstrategi for patienter med kendte eller mistænkte ikke-carbapenem-følsomme bakterielle infektioner.

Tabel 1. Repræsentative resultater og fortolkning af Xpert Carba-R-analyse (Fortsat)

Resultat	Fortolkning
IMP IKKE PÅVIST (IMP NOT DETECTED); VIM IKKE PÅVIST (VIM NOT DETECTED); NDM IKKE PÅVIST (NDM NOT DETECTED); KPC IKKE PÅVIST (KPC NOT DETECTED); OXA48 IKKE PÅVIST (OXA48 NOT DETECTED) Se Figur 12.	IMP-, VIM-, NDM-, KPC- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser blev ikke påvist. <ul style="list-style-type: none"> IMP-, VIM-, NDM-, KPC- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser er fraværende eller under analysens påvisningsniveau. SPC: BESTÅET (PASS); PCR-amplifikation af SPC-DNA-sekvensen giver en Ct-værdi inden for det gyldige område og et fluorescensslutpunkt over tærskelindstillingen. PCC: BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået.
UGYLDIG (INVALID) Se Figur 13.	Tilstedeværelse eller fravær af IMP-, VIM-, NDM-, KPC- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser kan ikke bestemmes. Gentag testen i henhold til anvisningerne i Punkt 14, Gentestprocedure. <ul style="list-style-type: none"> SPC: MISLYKKET (FAIL); PCR-amplifikation af SPC-DNA-sekvensen eller SPC-Ct er ikke inden for det gyldige område, og fluorescensslutpunktet er under tærskelindstillingen. PCC: BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået.
FEJL (ERROR)	Tilstedeværelse eller fravær af IMP-, VIM-, NDM-, KPC- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser kan ikke bestemmes. Gentag testen i henhold til anvisningerne i Punkt 14, Gentestprocedure. <ul style="list-style-type: none"> SPC: INTET RESULTAT (NO RESULT) PCC: MISLYKKET (FAIL)*; et eller flere af probekontrolresultaterne er mislykket. PCC mislykkedes sandsynligvis, fordi reaktionsrøret var blevet fyldt forkert, eller der påvistes et integritetsproblem med proben. * Hvis probekontrollen er bestået, skyldes fejlen en systemkomponentfejl.
INTET RESULTAT (NO RESULT)	Tilstedeværelse eller fravær af IMP-, VIM-, NDM-, KPC- og OXA-48-mål-DNA-sekvenser kan ikke bestemmes. Gentag testen i henhold til anvisningerne i Punkt 14, Gentestprocedure. Der blev indsamlet utilstrækkelige data til at producere et testresultat (for eksempel stoppede operatøren en test, der var i gang, eller der opstod en strømafbrydelse). <ul style="list-style-type: none"> SPC: INTET RESULTAT (NO RESULT) PCC: Ikke relevant

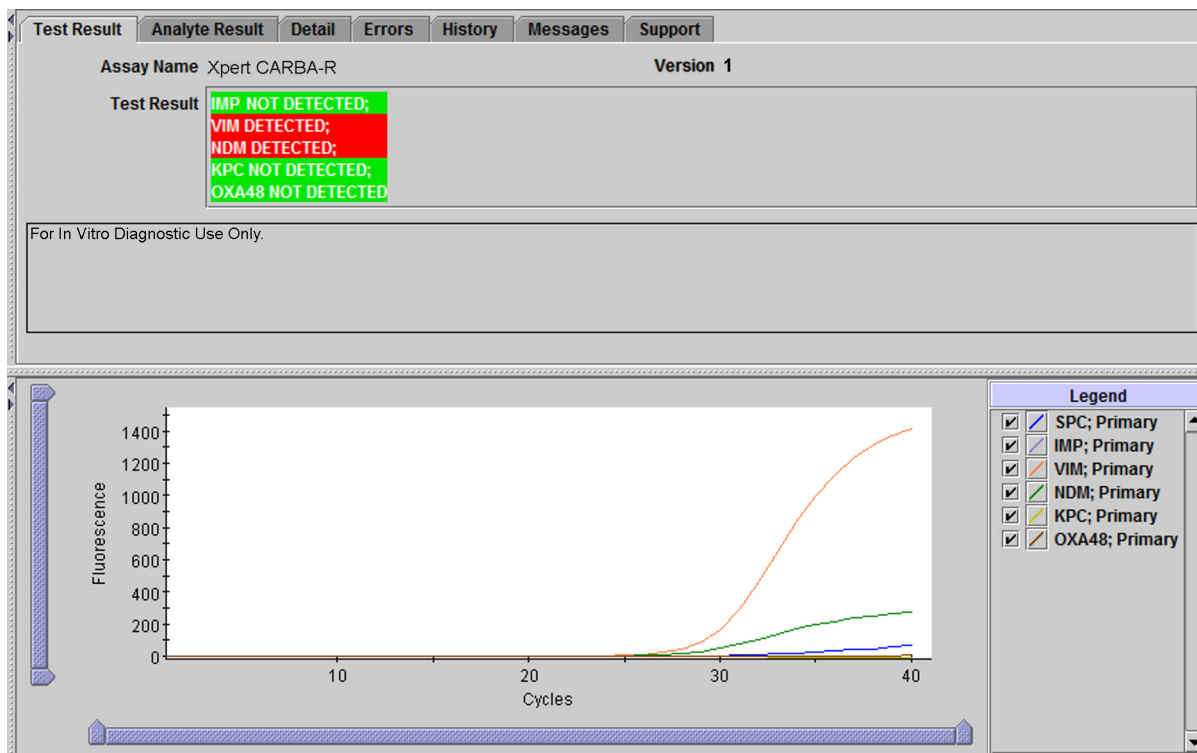


Figur 5. Carba-R-analyse — IMP påvist

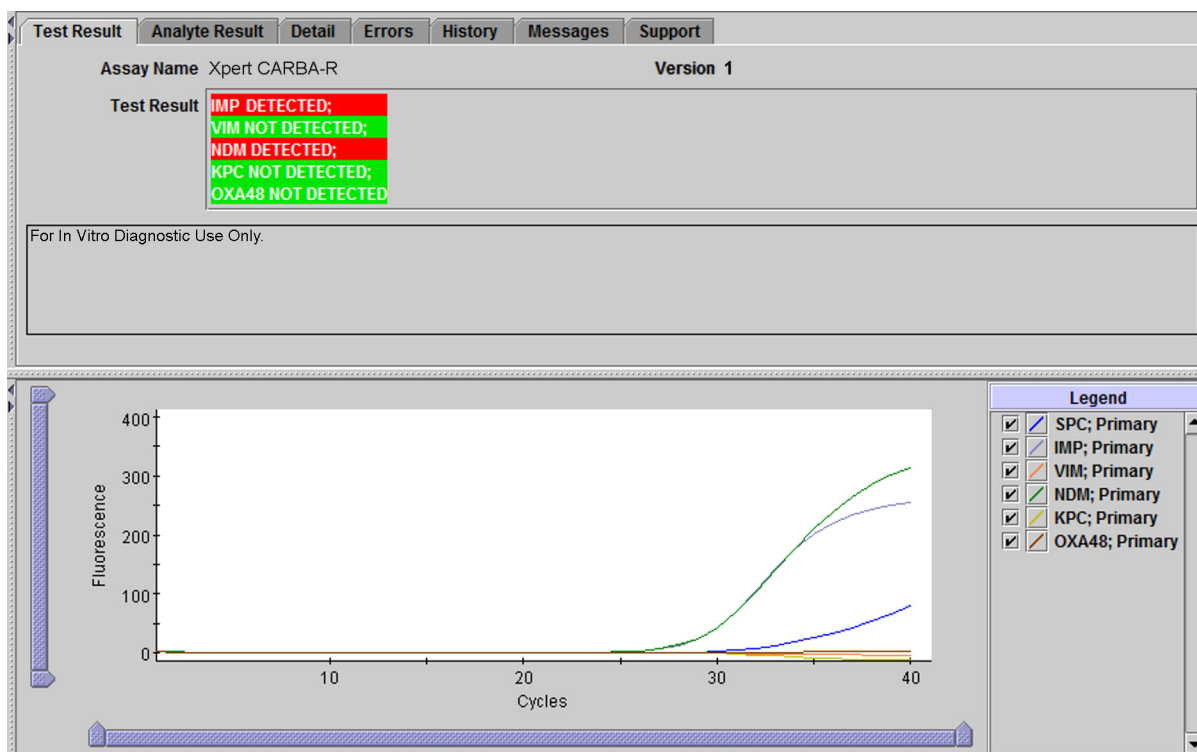


Figur 6. Carba-R-analyse — VIM påvist

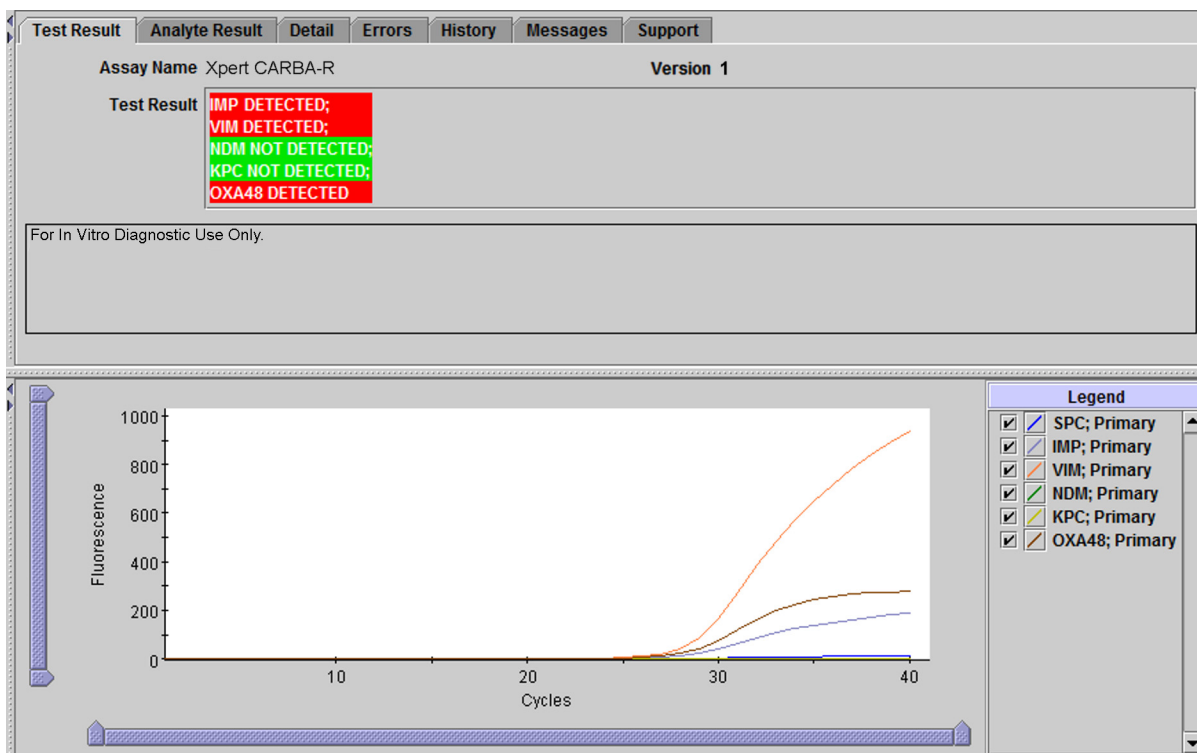
Bemærk Der vises ikke eksempler på NDM-positive, KPC-positive og OXA-positive prøver.



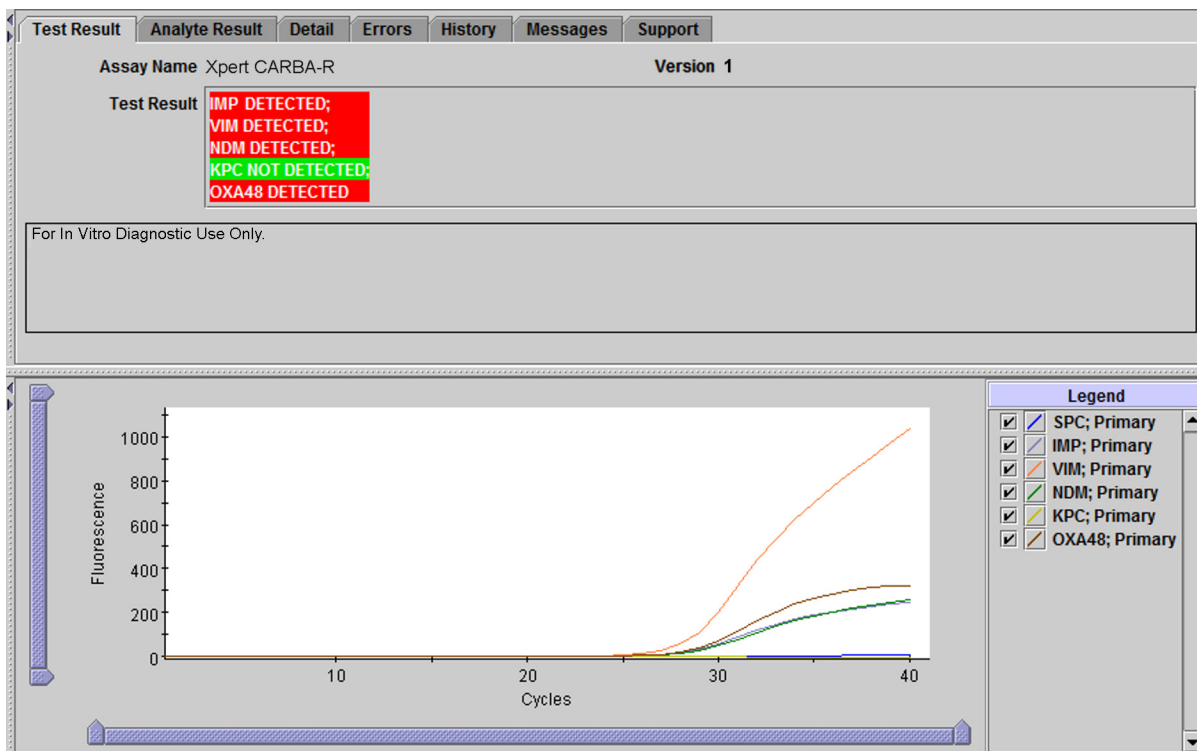
Figur 7. Carba-R-analyse — VIM og NDM påvist



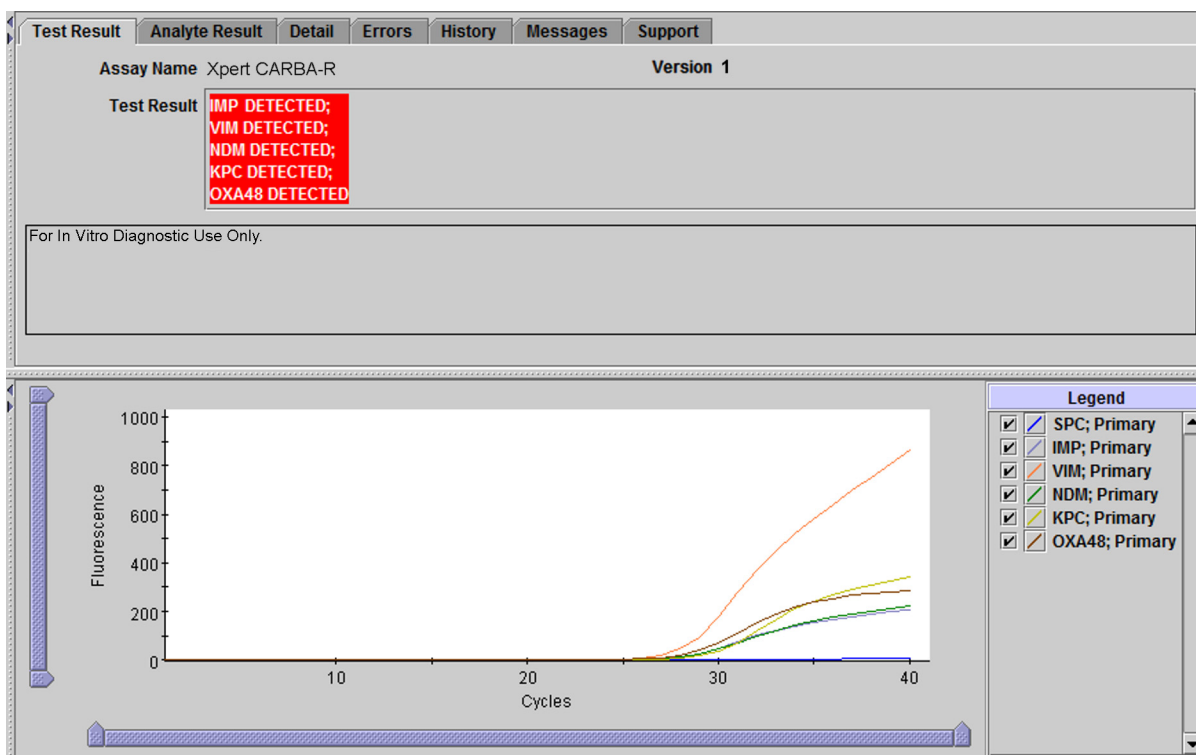
Figur 8. Carba-R-analyse — IMP og NDM påvist



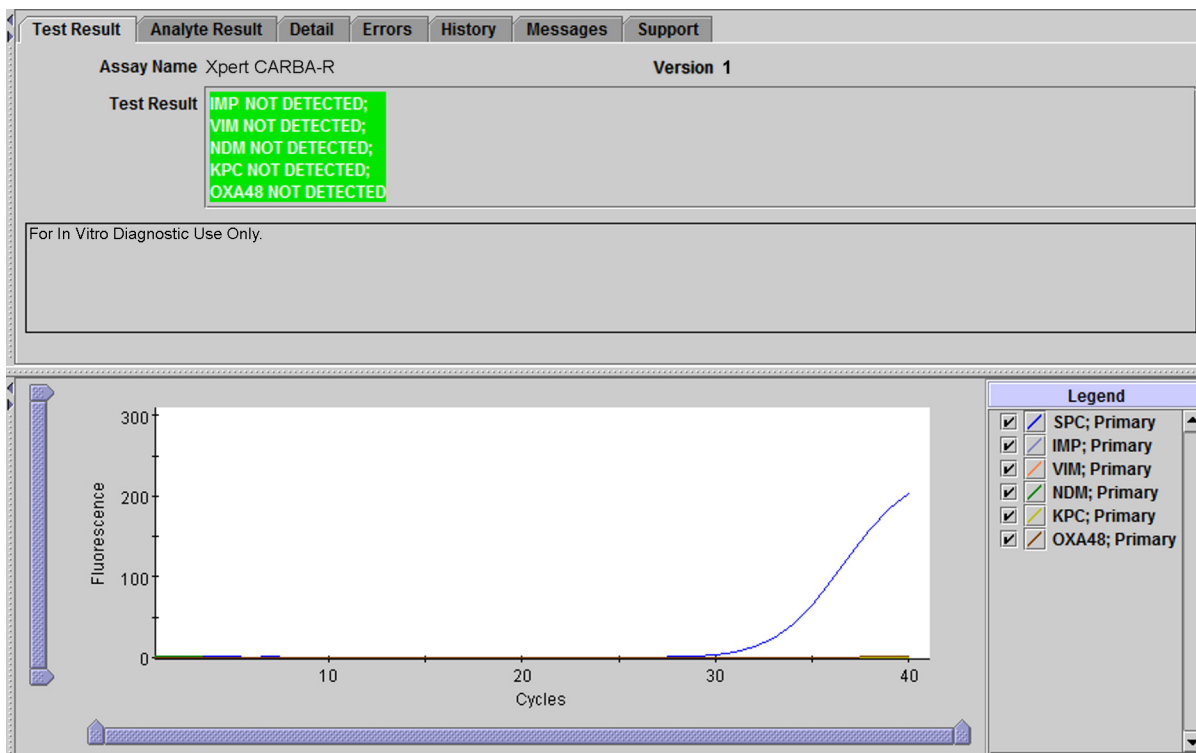
Figur 9. Carba-R-analyse — IMP, VIM og OXA-48 påvist



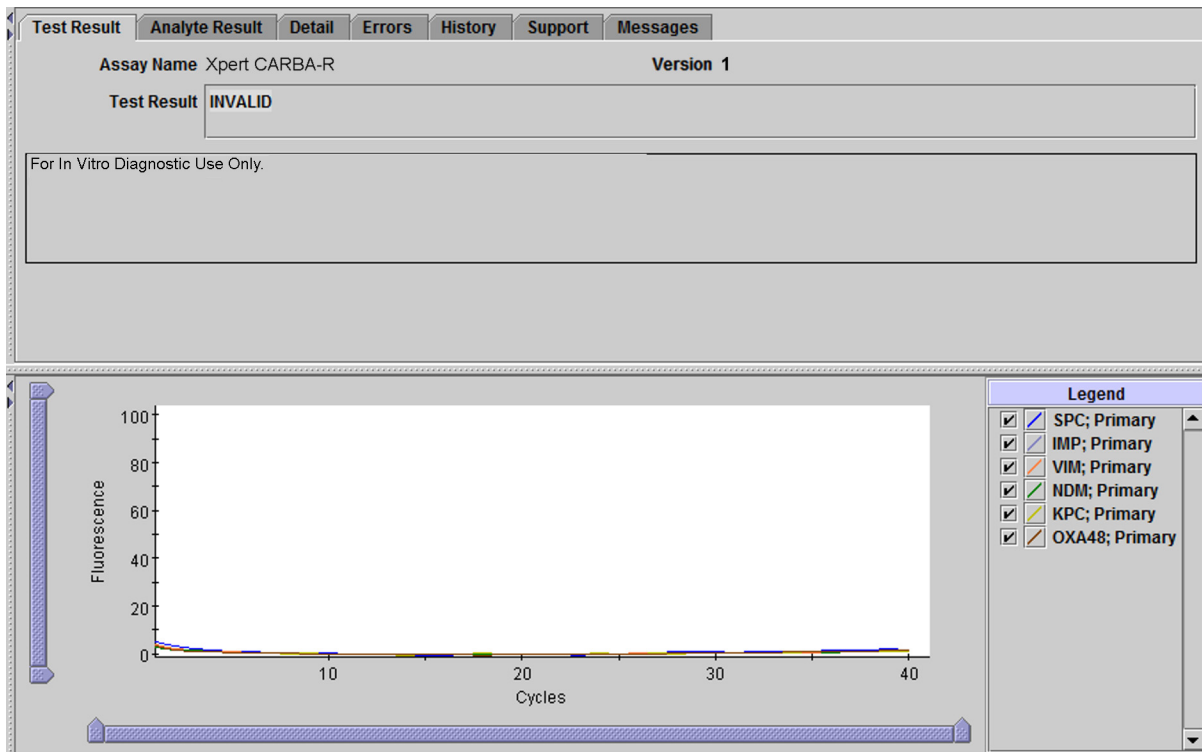
Figur 10. Carba-R-analyse — IMP, VIM, NDM og OXA-48 påvist



Figur 11. Carba-R-analyse — IMP, VIM, NDM, KPC og OXA-48 påvist



Figur 12. Carba-R-analyse — IMP, VIM, NDM, KPC og OXA-48 ikke påvist



Figur 13. Carba-R-analyse — Ugyldig

13 Grunde til at gentage testen

Gentag testen ved hjælp af en ny kassette (kassetten må ikke genanvendes) og et nyt prøvereagenshætteglas. Se Punkt 14, Gentestprocedure for oplysninger om gentestproceduren.

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

14 Gentestprocedure

14.1 Gentestprocedure for rektale og perirektale podningsprøver

1. Tag en ny kassette, et nyt prøvereagenshætteglas og en ny overførselspipette ud af kittet.
2. Tag den resterende podedepind ud af transportbeholderen.
3. Indsæt podedepinden i et nyt prøvereagenshætteglas. Hold podedepinden i stilken i nærheden af hætteglassets kant, løft podedepinden et par millimeter fra bunden af hætteglasset og buk stilken over kanten af hætteglasset for at knække den af ved ridsemærket, så podedepinden er kort nok til, at den kan passe i hætteglasset og hættens kan lukkes tæt.
4. Sæt hættens godt fast på det nye prøvereagenshætteglas, og vortex ved høj hastighed i 10 sekunder.
5. Åbn kassetelåget. Benyt den medleverede overførselspipette til at aspirere prøvereagenset op til mærket på pipetten og derefter overføre materialet til Xpert Carba-R-analysekassetens prøvechamber.
6. Luk kassetelåget, og sæt kassetten i GeneXpert-instrumentet inden for 30 minutter. Følg Punkt 10.2, Start af testen.

14.2 Gentestprocedure for bakteriel isolatprøve

1. Tag en ny kassette, et nyt prøvereagenshætteglas og en ny overførselspipette ud af kittet.
2. Overfør hele indholdet af den tilbageværende prøve i prøvereagenshætteglasset til det nye prøvereagenshætteglas.
3. Sæt hættens godt fast på det nye prøvereagenshætteglas, og vortex ved høj hastighed i 10 sekunder.
4. Åbn kassettelåget. Benyt den medleverede overførselspipette til at aspirere prøvereagenset op til mærket på pipetten og derefter overføre materialet til Xpert Carba-R-analysekassetens prøvekompartiment.
5. Luk kassettelåget, og sæt kassetten i GeneXpert-instrumentet inden for 30 minutter. Følg Punkt 10.2, Start af testen.

Bemærk

Gentestproceduren må ikke udføres mere end én gang for bakterielle isolater, da gentagne fortyndinger kan give falsk negative resultater.

15 Begrænsninger

15.1 Generelle begrænsninger

- Xpert Carba-R-analysen påviser *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} og *bla*_{IMP} fra rektale og perirektale podningsprøver og rene kolonier, og er ikke beregnet til bakteriel identifikation. Påvisning af disse gensekvenser indikerer ikke tilstedeværelse af levedygtige organismer.
- Xpert Carba-R-analysen er ikke et værktøj til subtypebestemmelse og rapporterer ikke varianter af *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{KPC} eller *bla*_{OXA-48} generne.
- Visse bakteriearter, såsom *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter baumannii*, er vist at udvise resistens over for carbapenemer på grund af intrinsiske resistensmekanismer.
- Påvisning af andre OXA-carbapenemasegener end *bla*_{OXA-48} og *bla*_{OXA-181} er ikke blevet evalueret i studiet.
- De *in silico*-analyser, der blev anvendt til at forudsige varianter påvist af analysen, var baseret på en sammenligning af tilgængelige målgensekvenser i GenBank med Xpert Carba-R-analyseprimer-/probeoligonukleotider og amplikonsekvens for hvert genmål. Der udførtes BLAST-søgninger efter *in silico*-analyse i 2014-2015. Der er ikke udført *in silico*-analyse af nye variantgensekvenser indført i databasen efter 2015 for de fem målgener.
- Mutationer eller polymorfismer i primer- eller probebindende regioner kan påvirke påvisning af aktuelle, nye eller ukendte *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} og *bla*_{IMP} varianter og føre til et falsk negativt resultat.
- Xpert Carba-R-analysen vil generere et negativt IMP-resultat ved testning af prøver, der indeholder IMP-7-, IMP-13- eller IMP-14-gensekvenser.
- Ydeevnen af Xpert Carba-R-analysen med andre ikke-carbapenemase-målgener end *bla*_{SPM}, *bla*_{SME} og *bla*_{IMI} kendes ikke.
- Da påvisning af *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} og *bla*_{IMP} gensekvenser afhænger af antallet af organismer, der er til stede i prøven, afhænger troværdige resultater af korrekt prøvehåndtering og opbevaring.
- Testning med Xpert Carba-R-analysen bør anvendes som et supplement til andre tilgængelige metoder.
- Xpert Carba-R-analyseresultater kan sommetider være **UGYLDIG (INVALID)** på grund af en mislykket SPC-kontrol, eller resultere i en **FEJL (ERROR)** eller **INTET RESULTAT (NO RESULT)** og kræve gentestning, hvilket kan føre til forsinkelse med hensyn til at opnå de endelige resultater.

15.2 Begrænsninger for rektale og perirektale prøver

- Ydeevnen af Xpert Carba-R-analysen er ikke blevet evalueret med rektale eller perirektale podningsprøver fra pædiatriske patienter.
- Analytiske studier, der anvendte kombinationer af to bakteriepopulationer på konstruerede podningsprøver angiver, at når én carbapenemase-producerende bakterieart inokuleres i nærheden af LoD, og en anden carbapenemase-producerende bakterieart er tilstede ved koncentrationer lig med eller over 5×10^6 CFU/podeprøve, vil det lave koncentrationsmål muligvis ikke blive påvist. Der er rapporteret om co-kolonisering med to eller flere carbapenemase-producerende organismer med Xpert Carba-R-analysen, men sjældent. Manglende påvisning af endnu et mål skulle have minimal indvirkning på patientbehandling, eftersom der ville blive iværksat isolationsprocedurer for patienter, der udviste et eller flere positive resultater for carbapenemase-producerende organismer.
- Der kan ses interferens med Xpert Carba-R-analysen med bariumsulfat ved > 0,1 % w/v og Pepto-Bismol ved > 0,01 % w/v i tests med rektale podningsmatrixprøver.
- Der kan ses interferens med Xpert Carba-R-analysen med bariumsulfat ved > 0,1 % w/v og Pepto-Bismol ved > 0,025 % w/v i tests med perirektale podningsmatrixprøver.
- I rektale podningsprøver, der indeholder VIM-målet, kan der forekomme interferens, hvis der er fækkalt fedt til stede ved en koncentration på 0,25 % w/v, hvilket kan føre til forsinkede cykluslæselværdier.

- Foruden *Pseudomonas aeruginosa*- og *Acinetobacter baumannii*- grupperne, der blev testet i det konstruerede studie, evalueredes også non-*Enterobacteriaceae*: *Pseudomonas stutzeri* (1), *Pseudomonas oryzae* (1), *Pseudomonas putida* (2) og *Empedobacter brevis* (1). Ydeevnen af Xpert Carba-R-analysen med andre non-*Enterobacteriaceae* ud over disse seks arter er ikke blevet evalueret og er derfor ukendt.
- For rektale podningsprøver viste Xpert Carba-R-analysen reduceret positiv procentvis overensstemmelse (PPA på 55,6 %) for påvisning af *bla*_{VIM} gensekvensen i *Pseudomonas aeruginosa*. Der observeredes fire (4) falsk negative resultater med analysen i prøver, hvor *Pseudomonas aeruginosa* indeholdende *bla*_{VIM} sekvensen blev genvundet med referencemetoden.
- For rektale podningsprøver viste Xpert Carba-R-analysen reduceret positiv procentvis overensstemmelse (PPA på 85,7 %) for påvisning af *bla*_{IMP} gensekvensen i *Acinetobacter baumannii* under det konstruerede studie. Derudover observeredes en lav % samlet overensstemmelse (86,1 %) på tværs af steder for reproducerbarhedsstudiet med prøver, der indeholdt lave koncentrationer af organisme, som bar *bla*_{IMP} gensekvensen.
- Carbapenem-resistente anaerobier, der potentielt er tilstede i fækale prøver, er ikke blevet evalueret med Xpert Carba-R-analysen.
- Påvisning af *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} og/eller *bla*_{IMP} fra rektale og perirektale podningsprøver kan stamme fra andre organismer end *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter baumannii*.
- Ydeevnen af Xpert Carba-R-analysen med følsomme isolater indeholdende *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} og/eller *bla*_{IMP} gensekvenser er ikke blevet fuldt evalueret.

15.3 Begrænsninger for rene kolonier

- Ydeevnen af Xpert Carba-R-analysen med andre bakterier end *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter baumannii* er ikke blevet evalueret for rene kolonier. Organismer skal identificeres, og status af ikke-carbapenem-følsomhed skal bestemmes før testning på Xpert Carba-R-analysen.
- Der kan forekomme fejlagtige testresultater fra forkerte dyrkningsteknikker, manglende overholdelse af den anbefalede procedure klargøring af 0,5 McFarland-suspensionen, håndterings- og opbevaringsprocedurer, tekniske fejl, prøveombytning eller fordi antallet af organismer i prøven er for lavt til at blive påvist af testen. Det er nødvendigt at overholde anvisningerne i denne indlægsseddel nøje for at undgå fejlagtige resultater.

16 Forventede værdier

I det kliniske studie med Xpert Carba-R-analysen evalueredes i alt 2543 prøver, bestående af rektale og perirektale podningsprøver, og konstruerede prøver på tværs af 8 studiesteder inden for og uden for USA. Xpert Carba-R-analysens resultater sammenlignet med kultur og bidirektionel DNA-sekvensanalyse efter genmål for hver af de prospektive kombinerede og konstruerede prøver vises i Tabel 2.

I et separat klinisk studie med Xpert Carba-R-analysen evalueredes i alt 467 bakterielle isolater på tværs af 4 studiesteder inden for og uden for USA. Xpert Carba-R-analysens resultater sammenlignet med bidirektionel DNA-sekvensanalyse efter genmål for hver af de to agartyper vises i Tabel 8, Tabel 9, Tabel 10, Tabel 11 og Tabel 12.

17 Ydeevneegenskaber

17.1 Klinisk ydeevne – Rektale og perirektale podningsprøver

Ydeevneegenskaberne for Xpert Carba-R-analysen med rektale og perirektale podningsprøver blev bestemt i et forsøgsstudie, der blev udført på flere forsøgssteder. Den positive procentvise overensstemmelse (PPA) og den negative procentvise overensstemmelse (NPA) for Xpert Carba-R-analysen blev evalueret i forhold til en referencedyrkningsmetode (MacConkey-berigelsesbouillon) og PCR-/bidirektionel DNA-sekvensanalyse.

Otte geografisk forskelligartede steder (seks i USA og to i Europa) indsamlede prospektivt parrede rektale eller perirektale podningsprøver fra deltagere, som var hospitalsindlagt eller var beboere på en langtidsplejehospital. Meget tilsmudsede rektale og perirektale podningsprøver, ifølge anvisningerne i Punkt 9 (Prøveklargøring og opbevaring), blev ekskluderet fra studiet. På grund af lav prævalens af hvert af målgenerne for Xpert Carba-R-analysen, bortset fra under et udbrud, blev konstruerede prøver også inkluderet i studiet.

Den ene af de parrede podningsprøver blev anvendt til Xpert Carba-R-analysetestning. Den anden podningsprøve blev inokuleret i MacConkey-berigelsesbouillon og anvendt til referencemetodetestning. Et referencedyrkningslaboratorium bestemte tilstedeværelsen af ikke-carbapenem-følsomme organismer ved at dyrke MacConkey-berigelsesbouillon fra hver af prøverne. MacConkey-berigelsesbouillon blev først screenet for tilstedeværelse af ikke-carbapenem-følsomme organismer ved at påføre bouillon på MacConkey-agarplader med en meropenem-disk.

For prøver, der udviste vækst af gramnegative bakterier omkring meropenem-disken, blev bekræftelse af ikke-carbapenem-følsomhed bestemt på isolerede kolonier ved hjælp af diskdiffusionsmetoden (i henhold til CLSI-dokument M02) såvel som CLSI-dokument M100²⁰. DNA ekstraheret fra de ikke-carbapenem-følsomme isolater blev oprenset, kvantificeret og amplificeret ved hjælp af primere specifikke for alle fem målgener. Amplificerede regioner inkluderede flere baser end regionerne amplificeret med Xpert Carba-R-analysen. Produktionen af amplifikationsprodukt af passende størrelse blev bekræftet på Agilent 2100 Bioanalyser (Agilent Technologies, Santa Clara, CA).

Hvis viste bånd på bioanalytoren svarede til den forventede størrelse af ampikonet fra et eller flere af de fem målgener påvist af Xpert Carba-R-analysen, blev ampikonet for isolatet sendt til et uafhængigt laboratorium til bidirektionel referencesequenceringsanalyse, som blev valideret for påvisning af de fem mål i Xpert Carba-R-analysen. Hvis der ikke vistes bånd på bioanalytoren for nogen af de fem målgener, blev isolatet ikke sendt til sekvensanalyse, og referencemetodens resultat blev betragtet som negativt for de fem målgener.

Prospektive prøveresultater opnået med Xpert Carba-R-analysen sammenlignet med referencemetoden

I alt 802 prospektive rektale podningsprøver blev indledningsvist medtaget i dette kliniske studie, hvoraf 785 var egnede til inklusion. Af de 785 egnede prøver inkluderedes 755 prøver i det endelige datasæt efter eksklusioner på grundlag af protokolafvigelse (herunder 16 *Stenotrophomonas maltophilia*-organismer, der blev ekskluderet på grund af deres intrinsiske resistens over for de testede carbapenemer).

I alt 963 prospektive perirektale podningsprøver blev indledningsvist medtaget i dette kliniske studie, hvoraf 947 var egnede til inklusion. Af de 947 egnede prøver inkluderedes 924 prøver i det endelige datasæt efter eksklusioner på grundlag af protokolafvigelse (inklusive 10 *Stenotrophomonas maltophilia*-, en *Pseudomonas putida*- og en *Pseudomonas stutzeri*-organisme(r), der blev ekskluderet på grund af forsøgsdesignkriterier).

Ved testning med prospektive rektale podningsprøver viste Xpert Carba-R-analysen et PPA-område fra 60,0 % til 100 % for de fire analysemaal (bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} og bla_{OXA-48}) i forhold til referencemetoden (Tabel 2). NPA for bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} og bla_{IMP} gensekvenserne varierede fra 98,6 % til 99,9 % i forhold til referencemetoden (Tabel 2).

Ved testning med prospektive perirektale podningsprøver viste Xpert Carba-R-analysen et PPA på 100 % for de tre analysemaal (bla_{NDM} , bla_{KPC} og bla_{OXA-48}) i forhold til referencemetoden. NPA for bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} og bla_{IMP} gensekvenserne varierede fra 99,6 %-100 % i forhold til referencemetoden (Tabel 2).

Når de prospektive rektale og perirektale podningsprøver blev kombineret, viste Xpert Carba-R-analysen et PPA-område fra 60,0 % til 100 % for de fire analysemaal (bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} og bla_{OXA-48}) i forhold til referencemetoden (Tabel 2). NPA for bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} og bla_{IMP} gensekvenserne varierede fra 99,3 %-99,9 % i forhold til referencemetoden (Tabel 2).

For prøver med modstridende resultater (Xpert Carba-R-analysen var positiv for et målgen, men referencedyrkningen isolerede ikke en ikke-carbapenem-følsom organisme) udførtes diskrepansanalyse ved hjælp af bidirektionel sekventering på DNA ekstraheret direkte fra MacConkey-berigelsesbouillon. Resultater af diskrepantest er omtalt i en fodnote til Tabel 2.

Tabel 2. Ydeevne af Xpert Carba-R vs. referencedyrkning + sekventering – prospektive prøver

Prøvetype	Mål	N	TP	FP	TN	FN	PPA (95 % CI)	NPA (95 % CI)
Rektal ^a	IMP	755	0	1 ^b	754	0	Ikke relevant	99,9 % (99,3-100)
	VIM	755	6	8 ^c	737	4	60,0 % (31,3-83,2)	98,9 % (97,9-99,5)
	NDM	755	7	3 ^d	745	0	100 % (64,6-100)	99,6 % (98,8-99,9)
	KPC	755	29	6 ^{e,f}	720	0	100 % (88,3-100)	99,2 % (98,2-99,6)
	OXA-48	755	29	10 ^g	715	1	96,7 % (83,3-99,4)	98,6 % (97,5-99,2)

Tabel 2. Ydeevne af Xpert Carba-R vs. referencedyrkning + sekventering – prospektive prøver (Fortsat)

Prøvetype	Mål	N	TP	FP	TN	FN	PPA (95 % CI)	NPA (95 % CI)
Perirektal ^h	IMP	924	0	0	924	0	Ikke relevant	100 % (99,6-100)
	VIM	924	0	0	924	0	Ikke relevant	100 % (99,6-100)
	NDM	924	1	0	923	0	100 % (20,7-100)	100 % (99,6-100)
	KPC	924	2	4 ⁱ	918	0	100 % (34,2-100)	99,6 % (98,9-99,8)
	OXA-48	924	1	1 ^j	922	0	100 % (20,7-100)	99,9 % (99,4-100)
Kombineret ^{a,h}	IMP	1679	0	1 ^b	1678	0	Ikke relevant	99,9 % (99,7-100)
	VIM	1679	6	8 ^c	1661	4	60,0 % (31,3-83,2)	99,5 % (99,1-99,8)
	NDM	1679	8	3 ^d	1668	0	100 % (67,6-100)	99,8 % (99,5-99,9)
	KPC	1679	31	10 ^k	1638	0	100 % (89,0-100)	99,4 % (98,9-99,7)
	OXA-48	1679	30	11 ^l	1637	1	96,8 % (83,8-99,4)	99,3 % (98,8-99,6)

N = Antal, TP = Sandt positiv, FP = Falsk positiv, TN = Sandt negativ, FN = Falsk negativ

- Af de 755 prospektive rektale podningsprøver evalueret i studiet, gav 636 prøver ikke et dyrkningsisolat. Af de tilbageværende 119 prøver blev 112 ikke-carbapenem-følsomme organismer genvundet af referencedyrkningen foruden 7 carbapenem-følsomme organismer (*Pseudomonas aeruginosa* (5); *Escherichia coli* (1) og *Enterobacter cloacae* (1)).
- Testresultater ved sekventering: 1 ud af 1 var IMP-negativ.
- Testresultater ved sekventering: 2 ud af 8 var VIM-positive; 6 ud af 8 var VIM-negative.
- Testresultater ved sekventering: 1 ud af 3 var NDM-positiv; 2 ud af 3 var NDM-negative.
- Testresultater ved sekventering: 1 ud af 6 var KPC-positiv; 5 ud af 6 var KPC-negative.
- Stedet rapporterede, at en deltager fik ertapenem på tidspunktet for prøveindsamling.
- Testresultater ved sekventering: 3 ud af 10 var OXA-48-positive; 7 ud af 10 var OXA-48-negative.
- Af de 924 prospektive perirektale podningsprøver evalueret i studiet, gav 891 prøver ikke et dyrkningsisolat. Af de tilbageværende 33 prøver blev 31 ikke-carbapenem-følsomme organismer genvundet af referencedyrkningen foruden to carbapenem-følsomme organismer (*Pseudomonas aeruginosa*).
- Testresultater ved sekventering: 4 ud af 4 var KPC-negative.
- Testresultater ved sekventering: 1 ud af 1 var OXA-48-negativ.
- Testresultater ved sekventering: 1 ud af 10 var KPC-positiv; 9 ud af 10 var KPC-negative.
- Testresultater ved sekventering: 3 ud af 11 var OXA-48-positive; 8 ud af 11 var OXA-48-negative.

Ydeevne af Xpert Carba-R-analysen på de prospektive rektale og perirektale prøver kombineret vises i Tabel 3 efter art. Kun organismer, for hvilke der blev indsamlet mindst én positiv prøve, er medtaget i Tabel 3.

Tabel 3. Ydeevne af Xpert Carba-R vs. referencedyrkning + sekventering efter organismetype – prospektive rektale og perirektale prøver

Arter ^a	Mål	N	TP	FP	TN	FN	PPA (95 % CI)	NPA (95 % CI)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	IMP	1	0	0	1	0	Ikke relevant	100 % (20,7-100)
	VIM	1	0	0	1	0	Ikke relevant	100 % (20,7-100)
	NDM	1	0	0	1	0	Ikke relevant	100 % (20,7-100)
	KPC	1	1	0	0	0	100 % (20,7-100)	Ikke relevant
	OXA-48	1	0	0	1	0	Ikke relevant	100 % (20,7-100)
<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP	4	0	0	4	0	Ikke relevant	100 % (51,0-100)
	VIM	4	1	0	3	0	100 % (20,7-100)	100 % (43,9-100)
	NDM	4	0	0	4	0	Ikke relevant	100 % (51,0-100)
	KPC	4	0	0	4	0	Ikke relevant	100 % (51,0-100)
	OXA-48	4	1	0	3	0	100 % (20,7-100)	100 % (43,9-100)
<i>E. coli</i>	IMP	10	0	0	10	0	Ikke relevant	100 % (72,3-100)
	VIM	10	0	0	10	0	Ikke relevant	100 % (72,3-100)
	NDM	10	3	0	7	0	100 % (43,9-100)	100 % (67,6-100)
	KPC	10	2	0	8	0	100 % (34,2-100)	100 % (64,6-100)
	OXA-48	10	3	0	7	0	100 % (43,9-100)	100 % (64,6-100)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	IMP	1	0	0	1	0	Ikke relevant	100 % (20,7-100)
	VIM	1	0	0	1	0	Ikke relevant	100 % (20,7-100)
	NDM	1	0	0	1	0	Ikke relevant	100 % (20,7-100)
	KPC	1	0	0	1	0	Ikke relevant	100 % (20,7-100)
	OXA-48	1	1	0	0	0	100 % (20,7-100)	Ikke relevant

Tabel 3. Ydeevne af Xpert Carba-R vs. referencedyrkning + sekventering efter organismetype – prospektive rektale og perirektale prøver (Fortsat)

Arter ^a	Mål	N	TP	FP	TN	FN	PPA (95 % CI)	NPA (95 % CI)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP	63	0	1	62	0	Ikke relevant	98,4 % (91,5-99,7)
	VIM	63	0	1	62	0	Ikke relevant	98,4 % (91,5-99,7)
	NDM	63	5	1	57	0	100 % (56,6-100)	98,3 % (90,9-99,7)
	KPC	63	28	1	34	0	100 % (87,9-100)	97,1 % (85,5-99,5)
	OXA-48	63	25	3	34	1	96,2 % (81,1-99,3)	91,9 % (78,7-97,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP	58	0	0	58	0	Ikke relevant	100 % (93,8-100)
	VIM	58	5	0	49	4	55,6 % (26,7-81,1)	100 % (92,7-100)
	NDM	58	0	1	57	0	Ikke relevant	98,3 % (90,9-99,7)
	KPC	58	0	2	56	0	Ikke relevant	96,6 % (88,3-99,1)
	OXA-48	58	0	0	58	0	Ikke relevant	100 % (93,8-100)

a. *Acinetobacter baumannii* (14) og *Enterobacter amnigenus* (1) blev genvundet, men indeholdt ikke målsekvenser med referencemetoden eller med Xpert Carba-R-analysen.

Der påvist flere mål med Xpert Carba-R-analysen i ni prospektive prøver. Detaljerne vises i Tabel 4 sammen med det modstridende sekventeringsresultat.

Tabel 4. Prospektive rektale og perirektale prøver med flere påviste mål

Prøve	Mål påvist med Xpert Carba-R-analyse	Mål påvist med referenceseqventering	Resultater af diskrepantest - Mål påvist med referenceseqventering
1	KPC, OXA-48	NEG	NEG
2	VIM, KPC	NEG ^a	NEG ^a
3	VIM, OXA-48	OXA-48	OXA-48
4	KPC, OXA-48	KPC	KPC, OXA-48
5	NDM, OXA-48	NDM	NDM, OXA-48
6	VIM, NDM	NEG ^a	NEG
7	NDM, KPC	KPC	NDM, KPC
8	VIM, KPC	VIM	VIM, KPC
9	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48	Ikke relevant

a. Der blev ikke isoleret en organisme fra referencedyrkning, derfor blev der ikke udført referenceseqventering.

Konstruerede prøveresultater opnået med Xpert Carba-R-analysen sammenlignet med referencemetoden

I alt 864 konstruerede prøver (432 præpareret i rektal podningsmatrix og 432 i perirektal matrix) blev også testet i forbindelse med det kliniske studie.

Foruden *Enterobacteriaceae*-, *Pseudomonas aeruginosa*- og *Acinetobacter baumannii*-grupperne, der blev testet i det konstruerede studie, blev 5 andre non-*Enterobacteriaceae*-stammer også evalueret: *Pseudomonas stutzeri* (1), *Pseudomonas oryzihabitans* (1), *Pseudomonas putida* (2) og *Empedobacter brevis* (1).

Ved testning med konstruerede prøver udviste Xpert Carba-R-analysen et område for PPA på 95 % til 100 % på tværs af analysemålene (bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} og bla_{IMP}). NPA for bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} og bla_{IMP} gensekvenserne var 100 % i forhold til referencemetoden (Tabel 5).

Tabel 5. Ydeevne af Xpert Carba-R vs. referencemetode – Konstruerede prøver

Matrix	Mål	N	TP	FP	TN	FN	PPA (95 % CI)	NPA (95 % CI)
Rektal	IMP	432	76	0	352	4	95,0 % (87,8-98,0)	100 % (98,9-100)
	VIM	432	81	0	350	1	98,8 % (93,4-99,8)	100 % (98,9-100)
	NDM	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	KPC	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	OXA-48	432	79	0	352	1	98,8 % (93,3-99,8)	100 % (98,9-100)
Perirektal	IMP	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	VIM	432	82	0	350	0	100 % (95,5-100)	100 % (98,9-100)
	NDM	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	KPC	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	OXA-48	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
Kombineret	IMP	864	156	0	704	4	97,5 % (93,7-99,0)	100 % (99,5-100)
	VIM	864	163	0	700	1	99,4 % (96,6-99,9)	100 % (99,5-100)
	NDM	864	160	0	704	0	100 % (97,7-100)	100 % (99,5-100)
	KPC	864	160	0	704	0	100 % (97,7-100)	100 % (99,5-100)
	OXA-48	864	159	0	704	1	99,4 % (96,5-99,9)	100 % (99,5-100)

Ækvivalensstudie af perirektale podningsprøver og rektale podningsprøver

For at påvise ækvivalens af perirektale podningsprøver og rektale podningsprøver udførtes et studie på ét sted, der involverer friske prospektivt indsamlede rektale og perirektale podningsprøver fra hospitalsindlagte deltagere, som havde afgivet samtykke.

Parrede podningssæt, der leveres i Cepheids prøvetagningsudstyr, anvendtes til at indsamle prøver fra hver deltager. Et parret podningssæt anvendtes til at udtage den perirektale podningsprøve og et andet parret podningssæt anvendtes til at udtage den rektale podningsprøve. Den perirektale podningsprøve blev udtaget først, hvorefter den rektale podningsprøve blev udtaget fra den samme deltager. Den ene pødepind fra hvert parret podningssæt blev anvendt til Xpert Carba-R-analysetestning. Den anden pødepind fra hvert parret podningssæt blev anvendt til dyrknings- og følsomhedstestning, når den ene eller begge de perirektale eller rektale podningsprøver var positiv(e) for et eller flere mål med Xpert Carba-R-analysen. Der udførtes ikke dyrkning, hvis både perirektale og rektale podningsprøver var negative med Xpert-analysen.

Der udførtes bidirektional DNA-sekventering på DNA ekstraheret fra isolerede kolonier, der udviste ikke-carbapenem-følsomhed med CLSI-diskdiffusionsmetoden, eller fra MacConkey-bouillon med meropenem-disk, hvis dyrkningsresultatet var negativt, og Xpert Carba-R-analyseresultatet var positivt. Referencemetoderesultater blev ikke anvendt til at ændre ydeevnedataene for ækvivalensstudiet af podningsprøverne.

I alt 207 prøver blev indledningsvist medtaget i dette kliniske studie, hvoraf alle var egnede til inklusion. Af de 207 egnede prøver blev 201 prøver inkluderet i det endelige datasæt, der blev brugt til analyserne. Seks podningsprøver (4 perirektale podningsprøver og 2 rektale podningsprøver) blev ekskluderet på grund af ubestemmelige resultater fra Xpert Carba-R-analysen.

Af de 201 prøver, der blev inkluderet i dataanalyserne, blev 92 (45,8 %) indsamlet fra kvindelige deltagere og 109 (54,2 %) fra mandlige deltagere. Overordnet indsamledes 45,8 % (92/201) prøver indsamlet fra deltagere på mellem 21 og 65 år, og 54,2 % (109/201) var fra deltagere på > 65 år.

Ydeevnen (PPA og NPA) af Xpert Carba-R-analysen ved anvendelse af perirektale podningsprøver bestemtes i forhold til resultaterne af Xpert Carba-R-analysen ved anvendelse af rektale podningsprøver fra den samme deltager. PPA og NPA-estimerne vises i Tabel 6. I forhold til resultatet af Xpert Carba-R-analysen for rektale podningsprøver udviste de perirektale podningsprøver en samlet PPA og NPA på henholdsvis 94,7 % (95 % CI: 75,4-99,1) og 97,8 % (95 % CI: 94,5-99,1).

Tabel 6. Xpert Carba-R-analyse – Perirektale podningsprøver vs rektale podningsprøver

Xpert Carba-R-analyse – Rektale podningsprøver				
Xpert Carba-R-analyse – Perirektale podningsprøver		Pos	Neg	Samlet
	Pos	18 ^a	4 ^b	22
	Neg	1 ^c	178	179
	Samlet	19	182	201
PPA			94,7 % (95 % CI: 75,4-99,1)	
NPA			97,8 % (95 % CI: 94,5-99,1)	

- For én prøve var Xpert-testning på den rektale pødepindsprøve positiv for KPC og OXA-48, og den perirektale pødepindsprøve var kun positiv for OXA-48. Prøven var dyrkningsnegativ for både rektale og perirektale pødepindsprøver. Sekvensresultater fra MacConkey-bouillon dyrkningerne var negative for den perirektale pødepindsprøve og OXA-48-positive for den rektale pødepindsprøve.
- 2 ud af 4 var dyrkningspositive for både rektale og perirektale pødepindsprøver, sekvensresultater fra isolater var begge OXA-48-positive, 1 ud af 4 var dyrkningsnegative for både rektale og perirektale pødepindsprøver, sekvensresultatet for den rektale sekvens forelå ikke, da isolatet ikke blev gemt; det perirektale isolat fortolkedes som carbapenem-følsomt, og per-protokol-sekventering var ikke påkrævet.
- Sekvensresultater fra MacConkey-bouillon dyrkning var dyrkningsnegative for både rektale og perirektale pødepindsprøver, men var OXA-48-positive for begge.

17.2 Klinisk ydeevne – Bakterielle isolater

Ydeevneegenskaber for Xpert Carba-R-analysen med bakterielle isolater blev bestemt i et forsøgsstudie udført på flere steder ved at sammenligne Xpert Carba-R-analysen med bidirektional referencesekventering af det amplificerede DNA-mål. Prøverne til studiet omfattede bakterielle isolater dyrket fra både blodagar og MacConkey-agar.

For at indgå i studiet skal isolaterne tidligere være blevet identificeret som *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter baumannii*. For at bestemme følsomhed skal isolaterne have været intermediært følsomme eller resistente over for meropenem, ertapenem og/eller imipenem i henhold til CLSI M100-S24²². Isolater af *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter baumannii* skal have været intermediært følsomme eller resistente over for imipenem eller meropenem. Disse organismer er intrinsisk resistente over for ertapenem. For at evaluere specificitet skal isolaterne have været følsomme eller resistente over for meropenem, ertapenem og imipenem i henhold til CLSI M100-S24²². *Pseudomonas aeruginosa*- og *Acinetobacter baumannii*-isolater skal have været følsomme over for både imipenem og meropenem. Isolater blev kun testet én gang i studiet.

I alt 489 bakterielle isolater (431 kliniske lagrede isolater og 58 friske isolater) blev indledningsvist medtaget i dette kliniske studie, hvoraf 485 var egnede til inklusion. De uegnede isolater omfattede fire isolater, som tidligere havde indgået i studiet.

Af de 485 egnede isolater indgik 467 isolater (410 kliniske lagrede isolater og 57 friske isolater) i det endelige datasæt, der blev anvendt til de analyser, der fremlægges i denne rapport; to isolater blev ekskluderet, fordi der ikke blev udført referencetestning; og seksten isolater blev ekskluderet, fordi de ikke var identificeret som *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii* eller *P. aeruginosa*.

Til testning med Xpert Carba-R-analysen blev velisolerede kolonier, der voksede på hver af agartyperne, fortyndet til en 0,5 McFarland standardækvivalent suspension ved anvendelse af metoden med direkte kolonisuspension i henhold til CLSI M07-A9.²³

Til referencesekventering blev dyrkningsisolaters DNA oprenset, kvantificeret og amplificeret ved anvendelse af primere, der er specifikke for alle 5 målgener, som var beregnet til at amplificere større regioner fra analysemaalene end de primere, der er inkluderet i Xpert Carba-R-analysen. Produktionen af amplifikationsprodukt af passende størrelse blev bekræftet på Agilent 2100 Bioanalyser (Agilent Technologies, Santa Clara, CA).

Hvis viste bånd på bioanalysatoren svarede til den forventede størrelse af ampliconet fra et eller flere af de fem målgener påvist af Xpert Carba-R-analysen, blev ampliconet for isolatet sendt til et uafhængigt laboratorium til bidirektionel referencesekventeringsanalyse, som blev valideret for påvisning af de fem mål i Xpert Carba-R-analysen. Hvis der ikke vistes bånd på bioanalysatoren for nogen af de fem målgener, blev isolatet ikke sendt til sekvensanalyse, og referencemetodens resultat blev betragtet som negativt for de fem målgener.

Der blev påvist flere mål af Xpert Carba-R-analyse i prøver fra ti isolater. Detaljerne vises i Tabel 7 sammen med resultatet af referencesekventeringen.

Tabel 7. Isolater med flere mål påvist

Isolat	Agartype ^a	Mål påvist med Xpert Carba-R-analyse	Mål påvist med referencesekventering
1	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
2	BA	VIM, KPC	VIM
3	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
4	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
5	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
6	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
7	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
8	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
9	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
10	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48

a. BA = blodagar; MC = MacConkey-agar

Ved testning med isolater fra blodagar udviste Xpert Carba-R-analysen en samlet sensitivitet og specificitet på henholdsvis 100,0 % (95 % CI: 99,0-100) og 98,1 % (95 % CI: 93,2-99,5) i forhold til referencesekventering udført fra blodagarisolaterne (Tabel 8). Det kombinerede resultat blev defineret som positivt for Xpert Carba-R-analysen, hvis et eller flere af målene var positive, og negativt for Xpert Carba-R-analysen, hvis alle målene var negative.

Tabel 8. Xpert Carba-R (blodagar) vs. referencesekventering (isolat vokset på blodagar) — Kombineret

Mål	N	TP	FP	TN	FN	Sensitivitet (95 % CI)	Specificitet (95 % CI)
Kombineret	467	364 ^a	2 ^a	101	0	100 % (99,0-100)	98,1 % (93,2-99,5)

a. Kombinerede resultater repræsenterer resultater efter isolat. Der observeredes flere målresultater for visse isolater.

Ved testning med isolater fra blodagar udviste Xpert Carba-R-analysen en sensitivitet og specificitet på > 99 % for hvert af de fem analysemaal, i forhold til referencesekventering udført fra blodagarisolaterne (Tabel 9).

For isolater med modstridende resultater mellem Xpert Carba-R-analysen og referencesequenteringen, udførtes diskrepantstest ved anvendelse af bidirektional sekventering på isolater fra MacConkey-agarplader. Resultater af diskrepantstest er omtalt i en fodnote til Tabel 9 og Tabel 11.

Tabel 9. Xpert Carba-R (blodagar) vs. referencesequentering (isolat vokset på blodagar) — Efter mål

Mål	N	TP	FP	TN	FN	Sensitivitet (95 % CI)	Specificitet (95 % CI)
IMP	467	40	1 ^a	426	0	100 % (91,2-100)	99,8 % (98,7-100)
VIM	467	82	1 ^b	384	0	100 % (95,5-100)	99,7 % (98,5-100)
NDM	467	78	0	389	0	100 % (95,3-100)	100 % (99,0-100)
KPC	467	84	1 ^c	382	0	100 % (95,6-100)	99,7 % (98,5-100)
OXA-48	467	89	0	378	0	100 % (95,9-100)	100 % (99,0-100)

- Resultatet af den bidirektionelle DNA-sekventering for dette falsk positive IMP-isolat udviste 92,95 % sekvenshomologi, hvilket var en anelse under 95 % skæringskriterierne. Diskrepantstest udførtes ikke.
- Resultater af diskrepantstest: 1 ud af 1 var VIM-positiv.
- Dette falsk positive isolat skyldes sandsynligvis KPC-krydskontaminering på prøveklargøringsniveauet. Diskrepantstestning frembragte ikke et sekvensmatch med KPC-målet. Diskrepantstestning frembragte et sekvensmatch for VIM-målet, derfor er dette isolat klassificeret som TP i den "Kombinerede" vurdering, der vises i Tabel 8 ovenfor.

Ved testning med isolater fra MacConkey-agar udviste Xpert Carba-R-analysen en samlet sensitivitet og specificitet på henholdsvis 100 % (95 % CI: 99,0-100) og 97,1 % (95 % CI: 91,8-99,0) i forhold til referencesequentering udført fra blodagarisolaterne (Tabel 10). Det kombinerede resultat blev defineret som positivt for Xpert Carba-R-analysen, hvis et eller flere af målene var positive, og negativt for Xpert Carba-R-analysen, hvis alle målene var negative.

Tabel 10. Xpert Carba-R (MacConkey-agar) vs. referencesequentering (isolat vokset på blodagar) — Kombineret

Mål	N	TP	FP	TN	FN	Sensitivitet (95 % CI)	Specificitet (95 % CI)
Kombineret	467	364 ^a	3	100	0	100 % (99,0-100)	97,1 % (91,8-99,0)

- Kombinerede resultater repræsenterer resultater efter isolat. Der observeredes flere målresultater for visse isolater.

Ved testning med isolater fra MacConkey-agar udviste Xpert Carba-R-analysen en sensitivitet og specificitet på >99 % for hvert af de fem analysemål, i forhold til referencesekventering udført fra blodagarisolaterne (Tabel 11).

Tabel 11. Xpert Carba-R (MacConkey-agar) vs. referencesekventering (isolat vokset på blodagar) — Efter mål

Mål	N	TP	FP	TN	FN	Sensitivitet (95 % CI)	Specificitet (95 % CI)
IMP	467	40	1 ^a	426	0	100 % (91,2-100)	99,8 % (98,7-100)
VIM	467	82	1 ^b	384	0	100 % (95,5-100)	99,7 % (98,5-100)
NDM	467	78	1 ^c	388	0	100 % (95,3-100)	99,7 % (98,6-100)
KPC	467	84	0	383	0	100 % (95,6-100)	100 % (99,0-100)
OXA-48	467	89	0	378	0	100 % (95,9-100)	100 % (99,0-100)

- Resultatet af den bidirektionelle DNA-sekventering for dette falsk positive IMP-isolat udviste 92,95 % sekvenshomologi, hvilket var en anelse under 95 % skæringskriterierne. Diskrepanstest udførtes ikke.
- Resultater af diskrepanstest: 1 ud af 1 var VIM-positiv.
- Det kliniske studiested rapporterede, at intern karakterisering af dette falsk positive isolat inden testning i studiet resulterede i et positivt NDM-genmål. Diskrepanstestning frembragte ikke et sekvensmatch for nogen af de 5 genmål.

Xpert Carba-R-analysens ydeevne efter specifik organismegruppe vises i Tabel 12 for både blodagar og MacConkey-agarmedium. Det samlede resultat blev defineret som positivt for Xpert Carba-R-analysen, hvis et eller flere af målene var positive, og negativt for Xpert Carba-R-analysen, hvis alle målene var negative.

Tabel 12. Xpert Carba-R vs. referencesekventering

Medium	Organismer	Mål	N	TP	FP	TN	FN	Sensitivitet (95 % CI)	Specificitet (95 % CI)
Blodagar	<i>Enterobacteriaceae</i>	IMP	343	4	0	339	0	100 % (51,0-100)	100 % (98,9-100)
		VIM	343	51	1	291	0	100 % (93,0-100)	99,7 % (98,1-99,9)
		NDM	343	73	0	270	0	100 % (95,0-100)	100 % (98,6-100)
		KPC	343	83	1	259	0	100 % (95,6-100)	99,6 % (97,9-99,9)
		OXA-48	343	89	0	254	0	100 % (95,9-100)	100 % (98,5-100)
		Samlet	343	291 ^a	1 ^a	51	0	100 % (98,7-100)	98,1 % (89,9-99,7)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP	80	16	1	63	0	100 % (80,6-100)	98,4 % (91,7-99,7)
		VIM	80	31	0	49	0	100 % (89,0-100)	100 % (92,7-100)
		NDM	80	0	0	80	0	Ikke relevant	100 % (95,4-100)
		KPC	80	1	0	79	0	100 % (20,7-100)	100 % (95,4-100)
		OXA-48	80	0	0	80	0	Ikke relevant	100 % (95,4-100)
		Samlet	80	48	1	31	0	100 % (92,6-100)	96,9 % (84,3-99,5)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP	44	20	0	24	0	100 % (83,9-100)	100 % (86,2-100)
		VIM	44	0	0	44	0	Ikke relevant	100 % (92,0-100)
		NDM	44	5	0	39	0	100 % (56,6-100)	100 % (91,0-100)
		KPC	44	0	0	44	0	Ikke relevant	100 % (92,0-100)
		OXA-48	44	0	0	44	0	Ikke relevant	100 % (92,0-100)
		Samlet	44	25	0	19	0	100 % (86,7-100)	100 % (83,2-100)

Tabel 12. Xpert Carba-R vs. referencesekventering (Fortsat)

Medium	Organismer	Mål	N	TP	FP	TN	FN	Sensitivitet (95 % CI)	Specificitet (95 % CI)
MacConkey -agar	<i>Enterobacteriaceae</i>	IMP	343	4	0	339	0	100 % (51,0-100)	100 % (98,9-100)
		VIM	343	51	1	291	0	100 % (93,0-100)	99,7 % (98,1-99,9)
		NDM	343	73	1	269	0	100 % (95,0-100)	99,6 % (97,9-99,9)
		KPC	343	83	0	260	0	100 % (95,6-100)	100 % (98,5-100)
		OXA-48	343	89	0	254	0	100 % (95,9-100)	100 % (98,5-100)
		Samlet	343	291 ^a	2	50	0	100 % (98,7-100)	96,2 % (87,0-98,9)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP	80	16	1	63	0	100 % (80,6-100)	98,4 % (91,7-99,7)
		VIM	80	31	0	49	0	100 % (89,0-100)	100 % (92,7-100)
		NDM	80	0	0	80	0	Ikke relevant	100 % (95,4-100)
		KPC	80	1	0	79	0	100 % (20,7-100)	100 % (95,4-100)
		OXA-48	80	0	0	80	0	Ikke relevant	100 % (95,4-100)
		Samlet	80	48	1	31	0	100 % (92,6-100)	96,9 % (84,3-99,5)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP	44	20	0	24	0	100 % (83,9-100)	100 % (86,2-100)
		VIM	44	0	0	44	0	Ikke relevant	100 % (92,0-100)
		NDM	44	5	0	39	0	100 % (56,6-100)	100 % (91,0-100)
		KPC	44	0	0	44	0	Ikke relevant	100 % (92,0-100)
		OXA-48	44	0	0	44	0	Ikke relevant	100 % (92,0-100)
		Samlet	44	25	0	19	0	100 % (86,7-100)	100 % (83,2-100)

a. Samlede resultater repræsenterer resultater efter isolat. Der observeredes flere målresultater for visse isolater.

Xpert Carba-R-analyseresultater efter fænotype vises i Tabel 13 og Tabel 14 nedenfor. Fænotypiske resultater var baseret på organismeidentifikations- og følsomhedsresultater for hvert af isolaterne. Det kombinerede resultat blev defineret som positivt for Xpert Carba-R-analysen, hvis et eller flere af de fem mål var positive, og negativt for Xpert Carba-R-analysen, hvis alle fem analysemaal var negative. En ikke-følsom fænotype betyder, at isolatet var intermediært følsomt eller resistent over for mindst et carbapenem. En følsom fænotype betyder, at isolatet var følsomt for imipenem, meropenem og ertapenem.

Tabel 13. Xpert Carba-R (blodagar) vs. fænotype — Kombineret

		Fænotypiske resultater		
Xpert Carba-R		Ikke-følsom	Følsom	Samlet
	Gen påvist	356	10	366
	Gen ikke påvist	95	6	101
	Samlet	451	16	467

Tabel 14. Xpert Carba-R (MacConkey-agar) vs. fænotype — Kombineret

		Fænotypiske resultater		
Xpert Carba-R		Ikke-følsom	Følsom	Samlet
	Gen påvist	357	10 ^a	367
	Gen ikke påvist	94 ^b	6	100
	Samlet	451	16	467

- De 10 isolater, der er fænotypisk carbapenem-følsomme, men positive med Xpert Carba-R-analysen kan indeholde mutationer, som inaktiverer eller nedregulerer ekspression af carbapenem-resistensgenet påvist af Xpert Carba-R-analysen.
- De 94 isolater, der er fænotypisk ikke-carbapenem-følsomme, men negative med Xpert Carba-R-analysen kan indeholde andre mekanismer for carbapenem-resistens, f.eks. AmpC beta-lactamaser eller udvidet spektrum beta-lactamaser i kombination med porin-mutationer eller potentielt andre carbapenem-resistensgener, som ikke påvises af Xpert Carba-R-analysen.

Blandt de 934 udførte tests (467 isolater x 2 agartyper) var udfaldet for én test først **INTET RESULTAT (NO RESULT)** (0,10 %, 95 % CI 0,00-0,58). Isolatet gav gyldige resultater ved gentagen analyse. Den samlede gyldig-rapporteringsrate for analysen var 100 % (934/934).

18 Analytisk ydeevne

18.1 Analytisk sensitivitet (detektionsgrænse) – Rektale og perirektale pødepindsprøver

Xpert Carba-R-analysens analytiske sensitivitet eller detektionsgrænse (LoD) blev vurderet ved anvendelse af carbapenemase-producerende organismer indpodet i poolet negativ human rektal podningsmatrix og poolet negativ human perirektal podningsmatrix. LoD blev bestemt for to carbapenemase-producerende bakterier for hver genanalyt, dvs. generne, der koder for KPC, NDM, VIM, OXA-48 og IMP. Bakterierne blev titreret efter pladeantal og påført rene pødepinde. Pødepindene blev placeret i poolet negativ rektal podningsmatrix eller poolet negativ perirektal podningsmatrix, og replikater på 20 blev evalueret ved mindst fem forskellige koncentrationer over fire dage. LoD for hver af de ti carbapenemase-producerende organismer blev estimeret ved probitanalyse. LoD er defineret som den laveste koncentration af målceller (CFU/podning), der reproducerbart kan skelnes fra negative prøver med 95 % konfidens. Studiet udførtes med to forskellige partier Xpert Carba-R-reagenser, og den påståede LoD er den højeste af de to bestemmelser. De estimerede LoD'er blev verificeret ved at klargøre og teste 10 replikater fra to uafhængige fortyndinger af hver bakterie ved hver estimeret LoD.

Den påståede LoD for hvert par carbapenemase-producerende organismer i rektale podnings- og perirektale podningsmatricer vises i Tabel 15 og Tabel 16.

Tabel 15. Estimeret og verificering af LoD for organismer, der indeholder carbapenemase-gener ved anvendelse af Xpert Carba-R-analysen i rektal podningsmatrix

Målgen og -organisme	LoD-estimeret (probit) CFU/podning		LoD-antagelse CFU/podning	Estimeret LoD i prøve-reagens (CFU/ml)	Verificering (positive/20)
	Parti 1	Parti 2			
IMP-1 <i>Acinetobacter baumannii</i>	174	141	174	35	20/20
IMP-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	303	306	306	61	20/20
VIM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	247	305	305	61	20/20
VIM-4 <i>Escherichia coli</i>	815	468	815	163	20/20
NDM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-2146	117	251	251	50	20/20
NDM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	74	57	74	15	19/20
KPC-3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 13438	373	292	373	75	20/20
KPC <i>Enterobacter cloacae</i>	779	537	779	156	20/20
OXA-48 <i>Enterobacter cloacae</i>	154	109	154	31	20/20
OXA-48 <i>Escherichia coli</i>	104	99	104	21	20/20

Tabel 16. Estimeret og verificering af LoD for organismer, der indeholder carbapenemase-gener ved anvendelse af Xpert Carba-R-analysen i perirektal podningsmatrix

Målgen og -organisme	LoD-estimeret (probit) CFU/podning		LoD-antagelse CFU/podning	Estimeret LoD i prøve-reagens CFU/ml	Verificering (positive/20)
	Parti 1	Parti 2			
IMP-1 <i>Acinetobacter baumannii</i>	90	118	118	24	19/20
IMP-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	269	635	635	127	20/20
VIM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	901	514	901	180	20/20
VIM-4 <i>Escherichia coli</i>	446	403	446	89	20/20
NDM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-2146	133	113	133	27	20/20
NDM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	56	54	56	11	20/20
KPC-3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 13438	358	292	358	72	20/20
KPC <i>Enterobacter cloacae</i>	1259	1303	1303	261	20/20
OXA-48 <i>Enterobacter cloacae</i>	223	166	223	45	20/20
OXA-48 <i>Escherichia coli</i>	126	137	137	27	20/20

18.2 Analytisk reaktivitet (inkludativitet)

18.2.1 Undersøgelse med rektale podnings- og perirektale podningsmatricer

Den analytiske reaktivitet for Xpert Carba-R-analysen med rektale podnings- og perirektale podningsmatricer blev evalueret ved at teste et panel på 72 prøver. Dette panel bestod af 11 *bla*_{KPC} (KPC), 11 *bla*_{VIM} (VIM), 8 *bla*_{OXA-48} (OXA-48), 5 *bla*_{NDM}/*bla*_{OXA-181} (NDM/OXA-181), 6 *bla*_{OXA-181} (OXA-181), 17 *bla*_{IMP} (IMP) og en *bla*_{KPC}/*bla*_{VIM} (KPC/VIM) velkarakteriserede bakteriestammer. De stammer, der blev testet i rektale podnings- og perirektale podningsmatricer, og deres testkoncentrationer vises i Tabel 17.

Ved testning i rektale podnings- og perirektale podningsmatricer blev organismene indpodet i poolen negativ rektal podningsmatrix eller poolen negativ human perirektal podningsmatrix. Alle bakteriestammer blev testet i triplikat for begge podningsmatricer. Der blev påvist målgener for Xpert Carba-R-analysen i 69 ud af 72 carbapenemase-producerende bakteriestammer, dog påvises IMP-4 kun ved anvendelse af en højere koncentration (Tabel 17). Der blev ikke påvist mål-DNA-sekvenser for Xpert Carba-R-analysen i tre bakteriestammer, som vist i Tabel 17. I en af de tre bakteriestammer blev IMP-13-genet ikke påvist af analysen, skønt *in silico*-analyse forudsagde, at det ville blive påvist. I to af de tre andre bakteriestammer forudsagde *in silico*-analyse ikke, at IMP-7- og IMP-14-genet ville blive påvist, og de blev ikke påvist af analysen. Se Punkt 15, Begrænsninger i indlægsedlen.

Tabel 17. Xpert Carba-R-analysens analytiske reaktivitet i rektale og perirektale podningsmatricer

Stamme-ID	Organisme	Resistensmarkør med variantinformation	Koncentration testet i rektale og perirektale podningsmatricer (CFU/ml)
NCTC 13438	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	153
31551	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-4	50
ATCC BAA-1705	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	130
PA-Col	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	KPC-2	250
KBM18	<i>Enterobacter aerogenes</i>	KPC-2	250
BM9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	330
PA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	100
CGNC	<i>Serratia marcescens</i>	KPC-2	300
CFVL	<i>Enterobacter cloacae</i>	KPC-2	160
COL	<i>Escherichia coli</i>	KPC-2	147
GR-04/KP-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2, VIM	80
164-3	<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC	70
NCTC 13437	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-10	500
NCTC 13439	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1	130
NCTC 13440	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1	70
758	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM	250
PA-87	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM	200
B92A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM	2000
Col1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-2	500
BM19	<i>Serratia marcescens</i>	VIM-2	250
KOW7	<i>Escherichia coli</i>	VIM-4	250

Tabel 17. Xpert Carba-R-analysens analytiske reaktivitet i rektale og perirektale podningsmatricer (Fortsat)

Stamme-ID	Organisme	Resistensmarkør med variantinformation	Koncentration testet i rektale og perirektale podningsmatricer (CFU/ml)
DIH	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-19	250
MSH2014-3	<i>Enterobacter cloacae</i>	VIM	500
NCTC 13443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1	80
ATCC BAA-2146	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1	80
34262	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	80
GEN	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-1	130
3047	<i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1	70
7892	<i>Proteus mirabilis</i>	NDM-1	30
CAN	<i>Salmonella spp.</i>	NDM-1	70
EGY	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-2	40
I5	<i>Escherichia coli</i>	NDM-4	30
405	<i>Escherichia coli</i>	NDM-5	30
CF-ABE	<i>Citrobacter freundii</i>	NDM	30
73999	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NDM	50
39365	<i>Providencia rettgeri</i>	NDM-1	70
NCTC 13442	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	40
OM11	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	60
501	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48	80
DUW	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	120
OM22	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48	80
BOU	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48	80
TUR	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48	120
11670	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48	100
166643	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181	20
42194	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181	20
MSH2014-64	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181	280
MSH2014-72	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181	100
74	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181	100
CDC0051	<i>Klebsiella ozaenae</i> ^a	OXA-181	250
B108A	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	10
C10192-DISCS	<i>Enterobacter aerogenes</i>	NDM, OXA-181	10
KP-OMA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	60
1300920	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	15
MSH2014-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	20
NCTC 13476	<i>Escherichia coli</i>	IMP-1	250

Tabel 17. Xpert Carba-R-analysens analytiske reaktivitet i rektale og perirektale podningsmatricer (Fortsat)

Stamme-ID	Organisme	Resistensmarkør med variantinformation	Koncentration testet i rektale og perirektale podningsmatricer (CFU/ml)
695	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	1720
2340	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP-1	250
IMPBMI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1	100
Yonsei_1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	1000
Yonsei_2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	500
6852	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1	100
MKAM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1	500
70450-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1	250
3994	<i>Pseudomonas spp.</i>	IMP-10	250
CDC0161	<i>Enterobacter aerogenes</i> ^a	IMP-4	5,00E+04
5344	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-2	60
3985	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-11	2000
4032	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-6	80
3424	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-7 ^{b,c}	1,00E+06
32443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-13 ^c	1,00E+06
92	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-14 ^{b,c}	1,00E+06

- Disse organismer blev ikke testet som bakterielle isolater.
- IMP-7- og IMP-14-gener (*Pseudomonas aeruginosa*) blev ikke påvist af analysen og forudsagdes ikke at blive påvist ved *in silico*-analyse (se Punkt 15, Begrænsninger).
- IMP-13-gen (*Klebsiella pneumoniae*): forudsagdes at ville blive påvist ved *in silico*-analyse, men IMP-13-genet blev ikke påvist af analysen (se Punkt 15, Begrænsninger).

18.2.2 Undersøgelse med bakterielle isolater

Den analytiske sensitivitet for Xpert Carba-R-analysen med bakterielle isolater blev også evalueret ved at teste et panel af 71 prøver bestående af 11 *bla*_{KPC} (KPC), 13 *bla*_{NDM} (NDM), 11 *bla*_{VIM} (VIM), 8 *bla*_{OXA-48} (OXA-48), 5 *bla*_{NDM/bla}_{OXA-181} (NDM/OXA-181), 5 *bla*_{OXA-181} (OXA-181), 17 *bla*_{IMP} (IMP) og én *bla*_{KPC/bla}_{VIM} (KPC/VIM) velkarakteriserede bakteriestammer. De stammer, der blev testet som bakterielle isolater vises i Tabel 18.

Ved testning af bakterielle isolater blev organismene testet i replikater på fire, som blev præpareret ved at fortynde 10 µl 0,5 McFarland-cellessuspension for hver bakteriestamme i 5 ml prøveregens. Testningen udførtes med anvendelse af både blodagar- og MacConkey-plader. Der blev påvist målgener for Xpert Carba-R-analysen i 68 ud af 71 bakteriestammer fra begge plader. Der blev ikke påvist mål-DNA-sekvenser for Xpert Carba-R-analysen i tre bakteriestammer, som vist i fodnoten til Tabel 18. I en af de tre bakteriestammer blev IMP-13-genet ikke påvist af analysen, skønt *in silico*-analyse forudsagde, at det ville blive påvist. I to af de tre bakteriestammer var IMP-7- og IMP-14-genet, som ikke blev påvist af analysen, heller ikke blevet forudsagt at blive påvist ved *in silico*-analyse. Se afsnittet Begrænsninger i indlægssedlen.

Tabel 18. Analytisk reaktivitet for Xpert Carba-R-analysen – Bakterielle isolater

Stamme-ID	Organisme	Resistensmarkør med variantinformation
NCTC 13438	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3
31551	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-4
ATCC BAA-1705	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2
PA-Col	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	KPC-2
KBM18	<i>Enterobacter aerogenes</i>	KPC-2
BM9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3
PA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2
CGNC	<i>Serratia marcescens</i>	KPC-2
CFVL	<i>Enterobacter cloacae</i>	KPC-2
COL	<i>Escherichia coli</i>	KPC-2
GR-04/KP-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2, VIM
164-3	<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC
NCTC 13437	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-10
NCTC 13439	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1
NCTC 13440	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1
758	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM
PA-87	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM
B92A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM
Col1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-2
BM19	<i>Serratia marcescens</i>	VIM-2
KOW7	<i>Escherichia coli</i>	VIM-4
DIH	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-19
MSH2014-3	<i>Enterobacter cloacae</i>	VIM
NCTC 13443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1
ATCC BAA-2146	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1
34262	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM
GEN	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-1
3047	<i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1
7892	<i>Proteus mirabilis</i>	NDM-1
CAN	<i>Salmonella spp.</i>	NDM-1
EGY	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-2
I5	<i>Escherichia coli</i>	NDM-4
405	<i>Escherichia coli</i>	NDM-5
CF-ABE	<i>Citrobacter freundii</i>	NDM
73999	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NDM
39365	<i>Providencia rettgeri</i>	NDM-1

Tabel 18. Analytisk reaktivitet for Xpert Carba-R-analysen – Bakterielle isolater (Fortsat)

Stamme-ID	Organisme	Resistensmarkør med variantinformation
NCTC 13442	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48
OM11	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48
501	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48
DUW	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48
OM22	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48
BOU	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48
TUR	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48
11670	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48
MSH2014-64	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181
MSH2014-72	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181
B108A	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181
C10192-DISCS	<i>Enterobacter aerogenes</i>	NDM, OXA-181
KP-OMA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1, OXA-181
166643	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181
42194	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181
1300920	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181
MSH2014-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181
74	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181
NCTC 13476	<i>Escherichia coli</i>	IMP-1
695	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1
2340	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP-1
IMPBMI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1
6852	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1
Yonsei_1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1
Yonsei_2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1
70450-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1
3994	<i>Pseudomonas spp.</i>	IMP-10
MKAM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1
5344	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-2
G029	<i>Salmonella spp</i>	IMP-4
3985	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-11
4032	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-6
3424	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-7 ^{a,b}
32443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-13 ^a
92	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-14 ^{a,b}

a. Ikke påvist af Xpert Carba-R (se Punkt 15, Begrænsninger).

b. IMP-7- og IMP-14-gener blev ikke påvist af analysen og forudsagdes ikke at blive påvist ved *in silico*-analyse (se Punkt 15, Begrænsninger).

De påviste varianter, og forudsigelser for påvisning af andre undertyper af hvert resistensgen baseret på *in silico*-analyse vises i Tabel 19 (repræsenterer resultater fra både undersøgelsen med rektal podningsmatrix og bakterielle isolater).

Tabel 19. Resumé af varianter påvist ved våd testning eller forudsagt at blive påvist baseret på *in silico*-analyse

Markør (eller traditionel undergruppe)	Våd testning			Ikke testet, men forudsagt at blive påvist baseret på <i>in silico</i> -analyse
	Antal prøver	Påvist(e) type(r)	Ikke-påvist(e) type(r)	
KPC	12	KPC-2,3,4	--	KPC-5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
NDM	18	NDM-1,2,4,5	--	NDM-3, 6, 7, 8, 9
VIM	12	VIM-1,2,4,10,19	--	VIM-5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38
OXA-48	18	OXA-48, 181 (OXA-48-variant)	--	OXA-162, 163, 204, 232, 244, 245, 247
IMP	17	IMP-1 (9 stammer), IMP-2, 4, 6, 10, 11	IMP-7 ^a , 13 ^b , 14 ^a	IMP-3, 8, 9, 13 ^b , 19, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 37, 40, 42

- a. IMP-7- og IMP-14-gener (*Pseudomonas aeruginosa*) blev ikke påvist af analysen og forudsagdes ikke at blive påvist ved *in silico*-analyse (se Punkt 15, Begrænsninger).
- b. IMP-13-gen (*Klebsiella pneumoniae*) blev testet: IMP-13-genet forudsagdes at ville blive påvist ved *in silico*-analyse, men det blev ikke påvist af analysen (se Punkt 15, Begrænsninger).

18.3 Analytisk specificitet (krydsreaktivitet)

Den analytiske specificitet for Xpert Carba-R-analyse blev evalueret for bakterielle isolater, organismer indpodet i rektal podningsmatrix og organismer indpodet i perirektal podningsmatrix. For alle tre prøvetyper blev et panel af 62 velkarakteriserede bakteriestammer af carbapenem-følsomme bakterier eller bakterier med ikke-carbapenem-følsomhed på grund af andre gener eller mekanismer end Xpert Carba-R-målgener (Tabel 20 og Tabel 21) og 24 kommensale bakteriestammer og andre enteriske mikroorganismer også evalueret i undersøgelsen (Tabel 22). Humane celler blev også testet i rektale og perirektale podningsmatrixer (Tabel 23). Resistensmekanismer blev bestemt ved individuelle PCR-analyser, DNA-sekvensanalyse eller checkpoint-analyse version CT102.

For rektale podningsmatrix- og perirektale podningsmatrixprøver blev 62 stammer testet ved koncentrationer $> 1 \times 10^6$ CFU/ml med undtagelse af *Peptostreptococcus anaerobius*, der blev testet ved 5×10^5 CFU/ml. Virusser blev testet ved $> 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml eller højere end $2,5 \times 10^7$ RNA kopier/ml. En blærecellelinje (humant genomisk DNA) blev testet ved 1×10^5 celler/ml. Organismer blev fortyndet i poollet negativ rektal podningsmatrix eller poollet negativ perirektal podningsmatrix og testet i tripliket. Ingen af de testede 94 potentielt krydsreaktive organismer og nukleinsyrer blev påvist med Xpert Carba-R-analysen.

For bakterielle isolater blev organismerne dyrket aerobisk på blodagar- og MacConkey-agarplader. To celleduspensioner svarende til en 0,5 McFarland-celleduspension blev klargjort fra isolerede kolonier på hver type agarplade. Hver organisme blev testet i alt fire gange (to replikater fra hver af to 0,5 McFarland-celleduspensioner pr. organisme) fra hver plade.

Xpert Carba-R-analysen krydsreagerede ikke med nogen af de testede organismer (Tabel 20, Tabel 21, Tabel 22 og Tabel 23). Analysens analytiske specificitet var 100 %.

Tabel 20. Antal carbapenem-følsomme og ikke-følsomme organismer for hvert antibiotikum

	Ertapenem	Imipenem	Meropenem
Følsom	19	30	24
Intermediært følsom	0	8	4
Resistent	43	24	34

Tabel 21. Krydsreaktivitetspanel

Organisme	Stamme-ID	Bekræftede resistensmekanismer	Carbapenem-følsomhed (S/I/R) ^a		
			ETP ^a	IMP ^a	MEM ^a
<i>Escherichia coli</i>	NCTC 13441	CTX-M (-1, -type 15-lign.); TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13465	CTX-M (25)	S	S	S
<i>Enterobacter aerogenes</i>	810	OmpC/OmpF-defekt; TEM	R	R	R
<i>Citrobacter freundii</i>	1698	TEM (WT+164S)	S	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	5557	AmpC (ACT/MIR)	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	kpn5	CTX-M-2	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	kpn12	TEM; SHV; CTX-M	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	eco1	TEM; CTX-M-2	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	eco2	CTX-M (2); TEM; OXA-2	R	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	cor1	CTX-M (2); TEM	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	hpp21	CTX-M (2); TEM	S	S	S
<i>Morganella morganii</i>	fer29	CTX-M (2); TEM	S	R	S
<i>Proteus mirabilis</i>	gut25	CTX-M (2); TEM	S	R	S
<i>Salmonella spp.</i>	3209	CTX-M (2); TEM	S	S	S
<i>Shigella flexnerii</i>	3331	CTX-M (2); TEM	S	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	PA_3	AmpC; CTX-M-15; TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32189	SHV	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32443	CTX-M (1, -type 15-lign.); SHV	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32598	CTX-M (-1, -type 15-lign.); SHV; TEM	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33560	CTX-M (15); SHV-11; TEM-1	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33603	SHV-2	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33617	SHV-27	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33643	SHV (-5, -55); TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34430	SHV; TEM; CTX-M-15	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34680	TEM; CTX-M-2	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34732	CTX-M (15); SHV; TEM	R	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	PA_174	GX-/Culture+; SHV; TEM	S	S	S
<i>Enterobacter aerogenes</i>	STU 645	SHV (WT+238S+240K)	R	S	R

Tabel 21. Krydsreaktivitetspanel (Fortsat)

Organisme	Stamme-ID	Bekræftede resistensmekanismer	Carbapenem-følsomhed (S/I/R) ^a		
			ETP ^a	IMP ^a	MEM ^a
<i>Enterobacter aerogenes</i>	STU 669	SHV (WT+238S+240K)	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	C3015	AmpC (CMY II); TEM	R	R	R
<i>Enterobacter aerogenes</i>	RI_100	AmpC (DHA); SHV	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B4A	SHV (WT + 238S +240K)	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B13A	SHV (WT + 238S +240K)	R	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	RI_474	AmpC (ACT/MIR)	R	I	I
<i>Enterobacter amnigenus</i>	B71	AmpC (ACT/MIR)	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DD82A	SHV (WT + 238S + 240K)	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B100	CTX-M (-1, type-15-lign.); SHV (WT+238S); TEM	R	S	R
<i>Enterobacter cloacae</i>	135B	TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B157	SHV; TEM	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	T2914280	CTX-M (-1, -15); TEM	R	S	R
<i>Providencia stuartii</i>	DD188	TEM (104K + 164S)	R	I	I
<i>Enterobacter cloacae</i>	DD189	AmpC (ACT/MIR)	R	S	S
<i>Escherichia coli</i>	B198B	CTX-M (-1, type -15-lign.); TEM	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	T3019989-1	CTX-M (-1, type-15-lign.); SHV	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	T3019989-2	CTX-M (-1, type-15-lign.); SHV	R	S	R
<i>Enterobacter cloacae</i>	ENC-THAI14	VEB-1, TEM	S	S	S
<i>Escherichia coli</i>	CB154006	CTX-M (9); TEM	R	I	I
<i>Enterobacter cloacae</i>	S35766	AmpC (ACT/MIR)	S	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	X1856910	AmpC (ACT/MIR); TEM	R	I	I
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	W3758164	CTX-M (-1, -15-lign.); SHV; TEM	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	X2135758	CTX-M (-1, -15-lign.); SHV	R	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	W3809535	CTX-M (-1, -15-lign.); SHV	R	R	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CDC0064	SPM	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0099	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0121	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0122	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0123	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0124	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0130	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0131	SME	R	R	R
<i>Enterobacter cloacae</i> -gruppe	CDC0132	IMI	R	R	R
<i>Enterobacter cloacae</i> -kompleks	CDC0164	IMI	R	R	R

a. S/I/R = Følsom (Susceptible)/Intermediært følsom (Intermediate)/Resistent (Resistant), ETP = Ertapenem, IMP = Imipenem, MEM = Meropenem

Tabel 22. Krydsreaktivitetspanel (kommensale og andre enteriske mikroorganismer)

Stamme-ID	Organisme	Testet koncentration (CFU/ml medmindre andet angives)
ATCC 25922	<i>Escherichia coli</i>	2,67E+06
ATCC 29212	<i>Enterococcus faecalis</i>	3,15E+06
ATCC 700603	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,20E+06
ATCC 35218	<i>Escherichia coli</i>	2,47E+06
ATCC 25923	<i>Staphylococcus aureus</i>	4,53E+06
ATCC 27853	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,17E+06
ATCC 9689	<i>Clostridium difficile</i> ^a	1,80E+07
ATCC 700621	<i>Enterobacter cloacae</i>	8,95E+06
ATCC 9756	<i>Enterococcus faecium</i>	6,54E+06
ATCC 13182	<i>Klebsiella oxytoca</i>	4,76E+06
ATCC BAA-747	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2,27E+06
ATCC 33128	<i>Citrobacter freundii</i>	2,01E+06
ATCC 49948	<i>Morganella morganii</i>	8,19E+06
ATCC 51331	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3,15E+06
ATCC 27028	<i>Citrobacter koseri</i>	5,05E+06
ATCC 49809	<i>Providencia stuartii</i>	3,01E+06
ATCC 49037	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ^a	5,00E+05
CCUG 29780 / ATCC 12401	<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,21E+06
ATCC 15703	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ^a	1,10E+08
ATCC 51697	<i>Enterobacter aerogenes</i>	3,19E+06
ATCC 43071	<i>Proteus mirabilis</i>	1,78E+06
CCUG 34787	<i>Acinetobacter spp.</i>	2,40E+06
CCUG 418	<i>Citrobacter freundii</i>	2,95E+06
CCUG 33629	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	4,48E+06
CCUG 17874	<i>Helicobacter pylori</i>	1,61E+06
CCUG 33548	<i>Listeria monocytogenes</i>	4,77E+06
CCUG 6325	<i>Providencia alcalifaciens</i>	4,91E+06
CCUG 43594 / ATCC 33560	<i>Campylobacter jejuni</i> ^a	3,27E+06
MRVP/ZeptoMetrix	Adenovirus B Type 7A/NY ^a	1,40E+05 TCID ₅₀ /ml
MRVP/ZeptoMetrix	Enterovirus Type 71/NY ^a	4,40E+05 TCID ₅₀ /ml
Klinisk prøve – Cepheid	Norovirus GI ^a	2,5 x 10 ⁷ kopier/ml

a. Disse organismer blev testet i rektal podningsmatrix og perirektal podningsmatrix.

Tabel 23. Cellelinje der repræsenterer humant genomisk DNA

Organismenavn	Kilde
Blærecellekarcinom (hgDNA)	ATCC HTB-4

18.4 Interferens konkurrence

Der udførtes en undersøgelse af interferens konkurrence for at teste, om en høj titer af en eller flere carbapenemase-producerende organismer ville interferere i påvisning af endnu en carbapenemase-producerende målorganisme, der var til stede ved en lav titer. Prøver med høj titer formuleredes ved koncentrationer på 5×10^6 CFU/podning og prøver med lav titer formuleredes ved cirka 2x LoD for den respektive stamme i enten rektal podningsmatrix eller perirektal podningsmatrix. Der anvendtes én carbapenemase-producerende bakteriestamme for hver genanalyt, dvs. de gener, der koder for KPC, NDM, VIM, OXA-48 og IMP, i undersøgelsen. Hver type carbapenemase-producerende bakteriestammer blev testet ved lave titere i kombination med en høj titer af hver af de andre en eller to typer carbapenemase-producerende bakteriestamme (Tabel 24). Prøverne blev testet i replikater af otte.

Der observeredes en hæmmende effekt for tre af de fem mål (IMP, VIM og OXA-48), når en lav koncentration af hvert mål var til stede i kombination med en høj koncentration af et eller to andre mål for prøver testet i rektal podningsmatrix. De tre mål (IMP, VIM og OXA-48) blev testet ved en højere koncentration (4x LoD) i kombination med en høj koncentration af et eller to andre mål for prøver i rektal podningsmatrix. Der observeredes ingen hæmmende effekt for de tre mål (IMP, VIM og OXA-48) ved 4x LoD ved tilstedeværelse af klinisk relevante koinfektioner for Xpert Carba-R-analysen.

Der observeredes en hæmmende effekt for to af de fem mål (NDM og IMP), når en lav koncentration af hvert mål var til stede i kombination med en høj koncentration af et eller to andre mål for prøver testet i perirektal podningsmatrix. De to mål (NDM og IMP) blev testet ved en højere koncentration (4x LoD) i kombination med en høj koncentration af et eller to andre mål for prøver i perirektal podningsmatrix. Der observeredes ingen hæmmende effekt for de to mål (NDM og IMP) ved 4x LoD ved tilstedeværelse af klinisk relevante co-infektioner for Xpert Carba-R-analysen.

Den konkurrerende hæmmende effekt på Carba-R-målene (NDM, IMP, VIM og OXA-48) omtales i Punkt 15, Begrænsninger i indlægsedlen.

Tabel 24. Kombinationer af carbapenemase-producerende bakterier testet med Xpert Carba-R-analysen

Kombination
Høj KPC/høj NDM/lav VIM
Høj KPC/høj NDM/lav OXA
Høj KPC/høj NDM/lav IMP
Høj VIM/høj OXA/lav KPC
Høj VIM/høj OXA/lav NDM
Høj VIM/høj OXA/lav IMP
Høj IMP/lav KPC
Høj IMP/lav NDM
Høj IMP/lav VIM
Høj IMP/lav OXA
Høj OXA/lav VIM
Høj VIM/lav OXA
Høj KPC/lav NDM
Negativ

18.5 Muligt interfererende stoffer

Ydeevnen af Xpert Carba-R-analysen blev evalueret med 24 potentielt interfererende stoffer, som kan være til stede i rektale og perirektale podningsprøver. Opløsninger med potentielt interfererende stoffer (IS) blev klargjort og testet ved de koncentrationer, der er specificeret i Tabel 25. Der blev inkluderet positive og negative prøver i denne undersøgelse. Positive prøver bestod af en blanding af fem carbapenemase-producerende organismer indeholdende KPC-, NDM-, VIM-, IMP-1- og OXA-48- gensekvenser indpodet i poolen negativ rektal podningsmatrix eller poolen negativ perirektal podningsmatrix ved cirka 3x LoD. Der blev testet otte positive replikatprøver pr. stof. Negative prøver bestod af poolen negativ rektal podningsmatrix eller poolen negativ perirektal podningsmatrix, der ikke var indpodet med carbapenemase-producerende organismer. Der blev testet otte negative replikatprøver pr. stof for at bestemme virkningen på ydeevnen af prøvebehandlingskontrollen (SPC). Kontroller bestod af positive og negative prøver uden tilsatte interfererende stoffer. Virkningen af hvert potentielt interfererende stof på positive og negative replikater blev evalueret ved at sammenligne mål-cyklustærskel- (Ct-) værdier genereret ved tilstedeværelse af stoffet med Ct-værdier fra kontroller, der mangler stoffet.

De positive og negative replikatprøver for 22 potentielt interfererende stoffer blev korrekt identificeret ved anvendelse af Xpert Carba-R-analysen. Der kan ses interferens med Xpert Carba-R-analysen med bariumsulfat ved > 0,1 % w/v og Pepto-Bismol ved > 0,01 % w/v i tests med rektale podningsmatrixprøver. Se Punkt 15, Begrænsninger i indlægssedlen. Rektale podningsmatrixprøver, positive for en blanding af fem carbapenemase-producerende organismer indeholdende KPC-, NDM-, VIM-, IMP-1- og OXA-48-gensekvenser, der blev testet med fækalt fedt ved 0,25 % w/v, gav ingen falsk negative resultater, dog blev der observeret forsinkede cyklustærskelværdier for VIM-målet. Den potentielle interferens fra tilstedeværelse af 0,25 % w/v fækalt fedt vises i afsnittet Begrænsninger i indlægssedlen. Der kan ses interferens med Xpert Carba-R-analysen med bariumsulfat ved > 0,1 % w/v og Pepto-Bismol ved > 0,025 % w/v i tests med perirektale podningsmatrixprøver. Se Punkt 15, Begrænsninger.

Tabel 25. Muligt interfererende stoffer, der blev testet

Stof/klasse	Aktivt indholdsstof	Testet koncentration
Ikke-steroid antiinflammatorisk lægemiddel	Naproxen	0,25 % (w/v)
Billeddiagnostisk stof	Bariumsulfat	0,25 % og 0,1 % w/v
Antibiotikum (oralt)	Cephalexin	0,25 % (w/v)
Antibiotikum (oralt)	Ciprofloxacin	0,25 % (w/v)
Kondom med spermicid smøremiddel	Nonoxynol-9	1 kondom ^a
Cremer/salve/suppositorier	Hydrokortison	0,25 % (w/v)
Laksantia	Sennosider	0,25 % (w/v)
Lipider	Stearinsyre/palmitinsyre/kolesterol (fækalt fedt)	0,25 % (w/v)
Medicin mod diarré	Loperamidhydrochlorid/ bismuthsubsalicylat (Imodium)	0,25 % (w/v)
Medicin mod diarré	Loperamidhydrochlorid/ bismuthsubsalicylat (Kaopectate)	0,25 % (w/v)
Topisk creme	K-Y Jelly	0,25 % (w/v)
Antacider	Calciumcarbonat/aluminumhydroxid/ magnesiumhydroxid/simethicone (Milk of Magnesia)	0,25 % (w/v)
Lavementer	Mineralolie	0,25 % (w/v)
Antibiotikum (topisk)	Polymixin B/Neomycin/ Bacitracin (Neosporin)	0,25 % (w/v)
Svampemiddel/ kløestillende middel, vaginalt	Nystatin	0,25 % (w/v)
Syreneutraliserende middel	Famotidin (Pepcid)	0,25 % (w/v)
Medicin mod diarré	Loperamidehydrochlorid/ bismuthsubsalicylat (Pepto-Bismol)	0,25%, 0,1 %, 0,05 %, 0,025 %, 0,01 % w/v
Topisk creme	Vaseline	0,25 % (w/v)

Tabel 25. Muligt interfererende stoffer, der blev testet (Fortsat)

Stof/klasse	Aktivt indholdsstof	Testet koncentration
Hæmoridecremer/salver	Phenylephrin (Preparation H)	0,25 % (w/v)
Syrereducerende middel, syreneutraliserende middel	Omeprazol (Prilosec)	0,25 % (w/v)
Lavementer	Saltvandslavement	0,25 % (w/v)
Syreneutraliserende middel	Cimetidin (Tagamet)	0,25 % (w/v)
Svampemiddel/kløestillende middel, vaginalt	Benzocain, resorcinol (Vagisil)	0,25 % (w/v)
Fugtighedsservietter	Benzalkoniumchlorid, ethanol (Wet Ones)	1 stk. ^b

a. Et kondom tilsat til 40 ml podningsmatrix.

b. Et stk. (13 cm x 19 cm (5 tommer x 7-1/2 tomme)) tilsat til 40 ml podningsmatrix.

18.6 Undersøgelse af overføringskontaminering

Der blev gennemført en undersøgelse for at påvise, at selvstændige GeneXpert-kassetter til engangsbrug forhindrer overføringskontaminering i negative prøver, der køres efter meget høje positive prøver. Undersøgelsen bestod af en negativ prøve, der blev behandlet i det samme GeneXpert-modul umiddelbart efter en meget høj positiv prøve. Den høje positive prøve består af inaktiverede *E. coli* -celler indeholdende et plasmid med en indsats bestående af et syntetisk oligonukleotid af amplikonsekvenserne fra de fem Xpert Carba-R målanalytgener (KPC-, NDM-, VIM-, IMP- og OXA-48-mål). Positive celler blev fortyndet i poolen negativ rektal podningsmatrix og perirektal podningsmatrix til en koncentration på 1×10^6 CFU/ml. Testplanen blev gentaget 25 gange på to GeneXpert-moduler for i alt 102 tests (25 høje positive prøver pr. modul og 26 negative prøver pr. modul) for den rektale podningsmatrix og den perirektale podningsmatrix. Alle 50 positive prøver rapporterede korrekt alle Xpert Carba-R -mål som **PÅVIST (DETECTED)**, og alle 52 negative prøver rapporterede alle Xpert Carba-R-mål som **IKKE PÅVIST (NOT DETECTED)** for hver testet matrixtype.

19 Reproducerbarhed

19.1 Undersøgelse af rektal og perirektal podningsmatrix

Reproducerbarhed for Xpert Carba-R-analysen blev evalueret ved anvendelse af to paneler med 11 prøver, det ene klargjort i poolen negativ rektal podningsmatrix og det andet klargjort i poolen negativ perirektal podningsmatrix. To operatører på hvert af de tre undersøgelsessteder testede et panel med 11 prøver i replikater af fire pr. dag over seks testdage (11 prøver x 2 replikater x 2 gange/dag x 6 dage x 2 operatører x 3 steder). Tre partier Xpert Carba-R-analysekassetter blev anvendt på hvert af de 3 undersøgelsessteder. Xpert Carba-R-analysen blev udført i overensstemmelse med proceduren for Xpert Carba-R-analysen. Resultaterne er sammenfattet i Tabel 26.

Tabel 26. Resumé af reproducerbarhedsresultater - Overensstemmelse i %, rektale og perirektale podningsmatrixer

Prøve	Matrix ^a	Sted 1			Sted 2			Sted 3			Samlet overensstemmelse i % efter prøve
		Op. 1	Op. 2	Sted	Op. 1	Op. 2	Sted	Op. 1	Op. 2	Sted	
Neg	R	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)
IMP mod. pos.	R	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)
IMP lav pos.	R	91,7 % (22/24)	87,5 % (21/24)	89,5 % (43/48)	83,3 % (20/24)	87,5 % (21/24)	85,4 % (41/48)	87,5 % (21/24)	79,2 % (19/24)	83,3 % (40/48)	86,1 % (124/144)
VIM mod. pos.	R	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)
VIM lav pos.	R	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)

Tabel 26. Resumé af reproducerbarhedsresultater - Overensstemmelse i %, rektale og perirektale podningsmatricer (Fortsat)

Prøve	Matrix ^a	Sted 1			Sted 2			Sted 3			Samlet overensstemmelse i % efter prøve
		Op. 1	Op. 2	Sted	Op. 1	Op. 2	Sted	Op. 1	Op. 2	Sted	
NDM mod. pos.	R	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)
NDM lav pos.	R	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	93,8 % (45/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	95,1 % (137/144)
KPC mod. pos.	R	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)
KPC lav pos.	R	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	96,5 % (139/144)
OXA-48 mod. pos.	R	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)
OXA-48 lav pos.	R	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	97,2 % (140/144)
Neg	PR	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)
IMP mod. pos.	PR	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)
IMP lav pos.	PR	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	93,8 % (45/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	96,5 % (139/144)
VIM mod. pos.	PR	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)
VIM lav pos.	PR	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	95,8 % (23/24)	83,3 % (20/24)	89,6 % (43/48)	92,4 % (133/144)
NDM mod. pos.	PR	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)
NDM lav pos.	PR	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	87,5 % (21/24)	100 % (24/24)	93,8 % (45/48)	97,9 % (141/144)
KPC mod. pos.	PR	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)
KPC lav pos.	PR	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	93,8 % (45/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	93,8 % (135/144)
OXA-48 mod. pos.	PR	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)
OXA-48 lav pos.	PR	87,5 % (21/24)	87,5 % (21/24)	87,5 % (42/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	93,8 % (135/144)

a. R=rektal, PR=perirektal

Reproducerbarheden af Xpert Carba-R-analysen blev også evalueret med hensyn til fluorescenssignalet udtrykt i Ct-værdier for hvert påvist mål. Gennemsnittet, standardafvigelsen (SD) og variationskoefficienten (CV) mellem steder, mellem partier, mellem dage, mellem operatører og inden for analyse for hvert panelmedlem er vist i Tabel 27.

Tabel 27. Resumé af reproducerbarhedsdata, rektale og perirektale podningsmatricer

Prøve	Matrix ^a	Analysekanal (analyt)	N ^b	Gennemsnitlig Ct	Mellem sted		Mellem parti		Mellem dag		Mellem operatør		Inden for analysen		Samlet	
					SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Neg	R	SPC	144	32,9	0,2	0,5	0,2	0,7	0,0	0,1	0,0	0	0,6	1,8	0,7	2,0
IMP mod. pos.	R	IMP	144	34,5	0,0	0,0	0,2	0,5	0	0,0	0,1	0,2	0,7	2,0	0,7	2,1
IMP lav pos.	R	IMP	140	36,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,0	0	1,2	3,3	1,2	3,4
VIM mod. pos.	R	VIM	144	31,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,6	0,6	1,9
VIM lav pos.	R	VIM	144	33,8	0,0	0,0	0,6	1,8	0,3	0,9	0,3	1,0	1,4	4,0	1,6	4,6
NDM mod. pos.	R	NDM	144	33,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,6	1,7	0,6	1,7
NDM lav pos.	R	NDM	143	36,2	0,2	0,7	0,0	0,0	0,3	0,7	0,0	0,0	0,8	2,3	0,9	2,5
KPC mod. pos.	R	KPC	144	34,2	0,0	0,0	0,3	0,8	0,2	0,6	0,0	0,0	0,4	1,2	0,6	1,6
KPC lav pos.	R	KPC	141	35,8	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	0,3	0,9	0,7	1,9	0,9	2,6
OXA-48 mod. pos.	R	OXA-48	144	34,3	0,0	0,0	0,2	0,5	0,2	0,5	0,1	0,3	0,5	1,6	0,6	1,7
OXA-48 lav pos.	R	OXA-48	143	36,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,8	2,3	0,9	2,4
Neg	PR	SPC	144	32,7	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,2	0,5	0,4	1,2	0,5	1,4
IMP mod. pos.	PR	IMP	144	33,7	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,5	0,5	1,6
IMP lav pos.	PR	IMP	142	36,0	0,2	0,5	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,5	0,8	2,1	0,8	2,3
VIM mod. pos.	PR	VIM	144	31,2	0,1	0,2	0,1	0,3	0,0	0,1	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,5
VIM lav pos.	PR	VIM	142	35,0	0,0	0,0	0,6	1,6	0,0	0,0	0,6	1,7	1,4	4,1	1,6	4,7
NDM mod. pos.	PR	NDM	144	33,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,2	0,5	0,4	1,2	0,5	1,4
NDM lav pos.	PR	NDM	143	35,7	0,2	0,5	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,9	2,4	0,9	2,5
KPC mod. pos.	PR	KPC	144	34,6	0,0	0,0	0,3	1,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,6	1,7
KPC lav pos.	PR	KPC	143	36,4	0,0	0,0	0,5	1,3	0,1	0,4	0,0	0,0	0,7	2,0	0,9	2,4

Tabel 27. Resumé af reproducerbarhedsdata, rektale og perirektale podningsmatricer (Fortsat)

Prøve	Matrix ^a	Analysekanal (analyt)	N ^b	Gennemsnitlig Ct	Mellem sted		Mellem parti		Mellem dag		Mellem operatør		Inden for analysen		Samlet	
					SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
OXA-48 mod. pos.	PR	OXA-48	144	34,4	0,1	0,2	0,2	0,6	0,0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,5	0,6	1,7
OXA-48 lav pos.	PR	OXA-48	144	36,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,2	0,0	0,0	1,0	2,7	1,1	2,9

a. R=rektal, PR=perirektal

b. Resultater med Ct-værdier, der ikke er nul ud af 144.

19.2 Undersøgelse med bakterielle isolater

Reproducerbarhed for Xpert Carba-R-analysen blev evalueret ved anvendelse af et panel med 13 bakterielle prøver, der omfattede: to forskellige organismer pr. hvert af de fem resistensgenmål påvist af Xpert Carba-R-analysen; to lagrede prøver, der indeholdt to genmål; og en lagret prøve, der var negativ for alle fem genmål. To operatører på hvert af de tre undersøgelsessteder testede et panel med 13 prøver i replikater af fire pr. dag. Hver prøve blev brugt til at lave to 0,5 McFarland-ækvivalente suspensioner, hvoraf to replikater blev testet over seks testdage (13 prøver x 2 replikater x 2 gange/dag x 6 dage x 2 operatører x 3 steder). Tre partier Xpert Carba-R-analysekassetter blev anvendt på hvert af de 3 undersøgelsessteder. Xpert Carba-R-analysen blev udført i overensstemmelse med proceduren for Xpert Carba-R-analysen. Ved afslutning af testningen blev 25 tests, der var kørt på ét instrumentmodul, ekskluderet, så i alt 1847 prøver var inkluderet i analyserne. Resultaterne er sammenfattet i Tabel 28.

Tabel 28. Sammenfatning af reproducerbarhedsresultater - overensstemmelse i %, bakterielle isolater

Resistensgen (prøvenr.)	Sted 1			Sted 2			Sted 3			Samlet overensstemmelse i % efter prøve
	Op. 1	Op. 2	Sted	Op. 1	Op. 2	Sted	Op. 1	Op. 2	Sted	
KPC (1)	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)
KPC (2)	100 % (23/23)	100 % (22/22)	100 % (45/45)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	99,3 % (140/141)
VIM (1)	100 % (22/22)	100 % (23/23)	100 % (45/45)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (141/141)
VIM (2)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (142/142)
IMP (1)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
IMP (2)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (142/142)
OXA (1)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	98,6 % (140/142)
OXA (2)	100 % (23/23)	100 % (22/22)	100 % (45/45)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (141/141)
NDM (1)	100 % (22/22)	100 % (21/21)	100 % (43/43)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (139/139)
NDM (2)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	98,6 % (140/142)

Tabel 28. Sammenfatning af reproducerbarhedsresultater - overensstemmelse i %, bakterielle isolater (Fortsat)

Resistensgen (prøvenr.)	Sted 1			Sted 2			Sted 3			Samlet overensstemmelse i % efter prøve
	Op. 1	Op. 2	Sted	Op. 1	Op. 2	Sted	Op. 1	Op. 2	Sted	
OXA,NDM (1)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
OXA,NDM (2)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
NEG	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)

Reproducerbarheden af Xpert Carba-R-analysen blev også evalueret med hensyn til fluorescenssignalet udtrykt i Ct-værdier for hvert påvist mål. Gennemsnittet, standardafvigelsen (SD) og variationskoefficienten (CV) mellem steder, mellem partier, mellem dage, mellem operatører og inden for analyse for hvert panelmedlem er vist i Tabel 29.

Tabel 29. Sammenfatning af reproducerbarhedsdata – Bakterielle isolater

Resistensgen (prøvenr.)	Analysekanal (analyt)	N ^a	Mellem sted		Mellem parti		Mellem dag		Mellem operatør		Inden for analysen		Samlet	
			SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
KPC (1)	KPC	144	1,1	4,4	0	0	0	0	0,6	2,6	0,6	2,6	1,4	5,8
KPC (2)	KPC	143	0,8	3,1	0,1	0,2	0,2	0,9	0,5	2,0	0,8	3,1	1,2	4,9
VIM (1)	VIM	141	1,1	5,1	0	0	0	0	0,5	2,3	0,8	3,7	1,5	6,7
VIM (2)	VIM	142	0,3	1,3	0,2	0,8	0	0	0,8	3,8	0,7	3,1	1,1	5,1
IMP (1)	IMP	143	0,3	1,0	0	0	0,3	1,2	0,6	2,3	0,8	3,1	1,0	4,2
IMP (2)	IMP	142	1,4	6,3	0,1	0,5	0	0	0,6	2,8	0,7	3,2	1,7	7,6
OXA (1)	OXA48	140	0,6	2,6	0	0	0	0	0,7	2,8	0,8	3,5	1,2	5,2
OXA (2)	OXA48	141	1,1	4,9	0,3	1,5	0	0	0,5	2,0	0,7	3,3	1,5	6,4
NDM (1)	NDM	139	1,2	5,3	0	0	0	0	0,6	2,4	0,7	3,1	1,5	6,6
NDM (2)	NDM	140	0,9	4,0	0,3	1,4	0	0	0,8	3,3	0,8	3,3	1,5	6,3
NDM/OXA (1)	NDM	143	1,3	5,4	0,2	0,8	0	0	0,6	2,5	0,7	3,1	1,6	6,8
	OXA48	143	1,2	6,2	0,3	1,4	0	0	0,5	2,4	0,7	3,7	1,5	7,7
NDM/OXA (2)	NDM	143	1,2	5,3	0,2	1,1	0	0	0,5	2,4	0,8	3,5	1,6	6,9
	OXA48	143	1,2	6,0	0,2	1,2	0	0	0,5	2,5	0,7	3,8	1,5	7,6
NEG	SPC	144	0,1	0,3	0,1	0,3	0	0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,5

a. Resultater med Ct-værdier, der ikke er nul ud af 144.

20 Referencer

1. Kallen AJ, et al. 2010. Current epidemiology of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 31 Suppl 1: S51–54.
2. Nordmann P, et al. 2012. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a call for action! *Clin Microbiol Infect.* 18: 411–412.
3. Cornaglia G, et al. 2011. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? *Lancet Infect Dis.* 11: 381–393.
4. Kitchel B, et al. 2009. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in the United States: Clonal expansion of MLST sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* 53:3365–3370.
5. Schwaber MJ, et al. 2011. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis.* 52: 848–855.
6. Kumarasamy KK, et al. 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 10: 597–602.
7. Cuzon G, et al. 2008. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 3463–3464.
8. Nordmann P, et al. 2011. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* 17: 1791–1798.
9. Grundmann H, et al. 2010. Carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill.* 15:1-13.
10. van Duin D, et al. 2016. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis.* 63(2):234-241.
11. Falcone M, Paterson D. 2016. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR gram-negative infections. *J Antimicrob.* 71(10):2713-2722.
12. Navas, M and Jacobs M. 2016. Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* - A review for laboratorians. American Association for Clinical Chemistry (AACC) Clinical Laboratory News.
13. Vasoo S, et al. 2015. In vitro activities of ceftazidime-avibactam, aztreonam-avibactam, and a panel of older and contemporary antimicrobial agents against carbapenemase-producing gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(12:7842-7846).
14. Avycaz package insert. Section 14.2 Microbiology.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
16. Centers for Disease Control and Prevention. Accessed January 20, 2016. Healthcare-associated Infections (HAIs). <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-facilities.html>
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
18. 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 1907/2007).
19. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
20. CLSI M100. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA (refer to latest edition).
21. CLSI M07-A10. 2015. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Tenth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
22. CLSI M100-S24. 2014. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
23. CLSI M07-A9. 2012. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Ninth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.

21 Cepheid hovedsædelokaliteter

Virksomhedshovedsæde

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Telefon: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Hovedsæde i EU

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Frankrig
Telefon: +33 563 825 300
Fax: +33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

22 Teknisk assistance

Før du kontakter Cepheid teknisk support, skal du indsamle følgende oplysninger:

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



















Kontaktoplysninger

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

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

Kontaktoplysninger for alle Cepheids tekniske supportkontorer fås på vores hjemmeside:
www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

23 Symboltabel

Symbol	Betydning
	Katalognummer
	Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik
	Må ikke genanvendes
	Autoriseret repræsentant i Den Europæiske Union
	Autoriseret repræsentant i Schweiz
	Importør
	Batchkode
	Se brugsanvisningen
	Forsigtig
	Producent
	Produktionsland
	Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests
	Kontrol
	Udløbsdato
	Temperaturbegrænsning
	Biologiske risici
	Advarsel
	CE-mærkning – europæisk overensstemmelse



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Telefon: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe S.A.S.
Vira Soleih
81470 Maurens-Scopont
Frankrig
Tlf.: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301



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



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



