

# Xpert® Carba-R

**REF** **GXCARBARP-CE-10**

**GXCARBARP-CE-120**

## **Trademark, Patents and Copyright Statements**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup> and Xpert<sup>®</sup> are trademarks of Cepheid.

Remel<sup>™</sup> is a trademark of Remel.

BBL<sup>™</sup> and Sensi-Disc<sup>™</sup> are trademarks of Becton Dickinson.

Windows<sup>®</sup> 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.**

## **Erklæringer om varemerke, patenter og opphavsrett**

Cepheid<sup>®</sup>, Cepheid-logoen, GeneXpert<sup>®</sup> og Xpert<sup>®</sup> er varemerker for Cepheid.

Remel<sup>™</sup> er et varemerke for Remel.

BBL<sup>™</sup> og Sensi-Disc<sup>™</sup> er varemerker for Becton Dickinson.

Windows<sup>®</sup> er et varemerke for Microsoft Corporation.

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

**Copyright © Cepheid 2018-2023. Alle rettigheter forbeholdt.**



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



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

# Xpert<sup>®</sup> Carba-R

---

Kun til *in vitro* diagnostisk bruk.

## 1 Proprietært navn

Xpert<sup>®</sup> Carba-R

## 2 Vanlig navn

Xpert Carba-R-analyse

## 3 Enhetens tiltenkte bruk

Xpert Carba-R-analysen, utført på GeneXpert<sup>®</sup> instrumentsystemer, er en kvalitativ *in vitro* diagnostisk test utformet for deteksjon og differensiering av *bla*<sub>KPC</sub><sup>-</sup>, *bla*<sub>NDM</sub><sup>-</sup>, *bla*<sub>VIM</sub><sup>-</sup>, *bla*<sub>OXA-48</sub><sup>-</sup> og *bla*<sub>IMP</sub><sup>-</sup>-gensekvensene, som forbindes med manglende følsomhet for karbapenem. Testen bruker automatisk sanntids polymerasekjedereaksjon (PCR).

Xpert Carba-R-analysen er tiltenkt som et hjelpemiddel for infeksjonskontroll i deteksjon av bakterier som ikke er følsomme for karbapenem, som koloniserer pasienter i helsemiljøer. En negativ Xpert Carba-R-analyse utelukker ikke tilstedeværelse av andre resistensmekanismer.

Xpert Carba-R-analysen kan brukes med følgende prøvetyper:

### Rene kolonier

Analysen utføres på rene kolonier av *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* eller *Pseudomonas aeruginosa* som ikke er følsomme for karbapenem, og som er dyrket på blodagar eller MacConkey-agar. For testing av rene kolonier skal Xpert Carba-R-analysen brukes sammen med andre laboratorietester inkludert fenotypisk testing av følsomhet for antimikrobielle midler.

Identifisering av et gen for *bla*<sub>IMP</sub><sup>-</sup>, *bla*<sub>NDM</sub><sup>-</sup> eller *bla*<sub>VIM</sub><sup>-</sup>-metallo-beta-laktamase (dvs. genene som koder henholdsvis IMP-, NDM- og VIM-metallo-beta-laktamase) kan brukes som et hjelpemiddel for klinikere ved bestemmelse av egnede behandlingsstrategier for pasienter med kjente eller mistenkte bakterieinfeksjoner som ikke er følsomme for karbapenem.

### Rektale og perirektale penselprøver

Analysen utføres på rektale og perirektale penselprøver fra pasienter med risiko for kolonisering i tarmen av bakterier som ikke er følsomme for karbapenem. Samtidige kulturer er nødvendig for å gjenvinne organismer for epidemiologisk typebestemmelse, følsomhetstesting for antimikrobielle midler og for videre bekreftende bakterieidentifisering.

Xpert Carba-R-analysen, når den utføres på rektale og perirektale penselprøver, er ikke beregnet på å veilede eller overvåke behandling av bakterieinfeksjoner som ikke er følsomme for karbapenem, eller for å bestemme infeksjon fra bakterier som ikke er følsomme for karbapenem.

## 4 Oppsummering og forklaring

Den globale spredningen av karbapenemase-produserende *Enterobacteriaceae*-, *Pseudomonas aeruginosa*- og *Acinetobacter*-arter (dvs. organismer som ikke er følsomme for karbapenem, CNSO-er) er et kritisk medisinsk problem og folkehelseproblem.<sup>1,2</sup> Disse bakteriene er ofte resistente mot alle beta-laktam-agenser og er ofte koresistente mot flere klasser av andre antimikrobielle agenser, noe som gir svært få behandlingsalternativer.<sup>3</sup> Sporing av spredningen av CNSO-er kompliseres av mangfoldet av karbapenem-hydrolyserende enzymer som har oppstått, og genes evne til å spre seg blant flere bakteriearter. Noen av resistensgenene, som *Klebsiella pneumoniae* karbapenemase (KPC)-determinanter, forbindes med vellykkede klonede avstamminger av bakterier (f.eks. *K. pneumoniae* ST258)<sup>4</sup> som har en selektiv fordel i sykehusmiljøer hvor det er stor bruk av antimikrobielle midler. Det er ofte hyppige muligheter for overføring av organismer, med videre disseminering av resistensgenene via overførbare plasmider og integroner. *K. pneumoniae*-stammen ST258 har forårsaket flere epidemier globalt, spesielt i USA<sup>1</sup> og Israel.<sup>5</sup> Tilsvarende har organismer med genkodingen New Delhi metallo-beta-laktamase (NDM) blitt introdusert i Europa av personer som i mange tilfeller har besøkt India eller Pakistan.<sup>6</sup> En tredje mekanisme for karbapenem-resistens, mediert av Verona integron-mediert metallo-beta-laktamase (VIM), har vært et problem i Europa i flere år. Flere metallo-beta-laktamaser, som dem i imipenemase (IMP)-klassen, har blitt gjenkjent i Japan og andre asiatiske land i mange år og sprer seg nå globalt.<sup>3</sup> I tillegg sprer klasse D oxacillinase, OXA-48, som ofte medierer lavnivå karbapenem-resistens, seg nå raskt i Europa.<sup>7,8</sup>

I dag er standardmetoden for å detektere pasienter som er kolonisert med organismer som ikke er følsomme for karbapenem, å dyrke rektale og perirektale penselprøver på gramnegative selektive agarplater, som MacConkey-agar, etterfulgt av følsomhetstesting av laktosefermenterende kolonier for antimikrobielle midler, eller ved å bruke agarmedier med selektiv screening.<sup>9</sup> Førstnevnte er arbeidskrevende og kan kreve flere dager for å generere et endelig resultat, mens sistnevnte tilnærming varierer betydelig i sensitivitet og spesifisitet basert på selekteringsmediet som brukes.

En rask og nøyaktig metode for å bestemme om en rektal eller perirektal penselprøve eller et bakterieisolat som ikke er følsomt for karbapenem, inneholder én av disse fem vanlige klassene av karbapenem-resistensgener, ville være til stor hjelp for infeksjonskontrollprogrammer, spesielt ved utbrudd, siden den har potensial til å: 1) identifisere det spesifikke resistensgenet som er til stede i organismen, og 2) differensiere organismene med de vanligste overførbare karbapenem-resistensgenene som koder karbapenemase-enzym, fra organismer som er resistente grunnet andre beta-laktamaser og/eller endringer i organismens cellevegg, noe som ikke nødvendigvis krever at pasienten plasseres i kontaktforebyggende tiltak.

De behandlingsmessige utfordringene forbundet med karbapenem-resistent Enterobacteriaceae har gitt økt bevissthet om behovet for rask deteksjon og implementering av effektive tiltak for isolering og forebygging av overføring. Antimikrobielle agenser, som nye kombinasjoner av beta-laktam-/beta-laktamase-hemmere, har varierende aktivitet mot bakterier som produserer ulike typer beta-laktamaser. Xpert Carba-R-analyseresultater som viser tilstedeværelse av gener for *bla*<sub>IMP</sub>-, *bla*<sub>VIM</sub>- og *bla*<sub>NDM</sub>-metallo-beta-laktamase fra rene kolonier av de hevdede organismene, kan være behjelpelig ved bestemmelse av en behandlingsstrategi som inkluderer kombinasjoner av beta-laktam-/beta-laktamase-hemmere.<sup>10,11,12,13,14</sup>

## 5 Prosedyrens prinsipp

GeneXpert-instrumentsystemene automatiserer og integrerer klargjøring av prøver, ekstraksjon og amplifikasjon av nukleinsyre og deteksjon av målsekvensen i enkle eller komplekse prøver ved bruk av sanntids PCR-analyser. Systemene består av et instrument, en PC og forhåndsinstallert programvare for å utføre tester og vise resultatene. Systemene krever bruk av patroner til engangsbruk som inneholder PCR-reagensene, og hvor PCR-prosessen utføres. Siden patronene er selvstendige, minimaliseres krysskontaminasjon mellom prøvene. Se *operatorhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* eller *operatorhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet* for en fullstendig beskrivelse av systemet.

Xpert Carba-R-analysen inkluderer reagenser for deteksjon av *bla*<sub>KPC</sub>-, *bla*<sub>NDM</sub>-, *bla*<sub>VIM</sub>-, *bla*<sub>OXA-48</sub>- og *bla*<sub>IMP</sub>-gensekvenser samt en prøveprosesseringskontroll (SPC) for å kontrollere for tilstrekkelig prosessering av målbakterien og for å indikere tilstedeværelse av hemmere i PCR-reaksjonen. SPC sikrer også at tilstandene for PCR-reaksjonen (temperatur og tid) er egnet for amplifikasjonsreaksjonen, og at PCR-reagensene fungerer. En annen internkontroll, probekontrollen (PCC), verifiserer reagensrehydrering, PCR-rørfylling i patronen, probeintegritet og fargestoffstabilitet.

Primerne og probene i Xpert Carba-R-analysen detekterer proprietære sekvenser for *bla*<sub>KPC</sub> (KPC)-, *bla*<sub>NDM</sub> (NDM)-, *bla*<sub>VIM</sub> (VIM)-, *bla*<sub>OXA-48</sub> (OXA-48)- og *bla*<sub>IMP</sub> (IMP)-gensekvensene forbundet med manglende følsomhet for karbapenem hos gramnegative bakterier.

## 6 Reagenser og instrumenter

### 6.1 Materialer som følger med



Xpert Carba-R-analysesettet (GXCARBARP-CE-10) inneholder nok reagenser til å prosessere 10 prøver, og Xpert Carba-R-analysesettet (GXCARBARP-CE-120) inneholder nok reagenser til å prosessere 120 prøver. Settene inneholder følgende:

|  |                      |                      |
|--|----------------------|----------------------|
| <b>Xpert Carba-R-analysepatroner med integrerte reaksjonsrør</b> | <b>10</b>            | <b>120</b>           |
| • Perle 1, perle 2 og perle 3 (frysetørket)                      | 1 av hver per patron | 1 av hver per patron |
| • Reagens 1  | 3 ml per patron      | 3 ml per patron      |
| • Reagens 2 (guanidiniumklorid)                                  | 2,5 ml per patron    | 2,5 ml per patron    |
| <b>Prøvereagensflasker for Xpert Carba-R-analysen</b>            | <b>10</b>            | <b>120</b>           |
| • Prøvereagens   | 5,0 ml per flaske    | 5,0 ml per flaske    |
| <b>Overføringspipetter (1,7 ml) til engangsbruk</b>              | <b>10</b>            | <b>120</b>           |
| <b>CD</b>  | <b>1</b>             | <b>1</b>             |
| • Analysedefinisjonsfiler (ADF)                                  |                      |                      |
| • Instruksjoner for å importere ADF i programvaren               |                      |                      |
| • Bruksanvisning (pakningsvedlegg)                               |                      |                      |

**Merknad** Sikkerhetsdatablad (SDS) er tilgjengelig på [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) eller [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) på fanen **STØTTE (SUPPORT)**.

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

## 6.2 Oppbevaring og håndtering



- Oppbevar Xpert Carba-R-analysepatronene ved 2–28 °C.

- Ikke åpne lokket på en patron før du er klar til å utføre testing.



- Ikke bruk reagenser eller patroner som har gått ut på dato.
- Prøvereagensen er en klar, fargeløs væske. Ikke bruk prøveagensen hvis den har blitt grumsete eller misfarget.
- Bruk patronen innen 30 minutter etter at lokket på patronen åpnes.
- Ikke bruk en patron som har lekket.

## 6.3 Nødvendige materialer som ikke følger med

- GeneXpert Dx instrumentsystemet eller GeneXpert Infinity-systemene (katalognummer varierer etter konfigurasjon): GeneXpert-instrument, datamaskin, strekkodeskanner, operatørhåndbok.
  - For GeneXpert Dx-systemet: GeneXpert Dx-programvare versjon 4.3 eller høyere
- Prøvetakingsenhet: 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 meropenemplater (f.eks. BD BBL™ Sensi-Disc™ følsomhetstestplater for antimikrobielle midler, meropenem, katalognummer 231704 eller tilsvarende)
- Steril tang
- Sterile podenåler med 10 µl øye til engangsbruk (f.eks. Copan: katalognummer COPS-10, eller Hardy Diagnostics: katalognummer L2002A eller tilsvarende)
- Vortex-blander
- Skriver: Hvis det er behov for en skriver, kontaktes Cepheids tekniske brukerstøtte for å arrangere kjøp av en anbefalt skriver.


## 7 Advarsler og forholdsregler



- Til *in vitro* diagnostisk bruk.
- Kun for reseptbelagt bruk.
- Håndter alle biologiske prøver, inkludert brukte patroner, som om de kan overføre smittsomme agenser. Siden det ofte er umulig å vite hvilke som kan være smittsomme, skal alle biologiske prøver behandles med standard forholdsregler. Retningslinjer for håndtering av prøver er tilgjengelig fra U.S. Centers for Disease Control and Prevention<sup>15, 16</sup> og Clinical and Laboratory Standards Institute.<sup>17</sup>
- Følg institusjonens sikkerhetsprosedyrer for arbeid med kjemikalier og håndtering av biologiske prøver/agarplater med rene kolonier.
- Biologiske prøver, overføringsenheter og brukte patroner skal anses som i stand til å overføre smittsomme agenser og krever standard forholdsregler. Følg institusjonens miljøavfallsprosedyrer for riktig avhending av brukte patroner og ubrukte reagenser. Disse materialene kan utvise egenskaper til kjemisk farlig avfall som krever spesifikk nasjonal eller regional avhending. Hvis nasjonale eller regionale forskrifter ikke gir klare retningslinjer for riktig avhending, skal biologiske prøver og brukte patroner avhendes i henhold WHO's (Verdens helseorganisasjons) retningslinjer for håndtering og avhending av medisinsk avfall.
- God laboratoriepraksis, inkludert bytte av hansker mellom håndtering av prøver, anbefales for å unngå kontaminasjon av prøver eller reagenser.
- Ikke erstatt prøveagenser for Xpert Carba-R-analysen med andre reagenser.
- Ikke åpne Xpert Carba-R-analysepatronens lokk før du er klar til å tilsette prøven.

- Ikke bruk en patron som har falt etter at den ble tatt ut av emballasjen.
- Ikke rist patronen. Hvis patronen ristes eller faller etter at patronens lokk er åpnet, kan den gi ugyldige resultater.
- Ikke plasser prøve-ID-etiketten på patronens lokk eller på strekkodeetiketten.
- ② • Hver Xpert Carba-R-analysepatron til engangsbruk brukes til å prosessere én test. Brukte patroner skal ikke gjenbrukes.
- Ikke bruk en patron som har et skadet reaksjonsrør.
- Bruk ren laboratoriefrakk og rene hansker. Bytt hansker mellom prosessering av hver prøve.
- Hvis arbeidsområdet eller utstyret blir kontaminert med prøver eller kontroller, rengjør du det kontaminerte området grundig med en løsning av 1:10 fortykning av vanlig klorholdig blekemiddel og gjentar deretter rengjøringen av arbeidsområdet med 70 % etanol. Tørk arbeidsflatene helt tørre før du fortsetter.

## 8 Kjemiske farer<sup>18, 19</sup>

- UN GHS farepiktogram: 
- Signalord: ADVARSEL
- **UN GHS sikkerhetssetninger**
  - **Forebygging**
    - Vask grundig etter bruk.
    - Benytt vernehansker/verneklær/øyevern/ansiktsvern.
  - **Tiltak**
    - VED HUDKONTAKT: Vask med mye såpe og vann.
    - Særlig behandling, se supplerende førstehjelpsinformasjon.
    - Tilsølte klær må fjernes og vaskes før de brukes på nytt.
    - Ved hudirritasjon: Søk legehjelp.
    - VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen.
    - Ved vedvarende øyeirritasjon: Søk legehjelp.
    - Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER eller en lege ved ubehag.

## 9 Klargjøring og oppbevaring av prøver

### Rektale og perirektale penselprøver:

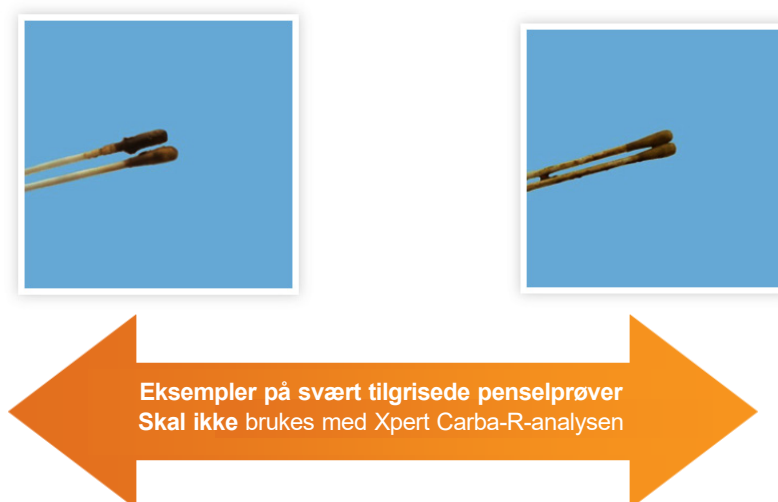
Se Avsnitt 6.3, Nødvendige materialer som ikke følger med for prøvetakingspinner som kan brukes.

- Slik tar du en paret rektal penselprøve: Før tuppen på begge prøvetakingspinnene cirka 1 cm forbi lukkemuskelen og roter forsiktig. Se «Nødvendige materialer som ikke følger med» for prøvetakingspinnene som kan brukes, og Figur 1 og Figur 2 for eksempler på akseptable og uakseptable penselprøver for bruk med Xpert Carba-R-analysen.
- Slik tar du en paret perirektal penselprøve: Før forsiktig tuppen på begge prøvetakingspinnene maksimalt 1 cm inn i analåpningen før lukkemuskelen og roter forsiktig.
- Penselprøver i transportrøret kan oppbevares ved 15–28 °C i opptil fem dager.
- Figur 1 nedenfor gir eksempler på akseptable penselprøver for bruk med Xpert Carba-R-analysen, og Figur 2 gir eksempler på svært tilgrisede penselprøver som ikke skal brukes med Xpert Carba-R-analysen.





Figur 1. Eksempler på akseptable penselprøver for Xpert Carba-R-testing.



Figur 2. Eksempler på uakseptable penselprøver for testing med Xpert Carba-R-analysen.

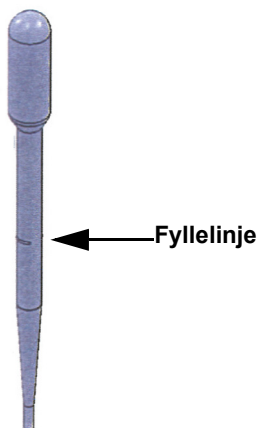
#### Bakterieisolater:

1. Organismer skal identifiseres og status for manglende følsomhet for karbapenem skal bestemmes i samsvar med det gjeldende FDA-godkjente legemiddelpakningsvedlegget og siste versjon av CLSI-retningslinje M100<sup>20</sup> for testing på Xpert Carba-R-analysen.
2. Inokuler organismen på enten en blod- eller MacConkey-agarplate, stryk ut for isolering og plasser en 10 µg meropenemplate i den første utstrykningskvadranten som et middel til å sikre at isolatet beholder sin manglende følsomhet for karbapenem.
3. Inkuber platen ved 35 °C i 18–24 timer i omgivelsesluft.
4. Bruk den direkte kolonisuspensjonsmetoden ved å berøre isolerte kolonier med en prøvetakingspinne eller podenål med øye for å klargjøre en 0,5 McFarland suspensjon av bakterieisolatet som beskrevet i den godkjente standarden CLSI M07<sup>21</sup>. Trinnene er også beskrevet nedenfor.
  - A. Lag en suspensjon av isolerte kolonier utvalgt fra en agarplate (f.eks. et ikke-selektivt medium som blodagar som har blitt inkubert i 18 til 24 timer) direkte i næringsvæske eller saltvann.
  - B. Juster suspensjonen for å oppnå en turbiditet tilsvarende en 0,5 McFarland-standard. Dette resulterer i en suspensjon som inneholder cirka 1 til  $2 \times 10^8$  CFU/ml for *E. coli* ATCC (American Type Culture Collection) 25922.
  - C. Bruk enten en fotometrisk enhet eller, hvis det utføres manuelt, bruk tilstrekkelig lys til å sammenligne inokulurrøret og 0,5 McFarland-standard med et kort med en hvit bakgrunn og svarte kontrastlinjer.

## 10 Prosedyre

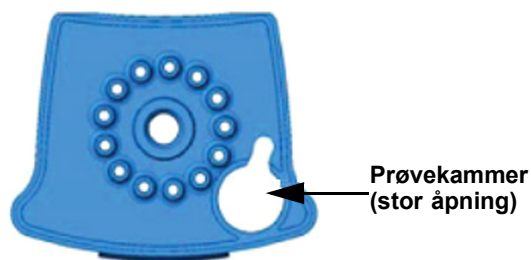
### 10.1 Klargjøre patronen

|                |   |
|----------------|---|
| <b>Viktig</b>  | <b>Plasser patronen i GeneXpert-instrumentet innen 30 minutter etter at prøven tilsettes i patronen.</b>  |
|                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ta en Xpert Carba-R-analysepatron, et prøvereagensflaske og en overføringspipette ut av settet. Åpne flasken med prøvereagensen.</li> <li>2. Slik tilsetter du prøven i patronen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• For rektale eller perirektale penselprøver, for å tilsette penselprøven i patronen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fra de parede penselprøvene plasserer du én penselprøve i prøvereagensflasken. Legg den ubrukte penselprøven tilbake i transportrøret og ta vare på den.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol>   |
| <b>Merknad</b> | Se Avsnitt 9 for oppbevaringsforhold for de rektale eller perirektale penselprøvene. Den gjenværende andre penselprøven kan brukes til gjentatt testing.  |
| <b>Merknad</b> | Se Avsnitt 14, Prosedyre for å teste på nytt for å gjenta testen for rektale eller perirektale penselprøver. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hold prøvetakingspinnen i pinnen i nærheten av kanten av flasken, løft prøvetakingspinnen noen millimeter fra bunnen av flasken og bøy pinnen over kanten av flasken for å brette den av ved delestreken, slik at du etterlater en prøvetakingspinne som er kort nok til å få plass i flasken, og slik at korken kan settes skikkelig på.</li> <li>• For bakterieisolater, for å tilsette 0,5 McFarland-suspensjonen av isolatet i patronen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vortex-bland 0,5 McFarland-suspensjonen. Bruk en podenål med 10 µl øye til å overføre 10 µl av 0,5 McFarland-suspensjonen til en 5 ml flaske med prøvereagens. Roter podenålen minst tre ganger i prøvereagensen. Etter den første testen kan resterende prøve i prøvereagensflasken oppbevares ved 2–28 °C i opptil fem dager hvis det er nødvendig med en gjentatt test.</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Merknad</b> | Se Avsnitt 14, Prosedyre for å teste på nytt for instruksjoner om hvordan du gjentar testen for bakterieisolatprøver.   |
| <b>Merknad</b> | Sørg for at podenålens 10 µl øye er fylt med prøve, og at prøvesuspensjonen i øyet ikke sprekker når 0,5 McFarland-suspensjonen overfører til prøvereagensen.   |
|                | <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Lukk prøvereagensflasken godt og vortex-bland ved høy hastighet i 10 sekunder.</li> <li>4. Åpne lokket på patronen. Åpne korken på prøvereagensen. Bruk den medfølgende overføringspipetten til å aspirere den klargjorte prøven (prøvereagens som inneholder prøven fra Trinn 2) opp til merket på pipetten (som er cirka 1,7 ml, se Figur 3) og overfør deretter materialet til prøvekammeret (den store åpningen) (se Figur 4) i Xpert Carba-R-analysepatronen.</li> <li>5. Lukk lokket til patronen og plasser patronen i GeneXpert-instrumentet innen 30 minutter etter at prøven tilsettes i patronen.</li> </ol>   |



Figur 3. Overføringspipette til å overføre prøve til patronen.





Figur 4. Xpert Carba-R-analysepatron (sett ovenfra).

## 10.2 Starte testen

**Viktig** Sørg for at analysedefinisjonsfilen for Xpert Carba-R er importert i programvaren før testen startes. Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å kjøre testen. Se *operatørhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* eller *operatørhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet* for detaljerte instruksjoner.

### Merknad

Trinnene du følger, kan avvike hvis systemadministratoren endret systemets standard arbeidsflyt. Standard arbeidsflyt er beskrevet nedenfor.

1. Slå på GeneXpert instrumentsystemet:
  - Hvis GeneXpert Dx-instrumentet brukes, slå først på instrumentet og slå deretter på datamaskinen. GeneXpert-programvaren vil starte automatisk eller kan kreve at du dobbeltklikker på snarveiiikonet til GeneXpert Dx-programvaren på skrivebordet i Windows®  
eller
  - Hvis GeneXpert Infinity-instrumentet brukes, slå på instrumentet. Xpertise-programvaren vil starte automatisk eller kan kreve at du dobbeltklikker på snarveiiikonet til Xpertise-programvaren på skrivebordet i Windows.
2. Logg på programvaren til GeneXpert instrumentsystemet med ditt brukernavn og passord.
3. Klikk på **Opprett test (Create Test)** (GeneXpert Dx) eller klikk på **Bestillinger (Orders)** og **Bestill test (Order Test)** (Infinity) i vinduet til GeneXpert-systemet.
4. Skann pasient-ID-en (Patient ID) (valgfritt). Hvis du skriver inn pasient-ID-en (Patient ID), må du passe på at den skrives inn riktig. Pasient-ID-en (Patient ID) er knyttet til testresultatene og vises i vinduet Vis resultater (View Results).
5. Skann eller skriv inn prøve-ID-en (Sample ID). Hvis du skriver inn prøve-ID-en (Sample ID), må du passe på at den skrives inn riktig. Prøve-ID-en (Sample ID) er knyttet til testresultatene og vises i vinduet Vis resultater (View Results).
6. Skann strekkoden på Xpert Carba-R-analysepatronen. Programvaren bruker strekkodeinformasjonen til automatisk å fylle ut følgende felt: Velg analyse (Select Assay), Reagensparti-ID (Reagent Lot ID), Patronserienummer (Cartridge SN) og Utløpsdato (Expiration Date).

### Merknad

Hvis strekkoden på Xpert Carba-R-patronen ikke skannes, setter du opp en ny test ved å følge prosedyren for å teste på nytt i Avsnitt 14.

7. Klikk på **Start test (Start Test)** (GeneXpert Dx) eller **Send (Submit)** (Infinity). Legg inn passordet hvis du blir bedt om det.
8. For GeneXpert Infinity-systemet plasseres patronen på transportbåndet. Patronen blir automatisk lastet inn, testen vil kjøre, og den brukte patronen vil plasseres i avfallsbeholderen.

eller

For GeneXpert Dx-instrumentet:

- A. Åpne luken med den blinkende grønne lampen på instrumentmodulen og last inn patronen.
- B. Lukk luken. Testen starter, og den grønne lampen slutter å blinke. Når testen er ferdig, slukker lampen.
- C. Vent til systemet frigjør låsen på luken før du åpner modulluken. Deretter fjerner du patronen.
- D. De brukte patronene skal kastes i de riktige prøveavfallsbeholderne i samsvar med institusjonens standard praksis.

### 10.3 Vise og skrive ut resultater

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

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

## 11 Kvalitetskontroll

### CONTROL Innebygde kvalitetskontroller

Hver test inneholder en prøveprosesseringskontroll og en probekontroll.

- **Prøveprosesseringskontroll (SPC)** – Sikrer at prøven ble prosessert riktig. SPC inneholder sporer av *Bacillus globigii* i form av en tørr perle som er inkludert i hver patron for å verifisere tilstrekkelig prosessering av prøven. SPC verifiserer at det har forekommet lysering av bakterier hvis organismene er til stede, og verifiserer at prøveprosesseringsprosessen er tilstrekkelig. Denne kontrollen detekterer også prøveassosiert hemming av sanntids PCR-analysen, sikrer at forholdene for PCR-reaksjonen (temperatur og tid) er egnet for amplifikasjonsreaksjonen, og at PCR-reagensene fungerer som de skal. SPC skal være positiv i en negativ prøve og kan være negativ eller positiv i en positiv prøve. SPC består hvis den oppfyller de validerte godkjenningskriteriene.
- **Probekontroll (PCC)** – Før PCR-reaksjonen starter, måler GeneXpert-systemet fluorescenssignalet fra probene for å overvåke rehydrering av perler, fylling av reaksjonsrør, probeintegritet og fargestoffstabilitet. Probekontrollen består hvis den oppfyller de tildelte godkjenningskriteriene.

#### Eksterne kontroller

Eksterne kontroller kan brukes i samsvar med lokale og nasjonale akkrediteringsorganisasjoner som relevant.

## 12 Tolkning av resultater

Resultatene tolkes av GeneXpert-systemet ut fra målte fluorescenssignaler og innebygde beregningsalgoritmer og vises i vinduet Vis resultater (View Results). Skjermbilder og tolkninger av alle mulige kombinasjoner av resultater med de fem målanalyttene i Xpert Carba-R-analysen er ikke vist. De følgende eksemplene illustrerer imidlertid hvilken type resultater som kan forventes.

#### Merknad

Følgende tabell og figurer viser kun representative eksempler på typene av resultater som kan forventes med Xpert Carba-R-analysen. Alle mulige kombinasjoner av resultater med de fem målanalyttene er ikke vist.

**Tabell 1. Representative resultater og tolkning for Xpert Carba-R-analysen**

| Resultat   | Tolkning  |
|--|---|
| <b>IMP DETEKTERT (IMP DETECTED);<br/>VIM IKKE DETEKTERT (VIM NOT DETECTED);<br/>NDM IKKE DETEKTERT (NDM NOT DETECTED);<br/>KPC IKKE DETEKTERT (KPC NOT DETECTED);<br/>OXA48 IKKE DETEKTERT (OXA48 NOT DETECTED)</b><br><br>Se Figur 5. | Mål-DNA-sekvens for IMP er detektert; mål-DNA-sekvensene for VIM, NDM, KPC og OXA-48 er ikke detektert. <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR-amplifikasjon av mål-DNA-et for IMP gir en Ct-verdi innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen; mål-DNA-sekvensene for VIM, NDM, KPC og OXA-48 er fraværende eller under analysens deteksjonsnivå.</li> <li>• SPC: Ikke relevant. SPC ignoreres fordi amplifikasjon av mål-DNA-et for IMP kan konkurrere med denne kontrollen.</li> <li>• PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.</li> <li>• Behandlingsstrategier som inkluderer antimikrobielle agenser, som kombinasjoner av beta-laktam-/beta-laktamase-hemmere med begrenset eller ingen aktivitet mot bakterier som produserer metallo-beta-laktamaser, skal brukes med forsiktighet. Xpert Carba-R-analyseresultater som viser tilstedeværelsen av <i>bla</i><sub>IMP</sub>-, <i>bla</i><sub>VIM</sub>- og <i>bla</i><sub>NDM</sub>-metallo-beta-laktamase-gener fra rendyrkede kolonier av de hevdede organismene kan være hjelpelig ved bestemmelse av en behandlingsstrategi hos pasienter med kjente eller mistenkte infeksjoner med bakterier som ikke er følsomme for karbapenem.</li> </ul> |

Tabell 1. Representative resultater og tolkning for Xpert Carba-R-analysen (fortsatt)

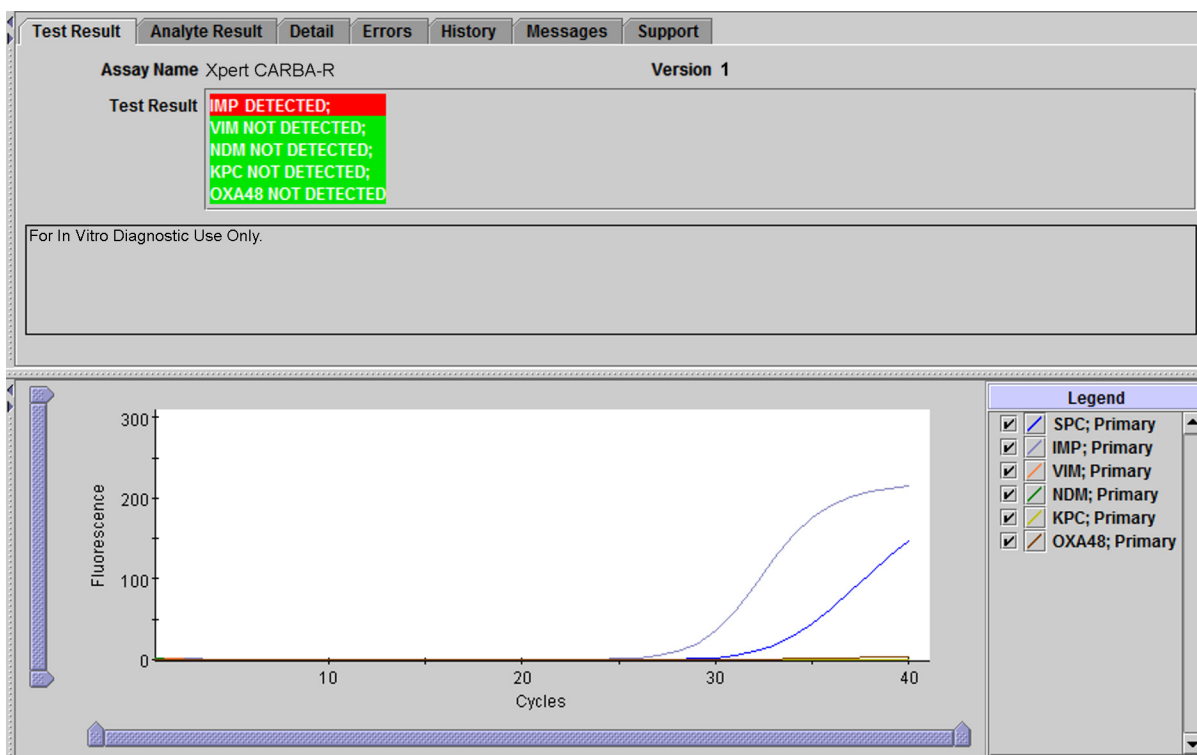
| Resultat   | Tolkning   |
|--|--|
| <b>IMP IKKE DETEKTERT (IMP NOT DETECTED);</b><br><b>VIM DETEKTERT (VIM DETECTED);</b><br><b>NDM IKKE DETEKTERT (NDM NOT DETECTED);</b><br><b>KPC IKKE DETEKTERT (KPC NOT DETECTED);</b><br><b>OXA48 IKKE DETEKTERT (OXA48 NOT DETECTED)</b><br><br>Se Figur 6. | Mål-DNA-sekvensen for VIM er detektert; mål-DNA-sekvensene for IMP, NDM, KPC og OXA-48 er ikke detektert. <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR-amplifikasjon av mål-DNA-et for VIM gir en Ct-verdi innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen; mål-DNA-sekvensene for IMP, NDM, KPC og OXA-48 er fraværende eller under analysens deteksjonsnivå.</li> <li>• SPC: Ikke relevant. SPC ignoreres fordi amplifikasjon av mål-DNA-et for VIM kan konkurrere med denne kontrollen.</li> <li>• PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.</li> <li>• Behandlingsstrategier som inkluderer antimikrobielle agenser, som kombinasjoner av beta-laktam-/beta-laktamase-hemmere med begrenset eller ingen aktivitet mot bakterier som produserer metallo-beta-laktamaser, skal brukes med forsiktighet. Xpert Carba-R-analyseresultater som viser tilstedeværelsen av <i>bla</i><sub>IMP</sub>-, <i>bla</i><sub>VIM</sub>- og <i>bla</i><sub>NDM</sub>-metallo-beta-laktamase-gener fra rendyrkede kolonier av de hevdede organismene kan være behjelpelig ved bestemmelse av en behandlingsstrategi hos pasienter med kjente eller mistenkte infeksjoner med bakterier som ikke er følsomme for karbapenem.</li> </ul>              |
| <b>IMP IKKE DETEKTERT (IMP NOT DETECTED);</b><br><b>VIM DETEKTERT (VIM DETECTED);</b><br><b>NDM DETEKTERT (NDM DETECTED);</b><br><b>KPC IKKE DETEKTERT (KPC NOT DETECTED);</b><br><b>OXA48 IKKE DETEKTERT (OXA48 NOT DETECTED)</b><br><br>Se Figur 7.          | Mål-DNA-sekvensene for VIM og NDM er detektert; mål-DNA-sekvensene for IMP, KPC og OXA-48 er ikke detektert. <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR-amplifikasjon av mål-DNA-ene for VIM og NDM gir Ct-verdier innenfor de gyldige områdene og fluorescensendepunkter over terskelinnstillingene; mål-DNA-sekvensene for IMP, KPC og OXA-48 er fraværende eller under analysens deteksjonsnivå.</li> <li>• SPC: Ikke relevant. SPC ignoreres fordi amplifikasjon av mål-DNA-ene for VIM og NDM kan konkurrere med denne kontrollen.</li> <li>• PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.</li> <li>• Behandlingsstrategier som inkluderer antimikrobielle agenser, som kombinasjoner av beta-laktam-/beta-laktamase-hemmere med begrenset eller ingen aktivitet mot bakterier som produserer metallo-beta-laktamaser, skal brukes med forsiktighet. Xpert Carba-R-analyseresultater som viser tilstedeværelsen av <i>bla</i><sub>IMP</sub>-, <i>bla</i><sub>VIM</sub>- og <i>bla</i><sub>NDM</sub>-metallo-beta-laktamase-gener fra rendyrkede kolonier av de hevdede organismene kan være behjelpelig ved bestemmelse av en behandlingsstrategi hos pasienter med kjente eller mistenkte infeksjoner med bakterier som ikke er følsomme for karbapenem.</li> </ul> |
| <b>IMP DETEKTERT (IMP DETECTED);</b><br><b>VIM IKKE DETEKTERT (VIM NOT DETECTED);</b><br><b>NDM DETEKTERT (NDM DETECTED);</b><br><b>KPC IKKE DETEKTERT (KPC NOT DETECTED);</b><br><b>OXA48 IKKE DETEKTERT (OXA48 NOT DETECTED)</b><br><br>Se Figur 8.          | Mål-DNA-sekvensene for IMP og NDM er detektert; mål-DNA-sekvensene for VIM, KPC og OXA-48 er ikke detektert. <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR-amplifikasjon av mål-DNA-ene for IMP og NDM gir Ct-verdier innenfor de gyldige områdene og fluorescensendepunkter over terskelinnstillingene; mål-DNA-sekvensene for VIM, KPC og OXA-48 er fraværende eller under analysens deteksjonsnivå.</li> <li>• SPC: Ikke relevant. SPC ignoreres fordi amplifikasjon av mål-DNA-ene for IMP og NDM kan konkurrere med denne kontrollen.</li> <li>• PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.</li> <li>• Behandlingsstrategier som inkluderer antimikrobielle agenser, som kombinasjoner av beta-laktam-/beta-laktamase-hemmere med begrenset eller ingen aktivitet mot bakterier som produserer metallo-beta-laktamaser, skal brukes med forsiktighet. Xpert Carba-R-analyseresultater som viser tilstedeværelsen av <i>bla</i><sub>IMP</sub>-, <i>bla</i><sub>VIM</sub>- og <i>bla</i><sub>NDM</sub>-metallo-beta-laktamase-gener fra rendyrkede kolonier av de hevdede organismene kan være behjelpelig ved bestemmelse av en behandlingsstrategi hos pasienter med kjente eller mistenkte infeksjoner med bakterier som ikke er følsomme for karbapenem.</li> </ul> |

Tabell 1. Representative resultater og tolkning for Xpert Carba-R-analysen (fortsatt)

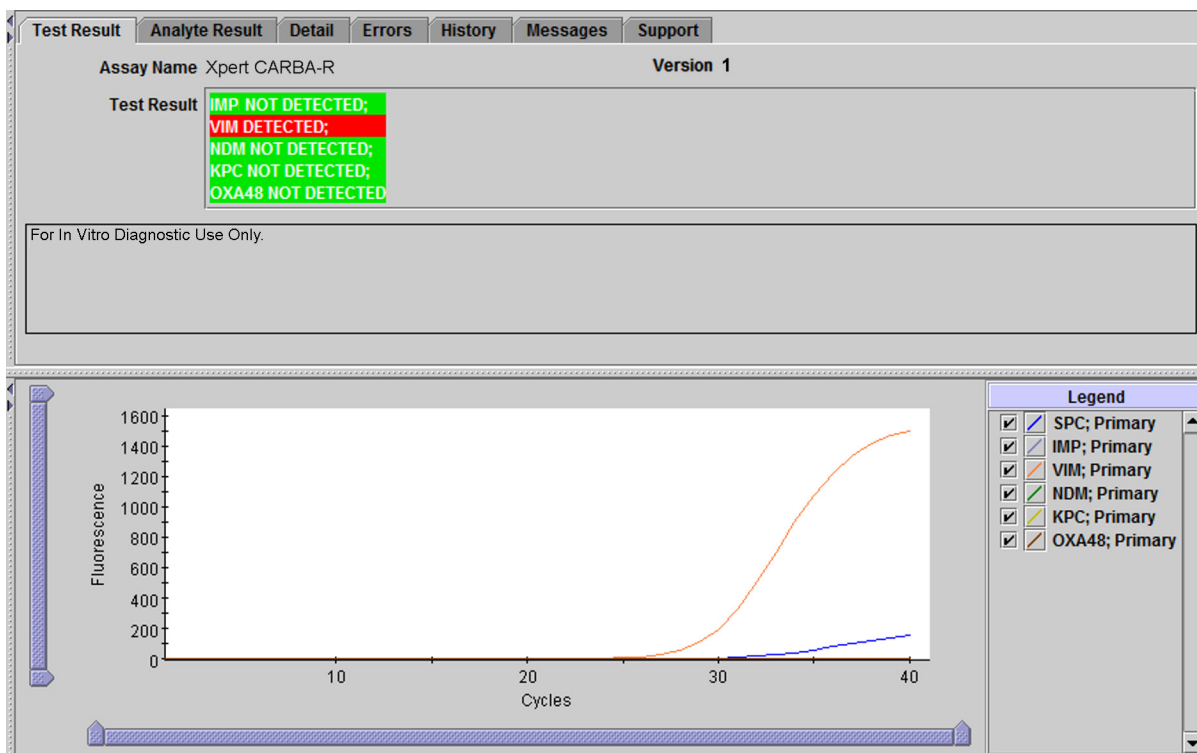
| Resultat   | Tolkning   |
|--|--|
| <b>IMP DETEKTERT (IMP DETECTED);</b><br><b>VIM DETEKTERT (VIM DETECTED);</b><br><b>NDM IKKE DETEKTERT (NDM NOT DETECTED);</b><br><b>KPC IKKE DETEKTERT (KPC NOT DETECTED);</b><br><b>OXA48 DETEKTERT (OXA48 DETECTED)</b><br><br>Se Figur 9. | Mål-DNA-sekvensene for IMP, VIM og OXA-48 er detektert; mål-DNA-sekvensene for NDM og KPC er ikke detektert. <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR-amplifikasjon av mål-DNA-ene for IMP, VIM og OXA-48 gir Ct-verdier innenfor de gyldige områdene og fluorescensendepunkter over terskelinnstillingene; mål-DNA-sekvensene for KPC og NDM er fraværende eller under analysens deteksjonsnivå.</li> <li>• SPC: Ikke relevant. SPC ignoreres fordi amplifikasjon av mål-DNA-ene for IMP, VIM og OXA-48 kan konkurrere med denne kontrollen.</li> <li>• PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.</li> <li>• Behandlingsstrategier som inkluderer antimikrobielle agenser, som kombinasjoner av beta-laktam-/beta-laktamase-hemmere med begrenset eller ingen aktivitet mot bakterier som produserer metallo-beta-laktamaser, skal brukes med forsiktighet. Xpert Carba-R-analyseresultater som viser tilstedeværelsen av <i>bla</i><sub>IMP</sub>-, <i>bla</i><sub>VIM</sub>- og <i>bla</i><sub>NDM</sub>-metallo-beta-laktamase-gener fra rendyrkede kolonier av de hevdede organismene kan være behjelpelig ved bestemmelse av en behandlingsstrategi hos pasienter med kjente eller mistenkte infeksjoner med bakterier som ikke er følsomme for karbapenem.</li> </ul> |
| <b>IMP DETEKTERT (IMP DETECTED);</b><br><b>VIM DETEKTERT (VIM DETECTED);</b><br><b>NDM DETEKTERT (NDM DETECTED);</b><br><b>KPC IKKE DETEKTERT (KPC NOT DETECTED);</b><br><b>OXA48 DETEKTERT (OXA48 DETECTED)</b><br><br>Se Figur 10.         | Mål-DNA-sekvensene for IMP, VIM, NDM og OXA-48 er detektert; mål-DNA-sekvensen for KPC er ikke detektert. <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR-amplifikasjon av mål-DNA-ene for IMP, VIM, NDM og OXA-48 gir Ct-verdier innenfor de gyldige områdene og fluorescensendepunkter over terskelinnstillingene; mål-DNA-sekvensen for KPC er fraværende eller under analysens deteksjonsnivå.</li> <li>• SPC: Ikke relevant. SPC ignoreres fordi amplifikasjon av mål-DNA-ene for IMP, VIM, NDM og OXA-48 kan konkurrere med denne kontrollen.</li> <li>• PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.</li> <li>• Behandlingsstrategier som inkluderer antimikrobielle agenser, som kombinasjoner av beta-laktam-/beta-laktamase-hemmere med begrenset eller ingen aktivitet mot bakterier som produserer metallo-beta-laktamaser, skal brukes med forsiktighet. Xpert Carba-R-analyseresultater som viser tilstedeværelsen av <i>bla</i><sub>IMP</sub>-, <i>bla</i><sub>VIM</sub>- og <i>bla</i><sub>NDM</sub>-metallo-beta-laktamase-gener fra rendyrkede kolonier av de hevdede organismene kan være behjelpelig ved bestemmelse av en behandlingsstrategi hos pasienter med kjente eller mistenkte infeksjoner med bakterier som ikke er følsomme for karbapenem.</li> </ul>  |
| <b>IMP DETEKTERT (IMP DETECTED);</b><br><b>VIM DETEKTERT (VIM DETECTED);</b><br><b>NDM DETEKTERT (NDM DETECTED);</b><br><b>KPC DETEKTERT (KPC DETECTED);</b><br><b>OXA48 DETEKTERT (OXA48 DETECTED)</b><br><br>Se Figur 11.                  | Mål-DNA-sekvensene for IMP, VIM, NDM, KPC og OXA-48 er detektert. <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR-amplifikasjon av mål-DNA-ene for IMP, VIM, NDM, KPC og OXA-48 gir Ct-verdier innenfor de gyldige områdene og fluorescensendepunkter over terskelinnstillingene.</li> <li>• SPC: Ikke relevant. SPC ignoreres fordi amplifikasjon av mål-DNA-ene for IMP, VIM, NDM, KPC og OXA-48 kan konkurrere med denne kontrollen.</li> <li>• PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.</li> <li>• Behandlingsstrategier som inkluderer antimikrobielle agenser, som kombinasjoner av beta-laktam-/beta-laktamase-hemmere med begrenset eller ingen aktivitet mot bakterier som produserer metallo-beta-laktamaser, skal brukes med forsiktighet. Xpert Carba-R-analyseresultater som viser tilstedeværelsen av <i>bla</i><sub>IMP</sub>-, <i>bla</i><sub>VIM</sub>- og <i>bla</i><sub>NDM</sub>-metallo-beta-laktamase-gener fra rendyrkede kolonier av de hevdede organismene kan være behjelpelig ved bestemmelse av en behandlingsstrategi hos pasienter med kjente eller mistenkte infeksjoner med bakterier som ikke er følsomme for karbapenem.</li> </ul>  |

Tabell 1. Representative resultater og tolkning for Xpert Carba-R-analysen (fortsatt)

| Resultat   | Tolkning   |
|--|--|
| <b>IMP IKKE DETEKTERT (IMP NOT DETECTED);</b><br><b>VIM IKKE DETEKTERT (VIM NOT DETECTED);</b><br><b>NDM IKKE DETEKTERT (NDM NOT DETECTED);</b><br><b>KPC IKKE DETEKTERT (KPC NOT DETECTED);</b><br><b>OXA48 IKKE DETEKTERT (OXA48 NOT DETECTED)</b><br><br>Se Figur 12. | Mål-DNA-sekvensene for IMP, VIM, NDM, KPC og OXA-48 er ikke detektert. <ul style="list-style-type: none"> <li>Mål-DNA-sekvensene for IMP, VIM, NDM, KPC og OXA-48 er fraværende eller under analysens deteksjonsnivå.</li> <li>SPC: BESTÅTT (PASS); PCR-amplifikasjon av SPC-DNA-sekvensen gir en Ct-verdi innenfor det gyldige området og et fluorescensendepunkt over terskelinnstillingen.</li> <li>PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.</li> </ul>  |
| <b>UGYLDIG (INVALID)</b><br><br>Se Figur 13.   | Tilstedeværelse eller fravær av mål-DNA-sekvensene for IMP, VIM, NDM, KPC og OXA-48 kan ikke bestemmes. Bruk instruksjonene i Avsnitt 14, Prosedyre for å teste på nytt til å gjenta testen. <ul style="list-style-type: none"> <li>SPC: IKKE BESTÅTT (FAIL); Ingen PCR-amplifikasjon av SPC-DNA-sekvensen eller Ct-en for SPC er ikke innenfor det gyldige området og fluorescensendepunktet er under terskelinnstillingen.</li> <li>PCC: BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.</li> </ul>   |
| <b>FEIL (ERROR)</b>  | Tilstedeværelse eller fravær av mål-DNA-sekvensene for IMP, VIM, NDM, KPC og OXA-48 kan ikke bestemmes. Bruk instruksjonene i Avsnitt 14, Prosedyre for å teste på nytt til å gjenta testen. <ul style="list-style-type: none"> <li>SPC: INTET RESULTAT (NO RESULT)</li> <li>PCC: IKKE BESTÅTT (FAIL)*; ett eller flere av probekontrollresultatene ble ikke bestått. PCC besto sannsynligvis ikke fordi reaksjonsrøret ikke var fylt riktig eller et probeintegritetsproblem ble detektert.</li> </ul> * Hvis probekontrollen ble bestått, er feilen forårsaket av en systemkomponentsvikt. |
| <b>INTET RESULTAT (NO RESULT)</b>  | Tilstedeværelse eller fravær av mål-DNA-sekvensene for IMP, VIM, NDM, KPC og OXA-48 kan ikke bestemmes. Bruk instruksjonene i Avsnitt 14, Prosedyre for å teste på nytt til å gjenta testen. Det ble innhentet utilstrekkelig data for å produsere et testresultat (for eksempel, operatøren stoppet en test mens den kjørte, eller det oppsto et strømbrudd). <ul style="list-style-type: none"> <li>SPC: INTET RESULTAT (NO RESULT)</li> <li>PCC: Ikke relevant</li> </ul>   |

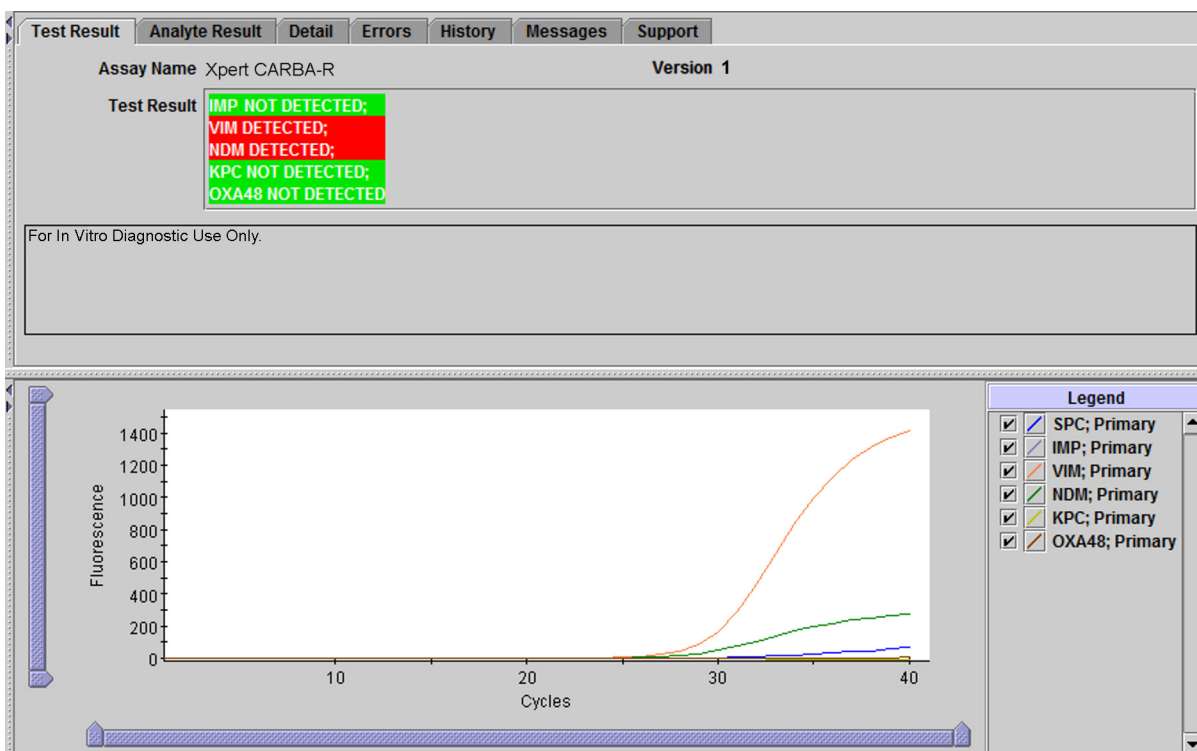


Figur 5. Carba-R-analysen – IMP detektert.

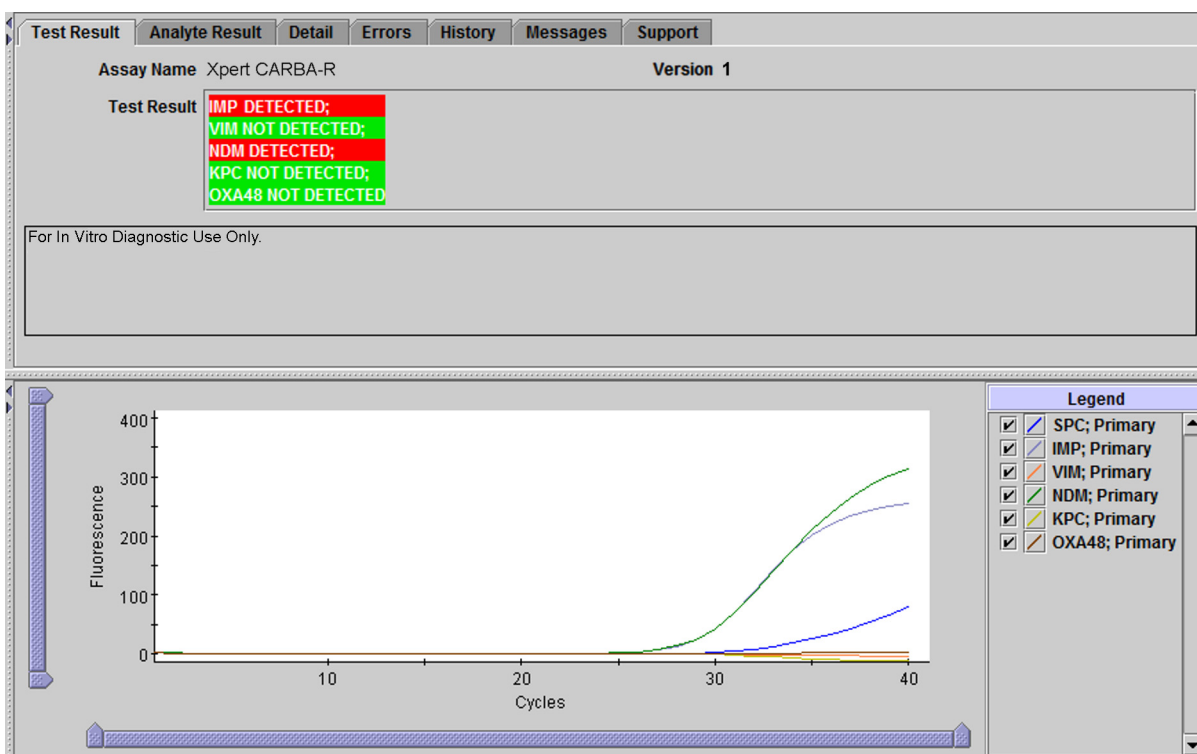


Figur 6. Carba-R-analysen – VIM detektert.

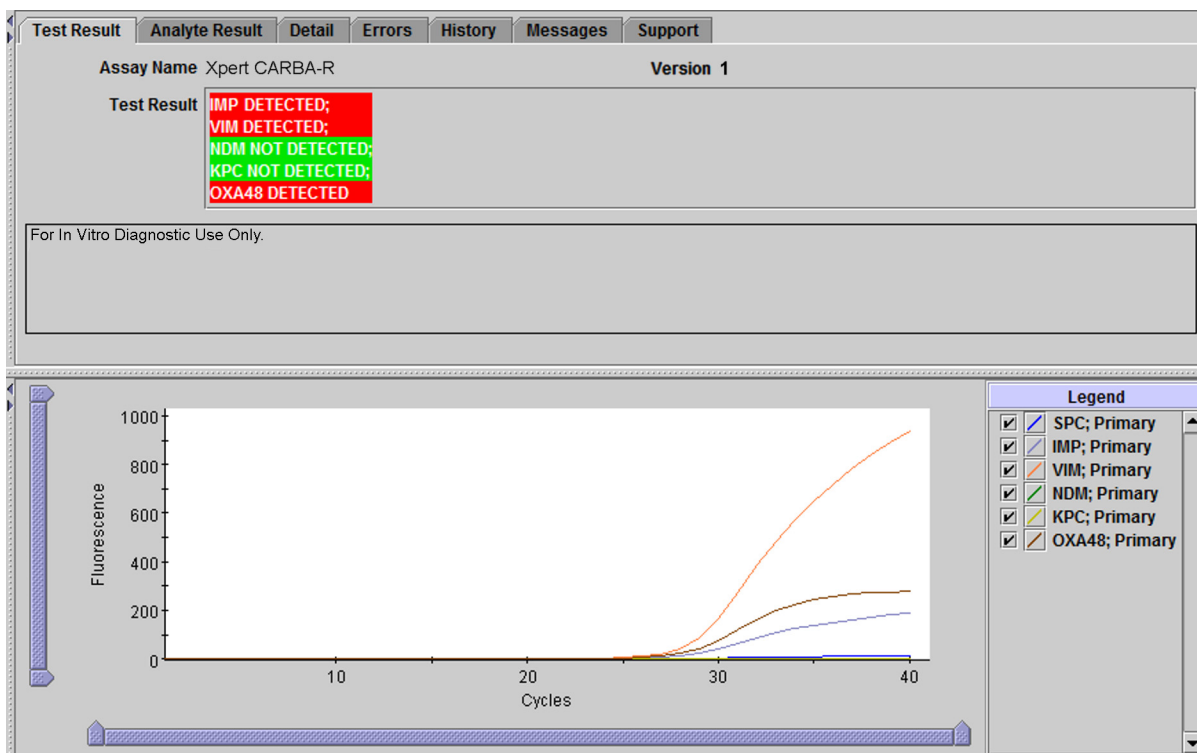
**Merknad** Eksempler på NDM-positive, KPC-positive og OXA-positive prøver er ikke vist.



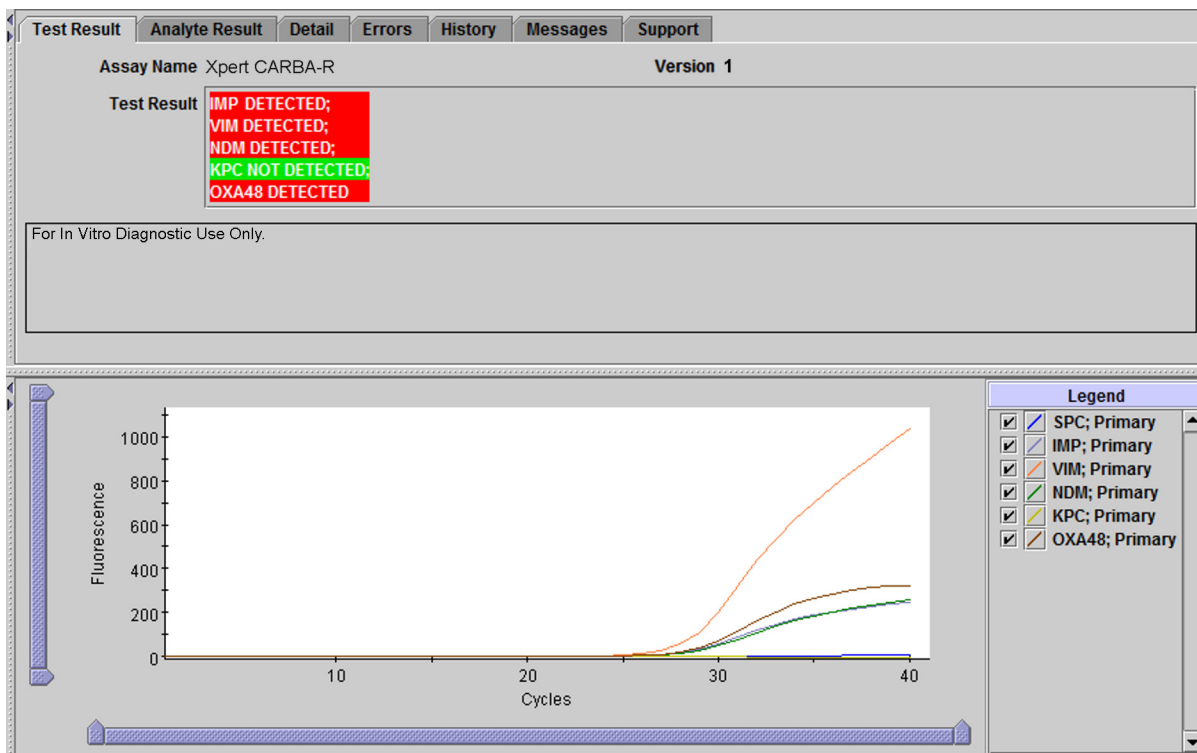
Figur 7. Carba-R-analysen – VIM og NDM detektert.



Figur 8. Carba-R-analysen – IMP og NDM detektert.

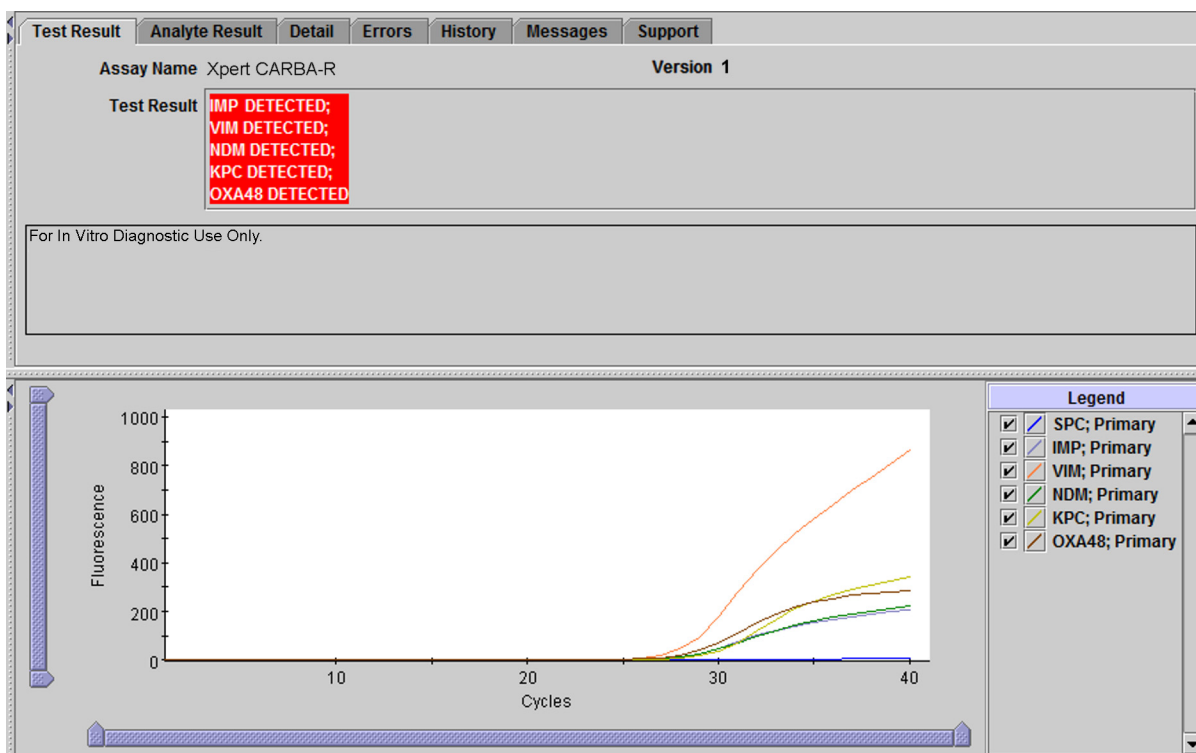


Figur 9. Carba-R-analysen – IMP, VIM og OXA-48 detektert.

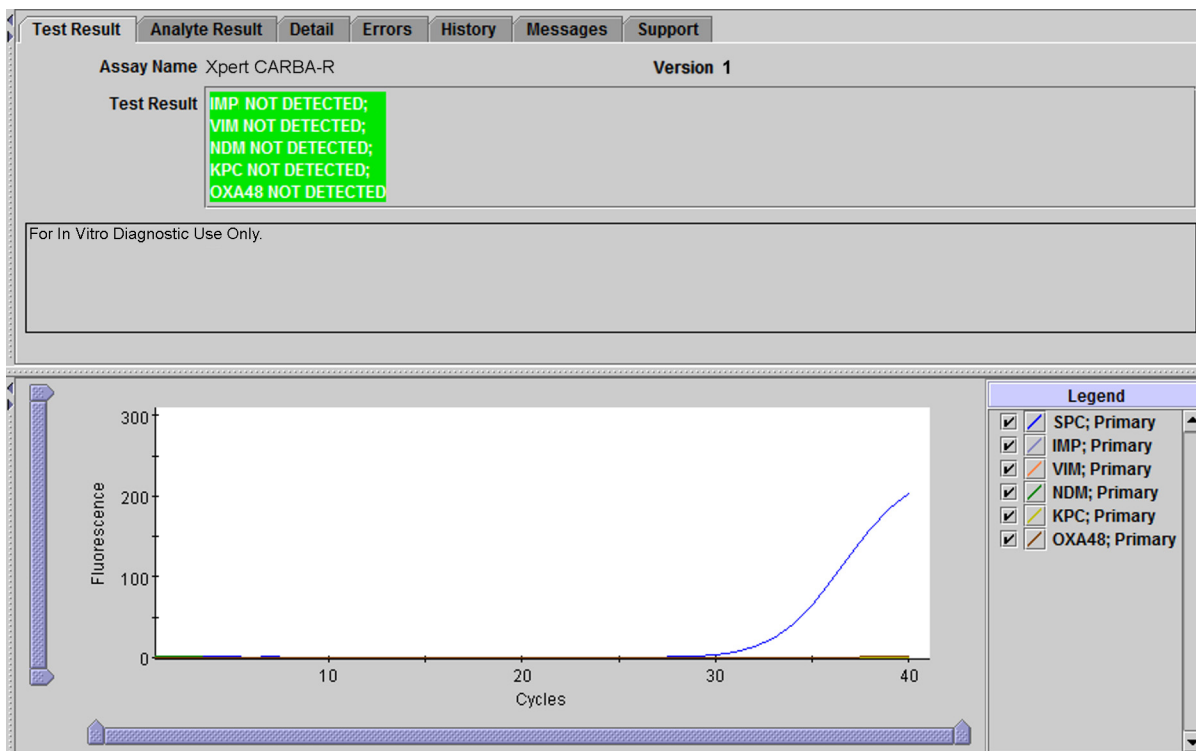


Figur 10. Carba-R-analysen – IMP, VIM, NDM og OXA-48 detektert.

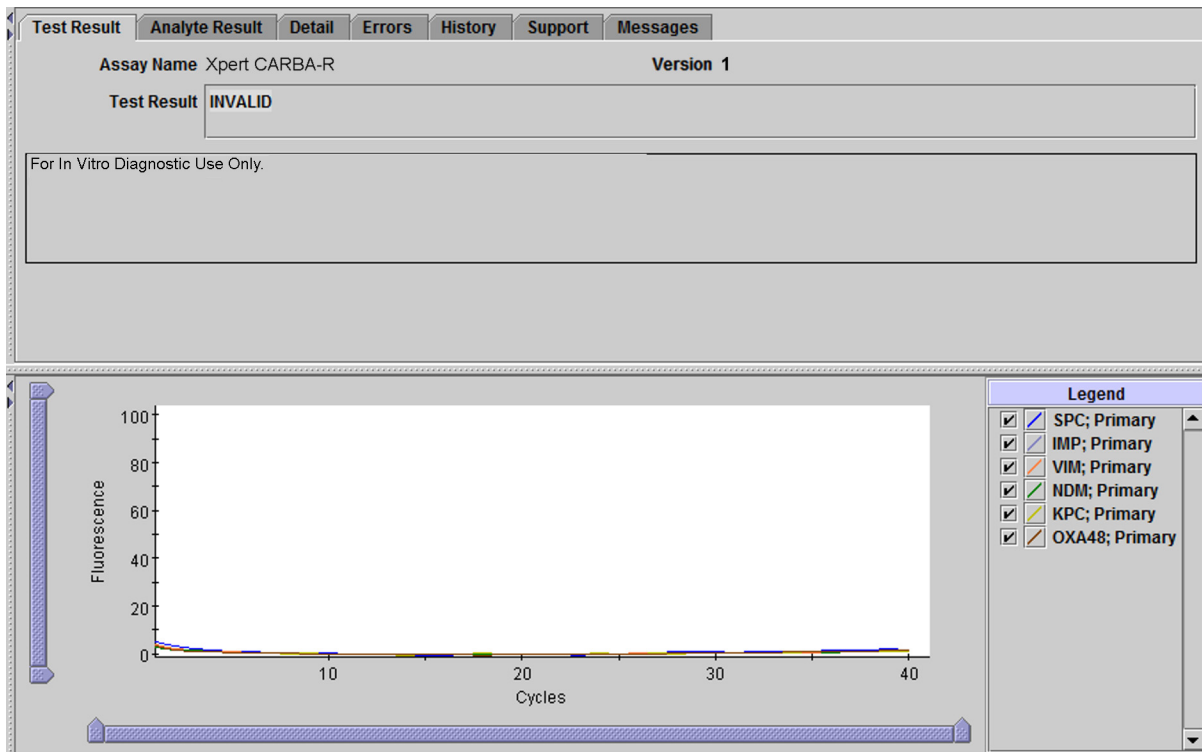




Figur 11. Carba-R-analysen – IMP, VIM, NDM, KPC og OXA-48 detektert.



Figur 12. Carba-R-analysen – IMP, VIM, NDM, KPC og OXA-48 ikke detektert.



Figur 13. Carba-R-analysen – ugyldig.

### 13 Grunner til å gjenta testen

Test på nytt med en ny patron (patronen skal ikke gjenbrukes) og ny prøvereagensflaske. Se Avsnitt 14, Prosedyre for å teste på nytt for prosedyre for å teste på nytt.

- Et **UGYLDIG (INVALID)** resultat indikerer at kontroll-SPC-en ikke besto. Prøven ble ikke prosessert skikkelig, eller PCR er hemmet, eller det tilsatte prøvevolumet var utilstrekkelig.
- Et **FEIL (ERROR)** resultat indikerer at probekontrollen ikke besto, og at analysen ble avbrutt, muligens på grunn av at reaksjonsrøret ikke ble fylt riktig, et reagensprobeintegritetsproblem ble detektert, fordi maksimumsgrensene for trykk ble overskredet, eller en ventilposisjoneringsfeil ble detektert.
- Et **INTET RESULTAT (NO RESULT)** indikerer at det ble innhentet utilstrekkelige data. For eksempel at operatøren stoppet en test mens den kjørte, eller det oppsto strømbrudd.
- Hvis en ekstern kontroll ikke presterer som forventet, gjentar du testen av den eksterne kontrollen og/eller kontakter Cepheid teknisk kundestøtte for hjelp.

### 14 Prosedyre for å teste på nytt

#### 14.1 Prosedyre for å teste rektale og perirektale penselprøver på nytt

1. Ta en ny patron, en ny prøvereagensflaske og en ny overføringspipette ut av settet.
2. Ta den gjenværende prøvetakingspinnen ut av transportbeholderen.
3. Sett prøvetakingspinnen inn i en ny prøvereagensflaske. Hold prøvetakingspinnen i pinnen i nærheten av kanten av flasken, løft prøvetakingspinnen noen millimeter fra bunnen av flasken og bøy pinnen over kanten av flasken for å brette den av ved delestreken, slik at du etterlater en prøvetakingspinne som er kort nok til å få plass i flasken, og slik at korken kan settes skikkelig på.
4. Lukk den nye prøvereagensflasken godt og vortex-bland ved høy hastighet i 10 sekunder.
5. Åpne lokket på patronen. Bruk den medfølgende overføringspipetten til å aspirere prøvereagensen til merket på pipetten, og overfør deretter materialet til prøvekompartimentet i Xpert Carba-R-analysepatronen.
6. Lukk lokket på patronen og plasser patronen i GeneXpert-instrumentet i løpet av 30 minutter. Følg Avsnitt 10.2, Starte testen.

## 14.2 Prosedyre for å teste bakterieisolatprøve på nytt

1. Ta en ny patron, en ny prøvereagensflaske og en ny overføringspipette ut av settet.
2. Overfør hele innholdet i den gjenværende prøven i prøvereagensflasken til den nye prøvereagensflasken.
3. Lukk den nye prøvereagensflasken godt og vortex-bland ved høy hastighet i 10 sekunder.
4. Åpne lokket på patronen. Bruk den medfølgende overføringspipetten til å aspirere prøvereagensen til merket på pipetten, og overfør deretter materialet til prøvekammeret i Xpert Carba-R-analysepatronen.
5. Lukk lokket på patronen og plasser patronen i GeneXpert-instrumentet i løpet av 30 minutter. Følg Avsnitt 10.2, Starte testen.

### Merknad

For bakterieisolater skal du ikke utføre prosedyren for å teste på nytt mer enn én gang siden gjentatte fortyninger kan gi falskt negative resultater.

## 15 Begrensninger

### 15.1 Generelle begrensninger

- Xpert Carba-R-analysen detekterer *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub> og *bla*<sub>IMP</sub> fra rektale og perirektale penselprøver og rene kolonier og er ikke for bakterieidentifikasjon. Deteksjon av disse gensekvensene indikerer ikke tilstedeværelse av levedyktige organismer.
- Xpert Carba-R-analysen er ikke et verktøy for bestemmelse av undertype og rapporterer ikke varianter av *bla*<sub>IMP</sub>-, *bla*<sub>VIM</sub>-, *bla*<sub>NDM</sub>-, *bla*<sub>KPC</sub>- eller *bla*<sub>OXA-48</sub>-genene.
- Visse bakteriearter, som *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter baumannii*, har vist seg å utvise resistens mot karbapenemer grunnet iboende resistensmekanismer.
- Deteksjon av andre OXA-karbapenemase-gener enn *bla*<sub>OXA-48</sub> og *bla*<sub>OXA-181</sub> er ikke evaluert i studien.
- *In silico*-analyser brukt til å forutsi varianter detektert av analysen ble basert på en sammenligning av målgenekvenser tilgjengelige i GenBank med Xpert Carba-R-analysens primer-/probe-oligonukleotidene og amplikonsekvensen til hvert genmål. BLAST-søk etter *in silico*-analyser ble utført i 2014–2015. *In silico*-analyser av nye variantgenekvenser deponert i databasen etter 2015 for de fem målgenene er ikke utført.
- Mutasjoner eller polymorfismer i primer- eller probebindingsregioner kan påvirke deteksjon av gjeldende, nye eller ukjente *bla*<sub>KPC</sub>-, *bla*<sub>NDM</sub>-, *bla*<sub>VIM</sub>-, *bla*<sub>OXA-48</sub>- og *bla*<sub>IMP</sub>-varianter og gi et falskt negativt resultat.
- Xpert Carba-R-analysen vil generere et negativt IMP-resultat ved testing av prøver som inneholder gensekvenser for IMP-7, IMP-13 eller IMP-14.
- Ytelsen til Xpert Carba-R-analysen med karbapenemasegener som den ikke er rettet mot, bortsett fra *bla*<sub>SPM</sub>, *bla*<sub>SME</sub> og *bla*<sub>IMI</sub>, er ukjent.
- Siden deteksjon av *bla*<sub>KPC</sub>-, *bla*<sub>NDM</sub>-, *bla*<sub>VIM</sub>-, *bla*<sub>OXA-48</sub>- og *bla*<sub>IMP</sub>-gensekvensene avhenger av antall organismer som er til stede i prøven, avhenger pålitelige resultater av riktig prøvetaking og oppbevaring av prøver.
- Testing med Xpert Carba-R-analysen skal brukes som et tillegg til andre tilgjengelige metoder.
- Xpert Carba-R-analyseresultater kan noen ganger være **UGYLDIG (INVALID)** grunnet en SPC som ikke besto, eller resultere i et **FEIL (ERROR)** eller **INTET RESULTAT (NO RESULT)**, og kreve testing på nytt som kan føre til en forsinkelse i innhenting av endelige resultater.

### 15.2 Begrensninger ved rektale og perirektale prøver

- Ytelsen til Xpert Carba-R-analysen er ikke evaluert med rektale og perirektale penselprøver fra pediatriske pasienter.
- Analytiske studier som bruker kombinasjoner av to bakteriepopulasjoner på kunstige penselprøver, indikerer at når én karbapenemase-produserende bakterieart inokuleres i nærheten av LoD og en annen karbapenemase-produserende bakterieart er til stede i konsentrasjoner lik eller større enn  $5 \times 10^6$  CFU/penselprøve, er det ikke sikkert at målet med lav konsentrasjon detekteres. Samkolonisering med to eller flere karbapenemase-produserende organismer er rapportert med Xpert Carba-R-analysen, men er sjeldne. Manglende deteksjon av et mål nummer to bør ha minimal påvirkning på pasienthåndtering siden isolasjonsprosedyrer ville iverksettes for pasienter som viser ethvert positivt resultat for en karbapenemase-produserende organisme.
- Interferens med Xpert Carba-R-analysen kan observeres med bariumsulfat ved > 0,1 % masse-/volumprosent og Pepto-Bismol ved > 0,01 % masse-/volumprosent i tester med prøver av matriks fra rektale penselprøver.
- Interferens med Xpert Carba-R-analysen kan observeres med bariumsulfat ved > 0,1 % masse-/volumprosent og PeptoBismol ved > 0,025 % masse-/volumprosent i tester med prøver av matriks fra perirektale penselprøver.

- I rektale penselprøver som inneholder VIM-målet, kan det oppstå interferens hvis det er fettsyrer i avføringen med en konsentrasjon på 0,25 % masse-/volumprosent, som fører til forsinkede syklusterskelverdier.
- I tillegg til *Pseudomonas aeruginosa*- og *Acinetobacter baumannii*-gruppene som ble testet i den kunstige studien, ble andre ikke-*Enterobacteriaceae* også evaluert: *Pseudomonas stutzeri* (1), *Pseudomonas oryzihabitans* (1), *Pseudomonas putida* (2) og *Empedobacter brevis* (1). Ytelsen til Xpert Carba-R-analysen med andre ikke-*Enterobacteriaceae* utover disse seks artene er ikke evaluert og er derfor ukjent.
- For rektale penselprøver viste Xpert Carba-R-analysen redusert positivt samsvar i prosent (PPA på 55,6 %) for deteksjon av *bla*<sub>VIM</sub>-gensekvensen i *Pseudomonas aeruginosa*. Fire (4) falskt negative resultater ble observert med analysen i prøver hvor *Pseudomonas aeruginosa* som inneholdt *bla*<sub>VIM</sub>-sekvensen, ble gjenvunnet med referansemetoden.
- For rektale penselprøver viste Xpert Carba-R-analysen redusert positivt samsvar i prosent (PPA på 85,7 %) for deteksjon av *bla*<sub>IMP</sub>-gensekvensen i *Acinetobacter baumannii* i den kunstige studien. I tillegg ble det observert et lavt totalt samsvar i prosent (86,1 %) på tvers av steder for reproduserbarhetsstudien med prøver som inneholdt lave konsentrasjoner av organisme som inneholdt *bla*<sub>IMP</sub>-gensekvensen.
- Karbapenem-resistente anaerober som potensielt er til stede i avføringsprøver, er ikke evaluert av Xpert Carba-R-analysen.
- Deteksjon av *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub> og/eller *bla*<sub>IMP</sub> fra rektale og perirektale penselprøver kan være fra andre organismer enn *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter baumannii*.
- Ytelsen til Xpert Carba-R-analysen med følsomme isolater som inneholder *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub> og/eller *bla*<sub>IMP</sub>-gensekvenser er ikke fullt ut evaluert.

### 15.3 Begrensninger ved rene kolonier

- For rene kolonier er ytelsen til Xpert Carba-R-analysen med andre bakterier enn *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter baumannii* ikke evaluert. Organismer skal identifiseres, og status for manglende følsomhet for karbapenem skal bestemmes, før testing på Xpert Carba-R-analysen.
- Feilaktige testresultater kan oppstå fra feil dyrkingsteknikker, at den anbefalte prosedyren for klargjøring av 0,5 McFarland-suspensjonen ikke følges, håndterings- og oppbevaringsprosedyrer, teknisk feil, forbytting av prøver eller fordi antall organismer i prøven er for lavt til å detekteres av testen. Instruksjonene i dette vedlegget må følges nøye for å unngå feilaktige resultater.

## 16 Forventede verdier

I den kliniske studien av Xpert Carba-R-analysen ble totalt 2543 prøver, som besto av rektale og perirektale penselprøver og kunstige prøver, evaluert på 8 studiesteder i og utenfor USA. Xpert Carba-R-analyseresultater sammenlignet med kultur og toveis DNA-sekvensanalyse etter genmål for hver av de prospektivt kombinerte og kunstige prøvene presenteres i Tabell 2.

I en separat klinisk studie av Xpert Carba-R-analysen ble totalt 467 bakterieisolater evaluert på 4 studiesteder i og utenfor USA. Xpert Carba-R-analyseresultater sammenlignet med toveis DNA-sekvensanalyse etter genmål for hver av de to agartypene presenteres i Tabell 8, Tabell 9, Tabell 10, Tabell 11 og Tabell 12.

## 17 Ytelsesegenskaper

### 17.1 Klinisk ytelse – rektale og perirektale penselprøver

Ytelsesegenskapene til Xpert Carba-R-analysen med rektale og perirektale penselprøver ble bestemt i en undersøkelsesstudie på flere steder. Det positive samsvaret i prosent (PPA) og negative samsvaret i prosent (NPA) til Xpert Carba-R-analysen ble evaluert i forhold til en referansemetode med dyrking (MacConkey-næringsvæske) og PCR/toveis DNA-sekvensanalyse.

Åtte geografisk spredte steder (seks i USA og to i Europa) tok prospektive parede rektale eller perirektale penselprøver fra personer som var innlagt på sykehus eller på syke-/aldershjem. Svært tilgrisede rektale og perirektale penselprøver, i henhold til anvisningene i avsnitt 9 (Klargjøring og oppbevaring av prøver), ble ekskludert fra studien. Grunnet den lave prevalensen av hvert av Xpert Carba-R-analysens målgener i fravær av et utbrudd ble kunstige prøver også inkludert i studien.

Én penselprøve fra paret ble brukt til testing med Xpert Carba-R-analysen. Den andre penselprøven ble inokulert i MacConkey-næringsvæske og brukt til testing med referansemetoden. Et referansekulturlaboratorium bestemte tilstedeværelsen av organismer som ikke er følsomme for karbapenem, ved å dyrke MacConkey-næringsvæsken fra hver av prøvene. MacConkey-næringsvæsken ble først screenet for tilstedeværelse av organismer som ikke er følsomme for karbapenem, ved å plassere næringsvæsken på MacConkey-agarplater med en meropenemplate.

For arter som utviste vekst av gramnegative bakterier rundt meropenemplaten, ble bekreftelse av manglende følsomhet for karbapenem bestemt på isolerte kolonier ved bruk av platediffusjonsmetoden (ifølge CLSI-dokument M02) samt CLSI-dokument M100<sup>20</sup>. DNA ekstrahert fra isolater som ikke er følsomme for karbapenem, ble renset, kvantifisert og amplifisert med primere spesifikke for alle de fem målgenene. Amplifiserte regioner inkluderte flere baser enn regionene som amplifiseres av Xpert Carba-R-analysen. Produksjonen til amplifikasjonsproduktet i egnet størrelse ble bekreftet på Agilent 2100 Bioanalyser (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA).

Hvis bånd vist på Bioanalyser korresponderte med den forventede størrelsen til ampikonet fra minst ett av de fem målgenene detektert av Xpert Carba-R-analysen, ble isolatets ampikon sendt til et uavhengig laboratorium for referanse toveis sekvenseringsanalyse, som ble validert for deteksjon av de fem målene i Xpert Carba-R-analysen. Hvis ingen bånd ble vist på Bioanalyser for noen av de fem målgenene, ble isolatet ikke sendt for sekvensanalyse, og referansemeteresultatet ble ansett som negativt for de fem målgenene.

### Resultater for prospektive prøver oppnådd med Xpert Carba-R-analysen sammenlignet med referansemeteroden

Totalt 802 prospektive rektale penselprøver ble opprinnelig inkludert i denne kliniske studien, hvorav 785 var kvalifisert for inkludering. Av de 785 kvalifiserte prøvene ble 755 prøver inkludert i det endelige datasettet etter ekskludering basert på protokollavvik (inkludert 16 *Stenotrophomonas maltophilia*-organismer som ble ekskludert grunnet sin iboende resistens mot karbapenemene som ble testet).

Totalt 963 prospektive perirektale penselprøver ble opprinnelig inkludert i denne kliniske studien, hvorav 947 var kvalifisert for inkludering. Fra de 947 kvalifiserte prøvene ble 924 prøver inkludert i det endelige datasettet etter ekskluderinger basert på protokollavvik (inkludert 10 *Stenotrophomonas maltophilia*-, 1 *Pseudomonas putida*- og 1 *Pseudomonas stutzeri*-organisme som ble ekskludert på grunn av studiedesignkriterier).

Når Xpert Carba-R-analysen ble testet med prospektive rektale penselprøver, viste den et PPA-område fra 60,0 % til 100 % for de fire analysemålene ( $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$ ,  $bla_{VIM}$  og  $bla_{OXA-48}$ ) i forhold til referansemeteroden (Tabell 2). NPA for  $bla_{KPC}$ -,  $bla_{NDM}$ -,  $bla_{VIM}$ -,  $bla_{OXA-48}$ - og  $bla_{IMP}$ -gensekvensene varierte fra 98,6 % til 99,9 % i forhold til referansemeteroden (Tabell 2).

Når Xpert Carba-R-analysen ble testet med prospektive perirektale penselprøver, viste den et PPA på 100 % for de tre analysemålene ( $bla_{NDM}$ ,  $bla_{KPC}$  og  $bla_{OXA-48}$ ) i forhold til referansemeteroden. NPA for  $bla_{KPC}$ -,  $bla_{NDM}$ -,  $bla_{VIM}$ -,  $bla_{OXA-48}$ - og  $bla_{IMP}$ -gensekvensene varierte fra 99,6 % til 100 % i forhold til referansemeteroden (Tabell 2).

Med de prospektive rektale og perirektale penselprøvene kombinert viste Xpert Carba-R-analysen et PPA-område fra 60,0 % til 100 % for de fire analysemålene ( $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$ ,  $bla_{VIM}$  og  $bla_{OXA-48}$ ) i forhold til referansemeteroden (tabell 2). NPA for  $bla_{KPC}$ -,  $bla_{NDM}$ -,  $bla_{VIM}$ -,  $bla_{OXA-48}$ - og  $bla_{IMP}$ -gensekvensene varierte fra 99,3 % til 99,9 % i forhold til referansemeteroden (Tabell 2).

For prøver med motstridende resultater (Xpert Carba-R-analysen var positiv for et målgen, men det ble ikke isolert en organisme som ikke var følsom for karbapenem, med referansekultur) ble motstridende analyse utført med toveis sekvensering på DNA ekstrahert direkte fra MacConkey-næringsvæsken. Resultater fra avvikstesting er oppgitt i fotnoter i Tabell 2.

**Tabell 2. Ytelsen til Xpert Carba-R-analysen kontra referansekultur + sekvensering – prospektive prøver**

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

**Tabell 2. Ytelsen til Xpert Carba-R-analysen kontra referansekultur + sekvensering – prospektive prøver (fortsatt)**

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

N = antall, TP = sann positiv, FP = falsk positiv, TN = sann negativ, FN = falsk negativ

- Av de 755 prospektive rektale penselprøvene som ble evaluert i studien, avga 636 prøver ikke et kulturisolat. Av de resterende 119 prøvene ble 112 organismer som ikke er følsomme for karbapenem, gjenvunnet med referansekulturen i tillegg til 7 karbapenem-følsomme organismer [*Pseudomonas aeruginosa* (5); *Escherichia coli* (1) og *Enterobacter cloacae* (1)].
- Testresultater etter sekvensering: 1 av 1 var IMP-negativ.
- Testresultater etter sekvensering: 2 av 8 var VIM-positive; 6 av 8 var VIM-negative.
- Testresultater etter sekvensering: 1 av 3 var NDM-positiv; 2 av 3 var NDM-negative.
- Testresultater etter sekvensering: 1 av 6 var KPC-positiv; 5 av 6 var KPC-negative.
- Stedet rapporterte at personen tok ertapenem da prøven ble tatt.
- Testresultater etter sekvensering: 3 av 10 var OXA-48-positive; 7 av 10 var OXA-48-negative.
- Av de 924 prospektive perirektale penselprøvene som ble evaluert i studien, avga 891 prøver ikke et kulturisolat. Av de resterende 33 prøvene ble 31 organismer som ikke er følsomme for karbapenem, gjenvunnet med referansekulturen i tillegg til 2 karbapenem-følsomme organismer (*Pseudomonas aeruginosa*).
- Testresultater etter sekvensering: 4 av 4 var KPC-negative.
- Testresultater etter sekvensering: 1 av 1 var OXA-48-negativ.
- Testresultater etter sekvensering: 1 av 10 var KPC-positiv; 9 av 10 var KPC-negative.
- Testresultater etter sekvensering: 3 av 11 var OXA-48-positive; 8 av 11 var OXA-48-negative.

Ytelsen til Xpert Carba-R-analysen på de prospektive rektale og perirektale penselprøvene kombinert vises i Tabell 3 etter art. Kun organismer som det ble tatt minst én positiv prøve med, er inkludert i Tabell 3.

**Tabell 3. Ytelsen til Xpert Carba-R-analysen kontra referansekultur + sekvensering etter organismetype – prospektive rektale og perirektale prøver**

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

**Tabell 3. Ytelsen til Xpert Carba-R-analysen kontra referansekultur + sekvensering etter organismetype – prospektive rektale og perirektale prøver (fortsett)**

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

a. *Acinetobacter baumannii* (14) og *Enterobacter amnigenus* (1) ble gjenvunnet, men inneholdt ikke målsekvenser ifølge referansemetoden eller Xpert Carba-R-analysen.

Flere mål ble detektert av Xpert Carba-R-analysen i ni prospektive prøver. Detaljene er gitt i Tabell 4 sammen med de avvikende sekvenseringsresultatene.

**Tabell 4. Prospektive rektale og perirektale prøver med flere mål detektert**

| Prøve | Mål detektert med Xpert Carba-R-analysen | Mål detektert med referansesekvensering | Resultater fra avvikstesting – mål detektert med referansesekvensering |
|-------|--|---|--|
| 1     | KPC, OXA-48                              | NEG                                     | NEG  |
| 2     | VIM, KPC                                 | NEG <sup>a</sup>                        | NEG <sup>a</sup>   |
| 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 <sup>a</sup>                        | NEG  |
| 7     | NDM, KPC                                 | KPC                                     | NDM, KPC   |
| 8     | VIM, KPC                                 | VIM                                     | VIM, KPC   |
| 9     | NDM, OXA-48                              | NDM, OXA-48                             | NA   |

a. En organisme ble ikke isolert fra referanseskulturen, og referansesekvensering ble derfor ikke utført.



**Resultater for kunstige prøver oppnådd med Xpert Carba-R-analysen sammenlignet med referansemetoden**

Totalt 864 kunstige prøver (432 preparert i matriks av rektale penselprøver og 432 i perirektal matriks) ble også testet som en del av den kliniske studien.

I tillegg til *Enterobacteriaceae*-, *Pseudomonas aeruginosa*- og *Acinetobacter baumannii*-gruppene som ble testet i den kunstige studien, ble 5 andre ikke-*Enterobacteriaceae*-stammer også evaluert: *Pseudomonas stutzeri* (1), *Pseudomonas oryzihabitans* (1), *Pseudomonas putida* (2) og *Empedobacter brevis* (1).

Når Xpert Carba-R-analysen ble testet med kunstige prøver, viste den et PPA-område fra 95 % til 100 % over analysemålene (*bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub> og *bla*<sub>IMP</sub>). NPA for *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub> og *bla*<sub>IMP</sub>-gensekvensene var 100 % i forhold til referansemetoden (Tabell 5).

**Tabell 5. Ytelsen til Xpert Carba-R kontra referansemetoden – kunstige prøver**

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

### Ekvivalensstudie av perirektale penselprøver og rektale penselprøver

For å demonstrere ekvivalensen til perirektale penselprøver og rektale penselprøver ble det utført en studie på ett sted som tok ferske prospektive rektale og perirektale penselprøver fra samtykkende personer som var innlagt på sykehus.

Sett med parede prøvetakingspinner i Cepheid prøvetakingsenhet ble brukt til å ta prøvene fra hver person. Ett sett med parede prøvetakingspinner ble brukt til å ta den perirektale penselprøven, og et annet sett med parede prøvetakingspinner ble brukt til å ta den rektale penselprøven. Den perirektale penselprøven ble tatt først etterfulgt av den rektale penselprøven fra samme person. Én prøvetakingspinne fra hvert sett med parede prøvetakingspinner ble brukt til testing med Xpert Carba-R-analysen. Den andre prøvetakingspinnen fra hvert sett med parede prøvetakingspinner ble brukt til dyrking og følsomhetstesting når enten den perirektale eller rektale penselprøven, eller begge, var positiv for ett eller flere mål med Xpert Carba-R-analysen. Ingen dyrking ble utført hvis både den perirektale og den rektale penselprøven var negativ med Xpert-analysen.

Toveis DNA-sekvensering ble utført på DNA ekstrahert fra isolerte kolonier som manifesterte manglende følsomhet for karbapenem med CLSI platediffusjonsmetoden eller fra MacConkey-næringsvæske med meropenem-plate hvis kulturresultatet var negativt og Xpert Carba-R-analyseresultatet var positivt. Referansemeteresultater ble ikke brukt til å endre ytelsesdata for ekvivalensstudien av penselprøver.

Totalt 207 prøver ble opprinnelig inkludert i denne kliniske studien, hvorav alle var kvalifisert for inkludering. Av de 207 kvalifiserte prøvene ble 201 prøver inkludert i det endelige datasettet som ble brukt for analysen. Seks penselprøver (fire perirektale penselprøver og to rektale penselprøver) ble ekskludert grunnet ubestemmelige resultater fra Xpert Carba-R-analysen.

Av de 201 prøvene inkludert i dataanalysen ble 92 (45,8 %) tatt fra kvinner og 109 (54,2 %) fra menn. Totalt 45,8 % (92/201) av prøvene ble tatt fra personer mellom 21 og 65 år, og 54,2 % (109/201) var fra personer > 65 år.

Ytelsen (PPA og NPA) til Xpert Carba-R-analysen med perirektale penselprøver ble bestemt i forhold til resultatene til Xpert Carba-R-analysen med rektale penselprøver fra samme person. PPA- og NPA-estimatene vises i tabell 6. I forhold til Xpert Carba-R-analysens resultater med rektale penselprøver viste de perirektale penselprøvene totalt PPA og NPA på henholdsvis 94,7 % (95 % CI: 75,4–99,1) og 97,8 % (95 % CI: 94,5–99,1).

**Tabell 6. Xpert Carba-R-analysen – perirektale penselprøver kontra rektale penselprøver**

| Xpert Carba-R-analysen – rektale penselprøver     |        |                 |                             |        |
|---|--------|-----------------|-----------------------------|--------|
| Xpert Carba-R-analysen – perirektale penselprøver |        | Pos             | Neg                         | Totalt |
|   | Pos    | 18 <sup>a</sup> | 4 <sup>b</sup>              | 22     |
|   | Neg    | 1 <sup>c</sup>  | 178                         | 179    |
|   | Totalt | 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-testing av den rektale penselprøven positiv for KPC og OXA-48, og av den perirektale penselprøven var den bare positiv for OXA-48. Prøven var kulturnegativ for både den rektale og den perirektale penselprøven. Sekvensresultater fra MacConkey-næringsvæsker var negative for den perirektale penselprøven og OXA-48-positiv for den rektale penselprøven.
- 2 av 4 var kulturpositive for både rektale og perirektale penselprøver, sekvensresultatene fra isolatene var begge OXA-48-positive, 1 av 4 var kulturnegativ for både rektale og perirektale penselprøver, det rektale sekvensresultatet var ikke tilgjengelig fordi det ikke ble tatt vare på isolatet; det perirektale isolatet ble tolket som karbapenem-følsomt, og ifølge protokollen var det ikke nødvendig med sekvensering.
- Kulturnegativ for både rektal og perirektal penselprøve, sekvensresultatene fra MacConkey-næringsvæskene var begge OXA-48-positive.

### 17.2 Klinisk ytelse – bakterieisolater

Ytelseegenskapene til Xpert Carba-R-analysen med bakterieisolater ble bestemt i en undersøkelsesstudie på flere steder ved å sammenligne Xpert Carba-R-analysen med referanse toveissekvensering av det amplifiserte DNA-målet. Studiens prøver inkluderte bakterieisolater dyrket fra både blodagar og MacConkey-agar.

For å bli inkludert i studien må isolatene tidligere ha blitt identifisert som *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter baumannii*. For bestemmelse av sensitivitet må isolatene ha vært enten helt eller delvis resistente mot meropenem, ertapenem og/eller imipenem ifølge CLSI M100-S24<sup>22</sup>. Isolater av *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter baumannii* må ha vært helt eller delvis resistente mot enten imipenem eller meropenem. Disse organismene er iboende resistente mot ertapenem. For evaluering av spesifisitet kan isolatene ha vært følsomme for eller resistente mot meropenem, ertapenem og imipenem ifølge CLSI M100-S24<sup>22</sup>. *Pseudomonas aeruginosa*- og *Acinetobacter baumannii*-isolater skal ha vært følsomme for både imipenem og meropenem. Isolatene ble bare testet én gang i studien.

Totalt 489 bakterieisolater (431 kliniske kulturisolater og 58 ferske isolater) ble opprinnelig innlemmet i denne kliniske studien, hvorav 485 var kvalifisert for å inkluderes. De ukvalifiserte isolatene inkluderte fire isolater som tidligere var innlemmet i studien.

Av de 485 kvalifiserte isolatene ble 467 isolater (410 kliniske kulturisolater og 57 ferske isolater) inkludert i det endelige datasettet som ble brukt for analysene som presenteres i denne rapporten; 2 isolater ble ekskludert fordi referansetesting ikke ble utført, og 16 isolater ble ekskludert fordi de ikke ble identifisert som *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii* eller *P. aeruginosa*.

For testing av Xpert Carba-R-analysen ble velisolerte kolonier som vokste på hver av agartypene, fortynnet til en 0,5 McFarland standard ekvivalent suspensjon med direkte kolonisuspensjonsmetoden ifølge CLSI M07-A9.<sup>23</sup>

For referansesekvensering ble DNA fra kulturisolater rensert, kvantifisert og amplifisert med primere spesifikke for alle de 5 målgenene som var designet for å amplifisere større regioner fra analysemålene enn primerne som er inkludert i Xpert Carba-R-analysen. Produksjonen til amplifikasjonsproduktet i egnet størrelse ble bekreftet på Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA).

Hvis bånd vist på Bioanalyzer korresponderte med den forventede størrelsen til ampikonet fra minst ett av de fem målgenene detektert av Xpert Carba-R-analysen, ble isolatets ampikon sendt til et uavhengig laboratorium for referanse toveis sekvenseringsanalyse, som ble validert for deteksjon av de fem målene i Xpert Carba-R-analysen. Hvis ingen bånd ble vist på Bioanalyzer for noen av de fem målgenene, ble isolatet ikke sendt for sekvensanalyse, og referansemeterresultatet ble ansett som negativt for de fem målgenene.

Fleire mål ble detektert av Xpert Carba-R-analysen fra ti isolater. Detaljene er gitt i Tabell 7 sammen med referansesekvenseringsresultatene.

**Tabell 7. Isolater med flere mål detektert**

| Isolat | Agartype <sup>a</sup> | Mål detektert med Xpert CarbaR-analysen | Mål detektert med referansesekvensering |
|--------|-----------------------|---|---|
| 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

Når Xpert Carba-R-analysen ble testet med isolater fra blodagar, viste den en total sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 100,0 % (95 % CI: 99,0–100) og 98,1 % (95 % CI: 93,2–99,5) i forhold til referansesekvenseringen utført fra blodagarisolatene (Tabell 8). Det kombinerte resultatet ble definert som positivt for Xpert Carba-R-analysen hvis minst ett av målene var positivt, og negativt for Xpert Carba-R-analysen hvis alle målene var negative.

**Tabell 8. Xpert Carba-R (blodagar) kontra referansesekvensering (isolat dyrket på blodagar) – kombinert**

| Mål       | N   | TP               | FP             | TN  | FN | Sensitivitet (95 % CI) | Spesifisitet (95 % CI) |
|-----------|-----|------------------|----------------|-----|----|------------------------|------------------------|
| Kombinert | 467 | 364 <sup>a</sup> | 2 <sup>a</sup> | 101 | 0  | 100 % (99,0-100)       | 98,1 % (93,2-99,5)     |

a. Kombinerte resultater representerer resultater etter isolat. Flere målresultater ble observert for noen isolater.

Når Xpert Carba-R-analysen ble testet med isolater fra blodagar, viste den en sensitivitet og spesifisitet på > 99 % for hvert av de fem analysemålene i forhold til referansesekvensering utført fra blodagarisolatene (Tabell 9).

For isolater med motstridende resultater mellom Xpert Carba-R-analysen og referansesekvenseringen ble det utført avvikstesting med toveissekvensering på isolater fra MacConkey-agarplater. Resultater fra avvikstesting er oppgitt i fotnoter i Tabell 9 og Tabell 11.

**Tabell 9. Xpert Carba-R (blodagar) kontra referansesekvensering (isolat dyrket på blodagar) – etter mål**

| Mål    | N   | TP | FP             | TN  | FN | Sensitivitet (95 % CI) | Spesifisitet (95 % CI) |
|--------|-----|----|----------------|-----|----|------------------------|------------------------|
| IMP    | 467 | 40 | 1 <sup>a</sup> | 426 | 0  | 100 % (91,2-100)       | 99,8 % (98,7-100)      |
| VIM    | 467 | 82 | 1 <sup>b</sup> | 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 <sup>c</sup> | 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)       |

- a. Toveis DNA-sekvenseringsresultatet for dette falskt positive IMP-isolatet utviste 92,95 % sekvenshomologi, hvilket var litt under avskjæringskriteriet på 95 %. Avvikstesting ble ikke utført.
- b. Resultater fra avvikstesting: 1 av 1 var VIM-positiv.
- c. Dette falskt positive isolatet skyldes sannsynligvis krysskontaminasjon med KPC på prøveklargjøringsnivået. Avvikstesting produserte ikke en sekvensmatch med KPC-målet. Avvikstesting produserte en sekvensmatch for VIM-målet. Derfor klassifiseres dette isolatet som en TP i «Kombinert»-vurderingen presenteret i Tabell 8 over.

Når Xpert Carba-R-analysen ble testet med isolater fra MacConkey-agar, viste den en total sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 100 % (95 % CI: 99,0-100) og 97,1 % (95 % CI: 91,8-99,0) i forhold til referansesekvenseringen utført fra blodagarisolatene (Tabell 10). Det kombinerte resultatet ble definert som positivt for Xpert Carba-R-analysen hvis minst ett av målene var positivt, og negativt for Xpert Carba-R-analysen hvis alle målene var negative.

**Tabell 10. Xpert Carba-R (MacConkey-agar) kontra referansesekvensering (isolat dyrket på blodagar) – kombinert**

| Mål       | N   | TP               | FP | TN  | FN | Sensitivitet (95 % CI) | Spesifisitet (95 % CI) |
|-----------|-----|------------------|----|-----|----|------------------------|------------------------|
| Kombinert | 467 | 364 <sup>a</sup> | 3  | 100 | 0  | 100 % (99,0-100)       | 97,1 % (91,8-99,0)     |

a. Kombinerte resultater representerer resultater etter isolat. Flere målresultater ble observert for noen isolater.

Når Xpert Carba-R-analysen ble testet med isolater fra MacConkey-agar, viste den en sensitivitet og spesifisitet på > 99 % for hvert av de fem analysemålene i forhold til referansesekvensering utført fra blodagarisolatene (Tabell 11).

**Tabell 11. Xpert Carba-R (MacConkey-agar) kontra referansesekvensering (isolat dyrket på blodagar) – etter mål**

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

- Toveis DNA-sekvenseringsresultatet for dette falskt positive IMP-isolatet utviste 92,95 % sekvenshomologi, hvilket var litt under avskjæringskriteriet på 95 %. Avvikstesting ble ikke utført.
- Resultater fra avvikstesting: 1 av 1 var VIM-positiv.
- Det kliniske stedet rapporterte at intern karakterisering av dette falskt positive isolatet før studietestingen resulterte i et positivt NDM-genmål. Avvikstesting produserte ikke en sekvensmatch for noen av de 5 genmålene.

Xpert Carba-R-analysens ytelse etter spesifikk organismegruppe vises i Tabell 12 for både blodagar- og MacConkey-agar-medium. Det totale resultatet ble definert som positivt for Xpert Carba-R-analysen hvis minst ett av målene var positivt, og negativt for Xpert Carba-R-analysen hvis alle målene var negative.

Tabell 12. Xpert Carba-R kontra referansesekvensering

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

Tabell 12. Xpert Carba-R kontra referansesekvensering (fortsatt)

| Medium          | Organismer                     | Mål    | N   | TP               | FP | TN  | FN | Sensitivitet (95 % CI) | Spesifisitet (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)       |
|                 |                                | Totalt | 343 | 291 <sup>a</sup> | 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  | NA                     | 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  | NA                     | 100 % (95,4-100)       |
|                 |                                | Totalt | 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  | NA                     | 100 % (92,0-100)       |
|                 |                                | NDM    | 44  | 5                | 0  | 39  | 0  | 100 % (56,6-100)       | 100 % (91,0-100)       |
|                 |                                | KPC    | 44  | 0                | 0  | 44  | 0  | NA                     | 100 % (92,0-100)       |
|                 |                                | OXA-48 | 44  | 0                | 0  | 44  | 0  | NA                     | 100 % (92,0-100)       |
|                 |                                | Totalt | 44  | 25               | 0  | 19  | 0  | 100 % (86,7-100)       | 100 % (83,2-100)       |

a. Totale resultater representerer resultater etter isolat. Flere målresultater ble observert for noen isolater.

Xpert Carba-R-analyseresultatene etter fenotype presenteres i Tabell 13 og Tabell 14 nedenfor. Fenotyperesultater ble basert på organismens identifikasjons- og følsomhetsresultater for hvert av isolatene. Det kombinerte resultatet ble definert som positivt for Xpert Carba-R-analysen hvis minst ett av de fem analysemålene var positivt, og negativt for Xpert Carba-R-analysen hvis alle de fem analysemålene var negative. En fenotype som ikke er følsom, betyr at isolatet var helt eller delvis resistent mot minst ett karbapenem. En følsom fenotype betyr at isolatet var følsomt for imipenem, meropenem og ertapenem.

**Tabell 13. Xpert Carba-R (blodagar) kontra fenotype – kombinert**

|               |                    | Fenotyperesultater |           |            |
|---------------|--------------------|--------------------|-----------|------------|
| Xpert Carba-R |                    | Ikke følsom        | Følsom    | Totalt     |
|               | Gen detektert      | 356                | 10        | 366        |
|               | Gen ikke detektert | 95                 | 6         | 101        |
|               | <b>Totalt</b>      | <b>451</b>         | <b>16</b> | <b>467</b> |

**Tabell 14. Xpert Carba-R (MacConkey-agar) kontra fenotype – kombinert**

|               |                    | Fenotyperesultater |                 |            |
|---------------|--------------------|--------------------|-----------------|------------|
| Xpert Carba-R |                    | Ikke følsom        | Følsom          | Totalt     |
|               | Gen detektert      | 357                | 10 <sup>a</sup> | 367        |
|               | Gen ikke detektert | 94 <sup>b</sup>    | 6               | 100        |
|               | <b>Totalt</b>      | <b>451</b>         | <b>16</b>       | <b>467</b> |

- De 10 isolatene som fenotypisk er karbapenem-følsomme, men positive med Xpert Carba-R-analysen, kan inneholde mutasjoner som deaktivere eller nedregulerer uttrykket til det karbapenem-resistente genet som detekteres av Xpert Carba-R-analysen.
- De 94 isolatene som fenotypisk ikke er følsomme for karbapenem, men negative med Xpert Carba-R-analysen, kan inneholde andre mekanismer for karbapenem-resistens, som AmpC beta-laktamaser eller beta-laktamaser med utvidet spektrum kombinert med porinmutasjoner, eller potensielt andre karbapenem-resistensgener som ikke detekteres av Xpert Carba-R-analysen.

Blant de 934 testene som ble utført (467 isolater × 2 agartyper), hadde 1 et opprinnelig utfall på **INTET RESULTAT (NO RESULT)** (0,10 %, 95 % CI 0,00-0,58). Isolatet ga gyldige resultater ved ny analyse. Analysens totale gyldige rapporteringsrate var 100 % (934/934).

## 18 Analytisk ytelse

### 18.1 Analytisk sensitivitet (deteksjonsgrense) – rektale og perirektale penselprøver

Den analytiske sensitiviteten eller deteksjonsgrensen (LoD) til Xpert Carba-R-analysen ble vurdert med karbapenemase-produserende organismer tilsatt i matriks av poolede negative humane rektale penselprøver og matriks av poolede negative humane perirektale penselprøver. LoD ble bestemt for to karbapenemase-produserende bakterier for hver genanalytt, dvs. genene som koder KPC, NDM, VIM, OXA-48 og IMP. Bakterier ble titret etter platetelling og tilsatt på rene prøvetakingspinner. Prøvetakingspinnene ble plassert i matriks av poolede negative rektale penselprøver eller matriks av poolede negative perirektale penselprøver, og replikater på 20 ble evaluert ved minst fem ulike konsentrasjoner over fire dager. LoD for hver av de ti karbapenemase-produserende organismene ble estimert med probitanalyse. LoD er definert som den laveste konsentrasjonen av målceller (CFU/penselprøve) som reproduserbart kan skilles fra negative prøver med 95 % sikkerhet. Studien ble utført med to forskjellige partier Xpert Carba-R-reagenser, og den hevdede LoD-en er den høyeste av de to bestemmelsene. De estimerte LoD-ene ble verifisert ved å klargjøre og teste 10 replikater fra to uavhengige fortyninger av hver bakterie ved hver estimerte LoD.



Hevdet LoD for hvert par med karbapenemase-produserende organisme i matrikser av rektale penselprøver og perirektale penselprøver vises i Tabell 15 og Tabell 16.

**Tabell 15. LoD-estimer og verifikasjon for organismer som inneholder karbapenemasegener, med Xpert Carba-R-analysen i matriks av rektale penselprøver**

| Målgen og organisme                              | LoD-estimer (probit) CFU/penselprøve |         | Hevdet LoD CFU/penselprøve | Estimert LoD i prøvereagens (CFU/ml) | Verifikasjon (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                      |

**Tabell 16. LoD-estimer og verifikasjon for organismer som inneholder karbapenemasegener, med Xpert Carba-R-analysen i matriks av perirektale penselprøver**

| Målgen og organisme                              | LoD-estimer (probit) CFU/penselprøve |         | Hevdet LoD CFU/penselprøve | Estimert LoD i prøvereagens CFU/ml | Verifikasjon (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 Studie av matrikser av rektale og perirektale penselprøver

Den analytiske reaktiviteten til Xpert Carba-R-analysen med matrikser av rektale penselprøver og perirektale penselprøver ble evaluert ved å teste et panel med 72 prøver. Dette panelet besto av 11 *bla*<sub>KPC</sub> (KPC), 11 *bla*<sub>VIM</sub> (VIM), 8 *bla*<sub>OXA-48</sub> (OXA-48), 5 *bla*<sub>NDM/bla</sub><sub>OXA-181</sub> (NDM/OXA-181), 6 *bla*<sub>OXA-181</sub> (OXA-181), 17 *bla*<sub>IMP</sub> (IMP) og 1 *bla*<sub>KPC/bla</sub><sub>VIM</sub> (KPC/VIM) velkarakteriserte bakteriestammer. Stammene som ble testet i matrikser av rektale penselprøver og perirektale penselprøver, og deres testkonsentrasjoner presenteres i Tabell 17.

For testing i matrikser av rektale penselprøver og perirektale penselprøver ble organismer tilsatt i matriks av poolede negative rektale penselprøver og matriks av poolede negative perirektale penselprøver. Alle bakteriestammene ble testet i triplikat for begge penselprøvematriksene. Xpert Carba-R-analysens målgener ble detektert i 69 av 72 karbapenemase-produserende bakteriestammer, selv om IMP-4 bare ble detektert ved bruk av en høyere konsentrasjon (Tabell 17). Xpert Carba-R-analysens mål-DNA-sekvenser ble ikke detektert i tre bakteriestammer som vist i Tabell 17. I én av de tre bakteriestammene ble IMP-13 ikke detektert av analysen, selv om den var forventet å bli detektert med *in silico*-analyse. I de to andre av de tre bakteriestammene var IMP-7- og IMP-14-genene ikke forventet å bli detektert med *in silico*-analyse og ble ikke detektert av analysen. Se Avsnitt 15, Begrensninger i pakningsvedlegget.

**Tabell 17. Xpert Carba-R-analysens analytiske reaktivitet i matrikser av rektale penselprøver og perirektale penselprøver**

| Stamme-ID     | Organisme                     | Resistensmarkør med variantinformasjon | Konsentrasjon testet i matrikser av rektale penselprøver og perirektale penselprøver (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   |

Tabell 17. Xpert Carba-R-analysens analytiske reaktivitet i matrikser av rektale penselprøver og perirektale penselprøver (fortsatt)

| Stamme-ID     | Organisme                              | Resistensmarkør med variantinformasjon | Konsentrasjon testet i matrikser av rektale penselprøver og perirektale penselprøver (CFU/ml) |
|---------------|--|--|---|
| BM19          | <i>Serratia marcescens</i>             | VIM-2                                  | 250   |
| KOW7          | <i>Escherichia coli</i>                | VIM-4                                  | 250   |
| 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> <sup>a</sup> | OXA-181                                | 250   |
| B108A         | <i>Klebsiella pneumoniae</i>           | NDM, OXA-181                           | 10  |
| C10192-DISCS  | <i>Enterobacter aerogenes</i>          | NDM, OXA-181                           | 10  |

Tabell 17. Xpert Carba-R-analysens analytiske reaktivitet i matrikser av rektale penselprøver og perirektale penselprøver (fortsatt)

| Stamme-ID  | Organisme                                  | Resistensmarkør med variantinformasjon | Konsentrasjon testet i matrikser av rektale penselprøver og perirektale penselprøver (CFU/ml) |
|------------|--|--|---|
| 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   |
| 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> <sup>a</sup> | 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 <sup>b,c</sup>                   | 1,00E+06  |
| 32443      | <i>Klebsiella pneumoniae</i>               | IMP-13 <sup>c</sup>                    | 1,00E+06  |
| 92         | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>              | IMP-14 <sup>b,c</sup>                  | 1,00E+06  |

a. Disse organismene ble ikke testet som bakterieisolater.

b. IMP-7- og IMP-14-gener (*Pseudomonas aeruginosa*) ble ikke detektert av analysen og var ikke forventet å bli detektert med *in silico*-analyse (se Avsnitt 15, Begrensninger).

c. IMP-13-gen (*Klebsiella pneumoniae*): Selv om IMP-13-genet var forventet å bli detektert av *in silico*-analyse, ble det ikke detektert av analysen (se Avsnitt 15, Begrensninger).

### 18.2.2 Studie av bakterieisolat

Den analytiske sensitiviteten til Xpert Carba-R-analysen med bakterieisolater ble også evaluert ved å teste et panel på 71 prøver bestående av 11 *bla*<sub>KPC</sub> (KPC), 13 *bla*<sub>NDM</sub> (NDM), 11 *bla*<sub>VIM</sub> (VIM), 8 *bla*<sub>OXA-48</sub> (OXA-48), 5 *bla*<sub>NDM/bla</sub><sub>OXA-181</sub> (NDM/OXA-181), 5 *bla*<sub>OXA-181</sub> (OXA-181), 17 *bla*<sub>IMP</sub> (IMP) og 1 *bla*<sub>KPC/bla</sub><sub>VIM</sub> (KPC/VIM) velkarakteriserte bakteriestammer. Stammene som ble testet som bakterieisolater, presenteres i Tabell 18.

For testing av bakterieisolater ble organismene testet i replikater på fire som ble klargjort ved å fortynne 10 µl 0,5 McFarland celleduspensjon for hver bakteriestamme i 5 ml prøvereagens. Testingen ble utført med både blodagar- og MacConkey-plater. Målgener for Xpert Carba-R-analysen ble detektert i 68 av 71 bakteriestammer fra begge platene. Xpert Carba-R-analysens mål-DNA-sekvenser ble ikke detektert i tre bakteriestammer som vist i fotnoten til Tabell 18. I én av de tre bakteriestammene ble IMP-13 ikke detektert av analysen, selv om den var forventet å bli detektert med *in silico*-analyse. I to av de tre bakteriestammene var IMP-7- og IMP-14-genene som ikke ble detektert av analysen, heller ikke forventet å bli detektert med *in silico*-analyse. Se avsnittet Begrensninger i pakningsvedlegget.

**Tabell 18. Xpert Carba-R-analysens analytiske reaktivitet – bakterieisolater**

| Stamme-ID     | Organisme                      | Resistensmarkør med variantinformasjon |
|---------------|--------------------------------|--|
| 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                                  |

Tabell 18. Xpert Carba-R-analysens analytiske reaktivitet – bakterieisolater (fortsatt)

| Stamme-ID    | Organisme                      | Resistensmarkør med variantinformasjon |
|--------------|--------------------------------|--|
| 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                                  |
| 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                                  |

Tabell 18. Xpert Carba-R-analysens analytiske reaktivitet – bakterieisolater (fortsett)

| Stamme-ID | Organisme                     | Resistensmarkør med variantinformasjon |
|-----------|-------------------------------|--|
| 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 <sup>a,b</sup>                   |
| 32443     | <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | IMP-13 <sup>a</sup>                    |
| 92        | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | IMP-14 <sup>a,b</sup>                  |

- a. Ikke detektert med Xpert Carba-R (se Avsnitt 15, Begrensninger).  
b. IMP-7- og IMP-14-gener ble ikke detektert av analysen og var ikke forventet å bli detektert av *in silico*-analyse (se Avsnitt 15, Begrensninger).

Variantene som ble detektert, og forventninger om å detektere andre undertyper av hvert resistensgen basert på *in silico*-analyse, presenteres i Tabell 19 (representerer resultater fra både studien av matriks av rektale penselprøver og studien av bakterieisolat).

Tabell 19. Sammendrag av varianter detektert med våttesting eller forventet å bli detektert basert på *in silico*-analyse

| Markør (eller tradisjonell undergruppe) | Våttesting    |  |  | Ikke testet men forventet å bli detektert basert på <i>in silico</i> -analyse   |
|---|---------------|--|--|---|
|   | Antall prøver | Typer detektert                        | Typer ikke detektert                                   |   |
| 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 <sup>a</sup> , 13 <sup>b</sup> , 14 <sup>a</sup> | IMP-3, 8, 9, 13 <sup>b</sup> , 19, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 37, 40, 42                                 |

- a. IMP-7- og IMP-14-gener (*Pseudomonas aeruginosa*) ble ikke detektert av analysen og var ikke forventet å bli detektert med *in silico*-analyse (se Avsnitt 15, Begrensninger).  
b. IMP-13-gen (*Klebsiella pneumoniae*) ble testet: Selv om IMP-13-genet var forventet å bli detektert av *in silico*-analyse, ble det ikke detektert av analysen (se Avsnitt 15, Begrensninger).

### 18.3 Analytisk spesifisitet (kryssreaktivitet)

Den analytiske spesifisiteten til Xpert Carba-R-analysen ble evaluert for bakterieisolater, organismer tilsatt i matriks av rektale penselprøver, og organismer tilsatt i matriks av perirektale penselprøver. For alle de tre prøvetypene ble et panel med 62 velkarakteriserte bakteriestammer av karbapenem-følsomme bakterier eller bakterier som ikke er følsomme for karbapenem grunnet andre gener eller mekanismer enn målgenene til Xpert Carba-R (Tabell 20 og Tabell 21), og 24 kommensale bakteriestammer og andre enteriske mikroorganismer også evaluert i studien (Tabell 22). Humane celler ble også testet i matrikser av rektale penselprøver og perirektale penselprøver (Tabell 23). Resistensmekanismer ble bestemt med individuelle PCR-analyser, DNA-sekvensanalyse eller kontrollpunktarray versjon CT102.

For prøver i matriks av rektale penselprøver og matriks av perirektale penselprøver ble 62 stammer testet ved konsentrasjoner på  $> 1 \times 10^6$  CFU/ml med unntak av *Peptostreptococcus anaerobius*, som ble testet ved  $5 \times 10^5$  CFU/ml. Virus ble testet ved  $> 1 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml eller mer enn  $2,5 \times 10^7$  RNA-kopier/ml. En blærecellelinje (humant genomisk DNA) ble testet ved  $1 \times 10^5$  celler/ml. Organismer ble fortynnet i matriks av poolede negative rektale penselprøver eller matriks av poolede negative perirektale penselprøver og testet i triplikat. Ingen av de 94 potensielt kryssreagerende organismene og nukleinsyrene som ble testet, ble detektert med Xpert Carba-R-analysen.

For bakterieisolater ble organismene dyrket aerobisk på blodagar- og MacConkey-agar-plater. To cellesuspensjoner ekvivalent til en 0,5 McFarland cellesuspensjon ble preparert fra isolerte kolonier på hver type agarplate. Hver organisme ble testet totalt fire ganger (to replikater fra hver av to 0,5 McFarland cellesuspensjoner per organisme) fra hver plate.

Xpert Carba-R-analysen kryssreagerte ikke med noen av organismene som ble testet (Tabell 20, Tabell 21, Tabell 22 og Tabell 23). Analysens analytiske spesifisitet var 100 %.

**Tabell 20. Antall karbapenem-følsomme organismer og organismer som ikke er følsomme for karbapenem, for hvert antibiotikum**

|                         | Ertapenem | Imipenem | Meropenem |
|-------------------------|-----------|----------|-----------|
| <b>Følsom</b>           | 19        | 30       | 24        |
| <b>Delvis resistent</b> | 0         | 8        | 4         |
| <b>Resistent</b>        | 43        | 24       | 34        |

**Tabell 21. Kryssreaktivitetspanel**

| Organisme                     | Stamme-ID  | Bekreftede resistensmekanismer          | Karbapenem-følsomhet (S/I/R) <sup>a</sup> |                  |                  |
|-------------------------------|------------|---|---|------------------|------------------|
|                               |            |   | ETP <sup>a</sup>                          | IMP <sup>a</sup> | MEM <sup>a</sup> |
| <i>Escherichia coli</i>       | NCTC 13441 | CTX-M (-1, -type 15-lignende); TEM      | S   | S                | S                |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | NCTC 13465 | CTX-M (25)                              | S   | S                | S                |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 810        | OmpC/OmpF-mangelfull; 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 flexneri</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-lignende); SHV       | S   | S                | S                |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | 32598      | CTX-M (-1, -type 15-lignende); SHV; TEM | R   | I                | R                |



Tabell 21. Kryssreaktivitetspanel (fortsatt)

| Organisme                     | Stamme-ID  | Bekreftede resistensmekanismer                   | Karbapenem-følsomhet (S/I/R) <sup>a</sup> |                  |                  |
|-------------------------------|------------|--|---|------------------|------------------|
|                               |            |  | ETP <sup>a</sup>                          | IMP <sup>a</sup> | MEM <sup>a</sup> |
| <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                |
| <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-lignende); 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-lignende); TEM               | R   | S                | R                |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | T3019989-1 | CTX-M (-1, type -15-lignende); SHV               | R   | I                | R                |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | T3019989-2 | CTX-M (-1, type -15-lignende); 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-lignende); SHV; TEM               | R   | I                | R                |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | X2135758   | CTX-M (-1, -15-lignende); SHV                    | R   | S                | S                |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | W3809535   | CTX-M (-1, -15-lignende); SHV                    | R   | R                | R                |

Tabell 21. Kryssreaktivitetspanel (fortsatt)

| Organisme                             | Stamme-ID | Bekreftede resistensmekanismer | Karbapenem-følsomhet (S/I/R) <sup>a</sup> |                  |                  |
|---------------------------------------|-----------|--------------------------------|---|------------------|------------------|
|                                       |           |                                | ETP <sup>a</sup>                          | IMP <sup>a</sup> | MEM <sup>a</sup> |
| <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 / delvis resistent / resistent, ETP = ertapenem, IMP = imipenem, MEM = meropenem

Tabell 22. Kryssreaktivitetspanel (kommensale og andre enteriske organismer)

| Stamme-ID               | Organisme   | Konsentrasjon testet (CFU/ml med mindre noe annet er spesifisert) |
|-------------------------|---|---|
| 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> <sup>a</sup>         | 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> <sup>a</sup> | 5,00E+05  |
| CCUG 29780 / ATCC 12401 | <i>Streptococcus agalactiae</i>                   | 5,21E+06  |
| ATCC 15703              | <i>Bifidobacterium adolescentis</i> <sup>a</sup>  | 1,10E+08  |
| ATCC 51697              | <i>Enterobacter aerogenes</i>                     | 3,19E+06  |

Tabell 22. Kryssreaktivitetspanel (kommensale og andre enteriske organismer) (fortsatt)

| Stamme-ID               | Organisme                                | Konsentrasjon testet (CFU/ml med mindre noe annet er spesifisert) |
|-------------------------|--|---|
| 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> <sup>a</sup> | 3,27E+06  |
| MRVP/ZepetoMetrix       | Adenovirus B type 7A/NY <sup>a</sup>     | 1,40E+05 TCID <sub>50</sub> /ml                                   |
| MRVP/ZepetoMetrix       | Enterovirus type 71/NY <sup>a</sup>      | 4,40E+05 TCID <sub>50</sub> /ml                                   |
| Klinisk prøve – Cepheid | Norovirus GII <sup>a</sup>               | 2,5 × 10 <sup>7</sup> RNA-kopier/ml                               |

a. Disse organismene ble testet i matriks av rektale penselprøver og perirektale penselprøver.

Tabell 23. Cellelinje som representerer humant genomisk DNA

| Organismens navn           | Kilde      |
|----------------------------|------------|
| Blærecellekarsinom (hgDNA) | ATCC HTB-4 |

#### 18.4 Konkurrerende interferens

En studie av konkurrerende interferens ble utført for å teste om en høy titer av én eller flere karbapenemase-produserende organismer ville interferere med deteksjonen av en annen karbapenemase-produserende målorganisme som var til stede med en lav titer. Prøver med høy titer ble formulert ved konsentrasjoner på  $5 \times 10^6$  CFU/penselprøve, og mål med lav titer ble formulert ved cirka  $2 \times \text{LoD}$  for den respektive stammen i enten matriks av rektale penselprøver eller matriks av perirektale penselprøver. Én karbapenemase-produserende bakteriestamme for hver genanalytt, dvs. gene som koder KPC, NDM, VIM, OXA-48 og IMP, ble brukt i denne studien. Hver karbapenemase-produserende bakteriestammetype ble testet ved lave titer sammen med en høy titer av hver av de andre én eller to karbapenemase-produserende bakteriestammetyper (Tabell 24). Prøvene ble testet i replikater på åtte.

En hemmende effekt ble observert for tre av de fem målene (IMP, VIM og OXA-48) når en lav konsentrasjon av hvert mål var til stede i kombinasjon med en høy konsentrasjon av ett eller to andre mål for prøver testet i matriks av rektale penselprøver. De tre målene (IMP, VIM og OXA-48) ble testet ved en høyere konsentrasjon ( $4 \times \text{LoD}$ ) i kombinasjon med en høy konsentrasjon av ett eller to andre mål for prøver i matriks av rektale penselprøver. Ingen hemmende effekt ble observert for de tre målene (IMP, VIM og OXA-48) ved  $4 \times \text{LoD}$  i nærvær av klinisk relevante koinfeksjoner for Xpert Carba-R-analysen.

En hemmende effekt ble observert for to av de fem målene (NDM og IMP) når en lav konsentrasjon av hvert mål var til stede i kombinasjon med en høy konsentrasjon av ett eller to andre mål for prøver testet i matriks av perirektale penselprøver. De to målene (NDM og IMP) ble testet ved en høyere konsentrasjon ( $4 \times \text{LoD}$ ) i kombinasjon med en høy konsentrasjon av ett eller to andre mål for prøver i matriks av perirektale penselprøver. Ingen hemmende effekt ble observert for de to målene (NDM og IMP) ved  $4 \times \text{LoD}$  i nærvær av klinisk relevante koinfeksjoner for Xpert Carba-R-analysen.

Den konkurrerende hemmende effekten på Carba-R-målene (NDM, IMP, VIM og OXA-48) tas opp i Avsnitt 15, Begrensninger i pakningsvedlegget.

Tabell 24. Kombinasjoner av karbapenemase-produserende bakterier testet med Xpert Carba-R-analysen

| Kombinasjon             |
|-------------------------|
| Høy KPC/høy NDM/lav VIM |
| Høy KPC/høy NDM/lav OXA |
| Høy KPC/høy NDM/lav IMP |
| Høy VIM/høy OXA/lav KPC |
| Høy VIM/høy OXA/lav NDM |
| Høy VIM/høy OXA/lav IMP |
| Høy IMP/lav KPC         |
| Høy IMP/lav NDM         |
| Høy IMP/lav VIM         |
| Høy IMP/lav OXA         |
| Høy OXA/lav VIM         |
| Høy VIM/lav OXA         |
| Høy KPC/lav NDM         |
| Negativ                 |

### 18.5 Potensielt interfererende stoffer

Ytelsen til Xpert Carba-R-analysen ble evaluert med 24 potensielt interfererende stoffer som kan være til stede i rektale penselprøver og perirektale penselprøver. Løsninger med potensielt interfererende stoffer (IS) ble preparert og testet ved konsentrasjoner spesifisert i Tabell 25. Positive og negative prøver ble inkludert i denne studien. Positive prøver besto av en blanding av fem karbapenemase-produserende organismer med KPC-, NDM-, VIM-, IMP-1- og OXA-48-gensekvenser tilsatt i matriks av poolede negative rektale penselprøver eller matriks av poolede negative perirektale penselprøver ved cirka  $3 \times \text{LoD}$ . Åtte replikater av positive prøver ble testet per stoff. Negative prøver besto av matriks av poolede negative rektale penselprøver eller matriks av poolede negative perirektale penselprøver som ikke var tilsatt karbapenemase-produserende organismer. Åtte replikater av negative prøver ble testet per stoff for å bestemme effekten på ytelsen til prøveprosesseringskontrollen (SPC). Kontrollene besto av positive og negative prøver som ikke var tilsatt noen interfererende stoffer. Effekten av hvert potensielt interfererende stoff på positive og negative replikater ble evaluert ved å sammenligne målets syklusterskelverdier (Ct-verdier) generert ved tilstedeværelse av stoffet med Ct-verdier fra kontroller som ikke inneholdt stoffet.

De positive og negative replikatprøvene for 22 potensielt interfererende stoffer ble riktig identifisert med Xpert Carba-R-analysen. Interferens med Xpert Carba-R-analysen kan observeres med bariumsulfat ved  $> 0,1$  % masse-/volumprosent og Pepto-Bismol ved  $> 0,01$  % masse-/volumprosent i tester med prøver av matriks fra rektale penselprøver. Se Avsnitt 15, Begrensninger i pakningsvedlegget. Matriksprøver fra rektale penselprøver, positive for en blanding av fem karbapenemase-produserende organismer som inneholder KPC-, NDM-, VIM-, IMP-1- og OXA-48-gensekvenser, som ble testet med fettsyrer i avføring ved  $0,25$  % masse-/volumprosent, ga ingen falskt negative resultater, men forsinkede syklusterskelverdier ble observert for VIM-målet. Denne potensielle interferensen fra tilstedeværelse av  $0,25$  % masse-/volumprosent fettsyrer i avføring er oppgitt i avsnittet Begrensninger i pakningsvedlegget. Interferens med Xpert Carba-R-analysen kan observeres med bariumsulfat ved  $> 0,1$  % masse-/volumprosent og Pepto-Bismol ved  $> 0,025$  % masse-/volumprosent i tester med prøver av matriks fra perirektale penselprøver. Se Avsnitt 15, Begrensninger.

Tabell 25. Potensielt interfererende stoffer testet

| Stoff/klasse                               | Aktiv ingrediens   | Testet konsentrasjon                                       |
|--|--|--|
| Ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel | Naproxen   | 0,25 % (masse-/volumprosent)                               |
| Kontrastmiddel                             | Bariumsulfat   | 0,25 % og 0,1 % masse-/volumprosent                        |
| Antibiotikum (oralt)                       | Cefaleksin   | 0,25 % (masse-/volumprosent)                               |
| Antibiotikum (oralt)                       | Ciprofloksacin   | 0,25 % (masse-/volumprosent)                               |
| Kondom med sæddrepende glidemiddel         | Nonoxynol-9  | 1 kondom <sup>a</sup>                                      |
| Kremer/salver/stikkpiller                  | Hydrokortison  | 0,25 % (masse-/volumprosent)                               |
| Avføringsmiddel                            | Sennosider   | 0,25 % (masse-/volumprosent)                               |
| Lipider                                    | Stearinsyre/palmitinsyre/kolesterol (fettsyrer i avføring)                         | 0,25 % (masse-/volumprosent)                               |
| Legemiddel mot diaré                       | Loperamidhydroklorid / vismut subsalicylat (Imodium)                               | 0,25 % (masse-/volumprosent)                               |
| Legemiddel mot diaré                       | Loperamidhydroklorid / vismut subsalicylat (Kaopectate)                            | 0,25 % (masse-/volumprosent)                               |
| Topikal krem                               | K-Y Jelly  | 0,25 % (masse-/volumprosent)                               |
| Syrenøytraliserende midler                 | Kalsiumkarbonat/aluminiumhydroksid/magnesiumhydroksid/simetikon (Milk of Magnesia) | 0,25 % (masse-/volumprosent)                               |
| Klyster                                    | Mineralolje  | 0,25 % (masse-/volumprosent)                               |
| Antibiotikum (topikalt)                    | Polymyxin B / neomycin / bacitracin (Neosporin)                                    | 0,25 % (masse-/volumprosent)                               |
| Soppmiddel/<br>kløedepende vaginalt        | Nystatin   | 0,25 % (masse-/volumprosent)                               |
| Syrenøytraliserende middel                 | Famotidin (Pepcid)   | 0,25 % (masse-/volumprosent)                               |
| Legemiddel mot diaré                       | Loperamidhydroklorid / vismut subsalicylat (Pepto-Bismol)                          | 0,25 %, 0,1 %, 0,05 %, 0,025 %, 0,01 % masse-/volumprosent |
| Topikal krem                               | Petrolatum   | 0,25 % (masse-/volumprosent)                               |

Tabell 25. Potensielt interfererende stoffer testet (fortsett)

| Stoff/klasse                       | Aktiv ingrediens                      | Testet konsentrasjon         |
|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| Hemorroidekremer/-salver           | Fenylefrin (Preparation H)            | 0,25 % (masse-/volumprosent) |
| Syrenøytraliserende middel         | Oemprazol (Prilosec)                  | 0,25 % (masse-/volumprosent) |
| Klyster                            | Saltvannsklyster                      | 0,25 % (masse-/volumprosent) |
| Syrenøytraliserende middel         | Cimetidin (Tagamet)                   | 0,25 % (masse-/volumprosent) |
| Soppmiddel/kløedependende vaginalt | Benzokain, resorcinol (Vagisil)       | 0,25 % (masse-/volumprosent) |
| Våtservietter                      | Benzalkoniumklorid, etanol (Wet Ones) | 1 stykk <sup>b</sup>         |

a. Ett kondom tilsatt i 40 ml matriks av penselprøver

b. Ett stykk (13 × 19 cm (5 × 7½ tommer)) tilsatt i 40 ml matriks av penselprøver.

## 18.6 Studie av «carry-over»-kontaminasjon

Det ble utført en studie for å demonstrere at selvstendige GeneXpert-patroner til engangsbruk hindrer «carry-over»-kontaminasjon i negative prøver kjørt etter svært høye positive prøver. Studien besto av en negativ prøve prosessert i samme GeneXpert-modul umiddelbart etter en svært høy positiv prøve. Den høye positive prøven består av inaktiverede *E. coli*-celler som inneholder et plasmid med et tillegg som består av et syntetisk oligonukleotid av amplikonsekvensene fra de fem målanalytgenene til Xpert Carba-R (KPC-, NDM-, VIM-, IMP- og OXA-48-mål). Positive celler ble fortynnet i matriks av poolede negative rektale penselprøver og matriks av poolede negative perirektale penselprøver til en konsentrasjon på  $1 \times 10^6$  CFU/ml. Testordningen ble gjentatt 25 ganger på to GeneXpert-moduler for totalt 102 tester (25 høye positive prøver per modul og 26 negative prøver per modul) for matriksen av rektale penselprøver og matriksen av perirektale penselprøver. Alle de 50 positive prøvene rapporterte korrekt alle Xpert Carba-R-målene som **DETEKERT (DETECTED)**, og alle de 52 negative prøvene rapporterte korrekt alle Xpert Carba-R-målene som **IKKE DETEKERT (NOT DETECTED)** for hver matrikstype som ble testet.

## 19 Reproduerbarhet

### 19.1 Studie av matriks av rektale og perirektale penselprøver

Reproduerbarheten til Xpert Carba-R-analysen ble evaluert med to paneler med 11 prøver, ett preparert i matriks av poolede negative rektale penselprøver og ett preparert i matriks av poolede negative perirektale penselprøver. To operatører ved hvert av de tre studiestedene testet ett panel med 11 prøver i replikater på fire per dag over seks testdager (11 prøver × 2 replikater × 2 ganger/dag × 6 dager × 2 operatører × 3 steder). Tre partier med Xpert Carba-R-analysepatroner ble brukt på hvert av de 3 teststedene. Xpert Carba-R-analysen ble utført i henhold til prosedyren for Xpert Carba-R-analysen. Resultatene er oppsummert i Tabell 26.

Tabell 26. Sammendrag av reproduerbarhetsresultater – prosent samsvar, matrikser av rektale og perirektale penselprøver

| Prøve       | Matriks <sup>a</sup> | Sted 1            |                   |                   | Sted 2            |                   |                   | Sted 3            |                   |                   | % totalt samsvar per prøve |
|-------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|
|             |                      | Op 1              | Op 2              | Sted              | Op 1              | Op 2              | Sted              | Op 1              | Op 2              | Sted              |                            |
| Neg         | R                    | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(144/144)         |
| IMP mod pos | R                    | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(144/144)         |
| IMP lav pos | R                    | 91,7 %<br>(22/24) | 87,5 %<br>(21/24) | 89,5 %<br>(43/48) | 83,3 %<br>(20/24) | 87,5 %<br>(21/24) | 85,4 %<br>(41/48) | 87,5 %<br>(21/24) | 79,2 %<br>(19/24) | 83,3 %<br>(40/48) | 86,1 %<br>(124/144)        |
| VIM mod pos | R                    | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(144/144)         |

**Tabell 26. Sammendrag av reproduserbarhetsresultater – prosent samsvar, matrikser av rektale og perirektale penselprøver (fortsett)**

| Prøve          | Matriks <sup>a</sup> | Sted 1            |                   |                   | Sted 2            |                   |                   | Sted 3            |                   |                   | % totalt samsvar per prøve |
|----------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|
|                |                      | Op 1              | Op 2              | Sted              | Op 1              | Op 2              | Sted              | Op 1              | Op 2              | Sted              |                            |
| VIM lav pos    | R                    | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(144/144)         |
| NDM mod pos    | R                    | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(144/144)         |
| NDM lav pos    | R                    | 91,7 %<br>(22/24) | 95,8 %<br>(23/24) | 93,8 %<br>(45/48) | 95,8 %<br>(23/24) | 95,8 %<br>(23/24) | 95,8 %<br>(46/48) | 100 %<br>(24/24)  | 91,7 %<br>(22/24) | 95,8 %<br>(46/48) | 95,1 %<br>(137/144)        |
| KPC mod pos    | R                    | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(144/144)         |
| KPC lav pos    | R                    | 95,8 %<br>(23/24) | 100 %<br>(24/24)  | 97,9 %<br>(47/48) | 100 %<br>(24/24)  | 91,7 %<br>(22/24) | 95,8 %<br>(46/48) | 95,8 %<br>(23/24) | 95,8 %<br>(23/24) | 95,8 %<br>(46/48) | 96,5 %<br>(139/144)        |
| OXA-48 mod pos | R                    | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(144/144)         |
| OXA-48 lav pos | R                    | 95,8 %<br>(23/24) | 100 %<br>(24/24)  | 97,9 %<br>(47/48) | 95,8 %<br>(23/24) | 100 %<br>(24/24)  | 97,9 %<br>(47/48) | 91,7 %<br>(22/24) | 100 %<br>(24/24)  | 95,8 %<br>(46/48) | 97,2 %<br>(140/144)        |
| Neg            | PR                   | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(144/144)         |
| IMP mod pos    | PR                   | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(144/144)         |
| IMP lav pos    | PR                   | 95,8 %<br>(23/24) | 91,7 %<br>(22/24) | 93,8 %<br>(45/48) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 91,7 %<br>(22/24) | 95,8 %<br>(46/48) | 96,5 %<br>(139/144)        |
| VIM mod pos    | PR                   | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(144/144)         |
| VIM lav pos    | PR                   | 100 %<br>(24/24)  | 91,7 %<br>(22/24) | 95,8 %<br>(46/48) | 91,7 %<br>(22/24) | 91,7 %<br>(22/24) | 91,7 %<br>(44/48) | 95,8 %<br>(23/24) | 83,3 %<br>(20/24) | 89,6 %<br>(43/48) | 92,4 %<br>(133/144)        |
| NDM mod pos    | PR                   | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(144/144)         |
| NDM lav pos    | PR                   | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 87,5 %<br>(21/24) | 100 %<br>(24/24)  | 93,8 %<br>(45/48) | 97,9 %<br>(141/144)        |
| KPC mod pos    | PR                   | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(144/144)         |
| KPC lav pos    | PR                   | 91,7 %<br>(22/24) | 91,7 %<br>(22/24) | 91,7 %<br>(44/48) | 91,7 %<br>(22/24) | 95,8 %<br>(23/24) | 93,8 %<br>(45/48) | 100 %<br>(24/24)  | 91,7 %<br>(22/24) | 95,8 %<br>(46/48) | 93,8 %<br>(135/144)        |
| OXA-48 mod pos | PR                   | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(144/144)         |
| OXA-48 lav pos | PR                   | 87,5 %<br>(21/24) | 87,5 %<br>(21/24) | 87,5 %<br>(42/48) | 100 %<br>(24/24)  | 95,8 %<br>(23/24) | 97,9 %<br>(47/48) | 95,8 %<br>(23/24) | 95,8 %<br>(23/24) | 95,8 %<br>(46/48) | 93,8 %<br>(135/144)        |

a. R = rektal, PR = perirektal

Reproduserbarheten til Xpert Carba-R-analysen ble også evaluert i form av fluorescenssignalet oppgitt i Ct-verdier for hvert mål som ble detektert. Gjennomsnittet, standardavviket (SD) og variasjonskoeffisienten (CV) mellom steder, mellom partier, mellom dager, mellom operatører og innen analysen for hvert panelmedlem presenteres i Tabell 27.

Tabell 27. Sammendrag av reproduserbarhetsdata, matrikser av rektale og perirektale penselprøver

| Prøve          | Matriks <sup>a</sup> | Analyse kanal (analytt) | N <sup>b</sup> | Gjennomsnittlig Ct | Mellom steder |        | Mellom partier |        | Mellom dager |        | Mellom operatører |        | Innen analysen |        | Totalt |        |
|----------------|----------------------|-------------------------|----------------|--------------------|---------------|--------|----------------|--------|--------------|--------|-------------------|--------|----------------|--------|--------|--------|
|                |                      |                         |                |                    | 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    |
| 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    |



Tabell 27. Sammendrag av reproducerbarhetsdata, matrikser av rektale og perirektale penselprøver (fortsett)

| Prøve          | Matriks <sup>a</sup> | Analyse kanal (analytt) | N <sup>b</sup> | Gjennomsnittlig Ct | Mellom steder |        | Mellom partier |        | Mellom dager |        | Mellom operatører |        | Innen analysen |        | Totalt |        |
|----------------|----------------------|-------------------------|----------------|--------------------|---------------|--------|----------------|--------|--------------|--------|-------------------|--------|----------------|--------|--------|--------|
|                |                      |                         |                |                    | SD            | CV (%) | SD             | CV (%) | SD           | CV (%) | SD                | CV (%) | SD             | CV (%) | SD     | CV (%) |
| 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 av 144 med Ct-verdier som ikke var null.

## 19.2 Studie av bakterieisolat

Reproducerbarheten til Xpert Carba-R-analysen ble evaluert med et panel på 13 bakterieprøver som inkluderte: to forskjellige organismer for hvert av de fem resistensgenmålene detektert av Xpert Carba-R-analysen, to kulturprøver som inkluderte to genmål, og én kulturprøve som var negativ for alle de fem genmålene. To operatører på hvert av de tre studiestedene testet ett panel med 13 prøver i replikater på fire per dag. Hver prøve ble brukt til å lage to 0,5 McFarland-ekvivalente suspensjoner. Fra disse ble to replikater testet over seks testdager (13 prøver × 2 replikater × 2 ganger/dag × 6 dager × 2 operatører × 3 steder). Tre partier med Xpert Carba-R-analysepatroner ble brukt på hvert av de 3 teststedene. Xpert Carba-R-analysen ble utført i henhold til prosedyren for Xpert Carba-R-analysen. Ved fullføring av testingen ble 25 tester kjørt på én instrumentmodul ekskludert, noe som ga totalt 1847 prøver inkludert i analysene. Resultatene er oppsummert i Tabell 28.

Tabell 28. Oppsummering av reproducerbarhetsresultater – prosent samsvar, bakterieisolater

| Resistensgen (prøvenr.) | Sted 1           |                  |                  | Sted 2            |                   |                   | Sted 3           |                  |                  | % totalt samsvar per prøve |
|-------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------------|
|                         | Op 1             | Op 2             | Sted             | Op 1              | Op 2              | Sted              | Op 1             | Op 2             | Sted             |                            |
| KPC (1)                 | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(48/48) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(48/48) | 100 %<br>(144/144)         |
| KPC (2)                 | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(22/22) | 100 %<br>(45/45) | 95,8 %<br>(23/24) | 100 %<br>(24/24)  | 97,9 %<br>(47/48) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(48/48) | 99,3 %<br>(140/141)        |
| VIM (1)                 | 100 %<br>(22/22) | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(45/45) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(48/48) | 100 %<br>(141/141)         |
| VIM (2)                 | 100 %<br>(22/22) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(46/46) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(48/48) | 100 %<br>(142/142)         |
| IMP (1)                 | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(47/47) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(48/48) | 100 %<br>(143/143)         |
| IMP (2)                 | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(46/46) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(48/48) | 100 %<br>(142/142)         |
| OXA (1)                 | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(46/46) | 100 %<br>(24/24)  | 91,7 %<br>(22/24) | 95,8 %<br>(46/48) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(48/48) | 98,6 %<br>(140/142)        |
| OXA (2)                 | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(22/22) | 100 %<br>(45/45) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(48/48) | 100 %<br>(141/141)         |
| NDM (1)                 | 100 %<br>(22/22) | 100 %<br>(21/21) | 100 %<br>(43/43) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(48/48) | 100 %<br>(139/139)         |
| NDM (2)                 | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(46/46) | 91,7 %<br>(22/24) | 100 %<br>(24/24)  | 95,8 %<br>(46/48) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(48/48) | 98,6 %<br>(140/142)        |
| OXA,NDM (1)             | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(47/47) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(48/48) | 100 %<br>(143/143)         |
| OXA,NDM (2)             | 100 %<br>(23/23) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(47/47) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(48/48) | 100 %<br>(143/143)         |
| NEG                     | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(48/48) | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(24/24)  | 100 %<br>(48/48)  | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(24/24) | 100 %<br>(48/48) | 100 %<br>(144/144)         |

Reproduserbarheten til Xpert Carba-R-analysen ble også evaluert i form av fluorescenssignalet oppgitt i Ct-verdier for hvert mål som ble detektert. Gjennomsnittet, standardavviket (SD) og variasjonskoeffisienten (CV) mellom steder, mellom partier, mellom dager, mellom operatører og innen analysen for hvert panelmedlem presenteres i Tabell 29.

**Tabell 29. Sammendrag av reproduserbarhetsdata – bakterieisolater**

| Resistensgen<br>(prøvenr.) | Analysekanal<br>(analytt) | N <sup>a</sup> | Mellom<br>steder |     | Mellom<br>partier |     | Mellom<br>dager |     | Mellom<br>opera-<br>tører |     | Innen<br>analysen |     | Totalt |     |
|----------------------------|---------------------------|----------------|------------------|-----|-------------------|-----|-----------------|-----|---------------------------|-----|-------------------|-----|--------|-----|
|                            |                           |                | 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 av 144 med Ct-verdier som ikke var null.

## 20 Referanser

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  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -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 Cepheids hovedkontorer

### Konsernhovedkontor

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

### Europeisk hovedkontor

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

## 22 Teknisk assistanse

Innhent følgende informasjon før du kontakter Cepheid teknisk kundestøtte:

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



















### Kontaktinformasjon

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

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

Kontaktinformasjon for alle Cepheids kontorer for teknisk brukerstøtte finnes på nettstedet vårt:  
[www.cepheid.com/en/CustomerSupport](http://www.cepheid.com/en/CustomerSupport).

## 23 Symboltabell

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



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



Cepheid Europe S.A.S.  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
Frankrike  
Tel.: + 33 563 825 300  
Faks: + 33 563 825 301



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



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

