

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

REF GXMTB/RIF-ULTRA-10

REF GXMTB/RIF-ULTRA-50

Gebruiksaanwijzing

IVD CE

Verklaringen betreffende handelsmerken, octrooien en copyright

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

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

© 2017–2023 Cepheid.

Cepheid[®], het Cepheid-logo, GeneXpert[®] en Xpert[®] zijn handelsmerken van Cepheid, gedeponceerd in de VS en in andere landen.

Alle overige handelsmerken zijn eigendom van de betreffende eigenaren.

DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT VERLEENT AAN DE KOPER HET NIET-OVERDRAAGBARE RECHT OM HET TE GEBRUIKEN IN OVEREENSTEMMING MET DEZE GEBRUIKSAANWIJZING. GEEN ANDERE RECHTEN WORDEN HIERBIJ OVERGEDRAGEN, HETZIJ UITDRUKKELIJK, OF STILZWIJGEND, OF VIA UITSLUITING. BOVENDIEN WORDEN ER MET DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT GEEN RECHTEN OP WEDERVERKOOP VERLEEND.

© 2017–2023 Cepheid.

Zie Paragraaf 21, Revisiegeschiedenis voor een beschrijving van de wijzigingen.

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

Voor gebruik bij in-vitrodiagnostiek

1 Eigendomsrechtelijk beschermde naam

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

2 Gangbare of gebruikelijke naam

Xpert MTB/RIF Ultra

3 Beoogd gebruik

De Xpert MTB/RIF Ultra-test, uitgevoerd op de GeneXpert[®] Instrument Systems, is een semi-kwantitatieve, geneste realtime polymerasekettingreactietest (PCR) voor in-vitrodiagnostiek voor de detectie van MTB-complex-DNA (*Mycobacterium tuberculosis*) in onbewerkte sputummonsters of geconcentreerde sedimenten bereid uit geïnduceerd of uitgesnoten sputum. In monsters waarin *Mycobacterium tuberculosis*-complex wordt gedetecteerd, kan de Xpert MTB/RIF Ultra-test tevens met rifampineresistentie samenhangende mutaties van het *rpoB*-gen detecteren.

De Xpert MTB/RIF Ultra-test is bestemd voor gebruik met monsters van patiënten bij wie een klinisch vermoeden van tuberculose (TB) bestaat en die geen tuberculosebehandeling hebben ondergaan, of minder dan 3 dagen behandeling in de afgelopen 6 maanden. Deze test is bedoeld als hulpmiddel bij de diagnose van longtuberculose, bij gebruik in samenhang met klinische en andere laboratoriumbevindingen.

4 Samenvatting en uitleg

Wereldwijd hebben ongeveer 1,7 miljard mensen een MTB-infectie.¹ In 2018 ontstond bij 10,0 miljoen mensen een actieve ziekte en overleden 1,45 miljoen mensen door de ziekte.² Long-TB wordt via de lucht overgebracht, zodat het een zeer besmettelijke ziekte is. Omdat long-TB zo infectieus is, vormt snelle en nauwkeurige diagnosestelling een belangrijke factor in de behandeling en beheersing van TB.

De behandeling bestaat uit langdurige toediening van meerdere geneesmiddelen en is gewoonlijk zeer effectief. *M. tuberculosis*-stammen kunnen echter resistent worden voor een of meer van de geneesmiddelen, waardoor het veel moeilijker wordt om genezing te bereiken. Vier veelgebruikte eerstelijns geneesmiddelen tegen tuberculose zijn isoniazide (INH), rifampine (ook rifampicine, RIF geheten), ethambutol (EMB) en pyrazinamide (PZA). Zoals gedocumenteerd door de Wereldgezondheidsorganisatie komt RIF-resistentie vrijwel nooit op zichzelf voor en wijst het gewoonlijk op resistentie tegen een aantal andere TB-geneesmiddelen.³ Het komt het meest voor bij multiresistente stammen (MDR-TB) (gedefinieerd als resistent tegen zowel RIF als INH) en vertoont een gemelde frequentie van meer dan 95% in dergelijke isolaten.^{4,5,6} Resistentie tegen RIF of andere eerstelijns geneesmiddelen vormt gewoonlijk een indicatie dat een volledig gevoeligheidsonderzoek vereist is, waaronder testen voor tweedelijnsmiddelen.

Door moleculaire detectie van TB- en *rpoB*-genmutaties die samenhangen met RIF-resistentie kan de tijd-tot-diagnose voor zowel geneesmiddelgevoelige als MDR-tuberculose aanzienlijk worden verkort. Met de Xpert MTB/RIF Ultra-test kan dit voor onbewerkte sputummonsters en voor geprepareerde sedimenten in minder dan 80 minuten worden gerealiseerd. De snelle detectie van MTB en RIF-resistentie stelt de arts in staat om tijdens één medisch contactmoment essentiële patiëntbehandelingsbeslissingen te nemen ten aanzien van de therapie.

5 Principe van de procedure

De GeneXpert Instrument Systems integreren en automatiseren monsterverwerking, nucleïnezuuramplificatie en detectie van de targetsequenties in eenvoudige of complexe monsters met behulp van realtime PCR en smeltpiekdetectie. Het systeem bestaat uit een instrument, een computer, een barcodescanner en voorgeladen software voor het uitvoeren van testen op patiëntmonsters en het weergeven van de resultaten. Het systeem vereist het gebruik van GeneXpert-wegwerp-cartridges voor eenmalig gebruik die de PCR-reagentia bevatten en waarin het PCR-proces plaatsvindt. Omdat de cartridges op zichzelf staan, wordt kruiscontaminatie tussen monsters tot een minimum beperkt. Voor een volledige beschrijving van het systeem raadpleegt u de *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide*, of de *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Xpert MTB/RIF Ultra-test bevat reagentia voor de detectie van MTB en RIF-resistentie en een monsterverwerkingscontrole (sample processing control; SPC) ter controle op adequate verwerking van de targetbacteriën en ter bewaking op de aanwezigheid van remmende stoffen in de PCR-reactie en de daarop volgende smeltpiekdetectie. De probecheckcontrole (probe check control, PCC) verifieert rehydratatie van het reagens, vulling van de PCR-buis in de cartridge, integriteit van de probe en kleuringsstabiliteit.

De primers in de Xpert MTB/RIF Ultra-test amplificeren een gedeelte van het *rpoB*-gen dat het “kerngebied” van 81 basenparen bevat en gedeelten van de uit meerdere kopieën bestaande targetsequenties van de insertie-elementen *IS1081* en *IS6110*. De smeltanalyse met vier *rpoB*-probes kan onderscheid maken tussen de geconserveerde wild-type sequentie en mutatie in het kerngebied die samenhangen met RIF-resistentie. De twee insertie-elementprobes versterken de detectie van *Mycobacterium tuberculosis*-complex dankzij de uit meerdere kopieën bestaande targetsequenties van de insertie-elementen in de meeste TB-stammen.

6 Reagentia en instrumenten

6.1 Meegeleverde materialen

De Xpert MTB/RIF Ultra-testkits bevatten voldoende reagentia voor de verwerking van 10 monsters of 50 monsters. De kits bevatten het volgende:

Xpert MTB/RIF Ultra Cartridges met geïntegreerde reageerbuisjes	10 per kit	50 per kit
• Bead 1 en bead 2 (gevroesdroogd)	2 van elk per cartridge	2 van elk per cartridge
• Bead 3 (gevroesdroogd)	1 van elk per cartridge	1 van elk per cartridge
• Reagens 1	4 ml per cartridge	4 ml per cartridge
• Reagens 2	4 ml per cartridge	4 ml per cartridge
Monsterreagensflessen	10	50
• Monsterreagens	8 ml per fles	8 ml per fles
Disposable transferpipetten	12 per kit	60 per kit
Cd	1 per kit	1 per kit
• Assaydefinitiebestanden (Assay Definition Files, ADF)		
• Instructies voor het importeren van assaydefinitiebestanden in de software		
• Gebruiksaanwijzing (bijsluiter)		

Opmerking Monsterreagens (Sample Reagent, SR) kan kleurloos of geel tot barnsteenkleurig zijn. Kleur kan intensiveren over tijd, maar kleur is niet van invloed op de prestatie.

Opmerking Veiligheidsinformatiebladen (safety data sheets, SDS's) zijn beschikbaar op www.cepheid.com of www.cepheidinternational.com op het tabblad **ONDERSTEUNING (SUPPORT)**.

Opmerking De boviene serumalbumine (BSA) in de beads in dit product is uitsluitend geproduceerd en vervaardigd uit runderplasma afkomstig uit de Verenigde Staten. Er zijn geen eiwitten van herkauwers of andere dierlijke eiwitten aan de dieren gevoerd; de dieren slaagden voor ante- en postmortale tests. Tijdens de verwerking is er geen materiaal met ander dierlijk materiaal gemengd.

Opmerking De transferpipetten hebben een enkele markering die aangeeft wat het minimaal noodzakelijke volume behandeld monster is dat naar de cartridge moet worden overgebracht. Gebruik uitsluitend voor dit doel. Alle andere pipetten moeten door het laboratorium worden voorzien.

6.2 Opslag en hantering

- Bewaar de Xpert MTB/RIF Ultra-testcartridges bij 2-28 °C.
- Open het deksel van een cartridge pas als u klaar bent om een test uit te voeren.
- Gebruik geen reagentia of cartridges waarvan de uiterste gebruiksdatum is verstreken.

7 Benodigde maar niet-meegeleverde materialen

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Infinity System of GeneXpert Edge System (catalogusnummer varieert per configuratie): GeneXpert-instrument, computer met eigendomsrechtelijk beschermde GeneXpert-softwareversie 4.7b of hoger (GeneXpert Dx System), Xpertise™ 6.4b of hoger (GeneXpert Infinity System), GeneXpert Edge-softwareversie 1.0 (GeneXpert Edge System) of hoger, barcodescanner en bedieningshandleiding
- Printer: Als een printer nodig is, kunt u contact opnemen met een verkoper van Cepheid om de aanschaf van een aanbevolen printer te regelen.
- Lekdichte, steriele monsterhouders met schroef dop
- Wegwerphandschoenen
- Etiketten en/of onuitwisbare viltstift voor etiketteren
- Steriele pipetten voor monsterverwerking

8 Waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en chemische gevaren


8.1 Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- Behandel alle biologische monsters, waaronder gebruikte cartridges, alsof ze in staat zijn infectieuze agentia over te dragen. Omdat het vaak onmogelijk is om te weten welke monsters mogelijk infectieus zijn, moeten alle biologische monsters worden gehanteerd in overeenstemming met standaard voorzorgsmaatregelen. Richtlijnen voor het hanteren van monsters zijn beschikbaar bij de Amerikaanse (VS) Centers for Disease Control and Prevention⁷ en het Clinical and Laboratory Standards Institute.⁸
- Draag beschermende wegwerphandschoenen, een laboratoriumjas en oogbescherming bij het hanteren van monsters en reagentia. Was uw handen grondig na het hanteren van monsters en testreagentia.
- Volg de veiligheidsprocedures van uw instelling voor het werken met chemische stoffen en het hanteren van biologische monsters.
- Vervang geen reagentia van de Xpert MTB/RIF Ultra-test door andere reagentia.
- Open het deksel van de Xpert MTB/RIF Ultra-testcartridge alleen wanneer u behandeld monster toevoegt.
- Een cartridge die is gevallen nadat hij uit de kit is genomen, mag niet worden gebruikt.
- Gebruik een cartridge niet als deze is gevallen of geschud of als er inhoud uit de cartridge is gemorst nadat u het behandelde monster hebt toegevoegd. Het schudden of laten vallen van de cartridge na het openen van het deksel kan foutieve of niet-bepalende resultaten opleveren.
- Plaats het monsternummerlabel niet op het deksel van de cartridge of op het barcode-etiket van de cartridge.
- Gebruik geen cartridges die er nat uitzien of waarvan de dekselverzegeling lijkt te zijn verbroken.
- Gebruik geen cartridge waarvan de reactiebuis is beschadigd.
- Wanneer u meer dan één monster tegelijk verwerkt, opent u slechts één cartridge, brengt u het met monsterreagens behandelde monster in en sluit u het cartridge-deksel voordat u het volgende monster verwerkt. Verwissel handschoenen tussen monsters.

- Iedere Xpert MTB/RIF Ultra-testcartridge wordt voor het verwerken van slechts één test gebruikt. Verwerkte cartridges niet opnieuw gebruiken.
- Goede laboratoriumpraktijken moeten worden gevolgd en handschoenen moeten worden verwisseld tussen hantering van elk patiëntmonster om besmetting van monsters of reagentia te voorkomen. Maak werkoppervlakken/-gebieden regelmatig schoon met 10% bleekmiddel en veeg het oppervlak nogmaals af met 70% ethanol of isopropanol voor en na het verwerken van monsters.
- Biologische monsters, overbrengingshulpmiddelen en gebruikte cartridges moeten worden beschouwd alsof ze in staat zijn infectieuze agentia over te dragen en vereisen standaard voorzorgsmaatregelen. Volg de procedures van uw instelling inzake milieuaafval voor de juiste afvoer van gebruikte cartridges en ongebruikte reagentia. Deze materialen kunnen kenmerken vertonen van chemisch gevaarlijk afval dat in uw land of regio op een specifieke wijze moet worden afgevoerd. Als nationale of regionale voorschriften geen duidelijke aanwijzingen geven voor de juiste afvoer, moeten biologische monsters en gebruikte cartridges worden afgevoerd volgens de richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization, WHO) inzake het hanteren en afvoeren van medisch afval.

8.2 Chemische gevaren^{9,10}

Monsterreagens

- Bevat isopropanol
- Bevat natriumhydroxide
- Signaalwoord: GEVAAR
- VN-GHS-gevaarpictogrammen: 

VN-GHS-gevarenaanduidingen

- Ontvlambare vloeistof en damp
- Veroorzaakt ernstige brandwonden en oogletsel.
- Veroorzaakt ernstig oogletsel.
- Veroorzaakt vermoedelijk genetische defecten.
- Beschadigt vermoedelijk de vruchtbaarheid of het ongeboren kind.
- Kan bij langdurige of herhaalde blootstelling schade aan organen veroorzaken.

Voorzorgsmaatregelen

Preventie

- Alvorens te gebruiken de speciale aanwijzingen raadplegen.
- Pas gebruiken nadat u alle veiligheidsvoorschriften gelezen en begrepen heeft.
- Verwijderd houden van warmte/vonken/open vuur en hete oppervlakken. Niet roken.
- In goed gesloten verpakking bewaren.
- Nevel/damp/spuitnevel niet inademen.
- Na het werken met dit product grondig wassen.
- Beschermende handschoenen/beschermende kleding/oogbescherming/gelaatsbescherming dragen.
- De nodige persoonlijke beschermingsuitrusting gebruiken.

Respons

- In geval van brand: blussen met geschikt middel.
- NA INADEMING: het slachtoffer in de frisse lucht brengen en laten rusten in een houding die het ademen vergemakkelijkt.
- Onmiddellijk een ANTIGIFCENTRUM of een arts raadplegen.
- BIJ CONTACT MET DE HUID (of het haar): verontreinigde kleding onmiddellijk uittrekken. Huid met water afspoelen/afdouchen.
- Verontreinigde kleding wassen alvorens deze opnieuw te gebruiken.
- Specifieke behandeling vereist, zie aanvullende EHBO-instructie.
- BIJ CONTACT MET DE OGEN: Voorzichtig afspoelen met water gedurende een aantal minuten. Contactlenzen verwijderen, indien mogelijk. Blijven spoelen.

- NA INSLIKKEN: De mond spoelen. GEEN braken opwekken.
- NA (mogelijke) blootstelling: Een arts raadplegen.
- Bij onwel voelen een arts raadplegen.

Opslag/Verwijdering

- Voer de inhoud en/of container af volgens de plaatselijke, regionale, nationale en/of internationale wet- en regelgeving.

9 Monsterafname, -transport en -opslag

Monsterafname

Volg het protocol voor monsterafname van uw instelling.

Neem sputum of met aerosol geïnduceerd sputum af volgens de standaardprocedures van uw instelling. Test onbewerkt sputum of geconcentreerd/ontsmet sputumsediment. Zie de onderstaande tabel om te bepalen hoeveel monstervolume vereist is.

Tabel 1. Vereist monstervolume

Monstertype	Minimaal volume voor één test	Maximaal monstervolume	Verhouding monster/monsterreagens (SR)
Sputumsediment	0,5 ml	2,5 ml	1:3 ^a
Onbewerkt sputum	1 ml	4,0 ml	1:2

^a Voor één test moet een verhouding monster/SR van 1:2 worden gebruikt met een monstervolume van 0,7 ml of meer.

Opslag en transport

Sputumsediment: Bewaar opnieuw in suspensie gebracht sediment maximaal zeven dagen lang bij 2-8 °C.

Onbewerkt sputum: Vervoer en bewaar sputum bij 2-8 °C voor verwerking, indien mogelijk. Indien nodig kunnen onbewerkte sputummonsters maximaal drie dagen bij 35 °C en vervolgens nog eens zeven dagen bij 2-8 °C worden bewaard.

10 Assayprocedure

10.1 Procedure voor ontsmette, geconcentreerde sputumsedimenten

Opmerking Monsters die duidelijk voedseldeeltjes of andere vaste deeltjes bevatten, moeten worden afgewezen.

Volumevereisten: Sputumsedimenten geprepareerd volgens de methode van Kent en Kubica¹¹ en opnieuw in suspensie gebracht in 67 mM fosfaat/H₂O-buffer) kunnen worden getest met de Xpert MTB/RIF Ultra-test. Na het opnieuw in suspensie brengen bewaart u ten minste 0,5 ml van het opnieuw in suspensie gebrachte sediment voor de Xpert MTB/RIF Ultra-test. Voor alle volumes kleiner dan 0,7 ml voert u stap 1–6 uit. Voor deze stappen zijn 3 delen monsterreagens (Sample Reagent; SR) op 1 deel sediment vereist om voldoende volume (~2 ml) te verkrijgen voor een optimale werking van de assay.

Als het monstervolume gelijk aan of groter dan 0,7 ml is, kan er voldoende testvolume worden verkregen door 2 delen SR toe te voegen aan 1 deel sediment. In dit voorbeeld wordt er 1,4 ml SR toegevoegd aan 0,7 ml sediment. Deze volumes zijn op te schalen in een verhouding van 2 delen SR op 1 deel sediment.

1. Breng de cartridge op kamertemperatuur. Etiketteer elke Xpert MTB/RIF Ultra-testcartridge met het monster-ID. Zie Afbeelding 1.

Opmerking Schrijf op de zijkant van de cartridge of breng een ID-etiket aan. Breng het etiket niet aan op het deksel van de cartridge of over de reeds aanwezige 2D-barcode op de cartridge.

2. Meng het sediment door middel van vortexen of zuig het materiaal herhaaldelijk op met een pipet en druk het er weer uit, vaak genoeg om te zorgen dat alle organismen in suspensie zijn.
3. Breng 0,5 ml van de totale opnieuw in suspensie gebrachte pellet over in een kegelvormig buisje met schroefdop voor de Xpert MTB/RIF Ultra-test met een transferpipet.

Opmerking Bewaar opnieuw in suspensie gebrachte sedimenten bij 2 tot 8 °C als ze niet onmiddellijk worden verwerkt. Voer de Xpert MTB/RIF Ultra-test niet uit op een opnieuw in suspensie gebracht sediment dat > 7 dagen in de koelkast heeft gestaan.

4. Voeg 1,5 ml Xpert MTB/RIF Ultra-monsterreagens (Sample Reagent; SR) toe aan 0,5 ml opnieuw in suspensie gebracht sediment met een transferpipet. Draai de dop stevig aan.
5. 10 tot 20 maal krachtig schudden of ten minste 10 seconden lang vortexen.

Opmerking Eén beweging heen en weer telt als één keer schudden.

6. Incubeer het monster 10 minuten lang bij kamertemperatuur en schud het vervolgens 10 tot 20 maal krachtig of vortex het ten minste 10 seconden lang.
7. Incubeer het monster nog eens 5 minuten lang bij kamertemperatuur.

10.2 Procedure voor onbewerkt sputum

Volumevereiste: ≥ 1 ml onbewerkt sputum is vereist.

1. Breng de cartridge op kamertemperatuur. Etiketteer elke Xpert MTB/RIF Ultra-testcartridge met het monster-ID. Zie Afbeelding 1.

Opmerking Schrijf op de zijkant van de cartridge of breng een ID-etiket aan. Breng het etiket niet aan op het deksel van de cartridge of over de reeds aanwezig 2D-barcode op de cartridge.



Afbeelding 1. Op de cartridge schrijven met een onuitwisbare viltstift

2. Na ontvangst van het monster in een lekdichte sputummonsterhouder opent u voorzichtig de dop van de sputummonsterhouder en onderzoekt u de inhoud, om na te gaan of er geen voedseldeeltjes of andere vaste deeltjes aanwezig zijn.

Opmerking Monsters die duidelijk voedseldeeltjes of andere vaste deeltjes bevatten, moeten worden afgewezen.



Afbeelding 2. De monsterhouder openen

3. Giet ongeveer 2 maal het volume aan SR in het sputum (verdunding 2:1, SR:sputum).

Opmerking Werp het overgebleven SR en de fles weg in een bak voor chemisch afval.



Afbeelding 3. Voorbeeld van 2:1-verdunding (8 ml SR:4 ml sputum)



Afbeelding 4. Voorbeeld van 2:1-verdunning (2 ml SR:1 ml sputum)

4. Breng de dop weer aan en draai hem aan. 10 tot 20 maal krachtig schudden of ten minste 10 seconden lang vortexen.

Opmerking Eén beweging heen en weer telt als één keer schudden.

5. Incubeer het monster 10 minuten lang bij kamertemperatuur.
6. Schud het monster 10 tot 20 maal krachtig of vortex het ten minste 10 seconden lang. Incubeer het monster nog eens 5 minuten lang bij kamertemperatuur.

Opmerking Ga na of het monster volledig vloeibaar is geworden. Als het monster niet vloeibaar is geworden, herhaalt u deze stap.

10.3 De cartridge gereedmaken

Start bij gebruik van het GeneXpert Dx System of GeneXpert Edge System de test binnen 4 uur na toevoeging van het monster aan de cartridge. Nadat het monster in de cartridge is aangebracht, moet de cartridge op kamertemperatuur blijven totdat de test binnen vier uur wordt gestart. Als u een GeneXpert Infinity System gebruikt, moet u zorgen dat u de test start en de cartridge op de transportband plaatst binnen 30 minuten nadat het met monsterreagens behandelde monster in de cartridge is aangebracht. De resterende houdbaarheid wordt bijgehouden door de Xpertise-software, zodat testen worden uitgevoerd vóór het verstrijken van de houdbaarheid van 4 uur op het instrument.

Opmerking

1. Open het cartridgedeksel en open vervolgens de monsterhouder.
2. Zuig het vloeibaar gemaakte monster met de meegeleverde transferpipet op tot net boven de lijn op de pipet. Zie Afbeelding 5. Verwerk het monster verder niet als er onvoldoende volume is.



Afbeelding 5. Opzuigen tot aan de lijn op de pipet

3. Breng het monster over naar de monsterkamer van de Xpert MTB/RIF Ultra-cartridge. Breng het monster langzaam over, om het risico van aerosolvorming tot een minimum te beperken. Zie Afbeelding 6.



Afbeelding 6. Ontsmet vloeibaar monster aanbrengen in de monsterkamer van de cartridge

4. Sluit het deksel van de cartridge stevig. Overgebleven vloeibaar monster kan maximaal 4 uur worden bewaard bij 2 tot 8 °C, voor het geval dat een hertest nodig is.

11 De test uitvoeren

- Voor het raadpleegt u Paragraaf 11.1.
- Voor het raadpleegt u Paragraaf 11.2.
- Voor het raadpleegt u Paragraaf 11.3.

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 De test starten

Voordat u de test start, dient u het volgende te controleren:

- Belangrijk**
- Het systeem gebruikt de juiste GeneXpert Dx-softwareversie weergegeven in de rubriek Benodigde maar niet-meegeleverde materialen.
 - Het juiste assaydefinitiebestand is in de software geïmporteerd.

Deze paragraaf geeft de elementaire stappen aan voor het uitvoeren van de test. Zie de *GeneXpert Dx System Operator Manual* voor uitgebreide instructies.

- Opmerking** De door u te volgen stappen kunnen hiervan verschillen als de systeembeheerder de standaard workflow van het systeem heeft veranderd.

1. Zet het GeneXpert Dx System aan en zet vervolgens de computer aan en meld u aan. De GeneXpert-software wordt automatisch gestart. Als dat niet het geval is, dubbelklikt u op het pictogram van de GeneXpert Dx-softwaresnelkoppeling op het Windows®-bureaublad.
2. Meld u aan met uw gebruikersnaam en wachtwoord.
3. Klik in het venster **GeneXpert-systeem (GeneXpert System)** op **Test aanmaken (Create Test)**. Het venster **Test aanmaken (Create Test)** verschijnt. Het dialoogvenster **Barcode patiënt-ID scannen (Scan Patient ID barcode)** verschijnt.
4. Scan of typ de Patiënt-ID (Patient ID) in. Als u typt, dient u erop te letten dat u de Patiënt-ID (Patient ID) correct typt. De Patiënt-ID (Patient ID) is gekoppeld aan de testresultaten en wordt vermeld in het venster **Resultaten weergegeven (View Results)** en in alle rapporten. Het dialoogvenster **Barcode monster-ID scannen (Scan Sample ID barcode)** verschijnt.
5. Scan de Monster-ID (Sample ID) of typ hem in. Als u de Monster-ID (Sample ID) typt, moet u erop letten dat u de Monster-ID (Sample ID) correct typt. De monster-ID (Sample ID) is gekoppeld aan de testresultaten en wordt vermeld in het venster **Resultaten weergegeven (View Results)** en in alle rapporten. Het dialoogvenster **Barcode cartridge scannen (Scan Cartridge Barcode)** verschijnt.
6. Scan de barcode van de cartridge. De software maakt gebruik van de barcode-informatie om de vakken voor de volgende velden automatisch te vullen: Selecteer assay (Select Assay), Reagenspartij-ID (Reagent Lot ID), Serienummer cartridge (Cartridge SN) en Uiterste gebruiksdatum (Expiration Date).

- Opmerking** Als scannen van de barcode op de cartridge niet lukt, herhaalt u de test met een nieuwe cartridge. Als u de barcode van de cartridge in de software hebt gescand en het assaydefinitiebestand niet beschikbaar is, verschijnt er een scherm dat aangeeft dat het assaydefinitiebestand niet in het systeem is geladen. Als dit scherm verschijnt, neemt u contact op met de technische ondersteuning van Cepheid.

7. Klik op **Test starten (Start Test)**. In het dialoogvenster dat verschijnt, typt u uw wachtwoord, indien nodig.
8. Open de instrumentmoduledeur met het groene knipperlicht en laad de cartridge.
9. Sluit de deur. De test start en het groene lichtje houdt op met knipperen.
Als de test is afgelopen, gaat het lichtje uit.
10. Wacht totdat het systeem de deur ontgrendelt, voordat u de moduledeur opent en de cartridge eruit neemt.
11. Voer de gebruikte cartridges af in de daarvoor bestemde bakken voor monsterafval in overeenstemming met de standaardpraktijken van uw instelling.

11.1.2 Resultaten weergeven en afdrukken

Deze rubriek omvat de elementaire stappen voor het weergeven en afdrukken van resultaten. Zie de *Bedieningshandleiding GeneXpert Dx-systeem* voor meer uitgebreide instructies voor het bekijken en afdrukken van de resultaten.

1. Klik op het pictogram **Resultaten weergeven (View Results)** om de resultaten te bekijken.
2. Na voltooiën van de test klikt u op de knop **Verslag (Report)** in het venster **Resultaten weergeven (View Results)** om resultaten te bekijken en/of een pdf-bestand van het verslag te genereren.

11.2 GeneXpert Edge System

(Mogelijk niet in alle landen verkrijgbaar.)

11.2.1 Een nieuwe test starten

Er kan een extra test worden gestart wanneer de eerste bezig is.

1. Raak de knop **START (HOME)** aan.
Het scherm **Start (Home)** geeft de gebruikte module lichtgrijs weer en met de aantekening dat er momenteel gegevens worden verzameld.
2. Raak de knop **NIUWE TEST UITVOEREN (RUN NEW TEST)** aan en ga verder met de nieuwe test volgens de stappen in *De test starten*.
3. Raak de knop **START (HOME)** weer aan als de tweede test eenmaal bezig is.
De status van beide testen wordt weergegeven. Wanneer een test is voltooid, verandert de tekst van het pictogram in **Gegevensverzameling voltooid (Data collection complete)** en wordt er een vinkje weergegeven op het pictogram.
4. Raak het pictogram **Gegevensverzameling voltooid (Data collection complete)** aan om het scherm **Cartridge verwijderen (Remove Cartridge)** weer te geven. Volg de instructies op het scherm om de cartridge te verwijderen.

11.2.2 Resultaten weergeven en afdrukken

Deze rubriek omvat de elementaire stappen voor het weergeven en afdrukken van resultaten. Zie de *GeneXpert Edge System User's Guide* voor meer uitgebreide instructies over het weergeven en afdrukken van de resultaten.

Opmerking Als resultaten worden gerapporteerd met een LIS, bevestig dan dat de LIS-resultaten overeenkomen met de systeemresultaten voor het veld met de patiënt-ID. Als de resultaten niet overeenkomen, rapporteer dan alleen de systeemresultaten.

1. Raak de knop **EERDERE TESTEN BEKIJKEN (VIEW PREVIOUS TESTS)** op het scherm **Start (Home)** aan.
2. Selecteer op het scherm **Test selecteren (Select Test)** de test door de testnaam aan te raken of door de test te selecteren met behulp van de pijlen.

11.3 GeneXpert Infinity System

11.3.1 De test starten

Voordat u de test start, dient u het volgende te controleren:

- Belangrijk**
- Het systeem gebruikt de juiste Xpertise-softwareversie weergegeven in de rubriek *Benodigde maar niet-meegeleverde materialen*.
 - Het juiste assaydefinitiebestand is in de software geïmporteerd.

Deze paragraaf geeft de elementaire stappen aan voor het uitvoeren van de test. Zie de *GeneXpert Infinity System Operator Manual* voor uitgebreide instructies.

Opmerking De door u te volgen stappen kunnen hiervan verschillen als de systeembeheerder de standaard workflow van het systeem heeft veranderd.

1. Zet het instrument aan. De Xpertise-software wordt automatisch gestart. Als dat niet het geval is, dubbelklikt u op het pictogram van de Xpertise-software-snelkoppeling op het Windows®-bureaublad.

2. Meld u aan op de computer en meld u vervolgens aan bij de GeneXpert Xpertise-software met uw gebruikersnaam en wachtwoord.
3. In de werkruimte **Startscherm Xpertise-software (Xpertise Software Home)** klikt u op **Orders (Orders)** en in de werkruimte **Orders (Orders)** klikt u op **Test aanvragen (Order Test)**. De werkruimte **Test aanvragen - patiënt-ID (Order Test - Patient ID)** verschijnt.
4. Scan of typ de Patiënt-ID (Patient ID) in. Als u typt, dient u erop te letten dat u de Patiënt-ID (Patient ID) correct typt. De Patiënt-ID (Patient ID) is gekoppeld aan de testresultaten en wordt vermeld in het venster **Resultaten weergeven (View Results)** en in alle rapporten.
5. Voer alle door uw instelling vereiste aanvullende gegevens in en klik op de knop **DOORGAAN (CONTINUE)**. De werkruimte **Test aanvragen - monster-ID (Order Test - Sample ID)** verschijnt.
6. Scan de Monster-ID (Sample ID) of typ hem in. Als u de Monster-ID (Sample ID) typt, moet u erop letten dat u de Monster-ID (Sample ID) correct typt. De monster-ID (Sample ID) is gekoppeld aan de testresultaten en wordt vermeld in het venster **Resultaten weergeven (View Results)** en in alle rapporten.
7. Klik op de knop **DOORGAAN (CONTINUE)**. De werkruimte **Test aanvragen - assay (Order Test - Assay)** verschijnt.
8. Scan de barcode van de cartridge. De software maakt gebruik van de barcode-informatie om de vakken voor de volgende velden automatisch te vullen: Selecteer assay (Select Assay), Reagenspartij-ID (Reagent Lot ID), Serienummer cartridge (Cartridge SN) en Uiterste gebruiksdatum (Expiration Date).

Opmerking

Als scannen van de barcode op de cartridge niet lukt, herhaalt u de test met een nieuwe cartridge. Als u de barcode van de cartridge in de software hebt gescand en het assaydefinitiebestand niet beschikbaar is, verschijnt er een scherm dat aangeeft dat het assaydefinitiebestand niet in het systeem is geladen. Als dit scherm verschijnt, neemt u contact op met de technische ondersteuning van Cepheid.

Nadat de cartridge is gescand, verschijnt de werkruimte **Test aanvragen - testinformatie (Order Test - Test Information)**.

9. Verifieer dat de informatie correct is en klik op **Indienen (Submit)**. In het dialoogvenster dat verschijnt, typt u uw wachtwoord, indien nodig.
10. Plaats de cartridge op de transportband. De cartridge wordt automatisch geladen, de test wordt uitgevoerd en de gebruikte cartridge wordt in de afvalcontainer geplaatst.

11.3.2 Resultaten weergeven en afdrukken

Deze rubriek omvat de elementaire stappen voor het weergeven en afdrukken van resultaten. Zie de *GeneXpert Infinity System Operator Manual* voor meer uitgebreide instructies over het weergeven en afdrukken van de resultaten.

1. In de werkruimte **Startscherm Xpertise-software (Xpertise Software Home)** klikt u op het pictogram **RESULTATEN (RESULTS)**. Het menu Resultaten (Results) verschijnt.
2. In het menu Resultaten (Results) selecteert u de knop **RESULTATEN WEERGEVEN (VIEW RESULTS)**. De werkruimte **Resultaten weergeven (View Results)** verschijnt met de testresultaten.
3. Klik op de knop **RAPPORT (REPORT)** om een PDF-bestand van het rapport te bekijken en/of aan te maken.

12 Kwaliteitscontrole

Elke test bevat een monsterverwerkingscontrole (sample processing control; SPC) en een probecheckcontrole (probe check control; PCC).

Monsterverwerkingscontrole (sample processing control, SPC)

Waarborgt dat het monster correct is verwerkt. De SPC bevat niet-infectieuze sporen in de vorm van een droge sporenkoek die in elke cartridge is opgenomen ter verificatie van de adequate verwerking van MTB. De SPC verifieert dat lyse van MTB heeft plaatsgevonden als de organismen aanwezig zijn en verifieert dat de monsterverwerking adequaat is. Daarnaast detecteert deze controle remming van realtime PCR-assay in verband met het monster.

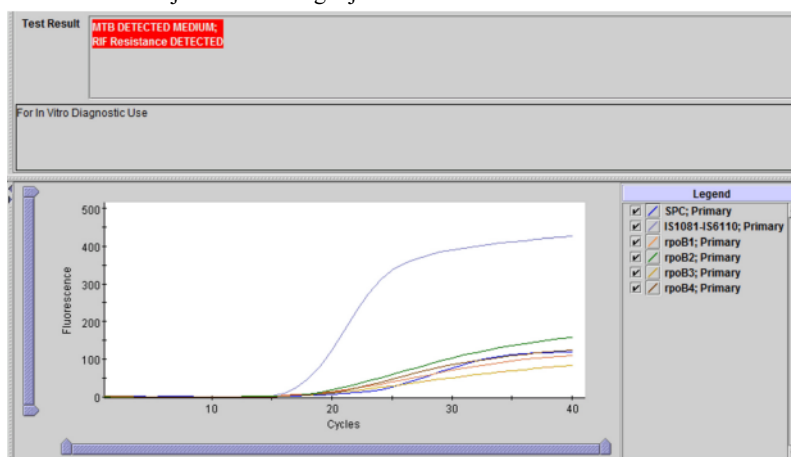
De SPC moet positief zijn in een negatief monster en kan negatief of positief zijn in een positief monster. De SPC slaagt als deze voldoet aan de gevalideerde acceptatiecriteria. Het testresultaat is Ongeldig ("Invalid") als de SPC niet wordt gedetecteerd in een negatieve test.

Probecheckcontrole (probe check control, PCC)

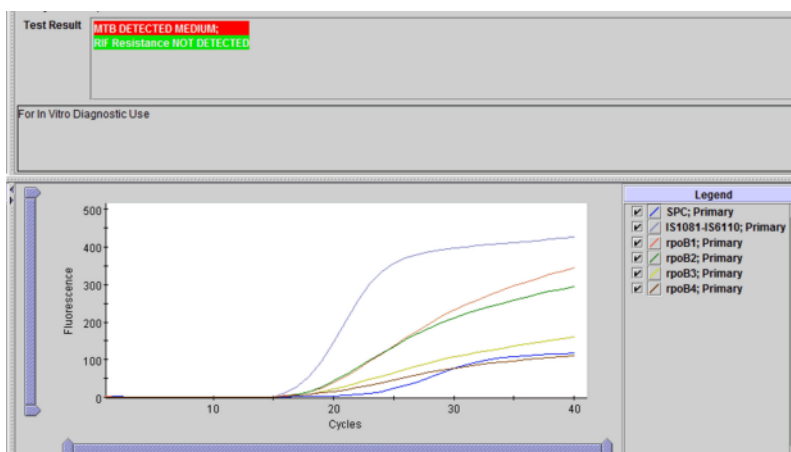
Vóór het begin van de PCR-reactie meet de Xpert MTB/RIF Ultra-test het fluorescentiesignaal van de probes, voor monitoring van de hydratatie van de beads, het vullen van de reactiebuis, de integriteit van de probes en de stabiliteit van kleurstoffen. De PCC slaagt als hij voldoet aan de toegewezen acceptatiecriteria.

13 Interpretatie van de resultaten

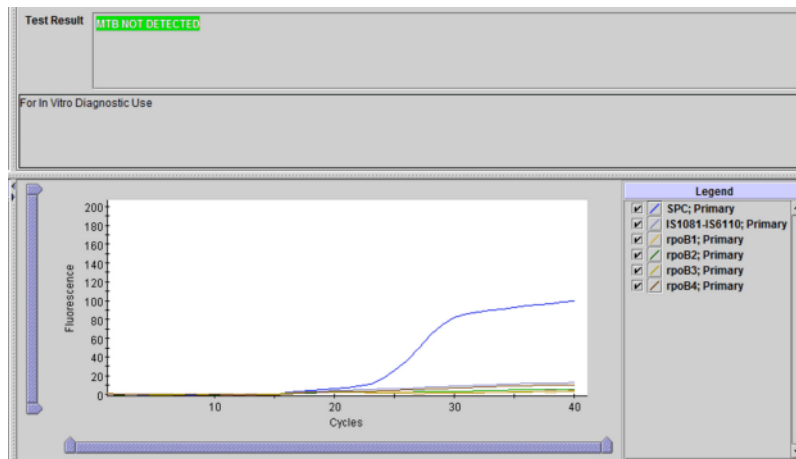
De resultaten worden door het GeneXpert-instrumentsysteem gegenereerd aan de hand van gemeten fluorescentiesignalen en ingebodde berekeningsalgoritmen. De resultaten kunnen worden bekeken in het venster **Resultaten bekijken (View Results)**. Zie Afbeelding 7, Afbeelding 8, Afbeelding 9, Afbeelding 10, Afbeelding 11 en Afbeelding 12 voor specifieke voorbeelden en zie Tabel 3 voor een lijst met alle mogelijk resultaten.



Afbeelding 7. MTB GEDETECTEERD MIDDELHOOG; RIF-resistentie GEDETECTEERD (gedetailleerde gebruikersweergave GeneXpert Dx)



Afbeelding 8. MTB GEDETECTEERD MIDDELHOOG; RIF-resistentie NIET GEDETECTEERD (gedetailleerde gebruikersweergave GeneXpert Dx)



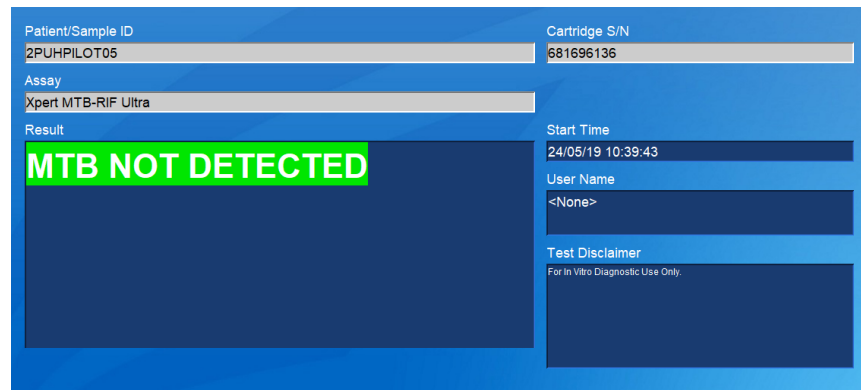
Afbeelding 9. MTB NIET GEDETECTEERD (gedetailleerde gebruikersweergave GeneXpert Dx)

Patient/Sample ID 6319-2PUHPILOT020	Cartridge S/N 681696130
Assay Xpert MTB-RIF Ultra	
Result MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED	Start Time 11/06/19 13:11:15
	User Name <None>
	Test Disclaimer For In Vitro Diagnostic Use Only.

Afbeelding 10. MTB GEDETECTEERD LAAG; RIF-resistentie GEDETECTEERD (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED) (GeneXpert Edge)

Patient/Sample ID 2PUHPILOT06	Cartridge S/N 681696113
Assay Xpert MTB-RIF Ultra	
Result MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED	Start Time 07/06/19 10:02:55
	User Name <None>
	Test Disclaimer For In Vitro Diagnostic Use Only.

Afbeelding 11. MTB GEDETECTEERD LAAG; RIF-resistentie NIET GEDETECTEERD (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED) (GeneXpert Edge)



Afbeelding 12. MTB NIET GEDETECTEERD (MTB NOT DETECTED) (GeneXpert Edge)

Tabel 2. Xpert MTB/RIF Ultra-testresultaten en interpretatie

Resultaat	Interpretatie
MTB GEDETECTEERD HOOG; RIF-resistentie GEDETECTEERD (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance DETECTED)	<p>Het MTB-target is aanwezig in het monster:</p> <ul style="list-style-type: none"> Er is een mutatie in de <i>rpoB</i>-gentargetsequentie gedetecteerd. SPC: n.v.t. (NA) (niet van toepassing). Er is geen SPC-sigitaal vereist, want MTB-amplificatie kan concurreren met deze controle. Probecheck: GESLAAGD (PASS). Alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
MTB GEDETECTEERD MIDDELHOOG; RIF-resistentie GEDETECTEERD (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance DETECTED)	
MTB GEDETECTEERD LAAG; RIF-resistentie GEDETECTEERD (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED)	
MTB GEDETECTEERD ZEER LAAG; RIF-resistentie GEDETECTEERD (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance DETECTED)	
MTB GEDETECTEERD HOOG; RIF-resistentie NIET GEDETECTEERD (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance NOT DETECTED)	<p>Het MTB-target is aanwezig in het monster:</p> <ul style="list-style-type: none"> Er is geen mutatie in de <i>rpoB</i>-gentargetsequentie gedetecteerd. SPC: n.v.t. (NA) (niet van toepassing). Er is geen SPC-sigitaal vereist, want MTB-amplificatie kan concurreren met deze controle. Probecheck: GESLAAGD (PASS). Alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
MTB GEDETECTEERD MIDDELHOOG; RIF-resistentie NIET GEDETECTEERD (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance NOT DETECTED)	

Resultaat	Interpretatie
MTB GEDETECTEERD LAAG; RIF-resistentie NIET GEDETECTEERD (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)	
MTB GEDETECTEERD ZEER LAAG; RIF- resistentie NIET GEDETECTEERD (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)	
MTB GEDETECTEERD HOOG; RIF-resistentie ONBEPaald (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance INDETERMINATE)	<p>Het MTB-target is aanwezig in het monster:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De RIF-resistentie kon niet worden bepaald als gevolg van ongeldige smeltpieken. • SPC: n.v.t. (NA) (niet van toepassing). Er is geen SPC-sigitaal vereist, want MTB-amplificatie kan concurreren met deze controle. • Probecheck: GESLAAGD (PASS). Alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
MTB GEDETECTEERD MIDDELHOOG; RIF- resistentie ONBEPaald (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB GEDETECTEERD LAAG; RIF-resistentie ONBEPaald (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB GEDETECTEERD ZEER LAAG; RIF- resistentie ONBEPaald (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB-spoor GEDETECTEERD; RIF- resistentie ONBEPaald (MTB Trace DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB NIET GEDETECTEERD	<p>Het MTB-target wordt niet gedetecteerd in het monster:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: GESLAAGD (PASS). De SPC voldeed aan de acceptatiecriteria. • Probecheck: GESLAAGD (PASS). Alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.

Resultaat	Interpretatie
ONGELDIG (INVALID)	<p>De aanwezigheid of afwezigheid van MTB kan niet worden bepaald. De SPC voldoet niet aan de acceptatiecriteria, het monster is niet correct verwerkt of de PCR werd geremd. Herhaal de test. Zie de rubriek Hertestprocedure van dit document.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB ONGELDIG (MTB INVALID): De aanwezigheid of afwezigheid van MTB-DNA kan niet worden bepaald. • SPC: MISLUKT (FAIL). Het MTB-targetresultaat is negatief en de Ct van de SPC ligt niet binnen het geldige bereik. • Probecheck: GESLAAGD (PASS). Alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.
FOUT (ERROR)	<p>De aanwezigheid of afwezigheid van MTB kan niet worden bepaald. Herhaal de test. Zie de rubriek Hertestprocedure van dit document.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • SPC: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Probecheck: MISLUKT (FAIL). Alle of een van de probecontroleresultaten zijn mislukt.
	<p>Opmerking Als de probecheck is geslaagd, wordt de fout veroorzaakt door een defecte systeemcomponent.</p>
GEEN RESULTAAT (NO RESULT)	<p>De aanwezigheid of afwezigheid van MTB kan niet worden bepaald. Herhaal de test. Zie de rubriek Hertestprocedure van dit document. Het resultaat GEEN RESULTAAT (NO RESULT) betekent dat er te weinig gegevens zijn verzameld. De operator is bijvoorbeeld gestopt met een test die aan de gang was.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • SPC: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Probecheck: n.v.t. (NA) (niet van toepassing)

Tabel 3. Xpert MTB/RIF Ultra: Alle mogelijke resultaten

TB-resultaten	RIF-resultaten
MTB GEDETECTEERD HOOG (MTB DETECTED HIGH)	RIF-resistentie GEDETECTEERD (RIF Resistance DETECTED)
MTB GEDETECTEERD HOOG (MTB DETECTED HIGH)	RIF-resistentie NIET GEDETECTEERD (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB GEDETECTEERD HOOG (MTB DETECTED HIGH)	RIF-resistentie ONBEPaald (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB GEDETECTEERD MIDDELHOOG (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-resistentie GEDETECTEERD (RIF Resistance DETECTED)
MTB GEDETECTEERD MIDDELHOOG (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-resistentie NIET GEDETECTEERD (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB GEDETECTEERD MIDDELHOOG (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-resistentie ONBEPaald (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB GEDETECTEERD LAAG (MTB DETECTED LOW)	RIF-resistentie GEDETECTEERD (RIF Resistance DETECTED)
MTB GEDETECTEERD LAAG (MTB DETECTED LOW)	RIF-resistentie NIET GEDETECTEERD (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB GEDETECTEERD LAAG (MTB DETECTED LOW)	RIF-resistentie ONBEPaald (RIF Resistance INDETERMINATE)

TB-resultaten	RIF-resultaten
MTB GEDETECTEERD ZEER LAAG (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-resistentie GEDETECTEERD (RIF Resistance DETECTED)
MTB GEDETECTEERD ZEER LAAG (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-resistentie NIET GEDETECTEERD (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB GEDETECTEERD ZEER LAAG (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-resistentie ONBEPaald (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB-spoor (MTB Trace) ^a GEDETECTEERD (DETECTED)	RIF-resistentie ONBEPaald (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB NIET GEDETECTEERD	
ONGELDIG (INVALID)	
FOUT (ERROR)	
GEEN RESULTAAT (NO RESULT)	

^a Als het resultaat Spoor wordt gemeld, betekent dit dat er een lage concentratie MTB wordt gedetecteerd, maar dat er geen RIF-resistentieresultaat wordt gedetecteerd. Dit komt door de hogere gevoeligheid van de TB-detectie, die gebruikmaakt van de uit meerdere kopieën bestaande targets IS6110 en IS1081, in vergelijking met de RIF-resistentiedetectie, die gebruikmaakt van het één kopie vormende rpoB-gen. Daarom kan voor een Spoor-monster geen resultaat RIF-resistent of RIF-gevoelig worden vastgesteld. Het resultaat van een Spoor-monster is altijd **RIF-resistentie ONBEPaald (RIF Resistance INDETERMINATE)**.

13.1 Redenen om de assay te herhalen

Herhaal de test met een nieuwe cartridge als een van de volgende testresultaten optreedt.

- Het resultaat **ONGELDIG (INVALID)** betekent dat de SPC is mislukt. Het monster is niet correct verwerkt of de PCR is geremd.
- Het resultaat **FOUT (ERROR)** geeft aan de PCC is mislukt en de assay werd afgebroken, mogelijk omdat de reactiebuis niet goed was gevuld, er een integriteitsprobleem van de reagensprobe werd gedetecteerd, de bovengrens voor druk werd overschreden of er een storing is opgetreden in een GeneXpert-module.
- Een **GEEN RESULTAAT (NO RESULT)** betekent dat er te weinig gegevens zijn verzameld. De operator is bijvoorbeeld gestopt met een test die aan de gang was.

13.2 Hertestprocedure

Als u vers sputum of gereconstitueerd sediment over hebt, gebruik dan altijd nieuw SR om het sputum of sediment te ontsmetten en vloeibaar te maken voordat u de assay uitvoert. Zie Paragraaf 10 of Procedure voor onbewerkt sputum.

Als u voldoende met SR behandeld monster over hebt en er nog geen 4 uur zijn verstreken sinds het SR aanvankelijk werd toegevoegd aan het monster, kunt u het overgebleven monster gebruiken om een nieuwe cartridge te prepareren en te verwerken. Gebruik bij het hertesten altijd een nieuwe cartridge en start de test onmiddellijk. Zie Paragraaf 10.3.

14 Beperkingen

Omdat de detectie van MTB afhankelijk is van het aantal organismen dat aanwezig is in het monster, zijn betrouwbare resultaten afhankelijk van een correcte afname, hantering en opslag van monsters. Er kunnen foutieve testresultaten ontstaan door onjuiste afname, hantering of opslag van monsters, technische fouten, het verwisselen van monsters of een ontoereikende concentratie van het uitgangsmateriaal. Het is noodzakelijk dat de gebruiksaanwijzing nauwgezet wordt nageleefd, om foutieve resultaten te voorkomen.

Bij personen met het resultaat **MTB-spoor GEDETECTEERD (MTB Trace DETECTED)** kunnen in sommige situaties meer klinische informatie en afweging van hun klinische context nodig zijn om een beslissing te kunnen nemen over de TB-behandeling.

Een positief testresultaat betekent niet noodzakelijkerwijs dat er levensvatbare organismen aanwezig zijn. Wel kan er hierbij van worden uitgegaan dat er MTB en rifampineresistentie aanwezig zijn.

Mutaties of polymorfismen in primer- of probebindingsgebieden kunnen gevolgen hebben voor de detectie van nieuwe of onbekende MDR-MTB- of rifampineresistente stammen, wat onterecht het resultaat 'rifampinegevoelig' kan opleveren.

De prestaties van de Xpert MTB/RIF Ultra-test zijn niet beoordeeld bij patiënten jonger dan achttien jaar.

De Xpert MTB/RIF Ultra-test biedt geen bevestiging van gevoeligheid voor rifampine, omdat er mogelijk andere mechanismen voor resistentie tegen rifampine kunnen bestaan dan door dit hulpmiddel worden gedetecteerd, die gepaard kunnen gaan met een gebrekkige klinische respons op behandeling.

Bij monsters die zowel MTB-complex-DNA als met rifampineresistentie samenhangende mutaties van het *rpoB*-gen gedetecteerd door de Xpert MTB/RIF Ultra-test bevatten, moet worden overwogen om nadere geneesmiddelgevoeligheidstesten uit te voeren.

De prestaties van de Xpert MTB/RIF Ultra-test zijn afhankelijk van de bekwaamheid van de gebruiker en het navolgen van assayprocedures. Assayprocedurefouten kunnen foutpositieve of foutnegatieve resultaten veroorzaken. Alle gebruikers van het hulpmiddel moeten afdoende zijn opgeleid in het gebruik van het hulpmiddel.

15 Klinische prestaties

15.1 Opzet klinisch onderzoek

De prestatiekenmerken van de Xpert MTB/RIF Ultra-test werden geëvalueerd op de detectie van MTB-complex-DNA en op de detectie van met RIF-resistentie samenhangende mutaties in sputummonsters ten opzichte van de resultaten van respectievelijk kweek (vast en/of vloeibaar medium) en geneesmiddelgevoeligheidstesten (drug susceptibility testing; DST). Bij dit multicentrische onderzoek werd gebruikgemaakt van prospectief en gearcheveerd direct (onbewerkt) sputum of geconcentreerde sedimentmonsters, afgenomen bij proefpersonen van 18 jaar of ouder. De proefpersonen omvatten zowel patiënten met vermoedelijke long-TB die geen TB-behandeling ondergingen of minder dan 3 dagen behandeling hadden ondergaan in de 6 maanden voorafgaand aan het begin van het onderzoek (TB-verdachten) als eerder voor TB behandelde proefpersonen met vermoedelijke multiresistente ('multi-drug resistant') TB (MDR TB-verdachten). Het onderzoek werd over de hele wereld uitgevoerd (Wit-Rusland, Brazilië, China, Georgië, Duitsland, India, Italië, Kenia, Peru, Zuid-Afrika, Oeganda, Vietnam en de Verenigde Staten). De gevoeligheid en specificiteit van de Xpert MTB/RIF Ultra-test voor MTB-detectie werden geëvalueerd aan de hand van gegevens van alleen de TB-verdachten; de gegevens van de MDR TB-verdachten werden gecombineerd ter evaluatie van de prestaties voor wat betreft RIF-resistentie.

De monsters waren afkomstig van proefpersonen, 61% man (n = 1111), 35% vrouw (n = 648); voor 4% (n = 76) was het geslacht onbekend. Ze waren afkomstig uit geografisch diverse gebieden: 12% (n = 217) kwam uit de VS (Californië, New York en Florida) en 88% (n = 1618) kwam van landen buiten de VS (Wit-Rusland, Brazilië, China, Georgië, Duitsland, India, Italië, Zuid-Afrika, Kenia, Peru, Vietnam en Oeganda). Van de 1835 monsters waren er 1228 prospectief afgenomen en 607 waren afkomstig van ingevroren gearcheveerde monsterbanken.

15.2 Prestaties Xpert MTB/RIF Ultra-test ten opzichte van MTB-kweek

Er werden in het klinische onderzoek van elke proefpersoon tot drie sputummonsters afgenomen. Voor prospectieve monsters werd het eerste sputummonster getest met de Xpert MTB/RIF Ultra-test en werden de overige twee monsters gebruikt voor TB-kweek. Voor gearcheveerde monsters waren kweekresultaten beschikbaar van de zorgstandaardmethode en werd een Xpert MTB/RIF Ultra-test uitgevoerd met gebruik van het eerste monster met voldoende volume. Als het resultaat van de assay onbepaald was (**FOUT (ERROR)**, **ONGELDIG (INVALID)** of **GEEN RESULTAAT (NO RESULT)**), werd het monster opnieuw getest als er voldoende volume was. In totaal was 1,0% van de geteste monsters van geschikte proefpersonen (19/1854; 95%-BI: 0,7, 1,6) onbepaald. De status van het uitstrijkje met zuurvaste staven (acid-fast bacilli; AFB) voor een proefpersoon werd bepaald door middel van fluorescentiekleuring met auramine-O (AO) of Ziehl-Neelsen-kleuring (ZN) van het uitstrijkje van het monster met het desbetreffende Xpert MTB/RIF Ultra-testresultaat. De MTB-kweekstatus voor alle proefpersonen werd gedefinieerd op basis van het MTB-kweekresultaat van alle monsters die binnen een periode van zeven dagen voor de betreffende proefpersoon werden afgenomen.

De prestaties van de Xpert MTB/RIF Ultra-test voor de detectie van MTB ten opzichte van MTB-kweek, gestratificeerd volgens de status van het AFB-uitstrijkje, zijn vermeld in de onderstaande tabel. De gevoeligheid in uitstrijk-positieve en uitstrijk-negatieve monsters bedroeg respectievelijk 99,5% (426/428), 95%-BI: 98,3, 99,9 en 73,3% (200/273), 95%-BI: 67,7, 78,2. De totale specificiteit van de Xpert MTB/RIF Ultra-test ongeacht het AFB-uitstrijkje bedroeg 95,5% (1222/1280), 95%-BI: 94,2, 96,5. Zie de onderstaande tabellen.

Tabel 4. Prestaties Xpert MTB/RIF Ultra-test ten opzichte van MTB-kweek

		Uitstrijkje/kweek				
		Positief			Negatief	Totaal
		AFB-uitstrijkje +	AFB-uitstrijkje -	Totaal kweek +	Totaal kweek -	
Xpert MTB/RIF Ultra	MTB GEDETECTEERD	426	200	630 ^a	58	688
	MTB NIET GEDETECTEERD	2	73	75	1222	1297
	Totaal	428	273	705	1280	1985

Prestaties in uitstrijk-positief: Gevoeligheid: 99,5% (426/428), 95%-BI: 98,3, 99,9
Prestaties in uitstrijk-negatief: Gevoeligheid: 73,3% (200/273), 95%-BI: 67,7, 78,2
Prestaties totaal: Gevoeligheid: 89,4% (630/705), 95%-BI: 86,9, 91,4
 Specificiteit: 95,5% (1222/1280), 95%-BI: 94,2, 96,5

^a Resultaten van uitstrijkjes waren niet beschikbaar voor 4 kweek-positieve monsters.

De prestaties van de Xpert MTB/RIF Ultra-test voor de detectie van MTB ten opzichte van MTB-kweek, gestratificeerd volgens locaties buiten c.q. in de VS, zijn vermeld in de onderstaande tabel. De 1985 monsters omvatten 1768 monsters van locaties buiten de VS en 217 van locaties in de VS.

Tabel 5. Xpert MTB/RIF Ultra-test ten opzichte van MTB-kweek volgens locaties buiten c.q. in de VS

	Buiten VS		VS	
	N	Procent (95%-BI)	N	Procent (95%-BI)
Gevoeligheid uitstrijkje pos.	380/382	99,5% (98,1, 99,9)	46/46	100,0% (92,3, 100)
Gevoeligheid uitstrijkje neg.	180/245	73,5% (67,6, 78,6)	20/28	71,4% (52,9, 84,7)
Gevoeligheid totaal	564/631 ^a	89,4% (86,7, 91,6)	66/74	89,2% (80,1, 94,4)
Specificiteit totaal	1080/1137	95,0% (93,6, 96,1)	142/143	99,3% (96,1, 99,9)

^a Resultaten van uitstrijkjes waren niet beschikbaar voor 4 kweek-positieve monsters.

15.3 Prestaties Xpert MTB/RIF Ultra-test ten opzichte van kweek per type uitstrijkje

De prestaties van de Xpert MTB/RIF Ultra-test voor de detectie van MTB werden bepaald ten opzichte van MTB-kweek in monsters met AFB-uitstrijkje (acid-fast bacilli; zuurvaste staven) verricht volgens AO en ZN. De resultaten zijn vermeld in de onderstaande tabel. De 1985 monsters omvatten 1810 monsters met AO-uitstrijkje en 175 met ZN-uitstrijkje.

Tabel 6. Prestaties van Xpert MTB/RIF Ultra-test ten opzicht van MTB-kweek met de kleuringsmethoden auramine O (AO) en Ziehl-Neelsen (ZN)

	Auramine O-methode		Ziehl-Neelsen-methode	
	N	Procent (95%-BI)	N	Procent (95%-BI)
Gevoeligheid uitstrijkje pos.	386/388	99,5% (98,1, 99,9)	40/40	100% (91,2, 100)
Gevoeligheid uitstrijkje neg.	153/219	69,9% (63,5, 75,6)	47/54	87,0% (75,6, 93,6)
Gevoeligheid totaal	543/611 ^a	88,9% (86,1, 91,1)	87/94	92,6% (85,4, 96,3)
Specificiteit totaal	1145/1199	95,5% (94,2, 96,5)	77/81	95,1% (88,0, 98,1)

^a Resultaten van uitstrijkjes waren niet beschikbaar voor 4 kweek-positieve monsters.

15.4 Prestaties Xpert MTB/RIF Ultra-test ten opzichte van kweek per monstertype

De prestaties van de Xpert MTB/RIF Ultra-test voor de detectie van MTB werden bepaald ten opzichte van MTB-kweek in onbewerkte sputummonsters en geconcentreerde sputumsedimentmonsters. De resultaten zijn vermeld in de onderstaande tabel. De 1985 monsters omvatten 1543 onbewerkte sputummonsters en 442 geconcentreerde sputumsedimentmonsters.

Tabel 7. Xpert MTB/RIF Ultra-test ten opzichte van MTB-kweek per monstertype

	Direct sputum		Sputumsediment	
	N	% (95%-BI)	N	% (95%-BI)
Gevoeligheid uitstrijkje pos.	323/324	99,7% (98,3, 99,9)	103/104	99,0% (94,8, 99,8)
Gevoeligheid uitstrijkje neg.	168/229	73,4% (67,3, 78,7)	32/44	72,7% (58,2, 83,7)
Gevoeligheid totaal	495/557 ^a	88,9% (86,0, 91,2)	135/148	91,2% (85,6, 94,8)
Specificiteit totaal	937/986	95,0% (93,5, 96,2)	285/294	96,9% (94,3, 98,4)

^a Resultaten van uitstrijkjes waren niet beschikbaar voor 4 kweek-positieve monsters.

15.5 Prestaties Xpert MTB/RIF Ultra-test ten opzichte van geneesmiddelgevoeligheidstesten voor RIF

MTB-positieve kweekisolaten werden op geneesmiddelgevoeligheid (drug susceptibility; DST) voor rifampine getest door middel van de agar-proportiemethode met Middlebrook- of Lowenstein-Jensen-medium, de Thermo Scientific Sensititre™ Mycobacterium tuberculosis MIC-plaat of de BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE-assay. De prestaties van de Xpert MTB/RIF Ultra-test voor de detectie van met RIF-resistentie samenhangende mutaties werd bepaald ten opzichte van de DST-resultaten van de MTB-kweekisolaten.

Resultaten voor de detectie van met RIF-resistentie samenhangende mutaties worden door de Xpert MTB/RIF Ultra-test uitsluitend gerapporteerd wanneer de *rpoB*-gensequentie van het MTB-complex is gedetecteerd door het hulpmiddel. De prestaties voor RIF-gevoeligheid/-resistentie zijn in de onderstaande tabel vermeld. Monsters met DST niet uitgevoerd, **MTB NIET GEDETECTEERD (MTB NOT DETECTED)** en **MTB GEDETECTEERD; RIF-resistentie ONBEPAALD (MTB DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)** werden uitgesloten uit de analyse.

Drieënzestig (63) van 67 monsters met onbepaald RIF-resultaat gaven het resultaat **MTB-spoor GEDETECTEERD; RIF-resistentie ONBEPAALD (MTB Trace DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)**.

Tabel 8. Prestaties Xpert MTB/RIF Ultra-test ten opzichte van DST

Geneesmiddelgevoeligheidstest				
		RIF-resistent	RIF-gevoelig	Totaal
Xpert MTB/ RIF Ultra	MTB GEDETECTEERD; RIF-resistentie GEDETECTEERD (MTB DETECTED; RIF Resistance DETECTED)	128	12 ^a	140
	MTB GEDETECTEERD; RIF-resistentie NIET GEDETECTEERD (MTB DETECTED; RIF Resistance NOT DETECTED)	5 ^b	314	319
	Totaal	133	326	459
		Gevoeligheid: 96,2% (128/133), 95%-BI: 91,5, 98,4 Specificiteit: 96,3% (314/326), 95%-BI: 93,7, 97,9		

^a Afwijkende sequencing-resultaten: 11 van 12 RIF-resistent, 1 van 12 niet beschikbaar.

^b Afwijkende sequencing-resultaten: 4 van 5 RIF-gevoelig, 1 van 5 niet beschikbaar.

15.6 Prestaties Xpert MTB/RIF Ultra-test ten opzichte van de Xpert MTB/RIF-assay

Duizend vijfhonderdvierennegentig (1594) monsters werden getest met zowel de Xpert MTB/RIF Ultra-test als de Xpert MTB/RIF-assay. Het totale overeenstemmingspercentage tussen de assays bedroeg 96,5% [(1538/1594) 95%-BI: 95,5, 97,3]. Het positieve overeenstemmingspercentage en het negatieve overeenstemmingspercentage bedroegen respectievelijk 99,2% [(491/495) 95%-BI: 97,9, 99,7] en 95,3% [(1047/1099) 95%-BI: 93,8, 96,4].

15.7 Reproduceerbaarheid

De reproduceerbaarheid van de Xpert MTB/RIF Ultra-test werd beoordeeld op drie locaties met gebruik van een panel monsters dat bestond uit MTB-rifampinegevoelige en -resistente stammen. De MTB-positieve monsters werden geprepareerd in gesimuleerde sputummatrix bij lage (~1 x LoD) en matige (2-3 x LoD) concentraties. Een negatief panellid dat bestond uit gesimuleerde sputummatrix werd ook opgenomen. Het panel van vijf monsters werd twee keer per dag op zes verschillende dagen getest door twee verschillende gebruikers op elk van de drie locaties (240 tests op iedere locatie = 2 gebruikers x 6 dagen x 2 replicaties x 2 runs per dag). In het onderzoek werden drie reagenskitpartijen van de Xpert MTB/RIF Ultra-tests gebruikt. Het percentage overeenstemming voor elk panellid wordt vermeld per locatie in Tabel 9.

**Tabel 9. Samenvatting van reproduceerbaarheidsresultaten
– Overeenstemming per onderzoekslocatie/instrument**

Monster	Locatie 1 (GeneXpert Dx)	Locatie 2 (GeneXpert Dx)	Locatie 3 (Infinity-90)	% totale overeenstemming per monster
Negatief	98% (47/48)	100% (48/48)	100% (48/48)	99,3% (143/144)
MTB Low Positive (laag positief), RIF-resistent	96% (46/48)	96% (46/48)	98% (47/48)	96,5% (139/144)
MTB Moderate Positive (matig positief), RIF-resistent	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (144/144)
MTB Low Positive (laag positief), RIF-gevoelig	100% (48/48)	100% (48/48)	98% (47/48)	99,3% (143/144)
MTB Moderate Positive (matig positief), RIF-gevoelig	100% (47/47)	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (143/143)

De reproduceerbaarheid van de Xpert MTB/RIF Ultra-test werd ook geëvalueerd in termen van het fluorescentiesignaal uitgedrukt in Ct-waarden (cyclus-threshold) voor elk gedetecteerd target. Het gemiddelde, de standaarddeviatie (SD) en de variatiecoëfficiënt (CV) van de componenten tussen locaties, tussen dagen, tussen gebruikers en binnen run voor elk panellid worden weergegeven in tabel 10. Een run is gedefinieerd als de vier monsters per panellid, getest door één gebruiker op één locatie op één dag.

16 Analytische-prestatiekenmerken

Tabel 10. Samenvatting van reproduceerbaarheidsgegevens

Monster	N	Gemiddelde Ct	Variatie												
			Tussen locaties		Tussen partijen		Tussen dagen		Tussen gebruikers		Binnen run/assay		Totaal		
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	
Negatief	SPCct	144	25,7	0,00	0,0	0,30	1,1	0,00	0,0	0,70	2,8	1,40	5,5	1,60	6,3
MTB laag positief, RIF- resistent	ICct	144	20,0	0,00	0,0	0,20	1,1	0,00	0,0	0,40	2,0	0,90	4,6	1,00	5,1
	rpo1C	141	31,0	0,00	0,0	0,50	1,6	0,00	0,0	0,60	2,0	2,20	7,2	2,40	7,7
	rpo2C	141	29,8	0,20	0,7	0,40	1,4	0,00	0,0	0,80	2,5	2,10	7,1	2,30	7,7
	rpo3C	139	33,8	0,20	0,6	0,60	1,9	0,00	0,0	0,70	2,0	2,00	5,9	0,20	6,5
	rpo4C	141	30,4	0,80	2,5	0,50	1,7	0,00	0,0	0,80	2,5	2,50	8,4	2,80	9,2

Monster	N	Gemiddelde Ct	Variatie												
			Tussen locaties		Tussen partijen		Tussen dagen		Tussen gebruikers		Binnen run/assay		Totaal		
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	
MTB matig positief, RIF-resistent	ICct	144	18,4	0,30	1,4	0,00	0,0	0,10	0,5	0,10	0,3	0,70	3,7	0,80	4,1
	rpo1C	143	28,3	0,40	1,5	0,00	0,0	0,50	1,8	0,00	0,0	1,80	6,4	1,90	6,8
	rpo2C	144	27,2	0,50	1,8	0,00	0,0	0,50	1,8	0,00	0,0	1,80	6,7	1,90	7,1
	rpo3C	143	31,1	0,10	0,4	0,00	0,0	0,50	1,6	0,00	0,0	1,70	5,6	1,80	5,8
	rpo4C	144	27,2	0,80	3,1	0,00	0,0	0,70	2,4	0,00	0,0	2,20	8,0	2,40	8,9
MTB laag positief, RIF-gevoelig	ICct	143	23,7	0,00	0,0	0,20	0,6	0,40	1,6	0,00	0,0	1,70	7,4	1,80	7,6
	rpo1C	130	30,2	0,10	0,3	0,00	0,0	0,90	3,0	0,00	0,0	2,60	8,4	2,70	9,0
	rpo2C	130	29,3	0,00	0,0	0,00	0,0	0,80	2,6	0,00	0,0	2,40	8,1	2,50	8,5
	rpo3C	130	31,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,80	2,6	0,20	0,7	2,30	7,4	2,50	7,8
	rpo4C	120	36,1	0,30	0,9	0,40	1,1	0,00	0,0	0,50	1,4	2,10	5,7	2,20	6,1
MTB matig positief, RIF-gevoelig	ICct	143	21,8	0,10	0,6	0,00	0,0	0,20	1,1	0,00	0,0	1,20	5,4	1,20	5,5
	rpo1C	142	27,6	0,20	0,7	0,00	0,0	0,30	1,2	0,00	0,0	2,00	7,2	2,00	7,3
	rpo2C	141	26,7	0,00	0,0	0,40	1,4	0,00	0,0	0,10	0,2	1,60	5,9	1,60	6,1
	rpo3C	141	28,9	0,00	0,0	0,30	1,1	0,00	0,0	0,50	1,7	1,70	5,7	1,70	6,0
	rpo4C	140	33,9	0,70	2,0	0,60	1,7	0,00	0,0	0,00	0,0	2,00	5,9	2,20	6,5

16.1 Storende stoffen

Er werd een onderzoek naar kunstmatige sputummatrix uitgevoerd ter beoordeling van de effecten van stoffen die de Xpert MTB/RIF Ultra-test mogelijk kunnen verstoren. In totaal 32 potentieel storende stoffen werden geëvalueerd. Endogene potentieel storende stoffen zijn onder meer bloed, pus (witte bloedcellen), cellen uit de luchtwegen, mucine, menselijk DNA en maagzuur. Andere potentieel storende stoffen zijn anesthetica, antibiotica, antibacteriële middelen, tuberculosegeneesmiddelen, antivirale geneesmiddelen, bronchodilatoren, geïnhalerde bronchodilatoren, levend intranasaal influenzavirusvaccin, kiemdodend mondspoelmiddel, reagentia voor monsterverwerking, medicatie tegen *Pneumocystis jiroveci*, homeopathische middelen voor verlichting van allergie, nasale corticosteroiden, neusgels, neussprays, orale anesthetica, orale expectorantia, neutraliserende buffers en tabak. Deze stoffen zijn in Paragraaf 16.1 vermeld met actieve bestanddelen en geteste concentraties. Bij dit onderzoek werden positieve en negatieve monsters gebruikt. Positieve monsters werden getest bij bijna 3 maal de analytische detectielimiet met gebruik van BCG-cellen in replicaten van 8. Negatieve monsters, bestaande uit de stof zonder aanwezigheid van de MTB-stam, werden voor elke stof in replicaten van 8 getest om het effect op de prestaties van de monsterverwerkingscontrole (sample processing control; SPC) te bepalen.

Voor geen van de 32 potentieel storende stoffen werd een remmend effect waargenomen (Paragraaf 16.1).

Tabel 11. Storende stoffen

Stof	Beschrijving/actief bestanddeel	Geteste concentratie
Bloed	Bloed (menselijk)	5% (v/v)
Kiemdodend mondspoelmiddel	Chloorhexidinegluconaat (0,12%), oplossing van 20%	20% (v/v)
Reagentia voor monsterverwerking	Cetylpyridiniumchloride, 1% in 2% NaCl	0,5% (v/v) in 1% NaCl
Reagentia voor monsterverwerking	Cetylpyridiniumchloride, 1% in 2% NALC	0,5% (v/v) in 1% NALC
Reagentia voor monsterverwerking	Cetylpyridiniumchloride, 1% in 2% NALC plus 25 mM citraat	0,5% (v/v) in 1% NALC plus 12,5 mM citraat

Stof	Beschrijving/actief bestanddeel	Geteste concentratie
Maagzuur	oplossing met pH 3 tot 4 in water, geneutraliseerd met natriumbicarbonaat	100% (v/v)
Menselijk(e) DNA/cellen	HELA 229	10 ⁶ cellen/ml
Antimycoticum; antibioticum	Nystatin orale suspensie, 20%	20% (v/v)
Witte bloedcellen (menselijk)	WBC-/pusmatrix (30% buffy-coat; 30% plasma; 40% PBS)	100% (v/v)
Anesthetica (endotracheale intubatie)	Lidocaïne-HCl 4%	30% (v/v)
Oplossingen voor verneveling	NaCl 5% (w/v)	5% (w/v)
Mucine	Mucine 5% (w/v)	5% (w/v)
Antibacterieel, systemisch	Levofloxacin 25 mg/ml	5 mg/ml (w/v)
Nasale corticosteroïden	Fluticason 500 µg/spray	5 µg/ml (w/v)
Geinhaleerde bronchodilatoren	Albuterolsulfaat 2,5 mg/3 ml	75 µg/ml (w/v)
Orale anesthetica	Orajel (20% benzocaïne)	5% (w/v)
Antivirale geneesmiddelen	Acyclovir, IV 50 mg/ml	50 µg/ml (w/v)
Antibiotische neuszalf	Neosporine (400U bacitracine, 3,5 mg neomycine, 5000U polymyxine B)	5% (w/v)
Tabak	Nicogel (40% tabaksextract)	0,5% (w/v)
Tuberculosegeneesmiddelen	Streptomycine 1 mg/ml	25 µg/ml (w/v)
Tuberculosegeneesmiddelen	Ethambutol 1 mg/ml	50 µg/ml (w/v)
Tuberculosegeneesmiddelen	Isoniazide 1 mg/ml	50 µg/ml (w/v)
Orale expectorantia	Guaifenesine (400 mg/tablet)	5 mg/ml (w/v)
Tuberculosegeneesmiddelen	Pyrazinamide 10 mg/ml	10 µg/ml (w/v)
Neusgel (homeopathisch)	Zicam-gel	50% (w/v)
Neusspray	Fenylefrine 0,5%	1% (gewichtsvolume)
Tuberculosegeneesmiddelen	Rifampicine 1 mg/ml	25 µg/ml (w/v)
Allergieverlichtend middel (homeopathisch)	Theeboomolie (<5% Cineole, >35% terpineen-4-ol)	0,5% (w/v)
Levend intranasaal vaccin tegen influenzavirus	Levend influenzavirusvaccin FluMist	5% (w/v)
Medicatie tegen <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pentamidine	300 ng/ml (w/v)
Bronchodilatator	Epinefrine (injecteerbare formule)	1 mg/ml (w/v)
Tuberculosegeneesmiddelen	Amoxicilline	25 µg/ml (w/v)

16.2 Analytische sensitiviteit (detectielimiet)

Er werden onderzoeken uitgevoerd ter bepaling van de analytische gevoeligheid of detectielimiet (Limit of Detection; LoD) van de Xpert MTB/RIF Ultra -test bij gebruik van *Mycobacterium tuberculosis*-stam H37Rv en *Mycobacterium bovis*-BCG (Bacillus Calmette-Guérin) verdund in menselijk sputum en menselijk sputumsediment. Een MTB-positief resultaat is gebaseerd op de detectie van de targets IS1081/IS6110.

Er werden tevens onderzoeken uitgevoerd ter bepaling van de analytische gevoeligheid of detectielimiet van de Xpert MTB/RIF Ultra -test voor de detectie van RIF-resistentie, met gebruik van een nauwkeurig gekarakteriseerde klinische rifampineresistente *Mycobacterium tuberculosis*-stam (TDR125) met een D516V-mutatie in het "kernegebied" met 81-basenparen van het *rpoB*-gen, verdund in menselijk sputum en menselijk sputumsediment.

De LoD is de laagste concentratie, gerapporteerd in kve/ml, die met 95% betrouwbaarheid reproduceerbaar kan worden onderscheiden van negatieve monsters. Ten minste 20 replicaten voor twee stammen werden in de loop van 3 dagen geëvalueerd bij vijf tot acht concentraties en de LoD werd bepaald door middel van probitanalyse. De onderstaande tabel bevat een samenvatting van de geclaimde LoD's.

Tabel 12. Gegevens probitanalyse en geclaimde LoD in kve/ml

Mycobacteriesoort	Monstertype	Geclaimde LoD
<i>M. bovis</i> (BCG)	Sputum	30
	Sputumsediment	21
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	Sputum	12
	Sputumsediment	25

Tabel 13. Gegevens probitanalyse en geclaimde LoD RIF-resistentie in kve/ml

Mycobacteriesoort	Monstertype	Geclaimde LoD
<i>M. tuberculosis</i> (TDR125)	Sputum	1093
	Sputumsediment	4000

16.3 Analytische specificiteit (exclusiviteit)

Kweken van 30 stammen van niet-tuberculose mycobacteriën (NTM) werden getest met de Xpert MTB/RIF Ultra-test. Drie replicaties van elk isolaat werden aan een buffer toegevoegd en getest in concentraties van $\geq 10^7$ kve/ml. Zie Tabel 14.

Tabel 14. NTM-stammen getest voor specificiteit

<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>avium</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>	<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>fortuitum</i>	<i>Mycobacterium interjectum</i>
<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Mycobacterium peregrinum</i>
<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Mycobacterium goodii</i>

<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Mycobacterium shimoidei</i>
<i>Mycobacterium malmoeense</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>

Onder de voorwaarden van het onderzoek werden alle NTM-isolaten gerapporteerd als **MTB NOT DETECTED (MTB NIET GEDETECTEERD)**. Positieve en negatieve controles werden opgenomen in het onderzoek. De specificiteit was 100%.

Om te bepalen of de hoge concentraties NTM de detectie van lage concentraties (3x LoD) TB, werden bovendien zes representatieve stammen van de in Tabel 14 vermelde stammen gemengd met de TB-stam H37Rv en met *M. bovis* in sputum tot een uiteindelijke concentratie van respectievelijk 10⁶ kve/ml en 36 kve/ml *M. tuberculosis* H37Rv en 90 kve/ml van *M. bovis*.

NTM-stammen die zijn getest voor het verstoren van TB (H37Rv)-detectie omvatten:

- *M. abscessus*, ATCC 19977
- *M. avium* klinische isolaten National Jewish Hospital
- *M. celatum* klinische isolaten National Jewish Hospital
- *M. kansasii*, ATCC 12478
- *M. goodii*, ATCC 14470
- *M. intracellulare* klinische isolaten National Jewish Hospital

De geteste NTM-stammen verstoorden de detectie van 36 kve/ml *M. tuberculosis* (H37Rv) en 90 kve/ml *M. bovis* niet; de signalen waren dus hetzelfde als wanneer H37Rv alleen werd getest.

16.4 Soorten/stammen getest voor specificiteit

De volgende micro-organismen, waaronder gramnegatieve bacteriën, grampositieve bacteriën, schimmelorganismen, virussen en gist, werden in de Xpert MTB/RIF Ultra -test getest op foutpositiviteit. De replicaties van elk isolaat werden aan een buffer toegevoegd en getest in concentraties van $\geq 10^7$ kve/ml (bacterie- en schimmelstammen) of $\geq 10^6$ kopieën/ml (genomisch DNA voor bacteriën en schimmels) en $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml (virusstammen).

Tabel 15. Soorten en stammen

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Respiratoir syncytiel virus type B</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Rhinovirus</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydomyces pneumoniae</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Nocardia asteroides</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Para-influenzavirus type 1</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Coronavirus</i>	<i>Para-influenzavirus type 2</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Para-influenzavirus type 3</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Respiratoir syncytiel virus type A</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Humaan metapneumovirus (hMPV) 16, type A1</i>		

Onder de voorwaarden van het onderzoek werden alle geteste micro-organismen gerapporteerd als **MTB NOT DETECTED (MTB NIET GEDETECTEERD)**. Positieve en negatieve controles werden opgenomen in het onderzoek. De specificiteit was 100%.

16.5 Analytische inclusiviteit

Zevendertig MTB-complexstammen bestaande uit 16 rifampinegevoelige stammen met een wild-type *rpoB*-kerngebied en 21 rifampineresistente stammen werden getest met de Xpert MTB/RIF Ultra-test. DNA-monsters van in totaal 37 MTB-stammen werden op de GeneXpert getest met een voor DNA-testen gemodificeerd Xpert MTB/RIF Ultra-protocol. De uiteindelijke reactiecomponenten en PCR-cyclusomstandigheden waren identiek aan die van het voor het testen van patiëntmonsters opgestelde protocol. Twaalf van de stammen kwamen uit de verzameling van WHO/TDR en 6 uit de verzameling van het laboratorium van de Rutgers-universiteit. Samen vertegenwoordigen deze stammen isolaten uit 8 landen en bevatten ze 21 RIF-resistente isolaten bestaande uit enkele, dubbele en één driedubbele *rpoB*-kerngebiedmutaties. De monsters werden getest door 100 µl van het DNA-monster toe te voegen aan de lyaatkamer van de cartridge. De negatieve reacties gebruikten buffer als het monster. Alle 16 wild-type stammen werden correct geïdentificeerd en de rifampineresistentie in 18 van de 21 stammen met resistentie voor rifampine met mutaties in het *rpoB*-kerngebied werd correct geïdentificeerd door de assay. Voor 3 mutantstammen werden onbepaalde rifampineresultaten verkregen. *M. caprae* en *M. pinnipedii* werden in het kader van dit onderzoek niet beoordeeld.

16.6 Analytische inactivering van mycobacteriën in sputummonsters

Het desinfectievermogen van het Xpert MTB/RIF Ultra-monsterreagens werd bepaald door middel van een gestandaardiseerde kwantitatieve tuberculocidale kweekmethode.¹² Monsters van sputum werden verrijkt met een hoge concentratie levensvatbare *M. bovis*, in een verhouding van 2:1 gemengd met monsterreagens en 15 minuten geïncubeerd. Na incubatie werd het mengsel van monsterreagens en sputum geneutraliseerd door verdunning en filtratie en vervolgens gekweekt. De levensvatbaarheid van de *M. bovis*-organismen uit het behandelde sputum werd ten minste 6 logs verlaagd ten opzichte van de niet-behandelde controle.

Elk laboratorium moet de doeltreffendheid van de desinfecterende eigenschappen van het monsterreagens zelf bepalen aan de hand van de eigen gestandaardiseerde methoden en moet de aanbevolen voorschriften voor biologische veiligheid in acht nemen.

17 Verwijzingen

1. WHO report 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.
2. WHO Global TB Report 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
3. Anti-tuberculosis resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394.
4. Morris SL, Bai GH, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multidrug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis*. 1995. 171:954-60.
5. Rattan A, Kalia A, Ahmad N. 1998. Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Molecular Perspectives, *Emerging Infectious Diseases*, vol. 4 nr. 2, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>.
6. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians, tweede editie.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 1993. Richmond JY and McKinney RW (red.). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (raadpleeg de laatste uitgave).
9. REGELGEVING (EG) nr. 1272/2008 VAN HET EUROPESE PARLEMENT EN DE RAAD van 16 december 2008 aangaande de klassificatie, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels, ter wijziging en intrekking van de Lijst van Veiligheidsaanbevelingen, Richtlijnen 67/548/EEG en 1999/45/EG (wijziging regelgeving (EG) nr. 1907/2006).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazardous Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., deel 1910, subdeel Z).
11. Kent PT, Kubica GP. 1985. Public Health Mycobacteriology—*A Guide for Level III Laboratory*, Centers of Disease Control, Atlanta, publicatiernr. PB 86-216546.
12. Banada, P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point-of-Care Settings. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010. 48:10. 3551-3557.

18 Locaties Cepheid-hoofdkantoren

Bedrijfshoofdkantoor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Europees hoofdkantoor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

19 Technische ondersteuning

Voordat u contact met ons opneemt

Zorg dat u onderstaande informatie bij de hand hebt voordat u contact opneemt met de Technische Ondersteuning van Cepheid:

- Productnaam
- Partijnummer
- Serienummer van het instrument
- Eventuele foutberichten
- Softwareversie en, indien van toepassing, computerservicetagnummer

Verenigde Staten




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

















Frankrijk

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

Contactgegevens voor alle Cepheid Technische Ondersteuning-locaties vindt u op onze website: www.cepheid.com/en/support/contact-us

20 Tabel van symbolen

Symbol	Betekenis
	Catalogusnummer
	Hulpmiddel voor <i>in-vitro</i> diagnostiek
	Niet opnieuw gebruiken

Symbool	Betekenis
	Batchcode
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing
	Let op
	Fabrikant
	Land van fabricage
	Bevat voldoende voor n tests
	Controle
	Vervaldatum
	CE-markering – Europese conformiteit
	Temperatuurbepering
	Biologische risico's
	Ontvlambare vloeistoffen
	Huidcorrosie
	Toxiciteit voor reproductie- en orgaansystemen
	Gemachtigd vertegenwoordiger in Zwitserland
	Importeur



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



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



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



21 Revisiegeschiedenis

Rubriek	Beschrijving van wijziging
Tabel van symbolen	Symbolen en definities CH REP en Importeur toegevoegd aan tabel met symbolen. Informatie met adres in Zwitserland CH REP en Importeur toegevoegd.
Revisiegeschiedenis	Tabel Revisiegeschiedenis bijgewerkt.