

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

REF GXMTB/RIF-ULTRA-10

REF GXMTB/RIF-ULTRA-50

Bruksanvisning

IVD CE

Erklæringer om varemerke, patenter og opphavsrett

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

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

© 2017–2023 Cepheid.

Cepheid[®], Cepheid-logoen, GeneXpert[®] og Xpert[®] er varemerker for Cepheid, registrert i USA og andre land. Alle andre varemerker tilhører sine respektive eiere.

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

© 2017–2023 Cepheid.

Se Avsnitt 21, Revisjonshistorikk for en beskrivelse av endringer.

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

Til in vitro diagnostisk bruk

1 Proprietært navn

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

2 Vanlig navn

Xpert MTB/RIF Ultra

3 Tiltenkt bruk

Xpert MTB/RIF Ultra-testen, utført på GeneXpert[®] Instrument Systems, er en semikvantitativ, nestet sanntids polymerasekjedereaksjon (PCR) in vitro-diagnostisk test for deteksjon av DNA fra *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)-kompleks i ubehandlede sputumprøver eller konsentrerte sedimenter preparert fra indusert eller opphostet sputum. I prøver hvor *Mycobacterium tuberculosis*-kompleks detekteres, kan Xpert MTB/RIF Ultra-testen også detektere rifampinresistens forbundet med mutasjoner av *rpoB*-genet.

Xpert MTB/RIF Ultra-testen er beregnet brukt med prøver fra pasienter hvor det er klinisk mistanke om tuberkulose (TB), og som ikke har mottatt noen antituberkulosebehandling, eller mindre enn 3 dager med behandling i løpet av de siste 6 månedene. Denne testen er tiltenkt som et hjelpemiddel ved diagnose av lungetuberkulose når den brukes sammen med kliniske funn og andre laboratoriefunn.

4 Oppsummering og forklaring

Globalt er cirka 1,7 milliarder mennesker infisert med MTB.¹ I 2018 utviklet 10,0 millioner aktiv sykdom, og 1,45 millioner mistet livet av sykdommen.² Smitteveien for lungetuberkulose er luftsmitte, noe som gjør den til en svært overførbar sykdom. Gitt den smittsomme naturen til lungetuberkulose er rask og nøyaktig diagnose et viktig element i behandling og kontroll av tuberkulose.

Behandling involverer langvarig administrasjon av flere legemidler og er vanligvis svært effektiv. *M. tuberculosis*-stammer kan imidlertid bli resistente mot ett eller flere av legemidlene, noe som gjør sykdommen mye vanskeligere å helbrede. Fire vanlige førstelinjelegemidler som brukes i antituberkulosebehandling, er isoniazid (INH), rifampin (kalles også rifampicin, RIF), etambutol (EMB) og pyrazinamid (PZA). Som dokumentert av Verdens helseorganisasjon opptrer RIF-resistens sjelden alene og indikerer vanligvis resistens mot flere andre antituberkuloselegemidler.³ Den finnes vanligvis i stammer som er resistente mot flere legemidler (MDR-TB-stammer) (definert som resistent mot både RIF og INH) og har en rapportert frekvens på mer enn 95 % i slike isolater.^{4,5,6} Resistens mot RIF eller andre førstelinjelegemidler indikerer vanligvis behov for fullstendig følsomhetstesting, inkludert testing mot andrelinjeagenser.

Molekylær deteksjon av tuberkulose og *rpoB*-genmutasjoner forbundet med RIF-resistens gir en kraftig reduksjon av diagnosetiden for både legemiddelfølsom tuberkulose og MDR-tuberkulose. Med Xpert MTB/RIF Ultra-testen kan dette oppnås i ubehandlede sputumprøver og i klargjorte sedimenter på mindre enn 80 minutter. Den raske deteksjonen av MTB og RIF-resistens lar legen foreta kritiske pasienthåndteringsavgjørelser angående behandling i løpet av ett enkelt medisinsk møte.

5 Prosedyrens prinsip

GeneXpert Instrument Systems integrerer og automatiserer prosessering av prøver, amplifikasjon av nukleinsyre og deteksjon av målsekvensene i enkle eller komplekse prøver ved bruk av sanntids PCR og deteksjon av denatureringstoppen. Systemet består av et instrument, en PC, en strekkodeskanner og forhåndsinstallert programvare for å kjøre tester på pasientprøver og vise resultatene. Systemet krever bruk av GeneXpert-reagenskassetter til engangsbruk som inneholder PCR-reagensene, og hvor PCR-prosessen utføres. Siden reagenskassetene er selvstendige, minimaliseres krysskontaminasjon mellom prøvene. Se *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide* eller *GeneXpert Infinity System Operator Manual* for en fullstendig beskrivelse av systemet.

Xpert MTB/RIF Ultra-testen inkluderer reagenser for deteksjon av MTB og RIF-resistens og en prøveprosesseringskontroll (SPC) for å kontrollere for tilstrekkelig prosessering av målbakterien og for å overvåke tilstedeværelsen av hemmere i PCR-reaksjonen og etterfølgende deteksjon av denatureringstoppen. Probekontrollen (PCC) verifiserer reagensrehydrering, PCR-røyfylling i reagenskassetten, probeintegritet og fargestoffstabilitet.

Primerne i Xpert MTB/RIF Ultra-testen amplifiserer en del av *rpoB*-genet som inneholder «kjerneregionen» med de 81 baseparene og deler av målsekvensene til flerkopiinnsettingselementene *IS1081* og *IS6110*. Denatureringsanalysen med fire *rpoB*-prober kan differensiere mellom den konserverte sekvensen av vill type og mutasjoner i kjerneregionen som forbindes med RIF-resistens. De to innsettingselementprober forbedrer deteksjonen av *Mycobacterium tuberculosis*-kompleks grunnet målsekvensene til flerkopiinnsettingselementet i de fleste tuberkulosestammer.

6 Reagenser og instrumenter

6.1 Materialer som følger med

Xpert MTB/RIF Ultra-testsettene inneholder nok reagenser til å prosessere 10 prøver eller 50 prøver. Settene inneholder følgende:

Xpert MTB/RIF Ultra reagenskassetter med integrerte reaksjonsrør	10 per sett	50 per sett
<ul style="list-style-type: none"> Perle 1 og perle 2 (frysetørket) Perle 3 (frysetørket) Reagens 1 Reagens 2 	2 av hver per reagenskasset 1 av hver per reagenskasset 4 ml per reagenskasset 4 ml per reagenskasset	2 av hver per reagenskasset 1 av hver per reagenskasset 4 ml per reagenskasset 4 ml per reagenskasset
Prøvereagensflasker	10	50
<ul style="list-style-type: none"> Prøvereagens 	8 ml per flaske	8 ml per flaske
Overføringspipetter til engangsbruk	12 per sett	60 per sett
CD	1 per sett	1 per sett
<ul style="list-style-type: none"> Analysedefinisjonsfiler (ADF) Instruksjoner for å importere ADF i programvaren Bruksanvisning (pakningsvedlegg) 		

Merk Prøvereagens (SR) kan være fargeløs til gul til guloransje. Fargen kan bli sterkere med tiden, men fargen har ingen påvirkning på ytelsen.

Merk Sikkerhetsdatablader (SDS) er tilgjengelige på www.cepheid.com eller www.cepheidinternational.com under fanen **STØTTE (SUPPORT)**.

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

Merk Overføringspipettene har ett enkelt merke som representerer minimumsvolumet av behandlet prøve som må overføres til kassetten. Bruk bare til dette formålet. Alle andre pipetter må skaffes til veie av laboratoriet.

6.2 Oppbevaring og håndtering

- Oppbevar Xpert MTB/RIF Ultra-testens reagenskassetter ved 2–28 °C.
- Ikke åpne lokket på en reagenskasset før du er klar til å utføre testing.
- Ikke bruk reagenser eller reagenskassetter som har gått ut på dato.

7 Nødvendige materialer som ikke følger med

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Infinity System eller GeneXpert Edge System (katalognummer varierer etter konfigurasjon): GeneXpert-instrument, datamaskin med proprietær GeneXpert-programvare versjon 4.7b eller nyere (GeneXpert Dx System), Xpertise™ 6.4b eller nyere (GeneXpert Infinity System), GeneXpert Edge-programvare versjon 1.0 (GeneXpert Edge System), strekkodeskanner og operatørhåndbok
- Skriver: Hvis det er behov for en skriver, kontaktes en Cepheid salgsrepresentant for å arrangere kjøp av en anbefalt skriver.
- Lekkasjesikre, sterile prøvetakingsbeholdere med skrukork
- Hansker til engangsbruk
- Etiketter og/eller permanent tusj
- Sterile pipetter for prøveprosessering


8 Advarsler, forholdsregler og kjemiske farer

8.1 Advarsler og forholdsregler

- Håndter alle biologiske prøver, inkludert brukte reagenskassetter, 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 Prevention⁷ og Clinical and Laboratory Standards Institute.⁸
- Bruk beskyttende engangshansker, laboratoriefrakker og øyebeskyttelse ved håndtering av prøver og reagenser. Vask hendene grundig etter håndtering av prøver og testreagenser.
- Følg institusjonens sikkerhetsprosedyrer for arbeid med kjemikalier og håndtering av biologiske prøver.
- Ikke erstatt Xpert MTB/RIF Ultra-testreagenser med andre reagenser.
- Ikke åpne lokket på Xpert MTB/RIF Ultra-testreagenskassetten unntatt ved tilsetning av behandlet prøve.
- Ikke bruk en reagenskasset som har falt etter at den ble tatt ut av settet.
- Ikke bruk en reagenskasset som har falt eller som har blitt ristet eller som har sølt innhold fra reagenskassetten etter at du har tilsatt den behandlede prøven. Hvis reagenskassetten ristes eller faller ned etter at reagenskassettenes lokk er åpnet, kan den gi ubestemmelige resultater.
- Ikke plasser prøve-ID-etiketten på reagenskassettenes lokk eller på strekkodeetiketten.
- Ikke bruk en reagenskasset hvis den ser våt ut, eller hvis lokkets forsegling ser ut til å ha blitt brutt.
- Ikke bruk en reagenskasset som har et skadet reaksjonsrør.
- Når du behandler mer enn én prøve om gangen, åpner du bare én reagenskasset. Tilsett prøven som er behandlet med prøvereagens, og lukk reagenskassettenes lokk før du prosesserer neste prøve. Skift hansker mellom prøver.
- Hver Xpert MTB/RIF Ultra-testreagenskasset brukes til å prosessere én test. Ikke gjenbruk prosesserte reagenskassetter.
- God laboratoriepraksis skal følges, og hansker skal skiftes mellom håndtering av hver pasientprøve for å unngå kontaminasjon av prøvene eller reagensene. Rengjør arbeidsflater/-områder jevnlig med 10 % klorholdig blekemiddel og tørk deretter over overflaten igjen med 70 % etanol eller isopropylalkohol før og etter behandling av prøver.
- Biologiske prøver, overføringsenheter og brukte reagenskassetter skal anses som i stand til å overføre smittsomme agenser og krever standard forholdsregler. Følg institusjonens miljøavfallsprosedyrer for riktig avhending av brukte reagenskassetter og ubrukte reagenser. Disse materialene kan utvise egenskaper til kjemisk farlig avfall som krever spesifikke nasjonale eller regionale avhendingsprosedyrer. Hvis nasjonale eller regionale forskrifter ikke gir klare retningslinjer for riktig avhending, skal biologiske prøver og brukte reagenskassetter avhendes i henhold til WHO's (Verdens helseorganisasjons) retningslinjer for håndtering og avhending av medisinsk avfall.

8.2 Kjemiske farer^{9,10}

Prøvereagens

- Inneholder isopropylalkohol
- Inneholder natriumhydroksid
- Signalord: FARE
- FNs GHS farepiktogrammer: 

FNs GHS faresetninger

- Brannfarlig væske og damp.
- Gir alvorlige etseskader på hud og øyne.
- Gir alvorlig øyeskade.
- Mistenkes for å kunne forårsake genetiske skader.
- Mistenkes for å kunne skade forplantningsevnen eller gi fosterskader.
- Kan forårsake organskader ved langvarig eller gjentatt eksponering.

Sikkerhetssetninger

Forebygging

- Innhent særskilt instruks før bruk.
- Skal ikke håndteres før alle advarsler er lest og oppfattet.
- Holdes vekk fra varme, gnister, åpen ild og/eller varme overflater. Røyking forbudt.
- Hold beholderen tett lukket.
- Ikke innånd tåke, damp og/eller aerosoler.
- Vask grundig etter bruk.
- Benytt vernehansker/verneklær/øyevern/ansiktsvern.
- Bruk personlig verneutstyr ved behov.

Tiltak

- Ved brann: Bruk egnede midler for sløkking.
- VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet.
- Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER eller en lege.
- VED HUDKONTAKT (eller hårkontakt): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll/dusj huden med vann.
- Tilsølte klær må vaskes før de brukes på nytt.
- Særlig behandling, se supplerende førstehjelpsinformasjon.
- VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen.
- VED SVELGING: Skyll munnen. IKKE framkall brekning.
- VED eksponering eller mistanke om eksponering: Søk legehjelp.
- Søk legehjelp ved ubehag.

Oppbevaring/avhending

- Avhend innhold og/eller beholder i samsvar med lokale, regionale, nasjonale og/eller internasjonale forskrifter.

9 Prøvetaking og transport og oppbevaring av prøver

Prøvetaking

Følg institusjonens protokoll for prøvetaking.

Ta sputum eller aerosolindusert sputum i henhold til institusjonens standard prosedyrer. Test ubehandlet sputum eller konsentrert/dekontaminert sputumsediment. Se tabellen nedenfor for å bestemme tilstrekkelig prøvevolum.

Tabell 1. Nødvendig prøvevolum

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

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

Oppbevaring og transport

Sputumsediment: Oppbevar resuspendert sediment ved 2–8 °C i opptil sju dager.

Ubehandlet sputum: Transporter og oppbevar om mulig sputum ved 2–8 °C før prosessering. Om nødvendig kan ubehandlede sputumprøver oppbevares ved maksimum 35 °C i opptil tre dager og deretter ved 2–8 °C i ytterligere sju dager.

10 Analyseprosedyre

10.1 Prosedyre for dekontaminerte, konsentrerte sputumsedimenter

Merk Avvis prøver med åpenbare matrester eller andre faste partikler.

Volumkrav: Sputumsedimenter preparert i henhold til metoden til Kent og Kubica¹¹ og resuspendert i 67 mM fosfat/H₂O-buffer kan testes med Xpert MTB/RIF Ultra-testen. Etter resuspensjon beholder du minst 0,5 ml av det resuspenderte sedimentet for Xpert MTB/RIF Ultra-testen. For alle volumer under 0,7 ml utfører du trinnene 1–6. Disse trinnene krever 3 deler prøvereagens (SR) til 1 del sediment for å generere tilstrekkelig volum (~2 ml) for optimal ytelse fra analysen.

Hvis prøvevolumet er 0,7 ml eller mer, kan det produseres tilstrekkelig testvolum ved å tilsette 2 deler SR til 1 del sediment. I dette eksempelet ville 1,4 ml SR tilsettes i 0,7 ml sediment. Disse volumene skalerer ved et forhold på 2 deler SR til 1 del sediment.

1. Bring reagenskassetten til romtemperatur. Merk hver Xpert MTB/RIF Ultra-testreagenskasset med prøve-ID-en (Sample ID). Se Figur 1.

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

2. Bland sedimentet med vortex-blanding eller bruk en pipette til å aspirere og sprøyte ut materialet nok ganger til å sikre at alle organismene er i suspensjon.

3. Overfør 0,5 ml av den totale resuspenderte pelleten til et konisk prøverør med skrukork for Xpert MTB/RIF Ultra-testen med en overføringspipette.

Merk Oppbevar resuspenderte sedimenter ved 2 til 8 °C hvis de ikke prosesseres umiddelbart. Ikke kjør Xpert MTB/RIF Ultra-testen på et resuspendert sediment som har vært oppbevart nedkjølt i > 7 dager.

4. Overfør 1,5 ml Xpert MTB/RIF Ultra prøvereagens (SR) til 0,5 ml resuspendert sediment med en overføringspipette. Skru lokket godt på.

5. Rist kraftig 10 til 20 ganger eller vortex-bland i minst 10 sekunder.

Merk Én bevegelse frem og tilbake er én risting.

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

7. Inkuber prøver ved romtemperatur i ytterligere 5 minutter.

10.2 Prosedyre for ubehandlet sputum

Volumkrav: Det kreves ≥ 1 ml ubehandlet sputum.

1. Bring reagenskassetten til romtemperatur. Merk hver Xpert MTB/RIF Ultra-testreagenskasset med prøve-ID-en (Sample ID). Se Figur 1.

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



Figur 1. Skrive på reagenskassetten med en permanent merkepenn.

2. Etter å ha mottatt prøven i en lekkasjesikker prøvetakingsbeholder for sputum åpner du forsiktig lokket på prøvetakingsbeholderen for sputum og undersøker innholdet for å forsikre deg om at det ikke er noen matrester eller andre solide partikler.

Merk Avvis prøver med åpenbare matrester eller andre faste partikler.



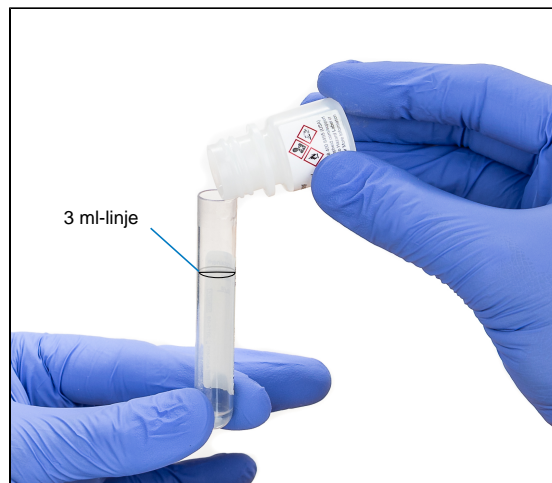
Figur 2. Åpne prøvebeholderen.

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

Merk Kast resterende SR og flasken i en beholder for kjemisk avfall.



Figur 3. Eksempel på 2:1 fortynning (8 ml SR:4 ml sputum).



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

4. Sett på lokket igjen og fest det. Rist kraftig 10 til 20 ganger eller vortex-bland i minst 10 sekunder.

Merk Én bevegelse frem og tilbake er én risting.

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

Merk Sørg for at prøven er blitt helt flytende. Hvis prøven ikke er blitt flytende, gjentar du dette trinnet.

10.3 Klargjøre reagenskassetten

Start testen innen 4 timer etter at prøven er tilsatt i reagenskassetten når GeneXpert Dx System eller GeneXpert Edge System brukes. Når prøven er tilsatt i reagenskassetten, skal reagenskassetten forbli i romtemperatur før testen startes innen fire timer. Hvis du bruker GeneXpert Infinity System, må du sørge for å starte testen og plassere reagenskassetten på transportbåndet innen 30 minutter etter at den prøvereagensbehandlede prøven er tilsatt i reagenskassetten. Xpertise-programvaren overvåker gjenværende holdbarhetstid slik at tester kjøres før utløpet av holdbarhetstiden på 4 timer i instrumentet.

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



Figur 5. Aspirering til linjen på pipetten.

3. Overfør prøven til prøvekammeret i Xpert MTB/RIF Ultra-reagenskassetten. Dispenser prøven sakte for å minimere risikoen for aerosoldannelse. Se Figur 6.



Figur 6. Dispensering av dekontaminert flytende prøve i reagenskassettenes prøvekammer.

4. Lukk lokket på reagenskassetten godt. Gjenværende flytende prøve kan oppbevares i opptil 4 timer ved 2 til 8 °C i tilfelle det er nødvendig med en ny test.

11 Kjøre testen

- For , se Avsnitt 11.1.
- For , se Avsnitt 11.2.
- For , se Avsnitt 11.3.

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 Starte testen

Før du starter testen, sørg for at:

- Viktig**
- systemet kjører riktig GeneXpert Dx-programvareversjon vist i Nødvendige materialer som ikke følger med
 - riktig analysedefinisjonsfil er importert i programvaren

Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å kjøre testen. For detaljerte instruksjoner, se *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Merk Trinnene du følger, kan avvike hvis systemadministratoren endret systemets standard arbeidsflyt.

1. Slå på GeneXpert Dx System, slå deretter på datamaskinen og logg på. GeneXpert-programvaren starter automatisk. Hvis den ikke gjør det, dobbeltklikker du på snarveiikonet til GeneXpert Dx-programvaren på skrivebordet i Windows®.
2. Logg på med ditt brukernavn og passord.
3. I **GeneXpert System**-vinduet, klikk på **Opprette test (Create Test)**. **Opprette test (Create Test)**-vinduet åpnes. Dialogboksen **Skann pasient-ID-strekkode (Scan Patient ID barcode)** åpnes.
4. Skann eller skriv inn pasient-ID-en. Hvis du skriver inn pasient-ID-en, må du passe på at den skrives inn riktig. Pasient-ID-en er knyttet til testresultatene og åpnes i vinduet **Vis resultater (View Results)** og alle rapportene. Dialogboksen **Skann prøve-ID-strekkode (Scan Sample ID barcode)** åpnes.
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 åpnes i vinduet **Vis resultater (View Results)** og alle rapportene. Dialogboksen **Skann reagenskassetstrekkekode (Scan Cartridge Barcode)** åpnes.
6. Skann strekkoden på reagenskassetten. Programvaren bruker strekkodeinformasjonen til automatisk å fylle ut følgende felt: Velg analyse (Select Assay), Reagensparti-ID (Reagent Lot ID), reagenskassettserienummer (Cartridge SN) og Utløpsdato (Expiration Date).

Merk Hvis strekkoden på reagenskassetten ikke kan skannes, gjentas testen med en ny reagenskasset. Hvis du har skannet reagenskassetts strekkode i programvaren og analysedefinisjonsfilen ikke er tilgjengelig, åpnes en skjerm som indikerer at analysedefinisjonsfilen ikke er lastet inn i systemet. Hvis denne skjermen åpnes, kontakter du Cepheids tekniske brukerstøtte.

7. Klikk på **Start test**. I dialogboksen som åpnes, skriver du inn passordet ditt om nødvendig.
8. Åpne luken med den blinkende grønne lampen på instrumentmodulen og last inn reagenskassetten.
9. Lukk luken. Testen starter, og den grønne lampen slutter å blinke. Når testen er ferdig, slukker lampen.
10. Vent til systemet frigjør dørlåsen før du åpner moduløren, fjern deretter reagenskassetten.
11. Kast de brukte reagenskassetene i de riktige prøveavfallsbeholderne i samsvar med institusjonens standard praksis.

11.1.2 Vise og skrive ut resultater

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

11.2 GeneXpert Edge System

(Er ikke nødvendigvis tilgjengelig i alle land)

11.2.1 Starte en ny test

En ekstra test kan startes etter at den første testen er i gang.

1. Trykk på **HJEM (HOME)**-knappen.
Hjem (Home)-skjermen viser modulen som er i bruk, som litt grå og med notasjonen om at datainnsamling pågår.
2. Trykk på knappen **KJØR NY TEST (RUN NEW TEST)** og fortsett med den nye testen ved å følge trinnene i Starte testen.
3. Etter at den andre testen er i gang, trykker du på **HJEM (HOME)**-knappen.
Statusen til begge testene vises. Når en test er fullført, endres ikonteksten til **Datainnsamling fullført (Data collection complete)**, og en hake vises på ikonet.
4. Trykk på ikonet **Datainnsamling fullført (Data collection complete)** for å vise skjermen **Fjern reagenskasset (Remove Cartridge)**. Følg instruksjonene på skjermen for å fjerne reagenskassetten.

11.2.2 Vise og skrive ut resultater

Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å vise og skrive ut resultater. For mer detaljerte instruksjoner om hvordan du viser og skriver ut resultatene, se *GeneXpert Edge System User's Guide*.

Merk Hvis du rapporterer resultater med et LIS, bekrefter du at LIS-resultatene matcher systemresultatene for pasient-ID-feltet. Hvis resultatene ikke stemmer overens, rapporterer du bare systemresultatene.

1. Trykk på knappen **VIS TIDLIGERE TESTER (VIEW PREVIOUS TESTS)** på Hjem (Home)-skjermen.
2. På skjermen **Velg test (Select Test)** velger du testen ved å trykke på testnavnet eller bruke pilene til å velge testen.

11.3 GeneXpert Infinity System

11.3.1 Starte testen

Før du starter testen, sørger du for at:

- Viktig**
- Systemet kjører riktig Xpertise-programvareversjon vist i avsnittet Nødvendige materialer som ikke følger med.
 - riktig analysedefinisjonsfil er importert i programvaren

Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å kjøre testen. For detaljerte instruksjoner, se *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Merk Trinnene du følger, kan avvike hvis systemadministratoren endret systemets standard arbeidsflyt.

1. Slå på instrumentet. Xpertise-programvaren vil automatisk starte. Hvis den ikke gjør det, dobbeltklikker du på snarveiikonet til Xpertise-programvaren på skrivebordet i Windows®.
2. Logg på datamaskinen, logg deretter på GeneXpert Xpertise-programvaren med brukernavnet og passordet ditt.
3. I **Xpertise-programvarehjem (Xpertise Software Home)**-arbeidsområdet klikk på **Bestillinger (Orders)** og i **Bestillinger (Orders)**-arbeidsområdet klikk på **Bestille test (Order Test)**.
Bestille test - Pasient-ID (Order Test - Patient ID)-arbeidsområdet åpnes.
4. Skann eller skriv inn pasient-ID-en. Hvis du skriver inn pasient-ID-en, må du passe på at den skrives inn riktig. Pasient-ID-en er knyttet til testresultatene og åpnes i vinduet **Vis resultater (View Results)** og alle rapportene.
5. Legg in eventuell ytterligere informasjon som kreves av institusjonen din, og klikk på **FORTSETT (CONTINUE)**-knappen.
Bestille test – prøve-ID (Order Test - Sample ID)-arbeidsområdet åpnes.
6. 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 åpnes i vinduet **Vis resultater (View Results)** og alle rapportene.

7. Klikk på **FORTSETT (CONTINUE)**-knappen.
Bestille test – analyse (Order Test - Assay)-arbeidsområdet åpnes.
8. Skann strekkoden på reagenskassetten. Programvaren bruker strekkodeinformasjonen til automatisk å fylle ut følgende felt: Velg analyse (Select Assay), Reagensparti-ID (Reagent Lot ID), reagenskassettserienummer (Cartridge SN) og Utløpsdato (Expiration Date).

Merk

Hvis strekkoden på reagenskassetten ikke kan skannes, gjentas testen med en ny reagenskasset. Hvis du har skannet reagenskassetts strekkode i programvaren og analysedefinisjonsfilen ikke er tilgjengelig, åpnes en skjerm som indikerer at analysedefinisjonsfilen ikke er lastet inn i systemet. Hvis denne skjermen åpnes, kontakter du Cepheids tekniske brukerstøtte.

Etter at reagenskassetten er skannet, åpnes **Bestille test - Testinformasjon (Order Test - Test Information)**-arbeidsområdet.

9. Bekreft at informasjonen er riktig og klikk på **Innlevere (Submit)**. I dialogboksen som åpnes, skriver du inn passordet ditt om nødvendig.
10. Plasser reagenskassetten på transportbeltet.
Reagenskassetten blir automatisk lastet inn, testen kjører og den brukte reagenskassetten plasseres i avfallsbeholderen.

11.3.2 Vise og skrive ut resultater

Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å vise og skrive ut resultater. For mer detaljerte instruksjoner om hvordan du viser og skriver ut resultatene, se *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. I **Xpertise-programvarehjem (Xpertise Software Home)**-arbeidsområdet klikker du på **RESULTATER (RESULTS)**-ikonet. Resultater-menyen åpnes.
2. I Resultater-menyen velger du **VIS RESULTATER (VIEW RESULTS)**-knappen. **Vis resultater (View Results)**-arbeidsområdet åpnes og viser testresultatene.
3. Klikk på **RAPPORT (REPORT)**-knappen for å vise og/eller generere en PDF-rapportfil.

12 Kvalitetskontroll

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

Prøveprosesseringskontroll (SPC)

Sikrer at prøven ble prosessert riktig. SPC inneholder ikke-smittsomme sporer i form av en tørr sporekake som er inkludert i hver reagenskasset for å verifisere tilstrekkelig prosessering av MTB. SPC verifiserer at det har forekommet lysring av MTB hvis organismene er til stedet, og verifiserer at prøveprosesseringen er tilstrekkelig. I tillegg detekterer denne kontrollen prøverelatert hemming av sanntids PCR-analysen.

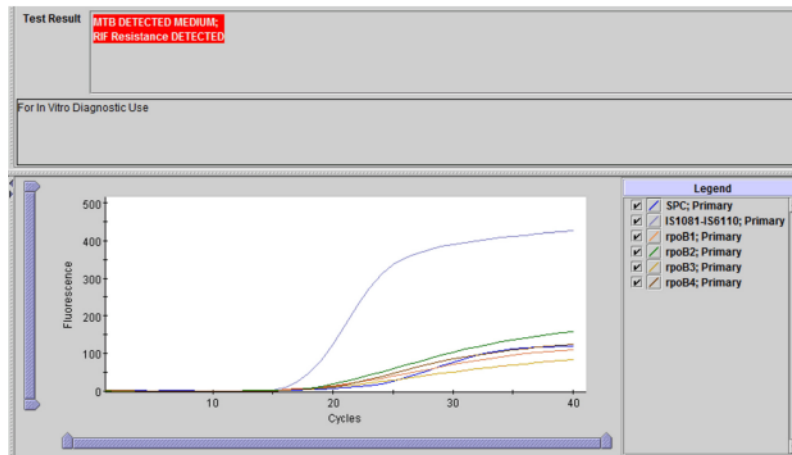
SPC skal være positiv i en negativ prøve og kan være negativ eller positiv i en positiv prøve. SPC består hvis den oppfyller de validerte godkjenningskriteriene. Testresultatet vil være «Ugyldig (Invalid)» hvis SPC ikke detekteres i en negativ test.

Probekontroll (PCC)

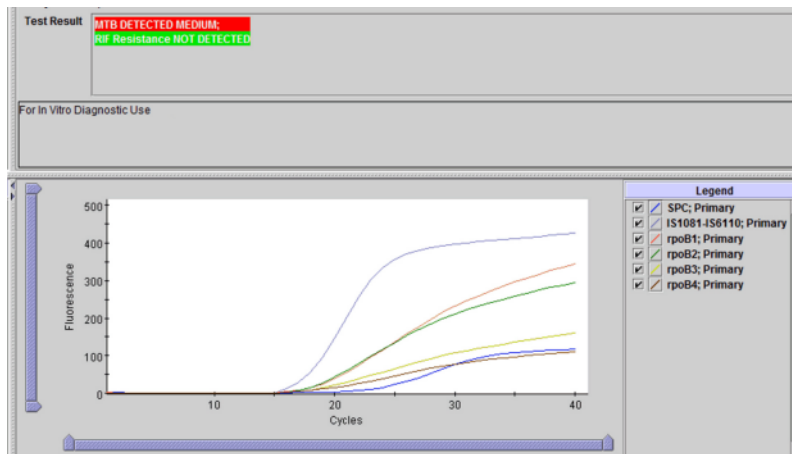
Før PCR-reaksjonen starter, måler Xpert MTB/RIF Ultra-testen fluorescenssignalet fra probene for å overvåke rehydrering av perler, fylling av reaksjonsrør, probeintegritet og fargestoffstabilitet. PCC består hvis den oppfyller de tildelte godkjenningskriteriene.

13 Tolkning av resultater

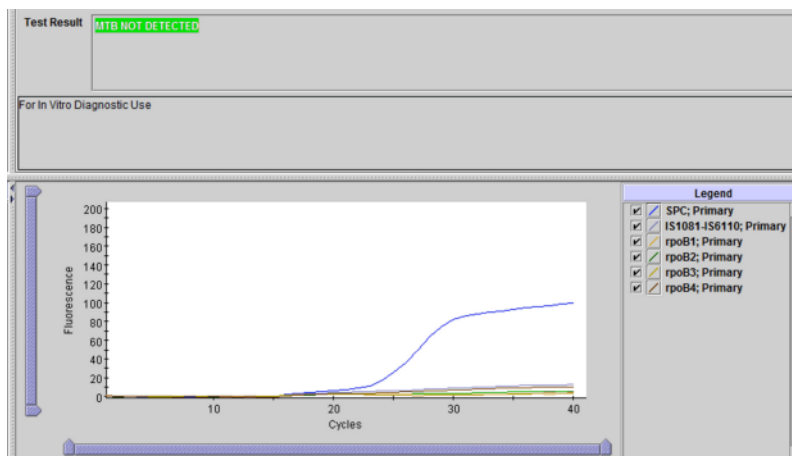
GeneXpert instrumentsystemet genererer resultater ut fra målte fluorescerende signaler og innebygde beregningsalgoritmer. Resultatene vises i vinduet **Vis resultater (View Results)**. Se Figur 7, Figur 8, Figur 9, Figur 10, Figur 11 og Figur 12 for spesifikke eksempler og se Tabell 3 for en liste over alle mulige resultater.



Figur 7. MTB DETEKTERT MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM); RIF-resistens DETEKTERT (RIF Resistance DETECTED) (visningen detaljert bruker i GeneXpert Dx).



Figur 8. MTB DETEKTERT MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM); RIF-resistens IKKE DETEKTERT (RIF Resistance NOT DETECTED) (visningen detaljert bruker i GeneXpert Dx).



Figur 9. MTB IKKE DETEKTERT (MTB NOT DETECTED) (visningen detaljert bruker i GeneXpert Dx).

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

Figur 10. MTB DETEKTERT LAV (MTB DETECTED LOW); RIF-resistens DETEKTERT (RIF Resistance DETECTED) (GeneXpert Edge)

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

Figur 11. MTB DETEKTERT LAV (MTB DETECTED LOW); RIF-resistens IKKE DETEKTERT (RIF Resistance NOT DETECTED) (GeneXpert Edge)

Patient/Sample ID	2PUHPILOT05	Cartridge S/N	681696136
Assay	Xpert MTB-RIF Ultra	Start Time	24/05/19 10:39:43
Result	MTB NOT DETECTED	User Name	<None>
		Test Disclaimer	For In Vitro Diagnostic Use Only.

Figur 12. MTB IKKE DETEKTERT (MTB NOT DETECTED) (GeneXpert Edge)

Tabell 2. Xpert MTB/RIF Ultra-testresultater og tolkning

Resultat	Tolkning
MTB DETEKTERT HØY (MTB DETECTED HIGH); RIF-resistens DETEKTERT (RIF Resistance DETECTED)	MTB-målet er til stede i prøven: <ul style="list-style-type: none"> • En mutasjon i målsekvensen for <i>rpoB</i>-genet er detektert. • SPC: I/A (NA) (ikke relevant) (not applicable). Et SPC-signal er ikke nødvendig siden MTB-amplifikasjon kan konkurrere med denne kontrollen. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.
MTB DETEKTERT MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM); RIF-resistens DETEKTERT (RIF Resistance DETECTED)	
MTB DETEKTERT LAV (MTB DETECTED LOW); RIF-resistens DETEKTERT (RIF Resistance DETECTED)	
MTB DETEKTERT SVÆRT LAV (MTB DETECTED VERY LOW); RIF-resistens DETEKTERT (RIF Resistance DETECTED)	
MTB DETEKTERT HØY (MTB DETECTED HIGH); RIF-resistens IKKE DETEKTERT (RIF Resistance NOT DETECTED)	MTB-målet er til stede i prøven: <ul style="list-style-type: none"> • Ingen mutasjon i målsekvensen for <i>rpoB</i>-genet er detektert. • SPC: I/A (NA) (ikke relevant) (not applicable). Et SPC-signal er ikke nødvendig siden MTB-amplifikasjon kan konkurrere med denne kontrollen. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.
MTB DETEKTERT MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM); RIF-resistens IKKE DETEKTERT (RIF Resistance NOT DETECTED)	
MTB DETEKTERT LAV (MTB DETECTED LOW); RIF-resistens IKKE DETEKTERT (RIF Resistance NOT DETECTED)	
MTB DETEKTERT SVÆRT LAV (MTB DETECTED VERY LOW); RIF-resistens IKKE DETEKTERT (RIF Resistance NOT DETECTED)	

Resultat	Tolkning
MTB DETEKTERT HØY (MTB DETECTED HIGH); RIF-resistens UBESTEMMELIG (RIF Resistance INDETERMINATE)	MTB-målet er til stede i prøven: <ul style="list-style-type: none"> • RIF-resistens kunne ikke bestemmes grunnet ugyldige denatureringstopper. • SPC: I/A (NA) (ikke relevant) (not applicable). Et SPC-signal er ikke nødvendig siden MTB-amplifikasjon kan konkurrere med denne kontrollen. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.
MTB DETEKTERT MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM); RIF-resistens UBESTEMMELIG (RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB DETEKTERT LAV (MTB DETECTED LOW); RIF-resistens UBESTEMMELIG (RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB DETEKTERT SVÆRT LAV (MTB DETECTED VERY LOW); RIF-resistens UBESTEMMELIG (RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB-spor DETEKTERT (MTB Trace DETECTED); RIF-resistens UBESTEMMELIG (RIF Resistance INDETERMINATE)	MTB-målet er til stede i prøven: <ul style="list-style-type: none"> • RIF-resistens kan ikke bestemmes grunnet utilstrekkelig signaldeteksjon. • SPC: I/A (NA) (ikke relevant) (not applicable). Et SPC-signal er ikke nødvendig siden MTB-amplifikasjon kan konkurrere med denne kontrollen. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.
MTB IKKE DETEKTERT (MTB NOT DETECTED)	MTB-målet er ikke detektert i prøven: <ul style="list-style-type: none"> • SPC: BESTÅTT (PASS). SPC oppfylte godkjenningkriteriene. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.
UGYLDIG (INVALID)	Tilstedeværelse eller fravær av MTB kan ikke bestemmes. SPC oppfyller ikke godkjenningkriteriene, prøven ble ikke skikkelig prosessert, eller PCR ble hemmet. Gjenta testen. Se avsnittet Prosedyre for å teste på nytt i dette dokumentet. <ul style="list-style-type: none"> • MTB UGYLDIG (INVALID): Tilstedeværelse eller fravær av MTB-DNA kan ikke bestemmes. • SPC: IKKE BESTÅTT (FAIL). Resultatet for MTB-målet er negativt, og SPC Ct er ikke innenfor gyldig område. • Probekontroll: BESTÅTT (PASS). Alle probekontrollresultater er bestått.

Resultat	Tolkning
FEIL (ERROR)	<p>Tilstedeværelse eller fravær av MTB kan ikke bestemmes. Gjenta testen. Se avsnittet Prosedyre for å teste på nytt i dette dokumentet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: INTET RESULTAT (NO RESULT) • SPC: INTET RESULTAT (NO RESULT) • Probekontroll: IKKE BESTÅTT (FAIL). Alle eller ett av probekontrollresultatene er ikke bestått. <p>Merk Hvis probekontrollen ble bestått, er feilen forårsaket av en systemkomponentsvikt.</p>
INTET RESULTAT (NO RESULT)	<p>Tilstedeværelse eller fravær av MTB kan ikke bestemmes. Gjenta testen. Se avsnittet Prosedyre for å teste på nytt i dette dokumentet. Et INTET RESULTAT (NO RESULT) indikerer at det ble innhentet utilstrekkelige data. For eksempel at operatøren stoppet en test mens den kjørte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: INTET RESULTAT (NO RESULT) • SPC: INTET RESULTAT (NO RESULT) • Probekontroll: IR (NA) (ikke relevant)

Tabell 3. Xpert MTB/RIF Ultra: Alle mulige resultater

Tuberkuloseresultater	RIF-resultater
MTB DETEKtert HØY (MTB DETECTED HIGH)	RIF-resistens DETEKtert (RIF Resistance DETECTED)
MTB DETEKtert HØY (MTB DETECTED HIGH)	RIF-resistens IKKE DETEKtert (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB DETEKtert HØY (MTB DETECTED HIGH)	RIF-resistens UBESTEMMELIG (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB DETEKtert MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-resistens DETEKtert (RIF Resistance DETECTED)
MTB DETEKtert MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-resistens IKKE DETEKtert (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB DETEKtert MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-resistens UBESTEMMELIG (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB DETEKtert LAV (MTB DETECTED LOW)	RIF-resistens DETEKtert (RIF Resistance DETECTED)
MTB DETEKtert LAV (MTB DETECTED LOW)	RIF-resistens IKKE DETEKtert (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB DETEKtert LAV (MTB DETECTED LOW)	RIF-resistens UBESTEMMELIG (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB DETEKtert SVÆRT LAV (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-resistens DETEKtert (RIF Resistance DETECTED)
MTB DETEKtert SVÆRT LAV (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-resistens IKKE DETEKtert (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB DETEKtert SVÆRT LAV (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-resistens UBESTEMMELIG (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB-spor ^a DETEKtert	RIF-resistens UBESTEMMELIG (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB IKKE DETEKtert (MTB NOT DETECTED)	

Tuberkuloseresultater	RIF-resultater
UGYLDIG (INVALID)	
FEIL (ERROR)	
INTET RESULTAT (NO RESULT)	

^a Et sporresultat betyr at lave nivåer av MTB er detektert, men det er ikke detektert noe RIF-resistent-resultat. Dette oppstår grunnet den økte sensitiviteten til tuberkulosedeteksjon med flerkopimålene IS6110 og IS1081 i motsetning til deteksjon av RIF-resistens med den ene kopien av *rpoB*-genet. Derfor kan ikke et RIF-resistent eller -følsomt resultat bestemmes i en sporprøve. Sporprøven er alltid **RIF-resistent UBESTEMMELIG (RIF Resistance INDETERMINATE)**.

13.1 Grunner til å gjenta analysen

Gjenta testen med en ny reagenskassett hvis ett av følgende testresultater oppstår.

- Et **UGYLDIG (INVALID)** resultat indikerer at SPC ikke er bestått. Prøven ble ikke prosessert skikkelig, eller PCR er hemmet.
- Et **FEIL (ERROR)** resultat indikerer at PCC ikke har bestått, 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 GeneXpert-modul sviktet.
- Et **INTET RESULTAT (NO RESULT)** indikerer at det ble innhentet utilstrekkelige data. For eksempel at operatøren stoppet en test mens den kjørte.

13.2 Prosedyre for å teste på nytt

Hvis du har fersk sputum eller rekonstituert sediment til overs, skal du alltid bruke ny SR til å dekontaminere sputumet eller sedimentet og gjøre det flytende før du kjører analysen. Se Avsnitt 10 eller Prosedyre for ubehandlet sputum.

Hvis du har nok SR-behandlet prøve til overs og er innenfor 4 timer av den første tilsetning av SR i prøven, kan du bruke prøven som er til overs, til å klargjøre og prosessere en ny reagenskassett. Ved ny testing skal du alltid bruke en ny reagenskassett og starte testen umiddelbart. Se Avsnitt 10.3.

14 Begrensninger

Siden deteksjon av MTB avhenger av antall organismer som er til stede i prøven, er pålitelige resultater avhengig av riktig prøvetaking og håndtering og oppbevaring av prøven. Feilaktige testresultater kan oppstå fra feil prøvetaking eller håndtering eller oppbevaring av prøven, teknisk feil, forveksling av prøver eller utilstrekkelig konsentrasjon av startmaterialet. Bruksanvisningen må følges nøye for å unngå feilaktige resultater.

Personer med resultater med **MTB-spor DETEKTERT (MTB Trace DETECTED)** kan trenge nærmere klinisk informasjon og vurdering av deres kliniske kontekst for bestemmelse av tuberkulosebehandling i enkelte miljøer.

Et positivt testresultat indikerer ikke nødvendigvis tilstedeværelse av levedyktige organismer. Det er imidlertid presumptivt for tilstedeværelse av MTB og rifampinresistens.

Mutasjoner eller polymorfismer i primer- og probebindingsregioner kan påvirke deteksjon av nye eller ukjente MDR-MTB-stammer eller rifampinresistente stammer og resultere i et falskt rifampinfølsomt resultat.

Ytelsen til Xpert MTB/RIF Ultra-testen er ikke evaluert hos pasienten som er yngre enn atten år.

Xpert MTB/RIF Ultra-testen gir ikke bekreftelse på rifampinfølsomhet siden det kan finnes andre rifampinresistensmekanismer enn dem som detekteres av denne enheten, som kan være forbundet med en mangel på klinisk respons på behandling.

Prøver som har både MTB-kompleks-DNA og rifampinresistensassosierte mutasjoner av *rpoB*-genet som detekteres av Xpert MTB/RIF Ultra-testen, bør vurderes for ytterligere legemiddelfølsomhetstesting.

Ytelsen til Xpert MTB/RIF Ultra-testen avhenger av operatørens dyktighet og at analyseprosedyrene følges.

Analyseprosedyrefeil kan forårsake falske positive eller falske negative resultater. Alle instrumentoperatører skal ha riktig opplæring på instrumentet.

15 Klinisk ytelse

15.1 Utforming av den kliniske studien

Ytelsesegenskapene til Xpert MTB/RIF Ultra-testen ble evaluert for deteksjon av MTB-kompleks-DNA og for deteksjon av RIF-resistensassosierte mutasjoner i sputumprøver i forhold til resultater fra henholdsvis kultur- (faste og/eller flytende medier) og legemiddelfølsomhetstesting (DST). Denne studien på flere steder brukte prospektive og arkiverte direkte (rå) sputum- eller konsentrerte sedimentprøver tatt fra personer som var 18 år eller eldre. Personene inkluderte personer som var mistenkt å ha lungetuberkulose og som ikke hadde fått noen tuberkulosebehandling eller mindre enn 3 dager med behandling i løpet av de siste 6 månedene før studiens start (TB-mistenkte), samt personer som tidligere var behandlet for tuberkulose, og som var mistenkt å ha tuberkulose som er resistent mot flere legemidler (MDR TB-mistenkte). Studien ble utført over hele verden (Hviterussland, Brasil, Kina, Georgia, Tyskland, India, Italia, Kenya, Peru, Sør-Afrika, Uganda, Vietnam og USA). Sensitiviteten og spesifisiteten til Xpert MTB/RIF Ultra-testen for MTB-deteksjon ble evaluert kun med data fra de TB-mistenkte, mens data fra de MDR TB-mistenkte ble kombinert for å evaluere ytelsen for RIF-resistens.

Kjønnsfordelingen blant prøvene var 61 % menn (n = 1111), 35 % kvinner (n = 648); for 4 % (n = 76) var kjønn ukjent. De kom fra geografisk forskjellige regioner: 12 % (n = 217) var fra USA (California, New York og Florida), og 88 % (n = 1618) var fra land utenfor USA (Hviterussland, Brasil, Kina, Georgia, Tyskland, India, Italia, Sør-Afrika, Kenya, Peru, Vietnam og Uganda). Av de 1835 prøvene ble 1228 tatt prospektivt, og 607 var fra fryste arkiverte prøvebanker.

15.2 Ytelsen til Xpert MTB/RIF Ultra-testen kontra MTB-kultur

Opptil tre sputumprøver ble tatt fra hver studiedeltaker for bruk i den kliniske studien. For prospektive prøver ble den første sputumprøven testet med Xpert MTB/RIF Ultra-testen, og de to andre prøvene ble brukt for TB-kultur. For arkiverte prøver var kulturresultater tilgjengelig fra pleiestandardmetoden, og Xpert MTB/RIF Ultra-testen ble utført med den første prøven med tilstrekkelig volum. Hvis analyseresultatet var ubestemmelig (**FEIL (ERROR)**, **UGYLDIG (INVALID)** eller **INTE RESULTAT (NO RESULT)**), ble prøven testet på nytt hvis det var tilstrekkelig volum. Totalt var 1,0 % av de testede prøvene fra kvalifiserte personer (19/1854; 95 % CI: 0,7; 1,6) ubestemmelige. Personens status for syrefaste staver (AFB) ble bestemt med Auramine-O (AO)-fluorescens eller Ziehl-Neelsen (ZN)-farge fra prøven med det tilhørende resultatet fra Xpert MTB/RIF Ultra-testen. MTB-kulturstatusen til alle personene ble definert basert på MTB-kulturresultatet for alle prøvene som ble tatt innenfor en sjudagersperiode for den personen.

Ytelsen til Xpert MTB/RIF Ultra-testen for deteksjon av MTB i forhold til MTB-kultur, stratifisert etter AFB-mikroskopistatus, vises i tabellen nedenfor. Sensitiviteten i mikroskopipositive og mikroskopinegative prøver var henholdsvis 99,5 % (426/428), 95 % CI: 98,3; 99,9 og 73,3 % (200/273), 95 % CI: 67,7; 78,2. Den totale spesifisiteten til Xpert MTB/RIF Ultra-testen uavhengig av AFB-mikroskopi var 95,5 % (1222/1280), 95 % CI: 94,2; 96,5. Se tabellene nedenfor.

Tabell 4. Ytelsen til Xpert MTB/RIF Ultra-testen kontra MTB-kultur

		Mikroskopi/kultur				Totalt
		Positive			Negative	
		AFB-mikroskopi +	AFB-mikroskopi -	Kultur totalt +	Kultur totalt -	
Xpert MTB/RIF Ultra	MTB DETEKTERT (MTB DETECTED)	426	200	630 ^a	58	688
	MTB IKKE DETEKTERT (MTB NOT DETECTED)	2	73	75	1222	1297
	Totalt	428	273	705	1280	1985

	Mikroskopi/kultur				Totalt
	Positive			Negative	
	AFB-mikroskopi +	AFB-mikroskopi -	Kultur totalt +	Kultur totalt -	
Ytelsen i mikroskopipositive: Sensitivitet: 99,5 % (426/428), 95 % CI: 98,3; 99,9					
Ytelsen i mikroskopinegative: Sensitivitet: 73,3 % (200/273), 95 % CI: 67,7; 78,2					
Ytelse totalt: Sensitivitet: 89,4 % (630/705), 95 % CI: 86,9; 91,4					
Spesifisitet: 95,5 % (1222/1280), 95 % CI: 94,2; 96,5					

^a Mikroskopieresultater var ikke tilgjengelig for 4 kulturpositive prøver.

Ytelsen til Xpert MTB/RIF Ultra-testen for deteksjon av MTB i forhold til MTB-kultur, stratifisert etter steder utenfor USA kontra i USA, vises i tabellen nedenfor. Av 1985 prøver var det 1768 prøver fra steder utenfor USA og 217 fra steder i USA.

Tabell 5. Xpert MTB/RIF Ultra-testen kontra MTB-kultur etter steder utenfor USA kontra i USA

	Utenfor USA		USA	
	N	Prosent (95 % CI)	N	Prosent (95 % CI)
Sensitivitet mikroskopi pos	380/382	99,5 % (98,1; 99,9)	46/46	100,0 % (92,3; 100)
Sensitivitet mikroskopi neg	180/245	73,5 % (67,6; 78,6)	20/28	71,4 % (52,9; 84,7)
Total sensitivitet	564/631 ^a	89,4 % (86,7; 91,6)	66/74	89,2 % (80,1; 94,4)
Total spesifisitet	1080/1137	95,0 % (93,6; 96,1)	142/143	99,3 % (96,1; 99,9)

^a Mikroskopieresultater var ikke tilgjengelig for 4 kulturpositive prøver.

15.3 Ytelsen til Xpert MTB/RIF Ultra-testen kontra dyrking etter mikroskopitype

Ytelsen til Xpert MTB/RIF Ultra-testen for deteksjon av MTB ble bestemt i forhold til MTB-kultur i prøver med AFB-mikroskopi utført med AO og ZN. Resultatene vises i tabellen nedenfor. Av 1985 prøver var det 1810 prøver med AO-mikroskopi og 175 med ZN-mikroskopi.

Tabell 6. Ytelsen til Xpert MTB/RIF Ultra-testen kontra MTB-kultur etter fargemetodene Auramine O (AO) og Ziehl-Neelsen (ZN)

	Auramine O-metoden		Ziehl-Neelsen-metoden	
	N	Prosent (95 % KI)	N	Prosent (95 % KI)
Sensitivitet mikroskopi pos	386/388	99,5 % (98,1; 99,9)	40/40	100 % (91,2; 100)
Sensitivitet mikroskopi neg	153/219	69,9 % (63,5; 75,6)	47/54	87,0 % (75,6; 93,6)
Total sensitivitet	543/611 ^a	88,9 % (86,1; 91,1)	87/94	92,6 % (85,4; 96,3)
Total spesifisitet	1145/1199	95,5 % (94,2; 96,5)	77/81	95,1 % (88,0; 98,1)

^a Mikroskopieresultater var ikke tilgjengelig for 4 kulturpositive prøver.

15.4 Ytelsen til Xpert MTB/RIF Ultra-testen kontra dyrking etter prøvetype

Ytelsen til Xpert MTB/RIF Ultra-testen for deteksjon av MTB ble bestemt i forhold til MTB-kultur i ubehandlede sputumprøver og konsentrerte sputumsedimentprøver. Resultatene vises i tabellen nedenfor. Av 1985 prøver var det 1543 ubehandlede sputumprøver og 442 konsentrerte sputumsedimentprøver.

Tabell 7. Xpert MTB/RIF Ultra-testen kontra MTB-kultur etter prøvetype

	Direkte sputum		Sputumsedimenter	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
Sensitivitet mikroskopi pos	323/324	99,7 % (98,3; 99,9)	103/104	99,0 % (94,8; 99,8)
Sensitivitet mikroskopi neg	168/229	73,4 % (67,3; 78,7)	32/44	72,7 % (58,2; 83,7)
Total sensitivitet	495/557 ^a	88,9 % (86,0; 91,2)	135/148	91,2 % (85,6; 94,8)
Total spesifisitet	937/986	95,0 % (93,5; 96,2)	285/294	96,9 % (94,3; 98,4)

^a Mikroskopieresultater var ikke tilgjengelig for 4 kulturpositive prøver.

15.5 Ytelsen til Xpert MTB/RIF Ultra-testen kontra legemiddelfølsomhetstesting for RIF

MTB-positive kulturisolater ble testet for legemiddelfølsomhet (DST) for rifampin med agarproporsjonsmetoden med Middlebrook- eller Lowenstein-Jensen-medier, Thermo Scientific Sensititre™ Mycobacterium tuberculosis MIC-platen eller BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE-analysen. Ytelsen til Xpert MTB/RIF Ultra-testen for deteksjon av RIF-resistensassosierte mutasjoner ble bestemt i forhold til DST-resultatene til MTB-kulturisolatene.

Resultatene for deteksjon av RIF-resistensassosierte mutasjoner ble rapportert av Xpert MTB/RIF Ultra-testen kun når *rpoB*-gensekvensen til MTB-kompleks ble detektert av instrumentet. Ytelsen til RIF-følsomhet/-resistens er rapportert i tabellen nedenfor. Prøver hvor DST ikke ble utført, **MTB IKKE DETEKTERT (MTB NOT DETECTED)** og **MTB DETEKTERT (MTB DETECTED)**; **RIF-resistens UBESTEMMELIG (RIF Resistance INDETERMINATE)** ble ekskludert fra analysen. Sekstitre (63) av 67 prøver med ubestemmelige RIF-resultater var **MTB-spor DETEKTERT (MTB Trace DETECTED)**; **RIF-resistens UBESTEMMELIG (RIF Resistance INDETERMINATE)**.

Tabell 8. Ytelsen til Xpert MTB/RIF Ultra-testen kontra DST

Legemiddelfølsomhetstest				
		RIF-resistent	RIF-følsom	Totalt
Xpert MTB/ RIF Ultra	MTB DETEKTERT (MTB DETECTED); RIF-resistens DETEKTERT (RIF Resistance DETECTED)	128	12 ^a	140
	MTB DETEKTERT (MTB DETECTED); RIF-resistens IKKE DETEKTERT (RIF Resistance NOT DETECTED)	5 ^b	314	319
	Totalt	133	326	459
		Sensitivitet: 96,2 % (128/133), 95 % CI: 91,5; 98,4 Spesifisitet: 96,3 % (314/326), 95 % CI: 93,7; 97,9		

^a Avvikende sekvenseringsresultater: 11 av 12 RIF-resistent, 1 av 12 ikke tilgjengelig.

^b Avvikende sekvenseringsresultater: 4 av 5 RIF-følsom, 1 av 5 ikke tilgjengelig.

15.6 Ytelsen til Xpert MTB/RIF Ultra-testen kontra Xpert MTB/RIF-analysen

Ett tusen fem hundre og nittifire (1594) prøver ble testet med både Xpert MTB/RIF Ultra-testen og Xpert MTB/RIF-analysen. Det totale prosentmessige samsvaret mellom analysene var 96,5 % [(1538/1594) 95 % CI: 95,5; 97,3]. Det positive samsvaret i prosent og det negative samsvaret i prosent var henholdsvis 99,2 % [(491/495) 95 % CI: 97,9; 99,7] og 95,3 % [(1047/1099) 95 % CI: 93,8; 96,4].

15.7 Reproduserbarhet

Reproduserbarheten til Xpert MTB/RIF Ultra-testen ble evaluert på tre steder med et panel med prøver bestående av rifampinfølsomme og -resistente stammer av MTB. De MTB-positive prøvene ble preparert i simulert sputummatriks ved lave (~1X LoD) og moderate (2–3X LoD) konsentrasjoner. Et negativt panelmedlem som besto av simulert sputummatriks, ble også inkludert. Panelet med fem prøver ble testet på seks forskjellige dager av to forskjellige operatører to ganger per dag på hvert av tre steder (240 tester på hvert sted = 2 operatører × 6 dager × 2 replikater × 2 kjøring per dag). Tre reagenssettpartier av Xpert MTB/RIF Ultra-testene ble brukt i studien. Samsvaret i prosent for hvert panelmedlem presenteres per sted i Tabell 9.

Tabell 9. Oppsummering av reproduserbarhetsresultater – samsvar etter studiested/instrument

Prøve	Sted 1 (GeneXpert Dx)	Sted 2 (GeneXpert Dx)	Sted 3 (Infinity-90)	% totalt samsvar etter prøve
Negative	98 % (47/48)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	99,3 % (143/144)
MTB lav positiv, RIF-resistent	96 % (46/48)	96 % (46/48)	98 % (47/48)	96,5 % (139/144)
MTB moderat positiv, RIF-resistent	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
MTB lav positiv, RIF-følsom	100 % (48/48)	100 % (48/48)	98 % (47/48)	99,3 % (143/144)
MTB moderat positiv, RIF-følsom	100 % (47/47)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (143/143)

Reproduserbarheten til Xpert MTB/RIF Ultra-testen ble også evaluert i form av fluorescenssignalet oppgitt i syklusterskelverdier (Ct-verdier) for hvert mål som ble detektert. Gjennomsnittet, standardavviket (SD) og variasjonskoeffisienten (CV) mellom steder, mellom dager, mellom operatører og innenfor kjøringen for hvert panelmedlem presenteres i tabell 10. En kjøring defineres som de fire prøvene per panelmedlem som ble testet av én operatør på ett sted på én dag.

16 Analytiske ytelsesegenskaper

Tabell 10. Sammendrag av reproduserbarhetsdata

Prøve	N	Gjennomsnittlig Ct	Variasjon												
			Mellom steder		Mellom partier		Mellom dager		Mellom operatører		Innenfor kjøring/ analyse		Totalt		
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	
Negative	SPC Ct	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 lav positiv, RIF-resistent	IC Ct	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
MTB moderat positiv, RIF-resistent	IC Ct	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 lav positiv, RIF-følsom	IC Ct	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

Prøve	N	Gjennomsnittlig Ct	Variasjon												
			Mellom steder		Mellom partier		Mellom dager		Mellom operatører		Innenfor kjøring/ analyse		Totalt		
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	
MTB moderat positiv, RIF-følsom	IC Ct	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 Interfererende stoffer

Det ble utført en studie i kunstig sputummatriks for å vurdere effektene av potensielt interfererende stoffer med Xpert MTB/RIF Ultra-testen. Totalt 32 potensielt interfererende stoffer ble evaluert. Potensielt endogene interfererende stoffer kan inkludere, men er ikke begrenset til, blod, puss (hvite blodlegemer), celler fra luftveiene, mucin, humant DNA, og magesyre fra magen. Andre potensielt interfererende stoffer kan inkludere anestesimidler, antibiotika, antibakterielle midler, antituberkuloselegemidler, antivirale legemidler, bronkodilatorer, inhalerte bronkodilatorer, levende intranasal influensavirusvaksine, bakteriedrepende munnvann, prøveprosesseringsreagenser, *Pneumocystis jiroveci*-medisin, homeopatiske allergilindrende medisiner, kortikosteroider for nesene, nesegeler, nesepærer, orale anestesimidler, orale slimløsende midler, nøytraliseringsbuffer og tobakk. Disse stoffene er oppgitt i Tabell 11 med aktive ingredienser og konsentrasjoner testet vist. Positive og negative prøver ble inkludert i denne studien. Positive prøver ble testet i nærheten av 3 ganger den analytiske deteksjonsgrensen med BCG-celler i replikater på 8. Negative prøver, bestående av stoffet uten MTB-stammen, ble testet per stoff i replikater på 8 for å bestemme effekten på ytelsen til prøveprosesseringskontrollen (SPC).

Det ble ikke observert noen hemmende effekt for noen av de 32 potensielt interfererende stoffene som ble testet (Tabell 11).

Tabell 11. Interfererende stoffer

Stoff	Beskrivelse / aktiv ingrediens	Testet konsentrasjon
Blod	Blod (humant)	5 % (volumprosent)
Bakteriedrepende munnvann	Klorheksidin glukonat (0,12 %), 20 % løsning	20 % (volumprosent)
Prøveprosesseringsreagenser	Cetylpyridiniumklorid, 1 % i 2 % NaCl	0,5 % (volumprosent) i 1 % NaCl
Prøveprosesseringsreagenser	Cetylpyridiniumklorid, 1 % i 2 % NALC	0,5 % (volumprosent) i 1 % NALC
Prøveprosesseringsreagenser	Cetylpyridiniumklorid, 1 % i 2 % NALC pluss 25 mM sitrat	0,5 % (volumprosent) i 1 % NALC pluss 12,5 mM sitrat
Magesyre	pH 3 til 4 løsning i vann, nøytralisert med natriumbikarbonat	100 % (volumprosent)
Humant DNA / humane celler	HELA 229	10 ⁶ celler/ml
Antimykotikum; antibiotikum	Nystatin oral suspensjon, 20 %	20 % (volumprosent)
Hvite blodlegemer (humane)	Matriks av hvite blodlegemer og puss (30 % buffy coat; 30 % plasma; 40 % PBS)	100 % (volumprosent)
Anestetika (endotrakeal intubasjon)	Lidokain HCl 4 %	30 % (volumprosent)
Nebuliserte løsninger	NaCl 5 % (masse-/volumprosent)	5 % (masse-/volumprosent)

Stoff	Beskrivelse / aktiv ingrediens	Testet konsentrasjon
Mucin	Mucin 5 % (masse-/volumprosent)	5 % (masse-/volumprosent)
Antibakterielt middel, systemisk	Levofloksacin 25 mg/ml	5 mg/ml (masse-/volumprosent)
Kortikosteroider for nesen	Flutikason 500 mcg/spray	5 µg/ml (masse-/volumprosent)
Inhalerte bronkodilatorer	Salbutamolsulfat 2,5 mg / 3 ml	75 µg/ml (masse-/volumprosent)
Orale anestetika	Orajel (20 % benzokain)	5 % (masse-/volumprosent)
Antivirale legemidler	Aciklovir, IV 50 mg/ml	50 µg/ml (masse-/volumprosent)
Antibiotikum, nesesalve	Neosporin (400U bacitracin, 3,5 mg neomycin, 5000U polymyxin B)	5 % (masse-/volumprosent)
Tobakk	Nicogel (40 % tobakkestrakt)	0,5 % (masse-/volumprosent)
Antituberkuloselegemidler	Streptomycin 1 mg/ml	25 µg/ml (masse-/volumprosent)
Antituberkuloselegemidler	Etambutol 1 mg/ml	50 µg/ml (masse-/volumprosent)
Antituberkuloselegemidler	Isoniazid 1 mg/ml	50 µg/ml (masse-/volumprosent)
Orale slimløsende midler	Guaifenesin (400 mg/tablett)	5 mg/ml (masse-/volumprosent)
Antituberkuloselegemidler	Pyrazinamid 10 mg/ml	10 µg/ml (masse-/volumprosent)
Nesegel (homeopatisk)	Zicam-gel	50 % (masse-/volumprosent)
Nesespray	Fenylefrin 0,5 %	1 % (vekt/volum)
Antituberkuloselegemidler	Rifampicin 1 mg/ml	25 µg/ml (masse-/volumprosent)
Allergilindrende medisin (homeopatisk)	Tetreolje (<5% Cineole, >35 % terpinen-4-ol)	0,5 % (masse-/volumprosent)
Levende intranasal influensavirusvaksine	Levende influensavirusvaksine FluMist	5 % (masse-/volumprosent)
<i>Pneumocystis jiroveci</i> -medisin	Pentamidin	300 ng/ml (masse-/volumprosent)
Bronkodilator	Adrenalin (injiserbar formulering)	1 mg/ml (masse-/volumprosent)
Antituberkuloselegemidler	Amoxicillin	25 µg/ml (masse-/volumprosent)

16.2 Analytisk sensitivitet (deteksjonsgrense)

Det ble utført studier for å bestemme den analytiske sensitiviteten eller deteksjonsgrensen (LoD) til Xpert MTB/RIF Ultra -testen med *Mycobacterium tuberculosis*-stammen H37Rv og *Mycobacterium bovis* BCG (Bacille Calmette-Guerin) fortynnet i humant sputum og humant sputumsediment. Et MTB-positivt resultat er basert på deteksjon av målene IS1081/IS6110.

Det ble også utført studier for å bestemme den analytiske sensitiviteten eller deteksjonsgrensen til Xpert MTB/RIF Ultra -testen for deteksjon av RIF-resistens med en godt karakterisert klinisk rifampinresistent *Mycobacterium tuberculosis*-stamme (TDR125) med en D516V-mutasjon i «kjerneregionen» med 81 basepar til rpoB-genet fortynnet i humant sputum og humant sputumsediment.

LoD er den laveste konsentrasjonen rapportert i CFU/ml som reproduserbart kan skilles fra negative prøver med 95 % sikkerhet. Replikater på minst 20 for to stammer ble evaluert ved fem til åtte konsentrasjoner over 3 dager, og LoD ble bestemt med probitanalyse. Hevdet LoD er oppsummert i tabellen under.

Tabell 12. Probitanalyserdata og hevdet LoD i CFU/ml

Mykobakteriearter	Prøvetype	Hevdet LoD
<i>M. bovis</i> (BCG)	Sputum	30
	Sputumsediment	21
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	Sputum	12
	Sputumsediment	25

Tabell 13. Probitanalyserdata og hevdet LoD for RIF-resistens i CFU/ml

Mykobakteriearter	Prøvetype	Hevdet LoD
<i>M. tuberculosis</i> (TDR125)	Sputum	1093
	Sputumsediment	4000

16.3 Analytisk spesifisitet (eksklusivitet)

Kulturer av 30 ikke-tuberkuløse mykobakteriestammer (NTM-stammer) ble testet med Xpert MTB/RIF Ultra-testen. Tre replikater av hvert isolat ble tilsatt i buffer og testet ved en konsentrasjon på $\geq 10^7$ CFU/ml. Se Tabell 14.

Tabell 14. NTM-stammer testet for spesifisitet

<i>Mycobacterium avium</i> underart <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> underart <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 malmøense</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>

Under studiens betingelser ble alle NTM-isolatene rapportert som **MTB IKKE DETEKTERT**. Positive og negative kontroller ble inkludert i studien. Spesifisiteten var 100 %.

For å bestemme om høye konsentrasjoner av NTM ville interferere med deteksjonen av lave nivåer ($3 \times \text{LoD}$) av tuberkulose, ble også seks representative stammer listet i Tabell 14 blandet med tuberkulosestammen H37Rv og med *M. bovis* i sputum til en endelig konsentrasjon på henholdsvis 10^6 CFU/ml NTM og 36 CFU/ml *M. tuberculosis* H37Rv og 90 CFU/ml med *M. bovis*.

NTM-stammer testet for evne til å interferere med deteksjon av tuberkulose (H37Rv) inkluderte:

- *M. abscessus*, ATCC 19977
- *M. avium*, kliniske isolater fra National Jewish Hospital
- *M. celatum*, kliniske isolater fra National Jewish Hospital
- *M. kansasii*, ATCC 12478
- *M. goodii*, ATCC 14470
- *M. intracellulare*, kliniske isolater fra National Jewish Hospital

De testede NTM-stammene interfererte ikke med deteksjonen av verken 36 CFU/ml med *M. tuberculosis* (H37Rv) eller 90 CFU/ml med *M. bovis*; signalene var derfor de samme som da H37Rv ble testet alene.

16.4 Arter/stammer testet for spesifisitet

Følgende mikroorganismer inkludert gramnegative bakterier, grampositive bakterier, sopporganismer, virus og gjærsopp ble testet for falsk positivitet i Xpert MTB/RIF Ultra -testen. Replikaten av hvert isolat ble tilsatt i buffer og testet ved en konsentrasjon på $\geq 10^7$ CFU/ml (bakterie- og soppstammer) eller $\geq 10^6$ kopier/ml (genomisk DNA for bakterier og sopp) og $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml (virusstammer).

Tabell 15. Arter og stammer

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Respiratorisk syncytialvirus 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>Chlamydia 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>Parainfluenzavirus type 1</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Koronavirus</i>	<i>Parainfluenzavirus type 2</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Parainfluenzavirus type 3</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Respiratorisk syncytialvirus type A</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Humant metapneumovirus (hMPV) 16 type A1</i>		

Under studiens betingelser ble alle de testede mikroorganismene rapportert som **MTB IKKE DETEKTERT (MTB NOT DETECTED)**. Positive og negative kontroller ble inkludert i studien. Spesifisiteten var 100 %.

16.5 Analytisk inklusivitet

Trettisju MTB-kompleksstammer bestående av 16 rifampinfølsomme stammer med en vill type *rpoB*-kjerneregion og 21 rifampinresistente stammer ble testet med Xpert MTB/RIF Ultra-testen. DNA-prøver fra totalt 37 MTB-stammer ble testet på GeneXpert med en Xpert MTB/RIF Ultra-protokoll modifisert for DNA-testing. De endelige reaksjonskomponentene og PCR-syklingbetingelsene var uendret fra protokollen utarbeidet for testing av pasientprøver. Tolv av stammene var fra WHO/TDR-samlingen og 6 fra laboratoriesamlingen ved Rutgers University. Samlet representerer disse stammene isolater fra 8 land og inneholdt 21 RIF-resistente isolater bestående av enkel-, dobbel- og én trippelmutasjon i *rpoB*-kjerneregionen. Prøvene ble testet ved å tilsette 100 µL av DNA-prøven i reagenskassetten lysatkammer. De negative reaksjonene brukte buffer som prøve. Analysen identifiserte korrekt alle de 16 stammene av vill type og identifiserte korrekt rifampinresistens i 18 av 21 stammer som var resistente mot rifampin med mutasjoner i *rpoB*-kjerneregionen. Det ble oppnådd ubestemmelige rifampinresultater for 3 mutantstammer. *M. caprae* og *M. pinnipedii* ble ikke evaluert som en del av denne studien.

16.6 Analytisk inaktivering av mycobakterier i sputumprøver

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

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

17 Referanser

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 No.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, Second Edition.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 1993. Richmond JY and McKinney RW (eds). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Dokument M29 (se siste versjon).
9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazardous Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpart Z).
11. Kent PT, Kubica GP. 1985. Public Health Mycobacteriology—*A Guide for Level III Laboratory*, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546.
12. 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 Cepheids hovedkontorer

Konsernhovedkontor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Europeisk hovedkontor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

19 Teknisk assistanse

Før du kontakter oss

Innhent følgende informasjon før du kontakter Cepheids tekniske brukerstøtte:

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

USA




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

















Frankrike

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

Kontaktinformasjon for alle Cepheids kontorer for teknisk brukerstøtte finnes på nettstedet vårt: www.cepheid.com/en/support/contact-us

20 Symboltabell

Symbol	Betydning
	Katalognummer
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr
	Må ikke gjenbrukes

Symbol	Betydning
	Partikode
	Se bruksanvisningen
	Forsiktig
	Produsent
	Produksjonsland
	Inneholder nok til n tester
	Kontroll
	Utløpsdato
	CE-merking – europeisk samsvar
	Temperaturbegrensning
	Biologiske risikoer
	Brennbare væsker
	Hudetsing
	Reproduktiv toksisitet og organotoksitet
	Autorisert representant i Sveits
	Importør



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



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



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



21 Revisjonshistorikk

Avsnitt	Beskrivelse av endring
Symboltabell	Lagt til symboler og definisjoner for CH REP og importør i symbolforklaringen. Lagt til informasjon med adresse i Sveits for CH REP og importør.
Revisjonshistorikk	Oppdatert revisjonshistorikktabell.