

Xpert[®] MTB/XDR

REF GXMTB/XDR-10

Használati utasítás

CE **IVD**

Védjegy, szabadalmak és szerzői jogi nyilatkozatok

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

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

© 2020–2023 Cepheid.

Cepheid[®], a Cepheid logó, a GeneXpert[®] és az Xpert[®] a Cepheid védjegyei, melyek az Egyesült Államokban és más országokban vannak bejegyezve.
Minden más védjegy az adott birtokos tulajdonát képezi.

A JELEN TERMÉK MEGVÁSÁRLÁSA NEM ÁTRUHÁZHATÓ JOGOT BIZTOSÍT A VÁSÁRLÓNAK A TERMÉK HASZNÁLATÁRA A JELEN HASZNÁLATI UTASÍTÁSNAK MEGFELELŐEN. SEMMILYEN MÁS JOGOT NEM RUHÁZ ÁT KIFEJEZETTEN, HALLGATÓLAGOSAN VAGY A KERESETI IGÉNY ELVÉVEL. TOVÁBBÁ A TERMÉK MEGVÁSÁRLÁSÁVAL SEMMILYEN VISZONTELADÁSI JOG NEM KERÜL ÁTRUHÁZÁSRA.

© 2020–2023 Cepheid.

A változtatások ismertetését lásd a Rész 25 Módosítások listája c. részben.

Xpert[®] MTB/XDR

In vitro diagnosztikai használatra

1 Védett név

Xpert[®] MTB/XDR

2 Szokásos vagy közhasználatú név

Xpert MTB/XDR

3 Rendeltetés

3.1 Rendeltetésszerű használat

A GeneXpert műszerrendszeren elvégzett Xpert MTB/XDR teszt egy kvalitatív, beágyazott valós idejű polimeráz láncreakció (PCR) *in vitro* diagnosztikai teszt a nagymértékben gyógyszer-rezisztens (XDR) *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) komplex DNS kimutatására feldolgozatlan köpetmintákban vagy koncentrált üledékben, amelyet köpetből vagy BD[™] mikobaktérium-szaporodást jelző cső (Mycobacterial Growth Indicator Tube, MGIT[™]) tenyészetből állítottak elő. Azoknál a mintáknál, ahol MTB-t mutattak ki, az Xpert MTB/XDR teszt szintén képes kimutatni az izoniazid- (INH) rezisztenciával összefüggő mutációkat a *katG* és *fabG1* génekben, az *oxyR-ahpC* intergenikus régióban és az *inhA* promóterben; a csak az etionamid- (ETH) rezisztenciával összefüggő *inhA* promóter mutációkat; fluorokinolon- (FLQ) rezisztenciával kapcsolatos mutációkat a *gyrA* és *gyrB* kinolon rezisztenciát meghatározó régiókban (QRDR); és a második vonalbeli injektálható gyógyszerrel (SLID) kapcsolatos mutációkat az *rrs* génben és az *eis* promóter régióban.

Az Xpert MTB/XDR teszt olyan minták (feldolgozatlan köpet, koncentrált köpetüledék vagy MGIT-tenyészet) reflextesztjeként használatos, amelyet MTB-pozitívknak találtak. A teszt célja, hogy segítséget nyújtson az XDR tuberkulózis (tbc) diagnosztizálásában, ha klinikai és egyéb laboratóriumi eredményekkel együtt alkalmazzák.

3.2 Rendeltetésszerű felhasználó/környezet

Az Xpert MTB/XDR tesztet képzett felhasználók használhatják laboratóriumi környezetben.

4 Összegzés és magyarázat

A tuberkulózis (tbc) a *Mycobacterium tuberculosis* által okozott betegség, továbbra is az egyik leghalálosabb betegség a világon. A becslések szerint 2018-ban 10 millió új tbc esetet és körülbelül félmillió új rifampicin-rezisztens tbc esetet regisztráltak, amelyek közül 78% multidrog-rezisztens tbc (MDR-TB) volt¹. A multirezisztens tbc (MDR-TB), ami az izoniaziddal és rifampicinnel (a két leghatékonyabb első vonalbeli gyógyszerrel) szemben rezisztens tbc-ként van definiálva, továbbra is közegészségügyi fenyegetést jelent, és az Egészségügyi Világszervezet (WHO) új kezelési irányelveket adott ki, amelyek gyors gyógyszer-érzékenységi tesztelést tesznek szükségessé^{2, 3}. Ennek ellenére 2018-ban a bejelentett multirezisztens tbc (MDR/RR-TB) esetek globális száma még mindig csak a becsült esetek 39%-a volt, és a kezelésbe bevontak száma 32%-nak felelt meg¹. Hasonlóképpen, egyre nagyobb aggodalomra ad okot a nem diagnosztizált és kezeletlen izoniazid-rezisztens, rifampicinre érzékeny tbc. Az INH-rezisztencia-teszthez való könnyű hozzáférés nélkül az országok küzdenek a betegek azonosításával és a WHO 2018-as izoniazid-rezisztens tbc (Hr-TB) kezelési ajánlásainak végrehajtásával⁴. A tuberkulózis legaggasztóbb eseteit a multirezisztens MTB (MDR MTB) törzsek okozzák, amelyek további rezisztenciát szereztek fluorokinolonokkal és második vonalbeli injekciós gyógyszerekkel, az amikacinnal (AMK), a

kanamicinnel (KAN) vagy a capreomicinnel (CAP) szemben. Ezeket a rendkívül rezisztens törzseket extenzíven gyógyszer-rezisztens tbc-nek (XDR-TB) nevezik. Az XDR tbc nagyon nehezen kezelhető, és magas halálozási arányhoz vezethet, különösen akkor, ha az XDR tbc-t nem diagnosztizálják és a megfelelő kezelést későn kezdik el⁵.

Az MTB tenyésztése és fenotípusos gyógyszerérzékenységének tesztelése idő- és munkaigényes, valamint komoly biológiai veszélyt jelent a laboratóriumi dolgozókra, aminek következtében kevesebb az akkreditált létesítmény azokban az országokban, ahol a tbc népbetegség². Még ha elérhető is, a tenyésztés alapú érzékenységi teszt elvégzése hetektől hónapokig tarthat. Az MTB gyógyszer-rezisztencia szempontjából tesztelhető gyors, érzékeny és biztonságosabb genotípusos tesztekkel is, amelyek a rezisztenciát olyan mutációk azonosításával mutatják ki, amelyekről ismert, hogy rezisztenciát okoznak az első és második vonalbeli gyógyszerekkel szemben a legtöbb klinikai törzsben². A néhány manuális lépésre csökkenthető genotípus-tesztelési megoldások jobban alkalmazhatók a beteghez közeli ellátóhelyeken, ami nagymértékben kiterjesztheti elérhetőségüket az egészségügyileg rosszul ellátott populációk számára alacsony és magas endémiás környezetben⁵.

5 Az eljárás elve

Az Xpert MTB/XDR teszt egy automatizált *in vitro* diagnosztikai teszt az XDR MTB-komplex DNS és a rezisztenciával összefüggésbe hozható mutációk kimutatására. A tesztet GeneXpert 10 színmodullal felszerelt Cepheid GeneXpert Instrument Systems készüléken hajtják végre.

Az GeneXpert Instrument Systems rendszer integrálja és automatizálja a mintafeldolgozást, a nukleinsav amplifikációját, valamint a célszekvenciák detektálását a mintákban valós idejű PCR és az olvadási csúcs érzékelése segítségével. A GeneXpert Instrument Systems egy műszerből, egy személyi számítógépből, egy vonalkódolvasóból, és a begyűjtött mintákon végrehajtandó tesztek futtatására és az eredmények megtekintésére szolgáló előre betöltött szoftverből áll. A rendszerhez egyszer használatos, eldobható Xpert kazetták szükségesek, amelyek célspecifikus polimeráz láncreakció (PCR) reagenseket tartalmaznak, és lehetővé teszik a PCR folyamatot és az olvadási csúcs kimutatását. Mivel az Xpert kazetták önmagukban zártak, a minták közötti keresztkontamináció kockázata minimális. A rendszerek teljes körű leírását lásd: az *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

A Xpert MTB/XDR tesztkazetta reagenseket tartalmaz az XDR MTB profil kimutatásához, valamint egy mintafeldolgozó kontrollt (SPC) a célbaktériumok megfelelő feldolgozásának szabályozásához, illetve az inhibitor(ok) jelenlétének monitorozásához a PCR reakcióban. A próbaellenőrző kontroll (PCC) ellenőrzi a reagens rehidratációját, a PCR cső megtöltését a kazettában, a próba integritását és a festék stabilitását.

Az Xpert MTB/XDR tesztkazettában minden reagens megtalálható, kivéve a mintareagenst (SR), ezért a felhasználónak hozzá kell adnia az SR-t a mintához, mielőtt a kezelt mintát a kazettába tölti. A tesztet MTB-pozitív minták reflextesztjeként kell futtatni.

Az eredményeket a GeneXpert szoftver értékeli ki a mért fluoreszcens jelek és a beépített számítási algoritmusok segítségével, és ezek megjelennek az Eredmények megtekintése (View Results) ablakban, táblázatos és grafikus formában. Ezenkívül jelenti, ha a teszt érvénytelen, hiba lép fel, vagy nincs eredmény. Az Xpert MTB/XDR az INH-, ETH-, FLQ- és SLID-rezisztens XDR MTB-t közvetlenül a feldolgozatlan köpetből vagy a köpetből származó koncentrált üledékből kevesebb, mint 90 perc alatt kimutatja.

6 Biztosított anyagok

Az Xpert MTB/XDR készlet 10 minta vagy minőség-ellenőrző minta feldolgozásához elegendő reagenst tartalmaz. A készlet a következőket tartalmazza:

Xpert MTB/XDR kazetták integrált reakciócsövekkel

- 1. gyöngy, 2. gyöngy, 3. gyöngy, 4. gyöngy és 5. gyöngy (fagyasztva szárított)
- Mintafeldolgozási kontroll gyöngy (fagyasztva szárított)
- 1-es reagens
- 2-es reagens

Készletenként 10 darab

Mindből 1 kazettánként
Mindből 1 kazettánként
Kazettánként 4.0 ml
Kazettánként 4.0 ml

Eldobható transzferpipetták

1 db 12-es csomag készletenként

Mintareagens

10 × 8 ml üvegenként

CD

Készletenként 1 darab

- Tesztdefiníciós fájlok (ADF)
- Utasítások az ADF GeneXpert szoftverbe való importálásához
- Használati utasítás (a csomagban mellékelve)

Megjegyzés

A mintareagens (SR) színe a színtelentől a sárgán át a borostyánsárgáig terjedhet. A szín idővel erősödhet, de a színnek nincs hatása a teljesítményre.

Megjegyzés

A biztonsági adatlapok a www.cepheid.com vagy www.cepheidinternational.com **webhelyen, a TÁMOGATÁS (SUPPORT)** fül alatt található meg.

Megjegyzés

A termék gyöngyeiben található marha szérumalbumint (BSA) kizárólag amerikai egyesült államokbeli szarvasmarhaplazmából készítették és gyártották. Az állatokat nem etették kérődzők fehérjével vagy más állati fehérjével; az állatok ante- és post-mortem tesztelésen is megfeleleltek. Feldolgozás során nem keverték az anyagot más állati anyagokkal.

Megjegyzés

Az átvívőpipettákon egyetlen jelzés van, amely a kezelt minta azon minimális térfogatát jelzi, amelyet a kazettába át kell vinni. Csak erre a célra használja. Az összes többi pipettát a laboratóriumnak kell biztosítania.

7 Tárolás és kezelés

- Az Xpert MTB/XDR készlet tartalma 2–28 °C hőmérsékleten tárolható a címkén feltüntetett eltarthatósági ideig.
- Ne nyissa ki a kazetta fedelét, ameddig készen nem áll a tesztelésre.
- Indítsa el a tesztet a mintareagens mintához való hozzáadását követően 2,5 órán belül vagy 4 órán belül 2–8 °C-on történő tárolás esetén.
- Ne használjon olyan reagenst vagy kazettát, amelynek eltarthatósági ideje lejárt.
- Ne használjon szivárgó kazettát.

8 Szükséges, de nem biztosított anyagok

- GeneXpert Dx System: GeneXpert 10 színes modulval felszerelt GeneXpert műszer, számítógép, vonalkód-leolvasó és felhasználói kézikönyv
 - Kizárólag GeneXpert Dx System: 6.2-es vagy frissebb szoftververzió
 - Nyomtató: Ha nyomtatóra van szükség, vegye fel a kapcsolatot a Cepheid műszaki ügyfélszolgálatával, hogy megbeszéljék az ajánlott nyomtató megvásárlását.
- Steril, csavaros tetejű mintatároló edény
- Egyszer használatos kesztyűk
- Címkék és/vagy lemoshatatlan filctoll
- Steril pipetták a minta feldolgozásához

9 Figyelmeztetések és óvintézkedések

9.1 Általános

- *In vitro* diagnosztikai használatra
- Minden biológiai mintát, beleértve a használt kazettákat is, fertőző ágensek átvitelére alkalmasként kezeljen. Mivel gyakran nem lehet tudni, hogy melyik lehet fertőző, ezért minden biológiai mintát a standard óvintézkedések betartásával kell kezelni.
- A minták kezelésére vonatkozó irányelvek az Amerikai Járványügyi és Betegségmegelőzési Központból (CDC)³ és a Klinikai és Laboratóriumi Minősítő Intézetből (CLSI) állnak rendelkezésre.^{6,7,8}
- Kövesse intézménye biztonsági eljárásait a vegyszerek használatával és a biológiai minták kezelésével kapcsolatban.
- A minták és reagensek kezeléséhez viseljen egyszer használatos védőkesztyűt, laboratóriumi köpenyt és szemvédőt. A vizsgálati minták és a tesztreagensek kezelése után alaposan mosson kezét.
- A biológiai mintákat, szállítóeszközöket és a használt kazettákat fertőző ágensek átvitelére alkalmasnak és standard óvintézkedéseket igénylőnek kell tekinteni. A használt kazetták és fel nem használt reagensek megfelelő

ártalmatlanításával kapcsolatban kövesse intézménye hulladékokra vonatkozó környezetvédelmi eljárásait. Ezek az anyagok kémiaiilag veszélyes hulladékok tulajdonságaival rendelkezhetnek, ezért specifikus nemzeti vagy regionális ártalmatlanítási eljárásokat igényelhetnek. Ha a nemzeti vagy regionális előírások nem nyújtanak világos utasítást a megfelelő ártalmatlanítással kapcsolatban, akkor a biológiai mintákat és a használt kazettákat a WHO (World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet) egészségügyi hulladékkezelésre és -ártalmatlanításra vonatkozó irányelveit követve kell ártalmatlanítani⁹.

- A mintareagens nátrium-hidroxidot (pH > 12,5) és izopropanolt tartalmaz. Lenyelve ártalmas (H302), súlyos égési sérülést és szemkárosodást okoz (H314). Tűzveszélyes folyadék és gőz (H226).
- A teszt teljesítményjellemzői csak az itt felsorolt mintatípusokra lettek megállapítva: Rendeltetésszerű használat. A teszt más mintatípusokon vagy mintákon mutatott teljesítményét nem értékelték.
- Kövesse intézménye biztonsági eljárásait a vegyszerek használatával és a biológiai minták kezelésével kapcsolatban.

9.2 Minta

- A minta levételének és kezelésének eljárásai specifikus képzést és útmutatást igényelnek.
- A minta szállítása során megfelelő tárolási körülményeket kell fenntartani a minta integritásának biztosításához (lásd: Rész 12. Eljárás). A minta stabilitását nem értékelték az ajánlottaktól különböző szállítási körülmények között.
- Zárja ki a nyilvánvalóan élelmiszer-részecskéket vagy más szilárd részecskéket tartalmazó mintákat.
- A minta megfelelő levétele, tárolása és szállítása alapvető fontosságú a helyes eredmények biztosításához.
- Pozitív MGIT tenyésztőpalackból származó tenyésztőanyag használható hígítatlanul, vagy PBS-szel vagy Middlebrook 7H9 tápközeggel 100-szorosra hígítva. A teszt hővel inaktivált kultúrákkal is elvégezhető. Hővel történő inaktiváláshoz ajánlott a tenyészetet először 100-szorosra hígítani PBS-szel vagy Middlebrook 7H9 tápközeggel, majd 20 percig 100°C-on melegíteni.


9.3 Teszt/reagens

- Ne helyettesítse az Xpert MTB/XDR teszt reagensait más reagensekkel.
- Ne nyissa fel az Xpert MTB/XDR teszt kazettájának fedelét, kivéve minta hozzáadásához.
- Ne használjon olyan kazettát, amelyet a készletből való eltávolítás után leejtettek, vagy amelyet a kazetta fedelének felnyitása után megráztak. A fedél felnyitását követően a kazetta rázása vagy leejtése hibás vagy nem meghatározott eredményeket okozhat.
- Ne helyezze a minta azonosítócímkéjét a kazettafedélre vagy a vonalkódcímkére.
- Ne használjon olyan kazettát, amelynek sérült a reakciócsöve.
- Minden egyszer használatos Xpert MTB/XDR tesztkazettával egy tesztet lehet feldolgozni. Ne használja fel újra a már használt kazettákat.
- Az egyszer használatos, eldobható pipetták egy minta átvételére használhatók. Ne használja újra az elhasznált eldobható pipettákat.
- Ne használja a kazettát, ha az nedvesnek látszik vagy a fedelének lezárása láthatóan sérült.
- A minták vagy reagens kontaminációjának elkerülése érdekében a helyes laboratóriumi gyakorlat alkalmazása, egyebek között kesztyűcsere ajánlott a betegminták kezelése között.
- A minták vagy a kontrollok kiömlése esetén viseljen kesztyűt, és itassa fel a kiömlött folyadékot papírtörülővel. Ezután alaposan tisztítsa meg a szennyezett területet frissen elkészített háztartási klórtartalmú fehérítő 1:10 arányban hígított keverékével. A végleges aktívklór-koncentrációnak 0,5%-nak kell lennie, függetlenül az Ön országában használt háztartási fehérítő koncentrációjától. Hagyjon legalább két perces érintkezési időt. Győződjön meg róla, hogy a munkaterület száraz, mielőtt 70%-os denaturált etanolt használ a fehérítő maradványainak eltávolítására. Mielőtt továbblépne, hagyja teljesen megszáradni a felületeket. Követheti intézménye szennyeződési vagy kiömlési eseményekre vonatkozó standard eljárásait is. Berendezés szennyeződése esetén kövesse a gyártó berendezés dekontaminálására vonatkozó ajánlásait.
- Az Xpert MTB/XDR tesztet a Cepheid GeneXpert Dx szoftver 6.2-es vagy újabb verziójával validálták.

10 Kémiai veszélyek^{9,10}

Mintareagens:

- Izopropil-alkoholt tartalmaz
- Nátrium-hidroxidot tartalmaz

- Figyelmeztetés: VESZÉLY
- ENSZ GHS veszélyt jelző piktogram: 
- Az ENSZ GHS veszélyekre vonatkozó mondatai
 - Tűzveszélyes folyadék és gőz.
 - Súlyos égési sérülést és szemkárosodást okoz.
 - Súlyos szemkárosodást okoz.
 - Feltehetően genetikai károsodást okoz.
 - Feltehetően károsítja a termékenységet vagy a születendő gyermeket.
 - Ismétlődő vagy hosszabb expozíció esetén károsíthatja a szerveket.
- Az ENSZ GHS óvintézkedésekre vonatkozó mondatai
- Megelőzés
 - Használat előtt ismerje meg az anyagra vonatkozó különleges utasításokat.
 - Ne használja addig, amíg az összes biztonsági óvintézkedést el nem olvasta és meg nem értette.
 - Hőtől, szikrától, nyílt lángtól és/vagy forró felületektől távol tartandó. - Tilos a dohányzás.
 - Az edény szorosan lezárva tartandó.
 - Ne lélegezze be a párákat, a gőzöket és/vagy a permetet.
 - A használatot követően alaposan meg kell mosakodni.
 - Védőkesztyű/védőruha/szemvédő/arcvédő használata kötelező.
 - Az előírt egyéni védőfelszerelés használata kötelező.
- Teendők
 - Tűz esetén: A tűzoltáshoz megfelelő oltószert használjon.
 - BELÉLEGZÉS ESETÉN: Az érintett személyt friss levegőre kell vinni és olyan nyugalmi testhelyzetbe kell helyezni, hogy könnyen tudjon lélegezni.
 - Azonnal forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ vagy orvoshoz.
 - HA BŐRRE (vagy hajra) KERÜL: Az összes szennyezett ruhadarabot azonnal le kell vetni. A bőrt le kell öblíteni vízzel/zuhanyozással.
 - A szennyezett ruhát újbóli használat előtt ki kell mosni.
 - Szakellátás, lásd a kiegészítő elsősegély-nyújtási információkat.
 - SZEMBE KERÜLÉS ESETÉN: Óvatosan öblítse vízzel több percen keresztül! Távolítsa el a kontaktlencsét, ha van és ezt könnyű megtenni. Folytassa az öblítést.
 - LENYELÉS ESETÉN: A száját ki kell öblíteni. TILOS hánytatni.
 - Expozíció vagy annak gyanúja esetén: Orvosi ellátást kell kérni.
 - Rosszullét esetén orvosi ellátást kell kérni.
- Tárolás/ártalmatlanítás
 - A tartalmat és/vagy a tartályt a helyi, regionális, nemzeti és/vagy nemzetközi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítsa.

11 A minta levétele, szállítása és tárolása

A minták a felhasználó intézmény szokásos eljárásai szerint vehetők le.

A teszt teljesítménye szempontjából kritikus fontosságú a minták megfelelő levétele, tárolása és szállítása. A minta stabilitását nem értékelték az alábbiakban felsoroltaktól különböző szállítási és tárolási körülmények között az Xpert MTB/XDR teszttel.

11.1 Köpetüledék szállítása

Az üledékmintákat 2–8 °C-on szállítsa.

11.2 Feldolgozatlan köpet szállítása

A feldolgozatlan köpetmintákat 2–35°C-on szállítsa.

11.3 Minta tárolása

A feldolgozatlan köpetminták 2–35 °C-on 7 napig tárolhatók (beleértve a szállítási időt is)

A dekontaminált/töményített és újraszuszpendált köpetüledék 2–8 °C-on legfeljebb 7 napig tárolható a GeneXpert teszt elvégzéséig.

Feldolgozatlan köpet vagy dekontaminált/tömény köpetüledék teszteléskor tekintse meg alább az Táblázat 1ot a megfelelő mintatérfogat meghatározásához.

Táblázat 1. Szükséges mintatérfogat

Minta típusa	Minimális mennyiség egy teszthez	Maximális mintatérfogat	Minta:SR arány
Köpetüledék	0,5 ml	2,5 ml	1:3 ^a
Feldolgozatlan köpet	1,0 ml	4,0 ml	1:2

^a 1:2 minta:SR arányt kell használni 0,7 ml vagy nagyobb mintatérfogat mellett egy teszthez.

11.4 SR-rel kezelt maradék minták

Az Xpert MTB/XDR teszt használható az Xpert MTB/RIF tesztből vagy az Xpert MTB/RIF Ultra tesztből megmaradt SR-rel kezelt minták vizsgálatára. Ilyen esetekben azonban a maradék SR-rel kezelt minta térfogatának ≥ 2 ml-nek kell lennie, és a keveréket 2–8 °C-on legfeljebb 4 órán át, illetve 35 °C-ig legfeljebb 2,5 órán át szabad tárolni.

11.5 Tenyészet-izolátumok BD mikobaktérium-szaporodást jelző csőből (BD Mycobacterial Growth Indicator Tube, MGIT)

Érvényes eredmények születtek az Xpert MTB/XDR teszttel a BD mikobaktérium-szaporodást jelző csőből (BD Mycobacterial Growth Indicator Tube, MGIT) származó MTB pozitív tenyészetekkel végzett klinikai vizsgálat során. Az MGIT-pozitív tenyésztőpalackokból származó MTB izolátumok teszteléséhez használjon legalább 1,0 ml tenyésztőanyagot.

Megjegyzés

A klinikai mintákból származó mikobaktériumok tenyészeit megfelelő biológiai biztonsági elszigetelési ellenőrzések mellett kell kezelni.

A vizsgálathoz 1:2-es minta:mintareagens (sample reagent, SR) arányt kell használni, amin a teszt megkezdése előtt 15 perces inkubációt kell végezni 5 percnként 10 másodperces vortexeléssel vagy folyamatos rázással, az ülepedés megakadályozása érdekében. Indítsa el a GeneXpert tesztfuttatást 30 percen belül azután, hogy 2 ml SR-t adott a tenyésztőanyaghoz.

12 Eljárás

12.1 Eljárás a feldolgozatlan köpetre

Fontos

Indítsa el a tesztet a mintareagens mintához való hozzáadását követően 2,5 órán belül vagy 4 órán belül 2–8 °C-on történő tárolás esetén.

Megjegyzés

Zárja ki a nyilvánvalóan élelmiszer-részecskéket vagy más szilárd részecskéket tartalmazó mintákat.

Térfogati követelmény ≥ 1 ml feldolgozatlan köpet szükséges.

- Óvatosan nyissa ki a szívárgásmentes köpetgyűjtő tartály fedelét. Lásd Ábra 1.

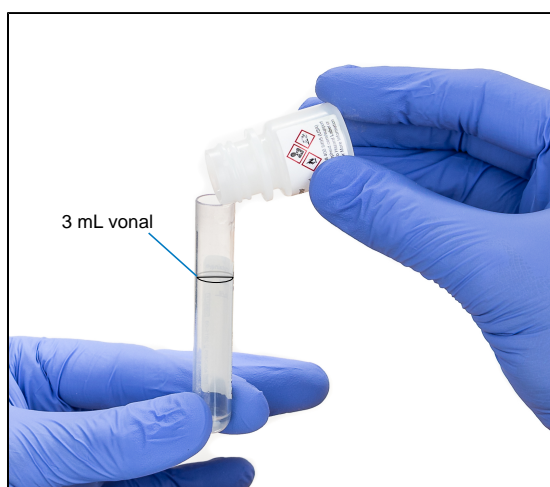


. ábra1. A köpetgyűjtő tartály kinyitása

2. Öntse az SR térfogatának körülbelül kétszeresét a köpetbe (SR:köpet 2:1 hígítás). Lásd: Ábra 2 és Ábra 3.



. ábra2. Példa 2:1 hígításra (8 ml SR : 4 ml köpet)



. ábra3. Példa 2:1 hígításra (2 ml SR : 1 ml köpet)

Megjegyzés Dobja ki a maradék SR-t és az üveget a megfelelő hulladéktartályba az intézménye standard gyakorlatának megfelelően.

3. Rögzítse a fedelet a mintatartályon.
4. Rázza meg erőteljesen 10–20-szor, vagy forgassa legalább 10 másodpercig.

Megjegyzés Egy oda-vissza mozdulat egy rázásnak számít.

5. Inkubálja 10 percig szobahőmérsékleten, majd rázza fel erőteljesen a mintát 10–20-szor, vagy forgassa legalább 10 másodpercig.
6. Inkubálja a mintát szobahőmérsékleten további 5 percig.

12.2 Eljárás dekontaminált, koncentrált köpetüledékhez

Fontos Indítsa el a tesztet a mintareagens mintához való hozzáadását követően 2,5 órán belül vagy 4 órán belül 2–8 °C-on történő tárolás esetén.

Megjegyzés Zárja ki a nyilvánvalóan élelmiszer-részecskéket vagy más szilárd részecskéket tartalmazó mintákat.

Térfogati követelmények: Kent és Kubica módszere¹¹ (emésztési-dekontaminációs eljárás NALC-NaOH módszerrel és 67 mM foszfát/víz pufferben újraszuszpendálva) tesztelhető az Xpert MTB/XDR teszttel. Az újraszuszpendálás után az újraszuszpendált üledékből legalább 0,5 ml-t őrizzen meg az Xpert MTB/XDR számára. Minden 0,7 ml-nél kisebb térfogat esetén hajtsa végre az 1–5. lépéseket a minták előkészítéséhez. Ezeknél a lépéseknél 3 rész SR-t kell 1 rész üledékhez adni ahhoz, hogy megfelelő mennyiség képződjön a teszt optimális teljesítményéhez. Ha a minta mennyisége egyenlő vagy nagyobb, mint 0,7 ml, megfelelő vizsgálati térfogat állítható elő 2 rész SR 1 rész üledékhez történő hozzáadásával. Ebben a példában 1,4 ml SR-t adunk 0,7 ml üledékhez. Ezek a mennyiségek 2 rész SR és 1 rész üledék arányban skálázódnak.

1. Vigyen át 0,5 ml-t a teljes újraszuszpendált pelletből egy kúpos, csavaros kupakkal ellátott, a minta- és/vagy betegazonosítóval felcímkézett csőbe transzferpipetta segítségével.

Megjegyzés Tárolja az újraszuszpendált üledékeket 2–8 °C-on, ha nem dolgozza fel azokat azonnal. Ne tárolja több, mint 7 napig.

2. Adjon 1,5 ml SR-t 0,5 ml újraszuszpendált üledékhez a transzferpipetta segítségével.
3. Rázza meg erőteljesen 10–20-szor, vagy forgassa legalább 10 másodpercig.

Megjegyzés Egy oda-vissza mozdulat egy rázásnak számít.

4. Inkubálja 10 percig szobahőmérsékleten, majd rázza fel erőteljesen a mintát 10–20-szor, vagy forgassa legalább 10 másodpercig.
5. Inkubálja a mintát szobahőmérsékleten további 5 percig.

12.3 A kazetta előkészítése

Fontos Győződjön meg róla, hogy a modul készen áll a kazetta fogadására. Indítsa el a tesztet a lehető leghamarabb, de 2,5 órán belül a mintareagenssel kezelt minta kazettába helyezése után, vagy 4 órán belül 2–8 °C-on történő tárolás esetén.

Rendelkezzen a következőkkel: Xpert kazetta, transzferpipetta (biztosítva), valamint egy megfelelően gyűjtött és címkézett tesztminta.

1. Vegyen ki egy kazettát a csomagolásból.
2. Vizsgálja meg a kazettát sérülés nyomait keresve. Ne használja, ha sérült.
3. Hagyja a kazettát szobahőmérsékletre kerülni. Helyezzen mindegyik Xpert MTB/XDR kazettára címkét a minta azonosítójával. Lásd Ábra 4.



. ábra4. Írja fel a kazetta oldalára.

Megjegyzés

Írja fel a kazettaoldalára, vagy ragasszon egy azonosító címkét. Ne tegye a címkét a kazetta fedelére vagy a kazettán lévő 2D vonalkód fölé.

4. Nyissa ki a kazetta fedelét, majd nyissa ki a mintatartót.
5. A mellékelt transzferpipetta segítségével szívja fel a cseppfolyósított mintát a pipettán megjelölt vonalig. Ne dolgozza fel tovább a mintát, ha nincs elegendő mennyiség. Lásd Ábra 5.



. ábra5. Felszívás a pipettán látható vonalig

6. Lassan adagolja ki a mintát az aeroszolképződés kockázatának minimalizálása érdekében. Lásd Ábra 6.



. ábra6. Xpert MTB/XDR kazetta

7. Csukja be a kazetta fedelét.

12.4 A teszt megkezdése

Fontos A teszt megkezdése előtt győződjön meg róla, hogy az Xpert MTB/XDR teszt definíciós fájlja importálásra került a szoftverbe. Ez a rész felsorolja a teszt futtatásának alapvető lépéseit. A részletes utasításokat a *GeneXpert Dx rendszer kezelői kézikönyvében* találja meg.

Megjegyzés A követendő lépések az itt leírtaktól különbözhetnek, ha a rendszergazda módosította a rendszer alapértelmezett munkamenetét.

1. A GeneXpert műszer bekapcsolása:

- Ha a GeneXpert Dx műszert használja, először kapcsolja be a műszert, majd kapcsolja be a számítógépet. A GeneXpert Dx szoftver automatikusan elindul, vagy lehet, hogy kétszer a GeneXpert Dx szoftver parancsikonyjára kell kattintani a Windows®-asztalon.

2. Lépjen be a GeneXpert-műszerrendszer szoftverébe felhasználóneve és jelszava segítségével.

3. A GeneXpert Dx rendszer ablakban kattintson a **Teszt létrehozása (Create Test)** lehetőségre. Megjelenik a **Teszt létrehozása (Create Test)** ablak.

4. Szkenelje be a páciens- vagy mintaazonosítót (Patient ID, Sample ID), vagy gépelje be a páciens- vagy mintaazonosítót. Ha begépelje a Mintaazonosítót, győződjön meg róla, hogy a Mintaazonosítót helyesen gépelje be. A Mintaazonosító (Sample ID) a teszteredményekkel van összefüggésben, és az **Eredmények megtekintése (View Results)** ablak bal oldalán látható.

5. Szkenelje be az Xpert MTB/XDR kazettán található vonalkódot. A vonalkód-információk segítségével a szoftver automatikusan kitölti a következő mezőket: **Reagens tételazonosítója (Reagent Lot ID)**, **Kazetta sorozatszám (Cartridge S/N)** és **Lejárati dátum (Expiration Date)**. Lásd Ábra 7.

Megjegyzés Ha a Xpert MTB/XDR kazettán lévő vonalkód nem szkennelhető, ismételje meg a tesztet egy új kazettával.

Ábra 7. GX Dx Teszt létrehozása ablak

6. Kattintson a **Teszt elkezdése (Start Test)** lehetőségre. Írja be a jelszavát a megjelenő párbeszédablakba.
7. A GeneXpert Dx műszer esetén:
 - a) Nyissa ki a zöld fényvel villogó műszermodul ajtaját, és töltsse be a kazettát.
 - b) Zárja be az ajtót. A teszt elindul, és a zöld fény folyamatosan világít. Ha a teszt befejeződött, a fény kikapcsol.
 - c) Várjon, amíg a rendszer kioldja az ajtózárat, mielőtt kinyitná a modul ajtaját, és eltávolítaná a kazettát.
8. Dobja ki a használt kazettákat a megfelelő mintahulladék-tartályba az intézmény standard gyakorlatának megfelelően.

13 Eredmények megtekintése és kinyomtatása

Ez a rész felsorolja az eredmények megtekintésének és kinyomtatásának alapvető lépéseit. Az eredmények megtekintésével és nyomtatásával kapcsolatos részletesebb utasításokat lásd a *GeneXpert Dx rendszer kezelői kézikönyvében*.

1. Az eredmények megtekintéséhez kattintson az **Eredmények megtekintése (View Results)** ikonra.
2. A teszt befejezésekor kattintson az **Eredmények megtekintése (View Results)** ablak **Jelentés (Report)** gombjára a PDF jelentésfájl megtekintéséhez és/vagy generálásához.

14 Beépített minőség-ellenőrzés

Mindegyik teszt tartalmaz egy mintafeldolgozási kontrollt (Sample Processing Control, SPC) és egy próbaellenőrző kontrollt (Probe Check Control, PCC).

- **Mintafeldolgozási kontroll (SPC)** — Az SPC ellenőrzi, hogy a mintafeldolgozás megfelelő-e. Ez a kontroll továbbá kimutatja a valós idejű PCR vizsgálat mintához kapcsolódó gátlását, biztosítja, hogy a PCR-reakció feltételei (hőmérséklet és idő) megfelelőek az amplifikációs reakcióhoz, illetve, hogy a PCR reagensek működőképeseek. Az SPC negatív mintában pozitív eredményt kell, hogy adjon, pozitív mintában pedig akár negatív, akár pozitív eredményt adhat. Az SPC sikeres, ha megfelel a hozzárendelt elfogadási kritériumoknak.
- **Próbaellenőrző kontroll (PCC)** — A PCR reakció elkezdése előtt a GeneXpert rendszer megméri a fluoreszcens jelet a próbákból a gyöngyök rehidratálásának, a reakciócső megtöltésének, a próba integritásának és a festék stabilitásának megfigyelése érdekében. A PCC sikeres, ha megfelel a hozzárendelt elfogadási kritériumoknak.
- **Mintatérfogó-megfelelőség (Sample Volume Adequacy, SVA) kontroll** — A mintafeldolgozás előtt a GeneXpert rendszer megméri, hogy megfelelő mennyiségű minta van-e a mintakamrában. Ha az SVA-ellenőrzés sikertelen, az azt jelenti, hogy nem került a vizsgálatához szükséges mennyiségű minta a mintakamrába.

Külső kontrollok — A külső kontrollokat a helyi, állami és szövetségi akkreditációs szervek vonatkozó követelményeinek megfelelően lehet használni.

15 Az eredmények értelmezése

A GeneXpert Instrument Systems a mért fluoreszcens jelek és az olvadási hőmérsékleti (T_m) értékek kombinációjából állítja elő az eredményeket. A mutációkat és a vad típusú szekvenciákat a GeneXpert rendszer a T_m értékek segítségével mutatja ki. Az érzékenység vagy rezisztencia meghatározása attól függ, hogy a T_m értékek hol helyezkednek el a vad típusú vagy mutáns tartományon belül egy adott analit esetében. Az Xpert MTB/XDR teszt pozitív eredménye lehet **MTB KIMUTATVA (MTB DETECTED)** és az összes rezisztencia célgén **NINCS KIMUTATVA (NOT DETECTED)** vagy **MTB KIMUTATVA (MTB DETECTED)** és egy vagy több rezisztencia célgén **KIMUTATVA (DETECTED)** vagy **MTB KIMUTATVA (MTB DETECTED)** és/vagy egy vagy több az alábbi rezisztencia célgének közül **MEGHATÁROZATLAN (INDETERMINATE)**. Az egyes célgének lehetséges eredményeinek listájához lásd: Táblázat 2.

Táblázat 2. Az Xpert MTB/XDR teszt lehetséges eredményei az egyes célgének esetén

Hatóanyag osztály	Eredmény
Nem releváns	ÉRVÉNYTELEN (INVALID)/HIBA (ERROR)/NINCS EREDMÉNY (NO RESULT)
	MTB KIMUTATVA (MTB DETECTED)
	MTB NINCS KIMUTATVA (MTB NOT DETECTED)
Izoniazid	Alacsony INH-rezisztencia KIMUTATVA (Low INH Resistance DETECTED)
	INH-rezisztencia KIMUTATVA (INH Resistance DETECTED)
	INH-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (INH Resistance NOT DETECTED)
	INH-rezisztencia MEGHATÁROZATLAN (INH Resistance INDETERMINATE)
Fluorokinolon	Alacsony FLQ-rezisztencia KIMUTATVA (Low FLQ Resistance DETECTED)
	FLQ-rezisztencia KIMUTATVA (FLQ Resistance DETECTED)
	FLQ-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (FLQ Resistance NOT DETECTED)
	FLQ-rezisztencia MEGHATÁROZATLAN (FLQ Resistance INDETERMINATE)
Amikacin	AMK-rezisztencia KIMUTATVA (AMK Resistance DETECTED)
	AMK-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (AMK Resistance NOT DETECTED)
	AMK-rezisztencia MEGHATÁROZATLAN (AMK Resistance INDETERMINATE)
Kanamicin	KAN-rezisztencia KIMUTATVA (KAN Resistance DETECTED)
	KAN-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (KAN Resistance NOT DETECTED)
	KAN-rezisztencia MEGHATÁROZATLAN (KAN Resistance INDETERMINATE)
Kapreomicin	CAP-rezisztencia KIMUTATVA (CAP Resistance DETECTED)
	CAP-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (CAP Resistance NOT DETECTED)
	CAP-rezisztencia MEGHATÁROZATLAN (CAP Resistance INDETERMINATE)
Etionamid ^a	ETH-rezisztencia KIMUTATVA (ETH Resistance DETECTED)
	ETH-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (ETH Resistance NOT DETECTED)

^a A teszt nem ad „Etionamid meghatározhatatlan” eredményt.

A Táblázat 3 összefoglalja az Xpert MTB/XDR teszt által célzott géneket, valamint minden egyes vizsgált gén kodonrégióját és nukleotidjait a gyógyszer-rezisztencia azonosítása vagy vélelmezése céljából.

Táblázat 3. A vizsgált, hatóanyag-rezisztenciát meghatározó régiók

Hatóanyag	Célzott gén	Kodon régiók	Nukleotid
Izoniazid	<i>inhA</i> promóter	NA	-1-től -32-ig intergénikus
	<i>katG</i>	311–319	939–957
	<i>fabG1</i>	199–210	597–630
	<i>oxyR-ahpC</i> intergénikus régió	NA	-5-től -50-ig intergénikus (vagy -47-től -92-ig) ^{12,13}
Etionamid	<i>inhA</i> promóter	NA	-1-től -32-ig intergénikus
Fluorokinolonok	<i>gyrA</i>	87–95	261–285
	<i>gyrB</i>	531–544 (vagy 492–505) ^{12,14}	1596–1632
Amikacin, Kanamicin, Kapreomicin	<i>rrs</i>	NA	1396-1417
	<i>eis</i> promóter	NA	-6-től -42-ig intergénikus

Példák lehetséges eredményekre és megfelelő értelmezésükre a Táblázat 4ban láthatók. A Ábra 8–Ábra 16 példákat mutat az Xpert MTB/XDR teszt lehetséges eredményeire.

Táblázat 4. Példák Xpert MTB/XDR eredményekre és értelmezésükre

Eredmény	Értelmezés
MTB KIMUTATVA (MTB DETECTED); INH-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (INH Resistance NOT DETECTED) FLQ-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>Az MTB cél jelen van a mintában:</p> <ul style="list-style-type: none"> • INH-, FLQ-, AMK-, KAN-, CAP-, vagy ETH-rezisztenciához vezető mutációk nincsenek kimutatva • SPC: NA (nem alkalmazható). SPC jel nem szükséges, mert az MTB erősítés versenyezhet ezzel a kontrollal. • Próbaellenőrzés: SIKERES (PASS). Minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
MTB KIMUTATVA (MTB DETECTED); INH-rezisztencia KIMUTATVA (INH Resistance DETECTED) FLQ-rezisztencia KIMUTATVA (FLQ Resistance DETECTED) AMK-rezisztencia KIMUTATVA (AMK Resistance DETECTED) KAN-rezisztencia KIMUTATVA (KAN Resistance DETECTED) CAP-rezisztencia KIMUTATVA (CAP Resistance DETECTED) ETH-rezisztencia KIMUTATVA (ETH Resistance DETECTED)	<p>Az MTB cél jelen van a mintában:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Az INH-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az alábbi gének közül egy vagy több esetében kimutatásra kerültek: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-ahpC</i> intergénikus régió és <i>inhA</i> promóter • Az FLQ-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az alábbi gének közül egy vagy több esetében kimutatásra kerültek: <i>gyrA</i> és <i>gyrB</i> kinolon rezisztencia meghatározó régiók (QRDR) • Az AMK-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az alábbi gének közül egy vagy több esetében kimutatásra kerültek: <i>rrs</i> gén és <i>eis</i> promóter • A KAN-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az alábbi gének közül egy vagy több esetében kimutatásra kerültek: <i>rrs</i> gén és <i>eis</i> promóter • A CAP-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az alábbi gén esetében kimutatásra kerültek: <i>rrs</i> gén • Az ETH-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az alábbi gén esetében kimutatásra kerültek: <i>inhA</i> promóter • SPC: NA (nem alkalmazható). SPC jel nem szükséges, mert az MTB erősítés versenyezhet ezzel a kontrollal. • Próbaellenőrzés: SIKERES (PASS). Minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
MTB KIMUTATVA (MTB DETECTED); INH-rezisztencia KIMUTATVA (INH Resistance DETECTED) FLQ-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>Az MTB cél jelen van a mintában:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Az FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- és ETH-rezisztenciához vezető mutációk nem kerültek kimutatásra. • Az INH-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az alábbi gének közül egy vagy több esetében kimutatásra kerültek: <i>katG</i>, <i>fabG1</i> és <i>oxyR-ahpC</i> intergénikus régió • SPC: NA (nem alkalmazható). SPC jel nem szükséges, mert az MTB erősítés versenyezhet ezzel a kontrollal. • Próbaellenőrzés: SIKERES (PASS). Minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
MTB KIMUTATVA (MTB DETECTED); INH-rezisztencia KIMUTATVA (INH Resistance DETECTED) FLQ-rezisztencia MEGHATÁROZATLAN (FLQ Resistance INDETERMINATE) AMK-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>Az MTB cél jelen van a mintában:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Az AMK-, KAN-, CAP- és ETH-rezisztenciához vezető mutációk nem kerültek kimutatásra. • Az INH-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az alábbi gének közül egy vagy több esetében kimutatásra kerültek: <i>katG</i>, <i>fabG1</i> és <i>oxyR-ahpC</i> intergénikus régió • Az FLQ-rezisztenciához hozzájáruló mutációk nem voltak meghatározhatók amiatt, mert a <i>gyrA</i> vagy <i>gyrB</i> gének közül egyet vagy többet célzó próbák közül egy vagy több próbából csak WT Tm-et észlelték, és egy vagy több próbából hiányzott a Tm. "VAGY" nincs Tm egyetlen <i>gyrA</i> és <i>gyrB</i> géneket célzó próbából sem. • SPC: NA (nem alkalmazható). SPC jel nem szükséges, mert az MTB erősítés versenyezhet ezzel a kontrollal. • Próbaellenőrzés: SIKERES (PASS). Minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.

Eredmény	Értelmezés
MTB KIMUTATVA (MTB DETECTED); Alacsony INH-rezisztencia KIMUTATVA (Low INH Resistance DETECTED) FLQ-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-rezisztencia KIMUTATVA (ETH Resistance DETECTED)	<p>Az MTB cél jelen van a mintában:</p> <ul style="list-style-type: none"> Az FLQ, AMK, KAN és CAP rezisztenciához vezető mutációk nem kerültek kimutatásra. Az alacsony INH rezisztenciához hozzájáruló mutációk az <i>inhA</i> promóter régióban kimutatásra kerültek. Az ETH rezisztenciához hozzájáruló mutációk az <i>inhA</i> promóter régióban kimutatásra kerültek. SPC: NA (nem alkalmazható). SPC jel nem szükséges, mert az MTB erősítés versenyezhet ezzel a kontrollal. Próbaellenőrzés: SIKERES (PASS). Minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
MTB KIMUTATVA (MTB DETECTED); INH-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (INH Resistance NOT DETECTED) Alacsony FLQ-rezisztencia KIMUTATVA (Low FLQ Resistance DETECTED) AMK-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>Az MTB cél jelen van a mintában; alacsony FLQ szint, rezisztencia kimutatva:</p> <ul style="list-style-type: none"> Az INH-, AMK-, KAN-, CAP- és ETH-rezisztenciához vezető mutációk nem kerültek kimutatásra. Az alacsony FLQ-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az alábbi gén esetén kimutatásra kerültek: <i>gyrA</i> SPC: NA (nem alkalmazható). SPC jel nem szükséges, mert az MTB erősítés versenyezhet ezzel a kontrollal. Próbaellenőrzés: SIKERES (PASS). Minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
MTB KIMUTATVA (MTB DETECTED); INH-rezisztencia KIMUTATVA (INH Resistance DETECTED) FLQ-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-rezisztencia KIMUTATVA (AMK Resistance DETECTED) KAN-rezisztencia KIMUTATVA (KAN Resistance DETECTED) CAP-rezisztencia KIMUTATVA (CAP Resistance DETECTED) ETH-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>Az MTB cél jelen van a mintában:</p> <ul style="list-style-type: none"> Az FLQ- és ETH-rezisztenciához vezető mutációk nem kerültek kimutatásra. Az INH-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az alábbi gének közül egy vagy több esetben kimutatásra kerültek: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-aphC</i> Az AMK-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az alábbi gének közül egy vagy több esetben kimutatásra kerültek: <i>rrs</i> gén; <i>eis</i> promóter A KAN-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az alábbi gének közül egy vagy több esetben kimutatásra kerültek: <i>rrs</i> gén; <i>eis</i> promóter A CAP-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az alábbi gén esetén kimutatásra kerültek: <i>rrs</i> gén SPC: NA (nem alkalmazható). SPC jel nem szükséges, mert az MTB erősítés versenyezhet ezzel a kontrollal. Próbaellenőrzés: SIKERES (PASS). Minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
MTB KIMUTATVA (MTB DETECTED); INH-rezisztencia KIMUTATVA (INH Resistance DETECTED) Alacsony FLQ-rezisztencia KIMUTATVA (Low FLQ Resistance DETECTED) AMK-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-rezisztencia KIMUTATVA (KAN Resistance DETECTED) CAP-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>Az MTB cél jelen van a mintában:</p> <ul style="list-style-type: none"> Az AMK-, CAP- és ETH-rezisztenciához vezető mutációk nem kerültek kimutatásra. Az INH-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az alábbi gének közül egy vagy több esetben kimutatásra kerültek: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-aphC</i> intergénikus régió és <i>inhA</i> promóter Az alacsony FLQ-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az alábbi gén esetén kimutatásra kerültek: <i>gyrA</i> A KAN-rezisztenciához hozzájáruló mutációk az <i>eis</i> promóter régióban kimutatásra kerültek SPC: NA (nem alkalmazható). SPC jel nem szükséges, mert az MTB erősítés versenyezhet ezzel a kontrollal. Próbaellenőrzés: SIKERES (PASS). Minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
MTB NINCS KIMUTATVA (MTB NOT DETECTED)	<p>Az MTB cél nem kimutatható a mintában:</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: SIKERES (PASS). Az SPC megfelelt az elfogadási kritériumoknak. Próbaellenőrzés: SIKERES (PASS). Minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
ÉRVÉNYTELEN (INVALID)	<p>A teszt cél MTB-k jelenléte vagy hiánya nem határozható meg. Az SPC nem felel meg az elfogadási kritériumoknak, a mintát nem dolgozták fel megfelelően, vagy a PCR gátolva volt. Ismétlje meg a tesztet. Lásd a dokumentum Rész 16.2. Újratesztelési eljárás részét.</p> <ul style="list-style-type: none"> MTB: ÉRVÉNYTELEN (INVALID). Az MTB DNS jelenléte vagy hiánya nem határozható meg. SPC: SIKERTELEN (FAIL). Az MTB cél eredménye negatív, és az SPC ciklusküszöb (CT) az érvényes tartományon kívül van. Próbaellenőrzés: SIKERES (PASS). Minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.

Eredmény	Értelmezés
HIBA (ERROR)	<p>A teszt cél MTB-k jelenléte vagy hiánya nem határozható meg. Ismétlje meg a tesztet. Lásd a dokumentum Rész 16.2. Újratesztelési eljárás részét.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: NINCS EREDMÉNY (NO RESULT) • SPC: NINCS EREDMÉNY (NO RESULT) • Próbaellenőrzés: SIKERTELEN (FAIL). Az összes vagy az egyik próbaellenőrzés eredménye sikertelen.
	<p>Megjegyzés Ha a próbaellenőrzése sikeres volt, a hibát rendszkomponens-hiba, kezelői hiba vagy kazetta integritásának problémája okozhatja.</p>
NINCS EREDMÉNY (NO RESULT)	<p>A teszt cél MTB-k jelenléte vagy hiánya nem határozható meg. Ismétlje meg a tesztet. Lásd a dokumentum Rész 16.2. Újratesztelési eljárás részét. A NINCS EREDMÉNY (NO RESULT) azt jelzi, hogy nem volt elégséges a begyűjtött adat. Például a kezelő leállított egy folyamatban lévő tesztet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: NINCS EREDMÉNY (NO RESULT) • SPC: NINCS EREDMÉNY (NO RESULT) • Próbaellenőrzés: NA (nem alkalmazható)

Megjegyzés A következő ábrák reprezentatív eredményeket mutatnak be, beleértve az Xpert MTB/XDR teszt során várható olvadási csúcsot tartalmazó fület is a GeneXpert Dx részletes felhasználói nézetében. Az eredmények nem minden lehetséges kombinációját mutattuk be.

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name MTB-XDR Version 3						
Test Result	MTB DETECTED; INH Resistance NOT DETECTED; FLQ Resistance NOT DETECTED; AMK Resistance NOT DETECTED; KAN Resistance NOT DETECTED; CAP Resistance NOT DETECTED; ETH Resistance NOT DETECTED					
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt	76.3	292.5				
katG-melt	73.8	107.0				
fabG1-melt	71.5	242.0				
ahpC-melt	68.7	41.3				
gyrA1-melt	76.2	73.9				
gyrA2-melt	70.4	75.8				
gyrA3-melt	71.0	129.8				
gyrB2-melt	69.5	77.8				
rrs-melt	75.0	188.7				
eis-melt	68.5	145.3				
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

. ábra8. MTB KIMUTATVA; INH-, FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- és ETH-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (MTB DETECTED; INH, FLQ, AMK, KAN, CAP, and ETH Resistance NOT DETECTED)

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name	MTB-XDR	Version	3			
Test Result	MTB DETECTED; INH Resistance DETECTED; FLQ Resistance DETECTED; AMK Resistance DETECTED; KAN Resistance DETECTED; CAP Resistance DETECTED; ETH Resistance DETECTED					

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt						
ahpC-melt						
gyrA1-melt	76.1	90.0				
gyrA2-melt	69.6	39.7				
gyrA3-melt						
gyrB2-melt						
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt	70.9	259.6				
katG-mut melt	68.4	214.0				
fabG1-mut melt	75.9	181.1				
ahpC-mut melt	66.2	68.2				
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt	76.0	125.0				
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt	66.0	103.2				
rrs-mut melt	71.0	125.7				
eis-mutA melt	71.4	163.9				
eis-mutB melt						

. ábra9. MTB KIMUTATVA; INH-, FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- és ETH-rezisztencia KIMUTATVA
(MTB DETECTED; INH, FLQ, AMK, KAN, CAP, and ETH Resistance DETECTED)

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

. ábra10. MTB KIMUTATVA; INH-rezisztencia KIMUTATVA (MTB DETECTED; INH Resistance DETECTED)

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

. ábra11. MTB KIMUTATVA; INH- és KAN-rezisztencia KIMUTATVA; AMK és CAP MEGHATÁROZATLAN (MTB DETECTED; INH and KAN Resistance DETECTED; AMK and CAP INDETERMINATE)

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

. ábra12. MTB KIMUTATVA; INH- és alacsony FLQ-rezisztencia
 KIMUTATVA (MTB DETECTED; INH and Low FLQ Resistance DETECTED)

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

. ábra13. MTB KIMUTATVA; INH-, FLQ-, AMK- és KAN-rezisztencia KIMUTATVA
(MTB DETECTED; INH, FLQ, AMK, and KAN Resistance DETECTED)

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name	MTB-XDR	Version	3			
Test Result	MTB NOT DETECTED					
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt						
ahpC-melt						
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt						
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

. ábra14. MTB NINCS KIMUTATVA (MTB NOT DETECTED)

Test Result		
Analyte Result	Detail	Melt Peaks
Assay Name	MTB-XDR	Version 3
Test Result	INVALID	

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

. ábra15. ÉRVÉNYTELEN (INVALID)

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

. ábra16. HIBA (ERROR)

16 Újratesztelések

16.1 A teszt megismétlését szükségessé tevő okok

Ha az alábbi teszteredmények bármelyike jelentkezik, ismétlje meg a tesztet a Rész 16.2. Újratesztelési eljárás utasításai szerint.

- Az **ÉRVÉNYTELEN (INVALID)** eredmény azt jelzi, hogy az SPC sikertelen volt. A minta nem megfelelően lett feldolgozva, vagy a PCR gátolva volt, vagy a minta nem megfelelően lett levéve.
- A **HIBA (ERROR)** eredmény adódhat egyebek között abból, hogy a próbaellenőrző kontroll sikertelen volt, vagy hogy túllépték a maximális nyomáskorlátot.
- A **NINCS EREDMÉNY (NO RESULT)** azt jelzi, hogy nem volt elégséges a begyűjtött adat. Például a kezelő megállított egy olyan tesztet, amely folyamatban volt, vagy áramszünet jelentkezett.
- A **MEGHATÁROZATLAN (INDETERMINATE)** eredmény azt jelzi, hogy az adott gyógyszerrel szembeni rezisztencia nem állapítható meg biztosan a tesztalgoritmus alapján (lásd a további magyarázatokat). Egy másik mintával történő ismételt tesztelés előfordulhat, hogy más eredményhez vezet.

16.2 Újratesztelési eljárás

Újrateszteléshez használjon új kazettát (ne használja újra a kazettát). Ha van maradék köpet ($\geq 1,0$ ml legyen) vagy rekonstituált üledék ($\geq 0,5$ ml legyen), mindig használjon új SR-t a köpet fertőtlenítésére és cseppfolyósítására a teszt elvégzése előtt. Kövesse ugyanazokat a mintafeldolgozási utasításokat a Rész 12.1. Eljárás a feldolgozatlan köpetre vagy a Rész 12.2. Eljárás dekontaminált, koncentrált köpetüledékhez alapján.

Ha elegendő maradék SR-rel kezelt minta áll rendelkezésre, amelyet az SR mintához való kezdeti hozzáadását követően legfeljebb 2,5 órán keresztül 35 °C-on tároltak, vagy legfeljebb 4 órán keresztül 2–8 °C-on tároltak, a maradék SR-rel kezelt mintát új kazettával fel lehet dolgozni. Újrateszteléskor mindig használjon új kazettát, és kezdje meg a tesztet a feldolgozott minta kazettába töltése után 30 percen belül. Lásd Rész 12.3. A kazetta előkészítése.

17 Korlátozások

- Az Xpert MTB/XDR teszt teljesítménye kizárólag a jelen tájékoztatóban ismertetett eljárásokra került validálásra. Az XDR teszteljárás módosításait a klinikai rendelkezésre álló egyéb laboratóriumi és klinikai adatokkal együtt kell értékelni.
- Az Xpert MTB/XDR teszt teljesítménye függ a kezelő jártasságától és a vizsgálati eljárások betartásától. A teszteljárás hibák hamis pozitív vagy hamis negatív eredményeket okozhatnak. Minden eszközekezelőnek megfelelő képzésben kell részesülnie az eszközt és a tesztet illetően.
- Egy képzett egészségügyi szakembernek kell a teszteredményeket a páciens kórtörténetével, klinikai jeleivel és tüneteivel, valamint más diagnosztikai tesztek eredményeivel összefüggésben értelmeznie.
- Mivel az MTB-komplex DNS kimutatása a mintában jelen lévő organizmusok számától függ, a megbízható eredmények a minta megfelelő begyűjtésétől, kezelésétől és tárolásától függenek. Hibás teszteredmények származhatnak a nem megfelelő mintagyűjtésből, az ajánlott mintagyűjtési eljárás be nem tartásából, kezelésből vagy tárolásból, technikai hibából, a minták összekeveréséből vagy a kiindulási anyag elégtelen koncentrációjából. A jelen tájékoztatóban szereplő utasítások pontos betartása szükséges a hibás eredmények elkerüléséhez.
- A teszteredményeket szintén befolyásolhatja a korábbi vagy egyidejűleg alkalmazott antibiotikumos kezelés. Ezért a terápiás siker vagy kudarc nem értékelhető ezzel a teszttel, mivel a DNS megmaradhat a tuberkulózis terápia után.
- A pozitív teszteredmény nem feltétlen jelenti életképes organizmusok jelenlétét. Feltételezhető azonban az MTB-komplex DNS jelenléte, beleértve az INH, FLQ, AMK, KAN, CAP és ETH rezisztenciával kapcsolatos mutációkat.
- A mutációk vagy polimorfizmusok a primer vagy a próba kötőrégiókban befolyásolhatják az új vagy ismeretlen XDR-MTB törzsek kimutatását, ami hatóanyag-érzékeny eredményt adhat.
- Az Xpert MTB/XDR teszt nem erősíti meg a INH, FLQ, AMK, KAN, CAP és ETH érzékenységet, mivel létezhetnek az eszköz által észleltől eltérő rezisztenciamechanizmusok, amelyek a kezelésre adott klinikai válasz hiányával járhatnak.
- Vér, agy-gerincvelői folyadék (CSF), gyomor-aspirátum, széklet, szövetek és vizelet vizsgálatát nem értékelték az Xpert MTB/XDR tesztben való felhasználás szempontjából.
- Bár az indukált köpetminták nem szerepeltek az Xpert MTB/XDR teszt klinikai teljesítményének értékelésében, az indukált köpet gyűjtéséhez gyakran használt izotóniás vagy hipertóniás oldatokat, a hörgőtágítókat és az inhalációs hörgőtágítókat tesztelték, és ezek nem zavarják a tesztet. A sóoldat bevitele azt eredményezheti, hogy a kinyert mikroorganizmusok száma nem elegendő, és ez befolyásolhatja az *M. tuberculosis* kimutatását.

- Az Xpert MTB/XDR teszt teljesítményének értékelésénél használt koncentrált köpetüledékeket a Kent és Kubica¹¹ által leírt NALC-NaOH módszerrel preparálták. Más üledék-preparálási módszerek alkalmazása megváltoztathatja a teszt teljesítményét.
- A negatív teszt nem zárja ki az MTB-komplex DNS izolálásának lehetőségét a köpetmintából. Az Xpert MTB/XDR teszt használható mikobaktérium-tenyésztéssel együtt a hamis negatív eredmények kockázatának kiküszöbölésére, valamint az organizmusok kinyerésére további jellemzés és érzékenységi vizsgálat céljából.
- Azok a minták, amelyek **MTB nyomokban KIMUTATVA (MTB Trace DETECTED)** eredményt adtak az Xpert MTB/RIF Ultra teszttel, várhatóan az MTB/XDR-teszt kimutatási határa alatt vannak, és nem javasoltak az Xpert MTB/XDR teszttel való tesztelésre.
- Az Xpert MTB/XDR teszt felépítése alapján nem tesz különbséget az MTB-komplex fajtái között (azaz *MTB*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedi*, *M. mungi* és *M. orygis*). Ezenkívül tenyésztést kell elvégezni annak meghatározására is, hogy az MTB-komplexen kívül jelen van-e NTM törzs is.
- Az irodalomban gyermekgyógyászati betegeknél alacsonyabb érzékenységről számoltak be, mivel ennél a betegcsoportnál az MTB-fertőzés diffúz jellegű a tüdőben, és a megfelelő minták beszerzése nehézségekbe ütközik.^{16,17}
- Az MTB és *M. marinum* egyes fertőzései **MEGHATÁROZATLAN (INDETERMINATE)** eredményt adhatnak az FLQ-ra >10⁴ CFU/ml *M. marinum* mellett ≤408 CFU/ml MTB jelenlétében.
- Ritka esetekben az *rrs* primerek és próbák keresztreakcióba léphetnek a környezeti mikrobákkal vagy a köpet mikroflórájával, ami **MEGHATÁROZATLAN (INDETERMINATE)** eredményhez vezethet az AMK, KAN és CAP esetében.
- Az Xpert MTB/XDR teszt csak az *inhA* promóter régió mutációihoz kapcsolódó ETH rezisztenciát mutatja ki. A mutációk hiánya az *inhA* promóter régióban nem zárja ki az ETH rezisztenciát. Az irodalom szerint az ETH rezisztenciát okozó mutációk jelen vannak az Xpert MTB/XDR teszt által nem célzott genomi régiókban.¹⁵
- Az *oxyR-ahpC* és *gyrB* gének mutációinak INH-, illetve FLQ-rezisztenciával való kapcsolatát még nem állapították meg végérvényesen; azonban publikált tanulmányok beszámoltak ezekről a mutációkról az INH és FLQ rezisztens törzsekben.^{18,19}
- Deléciók vagy ritka mutációk jelenléte bármely célgénben **MEGHATÁROZATLAN (INDETERMINATE)** eredményhez vezethet egy adott gyógyszer esetében.
- Az érzékeny és rezisztens törzsek egyes populációját tartalmazó minták esetében fennáll annak a valószínűsége, hogy az Xpert MTB/XDR teszt nem mutatja ki a mutációt, ha a rezisztens populáció a teszt számára nem detektálható szinten van jelen.
- Nagyon alacsony baktériumtartalmú mintákban vagy érzékeny és rezisztens törzsek keverékében előfordulhat, hogy az Xpert MTB/XDR teszt nem tesz megbízhatóan különbséget az alacsony és a magas FLQ-rezisztencia között.

18 Klinikai teljesítmény

Két klinikai vizsgálatot végeztek. Az Xpert MTB/XDR teszt klinikai teljesítményét az 1. klinikai vizsgálatban retrospektíven gyűjtött, fagyasztott, archivált, feldolgozatlan köpet és koncentrált köpetüledék mintákkal, a 2. klinikai vizsgálatban pedig prospektív köpetmintákkal és MGIT-tenyésztéssel becsülték meg.

18.1 Köpetminták

Vak klinikai vizsgálatot végeztek, hogy értékeljék az Xpert MTB/XDR teszt teljesítményét a mikrobiológiai és molekuláris referencia-módszerekhez, azaz a fenotípusos gyógyszerérzékenység (pDST) vizsgálathoz és szekvenáláshoz viszonyítva, az INH, ETH, FLQ és SLID (AMK, KAN és CAP) gyógyszer-rezisztencia kimutatásában. Ezenkívül az Xpert MTB/XDR teszt klinikai teljesítményét összehasonlították az Xpert MTB/RIF teszt vagy az Xpert MTB/RIF Ultra teszt segítségével a MTB kimutatása szempontjából. Két ismert magas MDR és XDR tbc prevalanciájú helyszín szolgáltatott fagyasztott, archivált, feldolgozatlan köpet vagy koncentrált köpetüledék mintákat, amelyekről ismert volt, hogy pozitív vagy negatív az MTB tenyésztés alapján.

Az Táblázat 5 mutatja az Xpert MTB/XDR teszt érzékenységét és specificitását a pDST-hez viszonyítva a gyógyszer-rezisztencia tekintetében. Az érzékenység >90% volt az INH, FLQ és AMK, >85% a KAN és a CAP és >64% az ETH esetében; a specificitás minden gyógyszer esetében >98% volt.

**Táblázat 5. Az Xpert MTB/XDR és pDST összevetése
gyógyszer-rezisztencia szempontjából (Retrospektív minták)**

Gyógyszerek	N	Valós pozitív	Fals negatív	Valós negatív	Fals pozitív	Érzékenység (%)	95%CI	Specifititás (%)	95%-os CI
INH	478	244	23	209	2	91,4	87,4–94,2	99,1	96,6–99,7
FLQ	417	148	11	254	4	93,1	88,0–96,1	98,5	96,1–99,4
AMK	405	79	7	317	2	91,9	84,1–96,0	99,4	97,7–99,8
KAN	343	58	8	276	1	87,9	77,9–93,7	99,6	98,0–99,9
CAP	167	21	4	142	0	84,0	65,3–93,6	100,0	97,4–100,0
ETH	230	75	41	112	2	64,7 ^a	55,6–72,8	98,3	93,8–99,5

^a Az ETH-rezisztencia jelentése csak az inhA promóter mutációk kimutatásán alapul, ami alacsonyabb érzékenységet eredményez.

Az Táblázat 6 mutatja az Xpert MTB/XDR teszt érzékenységét és specifitását a szekvenáláshoz viszonyítva a gyógyszer-rezisztencia tekintetében. Az érzékenység >93% volt az FLQ esetében, és több, mint 96% az INH, AMK, KAN, CAP és ETH esetében; a specifititás 100,0% volt a táblázatban felsorolt összes gyógyszer esetében, kivéve az INH-t, amelyre 98,7%.

**Táblázat 6. Az Xpert MTB/XDR és szekvenálás összevetése
gyógyszer-rezisztencia szempontjából (Retrospektív minták)**

Gyógyszerek	N	Valós pozitív	Fals negatív	Valós negatív	Fals pozitív	Érzékenység (%)	95%CI	Specifititás (%)	95%-os CI
INH	471	241	3	224	3	98,8	96,5–99,6	98,7	96,2–99,5
FLQ	469	152	11	306	0	93,3	88,3–96,2	100,0	98,8–100,0
AMK	463	81	3	379	0	96,4	90,0–98,8	100,0	99,0–100,0
KAN	463	88	3	372	0	96,7	90,8–98,9	100,0	99,0–100,0
CAP	463	78	3	382	0	96,3	89,7–98,7	100,0	99,0–100,0
ETH	473	104	3	366	0	97,2	92,1–99,0	100,0	99,0–100,0

A Táblázat 7 mutatja a Xpert MTB/XDR teszt Xpert MTB/RIF tesztre vonatkoztatott pozitív százalékos egyezését (PPA) és negatív százalékos egyezését (NPA) MTB kimutatásra, ami 98,9% és 93,8%, ebben a sorrendben.

Táblázat 7. Az Xpert MTB/XDR és az Xpert MTB/RIF teszt összevetése MTB kimutatás tekintetében

		Xpert MTB/RIF teszt		
		MTB kimutatva (MTB Detected)	MTB nincs kimutatva (MTB Not Detected)	Összesen
Xpert MTB/XDR	MTB kimutatva (MTB Detected)	273	2 ^a	275
	MTB nincs kimutatva (MTB Not Detected)	3 ^b	30	33
	Összesen	276	32	308
PPA		98,9% (95%CI: 96,9–99,6)		

	Xpert MTB/RIF teszt		
	MTB kimutatva (MTB Detected)	MTB nincs kimutatva (MTB Not Detected)	Összesen
NPA		93,8% (95%CI: 79,9–98,3)	

- a Az alanyok hosszan tartó tbc-kezelés alatt álltak a mintavétel idején.
b A mintákat az Xpert MTB/XDR teszt kimutatási határa alatt mutatták ki.

A Táblázat 8 mutatja az Xpert MTB/XDR teszt Xpert MTB/RIF Ultra tesztre vonatkoztatott PPA-ját és NPA-ját MTB kimutatásra, ami 99,5% és 100%, ebben a sorrendben.

Táblázat 8. Az Xpert MTB/XDR és a Xpert MTB/RIF Ultra összevetése MTB kimutatás tekintetében

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

- a Az Xpert MTB/RIF Ultra eredménye **MTB nyomokban kimutatva (MTB Trace Detected)** volt.

A vizsgálattal összefüggésben elvégzett 531 Xpert MTB/XDR tesztfutásból 15 nem meghatározott (**HIBA (ERROR), ÉRVÉNYTELEN (INVALID)** vagy **NINCS EREDMÉNY (NO RESULT)**) eredményt adott az első próbálkozásra. A 15 minta ismételt tesztelésekor egy eredmény nem meghatározott maradt. A kezdeti teszt nem meghatározott aránya 2,8% (15/531), a végső teszt nem meghatározott aránya 0,2% (1/531) volt.

Multicentrikus klinikai vizsgálatot (2. klinikai vizsgálat) végeztek, hogy értékeljék az Xpert MTB/XDR teszt pDST-hez és a szekvenáláshoz viszonyított teljesítményét az INH-, ETH-, FLQ- és SLID- (AMK-, KAN- és CAP-) rezisztencia kimutatására köpetmintákban. Négy, ismert magas MDR tbc prevalenciájú helyszínről prospektívan vett köpetmintákat vontak be a vizsgálatba. Feldolgozatlan köpetmintákat és MGIT tenyészetből származó izolátummintákat, amelyekről ismert volt, hogy MTB tenyésztéssel pozitívnak bizonyultak, elemeztek gyógyszer-rezisztencia szempontjából.

A Táblázat 9 mutatja a Xpert MTB/XDR teszt érzékenységét és specifikitását a pDST-hez viszonyítva minden gyógyszer-rezisztencia tekintetében köpetmintákban. Az érzékenység >90% volt INH, FLQ és KAN, >85% AMK, >70% CAP, és >50% ETH esetében. A specifikitás ≥ 92% volt minden gyógyszerre.

Táblázat 9. Az Xpert MTB/XDR és pDTS összevetése gyógyszer-rezisztencia tekintetében (prospektív minták)

Gyógyszerek	N	Valós pozitív	Fals negatív	Valós negatív	Fals pozitív	Érzékenység (%)	95%-os CI	Specifikitás (%)	95%-os CI
INH	587	452	24	106	5	95,0	92,6–96,6	95,5	89,9–98,1
FLQ	583	203	13	347	20	94,0	90,0–96,4	94,6 ^a	91,7–96,4
AMK	571	54	9	500	8	85,7	75,0–92,3	98,4	96,9–99,2
KAN	573	155	14	372	32	91,7	86,6–95,0	92,1 ^b	89,0–94,3

Gyógyszerek	N	Valós pozitív	Fals negatív	Valós negatív	Fals pozitív	Érzékenység (%)	95%-os CI	Specifititás (%)	95%-os CI
CAP	573	50	17	503	3	74,6	63,1–83,5	99,4	98,3–99,8
ETH	588	169	148	258	13	53,3 ^c	47,8–58,7	95,2	92,0–97,2

- ^a Számos, a gyrA génben A90V/S91P/D94A mutációt tartalmazó mintát a pDST érzékenynek, míg a teszt rezisztensnek mutatott ki, ami alacsonyabb specifitást eredményezett.
- ^b Számos eis promóter mutációt és rrs vad típusú gént tartalmazó mintát mutatott érzékenynek a pDST és rezisztensnek a teszt, ami alacsonyabb specifitást eredményezett.
- ^c Az ETH-rezisztencia jelentése csak az inhA promóter mutációk kimutatásán alapul, ami alacsonyabb érzékenységet eredményez.

A Táblázat 10 mutatja a Xpert MTB/XDR teszt érzékenységét és specifitását a szekvenáláshoz viszonyítva minden gyógyszer-rezisztencia tekintetében köpetmintákban. Az érzékenység >90% volt INH, FLQ, és KAN (felkeresve 89,5%-ról), >70% AMK, >65% CAP és >95% ETH esetében. A specifitás \geq 98% volt minden gyógyszer esetében.

Táblázat 10. Az Xpert MTB/XDR és a szekvenálás összevetése gyógyszer-rezisztencia tekintetében (prospektív minták)

Gyógyszerek	N	Valós pozitív	Fals negatív	Valós negatív	Fals pozitív	Érzékenység (%)	95%-os CI	Specifititás (%)	95%-os CI
INH	515	411	17	85	2	96,0	93,7–97,5	97,7	92–99,4
FLQ	513	201	6	303	3	97,1	93,8–98,7	99,0	97,2–99,7
AMK	501	50	18	430	3	73,5	62–82,5	99,3	98–99,8
KAN	503	170	20	308	5	89,5	84,3–93,1	98,4	96,3–99,3
CAP	504	45	23	435	1	66,2	54,3–76,3	99,8	98,7–100
ETH	517	160	6	347	4	96,4	92,3–98,3	98,9	97,1–99,6

18.2 MGIT minták

A multicentrikus klinikai vizsgálatot (2. klinikai vizsgálat) azért is végezték, hogy értékeljék az Xpert MTB/XDR teszt pDST-hez és a szekvenáláshoz viszonyított teljesítményét az INH-, ETH-, FLQ- és SLID- (AMK-, KAN- és CAP-) rezisztencia kimutatását illetően MTB-pozitív mintákban. Négy, ismert magas MDR tbc prevalenciájú helyszínről prospektívan vett köpetmintákat vontak be a vizsgálatba. Az egyes alanyoktól származó valamennyi feldolgozatlan köpetmintát és MGIT tenyészet-izolátumot Xpert MTB/XDR teszttel tesztelték. Az Xpert MTB/XDR teszttel történő közvetlen tesztelést követően a dekontaminált és koncentrált köpetmintákat MGIT táptalajba oltották, és pozitív MTB-növekedés érdekében inkubálták. A pozitív MGIT tenyészet izolátumokat Xpert MTB/XDR teszttel tesztelték. Az MGIT tenyészet izolátumait 2–8 °C-on tárolták a teszt előtt, és a minták többségét (96,9%) az MGIT tenyészet pozitív eredményét követő 2 hónapon belül tesztelték.

Az Táblázat 11 mutatja az Xpert MTB/XDR teszt érzékenységét és specifitását a pDST-hez viszonyítva minden gyógyszer-rezisztencia tekintetében. Az érzékenység >90% volt INH, FLQ, és KAN esetén, >85% AMK, >75% CAP és 55% ETH esetén. A specifitás \geq 92% volt minden gyógyszerre.

Táblázat 11. Az Xpert MTB/XDR és pDST összevetése gyógyszer-rezisztencia szempontjából (MGIT-pozitív tenyészet)

Gyógyszerek	N	Valós pozitív	Fals negatív	Valós negatív	Fals pozitív	Érzékenység (%)	95%-os CI	Specifititás (%)	95%-os CI
INH	596	459	23	109	5	95,2	92,9–96,8	95,6	90,1–98,1
FLQ	594	208	12	356	18	94,5	90,7–96,9	95,2	92,5–96,9
AMK	593	57	8	520	8	87,7	77,5–93,6	98,5	97,0–99,2
KAN	594	163	11	388	32	93,7	89,0–96,4	92,4 ^a	89,4–94,6

Gyógyszerek	N	Valós pozitív	Fals negatív	Valós negatív	Fals pozitív	Érzékenység (%)	95%-os CI	Specifititás (%)	95%-os CI
CAP	595	52	17	524	2	75,4	64,0–84,0	99,6	98,6–99,9
ETH	597	177	145	258	17	55,0	49,5–60,3	93,8	90,3–96,1

^a Számos eis promóter mutációt és rrs vad típusú gént tartalmazó mintát mutatott érzékenynek a pDST és rezisztensnek a teszt, ami alacsonyabb specifitást eredményezett.

A Táblázat 12 mutatja az Xpert MTB/XDR teszt érzékenységét és specifitását a szekvenáláshoz viszonyítva a gyógyszer-rezisztencia tekintetében. Az érzékenység >96% volt INH, FLQ, ETH esetén, >85% KAN, >70% AMK és >62% CAP esetén. A specifitás $\geq 97\%$ volt minden gyógyszer esetén.

Táblázat 12. Az Xpert MTB/XDR és szekvenálás összevetése gyógyszer-rezisztencia szempontjából (MGIT-pozitív tenyészet)

Gyógyszerek	N	Valós pozitív	Fals negatív	Valós negatív	Fals pozitív	Érzékenység (%)	95%-os CI	Specifititás (%)	95%-os CI
INH	522	418	15	88	1	96,5	94,4–97,9	98,9	93,9–99,8
FLQ	521	205	5	309	2	97,6	94,5–99,0	99,4	97,7–99,8
AMK	520	52	20	446	2	72,2	61,0–81,2	99,6	98,4–99,9
KAN	520	177	20	319	4	89,8	84,8–93,3	98,8	96,9–99,5
CAP	522	45	27	450	0	62,5	51,0–72,8	100,0	99,2–100,0
ETH	523	167	4	344	8	97,7	94,1–99,1	97,7	95,6–98,8

Ebben a vizsgálatban az Xpert MTB/XDR teszttel futtatott 1211 mérésből (606 köpetmintán, 605 MGIT mintán) 35 nem meghatározott érték eredményt adott a kezdeti teszten. A 35 mintából az újratesztelést követően 2 maradt nem meghatározott. A kezdeti teszten a nem meghatározott arány 2,9% (35/1211), a végső teszten pedig 0,2% (2/1211) volt.

19 Analitikai teljesítmény

19.1 Analitikai érzékenység (kimutatási határ)

Az Xpert MTB/XDR teszt analitikai kimutatási határának (LoD) meghatározására vizsgálatokat végeztek két reagenstétellel három vizsgálati napon. Az MTB-pozitív eredmény az *inhA* target egyetlen példányának kimutatásán alapul. A probit-analízissel meghatározott, törzsenként és tételenként megfigyelt magasabb LoD-t választották ki igazolásra. A becsült LoD igazolását egy reagenskészleten végezték legalább három tesztelési napon. Az LoD meghatározása *egy reprezentatív MTBC-tag, a Mycobacterium bovis BCG (Bacille Calmette-Guerin)* felhasználásával történt egy MTB-negatív, feldolgozatlan köpetbe és egy MTB-negatív, koncentrált köpetüledékbe oltva.

A kimutatási határ (LoD) az a mintánkénti legalacsonyabb koncentráció (CFU/ml), amely $\geq 95\%$ -os konfidencia szinttel reprodukálhatóan megkülönböztethető a negatív mintáktól. Húsz (20) replikátumot értékelték öt-nyolc koncentrációban két különböző reagenstétellel 3 nap alatt, és az LoD-t probit-analízissel határozták meg.

Minden mintatípus és tétel esetén a probitanalízissel meghatározott magasabb LoD értéket választották ki az igazoláshoz. A becsült LoD igazolását egy reagens tételen végezték el, legalább három vizsgálati napon keresztül, és a becsült érték 20 pozitív replikátumból legalább 19-en alapult. A CFU/ml-ben kifejezett LoD-pont becsléseket a Táblázat 13 mutatja.

Táblázat 13. Analitikai érzékenység (kimutatási határ)

Minta típusa	LoD-pont becslések, CFU/ml
Feldolgozatlan köpet	136
Üledék	86

19.2 Analitikai specificitás (exkluzivitás)

Az Xpert MTB/XDR teszt analitikai specificitását egy 57 organizmust (21 baktériumot, 1 gombát, 7 vírust és 28 nem tuberkulózos Mycobacteriumot [NTM]) tartalmazó panel tesztelésével értékelték, amelyek a gyakori légzőszervi kórokozókat vagy a légúti és/vagy orofaringeális flórában potenciálisan előforduló légúti kórokozókat reprezentálják. Minden baktérium- és élesztőgomba törzs három replikátumát tesztelték $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml koncentrációban. Minden vírust $\geq 1 \times 10^5$ (szövettenyészet fertőző dózis, Tissue Culture Infectious Dose) TCID₅₀/ml koncentrációban vizsgálták. A DNS vagy az RNS 2 baktérium- és 1 gombatörzs $\geq 10^6$ kópia/ml koncentrációjú mintájában került tesztelésre, mivel a teljes organizmusok nem voltak elérhetők, vagy nem voltak hozzáférhetők a biológiai biztonsági korlátozások miatt. Minden vírus három replikátumát tesztelték $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml koncentrációknál. Az analitikai specificitás 100% volt. A tesztelt organizmusok felsorolását a Táblázat 14, Táblázat 15 és Táblázat 16 mutatja. A vizsgált organizmusok egyike sem eredményezett keresztreaktivitást az MTB-detektáló próbával, és **MTB NINCS KIMUTATVA (MTB NOT DETECTED)** eredményt adott az összes organizmusra és az összes vizsgált replikátumra. Az alábbi táblázatok mutatják az analitikai specificitási vizsgálathoz tesztelt organizmusokat. Az *Aspergillus fumigatus*-t analitikailag tesztelték, és nem mutatott interferenciát vagy keresztreaktivitást. Más gombafajokkal való keresztreaktivitás *in silico* analízissel nem bizonyított..

Táblázat 14. Az Xpert MTB/XDR analitikai specificitása (Baktériumok/Gombák)

Organizmus
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Chlamydomypha pneumoniae</i> ^a
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria meningitidis</i> ^a
<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^a

^a Genomikus DNS

Táblázat 15. Az Xpert MTB/XDR analitikai specificitása (vírusok)

Organizmus
Koronavírus 229E
Humán metapneumovírus (hMPV) 16 A1-es típus
Parainfluenza vírus 1. típus
Parainfluenza vírus 2. típus
Parainfluenza vírus 3. típus
Respiratorikus szinciciális vírus
Rhinovírus 1A

Táblázat 16. Az Xpert MTB/XDR analitikai specificitása (NTM)

Organizmus
<i>Mycobacterium asiaticum</i>
<i>Mycobacterium avium</i> NJH
<i>Mycobacterium celatum</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>Fortuitum</i>
<i>Mycobacterium gastri</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i> (3 törzs. Lásd Táblázat 20.)
<i>Mycobacterium genavense</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>
<i>Mycobacterium malmoense</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>

19.3 Analitikai reaktivitás (inkluzivitás)

Az Xpert MTB/XDR teszt analitikai reaktivitását (inkluzivitását) egy filogenetikailag változatos panel segítségével értékelték, amely érzékeny és gyógyszer-rezisztens MTB törzsekből állt a teszt gyógyszer-érzékenységi eredményei pontosságának meghatározására. A huszonekét (22) MTB-komplex (MTBC) törzsből álló panel nyolc (8) vad típusú célgénekkel rendelkező gyógyszerre érzékeny törzset (Táblázat 17) és tizennégy (14) jól jellemzett gyógyszer-rezisztens törzset (Táblázat 18) tartalmazott. Az összes törzset három párhuzamos mérésben tesztelték az *inhA* promóter célgén kimutatási határ 3-szorosának megfelelő, vagy ahhoz közeli koncentrációban. A genomiális DNS-lizátumokra tesztelt kópiaszám egy kétszálú DNS-re (dsDNS) specifikus fluoreszcens festék-megkötődési vizsgálaton alapult.

A gyógyszerre érzékeny törzsek közül öt MTB törzset (AR2, GD139, AH1, HR36, H37Rv) és három MTB-komplex (*M. bovis*, *M. canettii* és *M. microti*) tesztelték. Az MTB törzseket úgy választották ki, hogy széles körben képviseljék a genetikai diverzitás tartományát, és az SNP-klasztercsoportok (SCG-k) alapján minden főbb filogenetikai vonalból egy-egy képviselőt tartalmazzanak²⁰.

A 14 gyógyszer-rezisztens MTB törzset jól jellemzett mintákból származó genomiális DNS-lizátumokkal tesztelték, amelyek 16 klinikailag szignifikáns kanonikus mutációt tartalmaztak: a teszt által célzott mind a nyolc régióból legalább egyet. Ezek a mutációk (a *gyrB* gén mutációjának kivételével) világszerte gyakran jelen vannak a multirezisztens vagy extenzíven gyógyszer-rezisztens MTB törzsekben.

A Táblázat 17 összefoglalja az eredményeket a gyógyszerre érzékeny törzsekre vonatkozóan, és számos helyes eredményt mutat a tesztben szereplő minden egyes analitra vonatkozóan. Minden paneltag **MTB KIMUTATVA (MTB DETECTED); REZISZTENCIA NINCS KIMUTATVA (RESISTANCE NOT DETECTED)** eredményt produkált. Az Xpert MTB/XDR teszt a kimutatási határ közelében a vad típusú eredményekkel (az *oxyR-ahpC* kivételével) az összes próba esetében helyesen azonosította a vizsgált törzsek összes replikátumát. Mivel az *oxyR-ahpC* célgén LoD-értéke magasabb, mint a többi célgéné a tesztben, néhány tesztelt replikátum nem adott Tm-eredményt.

A Táblázat 18ban látható eredmények azt mutatják, hogy a teszt szintén helyesen azonosította a várható rezisztens mutációkat mind a 14, izoniazidra rezisztens törzsből, az *inhA* promóter, a *katG* és az *oxyR-ahpC* intergenikus régió mutációival együtt; SLID-rezisztencia *rrs* és *eis* promóter régió mutációival; és FLQ-rezisztencia mutációkkal a *gyrA*-ban.

Táblázat 17. Gyógyszerre érzékeny törzsek analitikai reaktivitása (inkluzivitása)

Minta	Törzs származása	<i>inhA</i>	<i>katG</i>	<i>fabG1</i>	<i>oxyR-ahpC</i> ^a	<i>gyrA1</i>	<i>gyrA2</i>	<i>gyrA3</i>	<i>gyrB2</i>	<i>rrs</i>	<i>eis</i>
(<i>M. bovis</i> BCG)	Nem hozzárendelt	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERTELEN (FAIL)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
<i>M. bovis</i>	Nem hozzárendelt	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERTELEN (FAIL)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
MTB (AR2)	2	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
MTB (GD139)	3	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
MTB (AH1)	4	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
MTB (HR36)	5	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
MTB (HR37Rv)	4	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERTELEN (FAIL)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
<i>M. canettii</i>	Nem hozzárendelt	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERTELEN (FAIL)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
<i>M. microti</i>	Nem hozzárendelt	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)

^a Az *oxyR-ahpC* LoD értéke magasabb, mint az MTB-pozitivitás meghatározásához használt *inhA*-é. A „SIKERES (PASS)” azt jelzi, hogy az összes tesztelt replikátum generálta a várt vad típusú Tm-et; a „SIKERTELEN (FAIL)” azt jelzi, hogy egy vagy több replikátum nem generált Tm értéket.

Táblázat 18. Gyógyszerre érzékeny törzsek analitikai reaktivitása (inkluzivitása) (pozitív eredmények száma / összes vizsgált)

Törzsazonosító	Gén	Várt mutáció	MTB kimutatva (MTB Detected)	Mutáns próba Tm kimutatva (pozitívok száma/vizsgált)	Helyes REZISZTENCIA KIMUTATVA (RESISTANCE DETECTED) eredmények (pozitívok száma/vizsgált)
Klinikai	gyrA	GAC 94 TAC	3 / 3	gyrA1-MutB (3/3); gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	fabG1	G609A		fabG1 Mut (3/3)	INH [3/3]
Klinikai	gyrA	GGC 88 GCC, GCG 90 GTG, TCG 91 CCG	3 / 3	gyrA1-MutB (2/3), ^a gyrA1-MutC (2/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutB (1/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
Klinikai	gyrA	GAC 94 GGC	3 / 3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
14-14194	gyrA	GAC 94 GCC	3 / 3	gyrA1-MutA, gyrA2-MutA	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
15-14175	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
15-14191	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
16-05612	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
16-05613	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
14-13764	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpC-Mut (3/3)	INH [3/3]
14-13806	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpC-Mut (3/3)	INH [3/3]
Klinikai	gyrA	GCG 90 GTG, GAC 94 GGC	3 / 3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH [3/3]

Törzsazonosító	Gén	Várt mutáció	MTB kimutatva (MTB Detected)	Mutáns próba Tm kimutatva (pozitívok száma/vizsgált)	Helyes REZISZTENCIA KIMUTATVA (RESISTANCE DETECTED) eredmények (pozitívok száma/vizsgált)
	ahpC	G-6A		ahpC (2/3) ^b	INH [3/3]
Klinikai	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG Mut (3/3)	INH [3/3]
Klinikai	gyrB2	ACC 539 AAC	3 / 3	gyrB2 WT ^c	*Nincs rezisztencia kimutatva [0/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
	gyrA	GCG 90 GTG		gyrA1 MuB (3/3), gyrA2 MutA (3/3), gyrA3 MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	ahpC	g -6 a		ahpC Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
Klinikai	gyrA	TCG 91 CCG	3 / 3	gyrA1-MutB (3/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]

- ^a Ez a minta, amely a *gyrA* génben három különböző mutációt tartalmazott, nem generált mindig mindhárom *gyrA* próbára mutáns Tm-et. A rezisztencia helyes megállapításához azonban legalább egy próbának mutáns Tm-et kell generálnia. Az összes replikátum helyes eredményt adott, mivel a tesztelés során legalább egy *gyrA* próba mindig generált legalább egy mutáns Tm-et.
- ^b Ez a minta katG / ahpC dupla mutáns. A nem felismert ahpC mutáns Tm-t tartalmazó replikátumot INH-R-nek nevezték el a teszt által kimutatott katG mutáció jelenléte miatt.
- ^c Ezt a specifikus mutációt nem mutatja ki a teszt. Korlátozott klinikai bizonyíték áll azonban rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy ez a mutáció valóban hozzájárulhat-e az FLQ-rezisztenciához (alacsony konfidenciájú mutáció az FLQ-rezisztenciához).

19.4 Zavaró anyagok vizsgálata

Az Xpert MTB/XDR teszt teljesítményét 35 potenciálisan zavaró anyag jelenlétében értékelték, amelyek a köpetben jelen lehetnek. A potenciálisan zavaró anyagosztályok magukban foglalják az endogén anyagokat, amelyek jelen lehetnek a mintában, és az exogén anyagokat, amelyek a mintába kerülhetnek. Az indukált köpet gyűjtésénél általánosan használt izotóniás vagy hipertóniás oldatokat, hörgőtágítókat és inhalációs hörgőtágítókat tesztelték, és azok nem zavarják a tesztet. A sóoldat bevitele azt eredményezheti, hogy a kinyert mikroorganizmusok száma nem elegendő, és ez befolyásolhatja az M. tuberculosis kimutatását.

Az értékelt anyagokat a Táblázat 19 ismerteti, a hatóanyagokkal és a tesztelt koncentrációval együtt. Anyagonként n=8 negatív mintát teszteltek, hogy megállapítsák a mintafeldolgozási kontroll (SPC) hatását a teljesítményre. Anyagonként n=8 *Mycobacterium bovis*, *Bacille Calmette-Guerin (BCG)* beoltott pozitív mintát teszteltek az analitikai kimutatási határ 3-szorosával megegyező koncentrációban beoltva tbc-pozitivitásra minden anyag esetében. Ebben a vizsgálatban az összes anyagot MTB-negatív összevont humán köpetháttérben tesztelték. Az Xpert MTB/XDR teszttel minden pozitív és negatív replikátumot helyesen azonosították, kivéve a Zicam gélt (50 w/v%), amely a vizsgált replikátumok 11,1%-ában **MTB NINCS KIMUTATVA (MTB NOT DETECTED)** eredményt adott.

Táblázat 19. Az Xpert MTB/XDR teszttel potenciálisan interferáló anyagok

Anyag/osztály	Leírás / hatóanyag	Tesztelt koncentráció
Vér (emberi)	Vér 5% (v/v)	5% (v/v)
Emberi DNS/sejtek	HELA 229 sejt vonal	10 ⁶ sejt/ml
Fehérvérsejtek (emberi)	Fehérvérsejt/genny mátrix (30% sejt köpenyréteg; 30% plazma; 40% PBS) ^a	100% (v/v)

Anyag/osztály	Leírás / hatóanyag	Tesztelt koncentráció
Gombaellenes; antibiotikum	Nystatin 500KU (100%)	20% (v/v)
Csiraölő szájvíz	Klórhexidin-glükonát (0,12%) szájöblítő, USP	20% (v/v)
Mintafeldolgozó reagensek	Cetilpiridinium-klorid, 1%, 2%-os NaCl-ban	0,5% (v/v) 1% NaCl-ban
Mintafeldolgozó reagensek	Cetilpiridinium-klorid, 1%, 2%-os NALC-ban	0,5% (v/v) 1%-os NALC-ban
Mintafeldolgozó reagensek	Cetilpiridinium-klorid, 1%, 2%-os NALC-ban és 25 mM citrátban	0,5% (v/v) 1% NALC- ban és 12,5 mM citrátban
Gyomorsav	pH-érték 3–4, vízben, nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítve	100% (v/v)
Anesztetikumok (endotracheális intubáció)	Lidokain HCl 4%	4% (v/v)
Permetezőoldatok	NaCl 5% (w/v)	5% (w/v)
Mucin	Mucin 5% (w/v)	5% (w/v)
Antibakteriális szer, szisztémás	Levofloxacin 25 mg/ml	5 mg/ml
Nazális kortikoszteroid	Flutikazon 500 µg/spray	5 µg/ml
Belélegzett hörgőtágítók	Albuterol-szulfát (2 mg/5ml)	100 µg/ml
Orális érzéstelenítők	Orajel (20% benzokain)	5% (w/v)
Vírusellenes gyógyszerek	Aciclovir	50 µg/ml
Antibiotikum, orrkenőcs	Neosporin (400U Bacitracin, 3,5 mg Neomicin, 5000U Polimixin B)	5% (w/v)
Dohány	Nicogel (40%-os dohány kivonat)	0,5%
Tuberkulózis elleni gyógyszerek	Sztreptomycin 1 mg/ml	25 µg/ml
Tuberkulózis elleni gyógyszerek	Ethambutol 1 mg/ml	50 µg/ml
Tuberkulózis elleni gyógyszerek	Izoniazid 50 mg/5 ml	50 µg/ml
Orális köptetők	Guaifenesin (400 mg/tabletta)	5 mg/ml
Tuberkulózis elleni gyógyszerek	Pirazinamid (500 mg/tabletta)	100 µg/ml
Orrgél (homeopátiás)	Zicam gél	50% (w/v)
		20% (w/v)
Orrspray	Fenilefrin 1%	0,5% (v/v)
Tuberkulózis elleni gyógyszerek	Rifampicin (300 mg/tabletta)	25 µg/ml
Allergiacsillapító gyógyszer (homeopátiás)	100%-os tisztaságú teafa-olaj (<5% Cineole, >35% terpinen-4-ol)	0,5% (v/v)
Permetezőoldatok	Pentamidin-izetionát	300 ng/ml
Tuberkulózis elleni gyógyszerek	Amoxicillin	25 µg/ml
Hörgőtágító	Epinefrin	1 mg/ml
Tuberkulózis elleni gyógyszerek	Amikacin	70 µg/ml

Anyag/osztály	Leírás / hatóanyag	Tesztelt koncentráció
Tuberkulózis elleni gyógyszerek	Kapreomicin	50 µg/ml
Tuberkulózis elleni gyógyszerek	Kanamicin	50 µg/ml
Tuberkulózis elleni gyógyszerek	Etionamid	50 µg/ml
Flu Mist Qual nazális	Influenzavírus elleni védőoltás, élő — nazális	5%

19.5 Átvitt kontamináció vizsgálata

ME(m) Vizsgálatot végeztek annak bemutatására, hogy az egyszer használatos, önmagukban zárt Xpert MTB/XDR kazetták használatakor nem fordul elő kontamináció átvitele, keresztszennyeződés. A vizsgálat egy negatív minta feldolgozását jelentette közvetlenül a *Mycobacterium bovis-Bacille Calmette-Guerin* (BCG) nagy, $1 \times 10^{+6}$ CFU/ml-es koncentrációjának humán köpetben történő feldolgozását követően, ugyanabban a GeneXpert modulban. Ezt a tesztet 20-szor megismételték két GeneXpert modulban, így összesen 41 futtatást hajtottak végre, ami modulonként 20 pozitív és 21 negatív eredményt adott.

A teszt mind a 20 pozitív mintát helyesen jelentette **MTB KIMUTATVA (MTB DETECTED); INH-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (INH Resistance NOT DETECTED); FLQ-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (FLQ Resistance NOT DETECTED); AMK-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (AMK Resistance NOT DETECTED); KAN-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (KAN Resistance NOT DETECTED); CAP-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (CAP Resistance NOT DETECTED); ETH-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (ETH Resistance NOT DETECTED)** szöveggel. A teszt mind a 21 negatív mintát helyesen jelentette **MTB NINCS KIMUTATVA (MTB NOT DETECTED)** szöveggel. A vizsgálat körülményei között nem volt bizonyíték semmilyen átvitt szennyeződésre a nagyon nagy, $1,0 \times 10^{+6}$ CFU/ml koncentrációjú pozitív BCG-mintából a tesztelés során.

19.6 A kompetitív interferencia vizsgálata

A teszt kompetitív interferenciáját, amit a nem tuberkulózisos mikobaktériumok (NTM) magas koncentrációjának jelenléte okozott az MTB alacsony szintjének kimutatása során az Xpert MTB/XDR tesztben, az MTBC reprezentatív tagjának tesztelésével értékelték. BCG $\sim 3 \times \text{LoD}$ (411 CFU/ml) különböző NTM törzsek jelenlétében $1 \times 10E+06$ CFU/ml koncentrációban, negatív kontroll puffer háttérrel. Az MTB-pozitivitás az *inhA* promóter érvényes olvadási csúcs magasságának és olvadási csúcs hőmérsékletének kimutatásán alapul. A rezisztencia kimutatása az egyes analitok (*inhA*, *katG*, *gyrA1*, *gyrA2*, *gyrA3*, *gyrB2* és *eis*) érvényes olvadási csúcs magasságán és olvadási csúcs hőmérsékletén alapul. Az *oxyR-ahpC* és *fabG1* analitok az alacsonyabb érzékenység miatt, az *rrs* pedig a mikroflórával való ismert interferencia miatt kerültek kizárára. Az összes BCG-t tartalmazó mintának az alábbi eredményt kellene adnia: **MTB KIMUTATVA (MTB DETECTED); INH-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (INH Resistance NOT DETECTED); FLQ-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (FLQ Resistance NOT DETECTED); AMK-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (AMK Resistance NOT DETECTED); KAN-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (KAN Resistance NOT DETECTED); CAP-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (CAP Resistance NOT DETECTED); ETH-rezisztencia NINCS KIMUTATVA (ETH Resistance NOT DETECTED)**.

Mindegyik NTM/BCG kompetitív keveréket tartalmazó mintából 4 replikátumot teszteltek egy pozitív kontroll mellett, ami csak $\sim 3 \times \text{LoD}$ mennyiségű BCG-t tartalmazott. A vizsgált NTM törzsek egyike sem zavarta a 411 CFU/ml koncentrációjú BCG kimutatását, és a teszt a fent említett helyes eredményt mutatta. Ennek a vizsgálatnak a körülményei között azonban kompetitív gátló hatást figyeltek meg a két vizsgált *M. marinum* (ATCC 0927) törzs közül az egyik jelenlétében. A *gyrA2* próbákkal való interferenciát csak $>10^4$ CFU/ml provokációs koncentrációnál figyelték meg, ami MEGHATÁROZATLAN (INDETERMINATE) FLQ rezisztenciát eredményezett ezeken a magas provokációs koncentrációkon. További információkért lásd: Rész 17. Korlátozások.

Táblázat 20. Az NTM kompetitív interferenciája az MTB kimutatásával és a gyógyszerérékenység kimutatásával

Tesztkörülmények / NTM törzsazonosító	NTM CFU/ml	MTB kimutatva (MTB Detected)	INH	FLQ	AMK	KAN	CAP	ETH

Tesztkörülmények / NTM törzsazonosító	NTM CFU/ml	MTB kimutatva (MTB Detected)	INH	FLQ	AMK	KAN	CAP	ETH
<i>MTB + M. avium</i> / (NJH)	10E+06	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
<i>MTB + M.gastir</i> / (ATCC 15754)	10E+06	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
<i>MTB + M.gordonae</i> / (NJH)	10E+06	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
<i>MTB + M.gordonae</i> / (ATCC 14470)	10E+06	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
<i>MTB + M.gordonae</i> / (ATCC 35760)	10E+06	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
<i>MTB + M.marinum</i> / (NJH)	10E+06	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
<i>MTB + M.marinum</i> / (ATCC 0927)	10E+06	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERTELEN (FAIL)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
	10E+05	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERTELEN (FAIL)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
	10E+04	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
	10E+03	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
<i>MTB + M.xenopi</i> / (ATCC 700084)	10E+06	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
<i>MTB + M.avian</i> / (ATCC 15769)	10E+06	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
<i>MTB + M.intracellulare</i> / (ATCC 35771)	10E+06	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
<i>MTB + M.abscessus</i> / (ATCC 19977)	10E+06	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)
<i>MTB + M.kansasii</i> / (ATCC 12478)	10E+06	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)	SIKERES (PASS)

A „SIKERES (PASS)” eredmény azt jelzi, hogy az összes vizsgált replikátum a várt „REZISZTENCIA NINCS KIMUTATVA (RESISTANCE NOT DETECTED)” eredményt adta a releváns gyógyszerekre vonatkozóan;

A „SIKERTELEN (FAIL)” eredmény azt jelzi, hogy az adott gyógyszerre vonatkozóan egy vagy több replikátum „REZISZTENCIA MEGHATÁROZATLAN (RESISTANCE INDETERMINATE)” eredményt adott.

19.7 Friss és fagyasztott köpet egyenértékűsége

A friss és a fagyasztott köpet egyenértékűségét az Xpert MTB/XDR teszt szempontjából a *M.bovis* – Bacillus Calmette-Guerin (BCG) sejtek tesztelésével végezték összevont MTB-negatív, feldolgozatlan köpet háttérben, két koncentrációban, mégpedig $3 \times \text{LOD}$ (400 CFU/ml) és $1000 \times \text{LOD}$ ($1,3 \times 10^5$ CFU/ml). A replikátummintákat mindkét koncentrációnál lefagyasztották és -80°C -on tárolták, és legalább 8 mintát kiolvastottak és teszteltek 1 hét, 2 hét, 1 hónap, 3 hónap, 6 hónap és 9 hónapos tárolás után. Az eredményeket a fagyasztás előtti nulla időpontban vizsgált, feldolgozatlan, azonos koncentrációban beoltott köpettel hasonlították össze.

A teszt teljesítményét a fagyasztás nem befolyásolta, és minden replikátumnál helyes eredményeket kaptak 3 × LoD koncentrációban 2 hetes, 3 hónapos és 6 hónapos -80 °C-os tárolás után. Az 1. heti időpontban egyetlen replikátum **INH-rezisztencia meghatározatlan (INH-Resistance Indeterminate)** eredményt adott a *katG* próba kiesése miatt, és egyetlen replikátum adott 1 hónap után *ahpC* kiesést, de a 3. és 6. hónapban minden ismétlésnél helyes eredményeket figyeltek meg. Helyes eredményeket kaptak a 9 hónapos időpontban 3x LoD koncentrációban 9 replikátumból 8 esetén (89%). Nem figyeltek meg semmilyen hatást a teszt teljesítményére a vizsgált összes időpontban 9 hónapon keresztül, amikor a 1000 × LoD koncentrációjú köpetet -80 °C-on tárolták. A vizsgálat eredményei alátámasztják a feldolgozatlan köpet 80 °C-on történő fagyasztott tárolását akár 6 hónapig.

19.8 A mikobaktériumok inaktiválása köpetmintákban

Az Xpert MTB mintareagens fertőtlenítési képességét szabványosított kvantitatív tuberkulocid tenyésztési módszerrel határozták meg.²¹ A köpetmintákat nagy koncentrációjú életképes *M. bovis*-szal oltották be, 2:1 arányban összekeverték a mintareagenssel, és 15 percig inkubálták. Inkubáció után a mintareagens/köpet keveréket hígítással és szűréssel semlegesítették, majd tenyésztették. Az *M. bovis* organizmusok életképessége a kezelt köpetben legalább 6 loggal csökkent a kezeletlen kontrollhoz képest.

Minden laboratóriumnak saját szabványos módszereivel kell meghatározni a mintareagens fertőtlenítési tulajdonságainak hatékonyságát, és be kell tartania az ajánlott biológiai biztonsági előírásokat.

20 Pontosság és megismételhetőség

Az Xpert MTB/XDR teszt pontosságát és megismételhetőségét több (3) vizsgálati helyszínen elvégzett, többszörös beágyazott, vak vizsgálatban határozták meg. A vizsgálat egy öttagú mintapanelből állt, és minden paneltagot úgy készítettek, hogy egy MTB vad típusú (WT) törzset és egy MTB mutáns (MUT) törzset mesterséges köpetmátrixba oltottak. A WT és MUT törzseket olyan plazmidokból állították elő, amelyek MTB XDR vad típusú vagy mutáns szekvenciákat hordoztak a teszt által célzott génekhez, előlt, kémiaiilag fixált *E. coli*-ba kapszulázva.

A panel tagjait ~1 × LoD és ~3 × LoD koncentrációkban preparálták az Xpert MTB/XDR teszt *inhA* promóter cél olvadási hőmérsékletének (T_m) felhasználásával, amely az **MTB KIMUTATVA/NINCS KIMUTATVA (MTB DETECTED/NOT DETECTED)** eredményt ad a vad típusú vagy mutáns *inhA* promóter specifikus T_m jelenlététől vagy hiányától függően. A tesztet 6 napig végezték 3 tétel Xpert MTB/XDR kazettával. Mindegyik helyszínen két kezelője volt (OP1 és OP2), akik napi két-két futtatást hajtottak végre két replikátummal futtatásonként. Minden replikátum egyetlen kazetta tesztjét tartalmazta. Az egyes panelelemekre vonatkozó százalékos egyezést az Táblázat 21 mutatja.

Táblázat 21. Az Xpert MTB/XDR százalékos egyezése a MTB és *inhA* kimutatásra

Minta	1. helyszín			2. helyszín			3. helyszín			%os teljes egyezés minták szerint
	1. kezelő	2. kezelő	Részösszeg	1. kezelő	2. kezelő	Részösszeg	1. kezelő	2. kezelő	Részösszeg	
MTB MUT 1 × LoD	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	97,9% (47/48)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	91,7% (44/48)	96,5% (139/144)
MTB MUT 3 × LoD	95,8% (23/24)	100% (24/24)	97,92% (47/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	99,3% (143/144)
MTB WT 1 × LoD	100% (24/24)	91,67% (22/24)	95,8% (46/48)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	91,7% (44/48)	91,7% (22/24)	100% (24/24)	95,8% (46/48)	94,4% (136/144)
MTB WT 3 × LoD	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
NEG	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	97,9% (47/48)	99,3% (143/144)

Az Xpert MTB/XDR teszt teljesítményét MTB WT és MUT törzsekben alacsony (~1x LoD) és közepes (~3x LoD) koncentrációjú panelmintákban minden egyes célgenre, ahol MTB-t észleltek, a Táblázat 22 mutatja.

Táblázat 22. Az Xpert MTB/XDR százalékos egyezése MTB MUT és WT típusú mintákban

Hatóanyag	Százalékos egyezés			
	MTB MUT 1 × LoD (95% CI) [n egyezés/ n összes]	MTB MUT 3 × LoD (95% CI) [n egyezés/ n összes]	MTB WT 1 × LoD (95% CI) [n egyezés/ n összes]	MTB WT 3 × LoD (95% CI) [n egyezés/ n összes]
INH	100,00% (97,3–100) [139/139]	100,00% (97,4–100,0) [143/143]	89,1% (82,6–93,4) [115/129]	99,3% (96,2–99,9) [143/144]
FLQ	87,80% (81,3–92,2) [122/139]	100,00% (97,4–100,0) [143/143]	81,4% (73,8–87,2) [105/129]	95,8% (91,2–98,1) [138/144]
ETH	100,00% (97,3–100) [139/139]	100,00% (97,4–100,0) [143/143]	99,2% (95,7–99,9) [128/129]	100,0% (97,4–100,0) [144/144]
AMK	100,00% (97,3–100) [139/139]	100,00% (97,4–100,0) [143/143]	91,5% (85,4–95,2) [118/129]	98,6% (95,1–99,6) [142/144]
CAP	99,30% (96,3–99,0) [138/139]	100,00% (97,4–100,0) [143/143]	98,4% (94,5–99,6) [127/129]	99,3% (96,2–99,9) [143/144]
KAN	100,00% (97,3–100) [139/139]	100,00% (97,4–100,0) [143/143]	91,5% (85,4–95,2) [118/129]	98,6% (95,1–99,6) [142/144]

21 Szakirodalom

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2019. www.who.int/tb/publications/global_report
2. WHO. 2018, Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis.
3. WHO, 2019, Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis
4. Sulis G, Pai M (2020) Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore. PLoS Med 17(1): e1003023
5. Soumitesh Chakravorty, Sandy S. Roh, et al Department of Medicine, New Jersey Medical School, Newark, New Jersey, USA Detection of Isoniazid-, Fluoroquinolone-, Amikacin-, and Kanamycin-Resistant Tuberculosis in an Automated, Multiplexed 10-Color Assay Suitable for Point-of-Care Use J Clin Microbiol Jan 2017 Volume 55 Issue 1.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood, LC and Wilson, DE (eds) (2009). HHS Publication number (CDC) 21-1112.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (korábban National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (lásd a legfrissebb kiadást).
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (korábban National Committee for Clinical Laboratory Standards). Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria; Document M48A (lásd a legfrissebb kiadást).

9. Az Európai Parlament és a Tanács 1272/2008/EK rendelete (2008. december 16.) az anyagok és keverékek osztályozásáról, címkézéséről és csomagolásáról, az Óvintézkedésre vonatkozó mondatok, a 67/548/EGK és az 1999/45/EK irányelv módosításáról és hatályon kívül helyezéséről, valamint az 1907/2006/EK rendelet módosításáról.
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z.
11. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology—A Guide for Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546
12. Camus JC, et al. 2002. Re-annotation of the genome sequence of Mycobacterium tuberculosis H37Rv. *Microbiology* 148:2967–73.)
13. Zhang et al. 1996. Molecular basis for the exquisite sensitivity of Mycobacterium tuberculosis to isoniazid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(23):13212–13216
14. Maruri et al. 2012. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis and a proposed gyrase numbering system. *J Antimicrob Chemother.*
15. Vadwai V, Ajbani K, Jose M, Vineeth VP, Nikam C, Deshmukh M, Shetty A, Soman R, Rodrigues C. Can inhA mutation predict ethionamide resistance? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013 Jan;17(1):129-30. doi: 10.5588/ijtld.12.0511. Epub 2012 Nov 8. PubMed PMID: 23146620
16. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. 2016. Laboratory diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in children. *J Clin Microbiol* 54:1434–1441. doi:10.1128/JCM.03043
17. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 161. pp 1376–1395, 2000.
18. Seifert M, Catanzaro D, Catanzaro A, Rodwell TC (2015) Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in Mycobacterium tuberculosis: A Systematic Review. *PLoS ONE* 10(3): e0119628. doi:10.1371/journal.pone.0119628
19. Farhat MR, Jacobson KR, Franke MF, Kaur D, Sloutsky A, Mitnick CD, Murray M. 2016. Gyrase mutations are associated with variable levels of fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 54:727–733. doi:10.1128/JCM.02775-15.
20. Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of Mycobacterium tuberculosis and implications for tuberculosis product development. *Lancet Infect Dis.* 2007 May;7(5):328-37.
21. Banada, P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point of Care Settings. *Journal of Clinical Microbiology.* 2010.48:10. 3551-3557.

22 A Cepheid székhelyei

Corporate Headquarters

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

European Headquarters

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

23 Műszaki segítség

Mielőtt kapcsolatba lép velünk

Gyűjtse össze a következő információkat, mielőtt kapcsolatba lép a Cepheid műszaki ügyfélszolgálatával:

- Terméknév
- Tételszám
- A műszer sorozatszama
- Hibaüzenetek (ha vannak)
- Szoftververzió és adott esetben a számítógép szervizcímkejének száma

Műszaki ügyfélszolgálat, Egyesült Államok




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

















Műszaki ügyfélszolgálat, Franciaország

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

A Cepheid műszaki ügyfélszolgálati irodáinak elérhetősége a honlapunkon elérhető: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

24 Jelmagyarázat

Szimbólum	Jelentés
	Katalógusszám
	<i>In vitro</i> diagnosztikai orvostechnikai eszköz
	CE-jelölés – Európai megfelelés

Szimbólum	Jelentés
	Ne használja újra
	Tételkód
	Olvassa el a használati utasítást
	Gyártó
	<i>n</i> teszthez elegendőt tartalmaz
	Kontroll
	Lejárat dátum
	Hőmérsékleti határérték
	Biológiai kockázatok
	Vigyázat
	Tűzveszélyes folyadékok
	Bőrkorrózió
	Reproduktív és szervi toxicitás
	Gyártó ország
	Meghatalmazott képviselő Svájcban
	Importőr



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



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



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



25 Módosítások listája

Rész	Módosítás leírása
Jelmagyarázat	Svájci képviselői és importőri szimbólumok és meghatározások hozzáadása a szimbólumtáblázathoz. Svájci képviselőre és importőrre vonatkozó információk és svájci cím hozzáadása.
Módosítások listája	Módosítások listája táblázat frissítése.