

Xpert[®] MTB/XDR

REF GXMTB/XDR-10

Brugsanvisning

IVD CE

Varemærke, patenter og erklæringer om ophavsret

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[®], Cepheid-logoet, GeneXpert[®] og Xpert[®] er varemærker tilhørende Cepheid registreret i USA og andre lande. Alle andre varemærker tilhører deres respektive ejere.

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

© 2020–2023 Cepheid.

En beskrivelse af ændringer kan findes i Afsnit 25 Revisionshistorik.

Xpert[®] MTB/XDR

Til in vitro-diagnostik

1 Handelsnavn

Xpert[®] MTB/XDR

2 Trivialnavn eller alment navn

Xpert MTB/XDR

3 Tilsigtet formål

3.1 Tilsigtet brug

Xpert MTB/XDR-testen, som udføres på GeneXpert-instrumentsystemerne, er en kvalitativ, *in vitro*-diagnostisk test baseret på indlejret polymerasekædereaktion (PCR) i realtid til påvisning af ekstensivt lægemiddelresistent (XDR) *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) kompleks DNA i ubehandlede sputumprøver, koncentrerede sedimentter klargjort fra sputum eller dyrkning i BD[™] Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT[™]). I præparater hvor MTB påvises, kan Xpert MTB/XDR-testen også påvise isoniazid- (INH) resistensassocierede mutationer i generne *katG* og *fabG1*, *oxyR-ahpC*-intergenregionen og *inhA-promoter*en, ethionamid- (ETH) resistens kun associeret med *inhA*-promotermutationer; fluoroquinolon- (FLQ) resistensassocierede mutationer i *gyrA*- og *gyrB*quinolon-resistensbestemmende regioner (QRDR) samt andenlinje, injicerbare lægemiddel- (SLID) resistensassocierede mutationer i *rrs*-genet og *eis*-promoterregionen.

Xpert MTB/XDR-testen er beregnet til brug som en reflektstest for et præparat (ubehandlet sputum, koncentrerede sputumsedimenter eller MGIT-kultur), der fastslås at være MTB-positiv. Denne test er beregnet som et hjælpemiddel til diagnosticering af XDR-tuberkulose (TB), når den anvendes sammen med resultatet af kliniske og andre laboratorieundersøgelser.

3.2 Tilsigtet bruger/miljø

Xpert MTB/XDR-testen er beregnet til at blive udført af uddannede brugere i et laboratoriemiljø.

4 Resumé og forklaring

Tuberkulose (TB) er en sygdom forårsaget af *Mycobacterium tuberculosis* og er stadig en af verdens mest dødbringende sygdomme. Det skønnes, at der i 2018 var 10 millioner nye tilfælde af TB og ca. en halv million ny tilfælde af rifampicin-resistent TB, hvoraf 78 % havde multiresistent TB (MDR-TB)¹. MDR-TB defineres som resistent over for isoniazid og rifampicin (to af de mest effektive førstelinje-lægemidler) og er stadig en trussel mod folkesundheden, og Verdenssundhedsorganisationen (WHO) frigiver nye retningslinjer for behandling og opfordrer til hurtig test af lægemiddelfølsomhed^{2,3}. Ikke desto mindre udgjorde det globale antal af tilfælde af MDR/RR-TB i 2018 kun 39 % af det anslåede antal tilfælde, og antallet af mennesker, der undergik behandling, svarede til 32 %¹. Der er ligeledes stigende bekymring over ukonstateret og ubehandlet isoniazid-resistent, rifampicin-følsom TB. Uden let adgang til test for INH-resistens kæmper lande en kamp for at identificere patienter og implementere WHO's anbefalinger for behandling for Hr-TB fra 2018⁴. De mest foruroligende tilfælde af TB er forårsaget af MDR MTB-stammer, som har erhvervet yderligere resistens

over for fluoroquinoloner og alle andenlinje- injicerbare lægemidler: amikacin (AMK), kanamycin (KAN) og capreomycin (CAP). Disse yderst resistente stammer kaldes ekstensivt lægemiddelresistent TB (XDR-TB). XDR-TB er meget svær at behandle og kan føre til høj dødelighed, især når det ikke diagnosticeres som XDR-TB, og den rigtige behandling forsinkes⁵.

Dyrkning og test for fænotypisk lægemiddelfølsomhed af MTB tager tid og kræver en stor indsats. Desuden udgør det en alvorlig biologisk fare for laboratoriepersonalet, hvilket medfører, at der er færre akkrediterede faciliteter i lande, hvor MTB er endemisk². Selv når kulturbaseret følsomhedstestning er til rådighed, kan det tage uger eller måneder at udføre. MTB kan også testes for lægemiddelresistens vha. hurtige, følsomme og mere sikre genotypeanalyser, som først påviser resistens ved at identificere mutationer, som vides at give resistens over for førstelinje- og andenlinje-lægemidler i de fleste kliniske stammer². Fremgangsmåder til genotypetestning, som kan reduceres til at par manuelle trin, er mere egnede til patientnær behandling, og det kan gøre dem meget mere tilgængelige for populationer, der mangler medicin og lægehjælp, i lav- og højdendemiske miljøer⁵.

5 Procedurens princip

Xpert MTB/XDR-testen er en automatiseret *in vitro*-diagnostisk test til påvisning af XDR MTB kompleks DNA og resistensrelaterede mutationer. Testen udføres på Cepheid er udstyret med GeneXpert 10 farvemoduler.

integrerer og automatiserer prøvebehandling, nukleinsyreamplifikation og påvisning af målsekvenserne i prøver ved hjælp af indlejret PCR i realtid og smeltetopbestemmelse. består af et instrument, en PC, en streghkodescanner og forudinstalleret software til at køre tests på indsamlede prøver og vise resultaterne. Systemet kræver brug af Xpert-kassetter til engangsbrug, som indeholder reagenser til målspecifik polymerasekædereaktion (PCR), og det er der, PCR-processen og smeltetopbestemmelse udføres. Fordi Xpert-kassetterne er selvstændige, minimeres risikoen for krydskontaminering mellem prøverne. Se for en komplet beskrivelse af systemet.

Xpert MTB/XDR-testkassetten inkluderer reagenser til påvisning af XDR MTB-profilen og en prøvebehandlingskontrol (SPC) til at kontrollere for tilstrækkelig behandling af målbakterierne og monitorere tilstedeværelsen af hæmmer(e) i PCR-reaktionen. Probekontrol (PCC) verificerer reagensrehydrering, fyldning af PCR-rør i kassetten, probeintegritet og farvestofstabilitet.

Xpert MTB/XDR-testkassetten indeholder alle reagenser undtagen prøvereagens (SR), så brugeren er nødt til at tilsætte SR til prøven, inden den behandlede prøve kommer i kassetten. Testen er beregnet til at blive kørt som en reflekstest for MTB-positive prøver.

Resultaterne tolkes af GeneXpert-softwaren ud fra målte fluorescenssignaler og indlejrede beregningsalgoritmer og vises tydeligt i vinduet Vis resultater (View Results) i tabel- og grafikformat. Den rapporterer også, om testen er ugyldig, fejlbehæftet eller ikke gav noget resultat. Xpert MTB/XDR påviser XDR MTB med resistens over for INH, ETH, FLQ'er og SLID'er direkte fra ubehandlet sputum eller fra koncentreret sediment fra sputum på mindre end 90 minutter.

6 Medfølgende materiale

Xpert MTB/XDR-kittet indeholder tilstrækkeligt med reagenser til at behandle 10 patientprøver eller kvalitetskontrolprøver. Kittet indeholder følgende:

Xpert MTB/XDR Kassetter med integrerede reaktionsrør	10 pr. kit
<ul style="list-style-type: none"> • Perle 1, perle 2, perle 3, perle 4 og perle 5 (frysetørrede) • Perle til prøvebehandlingskontrol • Reagens 1 • Reagens 2 	1 af hver pr. cassette 1 af hver pr. cassette 4,0 ml pr. cassette 4,0 ml pr. cassette
Overførselspipetter til engangsbrug	1 pose med 12 stk. pr. kit
Prøvereagens	10 x 8 ml pr. flaske
CD	1 pr. kit
<ul style="list-style-type: none"> • Analysedefinitionsfiler (ADF) • Anvisninger til import af ADF til GeneXpert-softwaren • Brugsanvisning (indlægsseddel) 	

-
- Bemærk** Prøvereagens (SR) kan være farveløs til gul til rav. Farven kan intensiveres med tiden, men farven har ingen indflydelse på ydeevnen.
-
- Bemærk** Sikkerhedsdatablade (SDS) er tilgængelige på www.cepheid.com eller www.cepheidinternational.com **under fanen ASSISTANCE (SUPPORT)**.
-
- Bemærk** Det bovine serumalbumin (BSA) i perlerne i dette produkt blev produceret og fremstillet udelukkende af bovint plasma fra USA. Intet drøvtyggerprotein eller andet animalsk protein blev fodret til dyrene; dyrene bestod test før og efter slagtning. Under behandlingen var der ingen blanding af materialet med andre animalske materialer.
-
- Bemærk** Overførselspipetterne har et enkelt mærke, der repræsenterer den mindste mængde behandlet prøve, der er nødvendig at overføre til kassetten. Må kun benyttes til dette formål. Alle andre pipetter skal leveres af laboratoriet.
-

7 Opbevaring og håndtering

- Opbevar Xpert MTB/XDR-kittets indhold ved 2–28 °C frem til udløbsdatoen på etiketten.
- Du må ikke åbne et låg på kassetten, før du er klar til at udføre testen.
- Begynd testen inden for 2,5 timer, efter du har tilsat SR til præparatet eller inden for 4 timer, hvis det er blevet opbevaret ved 2–8 °C
- Brug ikke reagenser eller kassetter, der har overskredet udløbsdatoen.
- Brug ikke en kassette, der er lækket.

8 Materialer, der kræves, men ikke medfølger

- GeneXpert Dx System: GeneXpert-instrument udstyret med GeneXpert 10-farvemoduler, computer, strekkodescanner og betjeningsvejledning
 - Kun til GeneXpert Dx System: Software version 6.2 eller nyere
 - Printer: Hvis der er behov for en printer, skal du kontakte salgsrepræsentanten fra Cepheid for at arrangere købet af en anbefalet printer.
- Steril prøvebeholder med skruelåg
- Engangshandsker
- Etiketter og/eller permanent mærkningsmærke
- Sterile pipetter til prøvebehandling

9 Advarsler og forholdsregler

9.1 Generelle

- *Til in vitro-diagnostik*
- Alle biologiske præparater, herunder brugte kassetter, skal behandles som værende i stand til at overføre smitsomme stoffer. Da det ofte er umuligt at vide, hvilke der kan være smitsomme, bør alle biologiske præparater behandles med standardforholdsregler.
- Retningslinjer for håndtering af præparater er tilgængelige fra de amerikanske centre for sygdomsbekæmpelse og forebyggelse³ og Clinical and Laboratory Standards Institute.^{6,7,8}
- Følg din institutions sikkerhedsprocedurer for arbejde med kemikalier og håndtering af biologiske prøver.
- Brug beskyttelseshandsker til engangsbrug, laboratoriekittler og beskyttelsesbriller ved håndtering af præparater og reagenser. Vask hænderne grundigt efter håndtering af præparater og testreagenser.
- Biologiske præparater, overførselsudstyr og brugte kassetter skal behandles som værende i stand til at overføre smitsomme stoffer, der kræver brug af standardforholdsregler. Overhold institutionens procedurer for miljøaffald vedrørende korrekt bortskaffelse af brugte beholdere og ubrugte reagenser. Dette materiale kan udvise egenskaber svarende til kemisk farligt affald, der skal bortskaffes ifølge specifikke nationale eller regionale procedurer. Hvis nationale eller regionale forordninger ikke indeholder klare retningslinjer for korrekt bortskaffelse, skal biologiske præparater og brugte kassetter bortskaffes ifølge retningslinjer fra WHO [Verdenssundhedsorganisationen] vedrørende håndtering og bortskaffelse af medicinsk affald⁹.

- Prøvereagens indeholder natriumhydroxid (pH > 12,5) og isopropanol. Farlig ved indtagelse (H302), forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader (H314). Brandfarlig væske og damp (H226).
- Testens ydeevneegenskaber er kun blevet fastlagt med de præparattyper, der er anført i afsnittet Tilsigtet brug. Denne tests ydeevne med andre præparattyper eller prøver er ikke blevet evalueret.
- Følg din institutions sikkerhedsprocedurer for arbejde med kemikalier og håndtering af biologiske prøver.

9.2 Præparat

- Præparatindsamlings- og håndteringsprocedurer kræver særlig oplæring og vejledning.
- Oprethold korrekte opbevaringsforhold under prøvetransporten for at sikre prøvens integritet (se Afsnit 12. Procedure). Præparatstabiliteten under andre forsendelsesforhold end dem, der anbefales, er ikke blevet evalueret.
- Afvis prøver med tydelige madpartikler eller andre faste partikler.
- Korrekt prøveindsamling, opbevaring og transport er afgørende for korrekte resultater.
- Kulturmateriale fra en flaske med positiv MGIT-kultur kan enten bruges ufortyndet eller fortyndet 100 gange med PBS eller Middlebrook 7H9-medium. Testen kan også udføres med varmeinaktiverede kulturer. For varmeinaktivering anbefales det at først fortynde kulturen 100 gange med PBS eller Middlebrook 7H9 medium og derefter opvarme den ved 100 °C i 20 minutter.

9.3 Test/reagens

- Erstat ikke Xpert MTB/XDR-testens reagenser med andre reagenser.
- Åbn ikke låget på Xpert MTB/XDR-testkassetten, undtagen ved tilsætning af prøve.
- Brug ikke en kassette, der har været tabt, efter den er taget ud af kittet, eller som er blevet rystet efter kassettelåget har været åbnet. Hvis kassetten rystes eller tabes efter åbning af låget, kan det give falske eller ubestemmelige resultater.
- Anbring ikke etiketten med prøve-ID på kassettelåget eller på strekkodeetiketten.
- Brug ikke en kassette med et beskadiget reaktionsrør.
- Hver Xpert MTB/XDR-testkassette til engangsbrug anvendes til at behandle én test. Genanvend ikke brugte kassetter.
- En engangspipette anvendes til at overføre ét præparat. Genanvend ikke brugte engangspipetter.
- Brug ikke en kassette, hvis den ser ud til at være våd, eller, hvis forseglingen på låget ser ud til at være brudt.
- God laboratoriepraksis, herunder skift af handsker mellem håndtering af patientpræparater, anbefales for at undgå kontaminering af præparater eller reagenser.
- I tilfælde af spild af prøver eller kontroller, skal der bæres handsker og spildet skal suges op med papirservietter. Rengør derefter det forurenede område grundigt med frisklavet, klorholdigt husholdningsblegemiddel fortyndet 1:10. Den aktive klorkoncentration skal til slut være 0,5 % uanset koncentrationen af husholdningsblegemiddel i dit land. Lad der være kontakt i mindst to minutter. Kontrollér at arbejdsområdet er tørt inden der anvendes 70 % denatureret ethanol til at fjerne rester af blegemiddel. Lad fladen tørre helt, inden der fortsættes. Eller følg institutionens standardprocedurer for en forurenings- eller spildhændelse. For udstyr følges producentens anbefalinger til dekontaminering af udstyr.
- Xpert MTB/XDR-testen er blevet valideret ved anvendelse af Cepheid -software version 6.2 eller senere.

10 Kemiske farer^{9,10}

Prøvereagens:

- Indeholder isopropylalkohol
- Indeholder natriumhydroxid
- Signalord: FARE

• FN GHS farepiktogrammer: 

• FN GHS faresætninger

- Brandfarlig væske og damp.
- Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader.
- Forårsager alvorlig øjenskade.
- Mistænkt for at forårsage genetiske defekter.
- Mistænkt for at skade forplantningsevnen eller det ufødte barn.
- Kan forårsage organskader ved længerevarende eller gentagen eksponering.

- **FN GHS P-sætninger**
- **Forebyggelse**
 - Indhent særlige anvisninger før brug.
 - Anvend ikke produktet, før alle advarsler er læst og forstået.
 - Holdes væk fra varme/gnister/åben ild/varme overflader. - Rygning forbudt.
 - Hold beholderen tæt lukket.
 - Indånd ikke tåge, damp og/eller spray.
 - Vask grundigt efter brug.
 - Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjenbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse.
 - Anvend de påkrævede personlige værnemidler.
- **Handling**
 - Ved brand: Anvend egnede midler til brandslukning.
 - VED INDÅNDING: Flyt personen til et sted med frisk luft og sørg for, at vedkommende hviler i en stilling, som letter vejrtrækningen.
 - Ring omgående til en GIFTINFORMATION eller en læge.
 - VED KONTAKT MED HUDEN (eller håret): Tilsmudset tøj tages straks af/fjernes. Skyl/brus huden med vand.
 - Tilsmudset tøj skal vaskes, før det kan anvendes igen.
 - Særlig behandling, se supplerende oplysninger om førstehjælp.
 - VED KONTAKT MED ØJNENE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning.
 - I TILFÆLDE AF INDTAGELSE: Skyl munden. Fremkald IKKE opkastning.
 - VED eksponering eller mistanke om eksponering:: Søg lægehjælp.
 - Søg lægehjælp ved ubehag.
- **Opbevaring/bortskaffelse**
 - Bortskaffelse af indholdet af og/eller beholder skal ske i overensstemmelse med lokale, regionale, nationale og/eller internationale krav.

11 Præparattagning, -transport og -opbevaring

Prøver kan opsamles ved at følge brugerinstitutionens standardprocedurer.

Korrekt præparattagning, -opbevaring og -transport er afgørende for ydeevnen af denne test. Præparatstabiliteten under andre forsendelses- og opbevaringsforhold end dem, der er anført herunder, er ikke blevet evalueret med Xpert MTB/XDR-testen.

11.1 Transport af sputumsediment

Transporter sedimentpræparater ved 2–8 °C.

11.2 Transport af ubehandlet sputum

Transporter ubehandlede sputumpræparater ved 2–35 °C.

11.3 Præparatopbevaring

Ubehandlede sputumpræparater kan opbevares ved 2–35 °C i 7 dage (inklusive forsendelsestid)

Dekontamineret/koncentreret og resuspenderet sputumsediment kan opbevares ved 2–8 °C i op til 7 dage, indtil testning udføres på GeneXpert.

Se Tabel 1 nedenfor for at fastslå den tilstrækkelige prøvevolumen, når du tester ubehandlet sputum eller dekontamineret/koncentreret sputumsediment.

Tabel 1. Påkrævet præparatvolumen

Prøvetype	Minimumvolumen til én test	Maksimalt prøvevolumen	Forhold mellem præparat og prøvereagens (SR)
Sputumsediment	0,5 ml	2,5 ml	1:3 ^a
Ubehandlet sputum	1,0 ml	4,0 ml	1:2

^a Til et prøvevolumen på 0,7 ml, eller derover, skal der til én test, bruges et forhold på 1:2 mellem prøve og prøvereagens.

11.4 Overskydende præparat behandlet med SR

Xpert MTB/XDR-testen kan anvendes til at teste overskydende præparat, der er behandlet med prøvereagens, fra Xpert MTB/RIF-analyser eller Xpert MTB/RIF Ultra. I sådanne tilfælde skal volumen af det overskydende præparat, der er behandlet med prøvereagens, dog være ≥ 2 ml og blandingen skal opbevares ved 2–8 °C i op til 4 timer eller ved op til 35 °C i højst 2,5 timer.

11.5 Kulturisolater fra et BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT)

Gyldige resultater under det kliniske studie er blevet genereret med Xpert MTB/XDR-testen ved brug af MTB-positive kulturer fra et BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT). Når du tester MTB-isolater fra flasker med MGIT-positiv kultur, skal du bruge mindst 1,0 ml kulturmateriale.

Bemærk Mycobakteriekulturer fra kliniske præparater skal håndteres ved brug af passende forholdsregler for biosikkerhed.

Inden du starter testen, brug prøve og SR i forholdet 1:2 og inkuber i 15 minutter ved vortex-blanding i 10 sekunder hver 5 minutter eller kontinuerlig rysten for at forhindre bundfældelse. Start kørsel af GeneXpert-testen inden for 30 minutter, efter du har tilsat 2 ml SR til kulturmateriale.

12 Procedure

12.1 Procedure for ubehandlet sputum

Vigtigt Begynd testen inden for 2,5 timer, efter du har tilsat SR til præparatet eller inden for 4 timer, hvis det er blevet opbevaret ved 2–8 °C.

Bemærk Afvis prøver med tydelige madpartikler eller andre faste partikler.

Volumenkrav: det er nødvendigt med ≥ 1 ml ubehandlet sputum.

1. Åbn forsigtigt låget på den lækagesikre beholder til sputumopsamling. Se Figur 1.

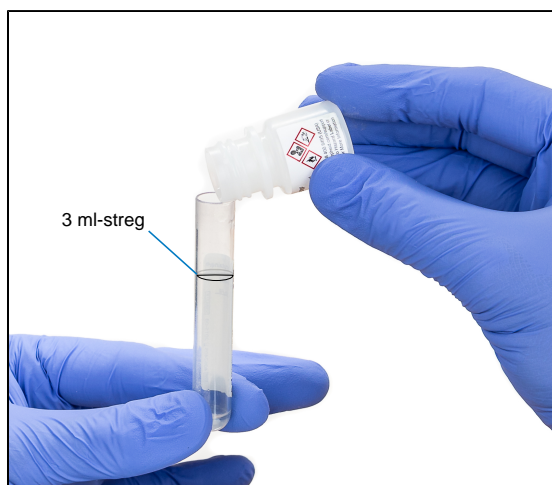


Figur 1. Åbning af den lækagesikre beholder til sputumopsamling

2. Hæld ca. 2 gange volumen af SR i sputumet (fortynding 2:1, SR:sputum). Se Figur 2 og Figur 3.



Figur 2. Eksempel på 2:1-fortynding (8 ml SR:4 ml sputum)



Figur 3. Eksempel 2:1-fortynding (2 ml SR:1 ml sputum)

Bemærk Bortskaf overskydende SR og flasken i den relevante affaldsbeholder i henhold til din institutions standardpraksis.

3. Stram låget på prøvebeholderen godt til.
 4. Ryst kraftigt 10 til 20 gange eller vortex i mindst 10 sekunder.
-

Bemærk Én bevægelse frem og tilbage er en enkelt rystelse.

5. Inkubér prøven ved stuetemperatur i 10 minutter, og ryst derefter prøven kraftigt 10 til 20 gange eller vortex i mindst 10 sekunder.
 6. Inkubér prøven ved stuetemperatur i yderligere 5 minutter.
-

12.2 Procedure for dekontaminerede, koncentrerede sputumsedimenter

Vigtigt **Begynd testen inden for 2,5 timer, efter du har tilsat SR til præparatet eller inden for 4 timer, hvis det er blevet opbevaret ved 2–8 °C.**

Bemærk Afvis prøver med tydelige madpartikler eller andre faste partikler.

Volumenkrav: metoden af Kent og Kubica¹¹ (proceduren til fordøjelse og dekontaminering ved hjælp af NALC-NaOH-metoden, og resuspenderet i 67 nM fosfat/H₂O-buffer) kan testes ved hjælp af Xpert MTB/XDR-testen. Efter resuspension skal mindst 0,5 ml af det resuspenderede sediment gemmes til Xpert MTB/XDR-testen. Udfør trin 1 til og med 5 til at klargøre alle prøver med en volumen på under 0,7 ml. Til disse trin bruges 3 dele SR til 1 del sediment for at opnå tilstrækkelig volumen til optimal ydeevne af testen. Hvis prøvevolumenet er lig med eller større end 0,7 ml, kan der produceres tilstrækkeligt testvolumen ved at tilsætte 2 dele SR til 1 del sediment. I dette eksempel tilsættes 1,4 ml SR til 0,7 ml sediment. Disse volumener skaleres i et forhold på 2 dele SR til 1 del sediment.

1. Overfør 0,5 ml af den samlede resuspenderede pellet til et konisk rør med skruehætte mærket med prøven og/eller patient-id ved hjælp af en overførselspipette.
-

Bemærk Opbevar resuspenderede sedimenter ved 2–8 °C, hvis de ikke behandles med det samme. Må ikke opbevares i mere end 7 dage.

2. Tilsæt 1,5 ml prøvereagens (SR) til 0,5 ml resuspenderet sediment.
 3. Ryst kraftigt 10 til 20 gange eller vortex i mindst 10 sekunder.
-

Bemærk Én bevægelse frem og tilbage er en enkelt rystelse.

4. Inkubér prøven ved stuetemperatur i 10 minutter, og ryst derefter prøven kraftigt 10 til 20 gange eller vortex i mindst 10 sekunder.
 5. Inkubér prøven ved stuetemperatur i yderligere 5 minutter.
-

12.3 Klargøring af kassetten

Vigtigt **Sørg for, at et modul er klar til at modtage en kassette. Start testen så hurtigt som muligt og inden for 2,5 timer, efter du har tilsat den prøvereagensbehandlede prøve til kassetten, eller inden for 4 timer, hvis den blev opbevaret ved 2–8 °C.**

Skaf følgende artikler: Xpert-kassette, overførselspipette (medfølger) og en korrekt indsamlet og mærket testprøve.

1. Tag en kassette ud af pakken.
 2. Se kassetten efter for skader. Hvis den er beskadiget, må den ikke bruges.
 3. Opvarm kassetterne til stuetemperatur. Mærk hver Xpert MTB/XDR-kassette med prøve-ID. Se Figur 4.
-



Figur 4. Skriv på siden af kassetten.

Bemærk

Skriv på siden af kassetten eller sæt en id-etiket på. Sæt ikke etiketten på låget af kassetten eller over den eksisterende 2D-stregkode på kassetten.

4. Åbn kassetlåget og åbn derefter prøvebeholderen.
5. Brug den medfølgende overførselspipette til at suge den flydende prøve op til strengen på pipetten. Prøven må ikke behandles yderligere, hvis der ikke er tilstrækkeligt volumen. Se Figur 5.



Figur 5. Opsugning til strengen på pipetten

6. Dispensér prøven langsomt for at minimere risikoen for aerosoldannelse. Se Figur 6.



Figur 6. Xpert MTB/XDR-kassette

7. Luk kassetelåget.

12.4 Start af testen

Vigtigt Inden testen startes, skal du sikre dig, at Xpert MTB/XDR-analysedefinitionsfilen er importeret til softwaren. Dette afsnit indeholder de basale trin til at køre testen. Se *Betjeningsvejledningen til GeneXpert Dx-systemet for detaljerede anvisninger.*

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

1. Tænd for GeneXpert-instrumentet:

- Hvis du bruger GeneXpert Dx-instrumentet, skal du først tænde instrumentet og dernæst tænde computeren. GeneXpert Dx-softwaren starter automatisk eller kan kræve, at du dobbeltklikker på genvejsikonet til GeneXpert Dx på Windows®-skrivebordet.

2. Log på GeneXpert instrumentsystem-softwaren ved hjælp af dit brugernavn og din adgangskode.

3. Klik på **Opret test (Create Test)** i GeneXpert Dx-systemvinduet. Vinduet **Opret test (Create Test)** vises.

4. Scan eller indtast patient-ID'et (Patient ID) eller prøve-ID'et (Sample ID). Hvis du indtaster prøve-id'et (Sample ID), skal du sørge for, at prøve-id'et (Sample ID) er indtastet korrekt. Prøve-ID'et (Sample ID) vises i venstre side af vinduet **Vis resultater (View Results)**, og er knyttet til testresultaterne.

5. Scan stregkoden på Xpert MTB/XDR-kassetten. Ved hjælp af stregkodeoplysningerne udfylder softwaren automatisk kasserne for de følgende felter: **Reagensparti-ID (Reagent Lot ID)**, **Kassette-SN (Cartridge SN)** og **Udløbsdato (Expiration Date)**. Se Figur 7.

Bemærk Hvis stregkoden på Xpert MTB/XDR-kassetten ikke kan scannes, skal du gentage testen med en ny kassette.

Figur 7. Vinduet Opret test (Create Test) i GX Dx

6. Klik på **Start test (Start Test)**. Indtast din adgangskode i den viste dialogboks.
7. På GeneXpert Dx-instrumentet:
 - a) Åbn instrumentmodullågen med det blinkende grønne lys og indsæt kassetten.
 - b) Luk lågen. Testen starter, og det grønne lys holder op med at blinke. Når testen er slut, slukker lyset.
 - c) Vent, med at åbne modullågen og fjerne kassetten, indtil systemet frigiver dørlåsen.
8. Bortskaf brugte kassetter i den passende prøveaffaldsbeholder i henhold til din institutions standardpraksis.

13 Visning og udskrivning af testresultater

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

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

14 Indbyggede kvalitetskontroller

Hver test indeholder en prøvebehandlingskontrol (SPC) og en probekontrol (PCC).

- **Prøvebehandlingskontrol (SPC)**— SPC bekræfter, at prøvebehandlingen er tilstrækkelig. Derudover registrerer denne kontrol prøverelateret hæmning af PCR-analysen i realtid, sikrer, at PCR-reaktionsbetingelserne (temperatur og tid) er passende for amplifikationsreaktionen, og at PCR-reagenserne er funktionelle. SPC skal være positiv i en negativ prøve, og kan være negativ eller positiv i en positiv prøve. SPC består, hvis den opfylder de foreskrevne acceptkriterier.
- **Probetjekkontrol (PCC)** - Inden starten af PCR-reaktionen måler GeneXpert-systemet fluorescenssignalet fra proberne for at overvåge perle-rehydrering, fyldning af reaktionsrør, probeintegritet og farvestofstabilitet. PCC består, hvis den opfylder de foreskrevne acceptkriterier.
- **Kontrol af tilstrækkelig prøvevolumen (SVA)** —Inden prøvebehandling måler GeneXpert-systemet, om der er tilstrækkelig prøvevolumen i prøvekammeret. Hvis tjek af SVA ikke består, angiver det, at der ikke er tilsat tilstrækkelig prøvevolumen til prøvekammeret til, at testen kan foretages.

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

15 Fortolkning af resultater

GeneXpert Instrument Systems genererer resultaterne fra en kombination af målte fluorescenssignaler og værdier for smeltetemperatur (*T_m*). GeneXpert-systemet påviser mutationer og vildtypesekvenser ved brug af *T_m*-værdier. Bestemmelse af følsomhed eller resistens afhænger af, hvor *T_m*-værdierne ligger inden for henholdsvis vildtype- eller mutantvinduet for en bestemt analyt. Positive resultater for Xpert MTB/XDR-testen kan være **MTB PÅVIST (MTB DETECTED)** og alle resistensmål er **IKKE PÅVIST (NOT DETECTED)** eller **MTB PÅVIST (MTB DETECTED)** og et eller flere resistensmål er **PÅVIST (DETECTED)** eller **MTB PÅVIST (MTB DETECTED)** og/eller et eller flere resistensmål er **UBESTEMT (INDETERMINATE)**. Se Tabel 2 for en liste over mulige resultater for hvert mål.

Tabel 2. Mulige testresultater for hvert mål i Xpert MTB/XDR-testen

Lægemiddelklasse	Resultatbestemmelse
Ikke relevant	UGYLDIG/FEJL/INTET RESULTAT (INVALID/ERROR/NO RESULT)
	MTB PÅVIST (MTB DETECTED)
	MTB IKKE PÅVIST (MTB NOT DETECTED)
Isoniazid	Lav INH-resistens PÅVIST (Low INH Resistance DETECTED)
	INH-resistens PÅVIST (INH Resistance DETECTED)
	INH-resistens IKKE PÅVIST (INH Resistance NOT DETECTED)
	INH-resistens UBESTEMT (INH Resistance INDETERMINATE)
Fluoroquinolon	Lav FLQ-resistens PÅVIST (Low FLQ Resistance DETECTED)
	FLQ-resistens PÅVIST (FLQ Resistance DETECTED)
	FLQ-resistens IKKE PÅVIST (FLQ Resistance NOT DETECTED)
	FLQ-resistens UBESTEMT (FLQ Resistance INDETERMINATE)
Amikacin	AMK-resistens PÅVIST (AMK Resistance DETECTED)
	AMK-resistens IKKE PÅVIST (AMK Resistance NOT DETECTED)
	AMK-resistens UBESTEMT (AMK Resistance INDETERMINATE)
Kanamycin	KAN-resistens PÅVIST (KAN Resistance DETECTED)
	KAN-resistens IKKE PÅVIST (KAN Resistance NOT DETECTED)
	KAN-resistens UBESTEMT (KAN Resistance INDETERMINATE)
Capreomycin	CAP-resistens PÅVIST (CAP Resistance DETECTED)
	CAP-resistens IKKE PÅVIST (CAP Resistance NOT DETECTED)
	CAP-resistens UBESTEMT (CAP Resistance INDETERMINATE)
Ethionamid ^a	ETH-resistens PÅVIST (ETH Resistance DETECTED)
	ETH-resistens IKKE PÅVIST (ETH Resistance NOT DETECTED)

^a Gennem design vil analysen ikke generere resultatet 'Ethionamid ubestemt' (Ethionamide Indeterminate).

Tabel 3 opsummerer de gener, der målrettes af Xpert MTB/XDR-testen, samt kodonregion og omfattede nukleotider, for alle gener, der udtages data fra, for at identificere eller udlede lægemiddelresistens.

Tabel 3. Regioner, for hvilke der udtages data, som afgør lægemiddelresistens

Lægemiddel	Genmål	Codon-regioner	Nukleotid
Isoniazid	<i>inhA</i> -promoter	Ikke relevant	-1 til -32 intergenisk
	<i>katG</i>	311-319	939-957
	<i>fabG1</i>	199-210	597-630
	<i>oxyR- ahpC</i> intergenisk region	Ikke relevant	-5 til -50 intergenisk (eller -47 til -92) ^{12,13}
Ethionamid	<i>inhA</i> -promoter	Ikke relevant	-1 til -32 intergenisk
Fluoroquinoloner	<i>gyrA</i>	87-95	261-285
	<i>gyrB</i>	531-544 (eller 492-505) ^{12,14}	1596-1632
Amikacin, Kanamycin, Capreomycin	<i>rrs</i>	Ikke relevant	1396-1417
	<i>eis</i> -promoter	Ikke relevant	-6 til -42 intergenisk

Se Tabel 4 for eksempler på mulige resultater og tilsvarende tolkning. Figur 8 til og med Figur 16 er eksempler på mulige Xpert MTB/XDR-testresultater.

Tabel 4. Eksempler på Xpert MTB/XDR-testresultater og fortolkning

Resultat	Fortolkning
MTB PÅVIST (MTB DETECTED); INH-resistens IKKE PÅVIST (INH Resistance NOT DETECTED) FLQ-resistens IKKE PÅVIST (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-resistens IKKE PÅVIST (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistens IKKE PÅVIST (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-resistens IKKE PÅVIST (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistens IKKE PÅVIST (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>MTB-målet er til stede i prøven:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutationer der fører til resistens over for INH, FLQ'er, AMK, KAN, CAP eller ETH, er ikke påvist. • SPC: Ikke relevant (NA). Et SPC-signal er ikke påkrævet, fordi MTB-amplificeringen kan konkurrere med denne kontrol. • Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.
MTB PÅVIST (MTB DETECTED); INH-resistens PÅVIST (INH Resistance DETECTED) FLQ-resistens PÅVIST (FLQ Resistance DETECTED) AMK-resistens PÅVIST (AMK Resistance DETECTED) KAN-resistens PÅVIST (KAN Resistance DETECTED) CAP-resistens PÅVIST (CAP Resistance DETECTED) ETH-resistens PÅVIST (ETH Resistance DETECTED)	<p>MTB-målet er til stede i prøven:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der er påvist mutationer, som bidrager til resistens over for INH i et eller flere af de følgende gener: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-ahpC</i> intergen region og <i>inhA</i>-promoterer • Der er påvist mutationer, som bidrager til resistens over for FLQ i et eller flere af de følgende gener: <i>gyrA</i>- og <i>gyrB</i>-quinolon-resistensbestemmende regioner (QRDR) • Der er påvist mutationer, som bidrager til resistens over for AMK i et eller flere af de følgende gener: <i>rrs</i>-genet og <i>eis</i>-promoterer • Der er påvist mutationer, som bidrager til resistens over for KAN i et eller flere af de følgende gener: <i>rrs</i>-genet og <i>eis</i>-promoterer • Der er påvist mutationer, som bidrager til resistens over for CAP i et eller flere af de følgende gener: <i>rrs</i>-genet • Der er påvist mutationer, som bidrager til resistens over for ETH i et eller flere af de følgende gener: <i>inhA</i>-promoterer • SPC: Ikke relevant (NA). Et SPC-signal er ikke påkrævet, fordi MTB-amplificeringen kan konkurrere med denne kontrol. • Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.
MTB PÅVIST (MTB DETECTED); INH-resistens PÅVIST (INH Resistance DETECTED) FLQ-resistens IKKE PÅVIST (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-resistens IKKE PÅVIST (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistens IKKE PÅVIST (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-resistens IKKE PÅVIST (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistens IKKE PÅVIST (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>MTB-målet er til stede i prøven:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutationer der fører til resistens over for FLQ'er, AMK, KAN, CAP og ETH, er ikke påvist. • Der er påvist mutationer, som bidrager til resistens over for INH i et eller flere af de følgende gener: <i>katG</i>, <i>fabG1</i> og <i>oxyR-ahpC</i> intergen region • SPC: Ikke relevant (NA). Et SPC-signal er ikke påkrævet, fordi MTB-amplificeringen kan konkurrere med denne kontrol. • Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.

Resultat	Fortolkning
MTB PÅVIST (MTB DETECTED); INH-resistens PÅVIST (INH Resistance DETECTED) FLQ-resistens UBESTEMT (FLQ Resistance INDETERMINATE) AMK-resistens IKKE PÅVIST (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistens IKKE PÅVIST (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-resistens IKKE PÅVIST (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistens IKKE PÅVIST (ETH Resistance NOT DETECTED)	MTB-målet er til stede i prøven: <ul style="list-style-type: none"> ● Mutationer der fører til resistens over for AMK, KAN, CAP og ETH, er ikke påvist. ● Der er påvist mutationer, som bidrager til resistens over for INH i et eller flere af de følgende gener: <i>katG</i>, <i>fabG1</i> og <i>oxyR-ahpC</i> intergen region ● Mutationer, der bidrager til resistens over for FLQ, kunne ikke bestemmes pga. påvisning af kun vildtype Tm fra en eller flere prober og manglende Tm'er fra en eller flere prober rettet mod et eller flere af følgende gener: <i>gyrA</i> eller <i>gyrB</i>. "ELLER" ingen Tm fra nogen af de prober, der targeterede <i>gyrA</i> og <i>gyrB</i> gener. ● SPC: Ikke relevant (NA). Et SPC-signal er ikke påkrævet, fordi MTB-amplificeringen kan konkurrere med denne kontrol. ● Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.
MTB PÅVIST (MTB DETECTED); Lav INH-resistens PÅVIST (Low INH Resistance DETECTED) FLQ-resistens IKKE PÅVIST (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-resistens IKKE PÅVIST (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistens IKKE PÅVIST (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-resistens IKKE PÅVIST (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistens PÅVIST (ETH Resistance DETECTED)	MTB-målet er til stede i prøven: <ul style="list-style-type: none"> ● Mutationer, der fører til resistens over for FLQ, AMK, KAN og CAP, er ikke påvist. ● Mutationer, der bidrager til lav resistens over for INH, er blevet påvist i <i>inhA</i>-promoterregionen ● Mutationer, der bidrager til resistens over for ETH, er blevet påvist i <i>inhA</i>-promoterregionen ● SPC: Ikke relevant (NA). Et SPC-signal er ikke påkrævet, fordi MTB-amplificeringen kan konkurrere med denne kontrol. ● Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.
MTB PÅVIST (MTB DETECTED); INH-resistens IKKE PÅVIST (INH Resistance NOT DETECTED) Lav FLQ-resistens PÅVIST (Low FLQ Resistance DETECTED) AMK-resistens IKKE PÅVIST (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistens IKKE PÅVIST (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-resistens IKKE PÅVIST (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistens IKKE PÅVIST (ETH Resistance NOT DETECTED)	MTB-målet findes i prøven. Der påvises lav FLQ-resistens: <ul style="list-style-type: none"> ● Mutationer der fører til resistens over for INH, AMK, KAN, CAP og ETH, er ikke påvist. ● Der er påvist mutationer, som bidrager til resistens over for FLQ i følgende gener: <i>gyrA</i> ● SPC: Ikke relevant (NA). Et SPC-signal er ikke påkrævet, fordi MTB-amplificeringen kan konkurrere med denne kontrol. ● Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.
MTB PÅVIST (MTB DETECTED); INH-resistens PÅVIST (INH Resistance DETECTED) FLQ-resistens IKKE PÅVIST (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-resistens PÅVIST (AMK Resistance DETECTED) KAN-resistens PÅVIST (KAN Resistance DETECTED) CAP-resistens PÅVIST (CAP Resistance DETECTED) ETH-resistens IKKE PÅVIST (ETH Resistance NOT DETECTED)	MTB-målet er til stede i prøven: <ul style="list-style-type: none"> ● Mutationer der fører til resistens over for FLQ'er og ETH, er ikke påvist. ● Der er påvist mutationer, som bidrager til resistens over for INH i et eller flere af de følgende gener: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-aphC</i> ● Der er påvist mutationer, som bidrager til resistens over for AMK i et eller flere af de følgende gener: <i>rrs</i>-genet; <i>eis</i>-promoteren ● Der er påvist mutationer, som bidrager til resistens over for KAN i et eller flere af de følgende gener: <i>rrs</i>-genet; <i>eis</i>-promoteren ● Der er påvist mutationer, som bidrager til resistens over for CAP i et eller flere af de følgende gener: <i>rrs</i>-genet ● SPC: Ikke relevant (NA). Et SPC-signal er ikke påkrævet, fordi MTB-amplificeringen kan konkurrere med denne kontrol. ● Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.

Resultat	Fortolkning
MTB PÅVIST (MTB DETECTED); INH-resistens PÅVIST (INH Resistance DETECTED) Lav FLQ-resistens PÅVIST (Low FLQ Resistance DETECTED) AMK-resistens IKKE PÅVIST (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistens PÅVIST (KAN Resistance DETECTED) CAP-resistens IKKE PÅVIST (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistens IKKE PÅVIST (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>MTB-målet er til stede i prøven:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutationer der fører til resistens over for AMK, CAP og ETH, er ikke påvist. • Der er påvist mutationer, som bidrager til resistens over for INH i et eller flere af de følgende gener: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-ahpC</i> intergen region og <i>inhA</i>-promoteren • Der er påvist mutationer, som bidrager til lav resistens over for FLQ i følgende gen: <i>gyrA</i> • Mutationer, der bidrager til resistens over for KAN, er blevet påvist i <i>eis</i>-promoterregionen • SPC: Ikke relevant (NA). Et SPC-signal er ikke påkrævet, fordi MTB-amplificeringen kan konkurrere med denne kontrol. • Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.
MTB IKKE PÅVIST (MTB NOT DETECTED)	<p>MTB-målet er ikke påvist i prøven:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: BESTÅET (PASS). SPC opfyldte acceptkriterierne. • Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.
UGYLDIG (INVALID)	<p>Tilstedeværelse eller fravær af MTB kan ikke afgøres. SPC opfylder ikke acceptkriterierne, prøven blev ikke behandlet korrekt, eller PCR blev hæmmet. Gentag testen. Se afsnittet Afsnit 16.2. Gentestprocedure i dette dokument.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: UGYLDIG (INVALID). Tilstedeværelse eller fravær af MTB DNA kan ikke afgøres. • SPC: MISLYKKET (FAIL). Resultatet for MTB-målet er negativt, og cyklustærsklen (Ct) for SPC er ikke inden for det gyldige område. • Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.
FEJL (ERROR)	<p>Tilstedeværelse eller fravær af MTB kan ikke afgøres. Gentag testen. Se afsnittet Afsnit 16.2. Gentestprocedure i dette dokument.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: INTET RESULTAT (NO RESULT) • SPC: INTET RESULTAT (NO RESULT) • Probekontrol: MISLYKKET (FAIL). Alle eller et af probekontrolresultaterne er mislykket. <p>Bemærk Hvis probekontrollen er bestået, skyldes fejlen muligvis systemkomponentsvigt, operatørfejl eller et problem med kassetten integritet.</p>
INTET RESULTAT (NO RESULT)	<p>Tilstedeværelse eller fravær af MTB kan ikke afgøres. Gentag testen. Se afsnittet Afsnit 16.2. Gentestprocedure i dette dokument. Et INTET RESULTAT (NO RESULT) angiver, at der ikke blev indsamlet tilstrækkelige data. For eksempel stoppede operatøren en test, der var i gang.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: INTET RESULTAT (NO RESULT) • SPC: INTET RESULTAT (NO RESULT) • Probekontrol: Ikke relevant (NA)

Bemærk Følgende figurer giver repræsentative resultater inklusive en fane med smeltetoppe, der kan forventes med Xpert MTB/XDR-testen i den detaljerede brugervisning i GeneXpert Dx. Ikke alle de mulige kombinationer af resultater vises.

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						

Figur 8. MTB PÅVIST; resistens over for INH, FLQ, AMK, KAN, CAP og ETH IKKE PÅVIST

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						

Figur 9. MTB PÅVIST; resistens over for INH, FLQ, AMK, KAN, CAP og ETH PÅVIST

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						

Figur 10. MTB PÅVIST; resistens over for INH PÅVIST

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				

Figur 11. MTB PÅVIST; resistens over for INH og KAN PÅVIST; AMD og CAP UBESTEMT

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						

Figur 12. MTB PÅVIST; resistens over for INH og lav FLQ PÅVIST

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						
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
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						

Figur 13. MTB PÅVIST; resistens over for INH, FLQ, AMK og KAN PÅVIST

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						

Figur 14. MTB IKKE PÅVIST (MTB NOT DETECTED)

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

Figur 15. UGYLDIG (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						

Figur 16. FEJL (ERROR)

16 Gentests

16.1 Grunde til at gentage testen

Hvis nogen af nedenstående testresultater forekommer, skal testen gentages i henhold til anvisningerne i Afsnit 16.2. Gentestprocedure.

- Resultatet **UGYLDIG (INVALID)** angiver at SPC er mislykket. Prøven blev ikke behandlet korrekt, PCR blev hæmmet eller prøven blev ikke indsamlet korrekt.
- Resultatet **FEJL (ERROR)** kan skyldes, men er ikke begrænset til, probekontrolsvigt, eller at de maksimale trykgrænser blev overskredet.
- Et **INTET RESULTAT (NO RESULT)** angiver, at der ikke blev indsamlet tilstrækkelige data. For eksempel at operatøren stoppede en test, der var i gang, eller der opstod en strømafbrydelse.
- Resultatet **UBESTEMT (INDERTERMINATE)** angiver, at resistens over for et givet lægemiddel ikke endeligt kunne konkluderes baseret på analysens algoritme (se Afsnit 17. Begrænsninger for yderligere forklaringer). Gentestning med en anden prøve vil måske og måske ikke give et andet resultat.

16.2 Gentestprocedure

For gentestning, brug en ny kassette (kassetten må ikke genanvendes). Hvis du har sputum (skal være $\geq 1,0$ ml) eller rekonstitueret sediment (skal være $\geq 0,5$ ml) tilovers, skal du altid bruge nyt SR til at dekontaminere og opløse sputumet før du kører testen. Følg anvisningerne for prøvebehandling i henhold til Afsnit 12.1. Procedure for ubehandlet sputum og Afsnit 12.2. Procedure for dekontaminerede, koncentrerede sputumsedimenter.

Hvis der er overskydende SR-behandlet prøve tilgængelig, som er blevet opbevaret i højst 2,5 timer ved op til 35 °C eller opbevaret i højst 4 timer ved 2–8 °C efter den første tilsætning af SR til prøven, kan den overskydende SR-behandlede prøve behandles med en ny kassette. Ved gentestning skal du altid bruge en ny kassette og begynde testen senest 30 minutter efter den behandlede prøve blev tilsat kassetten. Se Afsnit 12.3. Klargøring af kassetten.

17 Begrænsninger

- Ydeevnen af Xpert MTB/XDR-testen blev alene valideret ved hjælp af procedurerne i denne indlægsseddel. Modifikationer af XDR-testproceduren skal fortolkes sammen med andre laboratorie- og kliniske data, som klinikerne har til rådighed.
- Ydeevnen af Xpert MTB/XDR-testen afhænger af operatørens dygtighed og overholdelse af testprocedurer. Testprocedurefejl kan forårsage falske positive eller falske negative resultater. Alle enhedsoperatører skal have passende udstyrs- og analysetræning.
- En uddannet sundhedsperson skal fortolke testresultaterne sammen med patientens anamnese, kliniske tegn og symptomer samt resultatet af andre diagnostiske tests.
- Da påvisning af MTB kompleks DNA afhænger af antallet af organismer, der findes i prøven, afhænger pålidelige testresultater af korrekt indsamling, håndtering og opbevaring af præparaterne. Der kan forekomme fejlagtige testresultater fra forkert indsamling af prøver, manglende overholdelse af de anbefalede procedurer for indsamling, håndtering og opbevaring, tekniske fejl, forveksling af prøver eller en utilstrækkelig koncentration af startmaterialet. Det er nødvendigt at overholde anvisningerne i denne indlægsseddel nøje for at undgå fejlagtige resultater.
- Testresultaterne kan også være påvirket af tidligere eller samtidig antibiotikabehandling. Fordi der kan blive ved med at være DNA efter tuberkulosebehandling, kan behandlingsmæssig succes eller svigt ikke vurderes med denne test.
- Et positivt testresultat indikerer ikke nødvendigvis tilstedeværelsen af levedygtige organismer. Men tilstedeværelse af MTB kompleks DNA kan formodes, inklusive mutationer associeret med resistens over for INH, FLQ, AMK, KAN, CAP og ETH.
- Mutationer eller polymorfier i primer- eller probebindingsregionerne kan påvirke påvisningen af nye eller ukendte XDR-MTB-stammer, hvilket resulterer i et falsk lægemiddel-sensitivt resultat.
- Xpert MTB/XDR-testen bekræfter ikke følsomhed over for INH, FLQ, AMK, KAN, CAP og ETH, da der kan findes andre resistensmekanismer end dem, der påvises af testen, og som kan være forbundet med manglende klinisk respons på behandlingen.
- Testning af blod, cerebrospinalvæske (CSF), maveaspirat, afføring, væv og urin er ikke blevet evalueret til brug i Xpert MTB/XDR-til.
- Selvom prøver af fremkaldt sputum ikke var inkluderet i evalueringen af den kliniske ydeevne af Xpert MTB/XDR-testen blev der testet isotoniske eller hypertoniske opløsninger, bronkodilatorer og inhalerede bronkodilatorer, som normalt bruges til at indsamle fremkaldt sputum, og de forstyrrede ikke testen. Saltvandsinduktion kan medføre gendannelse af et utilstrækkeligt antal organismer, hvilket kan have en indflydelse på påvisning af *M. tuberculosis*.
- Koncentrerede sputumsedimenter, der blev anvendt ved evaluering af Xpert MTB/XDR-testens ydeevne, blev klargjort efter NALC-NaOH-metoden beskrevet i Kent og Kubica¹¹. Andre metoder til klargøring af sediment kan påvirke testens ydeevne.
- En negativ test ekskluderer ikke muligheden for at isolere MTB kompleks DNA fra sputumprøven. Xpert MTB/XDR-testen kan bruges sammen med mykobakteriedyrkning til at undersøge risikoen for falske negative resultater og generhvervelse af organismen til yderligere karakterisering og følsomhedstestning.
- Præparater med resultatet **MTB spor PÅVIST (MTB Trace DETECTED)**, når de testes med Xpert MTB/RIF Ultra-testen forventes at ligge under detektionsgrænsen for MTB/XDR-testen og anbefales ikke til testning med Xpert MTB/XDR-testen.
- Designet af Xpert MTB/XDR-testen skelner ikke mellem arterne af MTB-kompleks (dvs. *MTB*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedi*, *M. mungi* og *M. orygis*). Derudover skal kultur også udføres for at afgøre, om en NTM-stamme er til stede udover MTB-kompleks.
- Der er rapporteret om lavere følsomhed i litteraturen hos pædiatriske patienter, da MTB-infektion i lungerne er diffus hos denne patientgruppe, og pga. problemer med at indhente tilstrækkelige præparater^{16,17}.
- Blandede infektioner med MTB og *M. marinum* kan give resultatet **UBESTEMT (INDETERMINATE)** for FLQ ved $>10^4$ CFU/ml *M. marinum* ved tilstedeværelse af ≤ 408 CFU/ml MTB.

- I sjældne tilfælde kan *rrs*-primerne og -proberne krydsreagere med mikrober i miljøet eller mikroflora i sputum og give resultatet **UBESTEMT (INDETERMINATE)** for AMK, KAN og CAP.
- Xpert MTB/XDR-testen bestemmer kun resistens over for ETH, der er forbundet med mutationer i *inhA*-promoterregionen. Fravær af mutationer i *inhA*-promoterregionen ekskluderer ikke resistens over for ETH. Det er rapporteret, at mutationer, der giver resistens over for ETH, er til stede i genomiske regioner, der ikke dækkes af Xpert MTB/XDR-testen.¹⁵
- Forbindelsen mellem mutationer i generne *oxyR-ahpC* og *gyrB* og resistens over for henholdsvis INH og FLQ er ikke helt fastlagt, men offentliggjorte studier har rapporteret, at disse mutationer findes i INH- og FLQ-resistente stammer^{18,19}
- Forekomsten af delektioner eller sjældne mutationer i et hvilket som helst gen kan give resultatet **UBESTEMT (INDETERMINATE)** for et bestemt lægemiddel.
- For prøver med en blandet population af både følsomme og resistente stammer er det sandsynligt, at Xpert MTB/XDR-testen ikke påviser mutationen, hvis den resistente population er til stede ved et niveau, som testen ikke kan påvise.
- I prøver med meget lav bakteriemængde eller en blanding af både følsomme og resistente stammer vil Xpert MTB/XDR-testen måske ikke kunne skelne pålideligt mellem høj og lav resistens over for FLQ.

18 Klinisk ydeevne

Der blev udført to kliniske studier. Den kliniske ydeevne af Xpert MTB/XDR-testen blev estimeret med retrospektivt indsamlede, frosne arkiverede ubehandlede prøver af sputum og koncentreret sputumsediment i klinisk studie 1 og med prospektive sputumsedimenter og MGIT-kultur i klinisk studie 2.

18.1 Sputumpræparater

Der blev udført et blandet klinisk forsøg til evaluering af Xpert MTB/XDR-testens ydeevne i forhold til mikrobiologiske og molekylære referencemetoder, dvs. henholdsvis fænotypisk lægemiddelfølsomhedstestning (pDST) og sekventering til påvisning af lægemiddelresistens over for INH, ETH, FLQ'er og SLID (AMK, KAN og CAP). Derudover blev Xpert MTB/XDR-testens kliniske ydeevne sammenlignet med Xpert MTB/RIF-analysen eller Xpert MTB/RIF Ultra til påvisning af MTB. To steder med kendt høj prævalens for MDR og XDR TB var kilde til frosne arkiverede ubehandlede sputumprøver eller prøver af koncentreret sputumsediment som man vidste var positiv eller negativ ved MTB-kultur.

Tabel 5 viser Xpert MTB/XDR-testens følsomhed og specificitet i forhold til pDST for lægemiddelresistens. Følsomheden var >90 % for INH, FLQ og AMK, >85 % for KAN og CAP og >64 % for ETH; specificiteten var >98 % for alle lægemidler.

Tabel 5. Xpert MTB/XDR vs. pDST for lægemiddelresistens (retrospektive præparater)

Lægemidler	N	TP	FN	TN	FP	Følsomhed (%)	(95 % CI)	Specificitet (%)	95% 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 Rapportering af resistens over for ETH er alene baseret på påvisningen af mutationer i *inh*-promoter, hvilket resulterer i en lavere følsomhed.

Tabel 6 viser Xpert MTB/XDR-testens følsomhed og specificitet i forhold til sekventering for lægemiddelresistens. Følsomheden var >93 % for FLQ og mere end 96 % for INH, AMK, KAN, CAP og ETH; specificiteten var 100,0 % for alle lægemidler angivet i tabellen bortset fra INH, som var 98,7 %.

Tabel 6. Xpert MTB/XDR vs. sekventering for lægemiddelresistens (retrospektive præparater)

Lægemidler	N	TP	FN	TN	FP	Følsomhed (%)	(95 % CI)	Specificitet (%)	95% 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

Tabel 7 viser at Xpert MTB/XDR-testens positive overensstemmelse i procent (PPA) og negative overensstemmelse i procent (NPA) i forhold til Xpert MTB/RIF-analysen til påvisning af MTB er på henholdsvis 98,9 % og 93,8 %.

Tabel 7. Xpert MTB/XDR vs. Xpert MTB/RIF-analyse for påvisning af MTB

		Xpert MTB/RIF Analyse		
		MTB påvist (MTB detected)	MTB ikke påvist (MTB not detected)	Samlet
Xpert MTB/XDR	MTB påvist (MTB detected)	273	2 ^a	275
	MTB ikke påvist (MTB not detected)	3 ^b	30	33
	Samlet	276	32	308
		PPA	98,9 % (95 % CI: 96,9-99,6)	
		NPA	93,8 % (95 % CI: 79,9-98,3)	

^a På tidspunktet for indsamling af præparater havde forsøgspersonerne været i længerevarende behandling for TB.

^b Præparaterne blev påvist under Xpert MTB/XDR-testens detektionsgrænse.

Tabel 8 viser at Xpert MTB/XDR-testens PPA og NPA i forhold til Xpert MTB/RIF Ultra for påvisning af MTB er på henholdsvis 99,5 % og 100,0 %.

Tabel 8. Xpert MTB/XDR vs. Xpert MTB/RIF Ultra for påvisning af MTB

		Xpert MTB/RIF Ultra		
		MTB påvist (MTB detected)	MTB ikke påvist (MTB not detected)	Samlet
Xpert MTB/XDR	MTB påvist (MTB detected)	207	0	207
	MTB ikke påvist (MTB not detected)	1 ^a	14	15
	Samlet	208	14	222
		PPA	99,5 % (95 % CI: 97,3-99,9)	
		NPA	100,0 % (95 % CI: 78,5-100,0)	

^a Xpert MTB/RIF Ultra-resultatet var **MTB spor påvist (MTB Trace Detected)**.

Ud af de 531 kørsler med Xpert MTB/XDR-testen, der blev udført i forbindelse dette studie, gav 15 ubestemte resultater (**FEJL (ERROR)**, **UGYLDIG (INVALID)** eller **INTET RESULTAT (NO RESULT)**) ved første forsøg. Ved gentestning af disse 15 præparater var kun et af dem stadig ubestemt. Raten af ubestemt ved den første test var 2,8 % (15/531) og raten af ubestemte ved den sidste test var 0,2 % (1/531).

Der blev udført et multicenter klinisk studie (klinisk studie 2) for at evaluere ydeevnen af Xpert MTB/XDR-testen i forhold til pDST og sekventering for påvisning af resistens over for INH, ETH, FLQ og SLID (AMK, KAN og CAP) i sputumpræparater. Prospektivt indsamlede sputumprøver fra fire steder med kendt høj prævalens af MDR TB blev indrulleret. Ubehandlede sputumpræparater og MGIT-kulturisolatpræparater, som man vidste var positive ved MTB-kultur, blev analyseret for lægemiddelresistens.

Tabel 9 viser Xpert MTB/XDR-testens følsomhed og specificitet i forhold til pDST for al lægemiddelresistens i sputumpræparater. Følsomheden var >90 % for INH, FLQ og KAN, >85 % for AMK, >70 % for CAP og >50 % for ETH. Specificiteten var ≥92 % for alle lægemidler.

Tabel 9. Xpert MTB/XDR vs. pDST for lægemiddelresistens (prospektive præparater)

Lægemidler	N	TP	FN	TN	FP	Følsomhed (%)	95% CI	Specificitet (%)	95% 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
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 Flere præparater med A90V/S91P/D94A-mutationer i gyrA-genet blev påvist som følsomme ved pDST og resistente ved testen, hvilket resulterede i lavere specificitet.

^b Flere præparater med mutationer i eis-promoteren og vildtype af rrs-genet blev påvist som følsomme ved pDST og resistente med testen, hvilket resulterede i lavere specificitet.

^c Rapportering af resistens over for ETH er alene baseret på påvisning af mutationer i inhA-promoteren, hvilket resulterer i en lavere følsomhed.

Tabel 10 viser Xpert MTB/XDR-testens følsomhed og specificitet i forhold til sekventering for al lægemiddelresistens i sputumpræparater. Følsomheden var >90 % for INH, FLQ og KAN (rundet op fra 89,5), >70 % for AMK, >65 % for CAP og >95 % for ETH. Specificiteten var ≥98 % for alle lægemidler.

Tabel 10. Xpert MTB/XDR vs. sekventering for lægemiddelresistens (prospektive præparater)

Lægemidler	N	TP	FN	TN	FP	Følsomhed (%)	95% CI	Specificitet (%)	95% 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-prøver

Der blev udført et multicenter klinisk studie (klinisk studie 2) for også at evaluere ydeevnen af Xpert MTB/XDR-testen i forhold til pDST og sekventering til påvisning af resistens over for INH, ETH, FLQ og SLID (AMK, KAN og CAP) i MTB-positive præparater. Prospektivt indsamlede sputumprøver fra fire steder med kendt høj prævalens af MDR TB blev indrulleret. Der blev testet ubehandlede sputumpræparater og dyrkningsisolater af MGIT fra hver forsøgsperson med Xpert

MTB/XDR. Efter direkte test med Xpert MTB/XDR blev dekontaminerede og koncentrerede sputumpræparater podet i MGIT-dyrkningsmedie og inkuberet til positiv MTB-vækst. Positive dyrkningsisolater af MGIT blev testet ved hjælp af Xpert MTB/XDR-testen. Kulturoisolaterne af MGIT blev opbevaret ved 2–8 °C inden test og hovedparten af præparaterne (96,9 %) blev testet inden for 2 måneder efter MGIT-kulturen var positiv.

Tabel 11 viser Xpert MTB/XDR-testens sensitivitet og specificitet i forhold til pDST over for al lægemiddelresistens. Følsomheden var >90 % for INH, FLQ og KAN, >85 % for AMK, >75 % for CAP og 55 % for ETH. Specificiteten var ≥92 % for alle lægemidler.

Tabel 11. Xpert MTB/XDR vs. pDST for lægemiddelresistens (positiv ved MGIT-dyrkning)

Lægemidler	N	TP	FN	TN	FP	Følsomhed (%)	95% CI	Specificitet (%)	95% 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
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 Flere præparater med mutationer i eis-promoteren og vildtype af rrs-genet blev påvist som følsomme ved pDST og resistente med testen, hvilket resulterede i lavere specificitet.

Tabel 12 viser følsomheden og specificiteten af Xpert MTB/XDR-testen i forhold til sekventering for lægemiddelresistens. Følsomheden var >96 % for INH, FLQ og ETH, >85 % for KAN, >70 % for AMK og >62 % for CAP. Specificiteten var ≥97 % for alle lægemidler.

Tabel 12. Xpert MTB/XDR vs. sekventering for lægemiddelresistens (positiv ved MGIT-dyrkning)

Lægemidler	N	TP	FN	TN	FP	Følsomhed (%)	95% CI	Specificitet (%)	95% 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

Ud af de 1211 kørsler med Xpert MTB/XDR-testen, der blev udført i dette studie (606 på sputumpræparater, 605 på MGIT-præparater), gav 35 ubestemte resultater ved den indledende test. Ved gentestning af disse 35 præparater var to af dem stadig ubestemt. Raten af ubestemte ved den første test var 2,9 % (35/1211) og raten af ubestemte ved den sidste test var 0,2 % (2/1211).

19 Analytisk ydeevne

19.1 Analytisk sensitivitet (detektionsgrænse)

Der blev udført undersøgelser for at bestemme den analytiske detektionsgrænse (LoD) for Xpert MTB/XDR-analysen med to partier reagenser over tre testdage. Et MTB-positivt resultat er baseret på påvisningen af en enkelt kopi af *inhA*-målet. Den øvre LoD observeret pr. stamme og pr. lot bestemt ved probitanalyse valgtes til verificering. Verificering af den

estimerede LoD udførtes på ét reagenslot over mindst tre testdage. LoD blev fastsat ved anvendelse af et repræsentativt MTBC-medlem, *Mycobacterium bovis* BCG (*Bacille Calmette-Guerin*) spiked i MTB-negativt, ubehandlet sputum og i MTB-negativt koncentreret sputumsediment.

LoD er den laveste koncentration rapporteret i CFU/ml, der kan skelnes reproducérbart fra negative prøver med ≥ 95 % konfidens. Replikater af 20 blev evalueret ved fem til otte koncentrationer med to forskellige reagenslots over 3 dage, og LoD blev bestemt ved hjælp af probitanalyse.

Den øvre LoD observeret for hver prøvetype og lot bestemt ved probitanalyse valgtes til verificering. Verificering af den estimerede LoD udførtes på ét reagenslot over mindst tre testdage med en påstand baseret på mindst 19 ud af 20 positive replikater. LoD-punktestimater i CFU/ml angives i Tabel 13.

Tabel 13. Analytisk sensitivitet (detektionsgrænse)

Prøvetype	LoD-punktestimat, CFU/ml
Ubehandlet sputum	136
Sediment	86

19.2 Analytisk specificitet (eksklusivitet)

Den analytiske specificitet af Xpert MTB/XDR-testen blev evalueret ved at teste et panel med 57 organismer bestående af 21 bakterier, 1 svamp, 7 vira og 28 ikke-tuberkuløse mykobakterier (NTM), der repræsenterede almindelige respiratoriske patogener eller som potentielt findes i luftvejene og/eller den oropharyngeale flora. Tre replikater af hver bakterie- og gærstamme blev testet ved koncentrationer $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml. Alle vira blev testet ved $\geq 1 \times 10^5$ (infektionsdosis i vævskultur) TCID₅₀/ml. DNA eller RNA blev testet for 2 bakteriestammer og 1 svampestamme ved koncentrationer på $\geq 10^6$ kopier/ml, da hele organismer ikke var til rådighed eller ikke kunne fremskaffes pga. biosikkerhedsrestriktioner. Tre replikater af hver virus blev testet ved koncentrationer på $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/mL. Den analytiske specificitet var 100 %. Testede organismer er anført i Tabel 1, Tabel 2 og Tabel 3. Ingen af de testede organismer resulterede i krydsreaktivitet med MTB-detektionsproben og genererede resultatet **MTB IKKE PÅVIST (MTB NOT DETECTED)** for alle de testede organismer og replikater. Nedenstående tabeller angiver de organismer, der blev testet ved den analytiske specificitetsanalyse. *Aspergillus fumigatus* blev testet analytisk og viste ikke interferens eller krydsreaktivitet. Krydsreaktivitet med andre svampearter er ikke tydelig ved *in silico*-analyse.

Tabel 14. Analytisk specificitet af Xpert MTB/XDR (bakterier/svampe)

Organisme
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Chlamydophila 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>
<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>

Organisme
<i>Acinetobacter baumannii</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 Genomisk DNA

Tabel 15. Analytisk specificitet af Xpert MTB/XDR (vira)

Organisme
Coronavirus 229E
Human metapneumovirus (hMPV) 16 type A1
Parainfluenzavirus type 1
Parainfluenzavirus type 2
Parainfluenzavirus type 3
Respiratorisk syncytialvirus
Rhinovirus 1A

Tabel 16. Analytisk specificitet af Xpert MTB/XDR (NTM)

Organisme
<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 stammer. Se Tabel 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>

Organisme
<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 Analytisk reaktivitet (inkludivitet)

Den analytiske reaktivitet (inkludivitet) af Xpert MTB/XDR-testen blev evalueret med et fylogenetisk forskelligt panel bestående af følsomme og lægemiddelresistente MTB stammer for at evaluere nøjagtigheden af analysens resultater for lægemiddelfølsomhed. Panelet med toogtyve (22) MTB-kompleks (MTBC)-stammer inkluderede otte (8) lægemiddelfølsomme stammer med vildtype målgener (Tabel 17) og fjorten (14) velkarakteriserede lægemiddelresistente stammer (Tabel 18). Alle stammer blev testet i tripliket ved koncentrationer på eller nær 3 X LoD af *inhA*-promotormålet. Antallet af testede kopier for genomiske DNA-lysater var baseret på en fluorescerende farvestofbindende analyse, der var specifik for dobbeltstretet DNA (dsDNA).

De lægemiddelfølsomme stammer blev testet og inkluderer MTB (AR2, GD139, AH1, HR36, H37Rv) og tre MTB-kompleks mykobakteriearter (*M. bovis*, *M. canetti* og *M. microti*). MTB-stammerne blev valgt så de bredt repræsenterede spektret af genetisk forskellighed og inkluderede én repræsentant fra hver af de store fylogenetiske afstamninger baseret på SNP-klyngegrupper (SCG'er)²⁰.

De 14 lægemiddelresistente MTB-stammer blev testet ved brug af genomiske DNA-lysater fra velkarakteriserede præparater, som indeholder 16 klinisk signifikante kanoniske mutationer med mindst én af hver af de otte regioner, der er omfattet af testen. Disse mutationer findes ofte i multi-lægemiddelresistente eller ekstensivt lægemiddelresistente stammer af MTB verden over bortset fra en mutation i *gyrB*-genet.

Tabel 17 opsummerer resultaterne med lægemiddelresistente stammer og viser antallet af korrekte resultater for hver af de individuelle analytter i testen. Alle panelmedlemmer genererede **MTB PÅVIST; RESISTENS IKKE PÅVIST (MTB DETECTED; RESISTANCE NOT DETECTED)**. Xpert MTB/XDR-testen identificerede korrekt alle replikater af de stammer, der blev testet nær detektionsgrænsen med vildtype-resultater for alle prober bortset fra *oxyR-ahpC*. Da *oxyR-ahpC*-målet har en højere LoD end de andre mål i testen, gav nogle af de testede replikater ikke Tm-resultater.

Resultaterne i Tabel 18 viser, at testen også korrekt identificerede forventede resistensmutationer i alle 14 stammer, der er resistente over for isoniazid med mutationer i *inhA*-promoteren, den intergene region mellem *katG* og *oxyR-ahpC*; SLIDs-resistens med mutationer i *rrs* og *eis*-promoterregionen samt FLQ-resistens med mutationer i *gyrA*.

Tabel 17. Analytisk reaktivitet (inkludivitet) for lægemiddelfølsomme stammer

Prøve	Stammens afstamning	<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)	Ikke tildelt	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	MISLYKKE (FAIL)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
<i>M. bovis</i>	Ikke tildelt	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	MISLYKKE (FAIL)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
MTB (AR2)	2	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)

Prøve	Stammens afstamning	inhA	katG	fabG1	oxyR- <i>ahpC</i> ^a	gyrA1	gyrA2	gyrA3	gyrB2	rrs	eis
MTB (GD139)	3	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
MTB (AH1)	4	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
MTB (HR36)	5	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
MTB (HR37Rv)	4	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	MISLYKKET (FAIL)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
M.canetti	Ikke tildelt	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	MISLYKKET (FAIL)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
M.microti	Ikke tildelt	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)

^a Detektionsgrænsen for *oxyR-ahpC* er højere end for *inhA*, der bruges til bestemmelse af MTB-positivitet. "BESTÅET (PASS)" angiver, at alle testede replikater genererede den forventede vildtype Tm; "MISLYKKET (FAIL)" angiver, at mindst en eller flere replikater genererede Tm-værdier.

Table 18. Analytisk reaktivitet (inkludativitet) for lægemiddelresistente stammer (antal positive resultater / total testede)

Stamme-ID	Gen	Forventet mutation	MTB påvist (MTB detected)	Mutantprobe Tm påvist (antal positive/testede)	Korrekt bestemmelse af RESISTENS PÅVIST (antal positive/testede)
Klinisk	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]
Klinisk	gyrA	GGC 88 GCC, GCC 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]
Klinisk	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]

Stamme-ID	Gen	Forventet mutation	MTB påvist (MTB detected)	Mutantprobe T _m påvist (antal positive/testede)	Korrekt bestemmelse af RESISTENS PÅVIST (antal positive/testede)
	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]
Klinisk	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]
	ahpC	G-6A		ahpC (2/3) ^b	INH [3/3]
Klinisk	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG Mut (3/3)	INH [3/3]
Klinisk	gyrB2	ACC 539 AAC	3 / 3	gyrB2 WT ^c	*Ingen resistens påvist [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]
Klinisk	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 Denne prøve med tre forskellige mutationer i *gyrA*-genet genererede ikke hele tiden mutante T_m'er for alle tre *gyrA*-prober. Men for at den korrekte resistensbestemmelse kan foretages skal mindst én probe generere en mutant T_m. Bestemmelsen var korrekt for alle tre replikater, da mindst én *gyrA*-probe altid genererede mindst én mutant T_m ved testning.

^b Denne prøve er en katG / ahpC-dobbelmutant. Replikaten med en manglende ahpC-mutant T_m blev kaldt INH-R pga. tilstedeværelsen af katG-mutationen, som blev påvist af testen.

^c Denne specifikke mutation påvises ikke af analysen. Men der er begrænset klinisk evidens for, at denne mutation faktisk bidrager til resistens over for FLQ (Lav konfidens mutation for resistens over for FLQ).

19.4 Studie vedrørende interfererende stoffer

Xpert MTB/XDR-testens ydeevne blev evalueret ved tilstedeværelse af 35 potentielt interfererende stoffer, der kan være til stede i sputum. Potentielt interfererende stofklasser inkluderer endogene stoffer, der kan være til stede i prøven, og eksogene stoffer, der kan være blevet indført i prøven. Isotoniske og hypertotoniske opløsninger, bronkodilatorer og inhalerede bronkodilatorer, der normalt anvendes til indsamling af fremkaldt sputum, blev testet og forstyrrede ikke testen. Saltvandsinduktion kan medføre gendannelse af et utilstrækkeligt antal organismer, hvilket kan have en indflydelse på påvisning af *M. tuberculosis*.

De testede stoffer er anført i Tabel 19 med aktive ingredienser og de testede koncentrationer. Negative prøver (n = 8) blev testet pr. stof for at bestemme virkningen på ydeevnen af prøvebehandlingskontrollen (SPC). Positive prøver (n = 8) af *Mycobacterium bovis*, *Bacille Calmette-Guerin (BCG)* tilsat ved 3x den analytiske detektionsgrænse for TB-positivitet blev testet pr. stof. Alle stoffer blev testet i MTB-negativt, samlet menneskelig sputumbaggrund inkluderet i dette studie. Alle positive og negative replikater blev korrekt identificeret ved brug af Xpert MTB/XDR-testen bortset fra Zicam gel (50 % w/v; resulterede i **MTB IKKE PÅVIST (MTB NOT DETECTED)** i 11,1 % af de testede replikater).

Tabel 19. Muligt interfererende stoffer i Xpert MTB/XDR

Stof/klasse	Beskrivelse/aktiv ingrediens	Testet koncentration
Blod (fra menneske)	Blood 5% (v/v)	5 % (v/v)
DNA/celler fra menneske	HELA 229 cellelinje	10 ⁶ celler/ml
Hvide blodlegemer (menneske)	Hvide blodlegemer /Pus-matrix (30 % buffy coat; 30 % plasma; 40 % PBS) [^]	100 % (v/v)
Antimykotikum; antibiotikum	Nystatin 500.000 enheder (100 %)	20 % (v/v)
Bakteriedræbende mundskyl	Chlorhexidin gluconat (0,12 %) mundskyl, USP	20 % (v/v)
Prøvebehandlingsreagenser	Cetylpyridiniumklorid, 1 % i 2 % NaCl	0,5 % (v/v) i 1 % NaCl
Prøvebehandlingsreagenser	Cetylpyridiniumklorid, 1 % i 2 % NALC	0,5 % (v/v) i 1 % NALC
Prøvebehandlingsreagenser	Cetylpyridiniumklorid, 1 % i 2 % NALC plus 25 mM citrat	0,5 % (v/v) i 1 % NALC plus 12,5 mM citrat
Mavesyre	Opløsning i vand med pH 3 til 4, neutraliseret natriumbikarbonat	100 % (v/v)
Anæstetika (endotrakeal intubation)	Lidokain HCl 4 %	4 % (v/v)
Forstøvningsopløsning	NaCl 5% (w/v)	5 % (w/v)
Mucin	Mucin 5 % (w/v)	5 % (w/v)
Antibakteriel, systemisk	Levofloxacin 25 mg/ml	5 mg/ml
Næsekortikosteroid	Fluticason 500 mcg/spray	5 µg/ml
Inhalerede bronkodilatorer	Albuterolsulfat (2 mg/5 ml)	100 µg/ml
Orale anæstetika	Orajel (20 % Benzocain)	5 % (w/v)
Antivirale lægemidler	Acyclovir	50 µg/ml
Antibiotikum, næsesalve	Neosporin (400 E bacitracin, 3,5 mg neomycin, 5000 E polymyxin B)	5 % (w/v)
Tobak	Nicogel 40 % tobaksekstrakt	0,5 %
Anti-tuberkulosemedicin	Streptomycin 1mg/ml	25 µg/ml
Anti-tuberkulosemedicin	Ethambutol 1 mg/ml	50 µg/ml
Anti-tuberkulosemedicin	Isoniazid 50 mg/5 ml	50 µg/ml
Orale slimløsende midler	Guaifenesin (400 mg/tablet)	5 mg/ml
Anti-tuberkulosemedicin	Pyrazinamid (500 mg/tablet)	100 µg/ml
Næsegel (homøopatisk)	Zicamgel	50 % (w/v)

Stof/klasse	Beskrivelse/aktiv ingrediens	Testet koncentration
		20 % (w/v)
Næsespray	Phenylephrin 1 %	0,5 % (v/v)
Anti-tuberkulosemedicin	Rifampicin (300 mg/tablet)	25 µg/ml
Allergilindrende medicin (homøopatisk)	100 % ren tetræolie (<5% Cineole, >35 % terpinen-4-ol)	0,5 % (v/v)
Forstøvningsopløsning	Pentamidin isethionat	300 ng/ml
Anti-tuberkulosemedicin	Amoxicillin	25 µg/ml
Bronkodilator	Epinephrin	1 mg/ml
Anti-tuberkulosemedicin	Amikacin	70 µg/ml
Anti-tuberkulosemedicin	Capreomycin	50 µg/ml
Anti-tuberkulosemedicin	Kanamycin	50 µg/ml
Anti-tuberkulosemedicin	Ethionamid	50 µg/ml
FluMist Quad Nasal	Influenzavirusvaccine levende - næse	5 %

19.5 Undersøgelse af overføringskontaminering

Der blev udført et studie til at vise, at der ikke sker overførsel eller krydskontaminering ved brug af de selvstændige Xpert MTB/XDR-kassetter til engangsbrug. Studiet bestod af at behandle en negativ prøve lige efter behandling af en høj koncentration af *Mycobacterium bovis-Bacille Calmette-Guerin* (BCG) ved $1 \times 10^{+6}$ CFU/ml i menneskeligt sputum i samme GeneXpert-modul. Denne testplan blev gentaget mindst 20 gange i to GeneXpert-moduler med i alt 41 kørsler, der gav 20 positive og 21 negative prøver pr. modul.

Alle 20 positive prøver blev korrekt rapporteret som **MTB PÅVIST; INH-resistens IKKE PÅVIST; FLQ-resistens IKKE PÅVIST; AMK-resistens IKKE PÅVIST; KAN-resistens IKKE PÅVIST; CAP-resistens IKKE PÅVIST; ETH-resistens IKKE PÅVIST (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)**. Alle 21 negative prøver blev rapporteret korrekt som **MTB IKKE PÅVIST (MTB NOT DETECTED)**. Under studiets forhold var der ikke evidens for overførsel af kontaminering, da en meget høj-positiv BCG-prøve blev testet ved en koncentration på $1,0 \times 10^{+6}$ CFU/ml.

19.6 Undersøgelse af konkurrerende interferens

Testens konkurrerende interferens forårsaget af tilstedeværelsen af høje koncentrationer af ikke-tuberkuløse mykobakterier (NTM) ved påvisning af lave niveauer af MTB i Xpert MTB/XDR-testen blev evalueret ved at teste det repræsentative medlem af MTBC. BCG på $\sim 3 \times \text{LoD}$ (411 CFU/ml) med forskellige NTM-stammer til stede ved en koncentration på $1 \times 10E+06$ CFU/ml i en baggrund med negativ kontrolbuffer. MTB-positivitet er baseret på påvisning af *inhA*-promoter gyldig smeltetophøjde og smeltetoptemperatur. Påvisning af resistens er baseret på gyldig smeltetophøjde af Mut og smeltetoptemperatur af Mut for individuelle analytter (*inhA*, *katG*, *gyrA1*, *gyrA2*, *gyrA3*, *gyrB2* og *eis*). *oxyR-ahpC*- og *fabG1*-analytter blev ekskluderet pga. lav følsomhed, og *rrs* blev ekskluderet pga. kendt interferens med mikroflora. Alle prøver, der indeholder BCG, skal have resultaterne **MTB PÅVIST; INH-resistens IKKE PÅVIST; FLQ-resistens IKKE PÅVIST; AMK-resistens IKKE PÅVIST; KAN-resistens IKKE PÅVIST; CAP-resistens IKKE PÅVIST; ETH-resistens IKKE PÅVIST (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)**.

Der blev testet fire replikater af hvert NTM/ BCG konkurrerende blandingstestforhold sammen med et positivt kontrolforhold med kun BCG ved $\sim 3 \times \text{LoD}$. Ingen af de testede NTM-stammer forstyrrede påvisning ved 411 CFU/ml af BCG og genererede det korrekte resultat som nævnt ovenfor. Men under forholdene i studiet blev der observeret konkurrerende hæmmende påvirkninger ved tilstedeværelse af kun én af de to stammer af *M. marinum* (ATCC 0927), der

blev testet. Interferens med gyrA2-prober blev kun observeret ved challenge-koncentrationer på $>10^4$ CFU/ml, hvilket resulterede i bestemmelser med resultatet UBESTEMT (INDETERMINATE) ved disse høje challenge-koncentrationer. Se Afsnit 17. Begrænsninger for yderligere oplysninger.

Tabel 20. Konkurrerende interferens fra NTM ved påvisning af MTB og lægemiddelfølsomhed

Testforhold / NTM-stamme-ID	NTM CFU/ml	MTB påvist (MTB detected)	INH	FLQ	AMK	KAN	CAP	ETH
MTB + <i>M. avium</i> / (NJH)	10E+06	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
MTB + <i>M. gastri</i> / (ATCC 15754)	10E+06	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
MTB + <i>M. gordonae</i> / (NJH)	10E+06	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
MTB + <i>M. gordonae</i> / (ATCC 14470)	10E+06	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
MTB + <i>M. gordonae</i> / (ATCC 35760)	10E+06	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
MTB + <i>M. marinum</i> / (NJH)	10E+06	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
MTB + <i>M. marinum</i> / (ATCC 0927)	10E+06	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	MISLYKKET (FAIL)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
	10E+05	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	MISLYKKET (FAIL)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
	10E+04	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
	10E+03	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
MTB + <i>M. xenopi</i> / (ATCC 700084)	10E+06	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
MTB + <i>M. avium</i> / (ATCC 15769)	10E+06	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
MTB + <i>M. intracellulare</i> / (ATCC 35771)	10E+06	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
MTB + <i>M. abscessus</i> / (ATCC 19977)	10E+06	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
MTB + <i>M. kansasii</i> / (ATCC 12478)	10E+06	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)	BESTÅET (PASS)
<p>“BESTÅET (PASS)” angiver, at alle testede replikater genererede det forventede resultat “RESISTENS IKKE PÅVIST (RESISTANCE NOT DETECTED)” for de relevante lægemidler.</p> <p>“MISLYKKET (FAIL)” angiver, at mindst en eller flere replikater genererede resultatet “RESISTENS UBESTEMT (RESISTANCE INDETERMINATE)” for det bestemte lægemiddel.</p>								

19.7 Ækvivalens af frisk og frossen sputum

Ækvivalens af frisk og frossen sputum med Xpert MTB/XDR-testen blev evalueret ved at teste *M. bovis* – Bacillus Calmette-Guerin (BCG)-celler i en baggrund af kombineret MTB-negativt ubehandlet sputum ved to koncentrationer som repræsenterede 3X LoD (400 CFU/ml) og 1000X LoD ($1,3 \times 10^5$ CFU/ml). Replikatprøver ved hver koncentration blev nedfrosset og opbevaret ved -80 °C, og mindst 8 replikater blev optøet og testet efter opbevaring i 1 uge, 2 uger, 1 måned, 3 måneder, 6 måneder og 9 måneder. Resultaterne blev sammenlignet med ubehandlet sputum spiked med de samme koncentrationer, der blev testet ved tidspunkt nul inden nedfrysning.

Analysens ydeevne var ikke påvirket, og der blev opnået korrekte resultater for alle replikater testet ved 3X LoD efter opbevaring ved -80 °C i 2 uger, 3 måneder og 6 måneder. En enkelt replikat ved tidspunktet uge 1 gav resultatet **INH-resistens ubestemt** på grund af *katG*-probens frafald, og en enkelt replikat ved 1 måned resulterede i at *ahpC* faldt fra, men der blev observeret korrekte resultater for alle replikater ved 3 og 6 måneder. Der blev opnået korrekte resultater ved

tidspunktet 9 måneder ved 3X LoD i 8 ud af 9 replikater (89%). Der blev ikke observeret nogen påvirkning af analysens ydeevne, når sputum med 1000X LoD blev opbevaret ved -80 °C på alle tidspunkter testet igennem 9 måneder. Resultaterne fra dette studie understøtter nedfrosset opbevaring ved -80 °C af ubehandlet sputum i op til 6 måneder.

19.8 Inaktivering af mykobakterier i sputumprøver

Xpert MTB-prøvereagensets desinficerende evner blev bestemt ved anvendelse af en standardiseret kvantitativ tuberkulocidal dyrkningsmetode.²¹ Sputumprøver blev spiked med en høj koncentration af levedygtig *M. bovis* blandet med prøvereagens i forholdet 2:1 og inkuberet i 15 minutter. Efter inkubation blev blandingen af prøvereagens/sputum neutraliseret ved fortynding og filtrering og derefter dyrket. Levedygtigheden af *M. bovis*-organismerne fra det behandlede sputum blev reduceret med mindst 6 logaritmer i forhold til den ubehandlede kontrol.

Hvert laboratorium skal bestemme effektiviteten af prøvereagensets desinfektionsegenskaber ved hjælp af deres egne standardiserede metoder og skal overholde de anbefalede bestemmelser for biosikkerhed.

20 Præcision og reproducerbarhed

Xpert MTB/XDR-testens præcision og reproducerbarhed blev fastlagt i et blændet multicenterstudie (tre steder) ved hjælp af et indlejret design med flere faktorer. Studiet bestod af et prøvepanel med fem medlemmer, og hvert panelmedlem blev klargjort ved at spike en MTC-vildtypestamme (WT) og en MTB-mutantstamme (MUT) i et kunstigt sputummatriks. WT- og MUT-stammerne var lavet fra plasmider med enten MTB XDR vildtype- eller mutantsekvenser for de gener, der targeteres af analysen, indkapslet i dræbt, kemisk fæstnet *E. coli*.

Panelmedlemmerne blev klargjort ved ~1xLoD og ~3xLoD ved brug af smeltetemperaturerne (T_m) for *inhA*-promotermålet i Xpert MTB/XDR-testen, som genererede resultatet **MTB PÅVIST/IKKE PÅVIST (MTB DETECTED/NOT DETECTED)** afhængig af forekomsten eller fraværet af vildtype eller mutant *inhA*-promoter-specifik T_m . Testning blev udført i seks dage med tre lots Xpert MTB/XDR-kassetter. Hvert center havde to operatører (OP1 og OP2), som hver dag udførte to kørsler hver med to replikater/kørsel. En replikat var en enkelt kassettest. Den procentvise overensstemmelse for hvert panelmedlem præsenteres i Tabel 21.

Tabel 21. Overensstemmelse i procent af Xpert MTB/XDR til påvisning af MTB og inhA

Prøve	Sted 1			Sted 2			Sted 3			Samlet overensstemmelse efter prøve
	OP 1	OP 2	Subtotal	OP 1	OP 2	Subtotal	OP 1	OP 2	Subtotal	
MTB MUT 1xLoD	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 3xLoD	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 1xLoD	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 3xLoD	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)

Xpert MTB/XDR-testens ydeevne i MTB WT- og MUT-stammer ved lave (~1x) og moderate (~3x) LoD panelprøver for hvert genmål, hvor MTB var påvist, præsenteres i Tabel 22.

Tabel 22. Overensstemmelse i procent af Xpert MTB/XDR-testen i præparatyper af MTB MUT- og WT

Lægemiddel	Procent overensstemmelse			
	MTB MUT 1x LoD (95 % CI) [n overensstemmende/ total n]	MTB MUT 3x LoD (95 % CI) [n overensstemmende/ total n]	MTB WT 1x LoD (95 % CI) [n overensstemmende/ total n]	MTB WT 3x LoD (95 % CI) [n overensstemmende/ total n]
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 Referencer

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 (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria; Document M48A (henvis til seneste udgave).

9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and 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 Cepheid hovedsædelokaliteter

Virksomhedshovedsæde

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Hovedsæde i EU

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

23 Teknisk assistance

Før du kontakter os

Indsaml følgende oplysninger, før du kontakter Cepheids tekniske support:

- Produktnavn
- Lotnummer
- Instrumentets serienummer
- Fejlmeddelelser (hvis nogen)
- Softwareversion og, hvis det er relevant, computerservicemærkenummer

USA




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












Frankrig

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

Kontaktoplysninger for alle Cepheids tekniske supportkontorer fås på vores hjemmeside: www.cepheid.com/en/support/contact-us

24 Symboltabel

Symbol	Betydning
	Katalognummer
	Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik
	CE-mærkning – EU-overensstemmelse

Symbol	Betydning
	Må ikke genbruges
	Batchkode
	Se brugsanvisningen
	Fabrikant
	Indeholder tilstrækkeligt til n tests
	Kontrol
	Udløbsdato
	Temperaturbegrænsning
	Biologiske risici
	Forsigtig
	Brandfarlige væsker
	Hudætsning
	Reproduktions- og organtoksicitet
	Fremstillingsland
	Autoriseret repræsentant i Schweiz
	Importør



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



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



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



25 Revisionshistorik

Afsnit	Beskrivelse af ændring
Symboltabel	Tilføjede symboler for CH REP og importør samt definitioner i symboltabellen. Tilføjede oplysninger om adresse i Schweiz til CH REP og importør.
Revisionshistorik	Opdaterede tabellen med Revisionshistorik.