

Xpert[®] MTB/XDR

REF GXMTB/XDR-10

Käyttöohjeet

IVD CE

Tavaramerkki, patentit ja tekijänoikeuslausekkeet

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-logo, GeneXpert[®] ja Xpert[®] ovat Cepheidin tavaramerkkejä, jotka on rekisteröity Yhdysvalloissa ja muissa maissa.

Kaikki muut tavaramerkit ovat vastaavien omistajiensa omaisuutta.

TÄMÄN TUOTTEEN HANKINTA VÄLITTÄÄ OSTAJALLE EI SIIRRETTÄVISSÄ OLEVAN OIKEUDEN KÄYTTÄÄ SITÄ NÄIDEN KÄYTTÖOHJEIDEN MUKAAN. MITÄÄN MUITA OIKEUKSIA EI MYÖNNETÄ SUORAAN, EPÄSUORASTI TAI ESTOPPEL-PERIAATTEEN MUKAAN. TÄMÄN LISÄKSI TÄMÄN TUOTTEEN HANKINNAN YHTEYDESSÄ EI MYÖNNETÄ MITÄÄN UDELLEENMYyntioikeuksia.

© 2020–2023 Cepheid.

Lue versiohistoriasta (Osa 25) muutosten kuvaukset.

Xpert[®] MTB/XDR

In vitro -diagnostiseen käyttöön

1 Patentoitu nimi

Xpert[®] MTB/XDR

2 Yleinen tai tavallinen nimi

Xpert MTB/XDR

3 Käyttötarkoitus

3.1 Käyttötarkoitus

Xpert MTB/XDR -testi, joka suoritetaan GeneXpert -instrumenttijärjestelmällä, on kvalitatiivinen, reaaliaikainen sisäkkäinen polymeerasiketjureaktio (PCR) ja *in vitro* -diagnostinen testi laajasti lääkeresistentin (XDR) *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) -kompleksin DNA:n havaitsemiseksi prosessoimattomista yskösnäytteistä, ysköksistä valmistetuista konsentroiduista sedimenteistä tai BD[™] Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT[™]) -viljelmästä. Samoin kuin MTB:n Xpert MTB/XDR -testi voi havaita näytteistä myös isoniatsidi (INH) -resistenssiin liittyviä mutaatioita *katG*- ja *fabG1*-geenissä, intergeenisellä *oxyR-ahpC*-alueella ja *inhA*-promoottorissa; vain *inhA*-promoottorimutaatioihin liittyvää etionamidi (ETH) -resistenssiä; fluorokinoloni (FLQ) -resistenssiin liittyviä mutaatioita *gyrA*- *jagyrB*-kinoloniresistenssin määrittämisalueilla (QRDR); ja toisen linjan injektio lääkkeeseen (SLID) liittyviä mutaatioita *rrs*-geenissä ja *eis*-promoottorialueella.

Xpert MTB/XDR -testi on tarkoitettu käytettäväksi MTB-positiiviseksi määritetyn näytteen (prosessoimaton yskös, konsentroidut yskösedimentit tai MGIT-viljelmä) refleksitestinä. Tämä testi on tarkoitettu avustamaan laajasti lääkeresistentin tuberkuloosin (XDR-tb) diagnoosissa, kun sitä käytetään yhdessä kliinisten ja muiden laboratoriolöydösten kanssa.

3.2 Kohdekäyttäjät/ympäristö

Xpert MTB/XDR -testi on tarkoitettu koulutettujen käyttäjien käyttöön laboratorioympäristössä.

4 Yhteenveto ja selitys

Mycobacterium tuberculosis -bakteerin aiheuttama tuberkuloosi (tb) on sairaus, joka on maailmanlaajuisesti eniten ihmisiä tappavien sairauksien joukossa. Vuonna 2018 todettiin arviolta 10 miljoonaa uutta tuberkuloositapausta ja noin puoli miljoonaa uutta rifampisiiniresistenttiä tuberkuloositapausta, joista 78 % oli monilääkeresistenttiä tuberkuloositapausta (MDR-TB)¹. Isoniatsidille ja rifampisiinille (kaksi tehokkainta ensilinjan lääkettä) resistentiksi määritetty MDR-tb uhkaa yhä kansanterveyttä, ja Maailman terveysjärjestö (World Health Organization, WHO) on julkaissut uusia hoitosuosituksia, joissa korostetaan nopean lääkeherkkyysemäärityksen tarvetta^{2,3}. Kuitenkin havaittujen MDR/RR-tb-tapausten määrä maailmanlaajuisesti vuonna 2018 oli yhä vain 39 % arvioitujen tapausten määrästä ja hoitoa saaneiden ihmisten lukumäärä 32 %¹. Myös diagnosoimaton ja hoitamaton isoniatsidiresistentti, rifampisiinille herkkä tuberkuloosi (Hr-tb) herättää kasvavaa huolta. Valtioilla on vaikeuksia tunnistaa potilaat ja noudattaa vuoden 2018 WHO:n Hr-TB-hoitosuosituksia, jos INH-resistenssimääritystä ei ole helppo tehdä⁴. Huolestuttavimpia tuberkuloositapauksia aiheuttavat MDR-MTB-kannat, jotka hankkivat lisäresistenssiä fluorokinoloneille ja kaikille toisen linjan injektio lääkkeille, amikasiinille (AMK),

kanamysiinille (KAN) tai kapreomysiinille (CAP). Nämä erittäin resistentit kannat on nimetty laajasti lääkeresistentiksi tuberkuloosiksi (XDR-tb). XDR-tb:tä on hyvin vaikea hoitaa ja voi johtaa suureen kuolleisuuteen, varsinkin XDR-tb-diagnoosin puuttuessa ja sopivan hoidon viivästyessä⁵.

MTB:n viljelyyn ja fenotyyppiin perustuvat lääkeherkkyyttä määrittävät testit ovat aikaa vieviä ja työläitä ja ovat vakava biologinen vaaratekijä laboratoriotyöntekijöille, mistä johtuen hyväksytyjä laitteita on vähemmän maissa, joissa MTB on endeeminen². Vaikka viljelyyn perustuva herkkyystestaus olisikin saatavilla, sen valmistuminen saattaa kestää viikkoja ja jopa kuukausia. MTB:n lääkeresistenssiä voidaan testata myös nopeilla, herkillä ja turvallisemmilla genotyyppimäärittäyksillä, jotka havaitsevat resistenssin tunnistamalla suurimmassa osassa kliinisiä kantoja ensi- ja toisen linjan lääkkeille resistenssin antavia mutaatioita². Genotyyppimäärittäyksen lähestymistavat, jotka voidaan supistaa muutamaa manuaalista vaiheeseen, sopivat paremmin hoitopaikkoihin, jolloin määrityksen saatavuutta voidaan ylläpitää yllättävän laajalle huonosti lääkäripalveluja saavien väestöryhmien keskuuteen ja eri endemiovaiheissa oleviin ympäristöihin⁵.

5 Toimenpiteen periaate

Xpert MTB/XDR -testi on automatisoitu *in vitro* -diagnostinen testi XDR MTB -kompleksi-DNA:n ja -resistenssiin liittyvien mutaatioiden havaitsemiseen. Testi tehdään Cepheid -järjestelmillä, jotka on varustettu GeneXpert 10 -värimoduuleilla.

integroitu ja automatisoitu näytteen prosessoinnin, nukleiinihappojen amplifikaation ja kohdesekvenssien havaitsemisen näytteissä reaaliaikaisella sisäkkäisellä PCR-reaktiolla ja sulamishuipun detektiolla. koostuu instrumentista, tietokoneesta, viivakoodinlukijasta ja valmiiksi asennetusta ohjelmistosta testien ajamista otetuilla näytteillä ja tulosten näyttämistä varten. Järjestelmä tarvitsee näytekohtaisia kertakäyttöisiä Xpert-kasetteja, jotka sisältävät kohdespesifisiä polymeerasiketjureaktio (PCR) -reagensseja ja joissa PCR-prosessi ja sulamishuipun detektio suoritetaan. Koska Xpert-kasetit sisältävät itsessään kaiken tarvittavan, näytteiden välisen ristikontaminaation riski minimoidaan. Lue järjestelmän koko kuvaus oppaasta .

Xpert MTB/XDR -testikasetti sisältää reagenssit XDR-MTB-profiilin havaitsemiseen ja näytteen prosessointikontrollin (SPC) kohdebakteerin riittävän prosessoinnin kontrollointiin sekä inhibiittoreiden PCR-reaktiossa esiintymisen seuraamiseen. Koettimen tarkistuskontrolli (PCC) tarkistaa reagenssin rehydraation, PCR-putken täyttymisen kasetissa, koettimen eheyden ja väriaineen stabiliteetin.

Xpert MTB/XDR -testikasetissa on kaikki reagenssit sisällytettynä lukuun ottamatta näyttereagenssia (SR), joka käyttäjän on lisättävä näytteeseen ennen käsitellyn näytteen lataamista kasettiin. Testi on tarkoitettu ajettavaksi MTB-positiivisten näytteiden refleksitestinä.

GeneXpert-ohjelmisto tulkitsee tulokset mitatuista fluoresoivista signaaleista ja sisällytetyistä laskenta-algoritmeista, ja ne näytetään Näytä tulokset (View Results) -ikkunassa taulukoidussa ja graafisessa muodossa. Se ilmoittaa myös, jos testi on mitätön, siinä on tapahtunut virhe tai jos tulosta ei saada. Xpert MTB/XDR havaitsee XDR-MTB:n, jolla on INH-, ETH-, FLQ- tai SLID-resistenssi, suoraan prosessoimattomasta ysköksestä tai ysköksen konsentroidusta sedimentistä alle 90 minuutissa.

6 Toimitettu materiaali

Xpert MTB/XDR -pakkaus sisältää riittävästi reagensseja 10 potilas- tai laatukontrollinäytteen prosessointiin. Pakkaus sisältää seuraavat tarvikkeet:

Xpert MTB/XDR kasetit, joissa integroidut reaktioputket

- Helmi 1, helmi 2, helmi 3, helmi 4 ja helmi 5 (pakastekuivattu)
- Näytteen prosessointikontrollihelmi (pakastekuivattu)
- Reagenssi 1
- Reagenssi 2

Kertakäyttöiset siirtopipetit

Näyttereagenssi

CD

10 pakkausta kohti

- 1 kasettia kohti
- 1 kasettia kohti
- 4,0 ml kasettia kohti
- 4,0 ml kasettia kohti

Yksi 12 kpl:n pussi pakkausta kohti

10 x 8 ml pulloa kohti

1 pakkausta kohti

- Määrittystiedostot (Assay Definition File, ADF)
- Määrittystiedoston tuontiohjeet GeneXpert-ohjelmistoon
- Käyttöohjeet (pakkausseloste)

Huomautus

Näyttereagenssi voi vaihdella väriltömästä vaaleankeltaiseen tai keltaiseen. Väri voi tulla voimakkaammaksi ajan mittaan, mutta värillä ei ole mitään vaikutusta suorituskykyyn.

Huomautus

Käyttöturvallisuustiedotteet (KTT) ovat saatavilla osoitteessa www.cepheid.com tai www.cepheidinternational.com TUKI (SUPPORT)-välilehdellä.

Huomautus

Tämän valmisteen helmässä oleva naudan seerumialbumiini (bovine serum albumin, BSA) on tuotettu ja valmistettu yksinomaan Yhdysvalloista peräisin olevasta naudan plasmasta. Eläimille ei syötetty märehittä- tai muita eläinproteiineja; eläimet läpäisivät testauksen ennen lopettamista ja sen jälkeen. Prosessoinnin aikana ei materiaalia sekoitettu mihinkään muuhun eläinmateriaaliin.

Huomautus

Siirtopipeteissä on yksittäinen merkki, joka osoittaa kasettiin siirrettävän käsiteltävän näytteen pakollista vähimmäismäärää. Käytä vain tähän tarkoitukseen. Laboratorion täytyy toimittaa kaikki muut pipetit.

7 Varastointi ja käsittely

- Säilytä Xpert MTB/XDR -pakkauksen sisältö 2–28 °C:ssa etikettiin merkittyyn viimeiseen käyttöpäivään saakka.
- Kasetin kanta ei saa avata ennen kuin testaus ollaan valmis tekemään.
- Aloita testi 2,5 tunnin sisällä siitä, kun näytteeseen on lisätty näyttereagenssi, tai 4 tunnin kuluessa, jos näytettä säilytetään 2–8 °C:ssa.
- Viimeisen käyttöpäivän ohittaneita reagensseja tai kasetteja ei saa käyttää.
- Vuotanutta kasettia ei saa käyttää.

8 Tarvittavat materiaalit, joita ei toimiteta

- GeneXpert Dx System: GeneXpert 10 -värimoduuleilla, tietokoneella, viivakoodinlukijalla ja käyttöoppaalla varustettu GeneXpert-instrumentti
 - GeneXpert Dx System varten: Ohjelmistoversio 6.2 tai uudempi.
 - Tulostin: Jos tulostinta tarvitaan, ota yhteyttä Cepheidin myyntiedustajaan, joka voi järjestää suositellun tulostimen hankinnan.
- Steriili kierrekorkillinen näyteastia
- Kertakäyttökäsineet
- Merkinätarrat ja/tai pysyvä merkintäkynä
- Steriilit pipetit näytteen prosessointia varten

9 Varoitukset ja varotoimet

9.1 Yleistä

- *In vitro* -diagnostiseen käyttöön
- Kaikkia biologisia näytteitä käytetyt kasetit mukaan lukien on käsiteltävä tartuntavaarallisina aineina. Koska on usein mahdotonta tietää, mitkä näytteet ovat tartuntavaarallisia, kaikkia biologisia näytteitä on käsiteltävä vakiovarotoimenpiteitä noudattaen.
- Näytteiden käsittelyohjeistus on saatavana Yhdysvaltain tartuntatautien valvonta- ja ehkäisykeskuksista (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)³ ja CLSI-instituutista (Clinical and Laboratory Standards Institute)^{6,7,8}
- Kemikaalien kanssa työskennellessä ja biologisia näytteitä käsiteltäessä on noudatettava laitoksen turvallisuustoimenpiteitä.
- Käytä kertakäyttöisiä suojakäsineitä, laboratoriotakkia ja silmiensuojainta, kun käsittelet näytteitä ja reagensseja. Pese kädet perusteellisesti näytteiden ja testireagenssien käsittelyn jälkeen.

- Biologisia näytteitä, siirtolaitteita ja käytettyjä kasetteja on pidettävä tartuntavaarallisina ja ne edellyttävät vakiovarotoimenpiteitä. Käytettyjen kasettien ja käyttämättömien reagenssien asianmukaisessa hävittämisessä on noudatettava laitoksen ympäristöä koskevia jätteenkäsittelytoimenpiteitä. Nämä materiaalit voivat olla kemiallista vaarallista jätettä ja voivat edellyttää erityisiä kansallisia tai alueellisia hävitystoimenpiteitä. Jos kansalliset tai alueelliset säännökset eivät anna selvää ohjeistusta asianmukaisesta hävittämisestä, biologiset näytteet ja käytetyt kasetit on hävitettävä WHO:n (Maailman terveysjärjestö) lääkinnällisen jätteen käsittelyä ja hävittämistä koskevan ohjeistuksen mukaan⁹.
- Näyttereagenssi sisältää natriumhydroksidia (pH > 12,5) ja isopropanolia. Haitallista nieltynä (H302), voimakkaasti ihoa syövyttävää ja silmiä vaurioittavaa (H314). Syttyvä neste ja höyry (H226).
- Tämän testin suorituskykyominaisuudet on selvitetty vain Käyttötarkoitus-osassa lueteltujen näytetyyppien kanssa. Tämän testin suorituskykyä millään muilla näytetyypeillä tai näytteillä ei ole arvioitu.
- Kemikaalien kanssa työskennellessä ja biologisia näytteitä käsitellessä on noudatettava laitoksen turvallisuustoimenpiteitä.

9.2 Näyte

- Näytteenotto- ja käsittelymenetelmät edellyttävät erityistä koulutusta ja ohjausta.
- Näytteiden kuljettamisen aikana on ylläpidettävä asianmukaisia varastointiolosuhteita näytteen eheyden varmistamiseksi (ks. Osa 12. Toimenpide). Näytteen stabiliteettia muissa kuin suositelluissa kuljetusolosuhteissa ei ole arvioitu.
- Hylkää näytteet, joissa on selviä ruokahiukkasia tai muita kiinteitä hiukkasia.
- Näytteen asianmukainen ottaminen, varastointi ja kuljettaminen ovat oleellisen tärkeitä oikeiden tulosten kannalta.
- Positiivisen MTIG-viljelmäpullon viljelmäaerialla voidaan käyttää joko laimentamattomana tai 100-kertaisesti PBS- tai Middlebrook 7H9 -kasvualustalla laimennettuna. Testi voidaan tehdä myös lämpöinaktivoiduilla viljelmillä. Lämpöinaktivointia varten viljelmä suositellaan ensin laimentamaan 100-kertaisesti PBS- tai Middlebrook 7H9 -kasvualustaan ja sitten kuumentamaan 100 °C:ssa 20 minuutin ajan.


9.3 Testi/reagenssi

- Xpert MTB/XDR -testireagensseja ei saa korvata muilla reagensseilla.
- Xpert MTB/XDR -testikasetin kannen saa avata vain, kun näytettä lisätään.
- Älä käytä kasettia, joka on pudotettu pakkauksesta poistamisen jälkeen tai ravistettu kasetin kannen avaamisen jälkeen. Kasetin pudottaminen tai ravistaminen kasetin kannen avaamisen jälkeen voi aiheuttaa virheellisiä tai määrittämättömiä tuloksia.
- Näytteen tunnistetarraa ei saa asettaa kasetin kanteen tai viivakooditarraan.
- Kasettia ei saa käyttää, jos sen reaktioputki on vaurioitunut.
- Jokaista näytekohtaista Xpert MTB/XDR -testikasettia käytetään vain yhden testin prosessointiin. Käytettyjä kasetteja ei saa käyttää uudelleen.
- Jokaista kertakäyttöistä pipettiä käytetään yhden näytteen siirtämiseen. Käytettyjä kertakäyttöisiä pipetteja ei saa käyttää uudelleen.
- Kasettia ei saa käyttää, jos se näyttää märältä tai jos kannen tiiviste näyttää rikkoutuneelta.
- Näytteiden tai reagenssien kontaminaation välttämiseksi suosittelemme hyviä laboratorioikäytäntöjä, muun muassa käsineiden vaihtamista potilasnäytteiden käsittelyjen välillä.
- Jos näytteitä tai kontrolleja roiskuu, ime roiskunut neste paperipyyhkeillä käsiin kädessä. Puhdista sen jälkeen kontaminoitunut alue juuri valmistellun kotitalousvalkaisuaineen 1:10-laimennoksella. Vaikuttavan kloorin lopullisen pitoisuuden pitää olla 0,5 % maassasi käytettävän kotitalousvalkaisuaineen pitoisuudesta riippumatta. Anna aineen vaikuttaa vähintään kaksi minuuttia. Varmista, että työalue on kuiva ennen kuin 70-prosenttista denaturoitua etanolia käytetään valkaisuainejäämän poistamiseen. Työpintojen on annettava kuivua kokonaan ennen jatkamista. Vaihtoehtoisesti on noudatettava laitoksen vakiotoimenpiteitä kontaminaatio- tai roiskumistilanteissa. Laitteiston kyseessä ollen on noudatettava valmistajan suosituksia laitteiston dekontaminaation suhteen.
- Xpert MTB/XDR -testi on validoitu käyttämällä Cepheid -ohjelmistoversiota 6.2 tai sitä uudempaa versiota.

10 Kemialliset vaarat^{9,10}

Näyttereagenssi:

- Sisältää isopropyylialkoholia
- Sisältää natriumhydrokloridia

- Signaalisana: VAARA
- YK:n GHS-järjestelmän varoitusmerkki: 
- **YK:n GHS-järjestelmän vaaralausekkeet**
 - Syttyvä neste ja höyry.
 - Voimakkaasti ihoa syövyttävää ja silmiä vaurioittavaa.
 - Voimakkaasti silmiä vaurioittavaa.
 - Epäillään aiheuttavan perimävaurioita.
 - Epäillään heikentävän hedelmällisyyttä tai vaurioittavan sikiötä.
 - Saattaa vahingoittaa elimiä pitkäaikaisessa tai toistuvassa altistumisessa.
- **YK:n GHS-järjestelmän turvalausekkeet**
- **Ennaltaehkäisy**
 - Lue erityisohjeet ennen käyttöä.
 - Lue varoitukset huolellisesti ennen käsittelyä.
 - Suojaa lämmöltä, kipinöiltä, avotulelta ja/tai kuumilta pinnoilta. - Tupakointi kielletty.
 - Säilytä tiiviisti suljettuna.
 - Älä hengitä sumua, höyryä ja/tai suihketta.
 - Pese huolellisesti käsittelyn jälkeen.
 - Käytä suojakäsineitä, suojavaatetusta, silmiensuojainta, kasvonsuojainta.
 - Käytä vaadittuja henkilönsuojaimia.
- **Pelastustoimenpiteet**
 - Tulipalon sattuessa: Käytä palon sammuttamiseen asianmukaista ainetta.
 - JOS KEMIKAALIA ON HENGITETTY: Siirrä henkilö raittiiseen ilmaan ja pidä lepoasennossa, jossa on helppo hengittää.
 - Ota välittömästi yhteys MYRKYTYSTIETOKESKUKSEEN tai lääkäriin.
 - JOS KEMIKAALIA JOUTUU IHOLLE (tai hiuksiin): Riisu saastunut vaatetus välittömästi. Huuhto/suihkuta iho vedellä.
 - Riisu ja pese saastunut vaatetus ennen uudelleenkäyttöä.
 - Erityiskäsittely, lisätietoa ensiapua koskevassa osassa.
 - JOS KEMIKAALIA JOUTUU SILMIIN: Huuhto huolellisesti vedellä usean minuutin ajan. Poista piilolinssit, jos sen voi tehdä helposti. Jatka huuhtomista.
 - JOS KEMIKAALIA ON NIELTY: Huuhto suu. EI saa oksennuttaa.
 - Altistumisen tapahduttua tai jos epäillään altistumista: Hakeudu lääkäriin.
 - Hakeudu lääkäriin, jos ilmenee pahoinvointia.
- **Varastointi/hävittäminen**
 - Hävitä sisältö ja/tai säiliö paikallisten, alueellisten, kansallisten ja/tai kansainvälisten säännösten mukaan.

11 Näytteen ottaminen, kuljettaminen ja varastointi

Näytteet voidaan ottaa noudattamalla käyttäjän laitoksen vakiotoimenpiteitä.

Näytteen asianmukainen ottaminen, varastointi ja kuljettaminen ovat erittäin tärkeitä tämän testin suorituskyvyn kannalta. Näytteen stabiiliteettia muissa kuin jäljempänä luetelluissa toimitus- ja varastointiolosuhteissa ei ole arvioitu Xpert MTB/XDR -testillä.

11.1 Yskösedimentin kuljetus

Kuljeta sedimenttinäytteet 2–8 °C:ssa.

11.2 Prosessoimattoman ysköksen kuljetus

Prosessoimattomat yskösnäytteet on kuljetettava 2–35 °C:ssa.

11.3 Näytteen varastointi

Prosessoimattomat yskösnäytteet voidaan varastoida 2–35 °C:ssa 7 vuorokauden ajan (sisältää toimitusajan).

Dekontaminoitu/konsentroitua ja uudelleen suspendoitu yskössi voidaan varastoida 2–8 °C:ssa korkeintaan 7 päivän ajan, kunnes testi suoritetaan GeneXpert -järjestelmässä.

Katso seuraava Taulukko 1 määrittääksesi riittävän näytemäärän, kun testaat prosessoimatonta ysköstä tai dekontaminoitua/konsentroitua yskössiä.

Taulukko 1. Tarvittava näytemäärä

Näytetyyppi	Vähimmäismäärä yhteen testiin	Näytteen enimmäismäärä	Näytteen ja näyttereagenssin suhde
Yskössi	0,5 ml	2,5 ml	1:3 Näytteen ja näyttereagenssin välistä suhdetta ^a
Prosessoimaton yskös	1,0 ml	4,0 ml	1:2

^a 1:2 on käytettävä vähintään 0,7 ml:n näytemäärässä yhteen testiin.

11.4 Näyttereagenssilla käsitellyt jäljelle jääneet näytteet

Xpert MTB/XDR -testiä voidaan käyttää Xpert MTB/RIF -määrityksistä tai Xpert MTB/RIF Ultra -määrityksistä jäljelle jääneen näyttereagenssilla käsitellyn näytteen testaamiseen. Näissä tapauksissa jäljelle jääneen näyttereagenssilla käsitellyn näytteen tilavuuden täytyy kuitenkin olla ≥ 2 ml ja seos on varastoitava 2–8 °C:ssa korkeintaan 4 tuntia tai enintään 35 °C:ssa korkeintaan 2,5 tuntia.

11.5 BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) -viljelymenetelmän viljelmäsolaatit

Kun Xpert MTB/XDR -testiä käytetään kliinisessä tutkimuksessa on testattu BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) -viljelystä saatuja MTB-positiivisia viljelmiä, on saatu kelpaavia tuloksia. MGIT-positiivisista viljelmäpulloista saatuja MTB-isolaattien testaukseen käytetään vähintään 1,0 ml viljelmäateriaalia.

Huomautus Kliinisistä näytteistä saatuja mykobakteeriviljelmiä on käsiteltävä säätämällä bioturvallisuuden turvaluokka sopivaksi.

Ennen testin aloittamista on käytettävä näytteen ja näyttereagenssin suhdetta 1:2 ja inkuboitava 15 minuuttia vorteksoimalla 10 sekuntia 5 minuutin välein kerrostumisen estämiseksi tai ravistelemalla jatkuvasti. Aloita GeneXpert-testiajo 30 minuutin sisällä siitä, kun olet lisännyt viljelmäateriaaliin 2 ml näyttereagenssia.

12 Toimenpide

12.1 Prosessoimattoman ysköksen menetelmä

Tärkeää Aloita testi 2,5 tunnin sisällä siitä, kun näytteeseen on lisätty näyttereagenssi, tai 4 tunnin kuluessa, jos näytettä säilytetään 2–8 °C:ssa.

Huomautus Hylkää näytteet, joissa on selviä ruokahiukkasia tai muita kiinteitä hiukkasia.

Tarvittavat määrät: ≥ 1 ml prosessoimatonta ysköstä tarvitaan.

1. Avaa varovasti tiiviin yskösnäytteenottoastian kansi. Ks. Kuva 1.

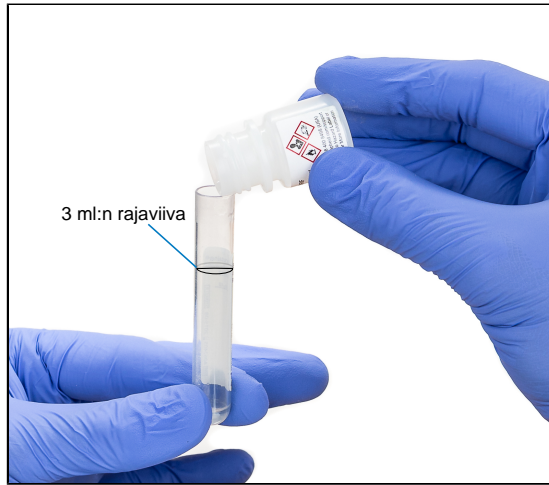


Kuva 1. Yskösnäytteenottoastian avaaminen

2. Kaada yskökseen noin 2-kertainen määrä näyttereagenssia (laimennussuhde 2:1, näyttereagenssi:yskös). Katso Kuva 2 ja Kuva 3.



Kuva 2. Esimerkki 2:1-laimennuksesta (8 ml näyttereagenssia: 4 ml ysköstä)



Kuva 3. Esimerkki 2:1-laimennuksesta (2 ml näyttereagenssia: 1 ml ysköstä)

Huomautus Hävitä jäljelle jäänyt näyttereagenssi ja pullo asianmukaiseen jätesäiliöön laitoksen vakiomenetelmien mukaan.

3. Sulje näyteastian kansi tiiviisti.
4. Ravistele voimakkaasti 10–20 kertaa tai vorteksoi vähintään 10 sekuntia.

Huomautus Yksi edestakainen liike vastaa yhtä ravistamista.

5. Inkuboi 10 minuuttia huoneenlämmössä ja ravistele näytettä sen jälkeen voimakkaasti 10–20 kertaa tai vorteksoi vähintään 10 sekunnin ajan.
6. Inkuboi näytettä huoneenlämmössä vielä 5 minuuttia.

12.2 Dekontaminoitujen konsentroitujen yskössedimenttien menetelmä

Tärkeää Aloita testi 2,5 tunnin sisällä siitä, kun näytteeseen on lisätty näyttereagenssi, tai 4 tunnin kuluessa, jos näytettä säilytetään 2–8 °C:ssa.

Huomautus Hylkää näytteet, joissa on selviä ruokahiukkasia tai muita kiinteitä hiukkasia.

Tarvittavat määrät: Kentin ja Kubican menetelmän¹¹ mukaan valmistetut yskössedimentit (NALC-NaOH-menetelmää käyttävä ruoansulatus-dekontamintimenetelmä ja suspensoitu uudelleen 67 mM:n fosfaatti/H₂O-puskuriin) voidaan testata Xpert MTB/XDR -testillä. Uudelleensuspensoinnin jälkeen Xpert MTB/XDR -testiä varten säilytetään vähintään 0,5 ml uudelleensuspensoitua sedimenttiä. Kun tilavuudet ovat alle 0,7 ml, valmistele näytteet suorittamalla vaiheet 1–5. Näihin vaiheisiin tarvitaan 3 osaa näyttereagenssia 1 osaan sedimenttiä, niin että määrä riittää testin optimaaliseen suoritukseen. Jos näytemäärä on vähintään 0,7 ml, riittävä testimäärä voidaan tuottaa lisäämällä 2 osaa näyttereagenssia 1 osaan sedimenttiä. Tässä esimerkissä 1,4 ml näyttereagenssia lisätään 0,7 ml:aan sedimenttiä. Nämä määrät ovat suhteessa 2 osaa näyttereagenssia 1 osaan sedimenttiä.

1. Siirrä 0,5 ml:aa uudelleensuspensoidusta kokonaispölystä siirtopipetillä kartiomaiseen, kierrekorkilliseen putkeen, jonka etikettiin on merkitty näyte- ja/tai potilastunnus.

Huomautus Varastoi uudelleensuspensoituja sedimenttejä 2–8 °C:ssa, jos niitä ei prosessoida välittömästi. Varastoi korkeintaan 7 päivän ajan.

2. Lisää 0,5 ml:aan uudelleensuspensoitua sedimenttiä 1,5 ml näyttereagenssia.
3. Ravistele voimakkaasti 10–20 kertaa tai vorteksoi vähintään 10 sekuntia.

Huomautus Yksi edestakainen liike vastaa yhtä ravistamista.

4. Inkuboi 10 minuuttia huoneenlämmössä ja ravistele näytettä sen jälkeen voimakkaasti 10–20 kertaa tai vorteksoi vähintään 10 sekunnin ajan.

- Inkuboi näytettä huoneenlämmössä vielä 5 minuuttia.

12.3 Kasetin valmisteleminen

Tärkeää Varmista, että moduuli on valmis hyväksymään kasetin. Aloita testi mahdollisimman pian ja 2,5 tunnin kuluessa näyttereagenssilla käsitellyn näytteen lisäämisestä kasettiin tai 4 tunnin kuluessa varastoitaessa 2–8 °C:ssa.

Ota esille seuraavat tarvikkeet: Xpert-kasetti, siirtopipetti (mukana toimituksessa) ja asianmukaisesti otettu ja merkitty testinäyte.

- Ota kasetti pakkauksesta.
- Tarkasta kasetti vaurion varalta. Jos se on vaurioitunut, sitä ei saa käyttää.
- Anna kasetin tasaantua huoneenlämpöön. Merkitse jokaiseen Xpert MTB/RIF -kasettiin näytetunniste. Ks. Kuva 4.



Kuva 4. Merkitse tunniste kasetin sivuun.

Huomautus Merkitse tunniste kasetin sivuun tai kiinnitä siihen tunnistetarra. Tarraa ei saa asettaa kasetin kanteen tai kasetissa jo olevan 2D-viivakoodin päälle.

- Avaa kasetin kansi ja sen jälkeen näyteastia.
- Aspiroi mukana toimitetulla siirtopipetillä nestemäiseksi muuttunutta näytettä pipetissä olevaan viivaan saakka. Jos näytemäärää ei ole riittävä, näytettä ei saa prosessoida pitemmälle. Ks. Kuva 5.



Kuva 5. Pipetissä olevaan viivaan asti aspiroiminen

- Minimoi aerosolien muodostumisriskiä annostelemalla näyte hitaasti. Ks. Kuva 6.



Kuva 6. Xpert MTB/XDR -kasetti

7. Sulje kasetin kansi.

12.4 Testin aloittaminen

Ennen testin aloittamista on varmistettava, että Xpert MTB/XDR -määritystiedosto on tuotu ohjelmistoon.

Tärkeää Tässä osassa luetellaan testin ajamisen perusvaiheet. Yksityiskohtaiset ohjeet löytyvät *GeneXpert Dx -järjestelmän käyttöoppaasta*.

Huomautus Noudattamasi vaiheet voivat olla erilaisia, jos järjestelmänvalvoja muutti järjestelmän oletustyönkulun.

1. Kytke GeneXpert-instrumentti päälle:

- GeneXpert Dx -instrumenttia käytettäessä kytketään ensin instrumentti päälle ja sen jälkeen tietokone. GeneXpert Dx -ohjelmisto käynnistyy automaattisesti tai se on mahdollisesti avattava kaksoisnapsauttamalla Windows®-työpöydällä olevaa GeneXpert Dx -pikakuvaketta.

2. Kirjaudu sisään GeneXpert-instrumenttijärjestelmän ohjelmistoon käyttäjänimellä ja salasanalla.

3. Valitse GeneXpert Dx -järjestelmäikkunasta **Luo testi (Create Test)**. Näytölle avautuu **Luo testi (Create Test)** -ikkuna.

4. Skannaa potilas- tai näytetunniste tai näppäile potilas- tai näytetunniste. Jos näytetunniste näppäillään, varmista, että näytetunniste kirjoitetaan oikein. Testituloksiin liitetään **Näytä tulokset (View Results)** -ikkunan vasemmalla puolella näkyvä näytetunniste.

5. Skannaa Xpert MTB/XDR -kasetin viivakoodi. Ohjelmisto käyttää viivakoodin tietoja ja täyttää automaattisesti seuraavien kenttien tiedot: **Reagenssierän tunniste (Lot ID)**, **Kasetin sarjanro (Cartridge SN)** ja **Viimeinen käyttöpäivä (Expiration Date)**. Ks. Kuva 7.

Huomautus Jos Xpert MTB/XDR -kasetin viivakoodia ei voida skannata, toista testi uudella kasetilla.

Kuva 7. GX Dx Luo testi (Create Test) -ikkuna

6. Valitse **Aloita testi (Start Test)**. Kirjoita salasana esiin tulevaan valintaikkunaan.
7. GeneXpert Dx -instrumentti:
 - a) Avaa vihreällä vilkkuvalla valolla varustettu instrumenttimoduulin luukku ja lataa kasetti.
 - b) Sulje luukku. Testi käynnistyy ja vihreä valo lakkaa vilkkumasta. Kun testi on valmis, valo sammuu.
 - c) Odota, kunnes järjestelmä avaa luukun lukon ennen moduulin luukun avaamista ja kasetin poistamista.
8. Hävitä käytetyt kasetit asianmukaiseen näytteiden jätesäiliöön laitoksen vakiomenetelmien mukaan.

13 Tulosten näyttäminen ja tulostaminen

Tässä osassa luetellaan kaikki tulosten näyttämisen ja tulostamisen perusvaiheet. Yksityiskohtaiset tulosten näyttämisen- ja tulostamisohjeet ovat *GeneXpert Dx -järjestelmän käyttöoppaassa* tai *GeneXpert Infinity -järjestelmän käyttöoppaassa*, riippuen käytössä olevasta mallista.

1. Näytä tulokset valitsemalla kuvake **Näytä tulokset (View Results)**.
2. Kun testi on tehty, näytä tulokset ja/tai laadi PDF-raporttiedosto valitsemalla **Raportti (Report)** -painike **Näytä tulokset (View Results)** -ikkunasta.

14 Sisäänrakennetut laatu- ja prosessikontrollit

Jokaisessa testissä on näytteen prosessointikontrolli (SPC) ja koettimen tarkistuskontrolli (PCC).

- **Näytteen prosessointikontrolli (SPC)**—SPC varmistaa, että näytteen prosessointi on riittävä. Tämän lisäksi tämä kontrolli havaitsee näytteeseen liittyvän reaaliaikaisen PCR-määrityksen estymisen, varmistaa että PCR-reaktioolosuhteet (lämpötila ja aika) ovat asianmukaiset amplifikointireaktiota varten ja että PCR-reagenssit toimivat. Näytteen prosessointikontrollin (SPC) on oltava positiivinen negatiivisessa näytteessä, mutta positiivisessa näytteessä se voi olla negatiivinen tai positiivinen. Näytteen prosessointikontrolli (SPC) läpäistään, jos se täyttää sovitut hyväksymiskriteerit.
- **Koettimen tarkistuskontrolli (PCC)**—Ennen PCR-reaktion alkamista GeneXpert-järjestelmä mittaa fluoresenssisignaalin koettimista ja monitoroi helmen nesteytystä, reaktioputken täyttymistä, koettimen cheyettä ja väriaineen stabiliteettia. Koettimen tarkistuskontrolli (PCC) läpäistään, jos se täyttää sovitut hyväksymiskriteerit.
- **Näytetilavuuden riittävyys (SVA) -kontrolli**—Ennen näytteen prosessointia GeneXpert-järjestelmä mittaa, onko näytekammiossa riittävä näytemäärä. SVA-tarkistuksen epäonnistuminen tarkoittaa, että näytekammioon ei ole lisätty testauksen edellyttämää riittävä näytemäärä.

Ulkoiset kontrollit – Ulkoisia kontrolleja voidaan käyttää paikallisten ja maakohtaisten akkreditointiorganisaatioiden mukaan soveltuviissa tapauksissa.

15 Tulosten tulkitseminen

GeneXpert Instrument Systems tuottaa tulokset mitattujen fluoresenssisignaalien ja sulamislämpötila-arvojen (*T_m*) yhdistelmästä. *T_m*-arvoja käyttävä GeneXpert-järjestelmä havaitsee mutaatiot ja villityypin sekvenssit. Resistenssiherkkyyden määrittäminen riippuu siitä, minne tietyn analyysin *T_m*-arvot asettuvat villityypin tai mutantin ikkunassa tässä järjestyksessä. Xpert MTB/XDR -testin positiiviset tulokset voivat olla **MTB HAVAITTU (MTB DETECTED)** ja kaikki resistenssikohteet ovat **EI HAVAITTU (NOT DETECTED)** tai **MTB HAVAITTU (MTB DETECTED)** ja yksi tai useampi resistenssikohteista on **HAVAITTU (DETECTED)** tai **MTB HAVAITTU (MTB DETECTED)** ja/tai yksi tai useampi seuraavista resistenssikohteista on **MÄÄRITTÄMÄTÖN (INDETERMINATE)**. Taulukko 2 luettelee kunkin kohteen mahdolliset tulokset.

Taulukko 2. Kunkin kohteen mahdolliset testitulokset Xpert MTB/XDR -testissä

Lääkeluokka	Tulosilmoitus
–	MITÄTÖN/VIRHE/EI TULOSTA (INVALID/ERROR/NO RESULT)
	MTB HAVAITTU (MTB DETECTED)
	MTB:tä EI HAVAITTU (MTB NOT DETECTED)
Isoniatsidi	Alhainen INH-resistenssi HAVAITTU (Low INH Resistance DETECTED)
	INH-resistenssi HAVAITTU (INH Resistance DETECTED)
	INH-resistenssiä EI HAVAITTU (INH Resistance NOT DETECTED)
	INH-resistenssi MÄÄRITTÄMÄTÖN (INH Resistance INDETERMINATE)
Fluorokinoloni	Alhainen FLQ-resistenssi HAVAITTU (Low FLQ Resistance DETECTED)
	FLQ-resistenssi HAVAITTU (FLQ Resistance DETECTED)
	FLQ-resistenssiä EI HAVAITTU (FLQ Resistance NOT DETECTED)
	FLQ-resistenssi MÄÄRITTÄMÄTÖN (FLQ Resistance INDETERMINATE)
Amikasiini	AMK-resistenssi HAVAITTU (AMK Resistance DETECTED)
	AMK-resistenssiä EI HAVAITTU (AMK Resistance NOT DETECTED)
	AMK-resistenssi MÄÄRITTÄMÄTÖN (AMK Resistance INDETERMINATE)
Kanamysiini	KAN-resistenssi HAVAITTU (KAN Resistance DETECTED)
	KAN-resistenssiä EI HAVAITTU (KAN Resistance NOT DETECTED)
	KAN-resistenssi MÄÄRITTÄMÄTÖN (KAN Resistance INDETERMINATE)
Kapreomysiini	CAP-resistenssi HAVAITTU (CAP Resistance DETECTED)
	CAP-resistenssiä EI HAVAITTU (CAP Resistance NOT DETECTED)
	CAP-resistenssi MÄÄRITTÄMÄTÖN (CAP Resistance INDETERMINATE)
Etionamidi ^a	ETH-resistenssi HAVAITTU (ETH Resistance DETECTED)
	ETH-resistenssiä EI HAVAITTU (ETH Resistance NOT DETECTED)

^a Tämä määrittäminen on suunniteltu siten, ettei se tuota tulosta "Etionamidi määrittämätön (Ethionamide Indeterminate)".

Taulukko 3 esittää yhteenvedon Xpert MTB/XDR -testin kohteena olevista geneistä ja jokaiselle tutkittavalle geenille sen kodonialueen ja nukleotidit, joiden avulla lääkeresistenssi tunnistetaan tai päätellään.

Taulukko 3. Tutkittavat lääkeresistenssin määritysalueet

Lääke	Geenikohte	Kodonialueet	Nukleotidi
-------	------------	--------------	------------

Lääke	Geenikohde	Kodonialueet	Nukleotidi
Isoniatsidi	<i>inhA</i> -promoottori	–	-1 – -32, intergeeninen
	<i>katG</i>	311–319	939–957
	<i>fabG1</i>	199–210	597–630
	intergeeninen <i>oxyR-ahpC</i> -alue	–	-5 – -50, intergeeninen (tai -47 – -92) ^{12,13}
Etionamidi	<i>inhA</i> -promoottori	–	-1 – -32, intergeeninen
Fluorokinolonit	<i>gyrA</i>	87–95	261–285
	<i>gyrB</i>	531–544 (tai 492–505) ^{12,14}	1596–1632
Amikasiini, kanamysiini, kapreomysiini	<i>rrs</i>	–	1396–1417
	<i>eis</i> -promoottori	–	-6 – -42, intergeeninen

Taulukko 4 esittää mahdollisten tulosten esimerkkejä ja niitä vastaavan tulkinnan. Kuva 8 – Kuva 16 ovat esimerkkejä mahdollisista Xpert MTB/XDR -testituloksista.

Taulukko 4. Esimerkkejä Xpert MTB/XDR -testin tuloksista ja tulkinnasta

Tulos	Tulkinta
MTB HAVAITTU (MTB DETECTED); INH-resistenssiä EI HAVAITTU (INH Resistance NOT DETECTED) FLQ-resistenssiä EI HAVAITTU (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-resistenssiä EI HAVAITTU (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistenssiä EI HAVAITTU (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-resistenssiä EI HAVAITTU (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistenssiä EI HAVAITTU (ETH Resistance NOT DETECTED)	MTB-kohde esiintyy näytteen sisällä: <ul style="list-style-type: none"> • Ei havaittu INH-, FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- tai ETH-resistenssin aiheuttavia mutaatioita. • Näytteen prosessointikontrolli (SPC): Ei koske (NA). Näytteen prosessointikontrollin (SPC) signaalia ei tarvita, sillä MTB-amplifikaatio voi kilpailla tämän kontrollin kanssa. • Koettimen tarkistus: LÄPÄISTY (PASS). Kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.
MTB HAVAITTU (MTB DETECTED); INH-resistenssi HAVAITTU (INH Resistance DETECTED) FLQ-resistenssi HAVAITTU (FLQ Resistance DETECTED) AMK-resistenssi HAVAITTU (AMK Resistance DETECTED) KAN-resistenssi HAVAITTU (KAN Resistance DETECTED) CAP-resistenssi HAVAITTU (CAP Resistance DETECTED) ETH-resistenssi HAVAITTU (ETH Resistance DETECTED)	MTB-kohde esiintyy näytteen sisällä: <ul style="list-style-type: none"> • INH-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu yhdessä tai useammassa seuraavista geeneistä: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, intergeeninen <i>oxyR-ahpC</i>-alue ja <i>inhA</i>-promootori • FLQ-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu yhdessä tai useammassa seuraavista geeneistä: <i>gyrA</i> ja <i>gyrB</i> kinoloniresistenssin määritysalueet (QRDR) • AMK-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu yhdessä tai useammassa seuraavista geeneistä: <i>rrs</i>-geeni ja <i>eis</i>-promootori • KAN-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu yhdessä tai useammassa seuraavista geeneistä: <i>rrs</i>-geeni ja <i>eis</i>-promootori • CAP-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu seuraavassa geenissä: <i>rrs</i>-geeni • ETH-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu seuraavassa geenissä: <i>inhA</i>-promootori • Näytteen prosessointikontrolli (SPC): Ei koske (NA). Näytteen prosessointikontrollin (SPC) signaalia ei tarvita, sillä MTB-amplifikaatio voi kilpailla tämän kontrollin kanssa. • Koettimen tarkistus: LÄPÄISTY (PASS). Kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.
MTB HAVAITTU (MTB DETECTED); INH-resistenssi HAVAITTU (INH Resistance DETECTED) FLQ-resistenssiä EI HAVAITTU (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-resistenssiä EI HAVAITTU (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistenssiä EI HAVAITTU (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-resistenssiä EI HAVAITTU (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistenssiä EI HAVAITTU (ETH Resistance NOT DETECTED)	MTB-kohde esiintyy näytteen sisällä: <ul style="list-style-type: none"> • Ei havaittu FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- tai ETH-resistenssin aiheuttavia mutaatioita. • INH-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu yhdessä tai useammassa seuraavista geeneistä: <i>katG</i>, <i>fabG1</i> ja intergeeninen <i>oxyR-ahpC</i>-alue • Näytteen prosessointikontrolli (SPC): Ei koske (NA). Näytteen prosessointikontrollin (SPC) signaalia ei tarvita, sillä MTB-amplifikaatio voi kilpailla tämän kontrollin kanssa. • Koettimen tarkistus: LÄPÄISTY (PASS). Kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.

Tulos	Tulkinta
MTB HAVAITTU (MTB DETECTED); INH-resistenssi HAVAITTU (INH Resistance DETECTED) FLQ-resistenssi MÄÄRITTÄMÄTÖN (FLQ Resistance INDETERMINATE) AMK-resistenssiä EI HAVAITTU (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistenssiä EI HAVAITTU (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-resistenssiä EI HAVAITTU (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistenssiä EI HAVAITTU (ETH Resistance NOT DETECTED)	MTB-kohde esiintyy näytteen sisällä: <ul style="list-style-type: none"> • Ei havaittu AMK-, KAN-, CAP- tai ETH-resistenssin aiheuttavia mutaatioita. • INH-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu yhdessä tai useammassa seuraavista geeneistä: <i>katG</i>, <i>fabG1</i> ja intergeeninen <i>oxyR-ahpC</i>-alue • FLQ-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita ei voitu määrittää johtuen siitä, että yhdestä tai useammasta koettimesta havaittiin vain villityypin Tm ja yhdestä tai useammasta koettimesta Tm:t puuttuivat niiden kohteen ollessa yksi tai useampi seuraavista geeneistä: <i>gyrA</i> tai <i>gyrB</i>. "TAI" Tm ei havaittu yhdestäkään <i>gyrA</i>- ja <i>gyrB</i>-geeniä etsivästä koettimesta. • Näytteen prosessointikontrolli (SPC): Ei koske (NA). Näytteen prosessointikontrollin (SPC) signaalia ei tarvita, sillä MTB-amplifikaatio voi kilpailla tämän kontrollin kanssa. • Koettimen tarkistus: LÄPÄISTY (PASS). Kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.
MTB HAVAITTU (MTB DETECTED); Alhainen INH-resistenssi HAVAITTU (Low INH Resistance DETECTED) FLQ-resistenssiä EI HAVAITTU (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-resistenssiä EI HAVAITTU (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistenssiä EI HAVAITTU (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-resistenssiä EI HAVAITTU (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistenssi HAVAITTU (ETH Resistance DETECTED)	MTB-kohde esiintyy näytteen sisällä: <ul style="list-style-type: none"> • Ei havaittu FLQ-, AMK-, KAN- tai CAP-resistenssin aiheuttavia mutaatioita. • Alhaiseen INH-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu <i>inhA</i>-promootorialueella • ETH-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu <i>inhA</i>-promootorialueella • Näytteen prosessointikontrolli (SPC): Ei koske (NA). Näytteen prosessointikontrollin (SPC) signaalia ei tarvita, sillä MTB-amplifikaatio voi kilpailla tämän kontrollin kanssa. • Koettimen tarkistus: LÄPÄISTY (PASS). Kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.
MTB HAVAITTU (MTB DETECTED); INH-resistenssiä EI HAVAITTU (INH Resistance NOT DETECTED) Alhainen FLQ-resistenssi HAVAITTU (Low FLQ Resistance DETECTED) AMK-resistenssiä EI HAVAITTU (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistenssiä EI HAVAITTU (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-resistenssiä EI HAVAITTU (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistenssiä EI HAVAITTU (ETH Resistance NOT DETECTED)	MTB-kohde esiintyy näytteen sisällä; tasoltaan alhainen FLQ-resistenssi havaittu: <ul style="list-style-type: none"> • Ei havaittu INH-, AMK-, KAN-, CAP- tai ETH-resistenssin aiheuttavia mutaatioita. • Alhaiseen FLQ-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu seuraavissa geeneissä: <i>gyrA</i> • Näytteen prosessointikontrolli (SPC): Ei koske (NA). Näytteen prosessointikontrollin (SPC) signaalia ei tarvita, sillä MTB-amplifikaatio voi kilpailla tämän kontrollin kanssa. • Koettimen tarkistus: LÄPÄISTY (PASS). Kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.

Tulos	Tulkinta
MTB HAVAITTU (MTB DETECTED); INH-resistenssi HAVAITTU (INH Resistance DETECTED) FLQ-resistenssiä EI HAVAITTU (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-resistenssi HAVAITTU (AMK Resistance DETECTED) KAN-resistenssi HAVAITTU (KAN Resistance DETECTED) CAP-resistenssi HAVAITTU (CAP Resistance DETECTED) ETH-resistenssiä EI HAVAITTU (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>MTB-kohde esiintyy näytteen sisällä:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ei havaittu FLQ- tai ETH-resistenssin aiheuttavia mutaatioita. • INH-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu yhdessä tai useammassa seuraavista geeneistä: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-aphC</i> • AMK-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu yhdessä tai useammassa seuraavista geeneistä: <i>rrs</i>-geeni ja <i>eis</i>-promoottori • KAN-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu yhdessä tai useammassa seuraavista geeneistä: <i>rrs</i>-geeni ja <i>eis</i>-promoottori • CAP-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu seuraavassa geenissä: <i>rrs</i>-geeni • Näytteen prosessointikontrolli (SPC): Ei koske (NA). Näytteen prosessointikontrollin (SPC) signaalia ei tarvita, sillä MTB-amplifikaatio voi kilpailla tämän kontrollin kanssa. • Koettimen tarkistus: LÄPÄISTY (PASS). Kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.
MTB HAVAITTU (MTB DETECTED); INH-resistenssi HAVAITTU (INH Resistance DETECTED) Alhainen FLQ-resistenssi HAVAITTU (Low FLQ Resistance DETECTED) AMK-resistenssiä EI HAVAITTU (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-resistenssi HAVAITTU (KAN Resistance DETECTED) CAP-resistenssiä EI HAVAITTU (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-resistenssiä EI HAVAITTU (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>MTB-kohde esiintyy näytteen sisällä:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ei havaittu AMK-, KAN- tai ETH-resistenssin aiheuttavia mutaatioita. • INH-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu yhdessä tai useammassa seuraavista geeneistä: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, intergeeninen <i>oxyR-ahpC</i>-alue ja <i>inhA</i>-promoottori • Alhaiseen FLQ-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu seuraavassa geenissä: <i>gyrA</i> • KAN-resistenssiin myötävaikuttavia mutaatioita on havaittu <i>eis</i>-promoottorialueella • Näytteen prosessointikontrolli (SPC): Ei koske (NA). Näytteen prosessointikontrollin (SPC) signaalia ei tarvita, sillä MTB-amplifikaatio voi kilpailla tämän kontrollin kanssa. • Koettimen tarkistus: LÄPÄISTY (PASS). Kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.
MTB:tä EI HAVAITTU (MTB NOT DETECTED)	<p>MTB-kohdetta ei havaittu näytteen sisällä:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Näytteen prosessointikontrolli (SPC): LÄPÄISTY (PASS). Näytteen prosessointikontrolli (SPC) täytti hyväksymiskriteerit. • Koettimen tarkistus: LÄPÄISTY (PASS). Kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.
MITÄTÖN (INVALID)	<p>MTB:n esiintymistä tai puuttumista ei voida määrittää. Näytteen prosessointikontrolli (SPC) ei täytä hyväksymiskriteerejä, näytettä ei prosessoitu asianmukaisesti tai PCR-reaktio estyi. Uusi testi. Lisätietoa on tämän asiakirjan osassa Osa 16.2. Testitoimenpiteen uusiminen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: MITÄTÖN (INVALID). MTB DNA:n esiintymistä tai puuttumista ei voida määrittää. • Näytteen prosessointikontrolli (SPC): EI LÄPÄISTY (FAIL). MTB-kohteen tulos on negatiivinen eikä näytteen prosessointikontrollin (SPC) kynnysarvo (Ct) ole kelpaavan vaihteluvälin sisällä. • Koettimen tarkistus: LÄPÄISTY (PASS). Kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.

Tulos	Tulkinta
VIRHE (ERROR)	<p>MTB:n esiintymistä tai puuttumista ei voida määrittää. Uusi testi. Lisätietoa on tämän asiakirjan osassa Osa 16.2. Testitoimenpiteen uusiminen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: EI TULOSTA (NO RESULT) • Näytteen prosessointikontrolli (SPC): EI TULOSTA (NO RESULT) • Koettimen tarkistus: EI LÄPÄISTY (FAIL). Kaikkia tai yhtä koettimen tarkistustuloksista ei läpäisty. <p style="text-align: center;">Huomautus Jos koettimen tarkistus läpäistiin, virheen saattoi aiheuttaa järjestelmäkomponentin toimintahäiriö, käyttövirhe tai kasetin eheysongelma.</p>
EI TULOSTA (NO RESULT)	<p>MTB:n esiintymistä tai puuttumista ei voida määrittää. Uusi testi. Lisätietoa on tämän asiakirjan osassa Osa 16.2. Testitoimenpiteen uusiminen. EI TULOSTA (NO RESULT) tarkoittaa, että tietoa ei kerätty riittävää määrää. Esimerkiksi käyttäjä pysäytti meneillään olevan testin.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: EI TULOSTA (NO RESULT) • Näytteen prosessointikontrolli (SPC): EI TULOSTA (NO RESULT) • Koettimen tarkistus: EI KOSKE (NA)

Huomautus Seuraavissa kuvissa on tyypillisiä tuloksia, mukaan lukien Sulamishuiput-välilehti, joita Xpert MTB/XDR -testin voidaan odottaa antavan yksityiskohtaisessa käyttäjän GeneXpert Dx -näkyvässä. Kaikkia mahdollisia tulosityhdistelmiä ei näytetä.

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						

Kuva 8. MTB HAVAITTU; INH-, FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- tai ETH-resistenssiä EI HAVAITTU (MTB DETECTED; INH, FLQ, AMK, KAN, CAP, and ETH Resistance NOT DETECTED)

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name MTB-XDR Version 3						
Test Result	MTB DETECTED; INH Resistance DETECTED; FLQ Resistance DETECTED; AMK Resistance DETECTED; KAN Resistance DETECTED; CAP Resistance DETECTED; ETH Resistance DETECTED					
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt						
ahpC-melt						
gyrA1-melt	76.1	90.0				
gyrA2-melt	69.6	39.7				
gyrA3-melt						
gyrB2-melt						
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt	70.9	259.6				
katG-mut melt	68.4	214.0				
fabG1-mut melt	75.9	181.1				
ahpC-mut melt	66.2	68.2				
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt	76.0	125.0				
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt	66.0	103.2				
rrs-mut melt	71.0	125.7				
eis-mutA melt	71.4	163.9				
eis-mutB melt						

Kuva 9. MTB HAVAITTU; INH-, FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- tai ETH-resistenssi HAVAITTU (MTB DETECTED; INH, FLQ, AMK, KAN, CAP, and ETH Resistance DETECTED)

Test Result Analyte Result Detail Melt Peaks Errors History Support

Assay Name MTB-XDR Version 3

Test Result

MTB DETECTED;
INH Resistance DETECTED;
 FLQ Resistance NOT DETECTED;
 AMK Resistance NOT DETECTED;
 KAN Resistance NOT DETECTED;
 CAP Resistance NOT DETECTED;
 ETH Resistance NOT DETECTED

Test Result Analyte Result Detail Melt Peaks Errors History Support

Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height
inhA-melt	76.6	284.9
katG-melt	74.0	105.2
fabG1-melt		
ahpC-melt	69.0	35.4
gyrA1-melt	76.6	65.2
gyrA2-melt	70.4	64.9
gyrA3-melt	71.4	92.2
gyrB2-melt	69.7	84.7
rrs-melt	75.3	146.8
eis-melt	68.7	124.2
inhA-mut melt		
katG-mut melt		
fabG1-mut melt	75.9	178.0
ahpC-mut melt		
gyrA1-mutA melt		
gyrA1-mutB melt		
gyrA1-mutC melt		
gyrA2-mutA melt		
gyrA2-mutB melt		
gyrA3-mutA melt		
gyrA3-mutB melt		
gyrA3-mutC melt		
gyrB2-mut melt		
rrs-mut melt		
eis-mutA melt		
eis-mutB melt		

Kuva 10. MTB HAVAITTU; INH-resistenssi HAVAITTU (MTB DETECTED; INH Resistance DETECTED)

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

Kuva 11. MTB HAVAITTU; INH- ja KAN-resistenssi HAVAITTU; AMK ja CAP MÄÄRITTÄMÄTÖN (MTB DETECTED; INH and KAN Resistance DETECTED; AMK and CAP INDETERMINATE)

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

Kuva 12. MTB HAVAITTU; INH- ja alhainen FLQ-resistenssi HAVAITTU
(MTB DETECTED; INH and Low FLQ Resistance DETECTED)

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name MTB-XDR Version 3						
Test Result	MTB DETECTED; INH Resistance DETECTED; FLQ Resistance DETECTED; AMK Resistance DETECTED; KAN Resistance DETECTED; CAP Resistance NOT DETECTED; ETH Resistance NOT DETECTED					
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						

Kuva 13. MTB HAVAITTU; INH-, FLQ-, AMK- ja KAN-resistenssi HAVAITTU
(MTB DETECTED; INH, FLQ, AMK, and KAN Resistance DETECTED)

The screenshot displays the Xpert MTB/XDR software interface. At the top, there are tabs for 'Test Result', 'Analyte Result', 'Detail', 'Melt Peaks', 'Errors', 'History', and 'Support'. Below the tabs, the 'Assay Name' is 'MTB-XDR' and the 'Version' is '3'. The 'Test Result' section shows 'MTB NOT DETECTED' in a green box. Below this, there is a large empty rectangular area. The bottom part of the screenshot shows a table with three columns: 'Analyte Name', 'Melt Peak Temperature', and 'Melt Peak Height'. The table lists various analyte names, including 'inhA-melt', 'katG-melt', 'fabG1-melt', 'ahpC-melt', 'gyrA1-melt', 'gyrA2-melt', 'gyrA3-melt', 'gyrB2-melt', 'rrs-melt', 'eis-melt', and several mutant variants (e.g., 'inhA-mut melt', 'katG-mut melt', etc.).

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		

Kuva 14. MTB:tä EI HAVAITTU (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						

Kuva 15. MITÄTÖN (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						

Kuva 16. VIRHE (ERROR)

16 Testien uusinnat

16.1 Syyt testin uusimiseen

Jos yksikin seuraavassa mainituista testituloksista tulee esiin, testi on uusittava annettujen ohjeiden mukaan Osa 16.2. Testitoimenpiteen uusiminen.

- **MITÄTÖN (INVALID)** viittaa siihen, että näytteen prosessointikontrolli (SPC) epäonnistui. Näytettä ei prosessoitu asianmukaisesti tai PCR-reaktio estettiin tai näytettä ei otettu asianmukaisesti.
- **VIRHE (ERROR)** -tulos voi johtua muun muassa koettimen tarkistuskontrolin toimintahäiriöstä tai siitä, että paineen enimmäisrajat ylitettiin.
- **EI TULOSTA (NO RESULT)** viittaa siihen, että tietoa ei kerätty riittävää määrää. Esimerkiksi käyttäjä pysäytti meneillään olevan testin tai sähkökatkos esiintyi.
- **MÄÄRITTÄMÄTÖN (INDETERMINATE)** -tulos viittaa siihen, että resistenssiä tietylle lääkkeelle ei voitu varmasti päätellä määrittäsalgoritmin perusteella (ks. lisäselitykset kohdasta Osa 17. Rajoitukset). Uudelleentestaus eri näytteellä saattaa johtaa tai saattaa olla johtamatta erilaiseen tulokseen.

16.2 Testitoimenpiteen uusiminen

Toista testi uudella kasetilla (kasettia ei saa käyttää uudelleen). Jos tuoretta ysköstä (pitää olla $\geq 1,0$ ml) tai käyttövalmiiksi saatettua sedimenttiä (pitää olla $\geq 0,5$ ml) on jäänyt jäljelle, ysköksen dekontaminointiin ja nesteeksi muuttamiseen ennen testin ajamista on aina käytettävä uutta näyttereagenssia. Noudata seuraavissa kohdissa annettuja näytteen prosessointiohjeita: Osa 12.1. Prosessoimattoman ysköksen menetelmä tai Osa 12.2. Dekontaminoitujen konsentroitujen yskösedimenttien menetelmä.

Jos saatavilla on jäljelle jäänyttä näyttereagenssilla käsiteltyä näytettä, jota on säilytetty näyttereagenssin ensimmäisestä näytteeseen lisäämisestä enintään 2,5 tuntia korkeintaan 35 °C:ssa tai enintään 4 tuntia 2–8 °C:ssa, jäljelle jäänyt näyttereagenssilla käsitelty näyte voidaan prosessoida uudella kasetilla. Käytä uusintatestauksessa aina uutta kasettia ja aloita testi 30 minuutin sisällä prosessoidun näytteen kasettiin lisäämisestä. Ks. Osa 12.3. Kasetin valmisteleminen.

17 Rajoitukset

- Xpert MTB/XDR -testin suorituskyky validoitiin tässä tuoteselosteessa annetuilla menetelmillä. XDR-testimenetelmään tehtyjä muutoksia on tulkittava yhdessä muiden kliinikolle saatavana olevien laboratorio- ja kliinisten tietojen kanssa.
- Xpert MTB/XDR -testin suorituskyky riippuu käyttäjän pätevyydestä ja testimenetelmien noudattamisesta. Testin menetelmävirheet voivat aiheuttaa virheellisiä positiivisia tai virheellisiä negatiivisia tuloksia. Kaikilla laitteen käyttäjillä on oltava asianmukainen laite- ja testikoulutus.
- Koulutetun terveydenhuollon ammattilaisen on tulkittava testitulokset yhdessä potilaan sairaushistorian, kliinisten merkkien ja oireiden ja muiden diagnostisten testien tulosten kanssa.
- Koska MTB-kompleksin DNA:n havaitseminen riippuu monista näytteessä olevista organismeista, luotettavat testitulokset riippuvat asianmukaisesta näytteen ottamisesta, käsittelemisestä ja varastoimisesta. Virheellisiä testituloksia voivat aiheuttaa virheellinen näytteenotto, suositellun näytteenottomenetelmän, käsittelyn tai varastoinnin laiminlyönti, tekninen virhe, näytteiden sekoittuminen tai lähtömateriaalin riittämätön pitoisuus. Tämän tuoteselosteen ohjeiden huolellinen noudattaminen on edellytys virheellisten tulosten välttämiseksi.
- Edeltävä tai nykyinen antibioottiliikitys saattaa vaikuttaa testituloksiin. Siksi tällä testillä ei voida arvioida hoidon onnistumista tai epäonnistumista, sillä DNA saattaa pysyä tuberkuloosihoidon jälkeen.
- Positiivinen testituloksella ei välttämättä merkitse elinkykyisten mikro-organismien olemassaoloa. Kuitenkin INH-, FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- tai ETH-resistenssiin liittyviä mutaatioita sisältävän MTB-kompleksin DNA:n esiintyminen on todennäköinen.
- Alukkeiden tai koettimien sitomisalueilla olevat mutaatiot tai polymorfismit voivat vaikuttaa uusien tai tuntemattomien XDR-MTB-kantojen havaitsemiseen ja aiheuttaa lääkeherkän tuloksen.
- Xpert MTB/XDR -testi ei vahvista INH-, FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- tai ETH-herkkyyttä, sillä voi olla muitakin kuin määrittämisen havaitsemia resistenssimekanismia, joihin saattaa liittyä hoidon kliinisen vasteen puuttuminen.
- Veren, aivo-selkäydinnesteen (CSF), maha-aspiraatin, ulosteen, kudoksen, virtsan testausta Xpert MTB/XDR -testillä ei ole arvioitu.
- Vaikka indusoidut yskösnäytteet eivät sisällyneet Xpert MTB/XDR -testin kliinisen suorituskyvyn arviointiin, indusoidun yskösnäytteen ottamisessa yleensä käytetyt isotoniset tai hypertonisit liuokset, keuhkoputkia laajentavat lääkkeet ja hengittävät keuhkoputkia laajentavat lääkkeet testattiin eivätkä ne haittaa testiä. Suolaliuosinduktio saattaa tuottaa riittämättömän määrän talteen otettuja organismeja ja saattaa haitata *M. tuberculosis* -bakteerin havaitsemista.
- Xpert MTB/XDR -testin suorituskyvyn arvioinnissa käytetyt konsentroidut yskösedimentit valmistettiin Kent and Kubica¹¹ -menetelmässä kuvatun NALC-NaOH-menetelmän mukaan. Muiden sedimentin valmistusmenetelmien käyttö saattaa muuttaa testin suorituskykyä.
- Negatiivinen testi ei sulje pois mahdollisuutta eristää MTB-kompleksin DNA yskösnäytteestä. Xpert MTB/XDR -testiä voidaan käyttää yhdessä mykobakteeriviljelmän kanssa väärin negatiivisten tulosten riskin osoittamiseksi ja organismin talteen ottamiseksi lisäkarakterisointia ja herkkyydestä varten.
- Jos näytteiden tulokset ovat **MTB vähäinen määrä HAVAITTU (MTB Trace DETECTED)** Xpert MTB/RIF Ultra -määrittämissä, niiden oletetaan olevan MTB/XDR-testin havaitsemisrajan (LoD) alapuolella eikä niiden testausta Xpert MTB/XDR -testillä suositella.
- Xpert MTB/XDR -testi ei suunnitelman mukaan erota MTB-kompleksin eri lajeja (ts. *MTB*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedi*, *M. mungi* ja *M. orygis*). Lisäksi on tehtävä myös viljely sen määrittämiseksi, esiintyykö NTM-kanta MTB-kompleksin lisäksi.
- Lapsipotilaissa on kirjallisuudessa raportoitu pienempi herkkyys johtuen MTB-infektion diffuusista luonteesta tämän potilasryhmän keuhkoissa ja riittävien näytteiden saantiin liittyvistä vaikeuksista^{16,17}.
- MTB:n ja *M. marinum* sekainfektioiden johdosta FLQ-tulokset saattavat olla **MÄÄRITTÄMÄTÖN (INDETERMINATE)**, kun läsnä on $>10^4$ CFU/ml *M. marinum* -bakteeria ja ≤ 408 CFU/ml MTB:tä.

- Joissakin harvoissa tapauksissa *rrs*-alukkeet ja -koettimet saattavat ristireagoida ympäristön mikrobien tai yskösmikroflooran kanssa, mikä saattaa tuottaa AMK:n, KAN:n ja CAP:n tulokseksi **MÄÄRITTÄMÄTÖN (INDETERMINATE)**.
- Xpert MTB/XDR -testi määrittää ETH-resistenssin, joka liittyy vain *inhA*-promootorialueen mutaatioihin. Mutaatioiden puuttuminen *inhA*-promootorialueelta ei sulje pois ETH-resistenssiä. ETH-resistenssin tuottavien mutaatioiden on raportoitu esiintyvän genomialueilla, jotka eivät ole tämän Xpert MTB/XDR -testin kohteina.¹⁵
- INH- ja FLQ-resistenssin liittymistä *oxyR-ahpC* ja *gyrB*-geenien mutaatioihin ei ole vielä sitovasti selvitetty; kuitenkin julkaistuissa tutkimuksissa on kerrottu, että INH- ja FLQ-resistenteissä kannoissa on näitä mutaatioita.^{18,19}
- Tietyn lääkkeen tuloksena saattaa olla **MÄÄRITTÄMÄTÖN (INDETERMINATE)**, jos jossakin kohdegeenissä esiintyy deleetioita tai harvinaisia mutaatioita.
- On todennäköistä, että Xpert MTB/XDR -testi ei havaitse mutaatiota, jos näytteessä on sekoitus sekä herkkiä että resistenttejä kantoja ja jos resistentin kasvuston taso on liian pieni testissä havaittavaksi.
- Xpert MTB/XDR -testi ei ehkä erota luotettavasti, onko kyseessä alhainen vaiko vahva FLQ-resistenssi, jos näytteissä on hyvin pieni bakteerimäärä tai sekä herkkien että resistenttien kantojen seos.

18 Kliininen suorituskyky

Tehtiin kaksi kliinistä tutkimusta. Xpert MTB/XDR -testin kliininen suorituskyky arvioitiin käyttämällä retrospektiivisesti otettuja jäädytettyinä säilytettyjä prosessoimattomia yskösnäytteitä ja konsentroiduja yskösedimenttinäytteitä kliinisessä tutkimuksessa 1 ja kliinisessä tutkimuksessa 2 prospektiivisilla yskösnäytteillä ja MGIT-viljelmällä.

18.1 Yskösnäytteet

Xpert MTB/XDR -testin suorituskyky suhteessa mikrobiologisiin ja molekulaarisiin viitemenetelmiin eli vastaavasti lääkkeen fenotyypinherkkyyden (pDST) -testaukseen ja sekvensointiin, arvioitiin sokkoutetulla kliinisellä tutkimuksella INH-, ETH-, FLQ- ja SLID (AMK, KAN ja CAP) -lääkeresistenssin havaitsemiseksi. Lisäksi Xpert MTB/XDR -testin kliinistä suorituskykyä verrattiin Xpert MTB/RIF- tai Xpert MTB/RIF Ultra -testiin MTB:n havaitsemisessa. Kaksi tutkimuspaikkaa, joiden suuri MDR-TB- ja XDR-TB-sairastavuus tiedettiin, antoivat jäädytettyinä säilytetyt prosessoimattomat yskösnäytteet tai konsentroidut yskösedimenttinäytteet, joiden tiedettiin MTB-viljelmän perusteella olevan positiivisia tai negatiivisia.

Taulukko 5 näyttää Xpert MTB/XDR -testin herkkyyden ja spesifisyyden suhteessa pDST-testaukseen lääkeresistenssin suhteen. Herkkyys oli >90 % INH-, FLQ- ja AMK-lääkkeelle, >85 % KAN- ja CAP-lääkkeelle ja >64 % ETH:lle; spesifisyys oli >98 % kaikille lääkkeille.

Taulukko 5. Xpert MTB/XDR -määrittäminen vastaan pDST lääkeresistenssin suhteen (retrospektiiviset näytteen)

Lääkkeet	N	TP	FN	TN	FP	Herkkyys (%)	95 %:n luottamusväli	Spesifisyys (%)	CI 95 %
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 ETH-resistenssin raportointi perustuu vain *inhA*-promootorin mutaatioiden havaitsemiseen, mikä aiheuttaa alhaisempaa herkkyyttä.

Taulukko 6 näyttää Xpert MTB/XDR -testin herkkyyden ja spesifisyyden suhteessa sekvensointiin lääkeresistenssin suhteen. Herkkyys oli >93 % FLQ-lääkkeelle ja yli 96 % INH-, AMK-, KAN-, CAP- ja ETH-lääkkeelle; spesifisyys oli 100,0 % kaikkien taulukossa lueteltujen lääkkeiden suhteen lukuun ottamatta INH-lääkettä, jonka herkkyys oli 98,7 %.

Taulukko 6. Xpert MTB/XDR -määritys vastaan sekvensointi lääkeresistenssin suhteen (retrospektiiviset näytteet)

Lääkkeet	N	TP	FN	TN	FP	Herkkyys (%)	95 %:n luottamusväli	Spesifisyys (%)	CI 95 %
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

Taulukko 7 esittää Xpert MTB/XDR -testin positiivisen yhtäpitävyysprosentin (PPA) ja negatiivisen yhtäpitävyysprosentin (NPA) suhteessa Xpert MTB/RIF -testiin MTB:n havaitsemisen osalta olevan vastaavasti 98,9 % ja 93,8 %.

Taulukko 7. Xpert MTB/XDR vastaan Xpert MTB/RIF -määritys MTB:n havaitsemisen suhteen

		Xpert MTB/RIF määritys		
		MTB havaittu (MTB Detected)	MTB:tä ei havaittu (MTB Not Detected)	Yhteensä
Xpert MTB/XDR	MTB havaittu (MTB Detected)	273	2 ^a	275
	MTB:tä ei havaittu (MTB Not Detected)	3 ^b	30	33
	Yhteensä	276	32	308
		PPA	98,9 % (95 %:n luottamusväli: 96,9–99,6)	
		NPA	93,8 % (95 %:n luottamusväli: 79,9–98,3)	

^a Tutkittavat ovat olleet pitkäaikaisessa TB-hoidossa näytteenoton ajankohtana.

^b Näytteiden havaittiin olevan Xpert MTB/XDR -testin havaitsemisrajan alapuolella.

Taulukko 8 esittää Xpert MTB/XDR -testin PPA:n ja NPA suhteessa Xpert MTB/RIF Ultra -testin MTB:n havaitsemisen suhteen olevan vastaavasti 99,5 % ja 100,0 %.

Taulukko 8. Xpert MTB/XDR -määritys vastaan Xpert MTB/RIF Ultra MTB:n havaitsemisen suhteen

		Xpert MTB/RIF Ultra		
		MTB havaittu (MTB Detected)	MTB:tä ei havaittu (MTB Not Detected)	Yhteensä
Xpert MTB/XDR	MTB havaittu (MTB Detected)	207	0	207
	MTB:tä ei havaittu (MTB Not Detected)	1 ^a	14	15
	Yhteensä	208	14	222
		PPA	99,5 % (95 %:n luottamusväli: 97,3–99,9)	

	Xpert MTB/RIF Ultra		
	MTB havaittu (MTB Detected)	MTB:tä ei havaittu (MTB Not Detected)	Yhteensä
	NPA	100,0 % (95 %:n luottamusväli: 78.5–100,0)	

^a Xpert MTB/RIF Ultra -tulos oli **MTB vähäinen määrä havaittu (MTB Trace Detected)**.

Yhdessä tämän tutkimuksen kanssa tehdyistä 531 Xpert MTB/XDR -testiajosta 15 antoi ensimmäisellä yrityksellä tulokseksi määrittämätön (**VIRHE (ERROR), MITÄTÖN (INVALID)**) tai **EI TULOSTA (NO RESULT)**). Uusintatestin jälkeen näistä 15 näytteestä yhden tulokseksi jäi määrittämätön. Alkuperäisen testin määrittämättömyysaste oli 2,8 % (15/531) ja lopullisen testin jälkeen määrittämättömyysaste oli 0,2 % (1/531).

Kliininen monikeskustutkimus (Kliininen tutkimus 2) tehtiin Xpert MTB/XDR -testin suorituskyvyn arvioimiseksi suhteessa pDST:hen ja sekvensointiin INH-, ETH-, FLQ- ja SLID (AMK, KAN ja CAP) -resistenssin havaitsemisessa yskösnäytteistä. Mukaan otettiin prospektiivisesti otettuja yskösnäytteitä neljästä tutkimuskeskuksesta, joissa tiedettiin olevan suuri MDR-TB-sairastavuus. Lääkeresistenssi analysoitiin prosessoimattomista yskösnäytteistä ja MGIT-viljelmäsolaattinäytteistä, joiden tiedettiin olevan MTB-viljelyn mukaan positiivisia.

Taulukko 9 näyttää Xpert MTB/XDR testin herkkyyden ja spesifisyyden suhteessa pDST-testaukseen yskösnäytteiden kaikkien lääkkeiden resistenssin suhteen. Herkkyydet olivat: INH, FLQ ja KAN >90 %, AMK >85 %, CAP >70 % ja ETH >50 %. Kaikkien lääkkeiden spesifisyys oli \geq 92 %.

Taulukko 9. Xpert MTB/XDR -testi vastaan pDST lääkeresistenssin suhteen (prospektiiviset näytteet)

Lääkkeet	N	TP	FN	TN	FP	Herkkyyys (%)	CI 95 %	Spesifisyys (%)	CI 95 %
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 Useat näytteet joissa oli A90V/S91P/D94A-mutaatioita gyrA-geenissä, havaittiin herkiksi pDST:llä ja resistentiksi testillä, mikä aiheuttaa alhaisempaa spesifisyyttä.

^b Useat näytteet joissa oli eis-promootorimutaatioita ja rrs-villityypin geeni, havaittiin herkiksi pDST:llä ja resistentiksi testillä, mikä aiheuttaa alhaisempaa spesifisyyttä.

^c ETH-resistanssin raportointi perustuu vain inhA-promootorin mutaatioiden havaitsemiseen, mikä aiheuttaa alhaisempaa herkkyyttä.

Taulukko 10 esittää Xpert MTB/XDR -testin herkkyyden ja spesifisyyden suhteessa sekvensointiin yskösnäytteiden kaikkien lääkkeiden resistenssin suhteen. Herkkyydet olivat: INH, FLQ ja KAN >90 % (89,5 % pyöristettynä), AMK >70 %, CAP >65 % ja ETH >95 %. Kaikkien lääkkeiden spesifisyys oli \geq 98 %.

Taulukko 10. Xpert MTB/XDR vastaan sekvensointi lääkeresistenssin suhteen (prospektiiviset näytteet)

Lääkkeet	N	TP	FN	TN	FP	Herkkyyys (%)	CI 95 %	Spesifisyys (%)	CI 95 %
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

Lääkkeet	N	TP	FN	TN	FP	Herkkyys (%)	CI 95 %	Spesifisyys (%)	CI 95 %
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-näytteet

Kliininen monikeskustutkimus (Kliininen tutkimus 2) tehtiin Xpert MTB/XDR -testin suorituskyvyn arvioimiseksi suhteessa pDST:hen ja sekvensointiin INH-, ETH-, FLQ- ja SLID (AMK, KAN ja CAP) -resistenssin havaitsemisessa MTB-positiivisista näytteistä. Mukaan otettiin prospektiivisesti otettuja yskösnäytteitä neljästä tutkimuskeskuksesta, joissa tiedettiin olevan suuri MDR-TB-sairastavuus. Jokasen tutkittavan prosessoimattoman yskösnäyte ja MGIT-viljelmäsolaattinäyte testattiin Xpert MTB/XDR:llä. Xpert MTB/XDR:llä tehdyn testauksen jälkeen dekontaminoidut ja konsentroidut yskösnäytteen inokuloitiin MGIT-viljelmäaineeseen ja inkuboitiin positiivista MTB-kasvua varten. Positiiviset MGIT-viljelyisolaatit testattiin Xpert MTB/XDR -testillä. MGIT-viljelyisolaatteja varastoitettiin 2–8 °C:ssa ennen testausta ja suurin osa näytteistä (96,9 %) testattiin kahden kuukauden kuluessa MGIT-viljelyn positiivisuudesta.

Taulukko 11 näyttää Xpert MTB/XDR -testin herkkyden ja spesifisyyden suhteessa pDST:hen kaiken lääkeresistenssin suhteen. Herkkydet olivat: >INH, FLQ ja KAN 90 %, >AMK 85 %, >CAP 75 % ja ETH 55 %. Kaikkien lääkkeiden spesifisyys oli \geq 92 %.

Taulukko 11. Xpert MTB/XDR vastaan pDST lääkeresistenssin suhteen (MGIT-viljely positiivinen)

Lääkkeet	N	TP	FN	TN	FP	Herkkyys (%)	CI 95 %	Spesifisyys (%)	CI 95 %
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 Useat näytteet joissa oli eis-promootorimutaatioita ja rrs-villityypin geeni, havaittiin herkiksi pDST:llä ja resistentiksi testillä, mikä aiheuttaa alhaisempaa spesifisyyttä.

Taulukko 12 näyttää Xpert MTB/XDR -testin herkkyden ja spesifisyyden suhteessa sekvensointiin lääkeresistenssin suhteen. Herkkydet olivat: >INH, FLQ ja ETH 96 %, >KAN 85 %, >AMK 70 % ja >CAP 62 %. Kaikkien lääkkeiden spesifisyys oli \geq 97 %.

Taulukko 12. Xpert MTB/XDR vastaan sekvensointi lääkeresistenssin suhteen (MGIT-viljely positiivinen)

Lääkkeet	N	TP	FN	TN	FP	Herkkyys (%)	CI 95 %	Spesifisyys (%)	CI 95 %
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

Tässä tutkimuksessa tehtiin 1 211 Xpert MTB/XDR -testiajota (606 yskösnäytteillä, 605 MGIT-näytteillä), joista 35 antoi määrittämättömiä tuloksia ensimmäisessä testissä. Uusintatestin jälkeen näistä 35 näytteestä kahden tulokseksi jäi määrittämätön. Ensimmäisen testin määrittämättömyysaste oli 2,9 % (35/1 211) ja lopullisen testin jälkeen määrittämättömyysaste oli 0,2 % (2/1 211).

19 Analyytinen suorituskyky

19.1 Analyytinen herkkyys (havaitsemisraja)

Xpert MTB/XDR -testin analyytinen havaitsemisraja (LoD) määritettiin tutkimuksissa, joissa käytettiin kahta reagenssierää kolmena testauspäivänä. MTB-positiivinen tulos perustuu *inhA*-kohteen yhden kopion havaitsemiseen. Vahvistamiseen valittiin probittianalyysillä määritetty, kantaa ja erää kohti havaittu suurempi LoD. Arvioidun LoD:n vahvistaminen tehtiin yhdellä reagenssierällä vähintään kolmen testauspäivän ajan. LoD selvitettiin käyttämällä tyypillistä MTBC-jäsentä, *Mycobacterium bovis BCG (Bacille Calmette-Guerin)*, lisättynä MTB-negatiiviseen, prosessoimattomaan yskökseen ja MTB-negatiiviseen, konsentroituun yskössedimenttiin.

Havaitsemisraja on alhaisin CFU/ml-yksiköissä raportoitu pitoisuus, joka voidaan toistettavasti erottaa negatiivisista näytteistä luotettavuuden ollessa ≥ 95 %. Arvioitiin 20 rinnakkaisnäytettä 5–8 eri pitoisuudella ja kahdella eri reagenssierällä 3 päivän aikana. Havaitsemisraja määritettiin probittianalyysillä.

Vahvistamiseen valittiin probittianalyysillä määritetty, kutakin näytetyyppejä ja erää kohti havaittu suurempi LoD. Arvioidun LoD:n vahvistaminen tehtiin yhdellä reagenssierällä vähintään kolmen testauspäivän ajan ja arvio perustui 20 positiivisesta rinnakkaisnäytteestä 19:n minimimäärään. Taulukko 13 esittää LoD-piste-estimaatit yksikössä CFU/m.

Taulukko 13. Analyytinen herkkyys (havaitsemisraja)

Näytetyyppi	LoD-piste-estimaatti, CFU/ml
Prosessoimaton yskös	136
Sedimentti	86

19.2 Analyytinen spesifisyys (eksklusiivisuus)

Xpert MTB/XDR -testin analyytinen spesifisyys arvioitiin testaamalla 57 organismin paneeli, jossa oli 21 bakteeria, 1 sieni, 7 virusta ja 28 ei-tuberkuloottista mykobakteeria (NTM) niiden edustaessa yleisesti esiintyviä hengitystiepatogeenia tai mahdollisesti hengitystiealueen ja/tai suunielun floorasta tavattavia hengitystiepatogeenia. Kolme rinnakkaisnäytettä jokaisesta bakteri- ja hiivakannasta testattiin pitoisuuksilla $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml. Kaikki virukset testattiin pitoisuudella $\geq 1 \times 10^5$ (kudosviljelyssä infektoiva annos, Tissue Culture Infectious Dose) TCID₅₀/ml. Kahden bakteri- ja yhden sienikannan testaukseen käytettiin DNA:ta tai RNA:ta pitoisuuksilla $\geq 10^6$ kopiota/ml, sillä kokonaisia organismeja ei ollut saatavilla tai niitä ei saatu käyttöön bioturvallisuusrajoitusten takia. Kunkin viruksen kolme rinnakkaisnäytettä testattiin pitoisuuksilla $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. Analyytinen spesifisyys oli 100 %. Taulukko 1, Taulukko 2 ja Taulukko 3 luettelevat testatut organismit. Yksikään testattu organismi ei aiheuttanut ristiinreagointia MTB:n havaitsevan koettimen kanssa ja tuotti kaikkien testattujen organismien ja rinnakkaisnäytteiden tulokseksi **MTB:TÄ EI HAVAITTU (MTB NOT DETECTED)**. Seuraavissa taulukoissa luetellaan analyytisen spesifisyyden määrittämisessä testatut organismit. *Aspergillus fumigatus* testattiin analyytisesti eikä se näyttänyt vaikuttavan haitallisesti eikä osoittanut ristiinreagointia. Ristiinreagointia minkään muun sienilajin kanssa ei *in silico*-analyysin mukaan ole selvästi osoitettu.

Taulukko 14. Analyytinen spesifisyys Xpert MTB/XDR -testissä (bakteerit/sienet)

Organismi
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Chlamydomyces pneumoniae</i> ^a
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>

Organismi
<i>Acinetobacter baumannii</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>
<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 Genomi-DNA

Taulukko 15. Analyttinen spesifisyys Xpert MTB/XDR -testissä (virukset)

Organismi
Koronavirus 229E
Ihmisen metapneumovirus (hMPV) 16 tyyppi A1
Parainfluenssavirus tyyppi 1
Parainfluenssavirus tyyppi 2
Parainfluenssavirus tyyppi 3
RS-virus
Rinovirus 1A

Taulukko 16. Analyttinen spesifisyys Xpert MTB/XDR -testissä (NTM)

Organismi
<i>Mycobacterium asiaticum</i>
<i>Mycobacterium avium</i> NJH
<i>Mycobacterium celatum</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>

Organismi
<i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>Fortuitum</i>
<i>Mycobacterium gastrii</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i> (3 kantaa. Katso Taulukko 20.)
<i>Mycobacterium genavense</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>
<i>Mycobacterium malmoense</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>

19.3 Analyttinen reaktiivisuus (inklusiivisuus)

Xpert MTB/XDR -testin analyttinen reaktiivisuus (inklusiivisuus) arvioitiin käyttämällä fylogeneettisesti monipuolista paneelia, jossa oli herkkiä ja lääkeresistenttejä MTB-kantoja, testin lääkeherkkyytulosten tarkkuuden arvioimiseksi. Kaksikymmentäkaksi (22) MTB-kompleksin (MTBC) kantaa sisälsi kahdeksan (8) lääkeherkkää kantaa villityypin kohdegeenin kanssa (Taulukko 17) ja neljätoista (14) hyvin karakterisoidua lääkeresistenttiä kantaa (Taulukko 18). Kaikki kannat testattiin kolmena kappaleena *inhA*-promootorikohteen pitoisuuksien ollessa lähes tai tasan 3 X LoD. Genomi-DNA-lysaattien kopiomäärä perustui kaksijuosteiselle DNA:lle (dsDNA) spesifisen fluoresoivan väriaineen sitoutumismääritykseen.

Viisi MTB-kantaa (AR2, GD139, AH1, HR36, H37Rv) ja kolme MTB-kompleksin mykobakteerilajia (*M. bovis*, *M. canettii* ja *M. microti*) sisältävät lääkeherkät kannat testattiin. MTB-kannat valittiin siten, että ne edustivat hyvin kattavasti geneettistä monimuotoisuutta ja sisälsivät yhden edustajan jokaisesta fylogeneettisestä pääkehityslinjasta SNP-kusteriryhmien perusteella (SNP-cluster groups, SCG:t)²⁰.

Neljätoista (14) lääkeresistenttiä MTB-kantaa testattiin käyttämällä genomi-DNA-lysaatteja hyvin karakterisoiduista näytteistä, jotka sisältävät 16 kliinisesti merkittävää kanonista mutaatiota ja testin kohteena oli ainakin yksi jokaisesta kahdeksasta alueesta. Näitä mutaatioita esiintyy yleisesti monilääkeresistenteissä tai laajasti lääkeresistenteissä MTB-kannoissa maailmanlaajuisesti *gyrB*-geenin mutaatiota lukuun ottamatta.

Taulukko 17 esittää yhteenvetä lääketerkkien kantojen tuloksista, joista ilmenee oikeiden tulosten lukumäärä jokaiselle testissä käytetylle yksittäiselle analytille. Kaikkien paneelijäsenten tulos oli **MTB HAVAITTU; RESISTENSsiä EI HAVAITTU (MTB DETECTED; RESISTANCE NOT DETECTED)**. Xpert MTB/XDR -testi tunnisti oikein kantojen kaikki rinnakkaisnäytteet, joiden testipitoisuus oli lähellä havaitsemisrajaa, kaikkien koettimien villityypin tuloksilla lukuun ottamatta *oxyR-ahpC*-geeniä. Koska *oxyR-ahpC*-kohteen LoD on suurempi kuin testissä käytettyjen muiden kohteiden, joillekin rinnakkaisnäytteille ei saatu Tm-tuloksia.

Taulukko 18 osoittaa, että testi tunnisti oikein myös odotetut resistenssimutaatiot jokaisessa isoniatsidille resistentissä 14 kannassa mutaatioilla *inhA*-promootorissa, *katG*-geenissä ja intergeenisellä *oxyR-ahpC*-alueella; SLID-resistenssin mutaatioilla *rrs*- ja *eis*-promootorialueella; ja FLQ-resistenssin mutaatioilla *gyrA*-geenissä.

Taulukko 17. Lääkeherkkien kantojen analyttinen reaktiivisuus (inkluusiivisuus)

Näyte	Kantalinja	<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)	Ei nimetty	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	EI LÄPÄISTY (FAIL)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
<i>M. bovis</i>	Ei nimetty	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	EI LÄPÄISTY (FAIL)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
MTB (AR2)	2	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
MTB(GD139)	3	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
MTB (AH1)	4	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
MTB (HR36)	5	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
MTB (HR37Rv)	4	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	EI LÄPÄISTY (FAIL)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
<i>M. canetti</i>	Ei nimetty	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	EI LÄPÄISTY (FAIL)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
<i>M. microti</i>	Ei nimetty	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)

^a *oxyR-ahpC*:n LoD on suurempi kuin *inhA*:n, jota käytetään MTB-positiivisuuden määrittämiseksi. "LÄPÄISTY (PASS)" tarkoittaa, että kaikki testatut rinnakkaisnäytteet tuottivat odotetun villityypin Tm:n; "EI LÄPÄISTY (FAIL)" tarkoittaa, että yksi tai useampi rinnakkaisnäyte ei antanut Tm-arvoa.

Taulukko 18. Lääkeresistenttien kantojen analyttinen reaktiivisuus (inkluusiivisuus) (positiivisten tulosten lkm./kaikki testatut)

Kannan tunniste	Geeni	Oletettu mutaatio	MTB havaittu (MTB Detected)	Mutanttien koettimen Tm havaittu (positiivisten lkm./testatut)	Oikeat RESISTENSSI HAVAITTU (RESISTANCE DETECTED) ilmoitukset (positiivisten lkm./testatut)
Kliininen	<i>gyrA</i>	GAC 94 TAC	3 / 3	<i>gyrA1</i> -MutB (3/3); <i>gyrA3</i> -MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	<i>katG</i>	AGC 315 ACC		<i>katG</i> -Mut (3/3)	INH [3/3]
	<i>fabG1</i>	G609A		<i>fabG1</i> Mut (3/3)	INH [3/3]
Kliininen	<i>gyrA</i>	GGC 88 GCC, GCG 90 GTG, TCG 91 CCG	3 / 3	<i>gyrA1</i> -MutB (2/3), ^a <i>gyrA1</i> -MutC (2/3), <i>gyrA2</i> -MutA (3/3), <i>gyrA3</i> -MutB (1/3)	FLQ [3/3]
	<i>katG</i>	AGC 315 ACC		<i>katG</i> -Mut (3/3)	INH [3/3]
	<i>rrs</i>	A1401G		<i>rrs</i> -Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]

Kannan tunniste	Geeni	Oletettu mutaatio	MTB havaittu (MTB Detected)	Mutantti koettimen T _m havaittu (positiivisten lkm./testatut)	Oikeat RESISTENSSI HAVAITTU (RESISTANCE DETECTED) ilmoitukset (positiivisten lkm./testatut)
Kliininen	gyrA	GAC 94 GGC	3 / 3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
14-14194	gyrA	GAC 94 GCC	3 / 3	gyrA1-MutA, gyrA2-MutA	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
15-14175	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
15-14191	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
16-05612	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
16-05613	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
14-13764	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpC-Mut (3/3)	INH [3/3]
14-13806	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpC-Mut (3/3)	INH [3/3]
Kliininen	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]
Kliininen	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
Kliininen	gyrB2	ACC 539 AAC	3 / 3	gyrB2 WT ^c	*Resistenssiä ei havaittu [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]

Kannan tunniste	Geeni	Oletettu mutaatio	MTB havaittu (MTB Detected)	Mutantti koettimen Tm havaittu (positiivisten lkm./testatut)	Oikeat RESISTENSSI HAVAITTU (RESISTANCE DETECTED) ilmoitukset (positiivisten lkm./testatut)
Kliininen	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 Tämä näyte, joka sisälsi kolme erilaista mutaatiota *gyrA*-geenissä, ei tuottanut joka kerta mutanteja Tm-arvoja kaikille kolmelle *gyrA*-koettimelle. Koska oikean resistenssi-ilmoituksen tekemiseksi vähintään yhden koettimen täytyy tuottaa mutanti Tm, ilmoitus tehtiin kuitenkin oikein kaikille rinnakkaisnäytteille, sillä testauksessa ainakin yksi *gyrA*-koetin tuotti aina vähintään yhden mutantin Tm:n.
- b Tämä näyte on katG / ahpC -kaksoismutanti. Rinnakkaisnäyte, josta puuttui ahpC-mutanti Tm nimettiin INH-R:ksi, koska siinä oli katG-mutaatio, jonka testi havaitsi.
- c Testi ei havaitse tätä nimenomaista mutaatiota. On kuitenkin jonkin verran kliinisiä todisteita siitä, että tämä mutaatio tosiasiallisesti myötävaikuttaa FLQ-resistenssiin (FLQ-resistenssille vähemmän luotettava mutaatio).

19.4 Haittaavien aineiden tutkimus

Xpert MTB/XDR -testin suorituskyky arvioitiin 35:n mahdollisesti haittaavan aineen läsnäollessa, joita ysköksessä saattaa esiintyä. Mahdollisesti haittaavia aineluokkia ovat endogeeniset aineet, joita voi esiintyä näytteessä ja näytteeseen mahdollisesti joutuviin endogeenisissä aineissa. Indusoidun ysköksen näytteenotossa tavallisesti käytettävät isotoniset tai hypertoniset liuokset, keuhkoputkia laajentavat lääkkeet ja hengitettävät keuhkoputkia laajentavat lääkkeet testattiin eivätkä ne haittaa testiä. Suolaliuosinduktio saattaa tuottaa riittämättömän määrän talteen otettuja organismeja ja saattaa haitata M. tuberculosis -bakteerin havaitsemista.

Taulukko 19 luettelee testatut aineet, niiden vaikuttavat ainesosat ja testatut pitoisuudet. Negatiiviset näytteet (n = 8) testattiin kutakin ainetta kohti, ja niiden vaikutus näytteen prosessointikontrollin (SPC) suorituskykyyn arvioitiin. Positiiviset näytteet (n = 8) *Mycobacterium bovis*, *Bacille Calmette-Guerin (BCG)* lisättyinä pitoisuudella 3x analyttinen havaitsemisraja TB-positiivisuuden suhteen testattiin näytettä kohti. Kaikki aineet testattiin MTB-negatiivisessa yhdistetyssä ihmisen ysköstäustassa, joka sisältyi tähän tutkimukseen. Kaikki positiiviset ja negatiiviset rinnakkaisnäytteet tunnistettiin oikein käyttämällä Xpert MTB/XDR -testiä Zicam-geeliä lukuun ottamatta (50 % paino/til; 11,1 % testattuja rinnakkaisnäytteitä antoi tulokseksi **MTB:TÄ EI HAVAITTU (MTB NOT DETECTED)**).

Taulukko 19. Mahdollisesti haittaavat aineet Xpert MTB/XDR -testissä

Aine/luokka	Kuvaus / vaikuttava ainesosa	Testattu pitoisuus
Veri (ihmisen)	Veri 5 % (til./til.)	5 % (til./til.)
Ihmisen DNA/solut	HELA 229 -solulinja	10 ⁶ solua/ml
Valkosolut (ihmisen)	WBC/märkämatriisi (30 % valkosolukerrosta; 30 % plasmata; 40 % PBS:ää) ^a	100 % (til./til.)
Antimykootinen; antibioottinen	Nystatiini 500 KU (100 %)	20 % (til./til.)
Bakteereja tappava suuhuuhe	Klooriheksidiini-glukonaatti (0,12 %) suuvesi, USP	20 % (til./til.)
Näytteen prosessointireagenssit	Setyylipyridiniumkloridi, 1 % 2-prosenttisessä NaCl-liuoksessa	0,5 % (til./til.) 1-prosenttisessä NaCl-liuoksessa
Näytteen prosessointireagenssit	Setyylipyridiniumkloridi, 1 % 2-prosenttisessä NALC-liuoksessa	0,5 % (til./til.) 1-prosenttisessä NALC-liuoksessa
Näytteen prosessointireagenssit	Setyylipyridiniumkloridi, 1 % 2-prosenttisessä NALC-liuoksessa plus 25 mM sitraattia	0,5 % (til./til.) 1-prosenttisessä NALC-liuoksessa plus 12,5 mM sitraattia

Aine/luokka	Kuvaus / vaikuttava ainesosa	Testattu pitoisuus
Mahahappo	pH 3–4 vesiliuos, neutralisoitu natriumbikarbonaatilla	100 % (til./til.)
Anesteetit (endotrakeaalinen intubointi)	Lidokaiinihydrokloridi 4 %	4 % (til./til.)
Sumuteliukset	NaCl 5 % (paino/til.)	5 % (paino/til.)
Musiini	Musiini 5 % (paino/til.)	5 % (paino/til.)
Antibakteerinen, systeeminen	Levofloksasiini 25 mg/ml	5 mg/ml
Nenäkortikosteroidit	Flutikasoni 500 mcg/sumute	5 µg/ml;
Sisäänhengitetyt keuhkoputkia laajentavat lääkkeet	Albuterolisulfaatti 2 mg/5 ml	100 µg/ml
Suun kautta otettavat anesteetit	Orajel (20 % bentsokaiini)	5 % (paino/til.)
Viruslääkkeet	Asikloviiri	50 µg/ml
Antibiootti, nenävoide	Neosporin (400 U basitrasiiini, 3,5 mg neomysiini, 5 000 U polymyksiini B)	5 % (paino/til.)
Tupakka	Nicogel 40 % tupakkauute	0,5 %
Tuberkuloosilääkkeet	Streptomysiini 1 mg/ml	25 µg/ml
Tuberkuloosilääkkeet	Etambutoli 1 mg/ml	50 µg/ml
Tuberkuloosilääkkeet	Isoniatsidi 50 mg/5 ml	50 µg/ml
Suun kautta otettavat yskänlääkkeet	Guaifenesiini (400 mg/tabletti)	5 mg/ml
Tuberkuloosilääkkeet	Pyratsinamidi (500 mg/tabletti)	100 µg/ml
Nenägeeli (homeopaattinen)	Zicam-geeli	50 % (paino/til.)
		20 % (paino/til.)
Nenäsumute	Fenyyliefriini, 1 %	0,5 % (til./til.)
Tuberkuloosilääkkeet	Rifampisiini (300 mg/tabletti)	25 µg/ml
Allergialääke (homeopaattinen)	100-prosenttinen teepuuöljy (<5% Cineole, >35 % terpinen-4-ol)	0,5 % (til./til.)
Sumuteliukset	Pentamidiini-isetionaatti	300 ng/ml
Tuberkuloosilääkkeet	Amokisilliini	25 µg/ml
Keuhkoputkia laajentava lääke	Epinefriini	1 mg/ml
Tuberkuloosilääkkeet	Amikasiini	70 µg/ml
Tuberkuloosilääkkeet	Kapreomysiini	50 µg/ml
Tuberkuloosilääkkeet	Kanamysiini	50 µg/ml
Tuberkuloosilääkkeet	Etionamidi	50 µg/ml
FluMist Qual Nasal	Nasaalinen influenssavirusrokote, elävä	5 %

19.5 Siirtyvän kontaminaation tutkimus

Tutkimus tehtiin sen osoittamiseksi, että siirtyvää ristikontaminaatiota ei esiinny, kun käytetään näytekohista kaiken tarvittavan itsessään sisältäviä Xpert MTB/XDR -kasetteja. Tutkimus koostui negatiivisen näytteen prosessoinnista välittömästi *Mycobacterium bovis-Bacille Calmette-Guerin* (BCG) suurella pitoisuudella $1 \times 10^{+6}$ CFU/ml ihmisen ysköksessä prosessoinnin jälkeen samassa GeneXpert -moduulissa. Tämä testausjärjestely toistettiin vähintään 20 kertaa kahdessa GeneXpert-moduulissa yhteensä 41 ajossa, mikä tuotti 20 positiivista ja 21 negatiivista näytettä moduulia kohti.

Kaikki 20 positiivista näytettä oli raportoitu oikein **MTB HAVAITTU (MTB DETECTED)**; **INH-resistenssiä EI HAVAITTU (INH Resistance NOT DETECTED)**; **FLQ-resistenssiä EI HAVAITTU (FLQ Resistance NOT DETECTED)**; **AMK-resistenssiä EI HAVAITTU (AMK Resistance NOT DETECTED)**; **KAN-resistenssiä EI HAVAITTU (KAN Resistance NOT DETECTED)**; **CAP-resistenssiä EI HAVAITTU (CAP Resistance NOT DETECTED)**; **ETH-resistenssiä EI HAVAITTU (ETH Resistance NOT DETECTED)**. Kaikkien 21 negatiivisen näytteen tulos oli oikein **MTB:TÄ EI HAVAITTU (MTB NOT DETECTED)**. Näissä tutkimusolosuhteissa ei osoitettu mitään siirtyvää kontaminaatiota, kun testaukseen käytettiin erittäin vahvasti positiivista BCG-näytettä pitoisuudella $1,0 \times 10^{+6}$ CFU/ml.

19.6 Kilpailevan haittaavan vaikutuksen tutkimus

Testin kilpaileva haittaava vaikutus, jonka suuret pitoisuudet ei-tuberkuloottisia mykobakteereita (NTM) aiheuttavat, alhaisten MTB-tasojen havaitsemiseen Xpert MTB/XDR -testissä arvioitiin testaamalla MTBC:n tyypillinen jäsen, BCG pitoisuudella $\sim 3 \times \text{LoD}$ (411 CFU/ml) eri NTM-kantojen esiintyessä pitoisuudella $1 \times 10^{+6}$ CFU/ml negatiivisessa kontrollipuskuritaustassa. MTB-positiivisuus perustuu *inhA*-promootorikelpoisen sulamishuipun korkeuden ja sulamishuipun lämpötilan havaitsemiseen. Resistenssin osoittaminen perustuu yksittäisten analyyttien kelvolliseen mut-sulamishuippukorkeuden ja mut-sulamishuippulämpötilan havaitsemiseen (*inhA*, *katG*, *gyrA1*, *gyrA2*, *gyrA3*, *gyrB2* ja *eis*). *oxyR-ahpC*- ja *fabG1*-analyytit jätettiin pois pienemmän herkkyyden takia ja *rrs* jätettiin pois, koska sen tiedetään vaikuttavan haitallisesti mikroflooraan. Kaikkien BCG:tä sisältävien näytteiden tuloksen pitäisi olla **MTB HAVAITTU (MTB DETECTED)**; **INH-resistenssiä EI HAVAITTU (INH Resistance NOT DETECTED)**; **FLQ-resistenssiä EI HAVAITTU (FLQ Resistance NOT DETECTED)**; **AMK-resistenssiä EI HAVAITTU (AMK Resistance NOT DETECTED)**; **KAN-resistenssiä EI HAVAITTU (KAN Resistance NOT DETECTED)**; **CAP-resistenssiä EI HAVAITTU (CAP Resistance NOT DETECTED)**; **ETH-resistenssiä EI HAVAITTU (ETH Resistance NOT DETECTED)**.

Jokaisesta kilpailevan NTM/BCG-seoksen testitilasta yhdessä positiivisen kontrollitilan kanssa BCG-pitoisuuden ollessa vain $\sim 3 \times \text{LoD}$ testattiin neljä rinnakkaisnäytettä. Yksikään testatuista NTM-kannoista ei haitannut BCG:n havaitsemista pitoisuudella 411 CFU/ml vaan tuotti oikean tuloksen edellä kuvatulla tavalla. Kuitenkin näissä tutkimusolosuhteissa havaittiin kilpailevia estäviä vaikutuksia, kun läsnä oli vain toinen kahdesta testatusta *M. marinum* (ATCC 0927) -kannasta. Vain altistuspitoisuuksilla $>10^4$ CFU/ml havaittiin haittaava vaikutus *gyrA2*-koettimien kanssa, mikä johti FLQ-resistenssituloksiin MÄÄRITTÄMÄTÖN (INDETERMINATE) näillä suurilla altistuspitoisuuksilla. Katso Osa 17. Rajoitukset lisätietoja varten.

Taulukko 20. NTM:n kilpaileva haittaava vaikutus MTB:n havaitsemiseen ja lääkeherkkyyden havaitsemiseen

Testiolosuhte / NTM-kannan tunniste	NTM CFU/ml	MTB havaittu (MTB Detected)	INH	FLQ	AMK	KAN	CAP	ETH
<i>MTB + M. avium</i> / (NJH)	10E+06	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
<i>MTB + M.gastir</i> / (ATCC 15754)	10E+06	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
<i>MTB + M. gordonae</i> / (NJH)	10E+06	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
<i>MTB + M.gordonae</i> / (ATCC 14470)	10E+06	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
<i>MTB + M.gordonae</i> / (ATCC 35760)	10E+06	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
<i>MTB + M.marinum</i> / (NJH)	10E+06	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
<i>MTB + M.marinum</i> / (ATCC 0927)	10E+06	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	EI LÄPÄISTY (FAIL)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
	10E+05	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	EI LÄPÄISTY (FAIL)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
	10E+04	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
	10E+03	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
<i>MTB + M.xenopi</i> / (ATCC 700084)	10E+06	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
<i>MTB + M.avian</i> / (ATCC 15769)	10E+06	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
<i>MTB + M. intracellulare</i> / (ATCC 35771)	10E+06	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
<i>MTB + M. abscessus</i> / (ATCC 19977)	10E+06	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
<i>MTB + M.kansasii</i> / (ATCC 12478)	10E+06	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)	LÄPÄISTY (PASS)
<p>“LÄPÄISTY(PASS)” osoittaa kaikkien testattujen rinnakkaisnäytteiden tuloksen asiaan kuuluvilla lääkkeillä olevan oletettu “RESISTENSsiä EI HAVAITTU (RESISTANCE NOT DETECTED)”;</p> <p>“EI LÄPÄISTY (FAIL)” osoittaa yhden tai useamman rinnakkaisnäytteen tuloksen tietyllä lääkkeellä olevan “RESISTENSsi MÄÄRITTÄMÄTÖN (RESISTANCE INDETERMINATE)”.</p>								

19.7 Tuoreen ja jäädytetyn ysköksen ekvivalenssi

Tuoreen ja jäädytetyn ysköksen ekvivalenssi Xpert MTB/XDR -testillä arvioitiin testaamalla *M.bovis* – Bacillus Calmette-Guerin (BCG) -soluja yhdistetyn MTB-negatiivisen prosessoimattoman ysköksen taustassa kahdella pitoisuudella, jotka olivat 3X LoD (400 CFU/ml) ja 1 000X LoD ($1,3 \times 10^5$ CFU/ml). Rinnakkaisnäytteet kummallakin pitoisuudella jäädytettiin ja varastoitettiin -80 °C:ssa, ja vähintään 8 rinnakkaisnäytettä sulatettiin ja testattiin, kun niitä oli varastoitu 1 viikko, 2 viikkoa, 1 kuukausi, 3 kuukautta, 6 kuukautta ja 9 kuukautta. Tuloksia verrattiin prosessoimattomaan yskökseen, johon oli lisätty samat pitoisuudet soluja ja joka testattiin ajankohtana nolla ennen jäädytystä.

Määrittämisen suorituskyky ei kärsinyt ja oikeat tulokset saatiin kaikille rinnakkaisnäytteille pitoisuudella 3X LoD, kun näytettä oli säilytetty -80 °C:ssa 2 viikkoa, 3 kuukautta ja 6 kuukautta. Ajankohtana 1 viikko yksi rinnakkaisnäyte antoi tulokseksi **INH-resistenssi määrittämätön (INH-Resistance Indeterminate)** johtuen *katG*-koettimen häviämisestä ja ajankohtana 1 kuukausi yksi rinnakkaisnäyte sai aikaan *ahpC*:n häviämisen, mutta ajankohtana 3 kuukautta ja 6 kuukautta kaikki rinnakkaisnäytteet saivat oikeat tulokset. Ajankohtana 9 kuukautta ja pitoisuudella 3X LoD 8 rinnakkaisnäytettä 9:stä

sai oikeat tulokset (89 %). Kun ysköstä pitoisuudella 1000X LoD oli säilytetty -80 °C:ssa, määrittämisen suorituskykyyn ei minään ajankohtana havaittu mitään vaikutusta aina 9 kuukauteen saakka. Tämän tutkimuksen tulokset puoltavat prosessoimattoman ysköksen säilyttämistä jäädytettynä -80 °C:ssa jopa 6 kuukautta.

19.8 Mykobakteereiden inaktivointi yskösnäytteissä

Xpert MTB -näyttereagenssin kyky hävittää taudinaiheuttajia määritettiin käyttämällä standardoitua kvantitatiivista tuberkulosidista viljelymenetelmää.²¹ Yskösnäytteisiin lisättiin suuri pitoisuus elinkelpoisia *M. bovis* -organismeja, sekoitettiin näyttereagenssin kanssa suhteessa 2:1 ja inkuboitiin 15 minuuttia. Inkuboinnin jälkeen näyttereagenssi/yskösseos neutralisoitiin laimentamalla ja suodattamalla ja viljeltiin sen jälkeen. Käsitelystä ysköksestä peräisin olevien *M. bovisin* organismien elinkykyisyys oli alentunut vähintään 6 login verran suhteessa käsittelemättömään kontrolliin.

Kunkin laboratorion täytyy määrittää näyttereagenssin desinfektio-ominaisuuksien tehokkuus omilla standardoiduilla menetelmillään ja suositeltuja bioturvallisuussäännöksiä täytyy noudattaa.

20 Tarkkuus ja toistettavuus

Xpert MTB/XDR -testin tarkkuus ja toistettavuus selvitettiin sokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (kolme tutkimuskeskusta) käyttämällä monitekijäistä sisäkkäistä malleja. Tutkimus koostui viisijäsenisestä näytepaneelistä ja jokainen paneelijäsenen valmistettiin lisäämällä keinotekoiseen yskösmatriisiin villityypin MTB-kanta (MTB-WT) ja MTB-mutantti kanta (MTB-MUT). WT- ja MUT-kannat valmistettiin plasmideista, joissa oli määrittämisen kohteena olevien geenien joko villityypin tai mutantteja MTB-XDR-sekvenssejä, koteloituina tapetuissa, kemiallisesti sidotuissa *E. coli* -bakteereissa.

Paneelijäsenet valmistettiin pitoisuuksilla ~1xLoD ja ~3xLoD käyttämällä *inhA*-promootorikohteen sulamislämpötiloja (T_m) Xpert MTB/XDR -testissä, joka tuottaa **MTB HAVAITTU/MTB:TÄ EI HAVAITTU (MTB DETECTED/NOT DETECTED)** -tuloksen riippuen villityypin tai mutantin *inhA*-promootorispesifisen T_m:n esiintymisestä tai puuttumisesta. Testaus suoritettiin kuutena päivänä kolmella Xpert MTB/XDR -kasettierällä. Jokaisessa tutkimuskeskuksessa oli kaksi käyttäjää (käytt. 1 ja käytt. 2), joista kumpikin suoritti kaksi ajoa kahdella rinnakkaisnäytteellä/ajolla joka päivä. Rinnakkaisnäyte oli pelkkä kasettisesti. Taulukko 21 esittää kunkin paneelin jäsenen yhtäpitävyysprosentin.

Taulukko 21. Yhtäpitävyysprosentti Xpert MTB/XDR -testissä MTB:n ja *inhA*:n havaitsemisessa

Näyte	Tutkimuskeskus 1			Tutkimuskeskus 2			Tutkimuskeskus 3			Kokonaisyhtäpitävyys näytteen mukaan
	Käytt 1	Käytt 2	Välisumma	Käytt 1	Käytt 2	Välisumma	Käytt 1	Käytt 2	Välisumma	
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 -testin suorituskykyä MTB WT- ja MTB MUT -kannoilla pienen (~1x) ja kohtalaisen (~3x) LoD:n paneelinäytteillä kullekin geenikohteelle, jossa MTB-havaittiin, esittää seuraava Taulukko 22.

Taulukko 22. Yhtäpitävyysprosentti Xpert MTB/XDR -testissä MTB MUT- ja MTB WT -tyypin näytteille

Lääke	Prosentuaalinen yhdenmukaisuus			
	MTB MUT 1x LoD (95 % CI) [n yhtäpitäviä/ yhteensä n]	MTB MUT 3x LoD (95 % CI) [n yhtäpitäviä/ yhteensä n]	MTB WT 1x LoD (95 % CI) [n yhtäpitäviä/ yhteensä n]	MTB WT 3x LoD (95 % CI) [n yhtäpitäviä/ yhteensä 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 Viitteet

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 (viimeisin painos).
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria; Document M48A (viimeisin painos).

9. EUROOPAN PARLAMENTIN JA NEUVOSTON ASETUS (EY) N:o 1272/2008, annettu 16 päivänä joulukuuta 2008, aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta, lista turvalausekkeista, sekä direktiivien 67/548/ETY ja 1999/45/EY muuttamisesta ja kumoamisesta ja asetuksen (EY) N:o 1907/2006 muuttamisesta.
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 Cepheidin pääkonttorien sijainnit

Konsernin pääkonttori

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Puhelin: + 1 408 541 4191
Faksi: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Euroopan pääkonttori

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Puhelin: + 33 563 825 300
Faksi: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

23 Tekninen tuki

Ennen yhteydenottoa

Kerää seuraavat tiedot ennen yhteydenottoa Cepheidin tekniseen tukeen:

- tuotteen nimi
- eränumero
- instrumentin sarjanumero
- virheviestit (jos niitä on)
- ohjelmistoversio ja soveltuviissa tapauksissa tietokoneen huoltotunnisteen numero

Yhdysvallat




Puhelin: + 1 888 838 3222 Sähköposti: techsupport@cepheid.com

















Ranska

Puhelin: + 33 563 825 319 Sähköposti: support@cepheideurope.com

Kaikkien Cepheidin teknisen tuen toimipaikkojen yhteystiedot ovat saatavana verkkosivustollamme: www.cepheid.com/en/support/contact-us

24 Symbolien taulukko

Symboli	Merkitys
	Luettelonumero
	<i>In vitro</i> -diagnostiikkaan tarkoitettu lääkinnällinen laite
	CE-merkintä – Vaatimustenmukaisuus Euroopan talousalueella

Symboli	Merkitys
	Ei saa käyttää uudestaan
	Eräkoodi
	Lue käyttöohjeet
	Valmistaja
	Sisältö riittää <i>n</i> testiin
	Kontrolli
	Viimeinen käyttöpäivä
	Lämpötilarajoitus
	Biologiset riskit
	Huomio
	Syttyviä nesteitä
	Ihoa syövyttävä
	Lisääntymiseen kohdistuva ja elintoksisuus
	Valmistusmaa
	Valtuutettu edustaja Sveitsissä
	Maahantuoja



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 Versiohistoria

Osa	Muutoksen kuvaus
Symbolien taulukko	Lisätty symbolien taulukkoon CH REP- ja maahantuojasymbolit ja -kuvaukset. Lisätty CH REP- ja maahantuojatiedot sekä Sveitsin osoite.
Versiohistoria	Päivitetty versiohistoriataulukkoa.