

# Xpert<sup>®</sup> MTB/XDR

**REF** GXMTB/XDR-10

Bruksanvisning

**IVD** CE

## **Varumärken, patent och copyright-uttalanden**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, Cepheid-logotypen, GeneXpert<sup>®</sup>, och Xpert<sup>®</sup> är varumärken som tillhör Cepheid, registrerade i USA och andra länder.

Alla andra varumärken tillhör respektive ägare.

KÖPET AV DENNA PRODUKT ÖVERFÖR DEN ICKE-ÖVERFÖRBARA RÄTTIGHETEN TILL KÖPAREN ATT ANVÄNDA PRODUKTEN I ENLIGHET MED DENNA BRUKSANVISNING. INGA ANDRA RÄTTIGHETER ÄR UTTRYCKLIGEN ÖVERFÖRDA, UNDERFÖRSTÅDDA ELLER VIA ESTOPPEL. DESSUTOM MEDFÖLJER INGA RÄTTIGHETER FÖR ÅTERFÖRSÄLJNING VID KÖPET AV DENNA PRODUKT.

© 2020–2023 Cepheid.

Se Avsnitt 25 Revisionshistorik för en beskrivning av ändringar.

# Xpert<sup>®</sup> MTB/XDR

---

För *in vitro*-diagnostisk användning

## 1 Egendomsskyddat namn

Xpert<sup>®</sup> MTB/XDR

## 2 Allmänt namn

Xpert MTB/XDR

## 3 Avsett syfte

### 3.1 Avsedd användning

Xpert MTB/XDR-testet, utfört på GeneXpert-instrumentsystemen, är ett kvalitativt, nestat Realtids-PCR (Polymerase Chain Reaction) *in vitro*-diagnostiskt test för detektionen av extremt läkemedelsresistent (extensively drug resistant, XDR-TB) *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) komplex-DNA i icke-bearbetade sputumprov, koncentrerade sediment preparerade från sputum, eller BD<sup>™</sup> Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT<sup>™</sup>)-odling. I prov där MTB detekteras kan Xpert MTB/XDR-testet också detektera isoniazid (INH)-resistensförknippade mutationer i *katG*- och *fabG1*-gener, *oxyR-ahpC*-intergenregion och *inhA*-promoter; etionamid (ETH)-resistens förknippad med endast mutationer i *inhA*-promoter; fluorokinolon (FLQ)-resistensförknippade mutationer i *gyrA*- och *gyrB*-kinolonresistensbestämmande regioner (QRDR); och andra generationens injicerbara läkemedels (second line injectable drug, SLID)-resistensförknippade mutationer i *rrs*-genen och *eis*-promoterregionen.

Xpert MTB/XDR-testet är avsett för användning som ett reflextest för ett prov (icke-bearbetat sputum, koncentrerat sputumsediment, eller MGIT-odling) som har fastställts vara MTB-positivt. Detta test är avsett som ett hjälpmedel vid diagnostisering av XDR tuberkulos (TB) när det används tillsammans med kliniska och andra laboratoriemässiga fynd.

### 3.2 Avsedd användare/miljö

Xpert MTB/XDR-testet är avsett att utföras av utbildade användare i laboratoriemiljö.

## 4 Sammanfattning och förklaring

Tuberkulos (TB), en sjukdom orsakad av *Mycobacterium tuberculosis*, förblir en av de dödligaste sjukdomarna i världen. Under 2018 beräknades det finnas 10 miljoner nya fall av TB och ungefär en halv miljon nya fall av rifampicinresistent TB, av vilka 78 % hade multiresistent TB (MDR-TB)<sup>1</sup>. MDR-TB, definierad som resistens mot isoniazid och rifampicin (två av första generationens mest effektiva läkemedel) fortsätter att vara en allmän hälsorisk och nya behandlingsriktlinjer som efterlyser snabbtestning för läkemedelskänslighet utges av Världshälsoorganisationen (WHO)<sup>2,3</sup>. Ändå var det globala antalet anmälda fall med MDR/RR-TB under 2018 endast 39 % av uppskattade incidentfall och antalet individer som värvats till behandling var likvärdigt med 32 %<sup>1</sup>. Likaså är det ett ökande bekymmer med icke-diagnostiserad och icke-behandlad isoniazidresistent, rifampicinmottaglig TB. Utan enkel åtkomst till INH-resistenstestning kämpar länder med att identifiera patienter och införa WHO:s behandlingsrekommendationer från 2018 för Hr-TB<sup>4</sup>. De mest oroande TB-fallen orsakas av MDR MTB-stammar vilka förvärvat ytterligare resistenser mot fluorokinoloner och alla andra generationens

injicerbara läkemedel, amikacin (AMK), kanmycin (KAN), eller capreomycin (CAP). Dessa högeligen resistenta stammar kallas extremt läkemedelsresistenta (extensively drug resistant, XDR-TB). XDR-TB är mycket svårt att behandla och kan leda till hög mortalitetsfrekvens, speciellt när en XDR-TB-diagnos missas och lämplig behandling fördröjs<sup>5</sup>.

Odling och fenotypstestning av MTB avseende läkemedelsmottaglighet är tids- och arbetskrävande samt utgör en allvarlig biologisk risk för laboratoriepersonal, vilket leder till färre auktoriserade inrättningar i länder där MTB är endemisk<sup>2</sup>. Även när odlingsbaserad mottaglighetstestning är tillgänglig kan den ta veckor till månader att slutföra. MTB kan också testas för läkemedelsresistens med snabba, känsliga och säkra genotypassayer, vilka detekterar resistens genom identifiering av mutationer som är kända för att överföra resistens till första och andra generationens läkemedel i majoriteten av kliniska stammar<sup>2</sup>. Tillvägagångssätt med genotypstestning kan reduceras till enstaka manuella steg som är mer tillgängliga för patientnära vård, vilket kan dramatiskt utöka dess tillgänglighet i medicinskt missgynnade populationer vid låga och höga endemiska scenarier<sup>5</sup>.

## 5 Metodens princip

Xpert MTB/XDR-testet är ett automatiskt *in vitro*-diagnostiskt test för detektionen av XDR MTB DNA-komplex och resistensförknippade mutationer. Testet utfördes på Cepheid utrustad med GeneXpert 10 färgmoduler.

integrerar och automatiserar provbearbetning, nukleinsyraamplifiering, samt detektion av målsekvenser i prov med användning av nestad realtids-PCR och smälttoppsdetektion. består av ett instrument, en persondator, streckkodsscanner och förladdad mjukvara för att köra tester på insamlade prover och granska resultaten. Systemet kräver användningen av kasserbara Xpert-kassetter för engångsbruk som innehåller målspecifika PCR (Polymerase Chain Reaction)-reagenser och håller i PCR-processen och smälttoppsdetektionen. På grund av att Xpert-kassetterna är fristående är risken för korskontaminering mellan prov minimerad. För en fullständig beskrivning av systemen, se *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Xpert MTB/XDR-testkassetten inkluderar reagenser för detektionen av XDR MTB-profilen liksom även en sample processing control (SPC) för att kontrollera adekvat bearbetning av målbakterierna och för att övervaka närvaron av hämmare i PCR-reaktionen. Probe check kontroll (PCC) verifierar rehydrering av reagenser, PCR-rörets fyllning i kassetten, probens integritet och färgens hållbarhet.

Xpert MTB/XDR-testkassetten har alla reagenser inbyggda med undantag för provreagens (sample reagent, SR), vilket kräver att användaren sätter till SR till provet före laddning av det behandlade provet in i kassetten. Testet är avsett att köras som ett reflextest för MTB-positiva prov.

Resultaten tolkas av GeneXpert-mjukvaran från uppmätta fluorescenssignaler och inneslutna beräkningsalgoritmer och visas i fönstret Granska resultat (View Results) i form av tabeller och grafik. Systemet rapporterar även om testet är ogiltigt, ett fel har uppstått eller inte har något resultat. Xpert MTB/XDR detekterar XDR MTB med resistens mot INH, ETH, FLQ:er och SLID:er direkt från icke-bearbetade sputum eller från koncentrerade sediment från sputum på mindre än 90 minuter.

## 6 Tillhandahållna material

Xpert MTB/XDR-kitet innehåller tillräckligt med reagenser för att bearbeta 10 patientprov eller kvalitetskontrollprov. Kitet innehåller följande delar:

<b>Xpert MTB/XDR Kassetter med integrerade reaktionsrör</b>	<b>10 per kit</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kula 1, kula 2, kula 3, kula 4 och kula 5 (frostorkade)</li> <li>• Sample processing control-kula (frostorkad)</li> <li>• Reagens 1</li> <li>• Reagens 2</li> </ul>	1 av varje per kassett 1 av varje per kassett 4,0 ml per kassett 4,0 ml per kassett
<b>Kasserbara transferpipetter</b>	<b>1 påse med 12 per kit</b>
<b>Provreagens</b>	<b>10 x 8 ml per flaska</b>
<b>CD</b>	<b>1 per kit</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assay definition files (ADF)</li> <li>• Anvisningar om hur man importerar ADF in i GeneXpert-mjukvaran</li> <li>• Bruksanvisning (bipacksedel)</li> </ul>	

**Anm** Provreagensen (SR) kan vara färglös till gul till bärnstensfärgad. Färg kan intensifieras med tiden, men färg påverkar inte prestandan.

**Anm** Säkerhetsdatabladet (SDS) finns tillgängliga på [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) eller [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) under SUPPORT-fliken.

**Anm** Bovint serumalbumin (BSA) i kulorna inuti denna produkt producerades och tillverkades enbart från bovin plasma insamlad i USA. Inget protein från idisslare eller annat djurprotein gavs till djuren. Djuren testades och godkändes före och efter döden. Under bearbetning blandades inte materialet med andra djurmateriäl.

**Anm** Överföringspipetterna har en enda markering som representerar den minsta volymen av behandlat prov som är nödvändigt för att överföra det till kassetten. Använd endast för detta ändamål. Alla andra pipetter måste tillhandahållas av laboratoriet.

## 7 Förvaring och hantering

- Förvara Xpert MTB/XDR-kitets innehåll vid 2–28 °C tills utgångsdatumet på etiketten.
- Öppna inte ett kassetlock förrän du är klar att genomföra testningen.
- Starta testet inom 2,5 timmar efter tillsättning av SR till provet eller inom 4 timmar om det förvarats vid 2–8 °C.
- Använd inte reagenser eller kassetter som har passerat utgångsdatumet.
- Använd inte en kasset som har läckt.

## 8 Nödvändiga material som inte tillhandahålls

- GeneXpert Dx System: GeneXpert-instrument utrustat med GeneXpert 10 färgmoduler, dator, streckkodsscanner och användarmanual
  - För GeneXpert Dx System: Mjukvara version 6.2 eller senare
  - Skrivare: Om en skrivare behövs kan en Cepheid-försäljningsrepresentant kontaktas för att ordna inköp av en rekommenderad skrivare.
- Steril skruvlocksörsedd provbehållare
- Engångshandskar
- Etiketter och/eller permanent markör
- Sterila pipetter för provbearbetning

## 9 Varningar och försiktighetsåtgärder

### 9.1 Allmänt

- *För in vitro-diagnostisk användning*
- Behandla alla biologiska prov, inklusive använda kassetter, som om de kan överföra smittämnen. På grund av att det ofta är omöjligt att veta vilket som kan vara smittsamt ska alla biologiska prov behandlas med sedvanliga försiktighetsåtgärder.
- Riktlinjer för provhantering finns tillgängliga från U.S. Centers for Disease Control and Prevention<sup>3</sup> och Clinical and Laboratory Standards Institute.<sup>6,7,8</sup>
- Följ din institutions säkerhetsmetoder vid arbete med kemikalier och hantering av biologiska prov.
- Använd engångshandskar, laboratorierockar och ögonskydd när du hanterar prov och reagenser. Tvätta händerna noggrant efter hantering av prov och testreagenser.
- Biologiska prov, överföringsanordningar och använda kassetter bör anses kunna överföra smittsubstanser som kräver sedvanliga försiktighetsåtgärder. Följ din institutions rutiner för miljöavfall för korrekt bortskaffande av använda kassetter och oanvända reagenser. Dessa material kan uppvisa egenskaper som kemiskt farligt avfall som kräver specifika nationella eller regionala bortskaffningsförfaranden. Om nationella eller regionala föreskrifter inte ger tydliga riktlinjer för korrekt bortskaffande ska biologiska prov och använda kassetter kasseras enligt WHO:s (Världshälsoorganisationens) föreskrifter om hantering och bortskaffande av medicinskt avfall<sup>9</sup>.

- Provreagens innehåller natriumhydroxid (pH > 12,5) och isopropanol. Skadligt vid förtäring (H302), orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon (H314). Brandfarlig vätska och ånga (H226).
- Prestanda och egenskaper för detta test har endast fastställts med de provtyper som listats i avsnittet Avsedd användning. Prestandan för detta test med andra provtyper eller prov har inte utvärderats.
- Följ din institutions säkerhetsprocedurer vid arbete med kemikalier och hantering av biologiska prov.

## 9.2 Prov


- Provinsamling och hanteringsmetoder kräver speciell utbildning och vägledning.
- Upprätthåll korrekta förvaringsförhållanden under provtransport för att säkerställa provets integritet (se Avsnitt 12. Metod). Provets hållbarhet under andra transportförhållanden än dem som rekommenderas har inte utvärderats.
- Avvisa prov med uppenbara matpartiklar eller andra fasta partiklar.
- Korrekt provinsamling, lagring och transport är avgörande för korrekta resultat.
- Odlingmaterial från en positiv MGIT-odlingsflaska kan antingen användas ospätt eller spätt 100-faldigt med PBS eller Middlebrook 7H9-media. Testet kan också utföras med värmeinaktiverade odlingar. För värmeinaktivering rekommenderas det att odlingen först späds 100-faldigt med PBS eller Middlebrook 7H9-media och sedan värms upp till 100 °C under 20 minuter.

## 9.3 Test/reagens

- Ersätt inte Xpert MTB/XDR-testreagenser med andra reagenser.
- Öppna inte Xpert MTB/XDR-testets kassetlock förutom när du tillsätter prov.
- Använd inte en kassett som har tappats efter uttagning från kitet eller skakats efter det att kassetlocket har öppnats. Om kassetten skakas eller tappas efter öppnandet av locket kan falska eller icke-specifika resultat erhållas.
- Placera inte provets ID-etikett på kassetlocket eller på streckkodsetiketten.
- Använd inte en kassett som har ett skadat reaktionsrör.
- Varje Xpert MTB/XDR-testkassett för engångsbruk används för att bearbeta ett test. Återanvänd inte använda kassetter.
- Varje kasserbar pipett för engångsbruk används för att överföra ett prov. Återanvänd inte kasserbara pipetter.
- Använd inte en kassett om den verkar våt eller om lockförseglingen verkar vara bruten.
- För att undvika kontaminering av prov eller reagenser rekommenderas god labororiesed, vilket inkluderar byte av handskar mellan hanteringar av patientprov.
- I händelse av spill från prov eller kontroller, använd handskar och sug upp spillet med pappershanddukar. Rengör sedan det kontaminerade området noggrant med ett färskt preparerat klorbaserat blekmedel för hushållsbruk med en spädning på 1:10. Slutlig aktiv klorconcentration ska vara 0,5 % oavsett blekmedelkoncentrationen för hushållsbruk i ditt land. Medge minst två minuters kontakttid. Säkerställ att arbetsområdet är torrt innan användning av 70 % denaturerad etanol för att avlägsna blekmedlets rester. Låt ytan torka helt innan du fortsätter. Eller följ institutionens standardprocedurer vid kontamination eller ett spill. För utrustning, följ tillverkarens rekommendationer för dekontaminering av utrustningen.
- Xpert MTB/XDR-testet har validerats med Cepheid -mjukvara version 6.2 eller högre.

# 10 Kemiskt farliga ämnen<sup>9,10</sup>

### Provreagens:

- Innehåller isopropylalkohol
- Innehåller natriumhydroxid
- Signalord: FARA
- FN GHS faropiktogram: 
- **FN GHS riskuttalande**
  - Brandfarlig vätska och ånga.
  - Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon.
  - Orsakar allvarliga ögonskador.
  - Misstänks kunna orsaka genetiska defekter.
  - Misstänks kunna skada fertiliteten eller det ofödda barnet.
  - Kan orsaka organskador genom lång eller upprepad exponering.

- **FN GHS skyddsangivelser**
- **Förebyggande**
  - Inhämta särskilda instruktioner före användning.
  - Använd inte produkten innan du har läst och förstått säkerhetsanvisningarna.
  - Får inte utsättas för värme/gnistor/öppen låga/heta ytor. – Rökning förbjuden.
  - Behållaren ska vara väl tillsluten.
  - Inanda inte dimma, ångor och/eller sprej.
  - Tvätta grundligt efter användning.
  - Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd.
  - Använd föreskriven personlig skyddsutrustning.
- **Svar**
  - Vid brand: Använd lämpligt medel för släckning.
  - VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att han eller hon vilar i en ställning som underlättar andningen.
  - Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRAL eller läkare.
  - VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla kontaminerade kläder. Skölj huden med vatten/duscha.
  - Nedstänkta kläder ska tvättas innan de används igen.
  - Specifik behandling, se kompletterande information om första hjälpen.
  - VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja.
  - VID FÖRTÄRING: Skölj munnen. Framkalla INTE kräkning.
  - Vid exponering eller misstanke om exponering: Sök läkarhjälp.
  - Sök läkarhjälp vid obehag.
- **Förvaring/kassering**
  - Avyttra innehållet och/eller behållaren i enlighet med lokala, regionala, nationella och/eller internationella förordningar.

## 11 Provinsamling, transport och förvaring

Prov kan insamlas enligt standardmetoder på användarens institution.

Korrekt provinsamling, förvaring och transport är avgörande för testets prestanda. Provhållbarhet under andra transport- och förvaringsförhållanden än dem som listas nedan har inte utvärderats med Xpert MTB/XDR-testet.

### 11.1 Transport av sputumsediment

Transportera sedimentprover vid 2–8 °C.

### 11.2 Transport av obearbetat sputum

Transportera obearbetade sputumprov vid 2–35 °C.

### 11.3 Förvaring av prov

Obearbetade sputumprov kan förvaras vid 2–35 °C under 7 dagar (inklusive transporttid)

Dekontaminerade/koncentrerade och resuspenderade sputumsediment kan förvaras vid 2–8 °C i upp till 7 dagar tills testning utförs på GeneXpert.

När icke-bearbetat sputum eller dekontaminerat/koncentrerat sputumsediment testas, se Tabell 1 nedan för att bestämma tillfredsställande provvolym.

Tabell 1. Provvoly m som behövs

Provtyp	Minsta volym för ett test	Maximal provvolym	Förhållande prov till provreagens (SR)
Sputumsediment	0,5 ml	2,5 ml	1:3 <sup>a</sup>
Icke-bearbetat sputum	1,0 ml	4,0 ml	1:2

<sup>a</sup> 1:2 prov till SR-förhållande ska användas med en provvolym på 0,7 ml eller mer för ett test.

## 11.4 Kvarlämnade prov behandlade med SR

Xpert MTB/XDR-test kan användas för att testa resterande SR-behandlade prov från Xpert MTB/RIF-tester eller Xpert MTB/RIF Ultra. Dock måste volymen av de resterande SR-behandlade proven i dessa fall vara  $\geq 2$  ml och blandningen får inte förvaras vid 2–8 °C längre än 4 timmar eller upp till 35 °C mer än 2,5 timmar.

## 11.5 Odlingsisolat från ett BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT)

Giltiga resultat har genererats under den kliniska studien med Xpert MTB/XDR-testet med användning av MTB-positiva odlingar från ett BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT). För testning av MTB-isolat från MGIT-positiva odlingsflaskor ska minst 1,0 ml odlingsmaterial användas.

**Anm** Odlingar av mykobakterier från kliniska prov ska hanteras under tillämpliga biosäkra inneslutningskontroller.

Före start av testet ska ett 1:2 prov till SR-förhållande användas följt av en 15 minuter lång inkubering med 10 s vortexande var 5 minut för att förhindra att provet sedimenterar eller skakas kontinuerligt. Starta GeneXpert-testkörningen inom 30 minuter efter tillsättning av 2 ml SR till odlingsmaterialet.

## 12 Metod

### 12.1 Metod för icke-bearbetat sputum

**Viktigt** Starta testet inom 2,5 timmar efter tillsättning av SR till provet eller inom 4 timmar om det förvarats vid 2–8 °C.

**Anm** Avvisa prov med uppenbara matpartiklar eller andra fasta partiklar.

**Volymkrav:**  $\geq 1$  ml icke-bearbetat sputum krävs.

1. Öppna försiktigt locket på den läckagesäkra uppsamlingsbehållaren för sputum. Se Figur 1.



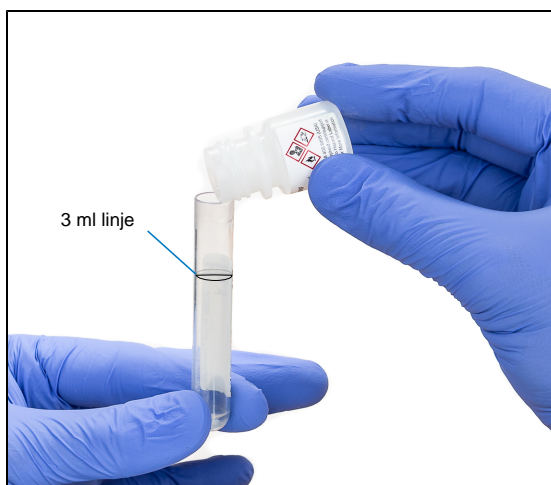
Figur 1. Öppning av uppsamlingsbehållaren för sputum



2. Häll ungefär 2 gånger volymen av provreagens till sputumprovet (2:1 spädning, SR:sputum). Se Figur 2 och Figur 3.



Figur 2. Exempel på 2:1 spädningar (8 ml SR:4 ml sputum)



Figur 3. Exempel på 2:1 spädningar (2 ml SR:1 ml sputum)

**Anm** Kassera det kvarlämnade SR och flaskan i lämpliga avfallsbehållare enligt din institutions standardpraxis.

3. Säkra locket på provbehållaren.
4. Skaka kraftigt 10 till 20 gånger eller vortexa i minst 10 sekunder.

**Anm** En fram och tillbaka-rörelse är en enda skakning.

5. Inkubera i 10 minuter vid rumstemperatur och skaka sedan provet kraftigt 10 till 20 gånger eller vortexa i minst 10 sekunder.
6. Inkubera provet vid rumstemperatur i ytterligare 5 minuter.

## 12.2 Metod för dekontaminerade, koncentrerade sputumsediment

**Viktigt** Starta testet inom 2,5 timmar efter tillsättning av SR till provet eller inom 4 timmar om det förvarats vid 2–8 °C.

**Anm** Avvisa prov med uppenbara matpartiklar eller andra fasta partiklar.

**Volymkrav:** Kents och Kubicas metod<sup>11</sup> (digestion-dekontamineringsprocedur med användning av NALC-NaOH-metoden och resuspenderade i 67 mM fosfat/H<sub>2</sub>O-buffert) kan testas med användning av Xpert MTB/XDR-testet. Spara minst 0,5 ml av det resuspenderade sedimentet för Xpert MTB/XDR-testet efter resuspension. För alla volymer med mindre än 0,7 ml, utför steg 1 till och med 5 för att förbereda prov. Dessa steg kräver 3 delar SR till 1 del sediment för att generera en tillräcklig volym för optimal prestanda av testet. Om provvolymen är lika med eller större än 0,7 ml kan tillräcklig testvolym åstadkommas genom att tillsätta 2 delar SR till 1 del sediment. I detta exempel skulle 1,4 ml SR tillsättas till 0,7 ml sediment. Dessa volymer skalas till ett förhållande på 2 delar SR till 1 del sediment.

1. Överför 0,5 ml av den totalt resuspenderade pelleten till ett koniskt, skruvlocksförsett rör märkt med provets och/eller patientens ID med en transferpipett.

**Anm** Förvara resuspenderade sediment vid 2–8 °C om de inte omedelbart bearbetas. Förvara inte längre än 7 dagar.

2. Tillsätt 1,5 ml provreagens (SR) till 0,5 ml resuspenderat sediment.
3. Skaka kraftigt 10 till 20 gånger eller vortexa i minst 10 sekunder.

**Anm** En fram och tillbaka-rörelse är en enda skakning.

4. Inkubera i 10 minuter vid rumstemperatur och skaka sedan provet kraftigt 10 till 20 gånger eller vortexa i minst 10 sekunder.
5. Inkubera provet vid rumstemperatur i ytterligare 5 minuter.

## 12.3 Förbereda kassetten

**Viktigt** Säkerställ att en modul är klar att ta emot en kassett. Starta testet så snart som möjligt och inom 2,5 timmar efter tillsättningen av provreagens-behandlat prov till kassetten eller inom 4 timmar om det förvarats vid 2–8 °C.

Ta fram följande artiklar: Xpert-kassett, transferpipett (medföljer) och ett tillämpligt insamlat och märkt testprov.

1. Ta ut en kassett från förpackningen.
2. Kontrollera så att kassetten inte är skadad. Om den är skadad ska du inte använda den.
3. Låt kassetten nå rumstemperatur. Märk varje Xpert MTB/XDR-kassett med prov-ID. Se Figur 4.



**Figur 4. Skriv på kassetten sida.**

**Anm** Skriv på kassetten sida eller fäst en ID-etikett. Placera inte etiketten på kassetten lock eller täck den befintliga 2D-streckkoden på kassetten.

4. Öppna kassetten lock och öppna sedan provbehållaren.
5. Använd den medföljande transferpipetten, aspirera det flytande provet till linjen på pipetten. Behandla inte provet ytterligare om det inte finns tillräckligt med volym. Se Figur 5.



**Figur 5. Aspirera till linjen på pipetten**

6. Dispensera provet långsamt för att minimera risken för aerosolbildning. Se Figur 6.



**Figur 6. Xpert MTB/XDR-kassett**

7. Stäng locket på kassetten.

## 12.4 Starta testet

**Viktigt** Innan du startar testet ska du försäkra dig om att Xpert MTB/XDR Assay Definition File (ADF) är importerad in i mjukvaran. Detta avsnitt anger de grundläggande stegen i att köra testet. För detaljerade instruktioner, se *GeneXpert Dx-systemets användarmanual*.

**Anm** De steg som du följer kan skilja sig om systemadministratören har ändrat systemets standardarbetsflöde.

1. Sätt på GeneXpert-instrumentet:
  - Om du använder GeneXpert Dx-instrumentet, sätt först på instrumentet och sedan datorn. GeneXpert Dx-mjukvaran startar automatiskt eller kan kräva en dubbelklickning på GeneXpert Dx-ikonens genväg på Windows®-arbetsbordet.
2. Logga in på GeneXpert-instrumentsystemets mjukvara med användning av ditt användarnamn och lösenord.
3. I GeneXpert Dx-systemfönstret, klicka på **Skapa test (Create Test)**. Fönstret **Skapa test (Create Test)** visas.

4. Skanna in Patient- eller Prov-ID (Sample ID) eller skriv in Patient- eller Prov-ID (Sample ID). Om du skriver in Prov-ID (Sample ID), se till att du skriver in det rätt. Prov-ID (Sample ID) visas på den vänstra sidan i fönstret **Granska resultat (View Results)** och är förknippat med testresultaten.
5. Skanna streckkoden på Xpert MTB/XDR-kassetten. Mjukvaran fyller automatiskt i rutorna i de följande fälten med hjälp av streckkodsinformationen: **Reagenslot-ID (Reagent Lot ID)**, **Kassetten serienummer (Cartridge SN)** och **Utgångsdatum (Expiration Date)**. Se Figur 7.

**Anm** Om streckkoden på Xpert MTB/XDR-kassetten inte skannas, upprepa testet med en ny kasset.

**Figur 7. GX Dx-fönstret Skapa test (Create Test)**

6. Klicka på **Starta test (Start Test)**. Skriv in ditt lösenord i dialogrutan som visas.
7. För GeneXpert Dx-instrumentet:
  - a) Öppna instrumentmodulens dörr med den blinkande gröna lampan och ladda kassetten.
  - b) Stäng dörren. Testet startas och den gröna lampan slutar att blinka. När testet är klart slutar lampan att lysa.
  - c) Vänta tills systemet frigör dörregeln innan du öppnar moduldörren och tar ut kassetten.
8. Kassera använda kassetter i lämpliga avfallsbehållare för prov enligt din institutions standardpraxis.

## 13 Granska och skriva ut resultat

Detta avsnitt anger de grundläggande stegen för att granska och skriva ut resultat. För mer detaljerade anvisningar om hur man granskar och skriver ut resultat, se *GeneXpert Dx-systemets användarmanual*, eller *GeneXpert Infinity-systemets användarmanual*, beroende på vilken modell som används.

1. Klicka på ikonen **Granska resultat (View Results)** för att visa resultaten.
2. Klicka på knappen **Rapport (Report)** i fönstret **Granska resultat (View Results)** efter att testet har slutförts för att visa och/eller generera en rapportfil i PDF-format.

## 14 Inbyggda kvalitetskontroller

Varje test inkluderar en sample processing control (SPC) och en probe check kontroll (PCC).

- **Sample Processing Control (SPC)** – SPC verifierar att provbearbetningen är tillfredsställande. Dessutom detekterar denna kontroll provassocierad inhibering av realtids-PCR-assayen, säkerställer att PCR-reaktionens förhållanden (temperatur och tid) är lämpliga för amplifieringsreaktionen och att PCR-reagenserna fungerar. SPC ska vara positivt

i ett negativt prov och kan vara negativt eller positivt i ett positivt prov. SPC godkänns om den uppfyller de tilldelade acceptanskriterierna.

- **Probe Check kontroll (PCC)** – Före start av PCR-reaktionen, mäter GeneXpert-systemet fluorescenssignalen från proverna för att övervaka rehydreringen av kulan, fyllningen av reaktionsröret, probens integritet och färghållbarheten. PCC godkänns om den uppfyller de tilldelade acceptanskriterierna.
- **Provolymtillräcklighet (SVA)–kontroll** – Före provbearbetning mäter GeneXpert-systemet om tillfredsställande provvolym finns i provkammaren. Om SVA-kontrollen misslyckas tyder detta på att tillfredsställande nödvändig provvolym för testning inte har tillsatts till provkammaren.

**Externa kontroller** Externa kontroller kan användas i enlighet med krav från lokala, statliga och federala godkända organisationer, i förekommande fall.

## 15 Tolkning av resultat

GeneXpert Instrument Systems genererar resultaten från en kombination av uppmätta fluorescenssignaler och värden för smälttemperatur ( $T_m$ ). Mutationer och vildtypsekvenser detekteras av GeneXpert-systemet med  $T_m$ -värden. Fastställande av mottaglighet eller resistens beror på var  $T_m$ -värdena faller inom vildtyps- respektive mutantfönstret för en speciell analyt. Positiva resultat för Xpert MTB/XDR-testet kan vara **MTB DETEKTERAD (MTB DETECTED)** och alla resistensmål är **INTE DETEKTERAD (NOT DETECTED)** eller **MTB DETEKTERAD (MTB DETECTED)** och ett eller flera av resistensmålen är **DETEKTERAD (DETECTED)** eller **MTB DETEKTERAD (MTB DETECTED)** och/eller ett eller flera av följande resistensmål är **OBESTÄMD (INDETERMINATE)**. Se Tabell 2 för en lista av möjliga resultat för varje mål.

Tabell 2. Möjliga testresultat för varje mål i Xpert MTB/XDR-testet

Läkemedelsklass	Resultatupprop
Inte tillämplig	OGILTIG/FEL/INGET RESULTAT (INVALID/ERROR/NO RESULT)
	MTB DETEKTERAD (MTB DETECTED)
	MTB INTE DETEKTERAD (MTB NOT DETECTED)
Isoniazid	Låg INH-resistens DETEKTERAD (Low INH Resistance DETECTED)
	INH-resistens DETEKTERAD (INH Resistance DETECTED)
	INH-resistens INTE DETEKTERAD (INH Resistance NOT DETECTED)
	INH-resistens OBESTÄMD (INH Resistance INDETERMINATE)
Fluorokinolon	Låg FLQ-resistens DETEKTERAD (Low FLQ Resistance DETECTED)
	FLQ-resistens DETEKTERAD (FLQ Resistance DETECTED)
	FLQ-resistens INTE DETEKTERAD (FLQ Resistance NOT DETECTED)
	FLQ-resistens OBESTÄMD (FLQ Resistance INDETERMINATE)
Amikacin	AMK-resistens DETEKTERAD (AMK Resistance DETECTED)
	AMK-resistens INTE DETEKTERAD (AMK Resistance NOT DETECTED)
	AMK-resistens OBESTÄMD (AMK Resistance INDETERMINATE)
Kanamycin	KAN-resistens DETEKTERAD (KAN Resistance DETECTED)
	KAN-resistens INTE DETEKTERAD (KAN Resistance NOT DETECTED)
	KAN-resistens OBESTÄMD (KAN Resistance INDETERMINATE)
Capreomycin	CAP-resistens DETEKTERAD (CAP Resistance DETECTED)
	CAP-resistens INTE DETEKTERAD (CAP Resistance NOT DETECTED)
	CAP-resistens OBESTÄMD (CAP Resistance INDETERMINATE)

Läkemedelsklass	Resultatupprop
Etionamid <sup>a</sup>	ETH-resistens DETEKTERAD (ETH Resistance DETECTED)
	ETH-resistens INTE DETEKTERAD (ETH Resistance NOT DETECTED)

<sup>a</sup> Analysens design kommer inte att generera ett "Obestämt Ethionamide"-resultat.

Tabell 3 sammanfattar de målsökta generna med Xpert MTB/XDR-testet samt kodonregionen och nukleotiderna som täcker var och en av de undersökta generna för att identifiera eller härleda läkemedelsresistens.

Tabell 3. Undersökta läkemedelsresistensbestämmande regioner

Läkemedel	Genmål	Kodonregioner	Nukleotid
Isoniazid	<i>inhA</i> -promoter	Ej tillämplig (NA)	-1 till -32 intergen
	<i>katG</i>	311-319	939-957
	<i>fabG1</i>	199-210	597-630
	<i>oxyR- ahpC</i> intergen region	Ej tillämplig (NA)	-5 till -50 intergen (eller -47 till -92) <sup>12,13</sup>
Etionamid	<i>inhA</i> -promoter	Ej tillämplig (NA)	-1 till -32 intergen
Fluorokinoloner	<i>gyrA</i>	87-95	261-285
	<i>gyrB</i>	531–544 (eller 492-505) <sup>12,14</sup>	1596-1632
Amikacin, kanamycin, capreomycin	<i>rrs</i>	Ej tillämplig (NA)	1396-1417
	<i>eis</i> -promoter	Ej tillämplig (NA)	-6 till -42 intergen

Se Tabell 4 för exempel på möjliga resultat och motsvarande tolkning. Figur 8 till och med Figur 16 är exempel på möjliga Xpert MTB/XDR-testresultat.

Tabell 4. Exempel på Xpert MTB/XDR-resultat och tolkning

Resultat	Tolkning
<b>MTB DETEKTERAD (MTB DETECTED);</b> <b>INH-resistens INTE DETEKTERAD (INH Resistance NOT DETECTED)</b> <b>FLQ-resistens INTE DETEKTERAD (FLQ Resistance NOT DETECTED)</b> <b>AMK-resistens INTE DETEKTERAD (AMK Resistance NOT DETECTED)</b> <b>KAN-resistens INTE DETEKTERAD (KAN Resistance NOT DETECTED)</b> <b>CAP-resistens INTE DETEKTERAD (CAP Resistance NOT DETECTED)</b> <b>ETH-resistens INTE DETEKTERAD (ETH Resistance NOT DETECTED)</b>	MTB-målet finns i provet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutationer som leder till INH-, FLQ-, AMK-, KAN-, CAP-, eller ETH-resistens är inte detekterade.</li> <li>• SPC: NA (inte tillämplig). En SPC-signal krävs inte eftersom MTB-amplifiering kan utmana denna kontroll.</li> <li>• Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>MTB DETEKTERAD (MTB DETECTED);</b> <b>INH-resistens DETEKTERAD (INH Resistance DETECTED)</b> <b>FLQ-resistens DETEKTERAD (FLQ Resistance DETECTED)</b> <b>AMK-resistens DETEKTERAD (AMK Resistance DETECTED)</b> <b>KAN-resistens DETEKTERAD (KAN Resistance DETECTED)</b> <b>CAP-resistens DETEKTERAD (CAP Resistance DETECTED)</b> <b>ETH-resistens DETEKTERAD (ETH Resistance DETECTED)</b>	MTB-målet finns i provet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutationer som bidrar till INH-resistens har detekterats i en eller flera av följande gener: <i>katG</i>-, <i>fabG1</i>-, <i>oxyR-ahpC</i>-intergen region och <i>inhA</i>-promoter</li> <li>• Mutationer som bidrar till FLQ-resistens har detekterats i en eller flera av följande gener: <i>gyrA</i>- och <i>gyrB</i>-kinolonresistens bestämmande regioner (QRDR)</li> <li>• Mutationer som bidrar till AMK-resistens har detekterats i en eller flera av följande gener: <i>rrs</i>-gen och <i>eis</i>-promoter</li> <li>• Mutationer som bidrar till KAN-resistens har detekterats i en eller flera av följande gener: <i>rrs</i>-gen och <i>eis</i>-promoter</li> <li>• Mutationer som bidrar till CAP-resistens har detekterats i följande gen: <i>rrs</i>-gen</li> <li>• Mutationer som bidrar till ETH-resistens har detekterats i följande gen: <i>inhA</i>-promoter</li> <li>• SPC: NA (inte tillämplig). En SPC-signal krävs inte eftersom MTB-amplifiering kan utmana denna kontroll.</li> <li>• Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>MTB DETEKTERAD (MTB DETECTED);</b> <b>INH-resistens DETEKTERAD (INH Resistance DETECTED)</b> <b>FLQ-resistens INTE DETEKTERAD (FLQ Resistance NOT DETECTED)</b> <b>AMK-resistens INTE DETEKTERAD (AMK Resistance NOT DETECTED)</b> <b>KAN-resistens INTE DETEKTERAD (KAN Resistance NOT DETECTED)</b> <b>CAP-resistens INTE DETEKTERAD (CAP Resistance NOT DETECTED)</b> <b>ETH-resistens INTE DETEKTERAD (ETH Resistance NOT DETECTED)</b>	MTB-målet finns i provet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutationer som leder till FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- och ETH-resistens är inte detekterade.</li> <li>• Mutationer som bidrar till INH-resistens har detekterats i en eller flera av följande gener: <i>katG</i>-, <i>fabG1</i>- och <i>oxyR-ahpC</i>-intergen region</li> <li>• SPC: NA (inte tillämplig). En SPC-signal krävs inte eftersom MTB-amplifiering kan utmana denna kontroll.</li> <li>• Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>



Resultat	Tolkning
<b>MTB DETEKTERAD (MTB DETECTED);</b> <b>INH-resistens DETEKTERAD (INH Resistance DETECTED)</b> <b>FLQ-resistens OBESTÄMD (FLQ Resistance INDETERMINATE)</b> <b>AMK-resistens INTE DETEKTERAD (AMK Resistance NOT DETECTED)</b> <b>KAN-resistens INTE DETEKTERAD (KAN Resistance NOT DETECTED)</b> <b>CAP-resistens INTE DETEKTERAD (CAP Resistance NOT DETECTED)</b> <b>ETH-resistens INTE DETEKTERAD (ETH Resistance NOT DETECTED)</b>	MTB-målet finns i provet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutationer som leder till AMK-, KAN-, CAP- och ETH-resistens är inte detekterade.</li> <li>• Mutationer som bidrar till INH-resistens har detekterats i en eller flera av följande gener: <i>katG</i>-, <i>fabG1</i>- och <i>oxyR-ahpC</i>-intergen region</li> <li>• Mutationer som bidrar till FLQ-resistens kan inte fastställas på grund av detektionen av endast WT Tm från en eller flera prober och saknade Tm:er från en eller flera prober som målsöker en eller flera av följande gener: <i>gyrA</i> eller <i>gyrB</i>. "ELLER" ingen Tm från någon av proberna som målsöker <i>gyrA</i>- och <i>gyrB</i>-gener.</li> <li>• SPC: NA (inte tillämplig). En SPC-signal krävs inte eftersom MTB-amplifiering kan utmana denna kontroll.</li> <li>• Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>MTB DETEKTERAD (MTB DETECTED);</b> <b>Låg INH-resistens DETEKTERAD (Low INH Resistance DETECTED)</b> <b>FLQ-resistens INTE DETEKTERAD (FLQ Resistance NOT DETECTED)</b> <b>AMK-resistens INTE DETEKTERAD (AMK Resistance NOT DETECTED)</b> <b>KAN-resistens INTE DETEKTERAD (KAN Resistance NOT DETECTED)</b> <b>CAP-resistens INTE DETEKTERAD (CAP Resistance NOT DETECTED)</b> <b>ETH-resistens DETEKTERAD (ETH Resistance DETECTED)</b>	MTB-målet finns i provet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutationer som leder till FLQ-, AMK-, KAN och CAP-resistens är inte detekterade.</li> <li>• Mutationer som bidrar till låg INH-resistens har detekterats i <i>inhA</i>-promoterregion</li> <li>• Mutationer som bidrar till ETH-resistens har detekterats i <i>inhA</i>-promoterregion</li> <li>• SPC: NA (inte tillämplig). En SPC-signal krävs inte eftersom MTB-amplifiering kan utmana denna kontroll.</li> <li>• Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>MTB DETEKTERAD (MTB DETECTED);</b> <b>INH-resistens INTE DETEKTERAD (INH Resistance NOT DETECTED)</b> <b>Låg FLQ-resistens DETEKTERAD (Low FLQ Resistance DETECTED)</b> <b>AMK-resistens INTE DETEKTERAD (AMK Resistance NOT DETECTED)</b> <b>KAN-resistens INTE DETEKTERAD (KAN Resistance NOT DETECTED)</b> <b>CAP-resistens INTE DETEKTERAD (CAP Resistance NOT DETECTED)</b> <b>ETH-resistens INTE DETEKTERAD (ETH Resistance NOT DETECTED)</b>	MTB-målet finns i provet; låg nivå FLQ-resistens detekterad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutationer som leder till INH-, AMK-, KAN-, CAP- och ETH-resistens är inte detekterade.</li> <li>• Mutationer som bidrar till låg FLQ-resistens har detekterats i följande gener: <i>gyrA</i></li> <li>• SPC: NA (inte tillämplig). En SPC-signal krävs inte eftersom MTB-amplifiering kan utmana denna kontroll.</li> <li>• Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>

Resultat	Tolkning
<b>MTB DETEKTERAD (MTB DETECTED);</b> <b>INH-resistens DETEKTERAD (INH Resistance DETECTED)</b> <b>FLQ-resistens INTE DETEKTERAD (FLQ Resistance NOT DETECTED)</b> <b>AMK-resistens DETEKTERAD (AMK Resistance DETECTED)</b> <b>KAN-resistens DETEKTERAD (KAN Resistance DETECTED)</b> <b>CAP-resistens DETEKTERAD (CAP Resistance DETECTED)</b> <b>ETH-resistens INTE DETEKTERAD (ETH Resistance NOT DETECTED)</b>	MTB-målet finns i provet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutationer som leder till FLQ- och ETH-resistens är inte detekterade.</li> <li>• Mutationer som bidrar till INH-resistens har detekterats i en eller flera av följande gener: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-aphC</i></li> <li>• Mutationer som bidrar till AMK-resistens har detekterats i en eller flera av följande gener: <i>rrs</i>-gen; <i>eis</i>-promoter</li> <li>• Mutationer som bidrar till KAN-resistens har detekterats i en eller flera av följande gener: <i>rrs</i>-gen; <i>eis</i>-promoter</li> <li>• Mutationer som bidrar till CAP-resistens har detekterats i följande gen: <i>rrs</i>-gen</li> <li>• SPC: NA (inte tillämplig). En SPC-signal krävs inte eftersom MTB-amplifiering kan utmana denna kontroll.</li> <li>• Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>MTB DETEKTERAD (MTB DETECTED);</b> <b>INH-resistens DETEKTERAD (INH Resistance DETECTED)</b> <b>Låg FLQ-resistens DETEKTERAD (Low FLQ Resistance DETECTED)</b> <b>AMK-resistens INTE DETEKTERAD (AMK Resistance NOT DETECTED)</b> <b>KAN-resistens DETEKTERAD (KAN Resistance DETECTED)</b> <b>CAP-resistens INTE DETEKTERAD (CAP Resistance NOT DETECTED)</b> <b>ETH-resistens INTE DETEKTERAD (ETH Resistance NOT DETECTED)</b>	MTB-målet finns i provet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutationer som leder till AMK-, CAP- och ETH-resistens är inte detekterade.</li> <li>• Mutationer som bidrar till INH-resistens har detekterats i en eller flera av följande gener: <i>katG</i>-, <i>fabG1</i>-, <i>oxyR-ahpC</i>-intergen region och <i>inhA</i>-promoter</li> <li>• Mutationer som bidrar till låg FLQ-resistens har detekterats i följande gen: <i>gyrA</i></li> <li>• Mutationer som bidrar till KAN-resistens har detekterats i <i>eis</i>-promoterregionen</li> <li>• SPC: NA (inte tillämplig). En SPC-signal krävs inte eftersom MTB-amplifiering kan utmana denna kontroll.</li> <li>• Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>MTB INTE DETEKTERAD (MTB NOT DETECTED)</b>	MTB-målet detekteras inte i provet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SPC: GODKÄND (PASS). SPC uppfyllde acceptanskriterierna.</li> <li>• Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>OGILTIGT (INVALID)</b>	Närvaro eller frånvaro av MTB kan inte fastställas. SPC uppfyller inte acceptanskriterierna, provet bearbetades inte korrekt eller PCR hämmades. Upprepa testet. Se Avsnitt 16.2. Omtestningsmetod-avsnittet i detta dokument. <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTB: OGILTIG (INVALID). Närvaro eller frånvaro av MTB-DNA kan inte fastställas.</li> <li>• SPC: EJ GODKÄND (FAIL). Målresultatet för MTB är negativt och SPC cykeltröskel (Ct) ligger inte inom giltigt intervall.</li> <li>• Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.</li> </ul>
<b>FEL (ERROR)</b>	Närvaro eller frånvaro av MTB kan inte fastställas. Upprepa testet. Se Avsnitt 16.2. Omtestningsmetod-avsnittet i detta dokument. <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTB: INGET RESULTAT (NO RESULT)</li> <li>• SPC: INGET RESULTAT (NO RESULT)</li> <li>• Probekontroll: EJ GODKÄND (FAIL). Alla eller ett av probekontrollresultaten är inte godkända.</li> </ul> <p><b>Anm</b> Om probekontrollen är godkänd kan felet orsakas av ett systemkomponentfel, operatörfel eller problem med kassetintegritet.</p>

Resultat	Tolkning
<b>INGET RESULTAT (NO RESULT)</b>	<p>Närvaro eller frånvaro av MTB kan inte fastställas. Upprepa testet. Se Avsnitt 16.2. Omtestningsmetod-avsnittet i detta dokument. Ett <b>INGET RESULTAT (NO RESULT)</b> tyder på att otillräckligt med data samlades in. Till exempel stoppade användaren ett test som kördes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTB: INGET RESULTAT (NO RESULT)</li> <li>• SPC: INGET RESULTAT (NO RESULT)</li> <li>• Probekontroll: Inte tillämpligt (NA)</li> </ul>

**Anm** Följande figurer ger representativa resultat omfattande smälttoppflik som kan förväntas med Xpert MTB/XDR-testet i GeneXpert Dx detaljerad användarvy. Inte alla möjliga resultatkombinationer visas.

Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height
inhA-melt	76.3	292.5
katG-melt	73.8	107.0
fabG1-melt	71.5	242.0
ahpC-melt	68.7	41.3
gyrA1-melt	76.2	73.9
gyrA2-melt	70.4	75.8
gyrA3-melt	71.0	129.8
gyrB2-melt	69.5	77.8
rrs-melt	75.0	188.7
eis-melt	68.5	145.3
inhA-mut melt		
katG-mut melt		
fabG1-mut melt		
ahpC-mut melt		
gyrA1-mutA melt		
gyrA1-mutB melt		
gyrA1-mutC melt		
gyrA2-mutA melt		
gyrA2-mutB melt		
gyrA3-mutA melt		
gyrA3-mutB melt		
gyrA3-mutC melt		
gyrB2-mut melt		
rrs-mut melt		
eis-mutA melt		
eis-mutB melt		

Figur 8. MTB DETEKTERAD; INH-, FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- och ETH-resistens INTE DETEKTERAD

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

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

Figur 9. MTB DETEKTERAD; INH-, FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- och ETH-resistens DETEKTERAD

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

Figur 10. MTB DETEKTERAD; INH-resistens DETEKTERAD

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name	MTB-XDR	Version	4			
Test Result	<b>MTB DETECTED;</b> <b>INH Resistance DETECTED;</b> <b>FLQ Resistance NOT DETECTED;</b> <b>AMK Resistance INDETERMINATE;</b> <b>KAN Resistance DETECTED;</b> <b>CAP Resistance INDETERMINATE;</b> <b>ETH Resistance DETECTED</b>					

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt	71.5	254.6				
ahpC-melt	68.7	49.4				
gyrA1-melt	76.3	62.9				
gyrA2-melt	70.2	59.8				
gyrA3-melt	71.5	56.5				
gyrB2-melt	69.4	74.8				
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt	70.9	277.7				
katG-mut melt	68.2	157.7				
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt	62.6	46.5				

Figur 11. MTB DETEKTERAD; INH- och KAN-resistens DETEKTERAD; AMK och CAP OBESTÄMD

Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name MTB-XDR Version 3						
Test Result	<p>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</p>					
Test Result	Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height				
inhA-melt	76.5	313.1				
katG-melt						
fabG1-melt	71.7	211.5				
ahpC-melt	69.0	47.2				
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt	69.6	81.1				
rrs-melt	75.2	248.1				
eis-melt	68.8	158.2				
inhA-mut melt						
katG-mut melt	68.4	184.6				
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt	72.3	125.0				
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt	76.0	207.9				
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt	76.5	128.0				
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Figur 12. MTB DETEKTERAD; INH- och låg FLQ-resistens DETEKTERAD

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

Figur 13. MTB DETEKTERAD; INH-, FLQ-, AMK- och KAN-resistens DETEKTERAD



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

Figur 14. MTB INTE DETEKTERAD (MTB NOT DETECTED)

Test Result			Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Assay Name		MTB-XDR		Version		3		
Test Result		INVALID						
Test Result			Analyte Result	Detail	Melt Peaks	Errors	History	Support
Analyte Name	Melt Peak Temperature	Melt Peak Height						
inhA-melt	76.8	102.1						
katG-melt								
fabG1-melt	71.7	53.1						
ahpC-melt	69.1	34.9						
gyrA1-melt	76.6	71.4						
gyrA2-melt								
gyrA3-melt	71.5	40.7						
gyrB2-melt	70.2	38.9						
rrs-melt								
eis-melt	68.6	109.4						
inhA-mut melt								
katG-mut melt	68.5	49.4						
fabG1-mut melt								
ahpC-mut melt								
gyrA1-mutA melt								
gyrA1-mutB melt								
gyrA1-mutC melt								
gyrA2-mutA melt								
gyrA2-mutB melt								
gyrA3-mutA melt								
gyrA3-mutB melt								
gyrA3-mutC melt								
gyrB2-mut melt								
rrs-mut melt								
eis-mutA melt								
eis-mutB melt								

Figur 15. OGILTIGT (INVALID)

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

Figur 16. FEL (ERROR)

## 16 Omtestningar

### 16.1 Anledningar till att upprepa testet

Om något av nedanstående testresultat uppstår, gör om testet enligt anvisningarna i Avsnitt 16.2. Omtestningsmetod.

- Ett **OGILTIGT (INVALID)** resultat tyder på att SPC inte godkändes. Provet bearbetades inte korrekt, PCR inhiberades, eller provet samlades inte in korrekt.
- Ett **FEL (ERROR)**-resultat kan föreligga på grund av, men inte begränsat till, misslyckad probe check kontroll eller att maximala tryckgränser överskreds.
- Ett **INGET RESULTAT (NO RESULT)** tyder på att otillräckligt med data insamlades. Användaren stoppade till exempel ett pågående test eller ett strömavbrott uppstod.
- Ett **OBESTÄMD (INDETERMINATE)**-resultat tyder på att resistens för ett givet läkemedel inte kunde definitivt avgöras baserat på assayalgoritmen (se Avsnitt 17. Begränsningar för ytterligare förklaringar). Omtestning med ett annat prov kan eller behöver inte leda till ett annat resultat.

## 16.2 Omtestningsmetod

För omtestning används en ny kassett (återanvänd inte en kassett). Om du har resterande sputum (bör vara  $\geq 1,0$  ml) eller rekonstituerat sediment (bör vara  $\geq 0,5$  ml), använd alltid ny provreagens för att dekontaminera och likvifiera sputum innan du kör testet. Följ anvisningarna för provbearbetning i enlighet med Avsnitt 12.1. Metod för icke-bearbetat sputum eller Avsnitt 12.2. Metod för dekontaminerade, koncentrerade sputumsediment.

Om det finns tillräckligt med kvarlämnat ST-behandlat prov som inte har förvarats längre än 2,5 timmar i upp till 35 °C eller inte har förvarats längre än 4 timmar vid 2–8 °C efter den initiala tillsättningen av SR till provet kan det kvarlämnade SR-behandlade provet bearbetas med en ny kassett. Vid omtestning ska alltid en ny kasset användas och testet ska startas inom 30 minuter från tillsättning av bearbetat prov till kassett. Se Avsnitt 12.3. Förbereda kassetten.

## 17 Begränsningar

- Prestandan hos Xpert MTB/XDR-testet validerades endast med användning av metoderna i denna bruksanvisning. Modifieringar av XDR-testmetoden ska tolkas tillsammans med andra laboratorieresultat och kliniska uppgifter som är tillgängliga för klinikern.
- Xpert MTB/XDR-testets prestanda är beroende av operatörens skicklighet och följsamhet till analysmetoder. Testmetodfel kan ge falskt positiva eller falskt negativa resultat. Alla operatörer av enheten ska ha lämplig utbildning av enheten och testet.
- En utbildad hälso- och sjukvårdspersonal ska tolka testresultaten tillsammans med patientens anamnes, kliniska tecken och symtom samt resultaten från andra diagnostiska test.
- Eftersom detekteringen av MTB DNA-komplexet är beroende av antalet organismer som finns i provet, är pålitliga testresultat beroende av korrekt provinsamling, hantering och förvaring. Felaktiga testresultat kan uppstå från felaktig insamling av prov, underlåtenhet att följa den rekommenderade provinsamlingsmetoden, hantering eller förvaring, tekniskt fel, provblandning eller en otillräcklig koncentration av utgångsmaterial. Noggrann följsamhet av instruktionerna i denna bruksanvisning är nödvändig för att undvika felaktiga resultat.
- Testresultaten kan påverkas av tidigare eller nuvarande antibiotikabehandling. Därför kan terapeutisk framgång eller misslyckande inte bedömas med detta test eftersom DNA kan kvarstå efter tuberkulosbehandling.
- Ett positivt testresultat indikerar inte nödvändigtvis närvaron av livskraftiga organismer. Det är emellertid presumptivt för förekomsten av MTB DNA-komplexet inklusive mutationer förknippade med INH-, FLQ-, AMK-, KAN-, CAP- och ETH-resistens.
- Mutationer eller polymorfismer i primer- eller probebindande regioner kan påverka detektering av nya eller okända XDR-MTB-stammar vilket resulterar i ett läkemedelsensitivitetsresultat.
- Xpert MTB/XDR-testet ger inte bekräftelse på känslighet för INH, FLQ, AMK, KAN, CAP och ETH eftersom andra resistensmekanismer än dem som detekterades med testet kan föreligga som kan vara förknippade med en avsaknad av kliniskt behandlingssvar.
- Testning av blod, cerebrospinalvätska (CSF), magsäcksaspirat, avföring, vävnad, urin har inte utvärderats för användning i Xpert MTB/XDR-testet.
- Fastän inducerade sputumprov inte inkluderades i den kliniska prestandautvärderingen av Xpert MTB/XDR-testet, testades isotona eller hypertona lösningar, bronkodilaterare och vanligt använda inhalationsbronkodilaterare vid insamlingen av inducerat sputum och befanns inte interferera med testet. Induktion med koksaltlösning kan resultera i otillräckligt antal återhämtade organismer och kan påverka detektionen av *M. tuberculosis*.
- Koncentrerade sputumsediment som användes i prestandautvärderingen av Xpert MTB/XDR-testet preparerades enligt NALC-NaOH-metoden som är beskriven i Kent and Kubica<sup>11</sup>. Användning av andra metoder för preparering av sediment kan ändra testets prestanda.
- Ett negativt test utesluter inte möjligheten av isolering av MTB DNA-komplexet från sputumprovet. Xpert MTB/XDR-testet kan användas tillsammans med mykobakteriell odling för att ta itu med risken för falskt negativa resultat och för att återhämta organismen för ytterligare karakterisering och mottaglighetstestning.
- Prov med resultaten **MTB spår DETEKTERAD (MTB Trace DETECTED)** vid testning med Xpert MTB/RIF Ultra förväntas ligga nedom detektionsgränsen för MTB/XDR-testet och rekommenderas inte för testning med Xpert MTB/XDR-testet.
- Xpert MTB/XDR-testet skiljer inte avsiktligt mellan olika arter av MTB-komplex (i.e., *MTB*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedi*, *M. mungi* och *M. orygis*). Dessutom måste också en odling utföras för att fastställa om en NTM-stam finns förutom MTB-komplexet.
- Lägre sensitivitet har rapporterats i litteraturen i pediatrika patienter på grund av MTB-infektionens diffusa karaktär i lungorna hos denna patientgrupp och de uppkomna svårigheterna att erhålla tillfredsställande prov<sup>16,17</sup>.
- Blandinfektioner med MTB och *M. marinum* kan resultera i resultatet **OBESTÄMD (INDETERMINATE)** för FLQ vid  $>10^4$  CFU/ml *M. marinum* vid förekomst av  $\leq 408$  CFU/ml MTB.

- I sällsynta fall kan *rrs*-primrar och -prober korsreagera med mikrober i miljön eller mikrofloran i sputum, vilket kan resultera i resultaten **OBESTÄMD (INDETERMINATE)** för AMK, KAN och CAP.
- Xpert MTB/XDR-testet fastställer ETH-resistens förknippad endast med mutationerna i *inhA*-promoterregionen. Avsaknaden av mutationer i *inhA*-promoterregionen utesluter inte ETH-resistens. Mutationer som överför ETH-resistens rapporteras finnas i de genomiska regionerna som inte målsöks av Xpert MTB/XDR-testet.<sup>15</sup>
- Associeringen av mutationer i *oxyR-ahpC*- respektive *gyrB*-generna med INH- och FLQ-resistens har ännu inte slutgiltigt fastställts. Publicerade studier har dock rapporterat att dessa mutationer finns i stammar med INH- och FLQ-resistens.<sup>18,19</sup>
- Förekomst av deletioner eller sällsynta mutationer i någon av målgenerna kunde leda till resultaten **OBESTÄMD (INDETERMINATE)** för ett speciellt läkemedel.
- I fall av prov med en blandad population från både mottagliga och resistenta stammar är det sannolikt att Xpert MTB/XDR-testet inte kommer att detektera mutationen om den resistenta populationen föreligger vid testets icke-detekterbara nivåer.
- I prov med mycket låg bakteriell belastning eller en blandning av både mottagliga och resistenta stammar kan inte Xpert MTB/XDR-testet säkert skilja mellan låg och hög FLQ-resistens.

## 18 Klinisk prestanda

Två kliniska studier utfördes. Xpert MTB/XDR-testets kliniska prestanda uppskattades med retrospektivt insamlad fryst lagrat icke-bearbetat sputum och koncentrerade prov med sputumsediment i Klinisk studie 1 och med prospektiva sputumprov och MGIT-odling i Klinisk studie 2.

### 18.1 Sputumprov

En blindad klinisk studie utfördes för att utvärdera prestandan för Xpert MTB/XDR-testet jämfört med mikrobiologiska och molekylära referensmetoder, t.ex. fenotypstestning för läkemedelsmottaglighet (phenotypic drug susceptibility, pDST) respektive sekvensering för detektionen av läkemedelsresistens mot INH, ETH, FLQ:er och SLID (AMK, KAN och CAP). Dessutom jämfördes den kliniska prestandan av Xpert MTB/XDR-testet med Xpert MTB/RIF-assayen eller Xpert MTB/RIF Ultra för detektionen av MTB. Två ställen med känd hög prevalens för MDR och XDR TB gav fryst lagrat icke-bearbetat sputum eller koncentrerade prov med sputumsediment kända för att vara positiva eller negativa med MTB-odling.

Tabell 5 visar sensitiviteten och specificiteten för Xpert MTB/XDR-testet i jämförelse med pDST för läkemedelsresistens. Sensitiviteten var >90 % för INH, FLQ och AMK, >85 % för KAN och CAP samt >64 % för ETH; specificiteten var >98 % för alla läkemedel.

**Tabell 5. Xpert MTB/XDR kontra pDST för läkemedelsresistens (retrospektiva prover)**

Läkemedel	N	TP	FN	TN	FP	Sensitivitet (%)	95%KI	Specificitet (%)	95 % KI
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 <sup>a</sup>	55,6–72,8	98,3	93,8–99,5

<sup>a</sup> Rapporteringen av ETH-resistens baseras endast på detektionen av *inhA*-promotermutationer som resulterar i en lägre sensitivitet.

Tabell 6 visar sensitiviteten och specificiteten av Xpert MTB/XDR-testet i jämförelse med sekvensering för läkemedelsresistens. Sensitiviteten var >93 % för FLQ och mer än 96 % för INH, AMK, KAN, CAP och ETH; specificiteten var 100,0 % för alla listade läkemedel i tabellen med undantag för INH som var 98,7 %.

Tabell 6. Xpert MTB/XDR kontra sekvensering för läkemedelsresistens (retrospektiva prover)

Läkemedel	N	TP	FN	TN	FP	Sensitivitet (%)	95%KI	Specificitet (%)	95 % KI
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

Tabell 7 visar positiv procentuell överensstämmelse (PPA) och negativ procentuell överensstämmelse (NPA) för Xpert MTB/XDR-testet jämfört med Xpert MTB/RIF-testet för MTB-detektion att vara 98,9 % respektive 93,8 %.

Tabell 7. Xpert MTB/XDR kontra Xpert MTB/RIF-assay för MTB-detektion

		Xpert MTB/RIF Assay		
		MTB detekterad (MTB Detected)	MTB inte detekterad (MTB Not Detected)	Total
Xpert MTB/XDR	MTB detekterad (MTB Detected)	273	2 <sup>a</sup>	275
	MTB inte detekterad (MTB Not Detected)	3 <sup>b</sup>	30	33
	Total	276	32	308
		PPA	98,9 % (95 % KI: 96,9–99,6)	
		NPA	93,8 % (95 % KI: 79,9–98,3)	

<sup>a</sup> Patienter hade stått på förlängd TB-behandling vid tidpunkten för provinsamling.

<sup>b</sup> Prover detekterades under detektionsgränsen för Xpert MTB/XDR-testet.

Tabell 8 visar PPA och NPA för Xpert MTB/XDR-testet jämfört med Xpert MTB/RIF Ultra för MTB-detektion att vara 99,5 % respektive 100,0 %.

Tabell 8. Xpert MTB/XDR kontra Xpert MTB/RIF Ultra för MTB-detektion

		Xpert MTB/RIF Ultra		
		MTB detekterad (MTB Detected)	MTB inte detekterad (MTB Not Detected)	Total
Xpert MTB/XDR	MTB detekterad (MTB Detected)	207	0	207
	MTB inte detekterad (MTB Not Detected)	1 <sup>a</sup>	14	15
	Total	208	14	222
		PPA	99,5% (95 % KI: 97,3–99,9)	

	Xpert MTB/RIF Ultra		
	MTB detekterad (MTB Detected)	MTB inte detekterad (MTB Not Detected)	Total
	NPA	100,0% (95 % KI: 78,5–100,0)	

<sup>a</sup> Xpert MTB/RIF Ultra-resultatet var **MTB-spår detekterad (MTB Trace Detected)**.

Av 531 Xpert MTB/XDR-testkörningar utförda i anslutning till denna studie gav 15 icke-specifika resultat (**FEL (ERROR)**, **OGILTIG (INVALID)**, eller **INGET RESULTAT (NO RESULT)**) vid första försöket. Vid omtestning av dessa 15 prov kvarstod ett resultat som icke-specifikt. Den icke-specifika frekvensen för initialt test var 2,8 % (15/531) och den icke-specifika frekvensen för slutligt test var 0,2 % (1/531).

En klinisk multicenterstudie (Klinisk studie 2) genomfördes för att utvärdera Xpert MTB/XDR-testets prestanda jämfört med pDST och sekvensering för detektionen av resistens mot INH, ETH, FLQ och SLID (AMK, KAN och CAP) i sputumprov. Prospektivt insamlade sputumprov från fyra ställen med känd hög prevalens av MDR TB värvades. Icke-bearbetade sputumprov och prov med MGIT-odlingsisolat, som var kända för att vara positiva med MTB-odling, analyserades avseende läkemedelsresistens.

Tabell 9 visar sensitiviteten och specificiteten för Xpert MTB/XDR-testet i jämförelse med pDST för all läkemedelsresistens i sputumprov. Sensitiviteten var >90 % för INH, FLQ och KAN, >85 % för AMK, >70 % för CAP och >50 % för ETH. Specificiteten var ≥92 % för alla läkemedel.

**Tabell 9. Xpert MTB/XDR kontra pDST för läkemedelsresistens (prospektiva prover)**

Läkemedel	N	TP	FN	TN	FP	Sensitivitet (%)	95 % KI	Specificitet (%)	95 % KI
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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	47,8–58,7	95,2	92,0–97,2

<sup>a</sup> Flera prover med A90V/S91P/D94A-mutationer i gyrA-genen detekterades som mottagliga av pDST och resistenta av testet, vilket resulterade i lägre specificitet.

<sup>b</sup> Flera prover med eis-promotermutationer och rrs-gen av vildtyp detekterades som mottagliga av pDST och resistenta av testet, vilket resulterade i lägre specificitet.

<sup>c</sup> Rapporteringen av ETH-resistens baseras endast på detektionen av inhA-promotermutationer som resulterar i en lägre sensitivitet.

Tabell 10 visar sensitiviteten och specificiteten för Xpert MTB/XDR-testet i jämförelse med sekvensering för all läkemedelsresistens i sputumprov. Sensitiviteten var >90 % för INH, FLQ och KAN (avrundat uppåt från 89,5 %), >70 % för AMK, >65 % för CAP och >95 % för ETH. Specificiteten var ≥98 % för alla läkemedel.

**Tabell 10. Xpert MTB/XDR kontra sekvensering för läkemedelsresistens (prospektiva prover)**

Läkemedel	N	TP	FN	TN	FP	Sensitivitet (%)	95 % KI	Specificitet (%)	95 % KI
INH	515	411	17	85	2	96,0	93,7–97,5	97,7	92–99,4
FLQ	513	201	6	303	3	97,1	93,8–98,7	99,0	97,2–99,7
AMK	501	50	18	430	3	73,5	62–82,5	99,3	98–99,8
KAN	503	170	20	308	5	89,5	84,3–93,1	98,4	96,3–99,3
CAP	504	45	23	435	1	66,2	54,3–76,3	99,8	98,7–100

Läkemedel	N	TP	FN	TN	FP	Sensitivitet (%)	95 % KI	Specificitet (%)	95 % KI
ETH	517	160	6	347	4	96,4	92,3–98,3	98,9	97,1–99,6

## 18.2 MGIT-prov

En klinisk multicenterstudie (Klinisk studie 2) genomfördes också för att utvärdera Xpert MTB/XDR-testets prestanda jämfört med pDST och sekvensering för detektionen av resistens mot INH, ETH, FLQ och SLID (AMK, KAN och CAP) i MTB-positiva prov. Prospektivt insamlade sputumprov från fyra ställen med känd hög prevalens av MDR TB värvades. Obearbetade sputumprov och MGIT-odlingsisolat från varje patient testades med Xpert MTB/XDR. Efter direkt testning med Xpert MTB/XDR, inockulerades dekontaminerade och koncentrerade sputumprov i MGIT-odlingsmedia och inkuberades för positiv MTB-växt. Positiva MGIT-odlingsisolat testades med Xpert MTB/XDR-testet. MGIT-odlingsisolaten lagrades vid 2–8°C före testning och majoriteten av prov (96,9 %) testades inom 2 månader efter positiv MGIT-odling.

Tabell 11 visar sensitiviteten och specificiteten för Xpert MTB/XDR-testet i jämförelse med pDST för all läkemedelsresistens. Sensitiviteten var >90 % för INH, FLQ och KAN, >85 % för AMK, >75 % för CAP och 55 % för ETH. Specificiteten var ≥92 % för alla läkemedel.

**Tabell 11. Xpert MTB/XDR kontra pDST för läkemedelsresistens (positiv MGIT-odling)**

Läkemedel	N	TP	FN	TN	FP	Sensitivitet (%)	95 % KI	Specificitet (%)	95 % KI
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 <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> Flera prover med eis-promotermutationer och rrs-gen av vildtyp detekterades som mottagliga av pDST och resistent av testet, vilket resulterade i lägre specificitet.

Tabell 12 visar sensitiviteten och specificiteten av Xpert MTB/XDR-testet i jämförelse med sekvensering för läkemedelsresistens. Sensitiviteten var >96 % för INH, FLQ och ETH, >85 % för KAN, >70 % för AMK och >62 % för CAP. Specificiteten var ≥97 % för alla läkemedel.

**Tabell 12. Xpert MTB/XDR kontra sekvensering läkemedelsresistens (positiv MGIT-odling)**

Läkemedel	N	TP	FN	TN	FP	Sensitivitet (%)	95 % KI	Specificitet (%)	95 % KI
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)

Av 1 211 Xpert MTB/XDR-testkörningar utförda i denna studie (606 på sputumprov, 605 på MGIT-prov) gav 35 icke-specifika resultat för det initiala testet. Vid omtestning av dessa 35 prov kvarstod två som icke-specifika. Den icke-specifika frekvensen för initialt test var 2,9 % (35/1 211) och den icke-specifika frekvensen för slutligt test var 0,2 % (2/1 211).



## 19 Analytisk prestanda

### 19.1 Analytisk sensitivitet (detektionsgräns)

Studier utfördes för att bestämma den analytiska detektionsgränsen (LoD) för Xpert MTB/XDR-testet med två loter av reagenser under tre testdagar. Ett MTB-positivt resultat baserades på detektionen av den enstaka *inhA*-målkopian. Det högsta LoD som observerades per stam och per lot som fastställdes med probitanalys valdes ut för verifiering. Verifiering av det uppskattade kravet på detektionsgräns genomfördes på en reagenslot under minst tre testdagar. LoD fastställdes med användning av en representativ MTBC-medlem, *Mycobacterium bovis* BCG (*Bacille Calmette-Guerin*) spetsat till ett MTB-negativt icke-bearbetat sputum och till ett MTB-negativt koncentrerat sputumsediment.

LoD definieras som den lägsta rapporterade koncentrationen i CFU/ml som kan reproduceras skiljt från negativa prov med  $\geq 95$  % konfidens. Replikat på 20 utvärderades vid fem till åtta koncentrationer med två olika reagensloter över 3 dagar och LoD fastställdes med användning av probitanalys.

Den observerade högre detektionsgränsen för varje provtyp och lot, som fastställdes med probitanalys, utvaldes för verifiering. Verifiering av det uppskattade kravet på detektionsgräns genomfördes på en reagenslot under minst tre testdagar med ett krav baserat på minst 19 av 20 positiva replikat. LoD-punktsuppskattningar i CFU/ml ges i Tabell 13.

Tabell 13. Analytisk sensitivitet (detektionsgräns)

Provtyp	LoD-punktsuppskattning, CFU/ml
Icke-bearbetat sputum	136
Sediment	86

### 19.2 Analytisk specificitet (exklusivitet)

Den analytiska specificiteten av Xpert MTB/XDR-testet utvärderades med testning av en panel med 57 organismer bestående av 21 bakterier, 1 svamp, 7 virus och 28 icke-tuberkulösa mykobakterier (NTM) representerande vanliga luftvägspatogener eller de som potentiellt påträffas i luftvägarna och/eller den orofaryngeala floran. Tre replikat av varje bakteriestam och jäststam testades vid koncentrationer  $\geq 1 \times 10^6$  CFU/ml. Alla virus testades vid  $\geq 1 \times 10^5$  (infektiös dos i vävnadsodling, Tissue Culture Infectious Dose) TCID<sub>50</sub>/ml. DNA eller RNA testades för 2 bakteriestammar och 1 svampstam vid koncentrationer på  $\geq 10^6$  kopior/ml eftersom hela organismerna inte fanns tillgängliga eller kunde åtkommas på grund av biosäkerhetsrestriktioner. Tre replikat av alla virus testades vid koncentrationer på  $\geq 1 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml. Den analytiska specificiteten var 100 %. Testade organismer anges i Tabell 1, Tabell 2 och Tabell 3. Inga av de testade organismerna resulterade i korsreaktivitet med MTB-detektionsproben och genererade resultatet **MTB INTE DETEKTERAD (MTB NOT DETECTED)** för alla testade organismer och replikat. Tabellerna nedan visar organismer som testats med den analytiska specificitetsassayen. *Aspergillus fumigatus* testades analytiskt och visade ingen interferens eller korsreaktivitet. Korsreaktivitet med någon annan svampart är inte uppenbart med *in silico*-analys.

Tabell 14. Analytisk specificitet för Xpert MTB/XDR (bakterier/svamp)

Organism
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Chlamydomyxa pneumoniae</i> <sup>a</sup>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>

Organism
<i>Acinetobacter baumannii</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>

<sup>a</sup> Genomiskt DNA

**Tabell 15. Analytisk specificitet för Xpert MTB/XDR (virus)**

Organism
Coronavirus 229E
Humant metapneumovirus (hMPV) 16 typ A1
Parainfluenza virus typ 1
Parainfluenza virus typ 2
Parainfluenza virus typ 3
Respiratoriskt syncytialvirus
Rhinovirus 1A

**Tabell 16. Analytisk specificitet för Xpert MTB/XDR (NTM)**

Organism
<i>Mycobacterium asiaticum</i>
<i>Mycobacterium avium</i> NJH
<i>Mycobacterium celatum</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>Fortuitum</i>
<i>Mycobacterium gastri</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i> (3 stammar. Se Tabell 20.)
<i>Mycobacterium genavense</i>

Organism
<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 Analytisk reaktivitet (inkludivitet)

Den analytiska reaktiviteten (inkludivitet) för Xpert MTB/XDR-testet utvärderades med en fylogenetiskt skiftande panel bestående av mottagliga och läkemedelsresistenta MTB-stammar för att utvärdera noggrannheten av testresultaten för läkemedelsmottaglighet. Panelen med tjuotvå (22) MTB-komplex (MTBC)-stammar omfattade åtta (8) läkemedelsmottagliga stammar med målgener av vildtyp (Tabell 17) och fjorton (14) väl beskrivna läkemedelsresistenta stammar (Tabell 18). Alla stammar testades i triplikat vid koncentrationer vid eller nära 3 x LoD för *inhA*-promotermålet. Antalet kopior som testades för genomiska DNA-lysats baserades på en bindande assay med fluorescenzfärgämne specifikt för dubbelsträngat DNA (dsDNA).

Läkemedelsmottagliga stammar testades och omfattar fem stammar av MTB (AR2, GD139, AH1, HR36, H37Rv) och tre MTB-komplex mykobakteriearter (*M. bovis*, *M. canetti* and *M. microti*). MTB-stammarna valdes ut för att i stort sett representera hela raden av genetisk mångfald och omfatta en representant från var och en av de större fylogenetiska härstamningarna baserat på SNP-klustergrupper (SCG:er)<sup>20</sup>.

Fjorton (14) läkemedelsresistenta MTB-stammar testades med användning av genomiska DNA-lysats från väl beskrivna prov vilka innehåller 16 kliniskt signifikanta, kanoniska mutationer med minst en av varje i åtta regioner målsökta av testet. Dessa mutationer är vanligtvis förekommande i multiresistenta eller extremt läkemedelsresistenta MTB-stammar i hela världen med undantaget för en mutation i *gyrB*-genen.

Tabell 17 sammanfattar resultaten av läkemedelsmottagliga stammar som visar antal korrekta resultat för var och en av de individuella analyterna i testet. Alla panelmedlemmar genererade **MTB DETEKTERAD; RESISTENS INTE DETEKTERAD (MTB DETECTED; RESISTANCE NOT DETECTED)**. Xpert MTB/XDR-testet identifierade korrekt alla replikat av de testade stammarna nära detektionsgränsen med vildtypresultat för alla prober med undantag för *oxyR-ahpC*. Eftersom *oxyR-ahpC*-målet har en högre LoD än de övriga målen i testet gav inte vissa testade replikat Tm-resultat.

Resultaten i Tabell 18 visar att testet korrekt identifierade förväntade resistensmutationer i alla 14 isoniazidresistenta stammar med mutationer i *inhA*-promoter, *katG* och *oxyR-ahpC*-intergenregion; SLID-resistans med mutationer i *rrs* och *eis*-promoterregion; och FLQ-resistans med mutationer i *gyrA*.

Tabell 17. Analytisk reaktivitet (inklusive) för läkemedelsmottagliga stammar

Prov	Stamhärkomst	inhA	katG	fabG1	oxyR- <i>ahpC</i> <sup>a</sup>	gyrA1	gyrA2	gyrA3	gyrB2	rrs	eis
( <i>M.bovis</i> BCG)	Ej tilldelat	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	EJ GODKÄNT (FAIL)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
<i>M.bovis</i>	Ej tilldelat	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	EJ GODKÄNT (FAIL)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
MTB (AR2)	2	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
MTB (GD139)	3	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
MTB (AH1)	4	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
MTB (HR36)	5	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
MTB (HR37Rv)	4	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	EJ GODKÄNT (FAIL)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
<i>M.canetti</i>	Ej tilldelat	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	EJ GODKÄNT (FAIL)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
<i>M. microti</i>	Ej tilldelat	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)

<sup>a</sup> LoD för *oxyR-ahpC* är högre än den för *inhA* som användes för fastställande av MTB-positivitet. "GODKÄNT" (PASS) anger att alla testade replikat genererade den förväntade vildtyp-Tm; "EJ GODKÄNT" (FAIL) anger att minst ett eller flera replikat inte genererade Tm-värden.

Tabell 18. Analytisk reaktivitet (inklusive) för läkemedelsresistenta stammar (antal positiva resultat/totalt testade)

Stam-ID	Gen	Förväntad mutation	MTB detekterad (MTB Detected)	Mutantprob Tm detekterad (antal positiva/testade)	Korrekta bestämningar RESISTENS DETEKTERAD (RESISTANCE DETECTED) (antal positiva/testade)
Klinisk	gyrA	GAC 94 TAC	3/3	gyrA1-MutB (3/3); gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	fabG1	G609A		fabG1 Mut (3/3)	INH [3/3]
Klinisk	gyrA	GGC 88 GCC, GCG 90 GTG, TCG 91 CCG	3/3	gyrA1-MutB (2/3), <sup>a</sup> gyrA1-MutC (2/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutB (1/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
Klinisk	gyrA	GAC 94 GGC	3/3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]

Stam-ID	Gen	Förväntad mutation	MTB detekterad (MTB Detected)	Mutantprob Tm detekterad (antal positiva/testade)	Korreakta bestämningar RESISTENS DETEKTERAD (RESISTANCE DETECTED) (antal positiva/testade)
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]
Klinisk	gyrA	GCG 90 GTG, GAC 94 GGC	3/3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	G-6A		ahpC (2/3) <sup>b</sup>	INH [3/3]
Klinisk	katG	AGC 315 ACC	3/3	katG Mut (3/3)	INH [3/3]
Klinisk	gyrB2	ACC 539 AAC	3/3	gyrB2 WT <sup>c</sup>	*Ingen resistens detekterad [0/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
	gyrA	GCG 90 GTG		gyrA1 MuB (3/3), gyrA2 MutA (3/3), gyrA3 MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	ahpC	g -6 a		ahpC Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
Klinisk	gyrA	TCG 91 CCG	3/3	gyrA1-MutB (3/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]

Stam-ID	Gen	Förväntad mutation	MTB detekterad (MTB Detected)	Mutantprob Tm detekterad (antal positiva/testade)	Korreakta bestämningar RESISTENS DETEKTERAD (RESISTANCE DETECTED) (antal positiva/testade)
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]

- <sup>a</sup> Detta prov med tre olika mutationer i *gyrA*-genen genererade inte alltid mutanta Tm:er för alla tre *gyrA*-proberna. Dock för att göra den korrekta resistensbestämningen måste minst en probe generera en mutant-Tm, bestämningen utfördes för alla replikat, eftersom minst en *gyrA*-probe alltid genererade minst en mutant Tm vid testning.
- <sup>b</sup> Detta prov är en katG/ahpC dubbel mutant. Replikaten med en saknad ahpC-mutant-Tm kallades INH-R på grund av förekomsten av katG-mutationen, vilken detekterades av testet.
- <sup>c</sup> Denna specifika mutation detekteras inte av testet. Emellertid föreligger begränsad klinisk evidens för att denna mutation verkligen kan bidra till FLQ-resistens (låg konfidsensmutation för FLQ-resistens).

## 19.4 Studie av interfererande substanser

Xpert MTB/XDR-testets prestanda utvärderades vid förekomsten av 35 potentiellt interfererande substanser som kan finnas i sputum. Potentiellt interfererande substansklasser omfattar endogena substanser som kan finnas i provet och exogena substanser som kan introduceras till provet. Isotona eller hypertoniska lösningar, bronkodilatorer och vanligt använda inhalationsbronkodilatorer, som användes vid insamlingen av inducerat sputum, testades och befanns inte interferera med testet. Induktion med koksaltlösning kan resultera i otillräckligt antal återhämtade organismer och kan påverka detektionen av *M. tuberculosis*.

De testade substanserna anges i listan i Tabell 19 med aktiva ingredienser och testade koncentrationer. Negativa prov (n = 8) testades för varje substans för att fastställa effekten av prestanda för sample processing control (SPC). Positiva prov (n = 8) *Mycobacterium bovis*, *Bacille Calmette-Guerin (BCG)* spetsade vid 3x den analytiska detektionsgränsen för TB-positivitet testades per substans. Alla substanser testades mot bakgrunden av MTB-negativt poolat humant sputum och inkluderades i denna studie. Alla positiva och negativa replikat identifierades korrekt med Xpert MTB/XDR-testet med undantag för Zicam-gel (50 % (w/v); resulterade i **MTB INTE DETEKTERAD (MTB NOT DETECTED)** i 11,1 % av de testade replikaten).

Tabell 19. Potentiellt interfererande substanser i Xpert MTB/XDR

Substans/klass	Beskrivning/aktiv ingrediens	Koncentration som testats
Blod (humant)	Blod 5 % (v/v)	5 % (v/v)
Humant DNA/celler	HELA 229 cellinje	10 <sup>6</sup> celler/ml
Vita blodceller (humana)	LPK/var-matris (30 % buffycoat; 30 % plasma; 40 % PBS) <sup>^</sup>	100 % (v/v)
Antimykotika; antibiotika	Nystatin 500KU (100 %)	20 % (v/v)
Bakteriedödande munsköljmedel	Klorhexidinglukonat (0,12 %) oral sköljning, USP	20 % (v/v)
Provberedande reagenser	Cetylpyridinklorid, 1 % i 2 % NaCl	0,5 % (v/v) i 1 % NaCl
Provberedande reagenser	Cetylpyridinklorid, 1 % i 2 % NALC	0,5 % (v/v) i 1 % NALC
Provberedande reagenser	Cetylpyridinklorid, 1 % i 2 % NALC plus 25 mM citrat	0,5 % (v/v) i 1 % NALC plus 12,5 mM citrat
Magsyra	pH 3 till 4-lösning i vatten, neutraliserad med natriumbikarbonat	100 % (v/v)
Anestetika (endotrakeal intubering)	Lidokain HCl 4 %	4 % (v/v)

Substans/klass	Beskrivning/aktiv ingrediens	Koncentration som testats
Nebuliserande lösningar	NaCl 5 % (w/v)	5 % (w/v)
Mucin	Mucin 5 % (w/v)	5 % (w/v)
Antibakteriellt, systemiskt	Levofloxacin 25 mg/ml	5 mg/ml
Nasala kortikosteroider	Flutikason 500 µg/sprej	5 µg/ml;
Inhalerade bronkodilaterare	Albuterolsulfat 2 mg/5 ml	100 µg/ml
Orala anestetika	Orajel (20 % bensokain)	5 % (w/v)
Antivirala läkemedel	Acyklovir	50 µg/ml
Antibiotika, nässalva	Neosporin (400 U bacitracin, 3,5 mg neomycin, 5 000 U polymyxin B)	5 % (w/v)
Tobak	Nicogel 40 % tobakextrakt	0,5 %
Antituberkulosläkemedel	Streptomycin 1 mg/ml	25 µg/ml
Antituberkulosläkemedel	Etambutol 1 mg/ml	50 µg/ml
Antituberkulosläkemedel	Isoniazid 50 mg/5 ml	50 µg/ml
Orala expektorantia	Guaifenesin (400 mg/tablett)	5 mg/ml
Antituberkulosläkemedel	Pyrazinamid (500 mg/tablett)	100 µg/ml
Nasal gel (homeopatisk)	Zicam-gel	50 % (w/v)
		20 % (w/v)
Nasal sprej	Fenylefrin 1 %	0,5 % (v/v)
Antituberkulosläkemedel	Rifampicin (300 mg/tablett)	25 µg/ml
Antiallergimedel (homeopatisk)	100 % rent Tea tree olja (<5% Cineole, >35 % terpinen-4-ol)	0,5 % (v/v)
Nebuliserande lösningar	Pentamidinisetionat	300 ng/ml
Antituberkulosläkemedel	Amoxicillin	25 µg/ml
Bronkodilaterare	Epinefrin	1 mg/ml
Antituberkulosläkemedel	Amikacin	70 ug/ml
Antituberkulosläkemedel	Capreomycin	50 ug/ml
Antituberkulosläkemedel	Kanamycin	50 ug/ml
Antituberkulosläkemedel	Etionamid	50 ug/ml
FluMist Qual Nasal	Levande influensavirusvaccin, nasalt	5 %

## 19.5 Studie av överföringskontaminering

En studie genomfördes för att visa att överförd korskontaminering inte sker när fristående Xpert MTB/XDR-kassetter för engångsbruk används. Studien bestod av bearbetningen av ett negativt prov omedelbart efter bearbetningen av en hög koncentration *Mycobacterium bovis-Bacille Calmette-Guerin* (BCG) vid  $1 \times 10^{+6}$  CFU/ml i humant sputum i samma Gene Xpert-modul. Detta testschema upprepades minst 20 gånger i två GeneXpert-moduler och ledde till totalt 41 körningar vilket resulterade i 20 positiva och 21 negativa prov per modul.

Alla 20 positiva prov rapporterades korrekt som **MTB DETEKTERAD (MTB DETECTED)**; **INH-resistens INTE DETEKTERAD (INH Resistance NOT DETECTED)**; **FLQ-resistens INTE DETEKTERAD (FLQ Resistance NOT DETECTED)**; **AMK-resistens INTE DETEKTERAD (AMK Resistance NOT DETECTED)**; **KAN-resistens INTE DETEKTERAD (KAN Resistance NOT DETECTED)**; **CAP-resistens INTE DETEKTERAD (CAP Resistance NOT DETECTED)**; **ETH-resistens INTE DETEKTERAD (ETH Resistance NOT DETECTED)**. Alla 21 negativa prov rapporterades korrekt som **MTB INTE DETEKTERAD (MTB NOT DETECTED)**. Under förhållandena i denna studie fanns inga bevis för någon överföringskontaminering vid testning med mycket högt positivt BCG-prov vid koncentrationen  $1,0 \times 10^{+6}$  CFU/ml.

## 19.6 Studie av konkurrerande interferens

Testets konkurrerande interferens på grund av förekomst av höga koncentrationer icke-tuberkulösa mykobakterier (NTM) på detektionen av låga nivåer MTB i Xpert MTB/XDR-testet utvärderades genom testning av den representativa medlemmen i MTBC. BCG vid  $\sim 3 \times \text{LoD}$  (411 CFU/ml) vid förekomsten av olika NTM-stammar med koncentrationen  $1 \times 10E+06$  CFU/ml mot bakgrunden av en buffert med negativ kontroll. MTB-positivitet baserades på detektion av giltig höjd på smälttopp för *inhA*-promoter samt smälttoppens temperatur. Resistensdetektion baseras på giltig höjd av mutationens smälttopp och mutationssmälttoppens temperatur för individuella analyter (*inhA*, *katG*, *gyrA1*, *gyrA2*, *gyrA3*, *gyrB2* och *eis*). *oxyR-ahpC*- och *fabG1*-analyter exkluderades på grund av lägre sensitivitet och *rrs* exkluderades på grund av känd interferens med mikroflora. Alla prov innehållande BCG skulle ha resultat som **MTB DETEKTERAD (MTB DETECTED)**; **INH-resistens INTE DETEKTERAD (INH Resistance NOT DETECTED)**; **FLQ-resistens INTE DETEKTERAD (FLQ Resistance NOT DETECTED)**; **AMK-resistens INTE DETEKTERAD (AMK Resistance NOT DETECTED)**; **KAN-resistens INTE DETEKTERAD (KAN Resistance NOT DETECTED)**; **CAP-resistens INTE DETEKTERAD (CAP Resistance NOT DETECTED)**; **ETH-resistens INTE DETEKTERAD (ETH Resistance NOT DETECTED)**.

Fyra replikat av vardera NTM/BCG konkurrerande blandningsteststillstånd tillsammans med ett positivt kontrolltillstånd med endast BCG vid  $\sim 3 \times \text{LoD}$  testades. Inga av de testade NTM-stammarna interfererade med detektionen av 411 CFU/ml BCG och genererade det korrekta resultatet som nämns ovan. Dock sågs, under dessa studietillstånd, konkurrerande hämmande effekter vid förekomsten av endast en av två testade stammar av *M.marinum* (ATCC 0927). Interferens med *gyrA2*-prober sågs endast vid utmanande koncentrationer på  $>10^4$  CFU/ml vilka resulterade i FLQ-resistensbenämningar OBESTÄMD (INDETERMINATE) vid dessa höga utmanande koncentrationer. Se Avsnitt 17. Begränsningar för ytterligare information.

**Tabell 20. Konkurrerande interferens av NTM på MTB-detektion och detektion av läkemedelsmottaglighet**

Testtillstånd/ NTM-stammens ID	NTM CFU/ml	MTB detekterad (MTB Detected)	INH	FLQ	AMK	KAN	CAP	ETH
MTB + <i>M. avium</i> /(NJH)	10E+06	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
MTB + <i>M.gastir</i> / (ATCC 15754)	10E+06	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
MTB + <i>M.gordonae</i> /(NJH)	10E+06	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
MTB + <i>M.gordonae</i> / (ATCC 14470)	10E+06	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
MTB + <i>M.gordonae</i> / (ATCC 35760)	10E+06	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
MTB + <i>M.marinum</i> /(NJH)	10E+06	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
MTB + <i>M.marinum</i> / (ATCC 0927)	10E+06	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	EJ GODKÄNT (FAIL)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)



Testtillstånd/ NTM-stammens ID	NTM CFU/ml	MTB detekterad (MTB Detected)	INH	FLQ	AMK	KAN	CAP	ETH
	10E+05	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	EJ GODKÄNT (FAIL)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
	10E+04	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
	10E+03	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
<i>MTB + M.xenopi / (ATCC 700084)</i>	10E+06	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
<i>MTB + M.avian / (ATCC 15769)</i>	10E+06	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
<i>MTB + M.intracellulare/ (ATCC 35771)</i>	10E+06	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
<i>MTB + M.abscessus/ (ATCC 19977)</i>	10E+06	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
<i>MTB + M.kansasii / (ATCC 12478)</i>	10E+06	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)	GODKÄNT (PASS)
<p>"GODKÄNT" (PASS) anger att alla testade replikat genererade det förväntade resultatet "RESISTENS INTE DETEKTERAD" (RESISTANCE NOT DETECTED) för de aktuella läkemedlen;</p> <p>"EJ GODKÄNT" (FAIL) anger att minst ett eller flera replikat genererade resultatet "RESISTENS OBESTÄMT" (RESISTANCE INDETERMINATE) för det speciella läkemedlet.</p>								

## 19.7 Färsk eller fryst sputumekvivalens

Färsk eller fryst sputumekvivalens med Xpert MTB/XDR-testet utvärderades med testning av *M.bovis* – Bacillus Calmette-Guerin (BCG)-celler mot en bakgrund bestående av ett poolat MTB-negativt icke-bearbetat sputum vid två koncentrationer representerande 3x LoD (400 CFU/ml) och 1 000x LoD (1,3 x 10<sup>5</sup> CFU/ml). Replikatprov vid varje koncentration nedfrysades och förvarades vid -80 °C och minst 8 replikat tinades och testades efter förvaring vid 1 vecka, 2 veckor, 1 månad, 3 månader, 6 månader och 9 månader. Resultaten jämfördes mot icke-bearbetat sputum spetsat med samma testkoncentrationer vid tidpunkten noll före nedfrysning.

Assayprestandan påverkades inte och korrekta resultat erhöles för alla testade replikat vid 3x LoD efter förvaring i -80 °C vid 2 veckor, 3 månader och 6 månader. Ett enstaka replikat vid tidpunkten för vecka 1 kom tillbaka som ett resultat **INH-resistens obestämt (INH-Resistance Indeterminate)** på grund av bortfall av *katG*-proben och ett enstaka replikat vid 1 månad resulterade i ett bortfall av *ahpC*, men korrekta resultat sågs för alla replikat vid 3 och 6 månader. Korrekta resultat erhöles vid tidpunkten 9 månader vid 3x LoD i 8 utav 9 replikat (89 %). Ingen påverkan på assayprestandan sågs när sputum med 1 000x LoD förvarades vid -80 °C vid alla testade tidpunkter till 9 månader. Resultaten från denna studie stödjer nedfrysning vid -80 °C av icke-bearbetat sputum i upp till 6 månader.

## 19.8 Inaktivering av mykobakterier i sputumprov

Desinficeringsförmågan hos Xpert MTB-provaregens bestämdes med användning av en standardiserad kvantitativ tuberkulocid odlingsmetod.<sup>21</sup> Sputumprov spetsades med en hög koncentration av livskraftiga *M. bovis*, blandades med provaregens i ett förhållande av 2:1 och inkuberades under 15 minuter. Efter inkubation neutraliserades provarengens/sputumblandningen genom spädnings och filtrering och odling genomfördes. *M. bovis*-organismernas viabilitet i de behandlade sputumproven reducerades med minst 6 logaritmer jämfört med obehandlade kontroller.

Varje laboratorium måste bestämma effektiviteten hos provreagensens desinfektionsegenskaper med hjälp av sina egna standardiserade metoder och måste följa rekommenderade föreskrifter för biosäkerhet.

## 20 Precision och reproducerbarhet

Xpert MTB/XDR-testets precision och reproducerbarhet fastställdes i en blindad multicenterstudie (3 platser) med utnyttjande av en nestad multifaktordesign. Studien bestod av en provpanel på fem medlemmar och varje panelmedlem preparerades genom spetsning av en MTB-vildtyp (WT)-stam och en MTB-mutant (MUT)-stam till artificiell sputummatris. WT- och MUT-stammarna togs fram från plasmider som antingen bar MTB XDR-vildtypen eller mutantsekvenser för de gener som assayen målsökte, inkapslade i avdödade, kemiskt fixerade *E. coli*.

Panelmedlemmarna preparerades vid ~1x LoD och ~3x LoD med smälttemperaturer ( $T_m$ ) för *inhA*-promotermålet i Xpert MTB/XDR-testet, vilket genererade resultatet **MTB DETEKTERAD/INTE DETEKTERAD (MTB DETECTED/NOT DETECTED)** beroende på förekomsten eller frånvaron av vildtypen eller mutanten *inhA*-promoterspecifik  $T_m$ . Testning genomfördes under sex dagar med tre loter av Xpert MTB/XDR-kassetter. Varje plats hade två operatörer (OP1 och OP2) som genomförde två körningar vardera med två replikat/körningar varje dag. Ett replikat var ett enstaka kassettest. Den procentuella överensstämmelsen för varje panelmedlem presenteras i Tabell 21.

Tabell 21. Procentuell överensstämmelse av Xpert MTB/XDR för MTB- och *inhA*-detektion

Prov	Plats 1			Plats 2			Plats 3			Total överensstämmelse per prov
	OP 1	OP 2	Subtotal	OP 1	OP 2	Subtotal	OP 1	OP 2	Subtotal	
MTB MUT 1xLoD	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	96,5 % (139/144)
MTB MUT 3xLoD	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,92 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	99,3 % (143/144)
MTB WT 1xLoD	100 % (24/24)	91,67 % (22/24)	95,8 % (46/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	94,4 % (136/144)
MTB WT 3xLoD	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
NEG	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	99,3 % (143/144)

Prestandan av Xpert MTB/XDR-testet i MTB WT- och MUT-stammarna vid låga (~1x) och måttliga (~3x) LoD-panelprov för vardera genmål där MTB detekterades visas i Tabell 22.

Tabell 22. Procentuell överensstämmelse av Xpert MTB/XDR i MTB MUT- och WT-typprov

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

## 21 Referenser

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2019. [www.who.int/tb/publications/global\\_report](http://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 (tidigare National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Dokument M29 (se den senaste utgåvan).
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (tidigare National Committee for Clinical Laboratory Standards). Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria; Document M48A (refer to latest edition).

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

---

---

## 22 Platser för Cepheid-huvudkontor

### Huvudkontor

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

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

### Europeiska huvudkontor

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

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

## 23 Teknisk assistans

### Innan kontakt

Innan kontakt med Cepheid teknisk support, samla in följande information:

- Produktnamn
- Lotnummer
- Instrumentets serienummer
- Felmeddelanden (om några)
- Mjukvaruversion och, om tillämpligt, datorns service tag-nummer

### USA




















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

### Frankrike

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

Kontaktinformation till alla Cepheid-kontor med teknisk support finns tillgänglig på vår hemsida: [www.cepheid.com/en/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en/support/contact-us)

## 24 Tabell med symboler

Symbol	Betydelse
	Katalognummer
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medicinteknisk produkt
	CE-märkning – europeisk överensstämmelse
	Får ej återanvändas
	Batchkod
	Se bruksanvisningen
	Tillverkare
	Innehåller tillräckligt för $n$ tester
	Kontroll
	Utgångsdatum
	Temperaturbegränsning
	Biologiska risker
	Försiktighet
	Brandfarliga vätskor
	Hudkorrosion
	Reproduktionstoxicitet och organtoxicitet
	Tillverkningsland
	Auktoriserad representant i Schweiz
	Importör



Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna,  
Sweden



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



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



## 25 Revisionshistorik

Avsnitt	Beskrivning av ändringen
Tabell med symboler	CH REP- och importörsymboler lades till samt definitioner i symboltabellen. CH REP och importörsymboler lades till med adress i Schweiz.
Revisionshistorik	Uppdaterade tabell om revisionshistorik.