

Xpert® Carba-R

REF **GXCARBARP-CE-10**

GXCARBARP-CE-120

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®] and Xpert[®] are trademarks of Cepheid.

Remel[™] is a trademark of Remel.

BBL[™] and Sensi-Disc[™] are trademarks of Becton Dickinson.

Windows[®] is a trademark of Microsoft Corporation.

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

Copyright © Cepheid 2018-2023. All rights reserved.

Tavaramerkki, patentit ja tekijänoikeuslausekkeet

Cepheid[®], Cepheid-logo, GeneXpert[®] ja Xpert[®] ovat Cepheidin tavaramerkkejä.

Remel[™] on Remelin tavaramerkki.

BBL[™] ja Sensi-Disc[™] ovat Becton Dickinsonin tavaramerkkejä.

Windows[®] on Microsoft Corporationin tavaramerkki.

TÄMÄN TUOTTEEN HANKINTA MYÖNTÄÄ OSTAJALLE EI SIIRRETTÄVISSÄ OLEVAN OIKEUDEN KÄYTTÄÄ SITÄ TÄMÄN TUOTESELOSTEEN MUKAAN. MITÄÄN MUITA OIKEUKSIA EI MYÖNNETÄ SUORAAN, EPÄSUORASTI TAI ESTOPPELPERIAATTEEN MUKAAN. TÄMÄN LISÄKSI TÄMÄN TUOTTEEN HANKINNAN YHTEYDESSÄ EI MYÖNNETÄ MITÄÄN UUELLEENMYNTIOIKEUKSIA.

Copyright © Cepheid 2018-2023. Kaikki oikeudet pidätetään.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Yhdysvallat
Puhelin: + 1 408 541 4191
Faksi: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Ranska
Puhelin: + 33 563 825 300
Faksi: + 33 563 825 301

Xpert® Carba-R

Vain *in vitro* -diagnostiseen käyttöön

1 Patentoitu nimi

Xpert® Carba-R

2 Yleinen tai tavallinen nimi

Xpert Carba-R -määritys

3 Laitteen käyttötarkoitus

Xpert Carba-R -määritys, joka tehdään GeneXpert®-instrumenttijärjestelmä -instrumenttijärjestelmillä, on kvalitatiivinen *in vitro* -diagnostiikkatesti seuraavien karbapeneemille epäherkkyyteen liittyvien geenisekvenssien havaitsemiseen ja eriyttämiseen: *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} ja *bla*_{IMP}. Testissä käytetään automatisoitua reaaliaikaista polymeerasiketjureaktiota (PCR).

Xpert Carba-R -määritys on tarkoitettu infektion torjunnan avuksi potilaita kolonisoivien, karbapeneemille epäherkkien bakteerien havaitsemisessa terveydenhuoltoympäristöissä. Negatiivinen Xpert Carba-R -tulos ei sulje pois muiden resistenssimekanismien esiintymistä.

Xpert Carba-R -määritystä käytetään seuraavien näytetyyppien kanssa:

Puhtaat pesäkkeet

Määritys tehdään *Enterobacteriaceae*n, *Acinetobacter baumannii*n tai *Pseudomonas aeruginosa*n karbapeneemille epäherkillä puhtailla pesäkkeillä viljeltynä veriagar- tai MacConkey-agarmaljalla. Kun Xpert Carba-R -määritystä käytetään puhtaiden pesäkkeiden testaamiseen, sitä on käytettävä yhdessä muiden laboratoriotestien kanssa, fenotyyppinen mikrobilääkeherkkyytestaus mukaan lukien.

*bla*_{IMP}-, *bla*_{NDM}- tai *bla*_{VIM}-metallobeetalaktamaasigeenin (ts. vastaavasti IMP-, NDM- ja VIM-metallobeetalaktamaaseja koodaavien geenien) tunnistamista voidaan käyttää kliinikoiden apuna asianmukaisten hoitosuunnitelmien määrittämisessä potilaille, joilla tiedetään olevan tai joilla epäillään karbapeneemille epäherkkiä bakteeri-infektioita.

Rektaali- ja perirektaalitikkunäytteet

Määritys tehdään rektaali- ja perirektaalinäytteillä potilailta, joilla on karbapeneemille epäherkkien bakteerien suolistoon kolonisoitumisriski. Samanaikaiset viljelyt ovat tarpeellisia organismien saamiseksi epidemiologista tyypitystä, mikrobilääkeherkkyytestausta ja bakteerin tunnistamisen lisävahvistusta varten.

Rektaali- ja perirektaalitikkunäytteiden testaamiseen käytettynä Xpert Carba-R -määritystä ei ole tarkoitettu ohjaamaan tai monitoroimaan karbapeneemille epäherkkien bakteeri-infektioiden hoitoa eikä määrittämään infektiota karbapeneemille epäherkkistä bakteereista.

4 Yhteenveto ja selitys

Karbapenemaasia tuottavien *Enterobacteriaceae*-, *Pseudomonas aeruginosa*- ja *Acinetobacter*-lajien (ts. karbapeneemille epäherkkien organismien) maailmanlaajuinen leviäminen on kriittinen lääketiedettä ja kansanterveyttä koskeva ongelma.^{1,2} Nämä bakteerit ovat usein resistenttejä kaikille beetalaktaameille ja usein samanaikaisesti resistenttejä useille muille mikrobilääkkeille ja jättävät näin ollen vain hyvin harvoja hoitovaihtoehtoja.³ Karbapeneemille epäherkkien organismien leviämisen jäljittämistä vaikeuttavat monimuotoiset karbapeneemia hydrolysoivat entsyymit, joita on ilmaantunut, ja geenien kyky levitä useiden bakteerilajien joukkoon. Jotkin resistentit geenit, kuten *Klebsiella pneumoniae*n karbapenemaasin (KPC) determinantit, liitetään onnistuneisiin bakteerien klonaalisiin sukulinjoihin (esim. *K. pneumoniae* ST258),⁴ joilla on selektiivinen etu sairaalaympäristöissä, joissa mikrobilääkkeiden käyttö on huomattavaa. Organismien tarttumismahdollisuuksia esiintyy usein ja resistenttien geenien leviämistä edistävät tarttuvat plasmidit ja integronit. *K. pneumoniae*n kanta ST258 on aiheuttanut useita epidemioita maailmanlaajuisesti, etenkin Yhdysvalloissa¹ ja Israelissa.⁵ Samoin New Delhi -metallobeetalaktamaasia (NDM) koodaavaa geeniä sisältäviä organismeja on tullut Eurooppaan useissa tapauksissa Intiassa tai Pakistanissa käyneiden henkilöiden mukana.⁶ Kolmas karbapenemiresistenssin mekanismi, jota välittää Verona-integronivälitteinen metallobeetalaktamaasi (VIM), on ollut huolenaihe Euroopassa useita vuosia. Lisää metallobeetalaktamaaseja, kuten imipenemaasiluokkaan kuuluvia (IMP), on tunnistettu Japanissa ja muissa Aasian maissa monia vuosia, ja ne leviävät nyt maailmanlaajuisesti.³ Tämän lisäksi luokan D oksasillinaasi, OXA-48, joka usein välittää alhaisen tason karbapenemiresistenssiä, leviää nyt nopeasti Euroopassa.^{7,8}

Tällä hetkellä karbapeneemille epäherkkien organismien kolonisoimien potilaiden havaitsemisessa viljellään tavallisesti rektaalitai perirektaalitikkunäytteet gramnegatiivisissa selektiivisissä agarmaljoissa, kuten MacConkey-agar, jonka jälkeen tehdään laktoosia fermentoivien pesäkkeiden mikrobilääkeherkkyystestaus, tai käytetään selektiivistä seulonta-agar-elatusainetta.⁹ Edellinen on työläästä ja lopullisen tuloksen saaminen voi kestää useita päiviä, kun taas jälkimmäinen lähestymistapa vaihtelee huomattavasti käyttöön valitun elatusaineen herkkyuden ja spesifisyyden mukaan.

Nopea ja tarkka menetelmä määrittää onko rektaalitai perirektaalitikkunäytteessä tai karbapeneemille epäherkässä bakteerisolaaatissa yksi näistä viidestä yleisestä karbapeneemiresistenssistä geeniluokasta helpottaisi huomattavasti infektion torjuntaohjelmia etenkin epidemioiden aikana, koska sillä on mahdollista: 1) tunnistaa organismissa esiintyvä spesifinen resistenssigeeni ja 2) eriyttää ne organismit, joilla on yleisimmät, karbapenemaasiensyynnejä koodaavat tarttuvat karbapeneemiresistentit geenit, niistä organismeista, jotka ovat resistenttejä muiden beetalaktamaasien ja/tai organismin solunseinämän muutosten johdosta ja joiden johdosta potilasta ei välttämättä tarvitse eristää kontaktivarotoimin.

Karbapeneemiresistentteihin enterobakteereihin liittyvät hoitoaasteet ovat lisänneet tietoisuutta siitä, että nopeita havaitsemismenetelmiä ja tehokkaita hillitsemis- ja tartunnan ehkäisymenetelmiä tarvitaan. Mikrobilääkkeillä, kuten uusilla beetalaktaamin/beetalaktamaasin estäjähdistelmillä, on vaihtelevia aktiviteetteja eri tyyppisiä beetalaktamaaseja tuottavia bakteereja vastaan. Xpert Carba-R -määrityksen tulokset, jotka osoittavat *bla*_{IMP}-, *bla*_{VIM}- ja *bla*_{NDM}-metallobeetalaktamaasigeenien esiintymisen kyseisten organismien puhtaista pesäkkeistä, voivat olla hyödyksi beetalaktaamin/beetalaktamaasin estäjähdistelmiä sisältävän hoitosuunnitelman määrittämisessä.^{10,11,12,13,14}

5 Toimenpiteen periaate

GeneXpert-instrumenttijärjestelmät automatisoivat ja integroivat näytteen valmistelun, nukleinihapon ekstrahoinnin ja amplifikoinnin sekä kohdesekvenssin havaitsemisen yksinkertaisissa tai monitahoisissa näytteissä reaaliaikaisilla PCR-määrityksillä. Järjestelmät koostuvat instrumentista ja henkilökohtaisesta tietokoneesta, jossa on valmiiksi asennettu ohjelmisto testien ajamista ja tulosten näyttämistä varten. Järjestelmässä on käytettävä näytekohtaisia, kertakäyttöisiä kasetteja, jotka sisältävät PCR-reagenssit ja jotka isännöivät PCR-prosessia. Koska kasetit sisältävät itsessään kaiken tarvittavan, näytteiden välinen ristikontaminaatio minimoidaan. Järjestelmän yksityiskohtainen kuvaus on *GeneXpert Dx System Operator Manual (GeneXpert Dx -järjestelmän käyttöoppaassa)* tai *GeneXpert Dx System Operator Manual (GeneXpert Infinity -järjestelmän käyttöoppaassa)*.

Xpert Carba-R -määritys sisältää reagenssit *bla*_{KPC}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{OXA-48}- ja *bla*_{IMP}-geenisekvenssien havaitsemiseen sekä näytteen prosessointikontrollin (SPC), joka kontrolloi kohdebakteerien riittävää prosessointia ja osoittaa inhibiittoreiden esiintymisen PCR-reaktiossa. Näytteen prosessointikontrolli (SPC) varmistaa myös, että PCR-reaktion olosuhteet (lämpötila ja aika) ovat asianmukaiset amplifikointireaktioon ja että PCR-reagenssit toimivat. Sisäinen lisäkontrolli, koettimen tarkistuskontrolli (PCC), tarkistaa reagenssin rehydraation, PCR-putken täyttymisen kasetissa, koettimen eheyden ja väriaineen stabiliteetin.

Xpert Carba-R -määrityksen alukkeet ja koettimet havaitsevat *bla*_{KPC} (KPC)-, *bla*_{NDM} (NDM)-, *bla*_{VIM} (VIM)-, *bla*_{OXA-48} (OXA-48)- ja *bla*_{IMP} (IMP) -geenisekvenssien karbapeneemipäherkkyteen liittyvät yksinomaiset sekvenssit gramnegatiivisissa bakteereissa.

6 Reagenssit ja instrumentit

6.1 Toimitetut materiaalit



Xpert Carba-R -pakkaus (GXCARBARP-CE-10) sisältää riittävän määrän reagensseja 10 näytteen prosessointiin, ja Xpert Carba-R pakkaus (GXCARBARP-CE-120) sisältää riittävän määrän reagensseja 120 näytteen prosessointiin. Pakkauksissa on seuraavat:

Xpert Carba-R -kasetit ja integroidut reaktioputket	10	120
• Helmi 1, helmi 2 ja helmi 3 (pakastekuivattu)	1 kutakin kasettia kohti	1 kutakin kasettia kohti
• Reagenssi 1	3 ml kasettia kohti	3 ml kasettia kohti
• Reagenssi 2 (guanidiniumkloridi)	2,5 ml kasettia kohti	2,5 ml kasettia kohti
Xpert Carba-R -näyttereagenssipullot	10	120
• Näyttereagenssi	5,0 ml pulloa kohti	5,0 ml pulloa kohti
Kertakäyttöiset (1,7 ml) siirtopipetit	10	120
CD	1	1
• Määrittystiedostot (Assay Definition File, ADF)		
• Määrittystiedoston tuontiohjeet ohjelmistoon		
• Käyttöohjeet (tuoteseloste)		

Huomautus

Käyttöturvallisuustiedotteet ovat saatavana verkkosivustolla www.cepheid.com tai www.cepheidinternational.com **TUKI (SUPPORT)** -välilehdessä.

Huomautus

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

6.2 Varastoiminen ja käsittelyminen

- Xpert Carba-R -kasetteja on varastoitava 2–28 °C:ssa.



- Kasetin kantta ei saa avata ennen kuin testaus ollaan valmiit tekemään.
- Viimeisen käyttöpäivän ohittaneita reagensseja tai kasetteja ei saa käyttää.
- Näyttereagenssi on kirkasta, väritöntä nestettä. Sameaa tai värjäytynyttä näyttereagenssia ei saa käyttää.
- Kasetti on käytettävä 30 minuutin sisällä sen kannen avaamisesta.
- Vuotanutta kasettia ei saa käyttää.

6.3 Tarvittavat materiaalit, joita ei toimiteta

- GeneXpert Dx- tai GeneXpert Infinity -järjestelmä (tuotenumerot vaihtelevat kokoonpanon mukaan): GeneXpert-instrumentti, tietokone, viivakoodinlukija, käyttöopas.
 - GeneXpert Dx -järjestelmä: GeneXpert Dx -ohjelmistoversio 4.3 tai uudempi
- Näytteenottolaite: Cepheidin tuotenumero 900-0370
- Veriagar (esim. Remel™-veriagar: tuotenumero R01200 tai vastaava)
- MacConkey-agar (esim. Remel™ MacConkey-agar: tuotenumero R01550 tai vastaava)
- 10 µg:n meropenemilevyt (esim. BD BBL™ Sensi-Disc™, mikrobilääkeherkkyyden testilevyt, meropenemi, tuotenumero 231704 tai vastaava)
- Steriilit pihdit
- Kertakäyttöiset, steriilit 10 µl:n inokulaatiosilmukat (esim. Copan: tuotenumero COPS-10, tai Hardy Diagnostics: tuotenumero L2002A tai vastaava)
- Koeputkiravistelijat
- Tulostin: Jos tulostinta tarvitaan, ota yhteyttä Cepheidin tekniseen tukeen, joka voi järjestää suositellun tulostimen hankinnan.

7 Varoitukset ja varotoimet


- *In vitro* -diagnostiseen käyttöön.
- Vain lääkemääräyksellä.



- Kaikkia biologisia näytteitä käytetyt kasetit mukaan lukien on käsiteltävä tartuntavaarallisina aineina. Koska on usein mahdotonta tietää, mitkä näytteet ovat tartuntavaarallisia, kaikkia biologisia näytteitä on käsiteltävä vakiovarotoimenpiteitä noudattaen. Näytteiden käsittelyohjeistus on saatavana Yhdysvaltain taudinhallinta- ja estämiskeskuksesta (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)^{15, 16} ja CLSI-instituutista (Clinical and Laboratory Standards Institute).¹⁷
- Kemikaalien kanssa työskennellessä ja puhtaita pesäkkeitä sisältäviä biologisia näytteitä/agarmaljoja käsiteltäessä on noudatettava laitoksen turvallisuustoimenpiteitä.
- Biologisia näytteitä, siirtolaitteita ja käytettyjä kasetteja on pidettävä tartuntavaarallisina ja ne edellyttävät vakiovarotoimenpiteitä. Käytettyjen kasettien ja käyttämättömien reagenssien asianmukaisessa hävittämisessä on noudatettava laitoksen ympäristöä koskevia jätteenkäsittelytoimenpiteitä. Nämä materiaalit voivat olla kemiallista vaarallista jätettä ja voivat edellyttää erityisiä kansallisia tai alueellisia hävitystoimenpiteitä. Jos kansalliset tai alueelliset säännökset eivät anna selvää ohjeistusta asianmukaisesta hävittämisestä, biologiset näytteet ja käytetyt kasetit on hävitettävä WHO:n (Maailman terveysjärjestö) lääkinnällisen jätteen käsittelyä ja hävittämistä koskevan ohjeistuksen mukaan.
- Näytteiden tai reagenssien kontaminoitumisen välttämiseksi suosittelemme hyviä laboratoriokäytäntöjä, mukaan lukien käsineiden vaihtamista näytekäsittelyjen välillä.
- Xpert Carba-R -määrityksen näyttereagenssia ei saa korvata muilla reagensseilla.

- Xpert Carba-R -kasetin kantta ei saa avata ennen kuin näyte ollaan valmiit lisäämään.
- Sellaista kasettia ei saa käyttää, joka on pudotettu sen jälkeen, kun se on poistettu pakkauksesta.
- Kasettia ei saa ravistaa. Kasetin pudottaminen tai ravistaminen kasetin kannen avaamisen jälkeen voi aiheuttaa kelpaamattomia tuloksia.
- Näytetunnisteen tarraa ei saa asettaa kasetin kanteen tai viivakooditarraan.
- ② • Jokaista näytekohtaista Xpert Carba-R -testikasettia käytetään vain yhden testin prosessointiin. Käytettyjä kasetteja ei saa käyttää uudelleen.
- Kasettia ei saa käyttää, jos sen reaktioputki on vaurioitunut.
- Puhtaita laboratoriotakkeja ja käsineitä on käytettävä. Käsineet on vaihdettava jokaisen näytteen prosessoinnin välillä.
- Mikäli työalue tai laitteisto kontaminoituu näytteistä tai kontroleista, kontaminoitunut alue on puhdistettava perusteellisesti kotitalouskäyttöön tarkoitettulla valkaisuaineliuoksella (laimennussuhde 1:10) ja työalueen puhdistaminen toistettava 70-prosenttisellä etanolilla. Työpinnat on pyyhittävä kokonaan kuiviksi ennen jatkamista.

8 Kemialliset vaarat^{18, 19}

- YK:n GHS-järjestelmän varoitusmerkki: 
- Signaalisana: WARNING (VAROITUS)
- **YK:n GHS-järjestelmän turvalausekkeet**
 - **Ennaltaehkäisy**
 - Pese huolellisesti käsittelyn jälkeen.
 - Käytä suojakäsineitä/suojavaatetusta/silmiensuojainta/kasvonsuojainta.
 - **Pelastustoimenpiteet**
 - JOS KEMIKAALIA JOUTUU IHOLLE: Pese runsaalla vedellä ja saippualla.
 - Erityiskäsittely, lisätietoa ensiapua koskevassa osassa.
 - Riisu ja pese saastunut vaatetus ennen uudelleenkäyttöä.
 - Jos ilmenee ihoärsytystä: Hakeudu lääkäriin.
 - JOS KEMIKAALIA JOUTUU SILMIIN: Huuhto huolellisesti vedellä usean minuutin ajan. Poista piilolinssit, jos sen voi tehdä helposti. Jatka huuhtomista.
 - Jos silmä-ärsytys jatkuu: Hakeudu lääkäriin.
 - Ota yhteys MYRKYTYSTIETOKESKUKSEEN tai lääkäriin, jos ilmenee pahoinvointia.

9 Näytteen valmisteleminen ja varastointi

Rektaali- tai perirektaalitikkunäytteet:

Lisätietoa käytettävistä näytteenottotikuista, ks. Osa 6.3, Tarvittavat materiaalit, joita ei toimiteta.

- Parillisen rektaalitikkunäytteen ottaminen: Työnnä molempien näytteenottotikkujen kärjet varovasti noin 1 cm peräaukon sulkijalihaksen ohi ja käännä varovasti. Lisätietoa käytettävistä näytteenottotikuista on osassa Tarvittavat materiaalit, joita ei toimiteta. Kuva 1 ja Kuva 2 antavat esimerkkejä Xpert Carba-R -määrittelyn kanssa käyttöön kelpaavista ja kelpaamattomista näytteenottotikuista.
- Parillisen perirektaalitikkunäytteen ottaminen: Työnnä molempien näytteenottotikkujen kärjet varovasti enintään 1 cm peräaukkoon ennen peräaukon sulkijalihasta ja käännä varovasti.
- Kuljetusputkessa olevia näytteenottotikkuja voidaan varastoida 15–28 °C:ssa enintään viisi päivää.
- Seuraava Kuva 1 antaa esimerkkejä Xpert Carba-R -määrittelyn kanssa käyttöön kelpaavista tikkunäytteistä ja Kuva 2 antaa esimerkkejä erittäin likaantuneista tikkunäytteistä, joita ei saa käyttää Xpert Carba-R -määrittelyn kanssa.





Kuva 1. Esimerkkejä Xpert Carba-R -testaukseen kelpaavista tikkunäytteistä



Kuva 2. Esimerkkejä Xpert Carba-R -määrityksellä testaukseen kelpaamattomista tikkunäytteistä

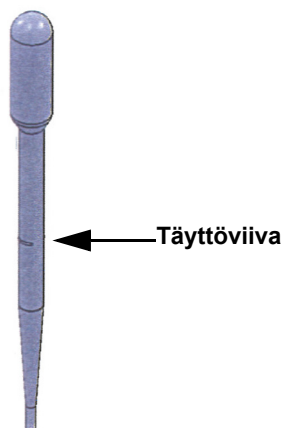
Bakteeri-isolaatit:

1. Organismit on tunnistettava ja karbapeneemille epäherkkyyden tila määritettävä voimassa olevan FDA:n hyväksymän lääkkeen tuoteselosteen ja CLSI-ohjeistuksen M100²⁰ viimeisimmän version mukaan ennen Xpert Carba-R -määrityksellä testaamista.
2. Inokuloi organismi joko veri- tai MacConkey-agarmaljaan, eristä levittämällä ja aseta 10 µg:n meropeneemilevy ensimmäiseen viljelykvadranttiin, jolla varmistetaan, että isolaatti säilyttää epäherkkyytensä karbapeneemille.
3. Inkuboi maljaa 35 °C:ssa 18–24 tuntia huoneilmassa.
4. Käytä suoraa pesäkkeen suspensiomenetelmää koskettamalla eristettyjä pesäkkeitä näytteenottotikulla tai silmukalla ja valmistelee bakteeri-isolaatista 0,5 McFarlandin vahvuinen suspensio hyväksytyyn CLSI-standardin M07²¹ mukaan. Vaiheet kuvataan myös seuraavassa.
 - A. Tee agarmaljasta (esim. ei-selektiivinen elatusaine kuten veriagar, jota on inkuboitu 18–24 tuntia) valituista eristetyistä pesäkkeistä suspensio suoraan liemeen tai suolaliuokseen.
 - B. Säädä suspensiota siten, että 0,5 McFarlandin standardia vastaava turbiditeetti saavutetaan. Tämä aikaansaa suspension, jossa on noin $1-2 \times 10^8$ PMY-yksikköä/ml *E. colia* ATCC (American Type Culture Collection) 25922.
 - C. Käytä joko fotometriä tai, jos testi tehdään visuaalisesti, käytä riittävää valaistusta ja vertaa inokulaattiputkea ja 0,5 McFarlandin standardia korttiin, jossa on valkoinen tausta ja mustat kontrastiviivat.

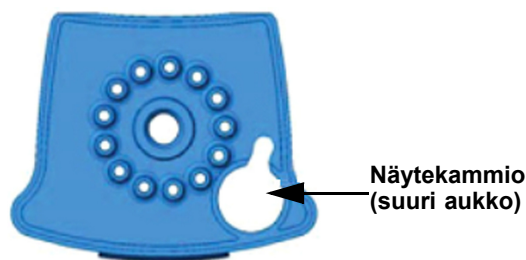
10 Toimenpide

10.1 Kasetin valmisteleminen

Tärkeää	Aseta kasetti GeneXpert-instrumenttiin 30 minuutin sisällä siitä, kun näyte lisättiin kasettiin.
	<ol style="list-style-type: none"> Ota Xpert Carba-R -kasetti, näyttereagenssipullo ja siirtopipetti pakkauksesta. Avaa näyttereagenssipullo. Näytteen lisääminen kasettiin: <ul style="list-style-type: none"> Rektaali- tai perirektaalitikkunäytteiden lisääminen kasettiin: <ul style="list-style-type: none"> Aseta parillisista näytteenottotikuista toinen näyttereagenssipulloon. Aseta käyttämätön näytteenottotikku kuljetusputkeen ja varastoi.
Huomautus	Lisätietoa rektaali- tai perirektaalitikkunäytteiden varastointiolosuhteista, ks. Osa 9. Jäljelle jäänyttä toista näytteenottotikkua voidaan käyttää testin uusimiseen.
Huomautus	Lisätietoa rektaali- tai perirektaalitikkunäytteiden testin uusimisesta, ks. Osa 14, Testitoimenpiteen uusiminen. <ul style="list-style-type: none"> Pidä näytteenottotikun varresta kiinni lähellä pullon reunaa, nosta näytteenottotikkua muutama millimetri pullon pohjasta ja katkaise varsi taivuttamalla sitä pullon reunaa vasten merkin kohdalla. Jätä näytteenottotikku niin lyhyeksi, että se mahtuu pulloon ja korkki voidaan sulkea kunnolla. Bakteeri-isolaattien kyseessä ollen isolaatin 0,5 McFarlandin vahvuisen suspension lisääminen kasettiin: <ul style="list-style-type: none"> Vorteksoi 0,5 McFarlandin vahvuinen suspensio. Siirrä 10 µl:n silmukalla 10 µl 0,5 McFarlandin vahvuista suspensiota 5 ml:n näyttereagenssipulloon. Pyöritä silmukkaa vähintään kolme kertaa näyttereagenssissa. Ensimmäisen testin jälkeen näyttereagenssipulloon jäljelle jäänyttä näytettä voidaan säilyttää 2–28 °C:ssa enintään viisi päivää, jos testi on uusittava.
Huomautus	Bakteeri-isolaattinäytteiden testin uusimishjeet, ks. Osa 14, Testitoimenpiteen uusiminen.
Huomautus	Varmista, että 10 µl silmukka on täynnä näytettä ja että näytesuspensio silmukassa ei rikkoudu, kun 0,5 McFarlandin vahvuinen suspensio siirretään näyttereagenssiin.
	<ol style="list-style-type: none"> Laita näyttereagenssipullon korkki kunnolla kiinni ja vorteksoi korkealla nopeudella 10 sekuntia. Avaa kasetin kansi. Avaa näyttereagenssin korkki. Asiroi pakkauksessa toimitetulla siirtopipetillä valmistettua näytettä (näyttereagenssi, joka sisältää näytteen, ks. Vaihe 2) enintään pipetissä olevaan merkkiin asti (joka on noin 1,7 ml, ks. Kuva 3) ja siirrä sen jälkeen materiaali Xpert Carba-R -kasetin näytekammion suureen aukkoon (Kuva 4). Sulje kasetin kansi ja aseta kasetti GeneXpert-instrumenttiin 30 minuutin sisällä siitä, kun näyte lisättiin kasettiin.



Kuva 3. Siirtopipetti näytteen siirtämiseen kasettiin



Kuva 4. Xpert Carba-R -kasetti (kuva ylhäältä)

10.2 Testin aloittaminen

Tärkeää Ennen testin aloittamista on varmistettava, että Xpert Carba-R -määritystiedosto on tuotu ohjelmistoon. Tässä osassa luetellaan testin ajamisen perusvaiheet. Yksityiskohtaiset ohjeet ovat *GeneXpert Dx -järjestelmän käyttöoppaassa* tai *GeneXpert Infinity -järjestelmän käyttöoppaassa*.

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

1. GeneXpert-instrumenttijärjestelmän kytkeminen päälle:
 - GeneXpert Dx -instrumenttia käytettäessä kytketään ensin instrumentti päälle ja sen jälkeen tietokone. GeneXpert-ohjelmisto käynnistyy automaattisesti tai se on mahdollisesti avattava kaksoisnapsauttamalla Windows®-työpöydällä olevaa GeneXpert Dx -ohjelmiston pikakuvaketta.
 - tai
 - GeneXpert Infinity -instrumenttia käytettäessä käynnistetään instrumentti. Xpertise-ohjelmisto käynnistyy automaattisesti tai se on mahdollisesti avattava kaksoisnapsauttamalla Windows-työpöydällä olevaa Xpertise-ohjelmiston pikakuvaketta.
2. Kirjautu sisään GeneXpert-instrumenttijärjestelmän ohjelmistoon käyttäjänimellä ja salasanalla.
3. Valitse GeneXpert-järjestelmän ikkunasta **Luo testi (Create Test)** (GeneXpert Dx) tai **Tilaukset (Orders)** ja **Tilaa testi (Order Test)** (Infinity).
4. Skannaa Potilastunniste (Patient ID) (valinnainen). Jos Potilastunniste (Patient ID) näppäillään, varmista, että Potilastunniste (Patient ID) kirjoitetaan oikein. Potilastunniste (Patient ID) liitetään testituloksiin ja se näytetään Näytä tulokset (View Results) -ikkunassa.
5. Skannaa tai näppäile Näytetunniste (Sample ID). Jos Näytetunniste (Sample ID) näppäillään, varmista, että Näytetunniste (Sample ID) kirjoitetaan oikein. Näytetunniste (Sample ID) liitetään testituloksiin ja se näytetään Näytä tulokset (View Results) -ikkunassa.
6. Skannaa Xpert Carba-R -kasetissa oleva viivakoodi. Ohjelmisto käyttää viivakoodin tietoja ja täyttää automaattisesti seuraavien kenttien tiedot: Valitse määrittäminen (Select Assay), Reagenssierän tunnistus (Reagent Lot ID), Kasetin sarjanro (Cartridge SN) ja Viimeinen käyttöpäivä (Expiration Date).

Huomautus Jos Xpert Carba-R -kasetin viivakoodia ei voi skannata, aloita uusi testi noudattamalla testin uusimistimenpidettä, ks. Osa 14.

7. Valitse **Aloita testi (Start Test)** (GeneXpert Dx) tai **Lähetä (Submit)** (Infinity). Anna salasana tarvittaessa.
8. GeneXpert Infinity -järjestelmän kyseessä ollen kasetti asetetaan liukuhihnalle. Kasetti ladataan automaattisesti, testi ajetaan ja sen jälkeen käytetty kasetti asetetaan jätesäiliöön.
- tai
- GeneXpert Dx -instrumentin kyseessä ollen:
 - A. Avaa vihreällä vilkkuvalla valolla varustettu instrumenttimoduulin luukku ja lataa kasetti.
 - B. Sulje luukku. Testi käynnistyy ja vihreä valo lakkaa vilkkumasta. Kun testi on valmis, valo sammuu.
 - C. Odota, kunnes järjestelmä avaa luukun lukon ennen moduulin luukun avaamista. Poista sitten kasetti.
 - D. Käytetyt kasetit on hävitettävä asianmukaiseen näytteiden jätesäiliöön laitoksen vakiomenetelmien mukaan.

10.3 Tulosten näyttäminen ja tulostaminen

Tässä osassa luetellaan kaikki tulosten näyttämisen ja tulostamisen perusvaiheet. Yksityiskohtaisemmat tulosten näyttämisen- ja tulostamisohjeet ovat *GeneXpert Dx -järjestelmän käyttöoppaassa* tai *GeneXpert Infinity -järjestelmän käyttöoppaassa*.

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

11 Laadunvalvonta

CONTROL Sisäänrakennetut laatuvalvonnat

Jokaisessa testissä on näytteen prosessointikontrolli ja koettimen tarkistuskontrolli.

- Näytteen prosessointikontrolli (SPC)**—Varmistaa, että näyte on prosessoitu oikein. Näytteen prosessointikontrolli (SPC) sisältää *Bacillus globigini* pesäkkeitä jokaiseen kassettiin sisällytetyn kuivan helmen muodossa. Tällä varmistetaan näytteen riittävä prosessointi. Näytteen prosessointikontrolli (SPC) varmistaa, että bakteerien lyysi on tapahtunut, jos organismeja esiintyy, ja varmistaa että näytteen prosessointi on riittävä. Tämän lisäksi tämä kontrolli havaitsee näytteeseen liittyvän reaaliaikaisen PCR-määrityksen estymisen, varmistaa että PCR-reaktio-olosuhteet (lämpötila ja aika) ovat asianmukaiset amplifikointireaktiota varten ja että PCR-reagenssit toimivat.

Näytteen prosessointikontrollin (SPC) on oltava positiivinen negatiivisessa näytteessä, ja se voi olla negatiivinen tai positiivinen positiivisessa näytteessä. Näytteen prosessointikontrolli (SPC) läpäistään, jos se täyttää validoidut hyväksyntäkriteerit.

- Koettimen tarkistuskontrolli (PCC)**—Ennen PCR-reaktion alkamista GeneXpert-järjestelmä mittaa fluoresenssisignaalin koettimista ja monitoroi helmen nesteytystä, reaktioputken täyttymistä, koettimen eheyttä ja väriaineen stabiiliteettia. Koettimen tarkistus läpäistään, jos se täyttää määritetyt hyväksymiskriteerit.

Ulkoiset kontrollit

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

12 Tulosten tulkitseminen

GeneXpert-järjestelmä tulkitsee tulokset mitatuista fluoresenssisignaaleista ja sisällytetyistä laskenta-algoritmeista ja ne näytetään Näytä tulokset (View Results) -ikkunassa. Xpert Carba-R -määrityksen jokaisen viiden kohdeanalyysin kaikkia mahdollisia näyttöjen ja tulkintojen yhdistelmiä ei esitetä; mutta seuraavat esimerkit kuvaavat odotettavissa olevia tulostyypppejä.

Huomautus

Seuraavassa taulukossa ja kuvissa esitetään vain tyypillisiä esimerkkejä tuloksista, joita Xpert Carba-R -määrityksellä on odotettavissa. Kaikkia mahdollisia viiden kohdeanalyysin tulosyhdistelmiä ei näytetä.

Taulukko 1. Xpert Carba-R -määrityksen tyypilliset tulokset ja tulkinta

Tulos	Tulkinta
IMP HAVAITTU (IMP DETECTED); VIM:Ä EI HAVAITTU (VIM NOT DETECTED); NDM:ÄÄ EI HAVAITTU (NDM NOT DETECTED); KPC:TÄ EI HAVAITTU (KPC NOT DETECTED); OXA48:AA EI HAVAITTU (OXA48 NOT DETECTED) Ks. Kuva 5.	IMP-kohde-DNA-sekvenssi on havaittu; VIM-, NDM-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssejä ei ole havaittu. <ul style="list-style-type: none"> IMP-kohde-DNA:n PCR-amplifikointi antaa kelpaavan vaihteluvälin sisällä olevan Ct-arvon ja fluoresenssin päätepiste on kynnyksasetuksen yläpuolella; VIM-, NDM-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssit puuttuvat tai ovat määrityksen havaitsemisrajan alapuolella. Näytteen prosessointikontrolli (SPC): Ei koske. Näytteen prosessointikontrollia (SPC) ei huomioida, sillä IMP-kohde-DNA:n amplifikointi voi kilpailla tämän kontrollin kanssa. Koettimen tarkistuskontrolli (PCC): LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty. Sellaisia hoitosuunnitelmia on käytettävä varovaisesti, jotka sisältävät mikrobilääkkeitä kuten beetalaktaamin/beetalaktamaasin estäjäyhdistelmiä, joilla on rajoitettua aktiiviteettia tai puuttuvaa aktiiviteettia bakteereja tuottavia metallobeetalaktamaaseja vastaan. Xpert Carba-R -määrityksen tulokset, jotka osoittavat <i>bla_{IMP}</i>-, <i>bla_{VIM}</i>- ja <i>bla_{NDM}</i>-metallobeetalaktamaasigeenien esiintyvyyttä kyseisten organismien puhtaista pesäkkeistä, voivat olla hyödyllisiä hoitosuunnitelmaa määrittäessä sellaisille potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan karbapeneemille epäherkkää bakteeri-infektiota.

Taulukko 1. Xpert Carba-R -määrityksen tyypilliset tulokset ja tulkinta (jatkuu)

Tulos	Tulkinta
<p>IMP:IÄ EI HAVAITTU (IMP NOT DETECTED); VIM HAVAITTU (VIM DETECTED); NDM:ÄÄ EI HAVAITTU (NDM NOT DETECTED); KPC:TÄ EI HAVAITTU (KPC NOT DETECTED); OXA48:AA EI HAVAITTU (OXA48 NOT DETECTED)</p> <p>Ks. Kuva 6.</p>	<p>VIM-kohde-DNA-sekvenssi on havaittu; IMP-, NDM-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssejä ei ole havaittu.</p> <ul style="list-style-type: none"> VIM-kohde-DNA:n PCR-amplifikointi antaa kelpaavan vaihteluvälin sisällä olevan Ct-arvon ja fluoresenssin päätepiste on kynnyksasetuksen yläpuolella; IMP-, NDM-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssit puuttuvat tai ovat määrityksen havaitsemisrajan alapuolella. Näytteen prosessointikontrolli (SPC): Ei koske. Näytteen prosessointikontrollia (SPC) ei huomioida, sillä VIM-kohde-DNA:n amplifikointi voi kilpailla tämän kontrollin kanssa. Koettimen tarkistuskontrolli (PCC): LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty. Sellaisia hoitosuunnitelmia on käytettävä varovaisesti, jotka sisältävät mikrobilääkkeitä kuten beetalaktaamin/beetalaktamaasin estäjähdistelmiä, joilla on rajoitettua aktiveettia tai puuttuvaa aktiveettia bakteereja tuottavia metallobeetalaktamaaseja vastaan. Xpert Carba-R -määrityksen tulokset, jotka osoittavat <i>bla</i>_{IMP}-, <i>bla</i>_{VIM}- ja <i>bla</i>_{NDM}-metallobeetalaktamaasigeenien esiintyvyyttä kyseisten organismien puhtaista pesäkkeistä, voivat olla hyödyllisiä hoitosuunnitelmaa määrittäessä sellaisille potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan karbapeneemille epäherkkää bakteeri-infektiota.
<p>IMP:IÄ EI HAVAITTU (IMP NOT DETECTED); VIM HAVAITTU (VIM DETECTED); NDM HAVAITTU (NDM DETECTED); KPC:TÄ EI HAVAITTU (KPC NOT DETECTED); OXA48:AA EI HAVAITTU (OXA48 NOT DETECTED)</p> <p>Ks. Kuva 7.</p>	<p>VIM- ja NDM-kohde-DNA-sekvenssit on havaittu; IMP-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssejä ei ole havaittu.</p> <ul style="list-style-type: none"> VIM- ja NDM-kohde-DNA:n PCR-amplifikoinnit antavat kelpaavien vaihteluvälien sisällä olevat Ct-arvot ja fluoresenssin päätepisteet ovat kynnyksasetusten yläpuolella; IMP-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssit puuttuvat tai ovat määrityksen havaitsemisrajan alapuolella. Näytteen prosessointikontrolli (SPC): Ei koske. Näytteen prosessointikontrollia (SPC) ei huomioida, sillä VIM- ja NDM-kohde-DNA:n amplifikoinnit voivat kilpailla tämän kontrollin kanssa. Koettimen tarkistuskontrolli (PCC): LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty. Sellaisia hoitosuunnitelmia on käytettävä varovaisesti, jotka sisältävät mikrobilääkkeitä kuten beetalaktaamin/beetalaktamaasin estäjähdistelmiä, joilla on rajoitettua aktiveettia tai puuttuvaa aktiveettia bakteereja tuottavia metallobeetalaktamaaseja vastaan. Xpert Carba-R -määrityksen tulokset, jotka osoittavat <i>bla</i>_{IMP}-, <i>bla</i>_{VIM}- ja <i>bla</i>_{NDM}-metallobeetalaktamaasigeenien esiintyvyyttä kyseisten organismien puhtaista pesäkkeistä, voivat olla hyödyllisiä hoitosuunnitelmaa määrittäessä sellaisille potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan karbapeneemille epäherkkää bakteeri-infektiota.

Taulukko 1. Xpert Carba-R -määrityksen tyypilliset tulokset ja tulkinta (jatkuu)

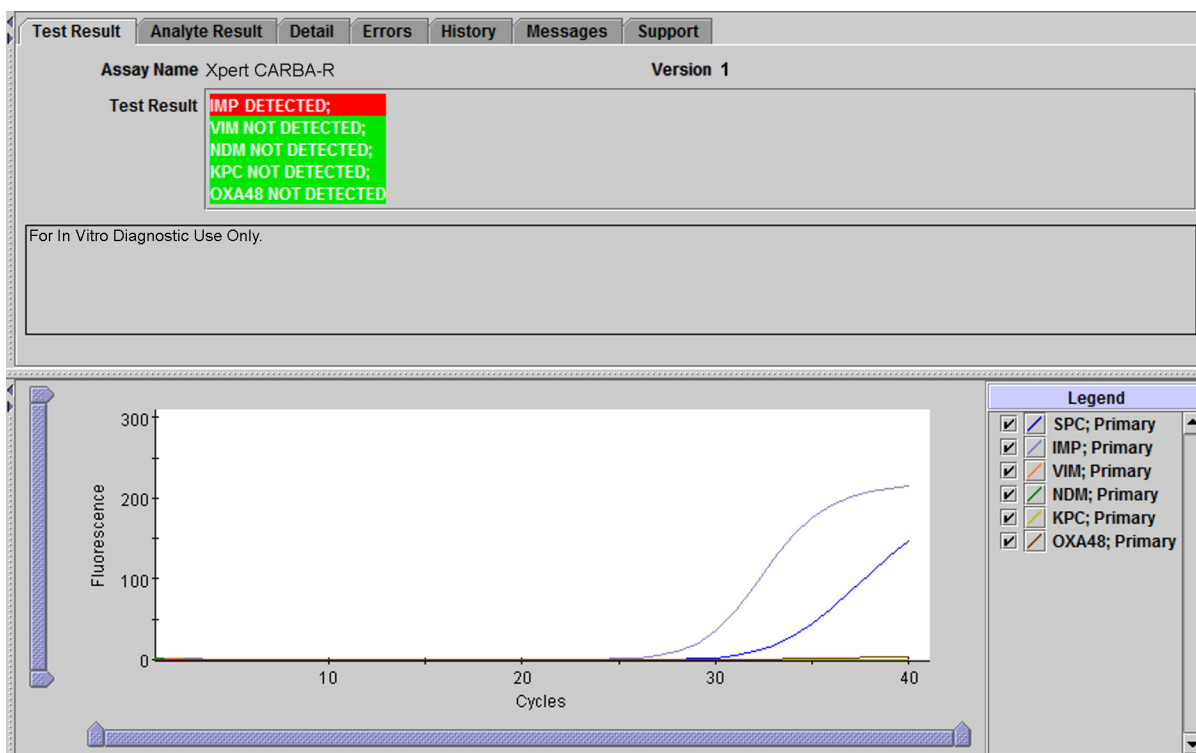
Tulos	Tulkinta
<p>IMP HAVAITTU (IMP DETECTED); VIM: IÄ EI HAVAITTU (VIM NOT DETECTED); NDM HAVAITTU (NDM DETECTED); KPC: TÄ EI HAVAITTU (KPC NOT DETECTED); OXA48: AA EI HAVAITTU (OXA48 NOT DETECTED)</p> <p>Ks. Kuva 8.</p>	<p>IMP- ja NDM-kohde-DNA-sekvenssit on havaittu; VIM-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssejä ei ole havaittu.</p> <ul style="list-style-type: none"> IMP- ja NDM-kohde-DNA:n PCR-amplifikoinnit antavat kelpaavien vaihteluvälien sisällä olevat Ct-arvot ja fluoresenssin päätepisteet ovat kynnyksasetusten yläpuolella; VIM-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssit puuttuvat tai ovat määrityksen havaitsemisrajan alapuolella. Näytteen prosessointikontrolli (SPC): Ei koske. Näytteen prosessointikontrollia (SPC) ei huomioida, sillä IMP- ja NDM-kohde-DNA:n amplifikoinnit voivat kilpailla tämän kontrollin kanssa. Koettimen tarkistuskontrolli (PCC): LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty. Sellaisia hoitosuunnitelmia on käytettävä varovaisesti, jotka sisältävät mikrobilääkkeitä kuten beetalaktaamin/beetalaktamaasin estäjäyhdistelmiä, joilla on rajoitettua aktiviteettia tai puuttuvaa aktiviteettia bakteereja tuottavia metallobeetalaktamaaseja vastaan. Xpert Carba-R -määrityksen tulokset, jotka osoittavat <i>bla</i>_{IMP}-, <i>bla</i>_{VIM}- ja <i>bla</i>_{NDM}-metallobeetalaktamaasigeenien esiintyvyyttä kyseisten organismien puhtaista pesäkkeistä, voivat olla hyödyllisiä hoitosuunnitelmaa määrittäessä sellaisille potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan karbapeneemille epäherkkää bakteeri-infektiota.
<p>IMP HAVAITTU (IMP DETECTED); VIM HAVAITTU (VIM DETECTED); NDM: ÄÄ EI HAVAITTU (NDM NOT DETECTED); KPC: TÄ EI HAVAITTU (KPC NOT DETECTED); OXA48 HAVAITTU (OXA48 DETECTED)</p> <p>Ks. Kuva 9.</p>	<p>IMP-, VIM- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssit on havaittu; NDM- ja KPC-kohde-DNA-sekvenssejä ei ole havaittu.</p> <ul style="list-style-type: none"> IMP-, VIM- ja OXA-48-kohde-DNA:n PCR-amplifikoinnit antavat kelpaavien vaihteluvälien sisällä olevat Ct-arvot ja fluoresenssin päätepisteet ovat kynnyksasetusten yläpuolella; KPC- ja NDM-kohde-DNA-sekvenssit puuttuvat tai ovat määrityksen havaitsemisrajan alapuolella. Näytteen prosessointikontrolli (SPC): Ei koske. Näytteen prosessointikontrollia (SPC) ei huomioida, sillä IMP-, VIM- ja OXA-48-kohde-DNA:n amplifikoinnit voivat kilpailla tämän kontrollin kanssa. Koettimen tarkistuskontrolli (PCC): LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty. Sellaisia hoitosuunnitelmia on käytettävä varovaisesti, jotka sisältävät mikrobilääkkeitä kuten beetalaktaamin/beetalaktamaasin estäjäyhdistelmiä, joilla on rajoitettua aktiviteettia tai puuttuvaa aktiviteettia bakteereja tuottavia metallobeetalaktamaaseja vastaan. Xpert Carba-R -määrityksen tulokset, jotka osoittavat <i>bla</i>_{IMP}-, <i>bla</i>_{VIM}- ja <i>bla</i>_{NDM}-metallobeetalaktamaasigeenien esiintyvyyttä kyseisten organismien puhtaista pesäkkeistä, voivat olla hyödyllisiä hoitosuunnitelmaa määrittäessä sellaisille potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan karbapeneemille epäherkkää bakteeri-infektiota.

Taulukko 1. Xpert Carba-R -määrityksen tyypilliset tulokset ja tulkinta (jatkuu)

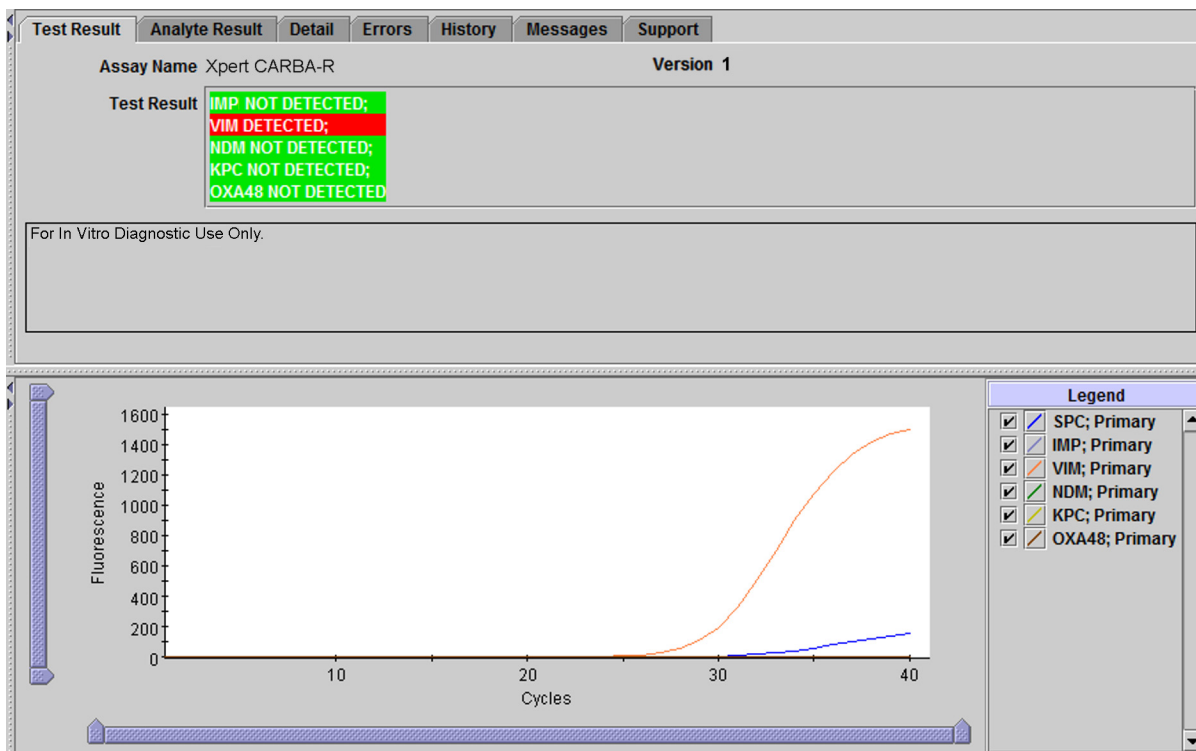
Tulos	Tulkinta
IMP HAVAITTU (IMP DETECTED); VIM HAVAITTU (VIM DETECTED); NDM HAVAITTU (NDM DETECTED); KPC:TÄ EI HAVAITTU (KPC NOT DETECTED); OXA48 HAVAITTU (OXA48 DETECTED) Ks. Kuva 10.	<p>IMP-, VIM-, NDM- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssit on havaittu; KPC-kohde-DNA-sekvenssiä ei ole havaittu.</p> <ul style="list-style-type: none"> IMP-, VIM-, NDM- ja OXA-48-kohde-DNA:n PCR-amplifikoinnit antavat kelpaavien vaihteluvälien sisällä olevat Ct-arvot ja fluoresenssin päätepisteet ovat kynnyksasetusten yläpuolella; KPC-kohde-DNA-sekvenssi puuttuu tai on määrityksen havaitsemisrajan alapuolella. Näytteen prosessointikontrollo (SPC): Ei koske. Näytteen prosessointikontrolloa (SPC) ei huomioida, sillä IMP-, VIM-, NDM- ja OXA-48-kohde-DNA:n amplifikoinnit voivat kilpailla tämän kontrollin kanssa. Koettimen tarkistuskontrollo (PCC): LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty. Sellaisia hoitosuunnitelmia on käytettävä varovaisesti, jotka sisältävät mikrobilääkkeitä kuten beetalaktaamin/beetalaktamaasin estäjäyhdistelmiä, joilla on rajoitettua aktiiviteettia tai puuttuvaa aktiiviteettia bakteereja tuottavia metallobeetalaktamaaseja vastaan. Xpert Carba-R -määrityksen tulokset, jotka osoittavat <i>bla</i>_{IMP}-, <i>bla</i>_{VIM}- ja <i>bla</i>_{NDM}-metallobeetalaktamaasigeenien esiintyvyyttä kyseisten organismien puhtaista pesäkkeistä, voivat olla hyödyllisiä hoitosuunnitelmaa määrittäessä sellaisille potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan karbapeneemille epäherkkää bakteeri-infektiota.
IMP HAVAITTU (IMP DETECTED); VIM HAVAITTU (VIM DETECTED); NDM HAVAITTU (NDM DETECTED); KPC HAVAITTU (KPC DETECTED); OXA48 HAVAITTU (OXA48 DETECTED) Ks. Kuva 11.	<p>IMP-, VIM-, NDM-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssit on havaittu.</p> <ul style="list-style-type: none"> IMP-, VIM-, NDM-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA:n PCR-amplifikoinnit antavat kelpaavien vaihteluvälien sisällä olevat Ct-arvot ja fluoresenssin päätepisteet ovat kynnyksasetusten yläpuolella. Näytteen prosessointikontrollo (SPC): Ei koske. Näytteen prosessointikontrolloa (SPC) ei huomioida, sillä IMP-, VIM-, NDM-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA:n amplifikoinnit voivat kilpailla tämän kontrollin kanssa. Koettimen tarkistuskontrollo (PCC): LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty. Sellaisia hoitosuunnitelmia on käytettävä varovaisesti, jotka sisältävät mikrobilääkkeitä kuten beetalaktaamin/beetalaktamaasin estäjäyhdistelmiä, joilla on rajoitettua aktiiviteettia tai puuttuvaa aktiiviteettia bakteereja tuottavia metallobeetalaktamaaseja vastaan. Xpert Carba-R -määrityksen tulokset, jotka osoittavat <i>bla</i>_{IMP}-, <i>bla</i>_{VIM}- ja <i>bla</i>_{NDM}-metallobeetalaktamaasigeenien esiintyvyyttä kyseisten organismien puhtaista pesäkkeistä, voivat olla hyödyllisiä hoitosuunnitelmaa määrittäessä sellaisille potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan karbapeneemille epäherkkää bakteeri-infektiota.
IMP:IÄ EI HAVAITTU (IMP NOT DETECTED); VIM:IÄ EI HAVAITTU (VIM NOT DETECTED); NDM:ÄÄ EI HAVAITTU (NDM NOT DETECTED); KPC:TÄ EI HAVAITTU (KPC NOT DETECTED); OXA48:AA EI HAVAITTU (OXA48 NOT DETECTED) Ks. Kuva 12.	<p>IMP-, VIM-, NDM-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssejä ei ole havaittu.</p> <ul style="list-style-type: none"> IMP-, VIM-, NDM-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssit puuttuvat tai ovat määrityksen havaitsemisrajan alapuolella. Näytteen prosessointikontrollo (SPC): LÄPÄISTY (PASS); näytteen prosessointikontrolloin (SPC) DNA-sekvenssin PCR-amplifikoinnin Ct-arvo on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja fluoresenssin päätepiste on kynnyksasetuksen yläpuolella. Koettimen tarkistuskontrollo (PCC): LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.

Taulukko 1. Xpert Carba-R -määrityksen tyypilliset tulokset ja tulkinta (jatkuu)

Tulos	Tulkinta
MITÄTÖN (INVALID) Ks. Kuva 13.	<p>IMP-, VIM-, NDM-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssien esiintymistä tai puuttumista ei voida määrittää. Uusi testi kohdassa Osa 14, Testitoimenpiteen uusiminen annettujen ohjeiden mukaan.</p> <ul style="list-style-type: none"> Näytteen prosessointikontrolli (SPC): EI LÄPÄISTY (FAIL); ei näytteen prosessointikontrolin (SPC) DNA-sekvenssin PCR-amplifikointia tai näytteen prosessointikontrolin (SPC) Ct-arvo ei ole kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja fluoresenssin päätepiste on kynnyasetuksen alapuolella. Koettimen tarkistuskontrolli (PCC): LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.
VIRHE (ERROR)	<p>IMP-, VIM-, NDM-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssien esiintymistä tai puuttumista ei voida määrittää. Uusi testi kohdassa Osa 14, Testitoimenpiteen uusiminen annettujen ohjeiden mukaan.</p> <ul style="list-style-type: none"> Näytteen prosessointikontrolli (SPC): EI TULOSTA (NO RESULT) Koettimen tarkistuskontrolli (PCC): EI LÄPÄISTY (FAIL)*; yhtä tai useampia koettimen tarkistustuloksista ei läpäisty. Koettimen tarkistuskontrolia (PCC) ei läpäisty ehkä siitä syystä, että reaktioputki täytettiin virheellisesti tai koettimen eheysongelma havaittiin. <p>* Jos koettimen tarkistus läpäistiin, virheen syynä on järjestelmäkomponentin toimintahäiriö.</p>
EI TULOSTA (NO RESULT)	<p>IMP-, VIM-, NDM-, KPC- ja OXA-48-kohde-DNA-sekvenssien esiintymistä tai puuttumista ei voida määrittää. Uusi testi kohdassa Osa 14, Testitoimenpiteen uusiminen annettujen ohjeiden mukaan. Tietoa ei kerätty riittävää määrää testituloksen aikaansaamiseen (esimerkiksi käyttäjä pysäytti meneillään olleen testin tai kyseessä oli virtakatkos).</p> <ul style="list-style-type: none"> Näytteen prosessointikontrolli (SPC): EI TULOSTA (NO RESULT) Koettimen tarkistuskontrolli (PCC): Ei koske

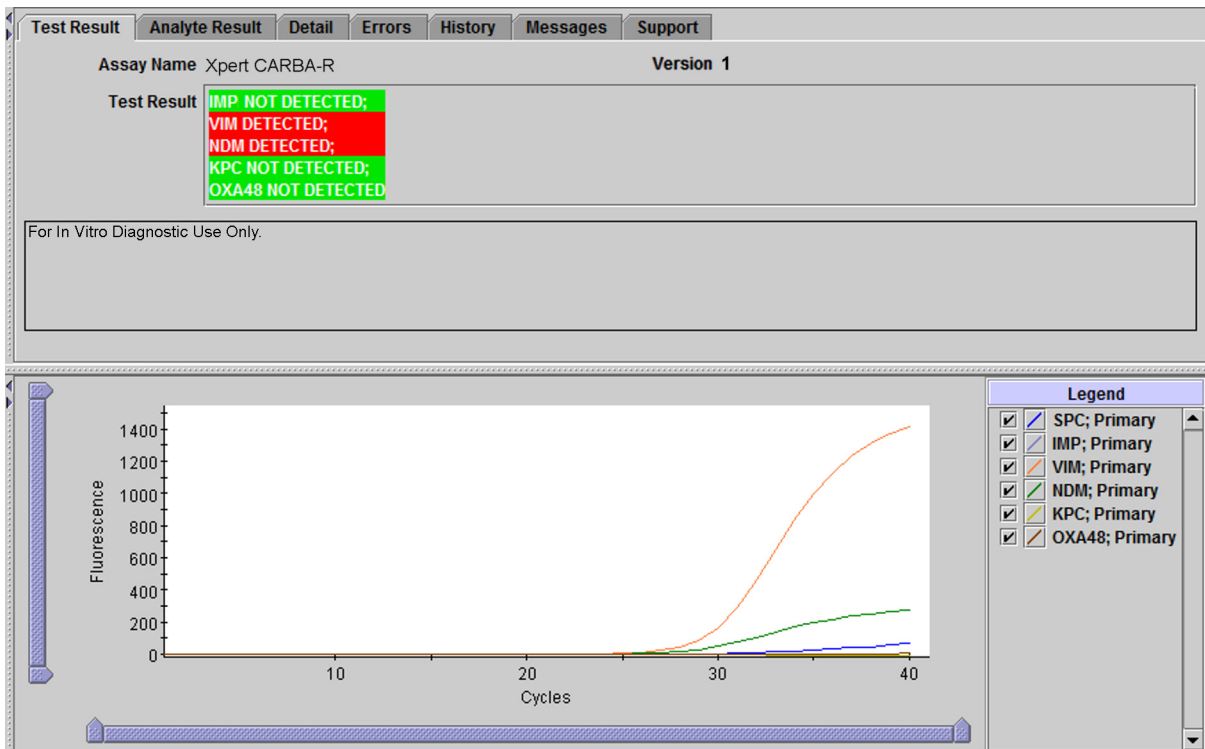


Kuva 5. Carba-R-määritys—IMP havaittu

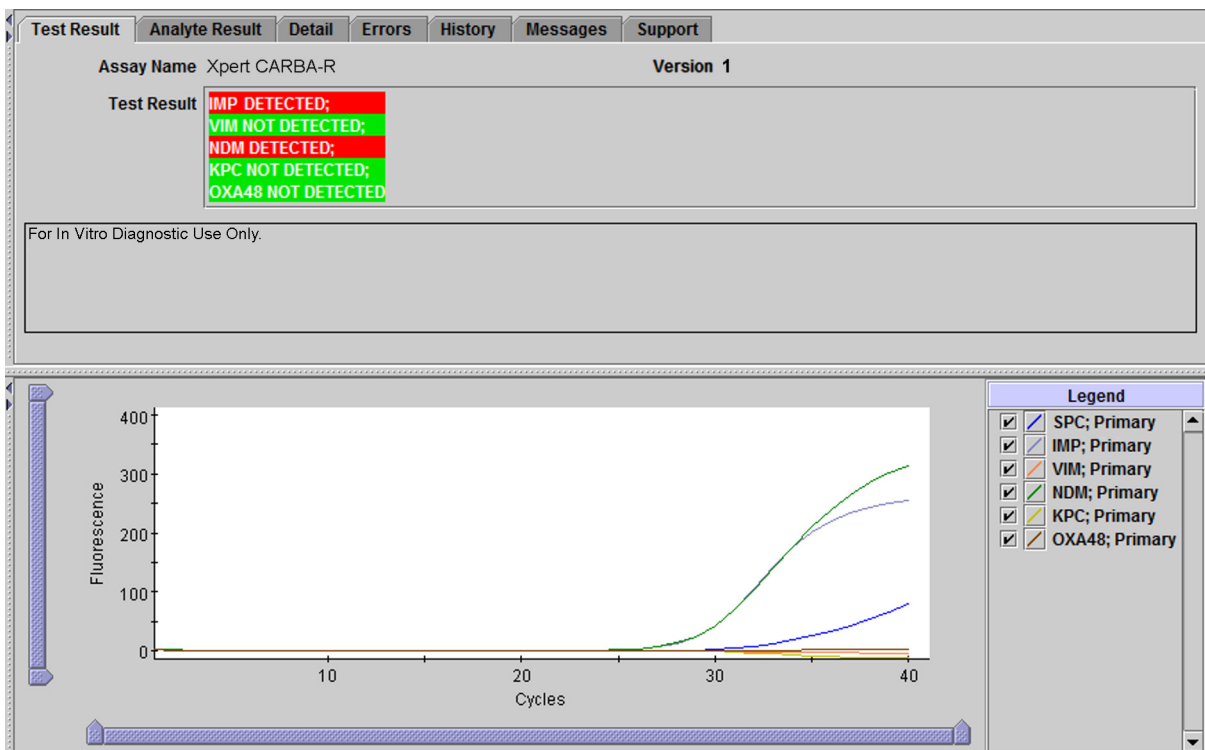


Kuva 6. Carba-R-määritys—VIM havaittu

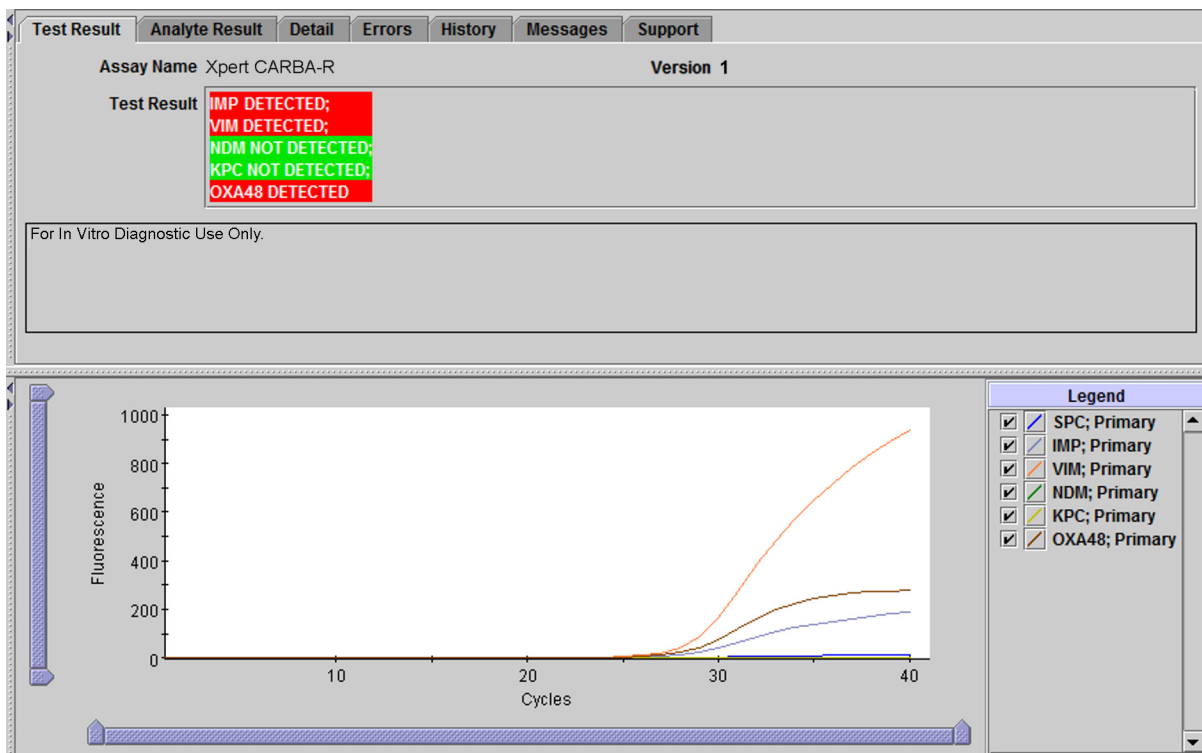
Huomautus Esimerkkejä NDM-positiivisista, KPC-positiivisista ja OXA-positiivisista näytteistä ei näytetä.



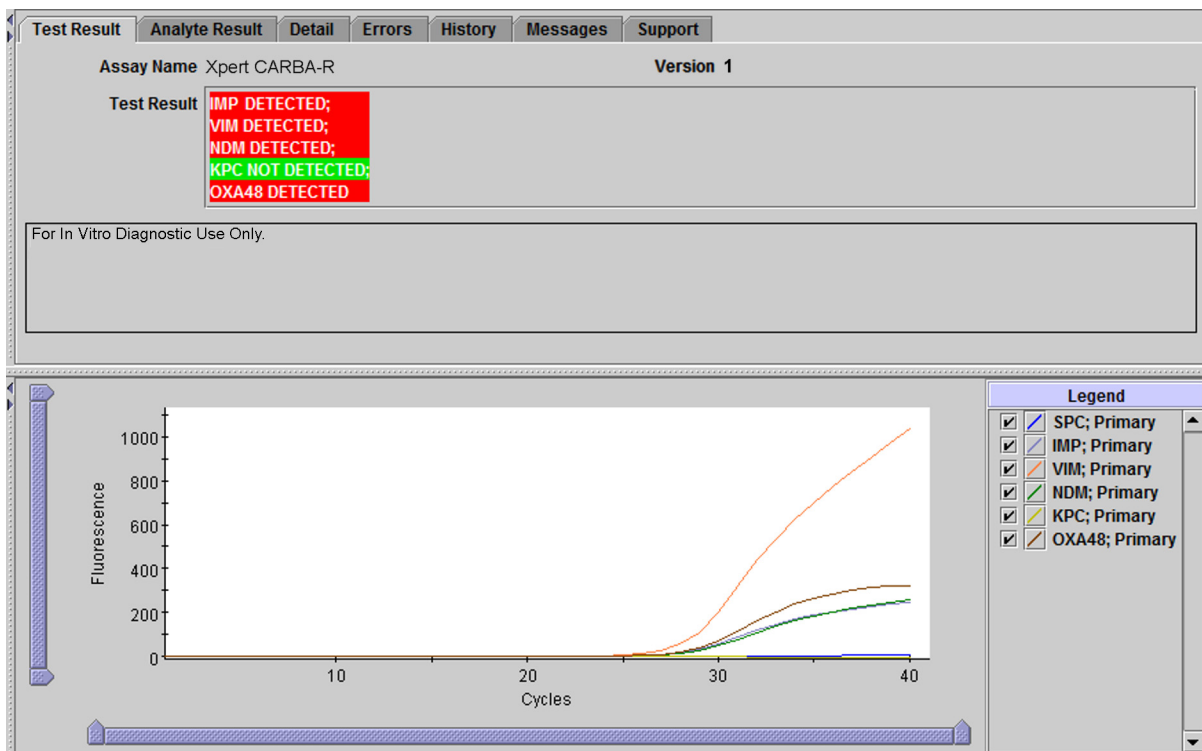
Kuva 7. Carba-R-määritys—VIM ja NDM havaittu



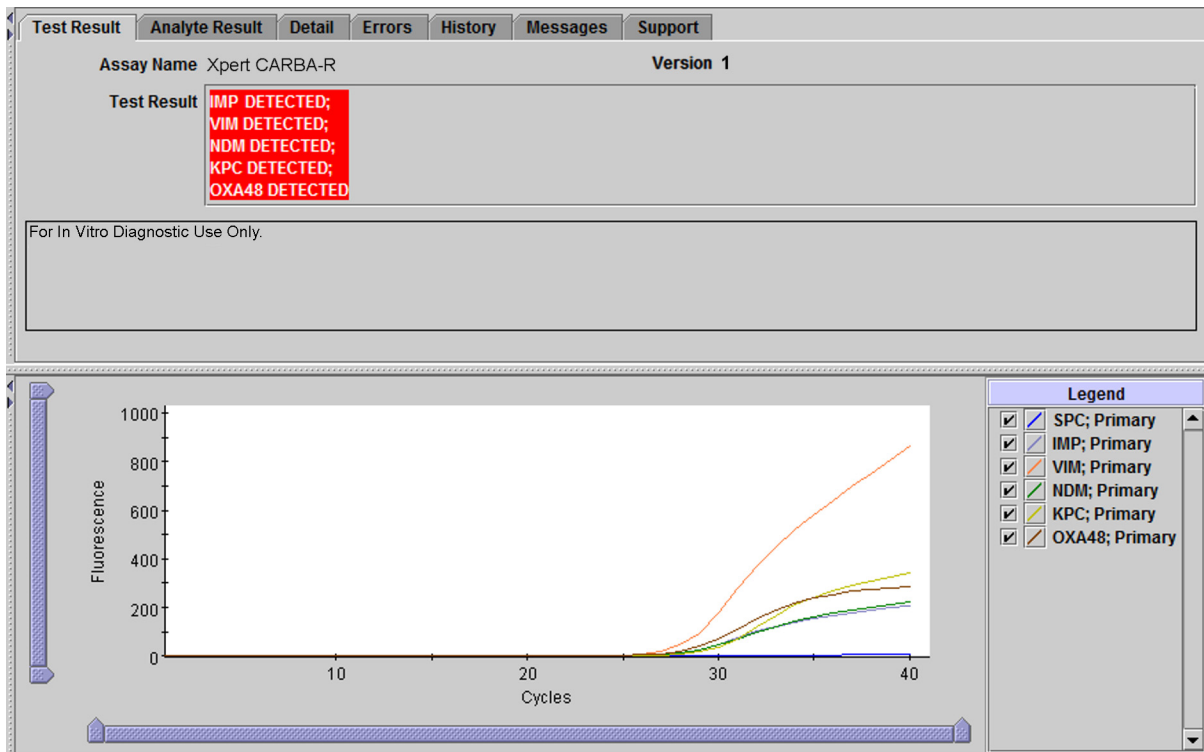
Kuva 8. Carba-R-määritys—IMP ja NDM havaittu



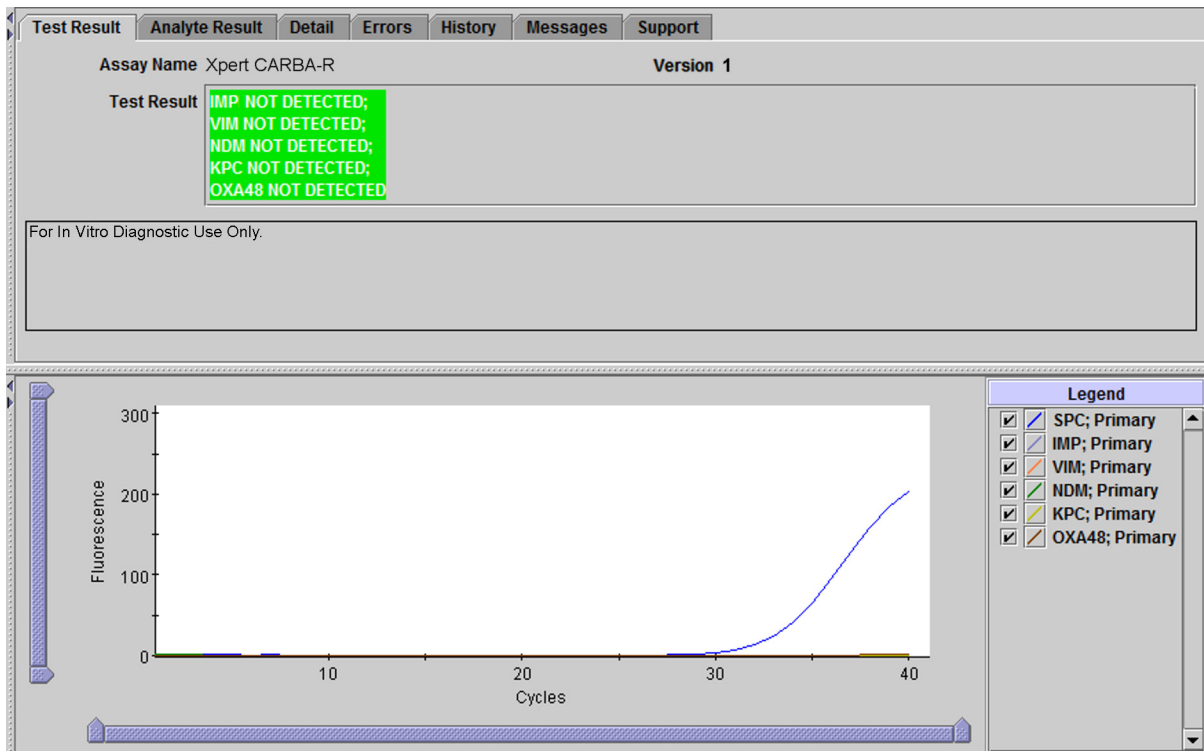
Kuva 9. Carba-R-määritys—IMP, VIM ja OXA-48 havaittu



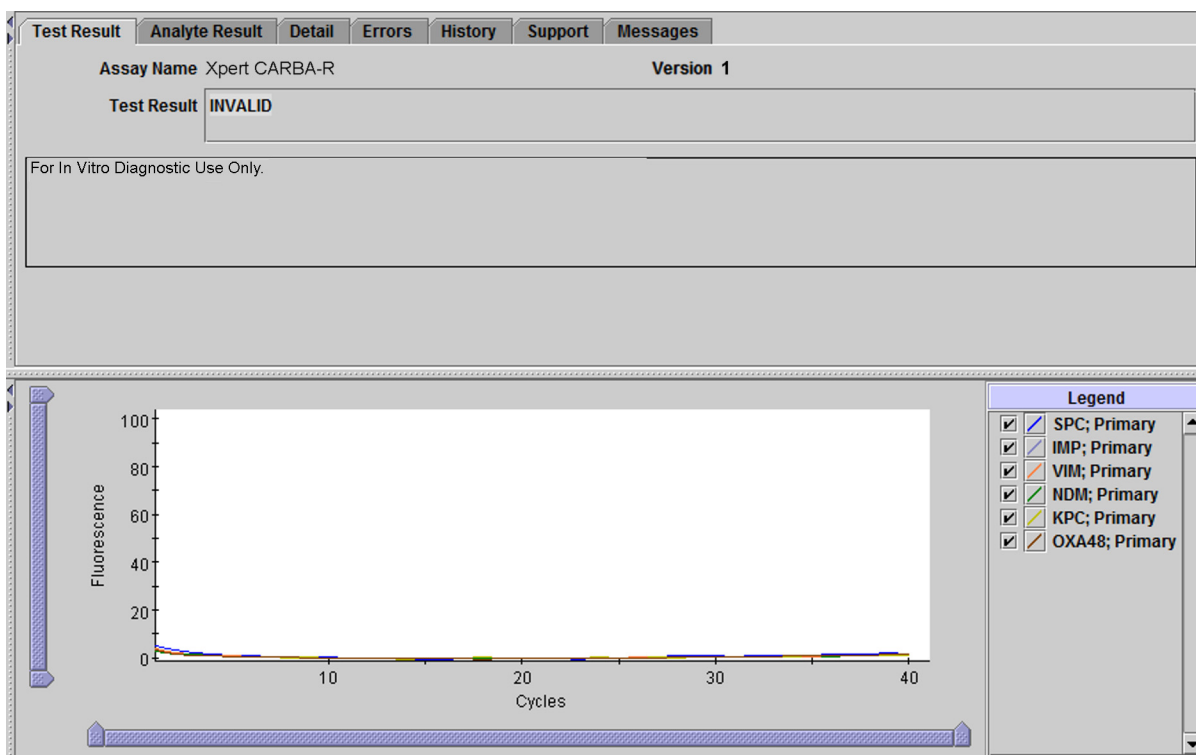
Kuva 10. Carba-R-määritys—IMP, VIM, NDM ja OXA-48 havaittu



Kuva 11. Carba-R-määritys—IMP, VIM, NDM, KPC ja OXA-48 havaittu



Kuva 12. Carba-R-määritys—IMP, VIM, NDM, KPC ja OXA-48 - ei havaittu



Kuva 13. Carba-R-määritys—Mitätön

13 Syyt testin uusimiseen

Uusi testi käyttämällä uutta kasettia (kasettia ei saa käyttää uudelleen) ja uutta näyttereagenssipulloa. Lisätietoa testin uusimistoimenpiteestä, ks. Osa 14, Testitoimenpiteen uusiminen.

- **MITÄTÖN (INVALID)** viittaa siihen, että näytteen prosessointikontrolli (SPC) epäonnistui. Näytettä ei prosessoitu asianmukaisesti tai PCR-reaktio estettiin, tai näytettä lisätty määrä ei ollut riittävä.
- **VIRHE (ERROR)** viittaa siihen, että koettimen tarkistuskontrolli (PCC) epäonnistui ja määrittäminen keskeytettiin mahdollisesti siitä syystä, että reaktioputki täytettiin virheellisesti, reagenssikoettimen eheysongelma havaittiin tai paineen enimmäisarjat ylitettiin tai venttiilin sijaintivirhe havaittiin.
- **EI TULOSTA (NO RESULT)** viittaa siihen, että tietoa ei kerätty riittävä määrä. Esimerkiksi käyttäjä pysäytti meneillään olevan testin tai virtakatkos esiintyi.
- Jos ulkoinen kontrolli ei toimi odotusten mukaisesti, uusi ulkoisen kontrollin testi ja/tai ota yhteyttä Cepheidin tekninen tuki -tukeen.

14 Testitoimenpiteen uusiminen

14.1 Rektaali- ja perirektaalitikkunäytteiden testin uusimistoimenpide

1. Ota uusi kasetti, uusi näyttereagenssipullo ja uusi siirtopipetti pakkauksesta.
2. Ota jäljelle jäänyt näytteenottotikku kuljetusastiasta.
3. Työnnä näytteenottotikku uuteen näyttereagenssipulloon. Pidä näytteenottotikun varresta kiinni lähellä pullon reunaa, nosta näytteenottotikkua muutama millimetri pullon pohjasta ja katkaise varsi taivuttamalla sitä pullon reunaa vasten merkin kohdalla. Jätä näytteenottotikku niin lyhyeksi, että se mahtuu pulloon ja korkki voidaan sulkea kunnolla.
4. Laita uuden näyttereagenssipullon korkki kunnolla kiinni ja vorteksoi korkealla nopeudella 10 sekuntia.
5. Avaa kasetin kansi. Aspiroi mukana toimitetulla siirtopipetillä näyttereagenssia pipetissä olevaan merkkiin asti ja siirrä sen jälkeen materiaali Xpert Carba-R -kasetin näytekammioon.
6. Sulje kasetin kansi ja aseta kasetti GeneXpert-instrumenttiin 30 minuutin sisällä. Lisäohjeet, ks. Osa 10.2, Testin aloittaminen.

14.2 Bakteeri-isolaattinäytteen testin uusimistoimenpide

- Ota uusi kasetti, uusi näyttereagenssipullo ja uusi siirtopipetti pakkauksesta.
- Siirrä näyttereagenssipulloon jäljelle jäänyt näyte kokonaisuudessaan uuteen näyttereagenssipulloon.
- Laita uuden näyttereagenssipullon korkki kunnolla kiinni ja vorteksoi korkealla nopeudella 10 sekuntia.
- Avaa kasetin kansi. Aspiroi mukana toimitetulla siirtopipetillä näyttereagenssia pipetissä olevaan merkkiin asti ja siirrä sen jälkeen materiaali Xpert Carba-R -kasetin näytekammioon.
- Sulje kasetin kansi ja aseta kasetti GeneXpert-instrumenttiin 30 minuutin sisällä. Lisäohjeet, ks. Osa 10.2, Testin aloittaminen.

Huomautus

Bakteeri-isolaattien kyseessä ollen saa testitoimenpiteen uusia vain yhden kerran, sillä toistuvat laimennukset voivat antaa virheellisiä negatiivisia tuloksia.

15 Rajoitukset

15.1 Yleiset rajoitukset

- Xpert Carba-R -määritys havaitsee *bla*_{KPC}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{OXA-48}- ja *bla*_{IMP}-geenisekvenssit rektaali- ja perirektaalitikkunäytteistä ja puhtaista pesäkkeistä, eikä sitä ole tarkoitettu bakteerien tunnistamiseen. Näiden geenisekvenssien havaitseminen ei merkitse elinkykyisten organismien esiintymistä.
- Xpert Carba-R -määritys ei ole alatyypitystyökalu eikä se raportoi *bla*_{IMP}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{KPC}- tai *bla*_{OXA-48}-geenien variantteja.
- Tiettyjen bakteerilajien kuten *Pseudomonas aeruginosa* ja *Acinetobacter baumannii* on osoitettu ilmaisevan karbapeneemiresistenssiä luontaisten resistenssimekanismien vuoksi.
- Tutkimuksessa ei ole arvioitu muita OXA-karbapenemaasigeenejä kuin *bla*_{OXA-48} ja *bla*_{OXA-181}.
- Määrityksen havaitsemien varianttien ennustamiseen käytetyt *in silico* -analyysit perustuivat GenBank-geenipankissa saatavana olevien kohdegeenisekvenssien vertaamiseen Xpert Carba-R -määrityksen aluke-/koetinolonukleotideihin ja ampikonisekvenssiin kunkin geenikohteen osalta. *In silico* -analyysin BLAST-haut tehtiin 2014–2015. *In silico* -analyysija vuoden 2015 jälkeen tietokantaan lisättyjen viiden kohdegeenin uusien varianttisekvenssien osalta ei ole tehty.
- Alukkeen tai koettimen sitoutuvilla alueilla olevat mutaatiot tai polymorfismit voivat vaikuttaa nykyisten, uusien tai tuntemattomien *bla*_{KPC}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{OXA-48}- ja *bla*_{IMP}-varianttien havaitsemiseen ja aiheuttaa virheellisen negatiivisen tuloksen.
- Xpert Carba-R -määritys aikaansaa negatiivisen IMP-tuloksen, kun IMP-7-, IMP-13- tai IMP-14-geenisekvenssejä sisältäviä näytteitä testataan.
- Xpert Carba-R -määrityksen suorituskykyä muiden ei-kohteena olevien karbapenemaasigeenien kuin *bla*_{SPM}, *bla*_{SME} ja *bla*_{IMI} kyseessä ollen ei tiedetä.
- Koska *bla*_{KPC}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{OXA-48}- ja *bla*_{IMP}-geenisekvenssien havaitseminen riippuu näytteessä olevien organismien määrästä, luotettavat tulokset riippuvat näytteen asianmukaisesta käsittelystä ja varastoinnista.
- Testausta Xpert Carba-R -määrityksellä on käytettävä lisänä muiden saatavana olevien menetelmien kanssa.
- Xpert Carba-R -määrityksen tuloksena voi joskus olla **MITÄTÖN (INVALID)** epäonnistuneen näytteen prosessointikontrollin (SPC) johdosta tai **VIRHE (ERROR)** tai **EI TULOSTA (NO RESULT)**, jolloin testi on uusittava ja voi aiheuttaa lopullisten tulosten viivästymistä.

15.2 Rektaali- ja perirektaalinäytteiden rajoitukset

- Xpert Carba-R -määrityksen suorituskykyä ei ole arvioitu lapsipotilaiden rektaali- tai perirektaalitikkunäytteillä.
- Analyttiset tutkimukset, joissa käytettiin kahden bakteeripopulaation yhdistelmiä epäaidoissa tikkunäytteissä viittaavat siihen, että kun yksi karbapenemaasia tuottava bakteerilaji inokuloidaan lähellä havaitsemisrajaa ja toista karbapenemaasia tuottavaa bakteerilajia esiintyy vähintään pitoisuuksilla 5×10^6 PMY-yksikköä/näytteenottotikku, alhaisen pitoisuuden kohdetta ei ehkä havaita. Kahden tai useamman karbapenemaasia tuottavan organismin yhteiskolonisaatiota on raportoitu Xpert Carba-R -määrityksellä, mutta se on harvinaista. Toisen kohteen havaitsemisongelmalla ei pitäisi olla suurtakaan vaikutusta potilashallintaan, sillä eristystoimenpiteet otettaisiin käyttöön potilailta, jotka osoittavat positiivista tulosta karbapenemaasia tuottavalle organismille.
- Bariumsulfatin haittaavaa vaikutusta Xpert Carba-R -määritykselle voidaan havaita pitoisuudella > 0,1 % w/v ja Pepto-Bismolin pitoisuudella > 0,01 % w/v testeissä rektaalitikkunäyttematriiseilla.

- Bariumsulfaatin haittaavaa vaikutusta Xpert Carba-R -määritykselle voidaan havaita pitoisuudella > 0,1 % w/v ja Pepto-Bismolin pitoisuudella > 0,025 % w/v testeissä perirektaalitikkunäyttematriiseilla.
- VIM-kohteen sisältävissä rektaalitikkunäytteissä haittaavaa vaikutusta voi esiintyä, jos ulosterasvaa esiintyy pitoisuudella 0,25 % w/v, mikä aiheuttaa viivästyneitä kynnysarvoja.
- *Pseudomonas aeruginosan* ja *Acinetobacter baumannii*in testattujen ryhmien lisäksi epäaidossa tutkimuksessa arvioitiin myös muita ei-*Enterobacteriaceae*-lajeja: *Pseudomonas stutzeri* (1), *Pseudomonas oryzihabitans* (1), *Pseudomonas putida* (2) ja *Empedobacter brevis* (1). Xpert Carba-R -määrityksen suorituskykyä muiden ei-*Enterobacteriaceae*-lajien kanssa lukuun ottamatta näitä kuutta lajia ei ole arvioitu eikä sitä tästä syystä tiedetä.
- Rektaalitikkunäytteiden osalta Xpert Carba-R -määritys osoitti vähentynyttä positiivista yhtäpitävyysprosenttia (PPA 55,6 %) *bla*_{VIM}-geenisekvenssin havaitsemisessa *Pseudomonas aeruginosasta*. Neljä (4) virheellistä negatiivista tulosta havaittiin määrityksellä näytteissä, joissa *Pseudomonas aeruginosan* sisältämä *bla*_{VIM}-sekvenssi löydettiin viitemenetelmällä.
- Rektaalitikkunäytteiden osalta Xpert Carba-R -määritys osoitti positiivista yhtäpitävyysprosenttia (PPA 85,7 %) *bla*_{IMP}-geenisekvenssin havaitsemisessa *Acinetobacter baumannii*ssa epäaidon tutkimuksen aikana. Tämän lisäksi kaikissa tutkimuskeskuksissa havaittiin toistettavuustutkimuksen osalta alhainen kokonaisyhtäpitävyysprosentti (86,1 %) näytteissä, jotka sisälsivät alhaisia pitoisuuksia *bla*_{IMP}-geenisekvenssiä sisältävää organismia.
- Ulostenäytteissä mahdollisesti esiintyviä karbapenemiresistenttejä anaeroabeja ei ole arvioitu Xpert Carba-R -määrityksellä.
- *bla*_{KPC}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{OXA-48}- ja/tai *bla*_{IMP}-geenisekvenssien havaitseminen rektaali- ja perirektaalitikkunäytteistä voi olla muista organismeista kuin *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ja *Acinetobacter baumannii*.
- Xpert Carba-R -määrityksen suorituskykyä *bla*_{KPC}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{OXA-48}- ja/tai *bla*_{IMP}-geenisekvenssejä sisältävien herkkien isolaattien kanssa ei ole täysin arvioitu.

15.3 Puhtaiden pesäkkeiden rajoitukset

- Puhtaiden pesäkkeiden osalta Xpert Carba-R -määrityksen suorituskykyä muiden bakteerien kuin *Enterobacteriaceae*en, *Pseudomonas aeruginosan* tai *Acinetobacter baumannii*in kanssa ei ole arvioitu. Organismit on tunnistettava ja karbapenemille epäherkkyyden tila määritettävä ennen testaamista Xpert Carba-R -määrityksellä.
- Virheellisiä testituloksia voi esiintyä virheellisten viljelytekniikoiden johdosta, suositeltujen 0,5 McFarlandin vahvuisen suspension valmistelumenetelmän, käsittely- ja varastointimenetelmien laiminlyönnistä, teknisen virheen johdosta, näytteiden sekoittamisen johdosta tai siitä syystä, että näytteessä olevien organismien määrä on liian alhainen testin havaittavaksi. Tämän tuoteselosteen ohjeiden huolellinen noudattaminen on edellytys virheellisten tulosten välttämiseksi.

16 Odotetut arvot

Kliinisessä Xpert Carba-R -tutkimuksessa yhteensä 2543 näytettä, jotka koostuivat rektaali- ja perirektaalitikkunäytteistä, ja epäaitoja näytteitä arvioitiin 8 tutkimuskeskuksessa Yhdysvalloissa ja Yhdysvaltojen ulkopuolella. Taulukko 2 esittää Xpert Carba-R -määrityksen tulokset verrattuna viljely- ja kaksisuuntaiseen DNA-sekvenssianalyysiin geenikohteen mukaan kunkin prospektiivisen yhdistetyn ja epäaidon näytteen osalta.

Erillisessä kliinisessä Xpert Carba-R -tutkimuksessa yhteensä 467 bakteeri-isolaattia arvioitiin 4 tutkimuskeskuksessa Yhdysvalloissa ja Yhdysvaltojen ulkopuolella. Taulukko 8, Taulukko 9, Taulukko 10, Taulukko 11 ja Taulukko 12 esittävät Xpert Carba-R -määrityksen tulokset verrattuna kaksisuuntaiseen DNA-sekvenssianalyysiin geenikohteen mukaan kunkin kahden agartyypin osalta.

17 Suorituskykyominaisuudet

17.1 Kliininen suorituskyky – Rektaali- ja perirektaalitikkunäytteet

Xpert Carba-R -määrityksen suorituskykyominaisuudet rektaali- ja perirektaalitikkunäytteiden osalta määritettiin monikeskustutkimuksessa. Xpert Carba-R -määrityksen positiivinen yhtäpitävyysprosentti (PPA) ja negatiivinen yhtäpitävyysprosentti (NPA) arvioitiin suhteessa viiteviljelymenetelmään (rikastettu MacConkey-liemi) ja PCR-/kaksisuuntaiseen DNA-sekvenssianalyysiin.

Kahdeksan maantieteellisesti monipuolista tutkimuskeskusta (kuusi Yhdysvalloissa ja kaksi Euroopassa) ottivat prospektiivisesti parillisia rektaali- tai perirektaalitikkunäytteitä tutkittavilta, jotka olivat sairaalahoidossa tai pitkäaikaishoitolaitoksessa. Erittäin likaantuneet rektaali- ja perirektaalitikkunäytteet, Osan 9 (Näytteen valmisteleminen ja varastointi) ohjeiden mukaan, suljettiin pois tutkimuksesta. Kunkin Xpert Carba-R -määrityksen kohdegeenin alhaisen esiintymisen johdosta epidemian puuttuessa, epäaitoja näytteitä sisällytettiin myös tutkimukseen.

Yhtä parin näytteenottotikkua käytettiin Xpert Carba-R -määrityksen testaukseen. Toinen näytteenottotikku inokuloitiin rikastettuun MacConkey-liemeen ja sitä käytettiin viitemenetelmätestaukseen. Viiteviljelylaboratorio määrittä karbapeneemille epäherkkien organismien esiintymisen viljelemällä kunkin näytteen rikastetussa MacConkey-liemessä. Rikastettu MacConkey-liemi seuloitiin karbapeneemille epäherkkien organismien esiintyvyyden osalta aluksi asettamalla MacConkey-agarjaljojen liemelle meropeneemilevy.

Niiden näytteiden osalta, jotka osoittivat gramnegatiivisten bakteerien kasvua meropeneemilevyn ympärillä, karbapeneemille epäherkkyys vahvistettiin eristetyillä pesäkkeillä käyttämällä levydiffuusiomenetelmää (CLSI-asiakirjan M02 mukaan) sekä CLSI-asiakirjan M100²⁰ mukaan. Karbapeneemille epäherkkistä isolaateista ekstrahoitu DNA puhdistettiin, kvantifioitiin ja amplifioitiin jokaiselle viidelle kohdegeenille spesifisillä alukkeilla; amplifioidut alueet sisälsivät enemmän emäspareja kuin Xpert Carba-R -määrityksen amplifioimat alueet. Asianmukaisen kokoisen amplifikointituotteen tuotanto vahvistettiin Agilent 2100 Bioanalyzer -analysointilaitteella (Agilent Technologies, Santa Clara, CA USA).

Jos bioanalysointilaitteessa näytetyt bändit vastasivat amplikonin odotettua kokoa yhdenkään Xpert Carba-R -määrityksen havaitseman viiden kohdegeenin osalta, kyseisen isolaatin amplikoni lähetettiin riippumattomaan laboratorioon kaksisuuntaista viitesekvenssianalyysia varten, joka validoitiin Xpert Carba-R -määrityksen viiden kohteen havaitsemisen osalta. Jos bioanalysointilaitteessa ei näkynyt bändejä yhdenkään viiden kohdegeenin osalta, isolaattia ei lähetetty sekvenssianalyysiin ja viitemenetelmän tulos katsottiin negatiiviseksi viiden kohdegeenin osalta.

Xpert Carba-R -määrityksellä saadut prospektiiviset näytetulokset verrattuna viitemenetelmään

Yhteensä 802 prospektiivista rektaalitikkunäytettä otettiin aluksi mukaan tähän kliiniseen tutkimukseen, joista 785 näytettä kelpuutettiin mukaan. Yhteensä 785 kelpaavasta näytteestä 755 näytettä otettiin mukaan lopulliseen tietojoukkoon protokollan poikkeuksiin perustuvien poissulkemisten jälkeen (mukaan lukien 16 *Stenotrophomonas maltophiliana* organismia, jotka suljettiin pois niiden testatuille karbapeneemille luontaisen resistenssin johdosta).

Yhteensä 963 prospektiivista perirektaalitikkunäytettä otettiin aluksi mukaan tähän kliiniseen tutkimukseen, joista 947 näytettä kelpuutettiin mukaan. Yhteensä 947 kelpaavasta näytteestä 924 näytettä otettiin mukaan lopulliseen tietojoukkoon protokollan poikkeuksiin perustuvien poissulkemisten jälkeen (mukaan lukien 10 *Stenotrophomonas maltophiliana* organismia, yksi *Pseudomonas putida* ja yksi *Pseudomonas stutzeri* organismi, jotka suljettiin pois tutkimusasetelman kriteereiden johdosta).

Testattuna prospektiivisten rektaalitikkunäytteiden kanssa Xpert Carba-R -määritys osoitti positiivisen yhtäpitävyyssuhteen (PPA) vaihteluväliä 60,0–100 % neljän määrityksen kohteen osalta (bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} ja bla_{OXA-48}) suhteessa viitemenetelmään (Taulukko 2). bla_{KPC} -, bla_{NDM} -, bla_{VIM} -, bla_{OXA-48} - ja bla_{IMP} -geenisekvenssien negatiivisen yhtäpitävyyssuhteen (NPA) vaihteluväli oli 98,6–99,9 % suhteessa viitemenetelmään (Taulukko 2).

Testattuna prospektiivisten perirektaalitikkunäytteiden kanssa Xpert Carba-R -määritys osoitti positiivisen yhtäpitävyyssuhteen (PPA) olevan 100 % kolmen määrityksen kohteen osalta (bla_{NDM} , bla_{KPC} ja bla_{OXA-48}) suhteessa viitemenetelmään. bla_{KPC} -, bla_{NDM} -, bla_{VIM} -, bla_{OXA-48} - ja bla_{IMP} -geenisekvenssien negatiivisen yhtäpitävyyssuhteen (NPA) vaihteluväli oli 99,6–100 % suhteessa viitemenetelmään (Taulukko 2).

Testattuna prospektiivisten yhdistettyjen rektaali- ja perirektaalitikkunäytteiden kanssa Xpert Carba-R -määritys osoitti positiivisen yhtäpitävyyssuhteen (PPA) vaihteluväliä 60,0–100 % neljän määrityksen kohteen osalta (bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} ja bla_{OXA-48}) suhteessa viitemenetelmään (Taulukko 2). bla_{KPC} -, bla_{NDM} -, bla_{VIM} -, bla_{OXA-48} - ja bla_{IMP} -geenisekvenssien negatiivisen yhtäpitävyyssuhteen (NPA) vaihteluväli oli 99,3–99,9 % suhteessa viitemenetelmään (Taulukko 2).

Niiden näytteiden osalta, joiden tulokset olivat ristiriitaisia (Xpert Carba-R -määritys oli positiivinen kohdegeenin osalta, mutta viiteviljely ei eristänyt karbapeneemille epäherkkää organismia), tehtiin ristiriita-analyysi käyttämällä kaksisuuntaista sekvenssointia suoraan rikastetusta MacConkey-liemestä ekstrahoidulla DNA:lla. Taulukko 2 luettelee alaviitteissä ristiriitaiset testitulokset.

Taulukko 2. Xpert Carba-R -määrityksen suorituskyky vs. viiteviljely + sekvensointi – prospektiiviset näytteet

Näytetyyppi	Kohde	N	TP	FP	TN	FN	PPA (luottamusväli 95 %)	NPA (luottamusväli 95 %)
Rektaali ^a	IMP	755	0	1 ^b	754	0	–	99,9 % (99,3-100)
	VIM	755	6	8 ^c	737	4	60,0 % (31,3-83,2)	98,9 % (97,9-99,5)
	NDM	755	7	3 ^d	745	0	100 % (64,6-100)	99,6 % (98,8-99,9)
	KPC	755	29	6 ^{e,f}	720	0	100 % (88,3-100)	99,2 % (98,2-99,6)
	OXA-48	755	29	10 ^g	715	1	96,7 % (83,3-99,4)	98,6 % (97,5-99,2)
Perirektaali ^h	IMP	924	0	0	924	0	–	100 % (99,6-100)
	VIM	924	0	0	924	0	–	100 % (99,6-100)
	NDM	924	1	0	923	0	100 % (20,7-100)	100 % (99,6-100)
	KPC	924	2	4 ⁱ	918	0	100 % (34,2-100)	99,6 % (98,9-99,8)
	OXA-48	924	1	1 ^j	922	0	100 % (20,7-100)	99,9 % (99,4-100)
Yhdistetty ^{a,h}	IMP	1679	0	1 ^b	1678	0	–	99,9 % (99,7-100)
	VIM	1679	6	8 ^c	1661	4	60,0 % (31,3-83,2)	99,5 % (99,1-99,8)
	NDM	1679	8	3 ^d	1668	0	100 % (67,6-100)	99,8 % (99,5-99,9)
	KPC	1679	31	10 ^k	1638	0	100 % (89,0-100)	99,4 % (98,9-99,7)
	OXA-48	1679	30	11 ^l	1637	1	96,8 % (83,8-99,4)	99,3 % (98,8-99,6)

N = lukumäärä, TP = todellinen positiivinen, FP = virheellinen positiivinen, TN = todellinen negatiivinen, FN = virheellinen negatiivinen

- Yhteensä 755 prospektiivisesta, tutkimuksessa arvioidusta rektaalitikkunäytteestä 636 näytettä eivät tuottaneet viljelyisolaattia. Jäljelle jääneistä 119 näytteestä 112 karbapeneemille epäherkkää organismaa löydettiin viiteviljelyssä 7 karbapeneemille herkän organismin lisäksi [*Pseudomonas aeruginosa* (5); *Escherichia coli* (1) ja *Enterobacter cloacae* (1)].
- Sekvensoinnin testitulokset: 1 näyte 1 näytteestä oli IMP-negatiivinen.
- Sekvensoinnin testitulokset: 2 näytettä 8 näytteestä oli VIM-positiivisia; 6 näytettä 8 näytteestä oli VIM-negatiivisia.
- Sekvensoinnin testitulokset: 1 näyte 3 näytteestä oli NDM-positiivinen; 2 näytettä 3 näytteestä oli NDM-negatiivisia.
- Sekvensoinnin testitulokset: 1 näyte 6 näytteestä oli KPC-positiivinen; 5 näytettä 6 näytteestä oli KPC-negatiivisia.
- Tutkimuskeskus raportoi, että tutkittava oli ertapeneemilääkityksellä näytteenoton ajankohtana.
- Sekvensoinnin testitulokset: 3 näytettä 10 näytteestä oli OXA-48-positiivisia; 7 näytettä 10 näytteestä oli OXA-48-negatiivisia.

- h. Yhteensä 924 prospektiivisesta, tutkimuksessa arvioidusta perirektaalitikkunäytteestä 891 näytettä eivät tuottaneet viljelyisolaattia. Jäljelle jääneestä 33 näytteestä 31 karbapeneemille epäherkkää organismaa löydettiin viiteviljelyssä kahden karbapeneemille herkän organismin lisäksi (*Pseudomonas aeruginosa*).
- i. Sekvensoinnin testitulokset: 4 näytettä 4 näytteestä oli KPC-negatiivista.
- j. Sekvensoinnin testitulokset: 1 näyte 1 näytteestä oli OXA-48-negatiivinen.
- k. Sekvensoinnin testitulokset: 1 näyte 10 näytteestä oli KPC-positiivinen; 9 näytettä 10 näytteestä oli KPC-negatiivisia.
- l. Sekvensoinnin testitulokset: 3 näytettä 11 näytteestä oli OXA-48-positiivisia; 8 näytettä 11 näytteestä oli OXA-48-negatiivisia.

Taulukko 3 esittää Xpert Carba-R -määrityksen suorituskyvyn yhdistettyjen prospektiivisten rektaali- ja perirektaalinäytteiden osalta lajin mukaan. Taulukko 3 sisältää vain organismit, joista otettiin vähintään yksi positiivinen näyte.

Taulukko 3. Xpert Carba-R -määrityksen suorituskyky vs. viiteviljely + sekvensointi organismin tyyppin mukaan – prospektiiviset rektaali- ja perirektaalinäytteet

Laji ^a	Kohde	N	TP	FP	TN	FN	PPA (luottamusväli 95 %)	NPA (luottamusväli 95 %)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	IMP	1	0	0	1	0	–	100 % (20,7-100)
	VIM	1	0	0	1	0	–	100 % (20,7-100)
	NDM	1	0	0	1	0	–	100 % (20,7-100)
	KPC	1	1	0	0	0	100 % (20,7-100)	–
	OXA-48	1	0	0	1	0	–	100 % (20,7-100)
<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP	4	0	0	4	0	–	100 % (51,0-100)
	VIM	4	1	0	3	0	100 % (20,7-100)	100 % (43,9-100)
	NDM	4	0	0	4	0	–	100 % (51,0-100)
	KPC	4	0	0	4	0	–	100 % (51,0-100)
	OXA-48	4	1	0	3	0	100 % (20,7-100)	100 % (43,9-100)
<i>E. coli</i>	IMP	10	0	0	10	0	–	100 % (72,3-100)
	VIM	10	0	0	10	0	–	100 % (72,3-100)
	NDM	10	3	0	7	0	100 % (43,9-100)	100 % (67,6-100)
	KPC	10	2	0	8	0	100 % (34,2-100)	100 % (64,6-100)
	OXA-48	10	3	0	7	0	100 % (43,9-100)	100 % (64,6-100)

Taulukko 3. Xpert Carba-R -määrityksen suorituskyky vs. viiteviljely + sekvensointi organismin tyyppin mukaan – prospektiiviset rektaali- ja perirektaalinäytteet (jatkuu)

Laji ^a	Kohde	N	TP	FP	TN	FN	PPA (luottamusväli 95 %)	NPA (luottamusväli 95 %)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	IMP	1	0	0	1	0	–	100 % (20,7-100)
	VIM	1	0	0	1	0	–	100 % (20,7-100)
	NDM	1	0	0	1	0	–	100 % (20,7-100)
	KPC	1	0	0	1	0	–	100 % (20,7-100)
	OXA-48	1	1	0	0	0	100 % (20,7-100)	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP	63	0	1	62	0	–	98,4 % (91,5-99,7)
	VIM	63	0	1	62	0	–	98,4 % (91,5-99,7)
	NDM	63	5	1	57	0	100 % (56,6-100)	98,3 % (90,9-99,7)
	KPC	63	28	1	34	0	100 % (87,9-100)	97,1 % (85,5-99,5)
	OXA-48	63	25	3	34	1	96,2 % (81,1-99,3)	91,9 % (78,7-97,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP	58	0	0	58	0	–	100 % (93,8-100)
	VIM	58	5	0	49	4	55,6 % (26,7-81,1)	100 % (92,7-100)
	NDM	58	0	1	57	0	–	98,3 % (90,9-99,7)
	KPC	58	0	2	56	0	–	96,6 % (88,3-99,1)
	OXA-48	58	0	0	58	0	–	100 % (93,8-100)

a. *Acinetobacter baumannii* (14) ja *Enterobacter amnigenus* (1) löydettiin, mutta ne eivät sisältäneet kohdesekvenssejä viitemenetelmällä tai Xpert Carba-R -määrityksellä testattuina.

Useita kohteita havaittiin Xpert Carba-R -määrityksellä yhdeksässä prospektiivisessä näytteessä. Taulukko 4 esittää yksityiskohtaiset tiedot yhdessä ristiriitaisen sekvensointituloksen kanssa.

Taulukko 4. Prospektiiviset rektaali- ja perirektaalinäytteet, joissa havaittiin useita kohteita

Näyte	Xpert Carba-R - määrityksen havaitsemat kohteet	Viitesekvensoinnin havaitsemat kohteet	Ristiriitaisen testauksen tulokset - viitesekvensoinnilla havaitut kohteet
1	KPC, OXA-48	NEG	NEG
2	VIM, KPC	NEG ^a	NEG ^a
3	VIM, OXA-48	OXA-48	OXA-48
4	KPC, OXA-48	KPC	KPC, OXA-48
5	NDM, OXA-48	NDM	NDM, OXA-48
6	VIM, NDM	NEG ^a	NEG
7	NDM, KPC	KPC	NDM, KPC
8	VIM, KPC	VIM	VIM, KPC
9	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48	–

a. Organismia ei eristetty viiteviljelystä, tästä syystä viitesekvensointia ei tehty.

Xpert Carba-R -määrityksellä saadut epäaitojen näytteiden tulokset verrattuna viitemenetelmään

Yhteensä 864 epäaitoa näytettä (432 näytettä valmisteltu rektaalitikkunäytematriisissa ja 432 näytettä perirektaalimatriisissa) testattiin myös osana kliinistä tutkimusta.

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* ja *Acinetobacter baumannii* testattujen ryhmien lisäksi epäaidossa tutkimuksessa arvioitiin myös 5 muuta ei-*Enterobacteriaceae*-kanta: *Pseudomonas stutzeri* (1), *Pseudomonas oryzihabitans* (1), *Pseudomonas putida* (2) ja *Empedobacter brevis* (1).

Epäaidoilla näytteillä testattuna Xpert Carba-R -määritys osoitti 95–100 %:n PPA-prosenttia kaikkien määrityksen kohteiden osalta (bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} ja bla_{IMP}). bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA-48} ja bla_{IMP} -geenisekvenssien negatiivinen yhtäpitävyysprosentti (NPA) oli 100 % suhteessa viitemenetelmään (Taulukko 5).

Taulukko 5. Xpert Carba-R -määrityksen suorituskyky vs. viitemenetelmä – epäaidot näytteet

Matriisi	Kohde	N	TP	FP	TN	FN	PPA (luottamusväli 95 %)	NPA (luottamusväli 95 %)
Rektaali	IMP	432	76	0	352	4	95,0 % (87,8-98,0)	100 % (98,9-100)
	VIM	432	81	0	350	1	98,8 % (93,4-99,8)	100 % (98,9-100)
	NDM	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	KPC	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	OXA-48	432	79	0	352	1	98,8 % (93,3-99,8)	100 % (98,9-100)

Taulukko 5. Xpert Carba-R -määrityksen suorituskyky vs. viitemenetelmä – epäaidot näytteet (jatkuu)

Matriisi	Kohde	N	TP	FP	TN	FN	PPA (luottamusväli 95 %)	NPA (luottamusväli 95 %)
Perirektaali	IMP	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	VIM	432	82	0	350	0	100 % (95,5-100)	100 % (98,9-100)
	NDM	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	KPC	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
	OXA-48	432	80	0	352	0	100 % (95,4-100)	100 % (98,9-100)
Yhdistetty	IMP	864	156	0	704	4	97,5 % (93,7-99,0)	100 % (99,5-100)
	VIM	864	163	0	700	1	99,4 % (96,6-99,9)	100 % (99,5-100)
	NDM	864	160	0	704	0	100 % (97,7-100)	100 % (99,5-100)
	KPC	864	160	0	704	0	100 % (97,7-100)	100 % (99,5-100)
	OXA-48	864	159	0	704	1	99,4 % (96,5-99,9)	100 % (99,5-100)

Perirektaalitikkunäytteen ja rektaalitikkunäytteen ekvivalenssitutkimus

Perirektaalitikkunäytteiden ja rektaalitikkunäytteiden ekvivalenssi osoitettiin yhdessä tutkimuskeskuksessa tehdyllä tutkimuksella, johon otettiin mukaan tuoreita prospektiivisesti otettuja rektaali- ja perirektaalitikkunäytteitä sairaalassa potilaina olevilta tutkimukseen suostuneilta tutkittavilta.

Cepheidin näytteenottolaitteen parillisia näytteenottotikkupakkauksia käytettiin näytteiden ottamiseen kultakin tutkittavalta. Yhtä parillista näytteenottotikkusetiä käytettiin perirektaalitikkunäytteen ottamiseen ja toista parillista näytteenottotikkusetiä käytettiin rektaalitikkunäytteen ottamiseen. Perirektaalitikkunäyte kerättiin ensin ja sen jälkeen rektaalitikkunäyte samalta tutkittavalta. Yhtä näytteenottotikkua kummastakin parillisesta näytteenottotikkusetistä käytettiin Xpert Carba-R -määrityksen testaukseen. Toista näytteenottotikkua kummastakin parillisesta näytteenottotikkusetistä käytettiin viljelyyn ja herkkyystestaukseen, jos jompikumpi perirektaali- tai rektaalitikkunäyteistä tai molemmat olivat positiivisia yhdelle tai useammalle kohteelle Xpert Carba-R -määrityksellä testattuna. Viljelyä ei tehty, jos perirektaali- ja rektaalitikkunäytteet olivat molemmat negatiivisia Xpert-määrityksellä testattuna.

Kaksisuuntainen DNA-sekvensointi tehtiin karbapeneemille epäherkkyttä osoittaneista eristetyistä pesäkkeistä ekstrahoidulle DNA:lle CLSI-levydiffuusiomenetelmällä, tai MacConkey-liemi- ja meropenemilevymenetelmällä, jos viljelyn tulos oli negatiivinen ja Xpert Carba-R -määrityksen tulos positiivinen. Viitemenetelmän tuloksia ei käytetty suorituskykytietojen muuttamiseen näytteenottotikkujen ekvivalenssitutkimuksessa.

Yhteensä 207 näytettä otettiin otettiin mukaan tähän kliiniseen tutkimukseen, joista kaikki kelpuutettiin mukaan. Yhteensä 207 kelpaavasta näytteestä 201 näytettä otettiin mukaan analyysissä käytettyyn lopulliseen potilaskokoon. Kuusi tikkunäytettä (4 perirektaalitikkunäytettä ja 2 rektaalitikkunäytettä) suljettiin pois Xpert Carba-R -määrityksestä määrittämättömien tulosten johdosta.

Tietoanalyysiin sisällytetystä 201 näytteestä 92 näytettä (45,8 %) otettiin naispuolisilta tutkittavilta ja 109 näytettä (54,2 %) miespuolisilta tutkittavilta. Kaiken kaikkiaan 45,8 % (92/201) näytteistä otettiin 21–65-vuotiailta tutkittavilta ja 54,2 % (109/201) > 65-vuotiailta tutkittavilta.

Xpert Carba-R -määrityksen suorituskyky (PPA ja NPA) perirektaalitikkunäytteitä käyttämällä määritettiin suhteessa tuloksiin Xpert Carba-R -määrityksellä, jossa käytettiin saman potilaan rektaalitikkunäytteitä. Taulukossa 6 esitetään PPA- ja NPA-arviot. Suhteessa Xpert Carba-R -määrityksen rektaalitikkunäytteen tuloksiin, perirektaalitikkunäytteet osoittivat yleistä positiivista ja negatiivista yhtäpitävyyssprosenttia vastaavasti 94,7 % (luottamusväli 95 %: 75,4–99,1) ja 97,8 % (luottamusväli 95 %: 94,5–99,1).

Taulukko 6. Xpert Carba-R -määritys – perirektaalitikkunäytteet vs. rektaalitikkunäytteet

Xpert Carba-R -määritys – rektaalitikkunäytteet				
Xpert Carba-R -määritys – perirektaalitikkunäytteet		Pos	Neg	Yhteensä
	Pos	18 ^a	4 ^b	22
	Neg	1 ^c	178	179
	Yhteensä	19	182	201
			PPA	94,7 % (luottamusväli 95 %: 75,4-99,1)
			NPA	97,8 % (luottamusväli 95 %: 94,5-99,1)

- Yhden näytteen Xpert-testaus oli rektaalitikkunäytteen osalta KPC- ja OXA-48-positiivinen ja perirektaalinäytteen osalta vain OXA-48-positiivinen. Näytteen viljely oli negatiivinen sekä rektaali- että perirektaalitikkunäytteen osalta. MacConkey-liemien sekvenssitulokset olivat negatiivisia perirektaalitikkunäytteen osalta ja OXA-48-positiivisia rektaalitikkunäytteen osalta.
- 2 näytettä 4 näytteestä oli viljelypositiivista sekä rektaali- että perirektaalitikkunäytteiden osalta, sekvenssitulokset isolaateista olivat molemmat OXA-48-positiivisia, 1 näyte 4 näytteestä oli viljelynegatiivinen sekä rektaali- että perirektaalitikkunäytteiden osalta, rektaalisekvenssitulosta ei ollut saatavana siitä syystä, että isolaattia ei oltu säilytetty; perirektaali-isolaatti tulkittiin karbapeneemille herkäksi eikä protokollan mukaan sekvenssointia edellytetty.
- Viljelynegatiivinen sekä rektaali- että perirektaalitikkunäytteiden osalta, sekvenssitulokset MacConkey-liemistä olivat molemmat OXA-48-positiivisia.

17.2 Kliininen suorituskyky – bakteeri-isolaatit

Xpert Carba-R -määrityksen suorituskykyominaisuudet bakteeri-isolaattien osalta määritettiin monikeskustutkimuksessa vertaamalla Xpert Carba-R -määritystä amplifioidun DNA-kohteen kaksisuuntaiseen viitesekvenssointiin. Tutkimuksen näytteet sisälsivät sekä veriagar- että MacConkey-agarmaljalalla kasvatettuja bakteeri-isolaatteja.

Osallistumiskriteerit edellyttivät, että isolaatit on aiemmin täytynyt tunnistaa joko *Enterobacteriaceae*ksi, *Pseudomonas aeruginosa*ksi tai *Acinetobacter baumannii*ksi. Herkkyyden määrittämiseksi isolaattien oli aiemmin täytynyt olla joko kohtalaisen resistenttejä tai resistenttejä meropenemille, ertapeneemille ja/tai imipeneemille CLSI-ohjeistuksen M100-S24²² mukaan. *Pseudomonas aeruginosa*n tai *Acinetobacter baumannii*n isolaattien oli oltava kohtalaisen resistenttejä tai resistenttejä joko imipeneemille tai meropenemille. Nämä organismit ovat luontaisesti resistenttejä ertapeneemille. Spesifisyyden arvioinnin osalta isolaatit saattoivat olla herkkiä tai resistenttejä meropenemille, ertapeneemille ja imipeneemille CLSI-ohjeistuksen M100-S24²² mukaan. *Pseudomonas aeruginosa*n ja *Acinetobacter baumannii*n isolaattien olisi pitänyt olla herkkiä sekä imipeneemille että meropenemille. Isolaatit testattiin vain kerran tutkimuksessa.

Yhteensä 489 bakteeri-isolaattia (431 kliinistä varastoisolaattia ja 58 tuoretta isolaattia) otettiin aluksi mukaan tähän kliiniseen tutkimukseen. Näistä 485 näytettä kelpuutettiin mukaan. Kelpaamattomiin isolaatteihin kuului neljä isolaattia, jotka olivat aiemmin mukana tutkimuksessa.

Yhteensä 485 kelpaavasta isolaatista 467 isolaattia (410 kliinistä varastoisolaattia ja 57 tuoretta isolaattia) otettiin mukaan lopulliseen tietojoukkoon, jota käytettiin tässä raportissa esitettyihin analyyseihin; kaksi isolaattia suljettiin pois, sillä viitetestausta ei tehty; ja kuusitoista isolaattia suljettiin pois, sillä niitä ei tunnistettu *Enterobacteriaceae*ksi, *A. baumannii*ksi tai *P. aeruginosa*ksi.

Xpert Carba-R -testauksen osalta hyvin eristetyt pesäkkeet, jotka kasvatettiin kussakin agartyypissä, laimennettiin 0,5 McFarlandin vahvuiseen tavanomaiseen ekvivalenttisuspensioon käyttämällä suoraa pesäkkeen suspensiomenetelmää CLSI-ohjeistuksen M07-A9 mukaan.²³

Viitesekvenssoinnin osalta viljelyisolaattien DNA puhdistettiin, kvantifioitiin ja amplifioitiin jokaiselle 5 kohdegeenille spesifisillä alukkeilla, joiden tarkoituksena oli amplifoida suurempia alueita määrityksen kohteista kuin Xpert Carba-R -määritykseen sisällytetyt alukkeet. Asianmukaisen kokaisen amplifikointituotteen tuotanto vahvistettiin Agilent 2100 Bioanalyzer -analyysaattorilla (Agilent Technologies, Santa Clara, CA USA).

Jos bioanalyysaattorissa näytetyt bändit vastasivat amplikonin odotettua kokoa yhdenkään Xpert Carba-R -määrityksen havaitseman viiden kohdegeenin osalta, kyseisen isolaatin amplikoni lähetettiin riippumattomaan laboratorioon kaksisuuntaista viitesekvenssianalyysejä varten, joka validoitiin Xpert Carba-R -määrityksen viiden kohteen havaitsemisen osalta. Jos bioanalyysaattorissa ei näkynyt bändejä yhdenkään viiden kohdegeenin osalta, isolaattia ei lähetetty sekvenssianalyyseihin ja viitemenetelmän tulos katsottiin negatiiviseksi viiden kohdegeenin osalta.

Xpert Carba-R -määritys havaitsi useita kohteita kymmenen isolaatin näytteissä. Taulukko 7 esittää yksityiskohtaiset tiedot yhdessä viitesekvensoinnin tuloksen kanssa.

Taulukko 7. Isolaatit, joissa havaittiin useita kohteita

Isolaatti	Agartyyppi ^a	Xpert Carba-R -määrityksen havaitsemat kohteet	Viitesekvensoinnin havaitsemat kohteet
1	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
2	BA	VIM, KPC	VIM
3	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
4	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
5	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
6	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
7	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
8	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
9	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48
10	BA, MC	NDM, OXA-48	NDM, OXA-48

a. BA = veriagar; MC = MacConkey-agar

Testattuna veriagarisolaateilla Xpert Carba-R -määritys osoitti yleistä herkkyyttä ja spesifisyyttä vastaavasti 100,0 % (luottamusväli 95 %: 99,0–100) ja 98,1 % (luottamusväli 95 %: 93,2–99,5), suhteessa veriagarisolaateilla tehtyihin viitesekvensointiin (Taulukko 8). Yhdistetty tulos määritettiin positiiviseksi Xpert Carba-R -määrityksellä, jos yksikin kohteista oli positiivinen, ja negatiiviseksi Xpert Carba-R -määrityksellä, jos kaikki kohteet olivat negatiivisia.

Taulukko 8. Xpert Carba-R (veriagar) vs. viitesekvensointi (veriagarissa kasvatettu isolaatti) — yhdistetty

Kohde	N	TP	FP	TN	FN	Herkkyys (luottamusväli 95 %)	Spesifisyys (luottamusväli 95 %)
Yhdistetty	467	364 ^a	2 ^a	101	0	100 % (99,0-100)	98,1 % (93,2-99,5)

a. Yhdistetyt tulokset edustavat tuloksia isolaattia kohti. Useita kohdetuloksia havaittiin joidenkin isolaattien osalta.

Testattuna veriagarisolaateilla Xpert Carba-R -määritys osoitti > 99 %:n herkkyyttä ja spesifisyyttä kunkin viiden määrityksen kohteen osalta suhteessa veriagarisolaateilla tehtyyn viitesekvensointiin (Taulukko 9).

Xpert Carba-R -määrityksen ja viitesekvensoinnin välillä ristiriitaisia tuloksia osoittavien isolaattien tulokset testattiin käyttämällä kaksisuuntaista sekvensointia MacConkey-agarjaljojen isolaateilla. Taulukko 9 ja Taulukko 11 luettelevat alaviiteissä ristiriitaiset testitulokset.

Taulukko 9. Xpert Carba-R (veriagar) vs. viitesekvensointi (veriagarissa kasvatettu isolaatti) — kohteen mukaan

Kohde	N	TP	FP	TN	FN	Herkkyys (luottamusväli 95 %)	Spesifisyys (luottamusväli 95 %)
IMP	467	40	1 ^a	426	0	100 % (91,2-100)	99,8 % (98,7-100)
VIM	467	82	1 ^b	384	0	100 % (95,5-100)	99,7 % (98,5-100)
NDM	467	78	0	389	0	100 % (95,3-100)	100 % (99,0-100)

Taulukko 9. Xpert Carba-R (veriagar) vs. viitesekvensointi (veriagarissa kasvatettu isolaatti) — kohteen mukaan (jatkuu)

Kohde	N	TP	FP	TN	FN	Herkkyys (luottamusväli 95 %)	Spesifisyys (luottamusväli 95 %)
KPC	467	84	1 ^c	382	0	100 % (95,6-100)	99,7 % (98,5-100)
OXA-48	467	89	0	378	0	100 % (95,9-100)	100 % (99,0-100)

- a. Kaksisuuntainen DNA-sekvensointitulos tämän virheellisesti positiivisen IMP-isolaatin osalta osoitti 92,95 % sekvenssihomologiaa, joka oli jonkin verran 95 % raja-arvokriteerin alapuolella. Ristiriitaisuustestausta ei tehty.
- b. Ristiriitaisuustestauksen tulokset: 1 näyte 1 näytteestä oli VIM-positiivinen.
- c. Tämä virheellinen positiivinen isolaatti johtuu todennäköisesti KPC-ristikontaminaatiosta näytteen valmistelutasolla. Ristiriitaisuustestaus ei tuottanut sekvenssitäsmäystä KPC-kohteen kanssa. Ristiriitainen testaus tuotti sekvenssitäsmäyksen VIM-kohteen kanssa, tästä syystä tämä isolaatti luokitellaan todelliseksi positiiviseksi yhdistetyssä arvioinnissa, kuten edellä oleva Taulukko 8 esittää.

Testattuna MacConkey-agarisolaateilla Xpert Carba-R -määritys osoitti yleistä herkkyttä ja spesifisyyttä vastaavasti 100 % (luottamusväli 95 %: 99,0-100) ja 97,1 % (luottamusväli 95 %: 91,8-99,0), suhteessa veriagarisolaateilla tehtyihin viitesekvensointeihin (Taulukko 10). Yhdistetty tulos määritettiin positiiviseksi Xpert Carba-R -määrityksellä, jos yksikin kohteista oli positiivinen, ja negatiiviseksi Xpert Carba-R -määrityksellä, jos kaikki kohteet olivat negatiivisia.

Taulukko 10. Xpert Carba-R (MacConkey-agar) vs. viitesekvensointi (veriagarissa kasvatettu isolaatti) — yhdistetty

Kohde	N	TP	FP	TN	FN	Herkkyys (luottamusväli 95 %)	Spesifisyys (luottamusväli 95 %)
Yhdistetty	467	364 ^a	3	100	0	100 % (99,0-100)	97,1 % (91,8-99,0)

- a. Yhdistetyt tulokset edustavat tuloksia isolaattia kohti. Useita kohdetuloksia havaittiin joidenkin isolaattien osalta.

Testattuna MacConkey-agarisolaateilla Xpert Carba-R -määritys osoitti > 99 %:n herkkyttä ja spesifisyyttä kunkin viiden määrityksen kohteen osalta suhteessa veriagarisolaateilla tehtyyn viitesekvensointiin (Taulukko 11).

Taulukko 11. Xpert Carba-R (MacConkey-agar) vs. viitesekvensointi (veriagarissa kasvatettu isolaatti) — kohteen mukaan

Kohde	N	TP	FP	TN	FN	Herkkyys (luottamusväli 95 %)	Spesifisyys (luottamusväli 95 %)
IMP	467	40	1 ^a	426	0	100 % (91,2-100)	99,8 % (98,7-100)
VIM	467	82	1 ^b	384	0	100 % (95,5-100)	99,7 % (98,5-100)
NDM	467	78	1 ^c	388	0	100 % (95,3-100)	99,7 % (98,6-100)
KPC	467	84	0	383	0	100 % (95,6-100)	100 % (99,0-100)
OXA-48	467	89	0	378	0	100 % (95,9-100)	100 % (99,0-100)

- a. Kaksisuuntainen DNA-sekvensointitulos tämän virheellisesti positiivisen IMP-isolaatin osalta osoitti 92,95 % sekvenssihomologiaa, joka oli jonkin verran 95 % raja-arvokriteerin alapuolella. Ristiriitaisuustestausta ei tehty.

- b. Ristiriitaisuustestauksen tulokset: 1 näyte 1 näytteestä oli VIM-positiivinen.
- c. Kliininen tutkimuskeskus raportoi, että tämän virheellisesti positiivisen isolaatin luonnehdinta omassa laboratorioissa ennen tutkimustestausta aikaansai positiivisen NDM-geenikohteen tuloksen. Ristiriitaisuustestaus ei tuottanut sekvenssitäsmäystä yhdenkään 5 geenikohteen osalta.

Xpert Carba-R -määrityksen suorituskyky spesifisen organismiryhmän mukaan sekä veriagar- että MacConkey-agar-elatusaineen osalta, ks. Taulukko 12. Yleinen tulos määritettiin positiiviseksi Xpert Carba-R -määrityksellä, jos yksikin kohteista oli positiivinen, ja negatiiviseksi Xpert Carba-R -määrityksellä, jos kaikki kohteet olivat negatiivisia.

Taulukko 12. Xpert Carba-R vs. viitesekvensointi

Elatusaine	Organismi	Kohde	N	TP	FP	TN	FN	Herkkyys (luottamusväli 95 %)	Spesifisyys (luottamusväli 95 %)
Veriagar	<i>Enterobacteriaceae</i>	IMP	343	4	0	339	0	100 % (51,0-100)	100 % (98,9-100)
		VIM	343	51	1	291	0	100 % (93,0-100)	99,7 % (98,1-99,9)
		NDM	343	73	0	270	0	100 % (95,0-100)	100 % (98,6-100)
		KPC	343	83	1	259	0	100 % (95,6-100)	99,6 % (97,9-99,9)
		OXA-48	343	89	0	254	0	100 % (95,9-100)	100 % (98,5-100)
		Yleinen	343	291 ^a	1 ^a	51	0	100 % (98,7-100)	98,1 % (89,9-99,7)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP	80	16	1	63	0	100 % (80,6-100)	98,4 % (91,7-99,7)
		VIM	80	31	0	49	0	100 % (89,0-100)	100 % (92,7-100)
		NDM	80	0	0	80	0	–	100 % (95,4-100)
		KPC	80	1	0	79	0	100 % (20,7-100)	100 % (95,4-100)
		OXA-48	80	0	0	80	0	–	100 % (95,4-100)
		Yleinen	80	48	1	31	0	100 % (92,6-100)	96,9 % (84,3-99,5)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP	44	20	0	24	0	100 % (83,9-100)	100 % (86,2-100)
		VIM	44	0	0	44	0	–	100 % (92,0-100)
		NDM	44	5	0	39	0	100 % (56,6-100)	100 % (91,0-100)
		KPC	44	0	0	44	0	–	100 % (92,0-100)
		OXA-48	44	0	0	44	0	–	100 % (92,0-100)
		Yleinen	44	25	0	19	0	100 % (86,7-100)	100 % (83,2-100)

Taulukko 12. Xpert Carba-R vs. viitesekvensointi (jatkuu)

Elatusaine	Organismi	Kohde	N	TP	FP	TN	FN	Herkkyys (luottamusväli 95 %)	Spesifisyys (luottamusväli 95 %)
MacConkey -agar	<i>Enterobacteriaceae</i>	IMP	343	4	0	339	0	100 % (51,0-100)	100 % (98,9-100)
		VIM	343	51	1	291	0	100 % (93,0-100)	99,7 % (98,1-99,9)
		NDM	343	73	1	269	0	100 % (95,0-100)	99,6 % (97,9-99,9)
		KPC	343	83	0	260	0	100 % (95,6-100)	100 % (98,5-100)
		OXA-48	343	89	0	254	0	100 % (95,9-100)	100 % (98,5-100)
		Yleinen	343	291 ^a	2	50	0	100 % (98,7-100)	96,2 % (87,0-98,9)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP	80	16	1	63	0	100 % (80,6-100)	98,4 % (91,7-99,7)
		VIM	80	31	0	49	0	100 % (89,0-100)	100 % (92,7-100)
		NDM	80	0	0	80	0	–	100 % (95,4-100)
		KPC	80	1	0	79	0	100 % (20,7-100)	100 % (95,4-100)
		OXA-48	80	0	0	80	0	–	100 % (95,4-100)
		Yleinen	80	48	1	31	0	100 % (92,6-100)	96,9 % (84,3-99,5)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP	44	20	0	24	0	100 % (83,9-100)	100 % (86,2-100)
		VIM	44	0	0	44	0	–	100 % (92,0-100)
		NDM	44	5	0	39	0	100 % (56,6-100)	100 % (91,0-100)
		KPC	44	0	0	44	0	–	100 % (92,0-100)
		OXA-48	44	0	0	44	0	–	100 % (92,0-100)
		Yleinen	44	25	0	19	0	100 % (86,7-100)	100 % (83,2-100)

a. Yleiset tulokset edustavat tuloksia isolaattia kohti. Useita kohdetuloksia havaittiin joidenkin isolaattien osalta.

Xpert Carba-R -määrityksen tulokset fenotyypin mukaan, ks. seuraavat Taulukko 13 ja Taulukko 14. Fenotyyppitulokset perustuivat kunkin isolaatin organismin tunnistamiseen ja herkkyystuloksiin. Yhdistetty tulos määritettiin positiiviseksi Xpert Carba-R -määrityksellä, jos yksikin viidestä määrityksen kohteista oli positiivinen, ja negatiiviseksi Xpert Carba-R -määrityksellä, jos kaikki viisi määrityksen kohdetta olivat negatiivisia. Epäherkkä fenotyyppi merkitsee sitä, että isolaatti oli kohtalaisen resistentti tai resistentti vähintään yhdelle karbapeneemille. Herkkä fenotyyppi merkitsee sitä, että isolaatti oli herkkä imipeneemille, meropeneemille ja ertapeneemille.

Taulukko 13. Xpert Carba-R (veriagar) vs. fenotyyppi — yhdistetty

		Fenotyyppitulokset		
Xpert Carba-R		Epäherkkä	Herkkä	Yhteensä
	Geeni havaittu	356	10	366
	Geeniä ei havaittu	95	6	101
	Yhteensä	451	16	467

Taulukko 14. Xpert Carba-R (MacConkey-agar) vs. fenotyyppi — yhdistetty

		Fenotyyppitulokset		
Xpert Carba-R		Epäherkkä	Herkkä	Yhteensä
	Geeni havaittu	357	10 ^a	367
	Geeniä ei havaittu	94 ^b	6	100
	Yhteensä	451	16	467

- a. Ne 10 isolaattia, jotka ovat fenotyyppisesti karbapeneemille herkkiä, mutta positiivisia Xpert Carba-R -määrityksellä, voivat sisältää mutaatioita, jotka inaktivoivat tai estävät Xpert Carba-R -määrityksen havaitseman karbapeneemiresistentin geenin ilmaisu.
- b. Ne 94 isolaattia, jotka ovat fenotyyppisesti karbapeneemille epäherkkiä, mutta negatiivisia Xpert Carba-R -määrityksellä, voivat sisältää muita karbapeneemiresistenssin mekanismeja, kuten AmpC-beetalaktamaaseja tai laajemman spektrin beetalaktamaaseja yhdessä poriinimutaatioiden kanssa, tai mahdollisesti muita karbapeneemiresistenttejä geenejä, joita Xpert Carba-R -määritys ei havaitse.

Tehdystä 934 testistä (467 isolaattia x 2 agartyyppeä), yhdellä oli aluksi tuloksena **EI TULOSTA (NO RESULT)** (0,10 %, luottamusväli 95 % 0,00-0,58). Isolaatti tuotti kelpaavat tulokset uusitussa määrityksessä. Yleinen määrityksen kelpaava raportointiprosentti oli 100 % (934/934).

18 Analyttinen suorituskyky

18.1 Analyttinen herkkyys (havaitsemisraja) – rektaali- ja perirektaalitikkunäytteet

Xpert Carba-R -määrityksen analyttinen herkkyys tai havaitsemisraja (LoD) arvioitiin käyttämällä karbapenemaasia tuottavia organismeja, jotka kylvettiin poolattuun negatiiviseen ihmisen rektaalitikkunäytematriisiin ja poolattuun ihmisen negatiiviseen perirektaalitikkunäytematriisiin. Havaitsemisraja määritettiin kahden karbapenemaasia tuottavan bakteerin osalta kullekin geenianalyysille, ts. KPC-, NDM-, VIM-, OXA-48- ja IMP-koodaaville geeneille. Bakteerit titrattiin maljamäärien mukaan ja terästettiin puhtaisiin näytteenottotikkuihin. Näytteenottotikut asetettiin poolattuihin negatiivisiin rektaalitikkunäytematriiseihin tai poolattuihin negatiivisiin perirektaalitikkunäytematriiseihin ja 20 rinnakkaisnäytettä arvioitiin vähintään viitenä eri pitoisuutena neljän päivän aikana. Kunkin kymmenen karbapenemaasia tuottavan organismin havaitsemisraja arvioitiin probit-analyyseillä. Havaitsemisraja määritetään alhaisimmaksi pitoisuudeksi kohdesoluja (PMY/näytteenottotikku), jotka voidaan toistettavasti erottaa negatiivisista näytteistä 95 % luotettavasti. Tutkimus tehtiin kahdella eri Xpert Carba-R -reagenssillä ja määritetty havaitsemisraja on näistä kahdesta määrityksestä korkeampi. Arvioidut havaitsemisrajat varmistettiin valmistelemalla ja testaamalla 10 rinnakkaisnäytettä kunkin bakteerin kahdesta eri laimennuksesta kummallakin arvioidulla havaitsemisrajalla.

Taulukko 15 ja Taulukko 16 esittävät kunkin rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriisin karbapenemaasia tuottavan organismiparin määritetyn havaitsemisrajan.

Taulukko 15. Karbapenemaasigeenejä sisältävien organismien havaitsemisraja-arviot ja varmistus Xpert Carba-R -määrityksellä rektaalitikkunäytematriisissa

Kohdegeeni ja organismi	Havaitsemisraja-arviot (probit) PMY/näytteenottotikku		Havaitsemisraja-määritys PMY/näytteenottotikku	Arvioitu havaitsemisraja näyte-reagenssissa (PMY/ml)	Varmistus (positiiviset/ 20)
	Erä 1	Erä 2			
IMP-1 <i>Acinetobacter baumannii</i>	174	141	174	35	20/20
IMP-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	303	306	306	61	20/20
VIM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	247	305	305	61	20/20
VIM-4 <i>Escherichia coli</i>	815	468	815	163	20/20
NDM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-2146	117	251	251	50	20/20
NDM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	74	57	74	15	19/20
KPC-3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 13438	373	292	373	75	20/20
KPC <i>Enterobacter cloacae</i>	779	537	779	156	20/20
OXA-48 <i>Enterobacter cloacae</i>	154	109	154	31	20/20
OXA-48 <i>Escherichia coli</i>	104	99	104	21	20/20

Taulukko 16. Karbapenemaasigeenejä sisältävien organismien havaitsemisraja-arviot ja varmistus Xpert Carba-R -määrityksellä perirektaalitikkunäytematriisissa

Kohdegeeni ja organismi	Havaitsemisraja-arviot (probit) PMY/näytteenottotikku		Havaitsemisraja-määritys PMY/näytteenottotikku	Arvioitu havaitsemisraja näyte-reagenssissa (PMY/ml)	Varmistus (positiivisia/ 20)
	Erä 1	Erä 2			
IMP-1 <i>Acinetobacter baumannii</i>	90	118	118	24	19/20
IMP-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	269	635	635	127	20/20
VIM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	901	514	901	180	20/20
VIM-4 <i>Escherichia coli</i>	446	403	446	89	20/20
NDM-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-2146	133	113	133	27	20/20
NDM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	56	54	56	11	20/20
KPC-3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 13438	358	292	358	72	20/20
KPC <i>Enterobacter cloacae</i>	1259	1303	1303	261	20/20
OXA-48 <i>Enterobacter cloacae</i>	223	166	223	45	20/20
OXA-48 <i>Escherichia coli</i>	126	137	137	27	20/20

18.2 Analyttinen reaktiivisuus (inklusiivisuus)

18.2.1 Rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriisien tutkimus

Xpert Carba-R -määrityksen analyttinen reaktiivisuus rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriiseilla arvioitiin testaamalla 72 näytteen paneeli. Tässä paneelissa oli seuraavat hyvin luonnehditut bakteerikannat: 11 *bla*_{KPC} (KPC), 11 *bla*_{VIM} (VIM), 8 *bla*_{OXA-48} (OXA-48), 5 *bla*_{NDM/bla}_{OXA-181} (NDM/OXA-181), 6 *bla*_{OXA-181} (OXA-181), 17 *bla*_{IMP} (IMP) ja yksi *bla*_{KPC/bla}_{VIM} (KPC/VIM). Taulukko 17 esittää rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriiseissa testatut kannat ja niiden testipitoisuudet.

Rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriisien testaamista varten organismit kylvettiin poolattuun negatiiviseen rektaalitikkunäytematriisiin tai poolattuun negatiiviseen perirektaalitikkunäytematriisiin. Kaikki bakteerikannat testattiin kolmena kappaleena kummankin tikkunäytematriisiin osalta. Xpert Carba-R -määrityksen kohdegeenit havaittiin 69 kannassa karbapenemaasia tuottavasta 72 bakteerikannasta, vaikka IMP-4 havaittiin vain korkeampaa pitoisuutta käyttämällä (Taulukko 17). Taulukko 17 esittää Xpert Carba-R -määrityksen kohde-DNA-sekvenssit, joita ei havaittu kolmessa bakteerikannassa. Yhdessä kolmesta bakteerikannasta ei määrityksessä havaittu IMP-13-geeniä, vaikka sen ennustettiin tulevan havaituksi *in silico* -analyysillä. Kahdessa muusta kolmesta bakteerikannasta ei määrityksessä havaittu IMP-7- ja IMP-14-geenejä, eikä niitä ennustettu tulevan havaituksi *in silico* -analyysillä. Lisätietoa, ks. Osa 15, Rajoitukset tuoteselosteessa.

Taulukko 17. Xpert Carba-R -määrityksen analyttinen reaktiivisuus rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriiseissa

Kannan tunniste	Organismi	Resistenssimarkkeri ja varianttiedot	Testattu pitoisuus rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriiseissa (PMY/ml)
NCTC 13438	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	153
31551	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-4	50
ATCC BAA-1705	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	130
PA-Col	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	KPC-2	250
KBM18	<i>Enterobacter aerogenes</i>	KPC-2	250
BM9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	330
PA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	100
CGNC	<i>Serratia marcescens</i>	KPC-2	300
CFVL	<i>Enterobacter cloacae</i>	KPC-2	160
COL	<i>Escherichia coli</i>	KPC-2	147
GR-04/KP-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2, VIM	80
164-3	<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC	70
NCTC 13437	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-10	500
NCTC 13439	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1	130
NCTC 13440	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1	70
758	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM	250
PA-87	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM	200
B92A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM	2000
Col1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-2	500
BM19	<i>Serratia marcescens</i>	VIM-2	250

Taulukko 17. Xpert Carba-R -määrityksen analyttinen reaktiivisuus rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriiseissa (jatkuu)

Kannan tunniste	Organismi	Resistenssimarkkeri ja varianttiedot	Testattu pitoisuus rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriiseissa (PMY/ml)
KOW7	<i>Escherichia coli</i>	VIM-4	250
DIH	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-19	250
MSH2014-3	<i>Enterobacter cloacae</i>	VIM	500
NCTC 13443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1	80
ATCC BAA-2146	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1	80
34262	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	80
GEN	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-1	130
3047	<i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1	70
7892	<i>Proteus mirabilis</i>	NDM-1	30
CAN	<i>Salmonella spp.</i>	NDM-1	70
EGY	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-2	40
I5	<i>Escherichia coli</i>	NDM-4	30
405	<i>Escherichia coli</i>	NDM-5	30
CF-ABE	<i>Citrobacter freundii</i>	NDM	30
73999	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NDM	50
39365	<i>Providencia rettgeri</i>	NDM-1	70
NCTC 13442	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	40
OM11	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	60
501	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48	80
DUW	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	120
OM22	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48	80
BOU	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48	80
TUR	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48	120
11670	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48	100
166643	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181	20
42194	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181	20
MSH2014-64	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181	280
MSH2014-72	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181	100
74	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181	100
CDC0051	<i>Klebsiella ozaenae</i> ^a	OXA-181	250
B108A	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	10
C10192-DISCS	<i>Enterobacter aerogenes</i>	NDM, OXA-181	10
KP-OMA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	60

Taulukko 17. Xpert Carba-R -määrityksen analyttinen reaktiivisuus rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriiseissa (jatkuu)

Kannan tunniste	Organismi	Resistenssimarkkeri ja varianttiedot	Testattu pitoisuus rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriiseissa (PMY/ml)
1300920	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	15
MSH2014-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181	20
NCTC 13476	<i>Escherichia coli</i>	IMP-1	250
695	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	1720
2340	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP-1	250
IMPBMI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1	100
Yonsei_1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	1000
Yonsei_2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	500
6852	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1	100
MKAM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1	500
70450-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1	250
3994	<i>Pseudomonas spp.</i>	IMP-10	250
CDC0161	<i>Enterobacter aerogenes</i> ^a	IMP-4	5,00E+04
5344	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-2	60
3985	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-11	2000
4032	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-6	80
3424	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-7 ^{b,c}	1,00E+06
32443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-13 ^c	1,00E+06
92	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-14 ^{b,c}	1,00E+06

a. Näitä organismeja ei testattu bakteeri-isolaatteina.

b. IMP-7- ja IMP-14-geenejä (*Pseudomonas aeruginosa*) ei havaittu määrityksellä eikä niitä ennustettu tulevan havaituksi *in silico* -analyysillä (ks. Osa 15, Rajoitukset).

c. IMP-13-geeni (*Klebsiella pneumoniae*): vaikka tämän ennustettiin tulevan havaituksi *in silico* -analyysillä, IMP-13-geeniä ei havaittu määrityksellä (ks. Osa 15, Rajoitukset).

18.2.2 Bakteeri-isolaattitutkimus

Xpert Carba-R -määrityksen analyttinen herkkyys bakteeri-isolaattien kanssa arvioitiin myös testaamalla 71 näytettä sisältävä paneeli, joka koostui seuraavista: 11 *bla*_{KPC} (KPC), 13 *bla*_{NDM} (NDM), 11 *bla*_{VIM} (VIM), 8 *bla*_{OXA-48} (OXA-48), 5 *bla*_{NDM/bla}_{OXA-181} (NDM/OXA-181), 5 *bla*_{OXA-181} (OXA-181), 17 *bla*_{IMP} (IMP) ja yksi *bla*_{KPC/bla}_{VIM} (KPC/VIM). Kaikki olivat hyvin luonnehdittuja bakteerikantoja. Taulukko 18 esittää bakteeri-isolaatteina testatut kannat.

Bakteeri-isolaattitestausta varten organismit testattiin neljänä rinnakkaisnäytteenä, jotka valmisteltiin laimentamalla 10 µl 0,5 McFarlandin vahvuista solususpensiota kunkin bakteerikannan osalta 5 ml:aan näyttereagenssia. Testaus tehtiin käyttämällä sekä veriagar- että MacConkey-maljoja. Xpert Carba-R -määrityksen kohdegeenit havaittiin 68 kannassa 71 bakteerikannasta molemmista maljoista. Taulukko 18:n alaviite esittää Xpert Carba-R -määrityksen kohde-DNA-sekvenssit, joita ei havaittu kolmessa bakteerikannassa. Yhdessä kolmesta bakteerikannasta ei määrityksessä havaittu IMP-13-geeniä, vaikka sen ennustettiin tulevan havaituksi *in silico* -analyysillä. Kahdessa kolmesta bakteerikannasta ei määrityksessä havaittu IMP-7- ja IMP-14-geenejä, eikä niitä myöskään ennustettu tulevan havaituksi *in silico* -analyysillä. Lisätietoa on tuoteselosteen osassa Rajoitukset.

Taulukko 18. Xpert Carba-R -määrityksen analyttinen reaktiivisuus – bakteeri-isolaatit

Kannan tunniste	Organismi	Resistenssimarkkeri ja varianttiedot
NCTC 13438	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3
31551	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-4
ATCC BAA-1705	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2
PA-Col	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	KPC-2
KBM18	<i>Enterobacter aerogenes</i>	KPC-2
BM9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3
PA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2
CGNC	<i>Serratia marcescens</i>	KPC-2
CFVL	<i>Enterobacter cloacae</i>	KPC-2
COL	<i>Escherichia coli</i>	KPC-2
GR-04/KP-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2, VIM
164-3	<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC
NCTC 13437	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-10
NCTC 13439	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1
NCTC 13440	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-1
758	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM
PA-87	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM
B92A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM
Col1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-2
BM19	<i>Serratia marcescens</i>	VIM-2
KOW7	<i>Escherichia coli</i>	VIM-4
DIH	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-19
MSH2014-3	<i>Enterobacter cloacae</i>	VIM
NCTC 13443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1
ATCC BAA-2146	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1
34262	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM
GEN	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-1
3047	<i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1
7892	<i>Proteus mirabilis</i>	NDM-1
CAN	<i>Salmonella spp.</i>	NDM-1
EGY	<i>Acinetobacter baumannii</i>	NDM-2

Taulukko 18. Xpert Carba-R -määrityksen analyttinen reaktiivisuus – bakteeri-isolaatit (jatkuu)

Kannan tunniste	Organismi	Resistenssimarkkeri ja varianttitiedot
I5	<i>Escherichia coli</i>	NDM-4
405	<i>Escherichia coli</i>	NDM-5
CF-ABE	<i>Citrobacter freundii</i>	NDM
73999	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NDM
39365	<i>Providencia rettgeri</i>	NDM-1
NCTC 13442	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48
OM11	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48
501	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48
DUW	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48
OM22	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48
BOU	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48
TUR	<i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48
11670	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48
MSH2014-64	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181
MSH2014-72	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181
B108A	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181
C10192-DISCS	<i>Enterobacter aerogenes</i>	NDM, OXA-181
KP-OMA3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM-1, OXA-181
166643	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181
42194	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-181
1300920	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181
MSH2014-69	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM, OXA-181
74	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181
NCTC 13476	<i>Escherichia coli</i>	IMP-1
695	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1
2340	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP-1
IMPBMI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1
6852	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1
Yonsei_1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1
Yonsei_2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1
70450-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1
3994	<i>Pseudomonas spp.</i>	IMP-10
MKAM	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1
5344	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-2
G029	<i>Salmonella spp</i>	IMP-4
3985	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-11
4032	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-6

Taulukko 18. Xpert Carba-R -määrityksen analyttinen reaktiivisuus – bakteeri-isolaatit (jatkuu)

Kannan tunniste	Organismi	Resistenssimarkkeri ja varianttiedot
3424	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-7 ^{a,b}
32443	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-13 ^a
92	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-14 ^{a,b}

- a. Ei havaittu Xpert Carba-R -määrityksellä (ks. Osa 15, Rajoitukset).
b. IMP-7- ja IMP-14-geenejä ei havaittu määrityksellä eikä niitä ennustettu tulevan havaituksi *in silico* -analyysillä (ks. Osa 15, Rajoitukset).

Variantit havaittiin, ja ennusteet muiden, kunkin resistenssigeenin alatyypin havaitsemiseen *in silico* -analyysin perusteella, ks. Taulukko 19 (edustaa tuloksia sekä rektaal- että perirektaalitikkunäytematriisien bakteeri-isolaattitutkimuksesta).

Taulukko 19. Yhteenvedo märkätestillä havaituista tai ennustetusti havaituksi tulevista varianteista *in silico* -analyysin perusteella

Markkeri (tai perinteinen alaryhmä)	Märkätestaus			Ei testattu, mutta ennustettiin tulevan havaituksi <i>in silico</i> -analyysin perusteella
	Näytteiden lukumäärä	Havaitut tyypit	Ei-havaitut tyypit	
KPC	12	KPC-2,3,4	--	KPC-5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
NDM	18	NDM-1,2,4,5	--	NDM-3, 6, 7, 8, 9
VIM	12	VIM-1,2,4,10,19	--	VIM-5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38
OXA-48	18	OXA-48, 181 (OXA-48-variantti)	--	OXA-162, 163, 204, 232, 244, 245, 247
IMP	17	IMP-1 (9 kantaa), IMP-2, 4, 6, 10, 11	IMP-7 ^a , 13 ^b , 14 ^a	IMP-3, 8, 9, 13 ^b , 19, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 37, 40, 42

- a. IMP-7- ja IMP-14-geenejä (*Pseudomonas aeruginosa*) ei havaittu määrityksellä eikä niitä ennustettu tulevan havaituksi *in silico* -analyysillä (ks. Osa 15, Rajoitukset).
b. IMP-13-geeni (*Klebsiella pneumoniae*) testattiin: vaikka tämän ennustettiin tulevan havaituksi *in silico* -analyysillä, IMP-13-geeniä ei havaittu määrityksellä (ks. Osa 15, Rajoitukset).

18.3 Analyttinen spesifisyys (ristireagoivuus)

Xpert Carba-R -määrityksen analyttinen spesifisyys arvioitiin seuraavien osalta: bakteeri-isolaatit, rektaalitikkunäytematriisiin kylvetyt organismit ja perirektaalitikkunäytematriisiin kylvetyt organismit. Kaikkien kolmen näytetyypin osalta tutkimuksessa arvioitiin 62 bakteerikannan paneeli, jossa oli hyvin luonnehdittuja karbapeneemille herkkiä bakteereita tai karbapeneemille epäherkkiä bakteereita johtuen muista geeneistä tai mekanismeista kuin Xpert Carba-R -kohdegeenit (Taulukko 20 ja Taulukko 21), ja 24 samankaltaista bakteerikantaa ja muita enterisiä mikro-organismeja (Taulukko 22). Ihmissoluja testattiin myös rektaal- ja perirektaalitikkunäytematriiseissa (Taulukko 23). Resistenssimekanismit määritettiin erillisten PCR-määritysten, DNA-sekvenssianalyysin tai Check-Points-microarray-analyysiversion CT102 mukaan.

Rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriisien osalta testattiin 62 kantaa pitoisuuksilla $> 1 \times 10^6$ PMY/ml lukuun ottamatta *Peptostreptococcus anaerobiusta*, joka testattiin pitoisuudella 5×10^5 PMY/ml. Virukset testattiin pitoisuudella $> 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml tai yli $2,5 \times 10^7$ RNA-kopiota/ml. Rakkosolulinja (ihmisen genominen DNA) testattiin pitoisuudella 1×10^5 solua/ml. Organismit laimennettiin poolattuun negatiiviseen rektaalitikkunäytematriisiin tai poolattuun negatiiviseen perirektaalitikkunäytematriisiin ja testattiin kolmena kappaleena. Yhtäkään testatusta mahdollisesti ristireagoivasta 94 organismista ja nukleinihaposta ei havaittu Xpert Carba-R -määrityksellä.

Bakteeri-isolaattien osalta organismit kasvatettiin aerobisesti veriagar- ja MacConkey-agarmaljoilla. Kaksi solususpensiota, jotka vastasivat 0,5 McFarlandin vahvuista solususpensiota, valmistettiin eristetyistä pesäkkeistä kunkin agarmaljatyyppin osalta. Kukin organismi testattiin yhteensä neljä kertaa (kaksi rinnakkaisnäytettä kustakin kahdesta 0,5 McFarlandin vahvuudesta solususpensiosta organismia kohti) kummastakin maljasta.

Xpert Carba-R -määritys ei ristireagoinut yhdenkään testatun organismin kanssa (Taulukko 20, Taulukko 21, Taulukko 22 ja Taulukko 23). Määrityksen analyttinen spesifisyys oli 100 %.

Taulukko 20. Karbapeneemille herkkien ja epäherkkien organismien lukumäärä kunkin antibiootin osalta

	Ertapeneemi	Imipeneemi	Meropeneemi
Herkkä	19	30	24
Kohtalainen	0	8	4
Resistentti	43	24	34

Taulukko 21. Ristireagoivuuspaneeli

Organismi	Kannan tunniste	Vahvistetut resistenssimekanismit	Karbapeneemiherkkyys (S/I/R) ^a		
			ETP ^a	IMP ^a	MEM ^a
<i>Escherichia coli</i>	NCTC 13441	CTX-M (-1, -tyypin 15 kaltainen); TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13465	CTX-M (25)	S	S	S
<i>Enterobacter aerogenes</i>	810	OmpC/OmpF puutteellinen; TEM	R	R	R
<i>Citrobacter freundii</i>	1698	TEM (WT+164S)	S	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	5557	AmpC (ACT/MIR)	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	kpn5	CTX-M-2	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	kpn12	TEM; SHV; CTX-M	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	eco1	TEM; CTX-M-2	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	eco2	CTX-M (2); TEM; OXA-2	R	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	cor1	CTX-M (2); TEM	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	hpp21	CTX-M (2); TEM	S	S	S
<i>Morganella morganii</i>	fer29	CTX-M (2); TEM	S	R	S
<i>Proteus mirabilis</i>	gut25	CTX-M (2); TEM	S	R	S
<i>Salmonella spp.</i>	3209	CTX-M (2); TEM	S	S	S
<i>Shigella flexnerii</i>	3331	CTX-M (2); TEM	S	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	PA_3	AmpC; CTX-M-15; TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32189	SHV	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32443	CTX-M (1, -tyypin 15 kaltainen); SHV	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32598	CTX-M (-1, -tyypin 15 kaltainen); SHV; TEM	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33560	CTX-M (15); SHV-11; TEM-1	S	S	S

Taulukko 21. Ristireagoivuspaneeli (jatkuu)

Organismi	Kannan tunniste	Vahvistetut resistenssimekanismit	Karbapeneemiherkkyys (S/I/R) ^a		
			ETP ^a	IMP ^a	MEM ^a
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33603	SHV-2	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33617	SHV-27	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33643	SHV (-5, -55); TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34430	SHV; TEM; CTX-M-15	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34680	TEM; CTX-M-2	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34732	CTX-M (15); SHV; TEM	R	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	PA_174	GX-/viljely+; SHV; TEM	S	S	S
<i>Enterobacter aerogenes</i>	STU 645	SHV (WT+238S+240K)	R	S	R
<i>Enterobacter aerogenes</i>	STU 669	SHV (WT+238S+240K)	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	C3015	AmpC (CMY II); TEM	R	R	R
<i>Enterobacter aerogenes</i>	RI_100	AmpC (DHA); SHV	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B4A	SHV (WT + 238S + 240K)	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B13A	SHV (WT + 238S + 240K)	R	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	RI_474	AmpC (ACT/MIR)	R	I	I
<i>Enterobacter amnigenus</i>	B71	AmpC (ACT/MIR)	R	R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DD82A	SHV (WT + 238S + 240K)	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B100	CTX-M (-1, tyypin-15 kaltainen); SHV (WT+238S); TEM	R	S	R
<i>Enterobacter cloacae</i>	135B	TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B157	SHV; TEM	R	R	R
<i>Escherichia coli</i>	T2914280	CTX-M (-1, -15); TEM	R	S	R
<i>Providencia stuartii</i>	DD188	TEM (104K + 164S)	R	I	I
<i>Enterobacter cloacae</i>	DD189	AmpC (ACT/MIR)	R	S	S
<i>Escherichia coli</i>	B198B	CTX-M (-1, tyypin -15 kaltainen); TEM	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	T3019989-1	CTX-M (-1, tyypin-15 kaltainen); SHV	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	T3019989-2	CTX-M (-1, tyypin-15 kaltainen); SHV	R	S	R
<i>Enterobacter cloacae</i>	ENC-THAI14	VEB-1, TEM	S	S	S
<i>Escherichia coli</i>	CB154006	CTX-M (9); TEM	R	I	I
<i>Enterobacter cloacae</i>	S35766	AmpC (ACT/MIR)	S	S	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	X1856910	AmpC (ACT/MIR); TEM	R	I	I
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	W3758164	CTX-M (-1, -15 kaltainen); SHV; TEM	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	X2135758	CTX-M (-1, -15 kaltainen); SHV	R	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	W3809535	CTX-M (-1, -15 kaltainen); SHV	R	R	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CDC0064	SPM	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0099	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0121	SME	R	R	R

Taulukko 21. Ristireagoivuuspaneeli (jatkuu)

Organismi	Kannan tunniste	Vahvistetut resistenssimekanismit	Karbapeneemiherkkyys (S/I/R) ^a		
			ETP ^a	IMP ^a	MEM ^a
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0122	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0123	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0124	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0130	SME	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	CDC0131	SME	R	R	R
<i>Enterobacter cloacae</i> ryhmä	CDC0132	IMI	R	R	R
<i>Enterobacter cloacae</i> kompleksi	CDC0164	IMI	R	R	R

a. S/I/R = herkkä/kohtalainen/resistentti, ETP = ertapeneemi, IMP = imipeneemi, MEM = meropeneemi

Taulukko 22. Ristireagoivuuspaneeli (samankaltaiset ja muut enteeriset mikro-organismit)

Kannan tunniste	Organismi	Testattu pitoisuus (PMY/ml ellei muuta mainita)
ATCC 25922	<i>Escherichia coli</i>	2,67E+06
ATCC 29212	<i>Enterococcus faecalis</i>	3,15E+06
ATCC 700603	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,20E+06
ATCC 35218	<i>Escherichia coli</i>	2,47E+06
ATCC 25923	<i>Staphylococcus aureus</i>	4,53E+06
ATCC 27853	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,17E+06
ATCC 9689	<i>Clostridium difficile</i> ^a	1,80E+07
ATCC 700621	<i>Enterobacter cloacae</i>	8,95E+06
ATCC 9756	<i>Enterococcus faecium</i>	6,54E+06
ATCC 13182	<i>Klebsiella oxytoca</i>	4,76E+06
ATCC BAA-747	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2,27E+06
ATCC 33128	<i>Citrobacter freundii</i>	2,01E+06
ATCC 49948	<i>Morganella morganii</i>	8,19E+06
ATCC 51331	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3,15E+06
ATCC 27028	<i>Citrobacter koseri</i>	5,05E+06
ATCC 49809	<i>Providencia stuartii</i>	3,01E+06
ATCC 49037	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ^a	5,00E+05
CCUG 29780 / ATCC 12401	<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,21E+06
ATCC 15703	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ^a	1,10E+08
ATCC 51697	<i>Enterobacter aerogenes</i>	3,19E+06
ATCC 43071	<i>Proteus mirabilis</i>	1,78E+06
CCUG 34787	<i>Acinetobacter spp.</i>	2,40E+06
CCUG 418	<i>Citrobacter freundii</i>	2,95E+06

Taulukko 22. Ristireagoivuuspaneeeli (samankaltaiset ja muut enteriset mikro-organismit) (jatkuu)

Kannan tunniste	Organismi	Testattu pitoisuus (PMY/ml ellei muuta mainita)
CCUG 33629	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	4,48E+06
CCUG 17874	<i>Helicobacter pylori</i>	1,61E+06
CCUG 33548	<i>Listeria monocytogenes</i>	4,77E+06
CCUG 6325	<i>Providencia alcalifaciens</i>	4,91E+06
CCUG 43594 / ATCC 33560	<i>Campylobacter jejuni</i> ^a	3,27E+06
MRVP/ZeptoMetrix	Adenovirus B tyyppi 7A/NY ^a	1,40E+05 TCID ₅₀ /ml
MRVP/ZeptoMetrix	Enterovirus tyyppi 71/NY ^a	4,40E+05 TCID ₅₀ /ml
Kliininen näyte – Cepheid	Norovirus GII ^a	2,5 x 10 ⁷ RNA-kopiota/ml

a. Nämä organismit testattiin rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriisissa.

Taulukko 23. Ihmisen genomista DNA:ta edustava solulinja

Organismin nimi	Lähde
Rakkosolukarsinooma (hgDNA)	ATCC HTB-4

18.4 Kilpaileva haittaava vaikutus

Kilpailevan haittaavan vaikutuksen tutkimus tehtiin sen testaamiseksi haittaako yhden tai useamman karbapenemaasia tuottavan organismin korkea titteri toisen, alhaisella titterillä esiintyvän karbapenemaasia tuottavan kohdeorganismin havaitsemista. Korkean titterin näytteet valmisteltiin pitoisuuksilla 5×10^6 PMY-yksikköä/näytteenottotikku ja alhaisen titterin kohteet valmisteltiin noin 2-kertaisella havaitsemisrajan pitoisuudella vastaavan kannan osalta joko rektaali- tai perirektaalitikkunäytematriisissa. Tässä tutkimuksessa käytettiin yhtä karbapenemaasia tuottavaa bakteerikantaa kunkin geenianalyysin osalta, ts. KPC-, NDM-, VIM-, OXA-48- ja IMP-koodaavia geenejä. Kunkin karbapenemaasia tuottava bakteerikantatyyppi testattiin alhaisella titterillä yhdessä kummankin toisen yhden tai kahden karbapenemaasia tuottavan korkean titterin bakteerikantatyyppin kanssa (Taulukko 24). Näytteet testattiin kahdeksana rinnakkaisnäytteenä.

Kolmella viidestä kohteesta havaittiin inhiboivaa vaikutusta (IMP, VIM ja OXA-48), kun kunkin kohteen alhainen pitoisuus esiintyi yhdessä yhden tai kahden muun korkean pitoisuuden kohteen kanssa rektaalitikkunäytematriisin näytteiden testauksessa. Kolme kohdetta (IMP, VIM ja OXA-48) testattiin korkeammalla pitoisuudella (4-kertainen havaitsemisraja) yhdessä yhden tai kahden muun korkean pitoisuuden kohteen kanssa rektaalitikkunäytematriisin näytteiden testauksessa. Mitään inhiboivaa vaikutusta ei havaittu kolmen kohteen (IMP, VIM ja OXA-48) 4-kertaisella havaitsemisrajapitoisuudella kliinisesti merkityksellisten samanaikaisten infektioiden esiintyessä Xpert Carba-R -määrittelyllä.

Kahdella viidestä kohteesta (NDM ja IMP) havaittiin inhiboivaa vaikutusta, kun kummankin kohteen alhainen pitoisuus esiintyi yhdessä yhden tai kahden muun korkean pitoisuuden kohteen kanssa perirektaalitikkunäytematriisin näytteiden testauksessa. Kaksi kohdetta (NDM ja IMP) testattiin korkeammalla pitoisuudella (4-kertainen havaitsemisraja) yhdessä yhden tai kahden muun korkean pitoisuuden kohteen kanssa perirektaalitikkunäytematriisin näytteiden testauksessa. Mitään inhiboivaa vaikutusta ei havaittu kahden kohteen (NDM ja IMP) 4-kertaisella havaitsemisrajapitoisuudella kliinisesti merkityksellisten samanaikaisten infektioiden esiintyessä Xpert Carba-R -määrittelyllä.

Carba-R-kohteiden (NDM, IMP, VIM ja OXA-48) kilpaileva haittaava vaikutus käsitellään tuoteselosteen kohdassa Osa 15, Rajoitukset.

Taulukko 24. Xpert Carba-R -määrityksellä testatut karbapenemaasia tuottavien bakteerien yhdistelmät

Yhdistelmä
Korkea KPC/korkea NDM/alhainen VIM
Korkea KPC/korkea NDM/alhainen OXA
Korkea KPC/korkea NDM/alhainen IMP
Korkea VIM/korkea OXA/alhainen KPC
Korkea VIM/korkea OXA/alhainen NDM
Korkea VIM/korkea OXA/alhainen IMP
Korkea IMP/alhainen KPC
Korkea IMP/alhainen NDM
Korkea IMP/alhainen VIM
Korkea IMP/alhainen OXA
Korkea OXA/alhainen VIM
Korkea VIM/alhainen OXA
Korkea KPC/alhainen NDM
Negatiivinen

18.5 Mahdollisesti haittaavat aineet

Xpert Carba-R -määrityksen suorituskyky arvioitiin 24 mahdollisesti haittaavalla aineella, joita voi esiintyä rektaali- ja perirektaalitikkunäytteissä. Mahdollisesti haittaavien aineiden liuokset valmisteltiin ja testattiin spesifisillä pitoisuuksilla, ks. Taulukko 25. Tähän tutkimukseen sisällytettiin positiiviset ja negatiiviset näytteet. Positiiviset näytteet koostuivat viiden karbapenemaasia tuottavan organismin yhdistelmästä, jossa esiintyi KPC-, NDM-, VIM-, IMP-1- ja OXA-48-geenisekvenssejä kylvettyinä poolattuun negatiiviseen rektaalitikkunäytematriisiin tai poolattuun negatiiviseen perirektaalitikkunäytematriisiin noin 3-kertaisella havaitsemisrajapitoisuudella. Kutakin ainetta kohti testattiin kahdeksan positiivista rinnakkaisnäytettä. Negatiiviset näytteet koostuivat poolatusta negatiivisesta rektaalitikkunäytematriisista tai poolatusta negatiivisesta perirektaalitikkunäytematriisista, jota ei kylvetty karbapenemaasia tuottavien organismien kanssa. Kahdeksan negatiivista rinnakkaisnäytettä testattiin kutakin ainetta kohti, ja niiden vaikutus näytteen prosessointikontrollin (SPC) suorituskykyyn arvioitiin. Kontrollit koostuivat positiivisista ja negatiivisista näytteistä, joihin ei ollut lisätty mitään haittaavia aineita. Kunkin mahdollisesti haittaavan aineen vaikutus positiivisiin ja negatiivisiin rinnakkaisnäytteisiin arvioitiin vertaamalla aineen esiintyessä aikaansaatuja kohdekyynnysarvoja (Ct) kontrollien Ct-arvoihin, joissa ainetta ei esiintynyt.

Xpert Carba-R -määritys tunnisti oikein 22 mahdollisesti haittaavaa ainetta sisältävää positiivista ja negatiivista rinnakkaisnäytettä. Bariumsulfaatin haittaavaa vaikutusta Xpert Carba-R -määritykselle voidaan havaita pitoisuudella > 0,1 % w/v ja Pepto-Bismolin pitoisuudella > 0,01 % w/v testeissä rektaalitikkunäytematriiseilla. Lisätietoa, ks. Osa 15, Rajoitukset tuoteselosteessa. Rektaalitikkunäytematriisiin näytteet, jotka olivat positiivisia viittä KPC-, NDM-, VIM-, IMP-1- ja OXA-48-geenisekvenssiä sisältävälle karbapenemaasia tuottavalle organismiseokselle ja jotka testattiin ulosterasvan pitoisuudella 0,25 % w/v, eivät tuottaneet yhtään virheellistä negatiivista tulosta, mutta VIM-kohteen osalta havaittiin viivästyneitä kynnyksarvoja. Tämä pitoisuuden 0,25 % w/v ulosterasvan esiintymisen mahdollinen haittaava vaikutus on esitetty tuoteselosteen osassa Rajoitukset. Bariumsulfaatin haittaavaa vaikutusta Xpert Carba-R -määritykselle voidaan havaita pitoisuudella > 0,1 % w/v ja Pepto-Bismolin pitoisuudella > 0,025 % w/v testeissä perirektaalitikkunäytematriiseilla. Ks. Osa 15, Rajoitukset.

Taulukko 25. Testatut mahdollisesti haittaavat aineet

Aine/luokka	Vaikuttava ainesosa	Testattu pitoisuus
Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet	Naprokseeni	0,25 % w/v
Kuvantamisyhdiste	Bariumsulfaatti	0,25 % ja 0,1 % w/v
Antibiootti (suun kautta otettava)	Kefaleksiini	0,25 % w/v
Antibiootti (suun kautta otettava)	Siprofloksasiini	0,25 % w/v
Siittiöitä tappavaa voiteluainetta sisältävä kondomi	Noronoksynoli-9	1 kondomi ^a
Voiteet/rasvat/peräpuikot	Hydrokortisoni	0,25 % w/v
Laksatiivi	Sennosidit	0,25 % w/v
Lipidit	Steariinihappo/palmitiinihappo/kolesteroli (ulosterasva)	0,25 % w/v
Ripulilääke	Loperamidihydrokloridi/ vismuttisubsalisylaatti (Imodium)	0,25 % w/v
Ripulilääke	Loperamidihydrokloridi/ vismuttisubsalisylaatti (Kaopectate)	0,25 % w/v
Topikaalinen voide	K-Y Jelly	0,25 % w/v
Antasidit	Kalsiumkarbonaatti/alumiinihydroksidi/ magnesiumhydroksidi/simetikoni (magnesiamaivo)	0,25 % w/v
Peräruiskeet	Mineraaliöljy	0,25 % w/v
Antibiootti (topikaalinen)	Polymiksiini B/neomysiini/ basitراسيini (Neosporin)	0,25 % w/v
Sieni-/kutinalääke Vaginaalinen	Nystatiini	0,25 % w/v
Antasidi	Famotidiini (Pepcid)	0,25 % w/v
Ripulilääke	Loperamidihydrokloridi/ vismuttisubsalisylaatti (Pepto-Bismol)	0,25 %, 0,1 %, 0,05 %, 0,025 %, 0,01 % w/v
Topikaalinen voide	Vaseliini	0,25 % w/v

Taulukko 25. Testatut mahdollisesti haittaavat aineet (jatkuu)

Aine/luokka	Vaikuttava ainesosa	Testattu pitoisuus
Peräpukamavoiteet	Fenylefriini (Preparation H)	0,25 % w/v
Happolääke; antasidi	Omepratsoli (Prilosec)	0,25 % w/v
Peräruiskeet	Suolaliuosperäruiske	0,25 % w/v
Antasidi	Simetidiini (Tagamet)	0,25 % w/v
Sieni-/kutinalääke vaginaalinen	Bentsokaiini, resorsinoli (Vagisil)	0,25 % w/v
Kosteuspyyhkeet	Bentsalkoniumkloridi, etanoli (Wet Ones)	1 pyyhe ^b

a. Yksi kondomi lisättiin 40 ml:n tikkunäytematriisiin.

b. Yksi pyyhe (13 cm x 19 cm (5 tuumaa x 7 1/2 tuumaa)) lisätty 40 ml:n tikkunäytematriisiin.

18.6 Näytteiden välinen kontaminaatiotutkimus

Tutkimus tehtiin sen osoittamiseksi, että näytekohitteet, itsessään kaiken tarvittavan sisältävät GeneXpert-kasetit estävät näytteiden välistä kontaminaatiota negatiivissa näytteissä, jotka ajetaan erittäin positiivisten näytteiden jälkeen. Tutkimus koostui negatiivisesta näytteestä, joka prosessoitiin samassa GeneXpert-moduulissa välittömästi erittäin positiivisen näytteen jälkeen. Erittäin positiivinen näyte koostui inaktivoituista *E. colin* soluista, jotka sisälsivät plasmidia ja sisäkkeen, jossa oli amplikonisekvenssin synteettistä oligonukleotidia viidestä Xpert Carba-R -kohdeanalyyttigeenistä (kohteet KPC, NDM, VIM, IMP ja OXA-48). Positiiviset solut laimennettiin poolattuun negatiiviseen rektaalitikkunäytematriisiin ja perirektaalitikkunäytematriisiin pitoisuuteen 1×10^6 PMY-yksikköä/ml. Tämä testausjärjestely toistettiin 25 kertaa kahdella GeneXpert-moduulilla yhteensä 102 testillä (25 erittäin positiivista näytettä moduulia kohti ja 26 negatiivista näytettä moduulia kohti) rektaalitikkunäytematriisiin ja perirektaalitikkunäytematriisiin osalta. Kaikki 50 positiivista näytettä raportoivat kaikki Xpert Carba-R -kohteet tuloksella **HAVAITU (DETECTED)** ja kaikki 52 negatiivista näytettä raportoivat kaikki Xpert Carba-R -kohteet oikein tuloksella **EI HAVAITU (NOT DETECTED)** kunkin testatun matriisityypin osalta.

19 Toistettavuus

19.1 Rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriisin tutkimus

Xpert Carba-R -määrityksen toistettavuus arvioitiin käyttämällä kahta 11 näytettä sisältävää paneelia, yksi valmisteltiin poolatussa negatiivisessa rektaalitikkunäytematriisissa ja yksi valmisteltiin poolatussa negatiivisessa perirektaalitikkunäytematriisissa. Kaksi käyttäjää kussakin kolmessa tutkimuskeskuksessa testasivat yhden 11 näytettä sisältävän paneelin neljänä rinnakkaisnäytteenä päivää kohti kuutena testauspäivänä (11 näytettä x 2 rinnakkaisnäytettä x 2 kertaa/päivä x 6 päivää x 2 käyttäjää x 3 tutkimuskeskusta). Kolmea Xpert Carba-R -kasettierää käytettiin kussakin 3 tutkimuskeskuksessa. Xpert Carba-R -määritys tehtiin Xpert Carba-R -määrityksen menetelmän mukaan. Taulukko 26 esittää tulosten yhteenvetön.

Taulukko 26. Toistettavuustulosten yhteenveto - yhtäpitävyys-%, rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriisit

Näyte	Matriisi ^a	Tutkimuskeskus 1			Tutkimuskeskus 2			Tutkimuskeskus 3			Kokonaisyhtäpitävyys-% näytettä kohti
		Käyt 1	Käyt 2	Keskus	Käyt 1	Käyt 2	Keskus	Käyt 1	Käyt 2	Keskus	
Neg	R	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)
IMP koht pos	R	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)
IMP alh pos	R	91,7 % (22/24)	87,5 % (21/24)	89,5 % (43/48)	83,3 % (20/24)	87,5 % (21/24)	85,4 % (41/48)	87,5 % (21/24)	79,2 % (19/24)	83,3 % (40/48)	86,1 % (124/144)
VIM koht pos	R	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)
VIM alh pos	R	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)
NDM koht pos	R	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)
NDM alh pos	R	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	93,8 % (45/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	95,1 % (137/144)

Taulukko 26. Toistettavuustulosten yhteenveto - yhtäpitävyys-%, rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriisit (jatkuu)

Näyte	Matriisi ^a	Tutkimuskeskus 1			Tutkimuskeskus 2			Tutkimuskeskus 3			Kokonaisyh- täpitävyys- % näytettä kohti
		Käyt 1	Käyt 2	Keskus	Käyt 1	Käyt 2	Keskus	Käyt 1	Käyt 2	Keskus	
KPC koht pos	R	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)
KPC alh pos	R	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	96,5 % (139/144)
OXA-48 koht pos	R	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)
OXA-48 alh pos	R	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	97,2 % (140/144)
Neg	PR	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)
IMP koht pos	PR	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)
IMP alh pos	PR	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	93,8 % (45/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	96,5 % (139/144)
VIM koht pos	PR	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)
VIM alh pos	PR	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	95,8 % (23/24)	83,3 % (20/24)	89,6 % (43/48)	92,4 % (133/144)
NDM koht pos	PR	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)
NDM alh pos	PR	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	87,5 % (21/24)	100 % (24/24)	93,8 % (45/48)	97,9 % (141/144)
KPC koht pos	PR	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)
KPC alh pos	PR	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	93,8 % (45/48)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	93,8 % (135/144)
OXA-48 koht pos	PR	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)
OXA-48 alh pos	PR	87,5 % (21/24)	87,5 % (21/24)	87,5 % (42/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	93,8 % (135/144)

a. R=rektaali, PR=perirektaali

Xpert Carba-R -määrityksen toistettavuus arvioitiin myös Ct-arvojen osoittamien fluoresenssisignaalien suhteen kunkin havaitun kohteen osalta. Taulukko 27 esittää tutkimuskeskusten välisen, erien välisen, päivien välisen, käyttäjien välisen ja määritysten sisäisen keskiarvon, keskihajonnan (KH) ja variaatiokerroimen (VK) kunkin paneelin jäsenen osalta.

Taulukko 27. Toistettavuustulosten yhteenveto, rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriisit

Näyte	Matriisi ^a	Määrittyskanava (analyytti)	N ^b	Ct-keskiarvo	Tutkimuskeskusten välinen		Erien välinen		Päivien välinen		Käyttäjien välinen		Määrittymisen sisäinen		Yhteensä	
					KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)
Neg	R	Näytteen prosessointikontrolli (SPC)	144	32,9	0,2	0,5	0,2	0,7	0,0	0,1	0,0	0	0,6	1,8	0,7	2,0
IMP koht pos	R	IMP	144	34,5	0,0	0,0	0,2	0,5	0	0,0	0,1	0,2	0,7	2,0	0,7	2,1
IMP alh pos	R	IMP	140	36,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,0	0	1,2	3,3	1,2	3,4
VIM koht pos	R	VIM	144	31,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,6	0,6	1,9
VIM alh pos	R	VIM	144	33,8	0,0	0,0	0,6	1,8	0,3	0,9	0,3	1,0	1,4	4,0	1,6	4,6
NDM koht pos	R	NDM	144	33,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,6	1,7	0,6	1,7
NDM alh pos	R	NDM	143	36,2	0,2	0,7	0,0	0,0	0,3	0,7	0,0	0,0	0,8	2,3	0,9	2,5
KPC koht pos	R	KPC	144	34,2	0,0	0,0	0,3	0,8	0,2	0,6	0,0	0,0	0,4	1,2	0,6	1,6
KPC alh pos	R	KPC	141	35,8	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	0,3	0,9	0,7	1,9	0,9	2,6
OXA-48 koht pos	R	OXA-48	144	34,3	0,0	0,0	0,2	0,5	0,2	0,5	0,1	0,3	0,5	1,6	0,6	1,7
OXA-48 alh pos	R	OXA-48	143	36,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,8	2,3	0,9	2,4
Neg	PR	Näytteen prosessointikontrolli (SPC)	144	32,7	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,2	0,5	0,4	1,2	0,5	1,4
IMP koht pos	PR	IMP	144	33,7	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,5	0,5	1,6
IMP alh pos	PR	IMP	142	36,0	0,2	0,5	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,5	0,8	2,1	0,8	2,3
VIM koht pos	PR	VIM	144	31,2	0,1	0,2	0,1	0,3	0,0	0,1	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,5
VIM alh pos	PR	VIM	142	35,0	0,0	0,0	0,6	1,6	0,0	0,0	0,6	1,7	1,4	4,1	1,6	4,7
NDM koht pos	PR	NDM	144	33,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,2	0,5	0,4	1,2	0,5	1,4
NDM alh pos	PR	NDM	143	35,7	0,2	0,5	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,9	2,4	0,9	2,5
KPC koht pos	PR	KPC	144	34,6	0,0	0,0	0,3	1,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,6	1,7
KPC alh pos	PR	KPC	143	36,4	0,0	0,0	0,5	1,3	0,1	0,4	0,0	0,0	0,7	2,0	0,9	2,4

Taulukko 27. Toistettavuustulosten yhteenveto, rektaali- ja perirektaalitikkunäytematriisit (jatkuu)

Näyte	Matriisi ^a	Määrittyskanava (analyytti)	N ^b	Ct-keskiarvo	Tutkimuskeskusten välinen		Erien välinen		Päivien välinen		Käyttäjien välinen		Määrittymisen sisäinen		Yhteensä	
					KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)
OXA-48 koht pos	PR	OXA-48	144	34,4	0,1	0,2	0,2	0,6	0,0	0,0	0,2	0,5	0,5	1,5	0,6	1,7
OXA-48 alh pos	PR	OXA-48	144	36,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,2	0,0	0,0	1,0	2,7	1,1	2,9

- a. R=rektaali, PR=perirektaali
b. Tulokset, joiden Ct-arvo ei ollut nolla yhteensä 144 näytteestä.

19.2 Bakteeri-isolaattitutkimus

Xpert Carba-R -määrittymisen toistettavuus arvioitiin käyttämällä 13 bakteerinäytteen paneelia, johon kuului: kaksi eri organismia jokaista viittä Xpert Carba-R -määrittymisen havaitsemaa resistenssigeenikohtaa kohti; kaksi varastonäytettä, jotka sisältyivät kahteen geenikohteeseen; ja yksi jokaiselle viidelle geenikohteelle negatiivinen varastonäyte. Kaksi käyttäjää kussakin kolmessa tutkimuskeskuksessa testasi yhden 13 näytettä sisältävän paneelin neljänä rinnakkaisnäytteenä päivää kohti. Kullakin näytteellä tehtiin kaksi 0,5 McFarlandin vahvuiselle suspensiolle ekvivalenttia suspensiota, joista kaksi rinnakkaisnäytettä testattiin kuutena testauspäivänä (13 näytettä x 2 rinnakkaisnäytettä x 2 kertaa/päivä x 6 päivää x 2 käyttäjää x 3 tutkimuskeskusta). Kolmea Xpert Carba-R -kasettiterästä käytettiin kussakin 3 tutkimuskeskuksessa. Xpert Carba-R -määrittymistä tehtiin Xpert Carba-R -määrittymisen menetelmän mukaan. Testauksen jälkeen yhdellä instrumenttimoduulilla ajettua 25 testiä suljettiin pois, jonka tuloksena analyysiin sisällytettiin yhteensä 1847 näytettä. Taulukko 28 esittää tulosten yhteenvedon.

Taulukko 28. Toistettavuustulosten yhteenveto - yhtäpitävyys-%, bakteeri-isolaatit

Resistenssigeeni (näytenro)	Tutkimuskeskus 1			Tutkimuskeskus 2			Tutkimuskeskus 3			Kokonaisyhtäpitävyys-% näytettä kohti
	Käyt 1	Käyt 2	Keskus	Käyt 1	Käyt 2	Keskus	Käyt 1	Käyt 2	Keskus	
KPC (1)	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)
KPC (2)	100 % (23/23)	100 % (22/22)	100 % (45/45)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	99,3 % (140/141)
VIM (1)	100 % (22/22)	100 % (23/23)	100 % (45/45)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (141/141)
VIM (2)	100 % (22/22)	100 % (24/24)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (142/142)
IMP (1)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
IMP (2)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (142/142)
OXA (1)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	91,7 % (22/24)	95,8 % (46/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	98,6 % (140/142)
OXA (2)	100 % (23/23)	100 % (22/22)	100 % (45/45)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (141/141)
NDM (1)	100 % (22/22)	100 % (21/21)	100 % (43/43)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (139/139)
NDM (2)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	98,6 % (140/142)

Taulukko 28. Toistettavuustulosten yhteenveto - yhtäpitävyys-%, bakteeri-isolaatit (jatkuu)

Resistenssi-geeni (näyttenro)	Tutkimuskeskus 1			Tutkimuskeskus 2			Tutkimuskeskus 3			Kokonaisyhtäpitävyys-% näytettä kohti
	Käyt 1	Käyt 2	Keskus	Käyt 1	Käyt 2	Keskus	Käyt 1	Käyt 2	Keskus	
OXA,NDM (1)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
OXA,NDM (2)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
NEG	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)

Xpert Carba-R -määrityksen toistettavuus arvioitiin myös Ct-arvojen osoittamien fluoresenssisignaalien suhteen kunkin havaitun kohteen osalta. Taulukko 29 esittää tutkimuskeskusten välisen, erien välisen, päivien välisen, käyttäjien välisen ja määritysten sisäisen keskiarvon, keskihajonnan (KH) ja variaatiokerroimen (VK) kunkin paneelin jäsenen osalta.

Taulukko 29. Toistettavuustietojen yhteenveto – bakteeri-isolaatit

Resistenssi-geeni (näyttenro)	Määrittyskanava (analyytti)	N ^a	Tutkimuskeskusten välinen		Erien välinen		Päivien välinen		Käyttäjien välinen		Määrittäjänsisäinen		Yhteensä	
			KH	VK	KH	VK	KH	VK	KH	VK	KH	VK	KH	VK
KPC (1)	KPC	144	1,1	4,4	0	0	0	0	0,6	2,6	0,6	2,6	1,4	5,8
KPC (2)	KPC	143	0,8	3,1	0,1	0,2	0,2	0,9	0,5	2,0	0,8	3,1	1,2	4,9
VIM (1)	VIM	141	1,1	5,1	0	0	0	0	0,5	2,3	0,8	3,7	1,5	6,7
VIM (2)	VIM	142	0,3	1,3	0,2	0,8	0	0	0,8	3,8	0,7	3,1	1,1	5,1
IMP (1)	IMP	143	0,3	1,0	0	0	0,3	1,2	0,6	2,3	0,8	3,1	1,0	4,2
IMP (2)	IMP	142	1,4	6,3	0,1	0,5	0	0	0,6	2,8	0,7	3,2	1,7	7,6
OXA (1)	OXA48	140	0,6	2,6	0	0	0	0	0,7	2,8	0,8	3,5	1,2	5,2
OXA (2)	OXA48	141	1,1	4,9	0,3	1,5	0	0	0,5	2,0	0,7	3,3	1,5	6,4
NDM (1)	NDM	139	1,2	5,3	0	0	0	0	0,6	2,4	0,7	3,1	1,5	6,6
NDM (2)	NDM	140	0,9	4,0	0,3	1,4	0	0	0,8	3,3	0,8	3,3	1,5	6,3
NDM/OXA (1)	NDM	143	1,3	5,4	0,2	0,8	0	0	0,6	2,5	0,7	3,1	1,6	6,8
	OXA48	143	1,2	6,2	0,3	1,4	0	0	0,5	2,4	0,7	3,7	1,5	7,7
NDM/OXA (2)	NDM	143	1,2	5,3	0,2	1,1	0	0	0,5	2,4	0,8	3,5	1,6	6,9
	OXA48	143	1,2	6,0	0,2	1,2	0	0	0,5	2,5	0,7	3,8	1,5	7,6
NEG	Näytteen prosessointikontrolli (SPC)	144	0,1	0,3	0,1	0,3	0	0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,5

a. Tulokset, joiden Ct-arvo ei ollut nolla yhteensä 144 näytteestä.

20 Viitteet

1. Kallen AJ, et al. 2010. Current epidemiology of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 31 Suppl 1: S51–54.
2. Nordmann P, et al. 2012. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a call for action! *Clin Microbiol Infect.* 18: 411–412.
3. Cornaglia G, et al. 2011. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? *Lancet Infect Dis.* 11: 381–393.
4. Kitchel B, et al. 2009. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in the United States: Clonal expansion of MLST sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* 53:3365–3370.
5. Schwaber MJ, et al. 2011. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis.* 52: 848–855.
6. Kumarasamy KK, et al. 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 10: 597–602.
7. Cuzon G, et al. 2008. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 3463–3464.
8. Nordmann P, et al. 2011. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* 17: 1791–1798.
9. Grundmann H, et al. 2010. Carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill.* 15:1-13.
10. van Duin D, et al. 2016. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis.* 63(2):234-241.
11. Falcone M, Paterson D. 2016. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR gram-negative infections. *J Antimicrob.* 71(10):2713-2722.
12. Navas, M and Jacobs M. 2016. Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* - A review for laboratorians. American Association for Clinical Chemistry (AACC) Clinical Laboratory News.
13. Vasoo S, et al. 2015. In vitro activities of ceftazidime-avibactam, aztreonam-avibactam, and a panel of older and contemporary antimicrobial agents against carbapenemase-producing gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(12:7842-7846).
14. Avycaz package insert. Section 14.2 Microbiology.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
16. Centers for Disease Control and Prevention. Accessed January 20, 2016. Healthcare-associated Infections (HAIs). <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-facilities.html>
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
18. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
19. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
20. CLSI M100. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA (refer to latest edition).
21. CLSI M07-A10. 2015. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Tenth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
22. CLSI M100-S24. 2014. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
23. CLSI M07-A9. 2012. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Ninth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.

21 Cepheidin pääkonttorien sijainnit

Konsernin pääkonttori

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Yhdysvallat
Puhelin: + 1 408 541 4191
Faksi: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Euroopan pääkonttori

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Ranska
Puhelin: +33 563 825 300
Faksi: +33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

22 Tekninen tuki

Seuraavat tiedot on oltava käsillä ennen yhteydenottoa Cepheidin tekninen tuki -tukeen:

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



















Yhteystiedot

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

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

Kaikkien Cepheidin teknisen tuen toimipaikkojen yhteystiedot ovat saatavana verkkosivustollamme:
www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

23 Symbolien taulukko

Symboli	Merkitys
	Tuotenumero
	<i>In vitro</i> -diagnostinen lääkinällinen laite
	Ei saa käyttää uudelleen
	Valtuutettu edustaja Euroopan unionissa
	Valtuutettu edustaja Sveitsissä
	Maahantuoja
	Eräkoodi
	Lue käyttöohjeet
	Huomio
	Valmistaja
	Valmistusmaa
	Sisältää riittävästi <n> testiin
	Kontrolli
	Viimeinen käyttöpäivä
	Lämpötilarajoitus
	Biologiset riskit
	Varoitus
	CE-merkintä – Euroopan yhdenmukaisuus



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Yhdysvallat
Puhelin: + 1 408 541 4191
Faksi: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe S.A.S.
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Ranska
Puh: + 33 563 825 300
Faksi: + 33 563 825 301



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



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



