

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.

Varumärken, patent och copyright-uttalanden

Cepheid[®], Cepheid-logotypen, GeneXpert[®] och Xpert[®] är varumärken som tillhör Cepheid.

Remel[™] är ett varumärke som tillhör Remel.

BBL[™] och Sensi-Disc[™] är varumärken som tillhör Becton Dickinson.

Windows[®] är ett varumärke som tillhör Microsoft Corporation.

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

Copyright © Cepheid 2018-2023. Med ensamrätt.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Tel.: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France
Tel.: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301

Xpert® Carba-R

Endast för *in vitro*-diagnostisk användning

1 Egendomsskyddat namn

Xpert® Carba-R

2 Allmänt namn

Xpert Carba-R-assay

3 Enhetens avsedda användning

Xpert Carba-R-assayen, utförd på GeneXpert®-instrumentsystemen, är ett kvalitativt *in vitro*-diagnostiskt test avsett för detektionen och differentieringen av *bla*_{KPC}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{OXA-48}- och *bla*_{IMP}-gensekvenser förknippade med icke-mottaglighet för karbapenem. Testet använder automatiserad realtids-PCR (Polymerase Chain Reaction).

Xpert Carba-R-assayen är avsedd att vara ett hjälpmedel i infektionskontroll vid detektionen av bakterier icke-mottagliga för karbapenem som koloniserar patienter i vårdmiljöer. Ett negativt Xpert Carba-R-assayresultat utesluter inte förekomsten av andra resistensmekanismer.

Xpert Carba-R-assayen är för användning med följande provtyper:

Rena kolonier

Assayen utförs på rena kolonier icke-mottagliga för karbapenem från *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii*, eller *Pseudomonas aeruginosa*, när odlad på blodagar eller MacConkey-agar. För testning av rena kolonier, ska Xpert Carba-R-assayen användas tillsammans med andra laboratorietest omfattande fenotypstestning av antimikrobiell mottaglighet.

Identifieringen av en *bla*_{IMP}-, *bla*_{NDM}-, eller *bla*_{VIM}-metallo-beta-laktamasgen (dvs., gener som kodar IMP-, NDM- respektive VIM metallo-beta-laktamaser) kan användas som ett hjälpmedel för klinikerna vid fastställande av lämpliga terapeutiska strategier för patienter med kända eller misstänkta bakterieinfektioner icke-mottagliga för karbapenem.

Rektala och perirektala svabbprov

Assayen utförs på rektala och perirektala svabbprov från patienter med risk för intestinal kolonisering av bakterier icke-mottagliga för karbapenem. Samtidiga odlingar är nödvändiga för att återhämta organismer för epidemiologisk typning, antimikrobiell mottaglighetstestning och för ytterligare bekräftande identifiering av bakterier.

Xpert Carba-R-assayen, när den utförs på rektala och perirektala svabbprov, är inte avsedd att guida eller övervaka behandling av bakterieinfektioner icke-mottagliga för karbapenem eller för att fastställa infektion av bakterier icke-mottagliga för karbapenem.

4 Sammanfattning och förklaring

Den globala spridningen av karbapenemas-producerande *Enterobacteriaceae*-, *Pseudomonas aeruginosa*- och *Acinetobacter*-typer (dvs., organismer icke-mottagliga för karbapenem, CNSO) är en oerhört viktig medicinsk fråga och ett folkhälsoproblem.^{1,2} Dessa bakterier är ofta resistenta mot alla betalaktammedel och frekvent samresistenta mot flera andra grupper av antimikrobiella medel, vilket kvarlämnar mycket få behandlingsalternativ.³ Spårning av CNSO-spridningen kompliceras av mångfalden karbapenem-hydrolyserande enzymer som har dykt upp och genernas förmåga till spridning mellan flera bakteriella typer. Vissa av de resistenta generna, som t.ex. *Klebsiella pneumoniae*-karbapenemas (KPC) bestämningsfaktorer, förknippas med lyckade bakteriella kloningar (t.ex., *K. pneumoniae* ST258),⁴ vilket har en selektiv fördel i vårdmiljöer där den antimikrobiella användningen är hög. Möjligheter för överföring av organismer är ofta frekventa, med ytterligare spridning av resistenta gener via överföringsbara plasmider och integroner. *K. pneumoniae*-stammen ST258 har orsakat flera globala epidemier, speciellt i USA¹ och Israel.⁵ På samma sätt har organismer innehållande genen som kodar för New Delhi metallo-beta-laktamas (NDM) introducerats i Europa av individer som, i många fall, har besökt Indien eller Pakistan.⁶ En tredje mekanism avseende karbapenemresistens, medierad av Verona integron-medierat metallo-beta-laktamas (VIM), har varit ett bekymmer i Europa under flera år. Ytterligare metallo-beta-laktamaser, som t.ex. de i imipenemas (IMP)-klassen, har identifierats i Japan och andra asiatiska länder under många år och sprids nu globalt.³ Dessutom sprids nu oxacillin klass D, OXA-48, vilken ofta medierar karbapenemresistens av låg nivå, snabbt i Europa.^{7,8}

För nuvarande är standardmetoden för detektion av patienter som är koloniserade med organismer icke-mottagliga för karbapenem att odla rektala eller perirektala svabbprov på gramnegativa, selektiva agarplattor, som t.ex. MacConkey-agar, följt av antimikrobiell sensitivitetstestning av laktosfermenterande kolonier, eller genom användning av selektiv agarmedia för screening.⁹ Den förra är mödosam och kan kräva flera dagar att generera ett slutligt resultat, medan det senare tillvägagångssättet varierar betydligt i sensitivitet och specificitet baserat på det använda selektiva mediet.

En snabb noggrann metod för fastställande om ett rektalt eller perirektalt svabbprov eller ett bakterieisolat icke-mottagligt för karbapenem har en av dessa fem vanliga klasser av karbapenemresistenta gener skulle vara ett viktigt hjälpmedel i infektionskontrollprogram speciellt under utbrott, eftersom den har potentialen att: 1) identifiera den specifika resistensgenen som finns i organismen och 2) differentiera dessa organismer med de vanligaste överförbara karbapenemresistenta generna som kodar karbapenemzymer från organismer som är resistenta på grund av andra beta-laktamaser och/eller ändringar i organismens cellvägg, vilka kanske inte nödvändiggör placering av patienten med försiktighetsåtgärder vid besök.

Terapeutiska utmaningar förknippade med karbapenemresistenta Enterobacteriaceae har skapat en ökad medvetenhet för behovet av snabb detektion och genomförande av effektiva åtgärder avseende begränsning och förebyggande av överföring. Antimikrobiella medel, som t.ex. nya kombinationer av beta-laktam/beta-laktamas-hämmare, har varierande aktivitet mot bakterier som producerar olika typer av beta-laktamaser. Xpert Carba-R-assayens resultat visar att förekomsten av *bla*_{IMP}-, *bla*_{VIM}- och *bla*_{NDM} metallo-beta-laktamaser från rena kolonier av de angivna organismerna kan vara till hjälp vid fastställande av en terapeutisk strategi som inkluderar kombinationer av beta-laktam/beta-laktamas-hämmare.^{10,11,12,13,14}

5 Metodens princip

GeneXpert-instrumentsystemen automatiserar och integrerar provförberedelse, nukleinsyraextraktion och -amplifiering, samt detektion av målsekvensen i enkla eller komplexa prov med realtids-PCR-assayer. Systemen består av ett instrument, en dator och förladdad mjukvara för att utföra test och granska resultaten. Systemen kräver användning av kasserbara kassetter för engångsbruk som rymmer PCR-reagenser och som står för PCR-processen. På grund av att kassetterna är fristående är korskontaminering mellan proven minimerad. För en fullständig beskrivning av systemet, se *GeneXpert Dx-systemets användarmanual* eller *GeneXpert Infinity-systemets användarmanual*.

Xpert Carba-R-assayen inkluderar reagenser för detektionen av *bla*_{KPC}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{OXA-48}- och *bla*_{IMP}-gensekvenser liksom även en Sample Processing Control (SPC) för att kontrollera avseende tillfredsställande bearbetning av målbakterier och för att ange förekomsten av hämmare i PCR-reaktionen. SPC säkerställer också att PCR-reaktionens förhållanden (temperatur och tid) är lämpliga för amplifieringsreaktionen och att PCR-reagenserna fungerar. En ytterligare intern kontroll, probe check kontroll (PCC) verifierar rehydreringen av reagenser, PCR-rörets fyllning i kassetten, probens integritet och färghållbarheten.

Primrar och prober i Xpert Carba-R-assayen detekterar skyddade sekvenser för *bla*_{KPC} (KPC)-, *bla*_{NDM} (NDM)-, *bla*_{VIM} (VIM)-, *bla*_{OXA-48} (OXA-48)- och *bla*_{IMP} (IMP)-gensekvenser förknippade med icke-mottaglighet för karbapenem i gramnegativa bakterier.

6 Reagenser och instrument

6.1 Material som tillhandahålls



Xpert Carba-R-assaykitet (GXCARBARP-CE-10) innehåller tillräckligt med reagenser för att bearbeta 10 prov och Xpert Carba-R-assaykitet (GXCARBARP-CE-120) innehåller tillräckligt med reagenser för att bearbeta 120 prov. Kiten innehåller följande:

Xpert Carba-R-assaykassetter med integrerade reaktionsrör	10	120
• Kula 1, kula 2 och kula 3 (frystorkade)	1 av varje per kassett	1 av varje per kassett
• Reagens 1	3 ml per kassett	3 ml per kassett
• Reagens 2 (guanidinklorid)	2,5 ml per kassett	2,5 ml per kassett
Xpert Carba-R-assayens flaskor med provreagens	10	120
• Provreagens	5,0 ml per flaska	5,0 ml per flaska
Kasserbara (1,7 ml) transferpipetter	10	120
CD	1	1
• Assay definition files (ADF)		
• Anvisningar om hur man importerar ADF in i mjukvaran		
• Bruksanvisning (bruksanvisning)		

Obs! Säkerhetsdatablad (SDS) finns tillgängliga på www.cepheid.com eller www.cepheidinternational.com under fliken **SUPPORT**.

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

6.2 Förvaring och hantering



- Förvara Xpert Carba-R-assaykassetter vid 2–28 °C.



- Öppna inte ett kassetlock förrän du är klar att genomföra testningen.
- Använd inte reagenser eller kassetter som har passerat utgångsdatumet.
- Provreagensen är en klar, färglös vätska. Använd inte provreagensen om den blivit grumlig eller missfärgad.
- Använd kassetten inom 30 minuter efter att kassetlocket öppnats.
- Använd inte en kasset som har läckt.

6.3 Nödvändiga material som inte tillhandahålls

- GeneXpert Dx-instrument- eller GeneXpert Infinity-systemet (katalognummer varierar med konfiguration): GeneXpert-instrument, dator, streckkodsscanner, användarmanual.
 - För GeneXpert Dx-system: GeneXpert Dx mjukvaruversion 4.3 eller senare
- Provtagnings- och transportkit: Cepheid katalognummer 900-0370
- Blodagar (t.ex., Remel™ -blodagar: katalognummer R01200 eller motsvarande)
- MacConkey-agar (t.ex., Remel™ MacConkey-agar: katalognummer R01550 eller motsvarande)
- 10 µg meropenemdiskar (t.ex., BD BBL™ Sensi-Disc™ testdiskar för antimikrobiell mottaglighet, meropenem, katalognummer 231704 eller motsvarande)
- Steril pincett
- Kasserbar, sterila 10 µl inokuleringsöglor (t.ex., Copan: katalognummer COPS-10, eller Hardy Diagnostics: katalognummer L2002A eller motsvarande)
- Vortexblandare
- Skrivare: Om en skrivare behövs kan du kontakta Cepheid teknisk support för att ordna inköp av en rekommenderad skrivare.


7 Varningar och försiktighetsåtgärder



- För *in vitro*-diagnostisk användning.
- Får endast användas på läkarordination.
- Behandla alla biologiska prov, inklusive använda kassetter, som om de kan överföra smittämnen. På grund av att det ofta är omöjligt att veta vilket som kan vara smittsamt ska alla biologiska prov behandlas med sedvanliga försiktighetsåtgärder. Riktlinjer för provhantering finns tillgängliga hos U.S. Centers for Disease Control and Prevention^{15, 16} och Clinical and Laboratory Standards Institute.¹⁷
- Följ din institutions säkerhetsprocedurer vid arbete med kemikalier och hantering av biologiska prov/agaplatlor med rena kolonier.
- Biologiska prov, överföringsanordningar och använda kassetter bör anses kunna överföra smittsubstanser som kräver sedvanliga försiktighetsåtgärder. Följ din institutions rutiner för miljöavfall för korrekt bortskaffande av använda kassetter och oanvända reagenser. Dessa material kan uppvisa egenskaper som kemiskt farligt avfall som kräver specifika nationella eller regionala bortskaffningsförfaranden. Om nationella eller regionala föreskrifter inte ger tydliga riktlinjer för korrekt bortskaffande ska biologiska prov och använda kassetter kasseras enligt WHO:s (Världshälsoorganisationens) föreskrifter om hantering och bortskaffande av farligt medicinskt avfall.
- För att undvika kontaminering av prov eller reagenser rekommenderas god laboratoriesed, vilket inkluderar byte av handskar mellan hanteringar av prov.
- Ersätt inte Xpert Carba-R-assayens provreagenser med andra reagenser.
- Öppna inte Xpert Carba-R-assaykassetten lock förrän du är klar att tillsätta provet.

- Använd inte en kassett som tappats efter uttagandet ur förpackningen.
- Skaka inte kassetten. Om kassetten skakas eller tappas efter öppnandet av kassetlocket kan ogiltiga resultat erhållas.
- Placera inte provets ID-etikett på kassetlocket eller på streckkodsetiketten på kassetten.
- ② • Varje Xpert Carba-R-assaykassett för engångsbruk används för att bearbeta ett test. Återanvänd inte använda kassetter.
- Använd inte en kassett som har ett skadat reaktionsrör.
- Använd rena laboratorierockar och handskar. Byt handskar mellan varje provbearbetning.
- I händelse av kontaminering av arbetsområdet eller utrustning med prov eller kontroller ska den kontaminerade ytan rengöras noggrant med en lösning med en spädning på 1:10 av klorblekmedel för hushåll och sedan upprepa rengöringen av arbetsområdet med 70 % etanol. Torka arbetsytorna torra innan du fortsätter.

8 Kemiskt farliga ämnen^{18, 19}

- FN GHS faropiktogram: 
- Signalord: VARNING
- **FN GHS skyddsangivelser**
 - **Förebyggande**
 - Tvätta grundligt efter användning.
 - Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd.
 - **Svar**
 - VID HUDKONTAKT: Tvätta med mycket tvål och vatten.
 - Särskild behandling, se kompletterande information om första hjälpen.
 - Nedstänkta kläder tas av och tvättas innan de används igen.
 - Vid hudirritation: Sök läkarhjälp.
 - VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja.
 - Vid bestående ögonirritation: Sök läkarhjälp.
 - Vid obehag, kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRAL eller läkare.

9 Provförberedelse och -förvaring

Rektala eller perirektala svabbprov:

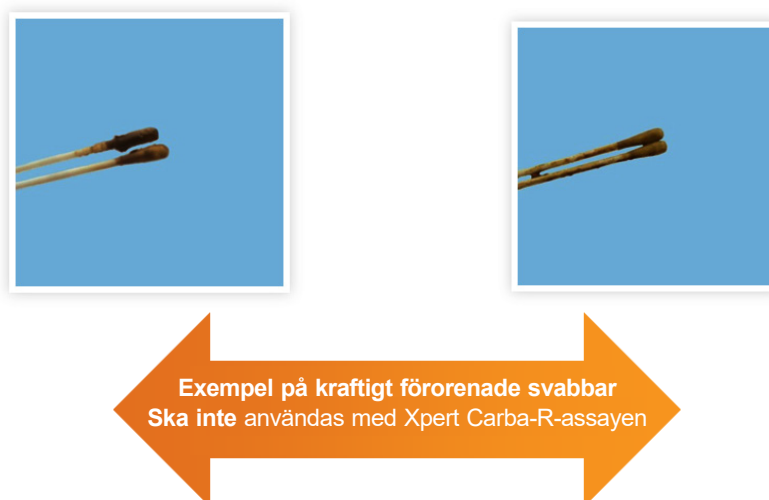
För svabbar som ska användas, se Avsnitt 6.3, Nödvändiga material som inte tillhandahålls.

- Insamling av en parad rektal svabb: För in båda pinnprovspetsarna försiktigt cirka 1 cm förbi den anala sfinktern och rotera varsamt. Se ”Nödvändigt material som inte tillhandahålls” för svabbar som ska användas och Figur 1 och Figur 2 för exempel på acceptabla och icke-acceptabla svabbar för användning med Xpert Carba-R-assayen.
- Insamling av en parad perirektal svabb: För in båda pinnprovspetsarna försiktigt inte längre än 1 cm in i den anala öppningen framför den anala sfinktern och rotera varsamt.
- Svabbar i transportröret kan förvaras vid 15–28 °C i upp till fem dagar.
- Figur 1 nedan tillhandahåller exempel på acceptabla svabbprov som ska användas med Xpert Carba-R-assayen och Figur 2 tillhandahåller exempel på kraftigt förorenade svabbprov som inte ska användas med Xpert Carba-R-assayen.





Figur 1. Exempel på acceptabla svabbprov för Xpert Carba-R-assayens testning



Figur 2. Exempel på icke-acceptabla svabbprov för Xpert Carba-R-assayens testning

Bakteriella isolat:

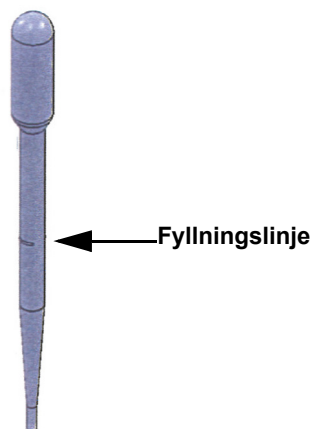
1. Organismer ska identifieras och status för icke-mottaglighet för karbapenem ska fastställas i enlighet med läkemedlets aktuella FDA-godkända bruksanvisning och den senaste versionen av CLSI-riktlinjen M100²⁰ före testning på Xpert Carba-R-assayen.
2. Inokulera organismen på antingen en blod- eller MacConkey-agarplatta, stryk för isolering och placera en 10 µg meropenemdisk i den första strykvadranten som ett sätt att säkerställa att isolatet behåller sin icke-mottaglighet för karbapenem.
3. Inkubera plattan vid 35 °C under 18–24 timmar i omgivande luft.
4. Använd den direkta kolonisuspensionsmetoden genom att röra vid isolerade kolonier med en svabb eller ögla för att förbereda en 0,5 McFarland-suspension av bakterieisolat såsom beskrivs i CLSI M07 Approved Standard (godkänd standard)²¹. Stegen beskrivs också nedan.
 - A. Förbered en suspension av isolerade kolonier valda från en agarplatta (t.ex., ett icke-selektivt medium som blodagar som har inkuberats under 18–24 timmar) direkt i buljong eller koksaltlösning.
 - B. Justera suspensionen för att uppnå en turbiditetsekvivalens till en 0,5 M McFarland-standard. Detta resulterar i en suspension som innehåller cirka 1 till 2×10^8 CFU/ml för *E. coli* ATCC (American Type Culture Collection) 25922.

- C. Använd antingen en fotometrisk enhet eller, om visuellt utförd, använd tillräckligt med ljus för att jämföra det inokulerade röret och 0,5 M McFarland-standarden mot ett kort med en vit bakgrund och kontrasterande svarta linjer.

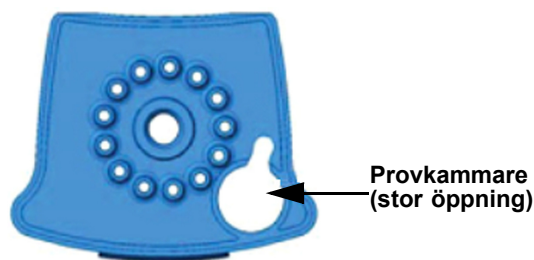
10 Metod

10.1 Förbereda kassetten

Viktigt	Sätt in kassetten i GeneXpert-instrumentet inom 30 minuter efter tillsättning av provet till kassetten.
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ta ut en Xpert Carba-R-assaykassett, en flaska med provreagens och en transferpipett från kitet. Öppna flaskan med provreagensen. 2. Hur man adderar prov till kassetten: <ul style="list-style-type: none"> • Hur man adderar svabbprov till kassetten för rektala eller perirektala svabbprov: <ul style="list-style-type: none"> • Från de parade svabbarna, placera en svabb i flaskan med provreagens. Sätt tillbaka den oanvända svabben i transportröret och förvara.
Obs!	Se Avsnitt 9 avseende förvaringsvillkor för de rektala eller perirektala svabbproven. Den kvarlämnade andra svabben kan användas för upprepad testning.
Obs!	Se Avsnitt 14, Ormtestningsmetod för att upprepa testet för rektala eller perirektala svabbprov. <ul style="list-style-type: none"> • Håll i svabbens skaft nära flaskans kant, lyft svabben några millimetrar från flaskans botten och böj skaftet över flaskans kant för att bryta av den vid brytskåran och lämna en tillräckligt kort svabb för att kunna passa in svabben i flaskan och sätta på korken ordentligt. • Hur man adderar 0,5 M McFarland-isolatsuspensionen till kassetten för bakterieisolat: <ul style="list-style-type: none"> • Vortexa 0,5 M McFarland-suspensionen. Med användning av en 10 µl ögla, överför 10 µl 0,5 M McFarland-suspensionen till en 5 ml flaska med provreagens. Virvla runt med ögla minst tre gånger i provreagensen. Efter det initiala testet kan det kvarlämnade provet i flaskan med provreagens behållas vid 2–28 °C i upp till fem dagar om ett nytt test krävs.
Obs!	Se Avsnitt 14, Ormtestningsmetod för instruktioner om hur man upprepar testet för bakteriella isolatprov.
Obs!	Säkerställ att 10 µl-öglan är fylld med prov och att provsuspensionen i ögla inte brister när 0,5 M McFarland-suspensionen överförs till provreagensen.
	<ol style="list-style-type: none"> 3. Sätt på korken ordentligt på flaskan med provreagens och vortexa vid hög hastighet i 10 sekunder. 4. Öppna kassetts lock. Ta av korken på provreagensen. Med användning av den tillhandahållna transferpipetten, aspirera det förberedda provet (provreagens som innehåller provet från Steg 2) upp till märket på pipetten (vilket är cirka 1,7 ml; se Figur 3) och överför sedan materialet in i provkammarens stora öppning (se Figur 4) på Xpert Carba-R-assaykassetten. 5. Sätt på kassetlocket och placera kassetten in i GeneXpert-instrumentet inom 30 minuter efter tillsättning av provet till kassetten.



Figur 3. Transferpipett för att överföra prov till kassett



Figur 4. Xpert Carba-R-assaykassett (vy ovanifrån)

10.2 Starta testet

Viktigt Innan du startar testet ska du försäkra dig om att Xpert Carba-R Assay Definition File (ADF) är importerad in i mjukvaran. Detta avsnitt anger de grundläggande stegen i att köra testet. Detaljerade anvisningar finns i *GeneXpert Dx-systemets användarmanual*, eller *GeneXpert Infinity-systemets användarmanual*.

Obs! De steg som du följer kan skilja sig åt om systemadministratören har ändrat systemets standardarbetsflöde. Standardarbetsflödet beskrivs nedan.

1. Sätt på GeneXpert-instrumentsystemet:
 - Om du använder GeneXpert Dx-instrumentet, sätt först på instrumentet och sedan datorn. GeneXpert-mjukvaran startar automatiskt eller kan kräva en dubbelklickning på GeneXpert Dx-mjukvarans genvägsikon på Windows®-arbetsbordet.
eller
 - Om du använder GeneXpert Infinity-instrumentet, starta instrumentet. Xpertise-mjukvaran startar automatiskt eller kan kräva en dubbelklickning på Xpertise-mjukvarans genvägsikon på Windows-arbetsbordet.
2. Logga in på GeneXpert-instrumentsystemets mjukvara med användning av ditt användarnamn och lösenord.
3. I GeneXpert-systemets fönster, klicka på **Skapa test (Create Test)** (GeneXpert Dx) eller klicka på **Beställningar (Orders)** och **Beställa test (Order Test)** (Infinity).
4. Skanna in Patient-ID (Patient ID) (valfritt). Om du skriver in Patient-ID (Patient ID), se till att du skriver in det rätt. Patient-ID (Patient ID) associeras med testresultaten och visas i fönstret Granska resultat (View Results).
5. Skanna eller skriv in Prov-ID (Sample ID). Om du skriver in Prov-ID (Sample ID), se till att du skriver in det rätt. Prov-ID (Sample ID) associeras med testresultaten och visas i fönstret Granska resultat (View Results).
6. Skanna streckkoden på Xpert Carba-R-assaykassetten. Mjukvaran fyller automatiskt i rutorna i de följande fälten med hjälp av streckkodsinformation: Välj assay (Select Assay), reagenslot-ID (Reagent Lot ID), kassetten serienummer (Cartridge SN) och utgångsdatumet (Expiration Date).

Obs! Om streckkoden på Xpert Carba-R-kassetten inte skannas, starta ett nytt test genom att följa omtestningsproceduren i Avsnitt 14.

7. Klicka på **Starta test (Start Test)** (GeneXpert Dx) eller **Skicka (Submit)** (Infinity). Skriv in lösenordet om det begärs.
8. För GeneXpert Infinity-systemet: kassetten ska placeras på transportbandet. Kassetten kommer automatiskt att laddas, testet kommer att köras och den använda kassetten kommer att placeras i avfallsbehållaren.

eller

För GeneXpert Dx-instrumentet:

- A. Öppna instrumentmodulens dörr med den blinkande gröna lampan och ladda kassetten.
- B. Stäng dörren. Testet startas och den gröna lampan slutar att blinka. När testet är klart slutar lampan att lysa.
- C. Vänta tills systemet frigör dörregeln innan du öppnar moduldörren. Ta därefter ut kassetten.
- D. De använda kassetterna ska kasseras i lämpliga avfallsbehållare för prov enligt din institutions standardpraxis.

10.3 Granska och skriva ut resultat

Detta avsnitt anger de grundläggande stegen för att granska och skriva ut resultat. För flera detaljerade anvisningar om hur du granskar och skriver ut resultat, se *GeneXpert Dx-systemets användarmanual* eller *GeneXpert Infinity-systemets användarmanual*.

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

11 Kvalitetskontroll

CONTROL

Inbyggda kvalitetskontroller

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

- **Sample processing control (SPC)** – Ser till att provet bearbetades korrekt. SPC innehåller sporer från *Bacillus globigii* i form av en torr kula som ingår i varje kassett för att verifiera adekvat bearbetning av provet. SPC verifierar att lysning av bakterier har inträffat om organismerna är närvarande och verifierar att provbearbetningen är tillfredsställande. Dessutom detekterar denna kontroll provassocierad inhibering av realtids-PCR-assayen, säkerställer att PCR-reaktionens förhållanden (temperatur och tid) är lämpliga för amplifieringsreaktionen och att PCR-reagenserna fungerar.
SPC ska vara positivt i ett negativt prov och kan vara negativt eller positivt i ett positivt prov. SPC godkänns om det uppfyller validerade acceptanskriterier.
- **Probe Check kontroll (PCC)** – Före start av PCR-reaktionen, mäter GeneXpert-systemet fluorescenssignalen från proverna för att övervaka rehydreringen av kulan, fyllningen av reaktionsröret, probens integritet och färghållbarheten. Probekontrollen godkänns om den uppfyller de tilldelade acceptanskriterierna.

Externa kontroller

Externa kontroller kan användas i enlighet med lokala, statliga och federala godkända organisationer, som tillämpligt.

12 Tolkning av resultat

Resultaten tolkas av GeneXpert-systemet från uppmätta fluorescenssignaler och inbyggda beräkningsalgoritmer och kommer att visas i fönstret Granska resultat (View Results). Skärmdumpar och tolkningar för alla möjliga resultatkombinationer med fem målanalyt i Xpert Carba-R-assayen visas inte, dock tyder följande exempel på typ av resultat som kan förväntas.

Obs! Följande tabell och figurer visar endast representativa exempel på typer av resultat som kan förväntas med Xpert Carba-R-assayen. Inte alla möjliga resultatkombinationer med de fem målanalyten visas.

Tabell 1. Xpert Carba-R-assayens representativa resultat och tolkning

Resultat	Tolkning
IMP DETEKTERAT (IMP DETECTED); VIM EJ DETEKTERAT (VIM NOT DETECTED); NDM EJ DETEKTERAT (NDM NOT DETECTED); KPC EJ DETEKTERAT (KPC NOT DETECTED); OXA48 EJ DETEKTERAT (OXA48 NOT DETECTED) Se Figur 5.	IMP-mål-DNA-sekvens är detekterad. VIM-, NDM-, KPC- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser är inte detekterade. <ul style="list-style-type: none"> • PCR-amplifiering av IMP-mål-DNA ger ett Ct-värde inom giltigt intervall och en fluorescensslutpunkt över tröskelinställningen; VIM-, NDM-, KPC- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser finns inte eller ligger under assayens detektionsnivå. • SPC: Ej tillämplig. SPC ignoreras eftersom amplifiering av IMP-mål-DNA kan konkurrera med denna kontroll. • PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända. • Terapeutiska strategier som inkluderar antimikrobiella medel, som t.ex. kombinationer av beta-laktam/beta-laktamashämmare med begränsad eller ingen aktivitet mot bakterier som producerar metallo-beta-laktamaser, ska användas med försiktighet. Xpert Carba-R-assayens resultat som visar förekomsten av <i>bla</i>_{IMP}-, <i>bla</i>_{VIM}- och <i>bla</i>_{NDM} metallo-beta-laktamsgener från rena kolonier av de angivna organismerna kan vara till hjälp vid fastställande av terapeutisk strategi hos patienter med kända eller misstänkta bakterieinfektioner icke-mottagliga för karbapenem.

Tabell 1. Xpert Carba-R-assayens representativa resultat och tolkning (fortsättning)

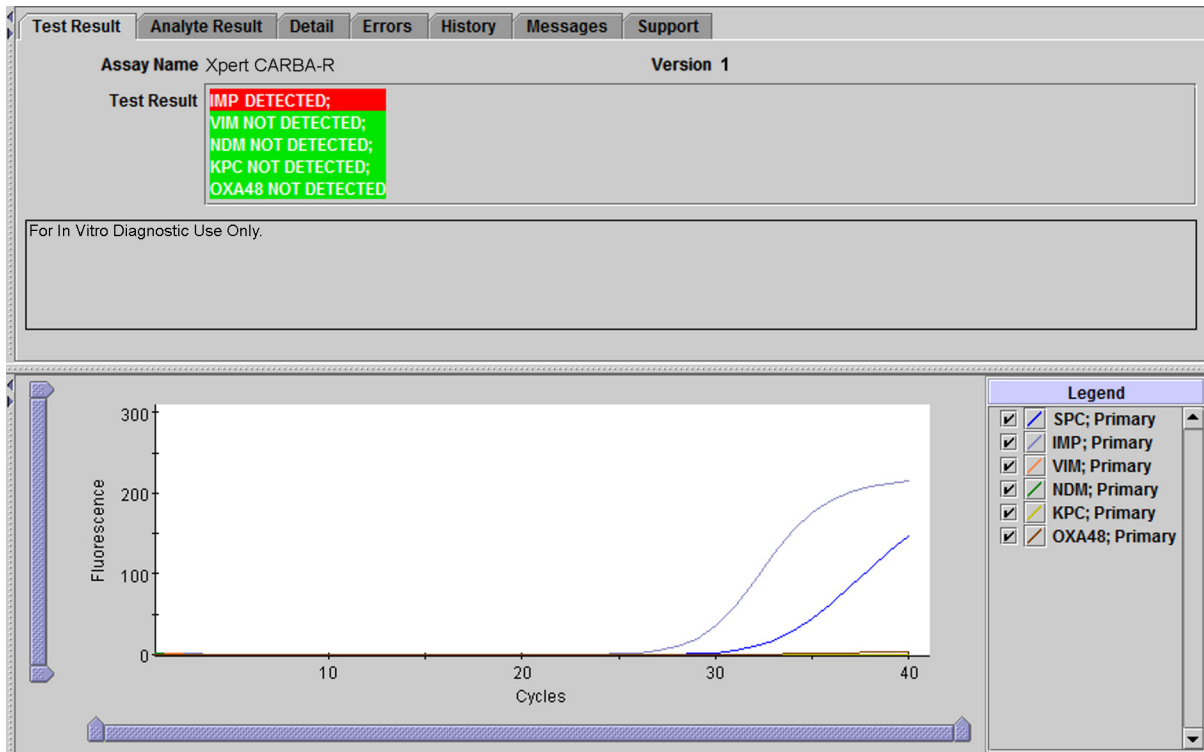
Resultat	Tolkning
<p>IMP EJ DETEKTERAT (IMP NOT DETECTED); VIM DETEKTERAT (VIM DETECTED); NDM EJ DETEKTERAT (NDM NOT DETECTED); KPC EJ DETEKTERAT (KPC NOT DETECTED); OXA48 EJ DETEKTERAT (OXA48 NOT DETECTED)</p> <p>Se Figur 6.</p>	<p>VIM-mål-DNA-sekvens är detekterad. IMP-, NDM-, KPC- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser är inte detekterade.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCR-amplifiering av VIM-mål-DNA ger ett Ct-värde inom giltigt intervall och en fluorescensslutpunkt över tröskelinställningen; IMP-, NDM-, KPC- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser finns inte eller ligger under assayens detektionsnivå. • SPC: Ej tillämplig. SPC ignoreras eftersom amplifiering av VIM-mål-DNA kan konkurrera med denna kontroll. • PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända. • Terapeutiska strategier som inkluderar antimikrobiella medel, som t.ex. kombinationer av beta-laktam/beta-laktamashämmare med begränsad eller ingen aktivitet mot bakterier som producerar metallo-beta-laktamaser, ska användas med försiktighet. Xpert Carba-R-assayens resultat som visar förekomsten av <i>bla</i>_{IMP}-, <i>bla</i>_{VIM}- och <i>bla</i>_{NDM} metallo-beta-laktamasgener från rena kolonier av de angivna organismerna kan vara till hjälp vid fastställande av terapeutisk strategi hos patienter med kända eller misstänkta bakterieinfektioner icke-mottagliga för karbapenem.
<p>IMP EJ DETEKTERAT (IMP NOT DETECTED); VIM DETEKTERAT (VIM DETECTED); NDM DETEKTERAT (NDM DETECTED); KPC EJ DETEKTERAT (KPC NOT DETECTED); OXA48 EJ DETEKTERAT (OXA48 NOT DETECTED)</p> <p>Se Figur 7.</p>	<p>VIM- och NDM-mål-DNA-sekvenser är detekterade; IMP-, KPC- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser är inte detekterade.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCR-amplifiering av VIM- och NDM-mål-DNA ger Ct-värden inom de giltiga intervallen och fluorescensslutpunkter över tröskelinställningarna; IMP-, KPC- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser finns inte eller ligger under assayens detektionsnivå. • SPC: Ej tillämplig. SPC ignoreras eftersom amplifieringar av VIM- och NDM-mål-DNA kan konkurrera med denna kontroll. • PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända. • Terapeutiska strategier som inkluderar antimikrobiella medel, som t.ex. kombinationer av beta-laktam/beta-laktamashämmare med begränsad eller ingen aktivitet mot bakterier som producerar metallo-beta-laktamaser, ska användas med försiktighet. Xpert Carba-R-assayens resultat som visar förekomsten av <i>bla</i>_{IMP}-, <i>bla</i>_{VIM}- och <i>bla</i>_{NDM} metallo-beta-laktamasgener från rena kolonier av de angivna organismerna kan vara till hjälp vid fastställande av terapeutisk strategi hos patienter med kända eller misstänkta bakterieinfektioner icke-mottagliga för karbapenem.
<p>IMP DETEKTERAT (IMP DETECTED); VIM EJ DETEKTERAT (VIM NOT DETECTED); NDM DETEKTERAT (NDM DETECTED); KPC EJ DETEKTERAT (KPC NOT DETECTED); OXA48 EJ DETEKTERAT (OXA48 NOT DETECTED)</p> <p>Se Figur 8.</p>	<p>IMP- och NDM-mål-DNA-sekvenser är detekterade; VIM-, KPC- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser är inte detekterade.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCR-amplifiering av IMP- och NDM-mål-DNA ger Ct-värden inom de giltiga intervallen och fluorescensslutpunkter över tröskelinställningarna; VIM-, KPC- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser finns inte eller ligger under assayens detektionsnivå. • SPC: Ej tillämplig. SPC ignoreras eftersom amplifiering av IMP- och NDM-mål-DNA kan konkurrera med denna kontroll. • PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända. • Terapeutiska strategier som inkluderar antimikrobiella medel, som t.ex. kombinationer av beta-laktam/beta-laktamashämmare med begränsad eller ingen aktivitet mot bakterier som producerar metallo-beta-laktamaser, ska användas med försiktighet. Xpert Carba-R-assayens resultat som visar förekomsten av <i>bla</i>_{IMP}-, <i>bla</i>_{VIM}- och <i>bla</i>_{NDM} metallo-beta-laktamasgener från rena kolonier av de angivna organismerna kan vara till hjälp vid fastställande av terapeutisk strategi hos patienter med kända eller misstänkta bakterieinfektioner icke-mottagliga för karbapenem.

Tabell 1. Xpert Carba-R-assayens representativa resultat och tolkning (fortsättning)

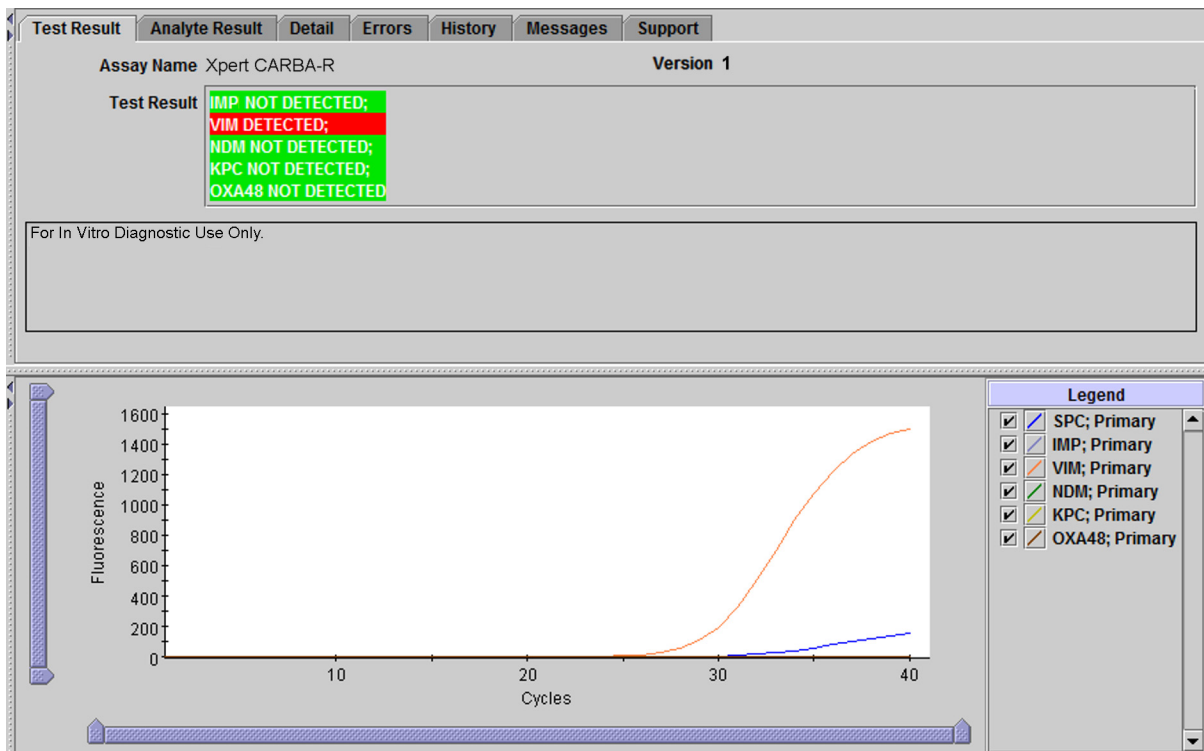
Resultat	Tolkning
IMP DETEKTERAT (IMP DETECTED); VIM DETEKTERAT (VIM DETECTED); NDM EJ DETEKTERAT (NDM NOT DETECTED); KPC EJ DETEKTERAT (KPC NOT DETECTED); OXA48 DETEKTERAT (OXA48 DETECTED) Se Figur 9.	IMP-, VIM- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser är detekterade; NDM- och KPC-mål-DNA-sekvenser är inte detekterade. <ul style="list-style-type: none"> • PCR-amplifiering av IMP-, VIM- och OXA-48-mål-DNA ger Ct-värden inom de giltiga intervallen och fluorescensslutpunkter över tröskelinställningarna; KPC- och NDM-mål-DNA-sekvenser finns inte eller ligger under assayens detektionsnivå. • SPC: Ej tillämplig. SPC ignoreras eftersom amplifieringar av IMP-, VIM- och OXA-48-mål-DNA kan konkurrera med denna kontroll. • PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända. • Terapeutiska strategier som inkluderar antimikrobiella medel, som t.ex. kombinationer av beta-laktam/beta-laktamashämmare med begränsad eller ingen aktivitet mot bakterier som producerar metallo-beta-laktamaser, ska användas med försiktighet. Xpert Carba-R-assayens resultat som visar förekomsten av <i>bla</i>_{IMP}-, <i>bla</i>_{VIM}- och <i>bla</i>_{NDM} metallo-beta-laktamsgener från rena kolonier av de angivna organismerna kan vara till hjälp vid fastställande av terapeutisk strategi hos patienter med kända eller misstänkta bakterieinfektioner icke-mottagliga för karbapenem.
IMP DETEKTERAT (IMP DETECTED); VIM DETEKTERAT (VIM DETECTED); NDM DETEKTERAT (NDM DETECTED); KPC EJ DETEKTERAT (KPC NOT DETECTED); OXA48 DETEKTERAT (OXA48 DETECTED) Se Figur 10.	IMP-, VIM-, NDM- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser är detekterade; KPC-mål-DNA-sekvens är inte detekterad. <ul style="list-style-type: none"> • PCR-amplifiering av IMP-, VIM-, NDM- och OXA-48-mål-DNA ger Ct-värden inom de giltiga intervallen och fluorescensslutpunkter över tröskelinställningarna; KPC-mål-DNA-sekvens finns inte eller ligger under assayens detektionsnivå. • SPC: Ej tillämplig. SPC ignoreras eftersom amplifieringar av IMP-, VIM-, NDM- och OXA-48-mål-DNA kan konkurrera med denna kontroll. • PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända. • Terapeutiska strategier som inkluderar antimikrobiella medel, som t.ex. kombinationer av beta-laktam/beta-laktamashämmare med begränsad eller ingen aktivitet mot bakterier som producerar metallo-beta-laktamaser, ska användas med försiktighet. Xpert Carba-R-assayens resultat som visar förekomsten av <i>bla</i>_{IMP}-, <i>bla</i>_{VIM}- och <i>bla</i>_{NDM} metallo-beta-laktamsgener från rena kolonier av de angivna organismerna kan vara till hjälp vid fastställande av terapeutisk strategi hos patienter med kända eller misstänkta bakterieinfektioner icke-mottagliga för karbapenem.
IMP DETEKTERAT (IMP DETECTED); VIM DETEKTERAT (VIM DETECTED); NDM DETEKTERAT (NDM DETECTED); KPC DETEKTERAT (KPC DETECTED); OXA48 DETEKTERAT (OXA48 DETECTED) Se Figur 11.	IMP-, VIM-, NDM-, KPC- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser är detekterade. <ul style="list-style-type: none"> • PCR-amplifiering av IMP-, VIM-, NDM-, KPC- och OXA-48-mål-DNA ger Ct-värden inom de giltiga intervallen och fluorescensslutpunkter över tröskelinställningarna. • SPC: Ej tillämplig. SPC ignoreras eftersom amplifieringar av IMP-, VIM-, NDM-, KPC- och OXA-48-mål-DNA kan konkurrera med denna kontroll. • PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända. • Terapeutiska strategier som inkluderar antimikrobiella medel, som t.ex. kombinationer av beta-laktam/beta-laktamashämmare med begränsad eller ingen aktivitet mot bakterier som producerar metallo-beta-laktamaser, ska användas med försiktighet. Xpert Carba-R-assayens resultat som visar förekomsten av <i>bla</i>_{IMP}-, <i>bla</i>_{VIM}- och <i>bla</i>_{NDM} metallo-beta-laktamsgener från rena kolonier av de angivna organismerna kan vara till hjälp vid fastställande av terapeutisk strategi hos patienter med kända eller misstänkta bakterieinfektioner icke-mottagliga för karbapenem.

Tabell 1. Xpert Carba-R-assayens representativa resultat och tolkning (fortsättning)

Resultat	Tolkning
IMP EJ DETEKTERAT (IMP NOT DETECTED); VIM EJ DETEKTERAT (VIM NOT DETECTED); NDM EJ DETEKTERAT (NDM NOT DETECTED); KPC EJ DETEKTERAT (KPC NOT DETECTED); OXA48 EJ DETEKTERAT (OXA48 NOT DETECTED) Se Figur 12.	IMP-, VIM-, NDM-, KPC- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser är inte detekterade. <ul style="list-style-type: none"> IMP-, VIM-, NDM-, KPC- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser finns inte eller ligger under assayens detektionsnivå. SPC: GODKÄND (PASS); PCR-amplifiering av SPC-DNA-sekvensen ger ett Ct-värde inom giltigt intervall och en fluorescensslutpunkt över tröskelinställningen. PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.
OGILTIG (INVALID) Se Figur 13.	Förekomst eller frånvaro av IMP-, VIM-, NDM-, KPC- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser kan inte fastställas. Använd instruktionerna i Avsnitt 14, Omtestningsmetod för att upprepa testet. <ul style="list-style-type: none"> SPC: EJ GODKÄND (FAIL); Ingen PCR-amplifiering av SPC-DNA-sekvensen eller SPC-Ct ligger inte inom giltigt intervall och fluorescensslutpunkten ligger under tröskelinställningen. PCC: GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.
FEL (ERROR)	Förekomst eller frånvaro av IMP-, VIM-, NDM-, KPC- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser kan inte fastställas. Använd instruktionerna i Avsnitt 14, Omtestningsmetod för att upprepa testet. <ul style="list-style-type: none"> SPC: INGET RESULTAT (NO RESULT) PCC: EJ GODKÄND (FAIL)*; en eller flera av probekontrollresultaten är inte godkända. PCC godkändes förmodligen inte eftersom reaktionsröret inte fyllts korrekt eller ett problem detekterades med probens integritet. * Om probekontrollen är godkänd orsakas felet av ett systemkomponentfel.
INGET RESULTAT (NO RESULT)	Förekomst eller frånvaro av IMP-, VIM-, NDM-, KPC- och OXA-48-mål-DNA-sekvenser kan inte fastställas. Använd instruktionerna i Avsnitt 14, Omtestningsmetod för att upprepa testet. Otillräckligt med data har samlats in för att ge ett testresultat (till exempel kan detta ske om operatören stoppat ett pågående test eller ett strömavbrott uppstod). <ul style="list-style-type: none"> SPC: INGET RESULTAT (NO RESULT) PCC: Ej tillämplig

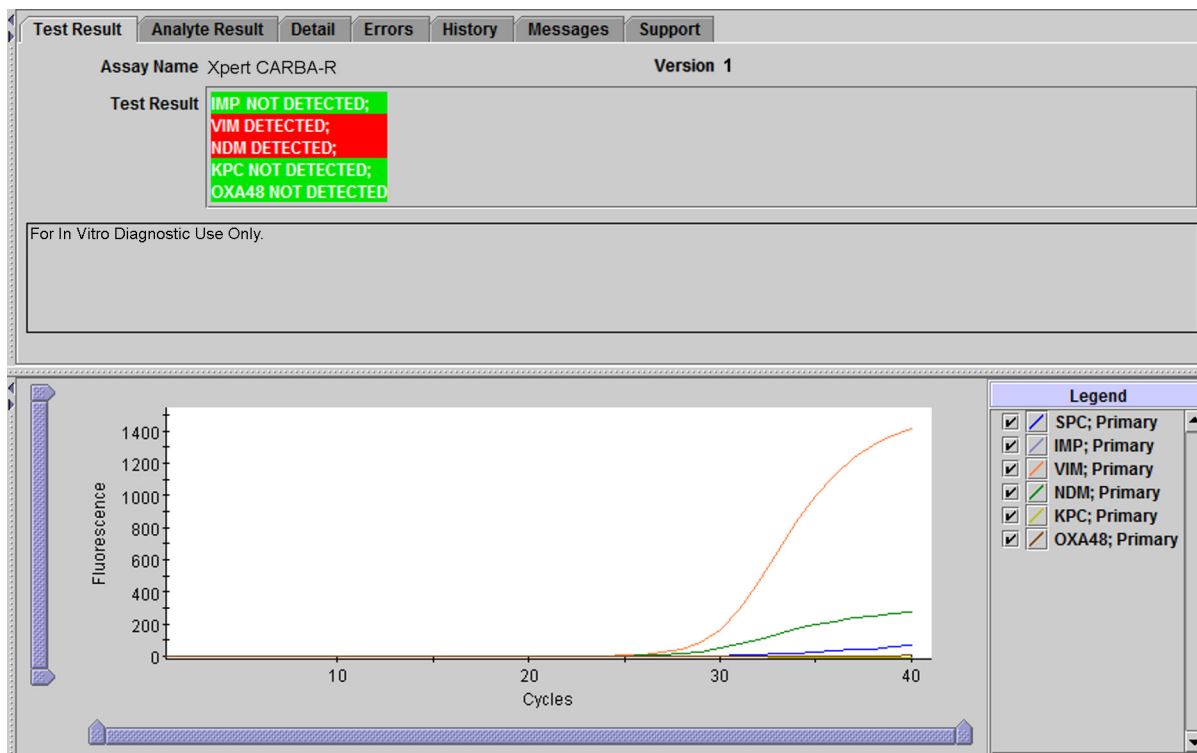


Figur 5. Carba-R-assay – IMP detekterat

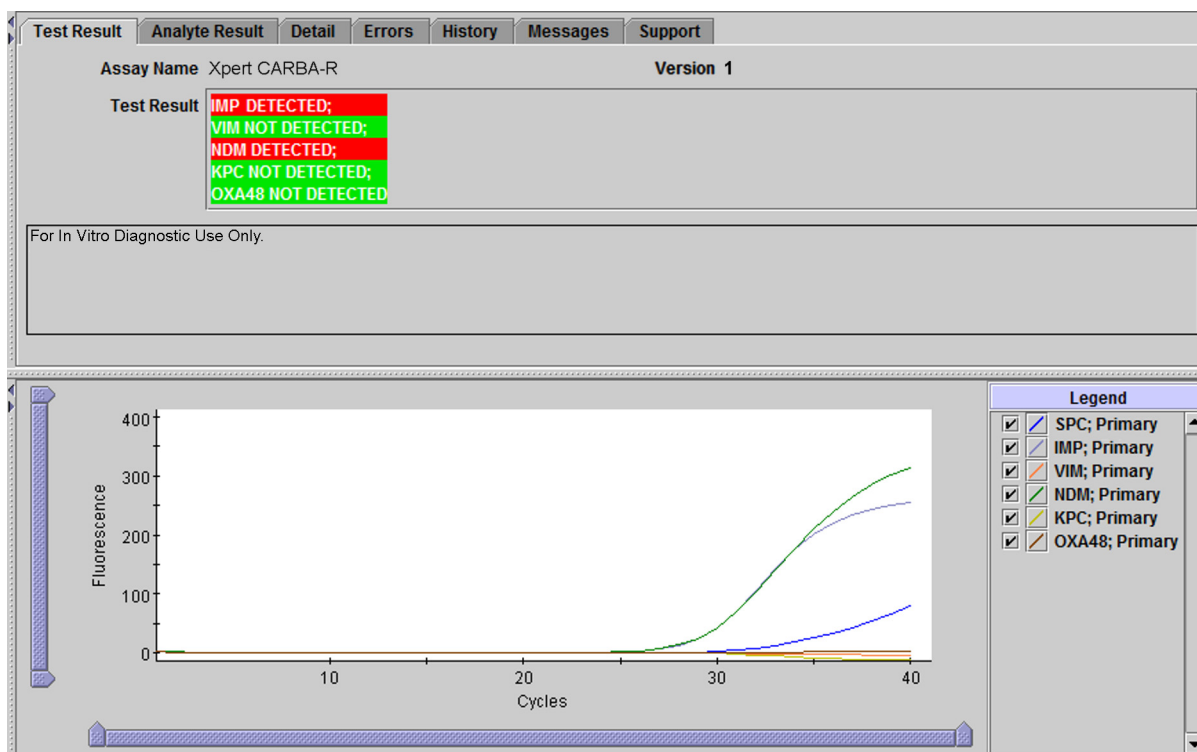


Figur 6. Carba-R-assay – VIM detekterat

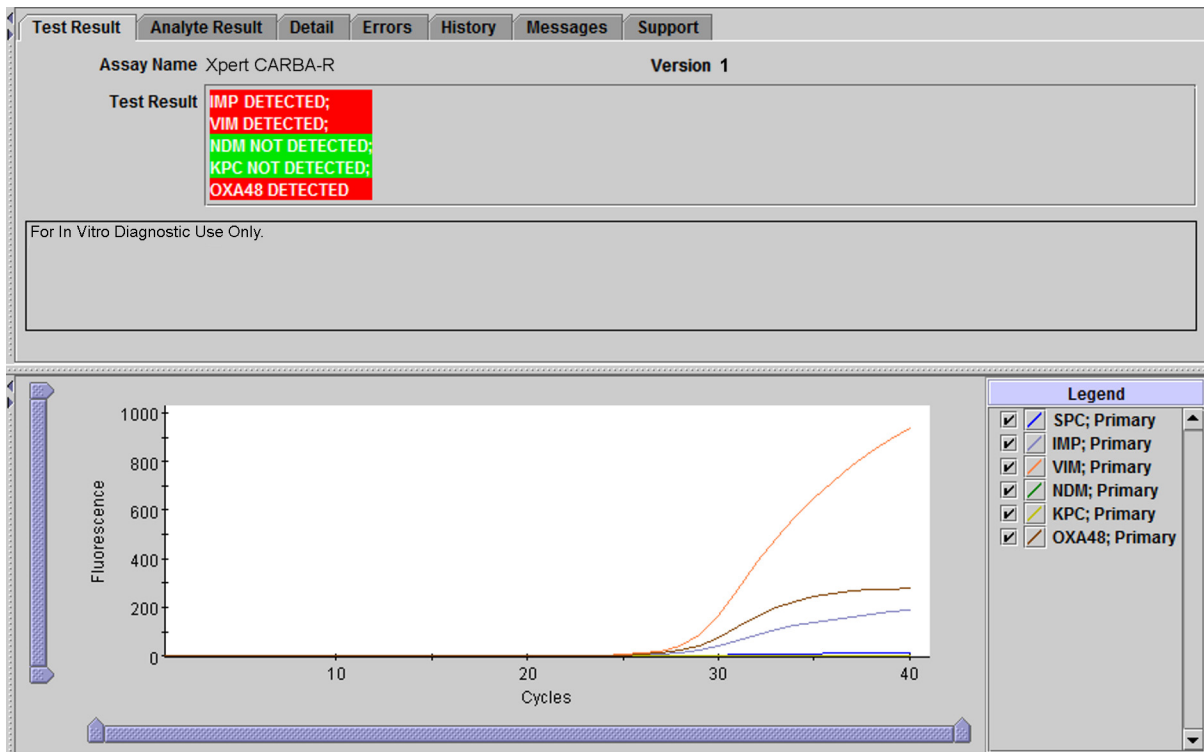
Obs! Exempel på NDM-positiva, KPC-positiva och OXA-positiva prov visas inte.



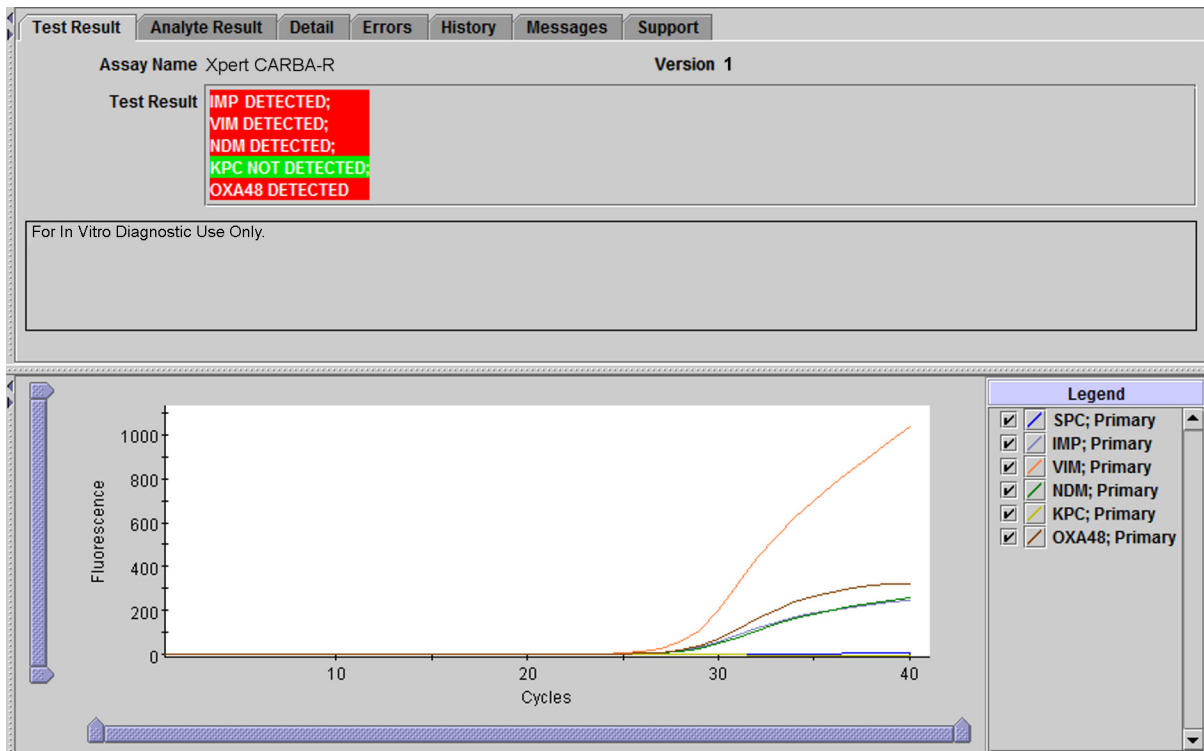
Figur 7. Carba-R-assay – VIM och NDM detekterade



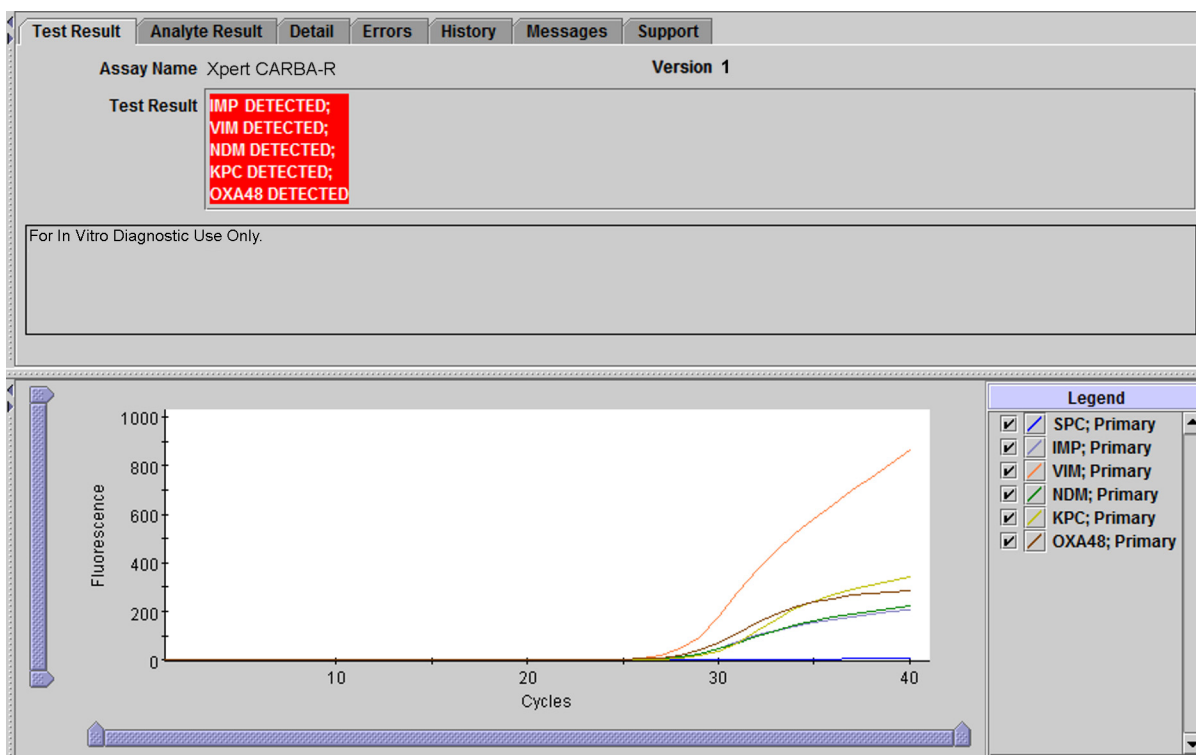
Figur 8. Carba-R-assay – IMP och NDM detekterade



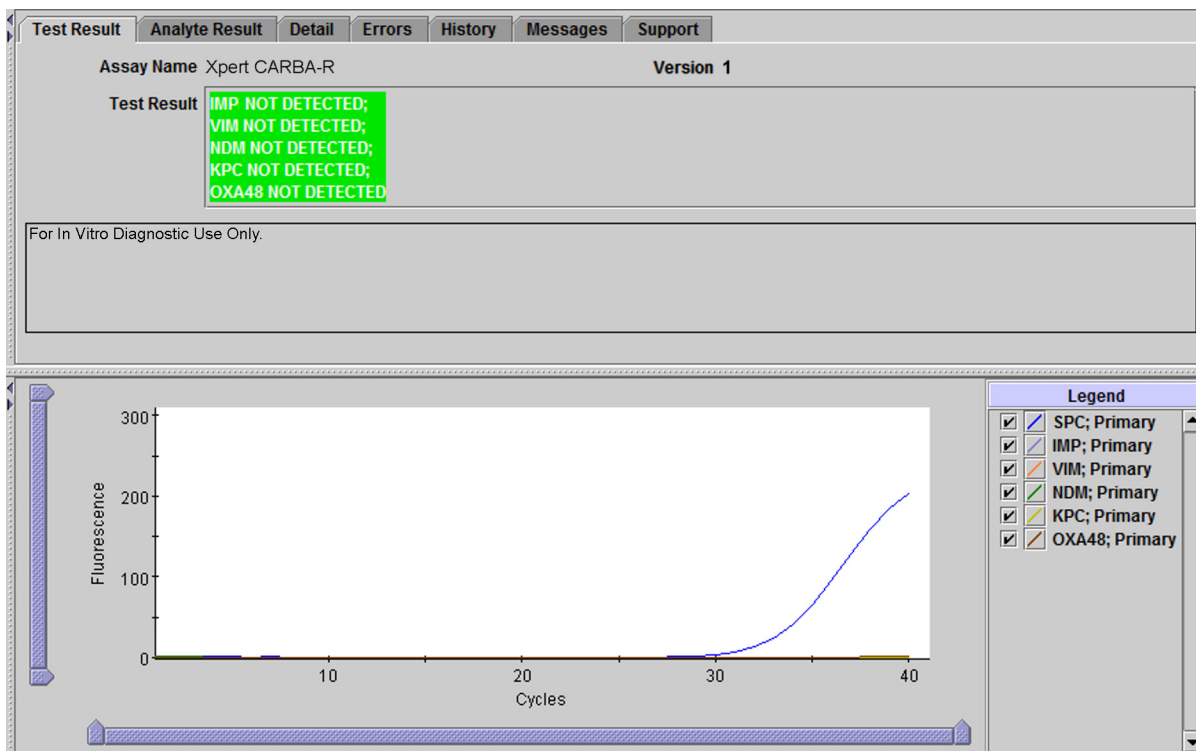
Figur 9. Carba-R-assay – IMP, VIM och OXA-48 detekterade



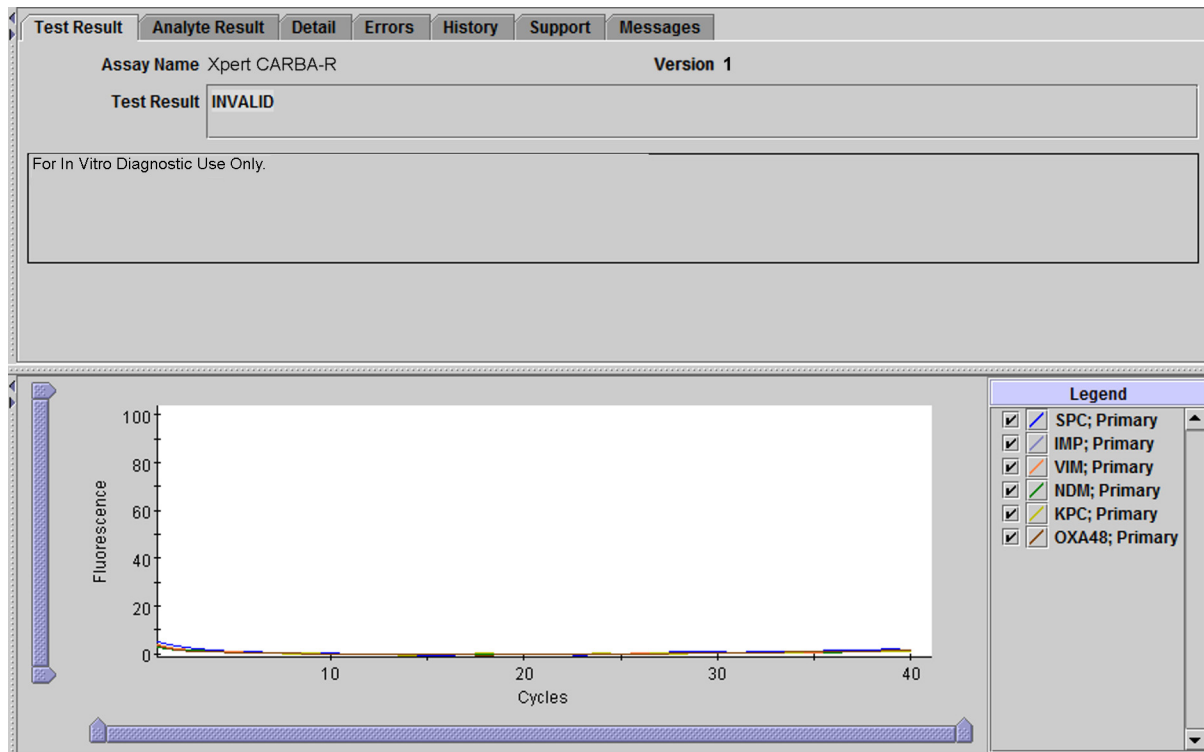
Figur 10. Carba-R-assay – IMP, VIM, NDM och OXA-48 detekterade



Figur 11. Carba-R-assay – IMP, VIM, NDM, KPC och OXA-48 detekterade



Figur 12. Carba-R-assay – IMP, VIM, NDM, KPC och OXA-48 inte detekterade



Figur 13. Carba-R-assay – Ogiltig

13 Anledningar till att upprepa testet

Upprepa testet med en ny kassett (återanvänd inte kassetten) och en ny flaska med provreagens. För omtestningsproceduren, se Avsnitt 14, Omtestningsmetod.

- Ett **OGILTIGT (INVALID)** resultat tyder på att SPC-kontrollen inte godkändes. Provet bearbetades inte korrekt, PCR inhiberades eller den tillsatta provvolymen var otillräcklig.
- Ett **FEL (ERROR)**-resultat anger att probe check kontrollen misslyckades och analysen avbröts möjligen på grund av att ett reaktionsrör inte fyllts korrekt, ett integritetsproblem med reagensproben detekterades eller att maximala tryckgränserna överskreds, eller att ett ventilpositioneringsfel detekterades.
- Ett **INGET RESULTAT (NO RESULT)** tyder på att otillräckligt med data insamlades. Användaren stoppade till exempel ett pågående test eller ett strömbrott uppstod.
- Om en extern kontroll inte fungerar som förväntat, upprepa det externa kontrolltestet och/eller kontakta Cepheid teknisk support för hjälp.

14 Omtestningsmetod

14.1 Omtestningsprocedur för rektalt och perirektalt svabbprov

1. Ta ut en ny kassett, en ny flaska med provreagens och en ny transferpipett från kitet.
2. Ta ut den kvarlämnade svabben från transportbehållaren.
3. För in svabben i en ny flaska med provreagens. Håll i svabbens skaft nära flaskans kant, lyft svabben några millimetrar från flaskans botten och böj skaftet över flaskans kant för att bryta av den vid brytskåran och lämna en tillräckligt kort svabb för att kunna passa in svabben i flaskan och sätta på korken ordentligt.
4. Sätt på korken ordentligt på den nya flaskan med provreagens och vortexa vid hög hastighet i 10 sekunder.
5. Öppna kassettsens lock. Med användning av den tillhandahållna transferpipetten, aspirera provreagensen upp till märket på pipetten och överför sedan materialet in i provkammaren på Xpert Carba-R-assaykassetten.
6. Sätt på kassetlocket och placera kassetten i GeneXpert-instrumentet inom 30 minuter. Följ Avsnitt 10.2, Starta testet.

14.2 Omtestningsprocedur för bakterieisolatprov

1. Ta ut en ny kasset, en ny flaska med provreagens och en ny transferpipett från kitet.
2. Överför hela innehållet av det kvarlämnade provet i flaskan med provreagens till den nya flaskan med provreagens.
3. Sätt på korken ordentligt på den nya flaskan med provreagens och vortexa vid hög hastighet i 10 sekunder.
4. Öppna kassetens lock. Med användning av den tillhandahållna transferpipetten, aspirera provreagensen upp till märket på pipetten och överför sedan materialet in i provkammaren på Xpert Carba-R-assaykassetten.
5. Sätt på kassetlocket och placera kassetten i GeneXpert-instrumentet inom 30 minuter. Följ Avsnitt 10.2, Starta testet.

Obs! För bakterieisolat, utför inte omtestningsproceduren mer än en gång eftersom upprepade spädningar kan ge falskt negativa resultat.

15 Begränsningar

15.1 Allmänna begränsningar

- Xpert Carba-R-assayen detekterar *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} och *bla*_{IMP} från rektala och perirektala svabbprov och rena kolonier och är inte avsedd för bakteriell identifiering. Detektion av dessa genskvenser tyder inte på förekomst av livskraftiga organismer.
- Xpert Carba-R-assayen är inte ett subtypningsverktyg och rapporterar inte varianter av *bla*_{IMP}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{KPC}-, eller *bla*_{OXA-48}-gener.
- Vissa bakteriella typer, som t.ex. *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter baumannii* har uppvisat resistens mot karbapenemer på grund av inre resistensmekanismer.
- Detektionen av andra OXA-karbapenemasgener, utöver *bla*_{OXA-48} och *bla*_{OXA-181}, har inte utvärderats i studien.
- *In silico*-analyser som används för att förutse varianter detekterade av assayen baserades på en jämförelse av tillgängliga målgenskvenser i GenBank mot Xpert Carba-R-assayens primer/probe-oligonukleotider och amplikonsekvens för varje genmål. BLAST-sökningar för *in silico*-analys utfördes under 2014–2015. *In silico*-analys av nya avsatta variantgenskvenser i databasen efter 2015 för de fem målgenerna har inte utförts.
- Mutationer eller polymorfismer i primer- eller probebindande regioner kan påverka detektering av nuvarande nya eller okända *bla*_{KPC}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{OXA-48} och *bla*_{IMP}-varianter, vilket resulterar i ett falskt negativt resultat.
- Xpert Carba-R-assayen kommer att generera ett negativt IMP-resultat vid testning av prov innehållande IMP-7-, IMP-13-, eller IMP-14-genskvenser.
- Xpert Carba-R-assayens prestanda med icke-målkarbapenemasgener, andra än *bla*_{SPM}, *bla*_{SME} och *bla*_{IMI}, är okänd.
- Eftersom detekteringen av *bla*_{KPC}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{OXA-48}- och *bla*_{IMP}-genskvenser är beroende av antalet organismer som finns i provet, är pålitliga resultat beroende av korrekt provhantering och -förvaring.
- Testning med Xpert Carba-R-assayen ska användas som ett tillägg till andra tillgängliga metoder.
- Xpert Carba-R-assayens resultat kan ibland bli **OGILTIGA (INVALID)** på grund av en misslyckad SPC-kontroll, eller resultera i ett **FEL (ERROR)** eller **INGET RESULTAT (NO RESULT)** och kräva omtestning som kan leda till en fördröjning i erhållande av slutliga resultat.

15.2 Begränsningar i rektala och perirektala prov

- Xpert Carba-R-assayens prestanda har inte utvärderats med rektala eller perirektala svabbprov från pediatrika patienter.
- Analytiska studier som använder kombinationer av två bakteriella populationer på planerade svabbprov talar för att när en karbapenemas-producerande bakteriell typ inokuleras nära LoD och en annan karbapenemas-producerande bakteriell typ finns i koncentrationer lika med eller större än 5×10^6 CFU/svabb, kanske målet med låg koncentration inte detekteras. Samkolonisering med två eller flera karbapenemas-producerande organismer har rapporterats med Xpert Carba-R-assayen, men är ovanlig. Utebliven detektion av ett andra mål bör ha en minimal påverkan på patienthantering eftersom isoleringsprocedurer har införts för patienter som uppvisar ett positivt resultat för en karbapenemas-producerande organism.
- Interferens med Xpert Carba-R-assayen kan ses med bariumsulfat vid >0,1 % vikt/volym (w/v) och Pepto-Bismol vid >0,01 % w/v i test med prov från rektal svabbmatris.
- Interferens med Xpert Carba-R-assayen kan ses med bariumsulfat vid >0,1 % vikt/volym (w/v) och Pepto-Bismol vid >0,025 % w/v i test med prov från perirektal svabbmatris.
- I rektala svabbprov innehållande VIM-målet, kan interferens uppstå om fekalt fett finns vid en koncentration på 0,25 % vikt/volym (w/v), vilket leder till försenade cykeltröskelvärden.

- Förutom *Pseudomonas aeruginosa*- och *Acinetobacter baumannii*-grupperna som testades i den planerade studien, utvärderades också andra icke-*Enterobacteriaceae*: *Pseudomonas stutzeri* (1), *Pseudomonas oryzihabitans* (1), *Pseudomonas putida* (2) och *Empedobacter brevis* (1). Xpert Carba-R-assayens prestanda med andra icke-*Enterobacteriaceae* förutom dessa sex typer har inte utvärderats och är därför okänd.
- För rektala svabbprov, visade Xpert Carba-R-assayen reducerad positiv procentuell överensstämmelse (PPA på 55,6 %) för detektion av *bla*_{VIM}-gensekvensen i *Pseudomonas aeruginosa*. Fyra (4) falskt negativa resultat sågs med assayen i prov i vilka *Pseudomonas aeruginosa* innehållande *bla*_{VIM}-sekvensen återhämtades med referensmetoden.
- För rektala svabbprov, visade Xpert Carba-R-assayen reducerad positiv procentuell överensstämmelse (PPA på 85,7 %) för detektionen av *bla*_{IMP}-gensekvensen i *Acinetobacter baumannii* under den planerade studien. Dessutom sågs en procentuell total överensstämmelse (86,1 %) över reproducerbarhetsstudiens platser med prov innehållande låga koncentrationer av organism med *bla*_{IMP}-gensekvensen.
- Karbapenem-resistenta anaerobier som potentiellt finns i fekala prov har inte utvärderats av Xpert Carba-R-assayen.
- Detektionen av *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} och/eller *bla*_{IMP} från rektala och perirektala svabbprov kan vara från organismer andra än *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter baumannii*.
- Xpert Carba-R-assayens prestanda med mottagliga isolat innehållande *bla*_{KPC}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{OXA-48}- och/eller *bla*_{IMP}-gensekvenser har inte utvärderats fullständigt.

15.3 Begränsningar i rena kolonier

- För rena kolonier har Xpert Carba-R-assayens prestanda inte utvärderats med bakterier andra än *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, eller *Acinetobacter baumannii*. Organismer ska identifieras och status avseende icke-mottaglighet för karbapenem ska fastställas före testning på Xpert Carba-R-assayen.
- Felaktiga testresultat kan uppstå vid felaktiga odlingstekniker, underlåtenhet att följa den rekommenderade metoden att förbereda 0,5 M McFarland-suspensionen, hanterings- och förvaringsmetoder, tekniskt fel, sammanblandning av prov, eller på grund av att antalet organismer i provet är för lågt för att detekteras av testet. Noggrann följsamhet av instruktionerna i denna bruksanvisning är nödvändig för att undvika felaktiga resultat.

16 Förväntade värden

I Xpert Carba-R-assayens kliniska studie utvärderades sammanlagt 2 543 prov bestående av rektala och perirektala svabbprov och planerade prov över 8 studieplatser inom och utanför USA. Xpert Carba-R-assayens resultat, i jämförelse med odling och dubbelriktad DNA-sekvensanalys av genmål för var och en av de prospektiva kombinerade och planerade proven, presenteras i Tabell 2.

I en separat klinisk studie med Xpert Carba-R-assay utvärderades sammanlagt 467 bakterieisolat över 4 studieplatser inom och utanför USA. Xpert Carba-R-assayens resultat, i jämförelse med dubbelriktad DNA-sekvensanalys av genmål för var och en av de två agartyperna, presenteras i Tabell 8, Tabell 9, Tabell 10, Tabell 11 och Tabell 12.

17 Prestanda och egenskaper

17.1 Klinisk prestanda – Rektala och perirektala svabbprov

Xpert Carba-R-assayens prestanda och egenskaper med rektala och perirektala prov fastställdes i en undersökande multicenterstudie. Xpert Carba-R-assayens positiva procentuella överensstämmelse (PPA) och negativa procentuella överensstämmelse (NPA) utvärderades jämfört med en odlingsreferensmetod (MacConkey-anrikningsbuljong) och en PCR/dubbelriktad DNA-sekvensanalys.

Åtta geografiskt olika platser (sex tvärs över USA och två i Europa) insamlade prospektivt parade rektala eller perirektala svabbprov från individer som sjukhusvårdades eller vistades i långtidsvård. Kraftigt förorenade rektala och perirektala prov, enligt anvisningarna i Avsnitt 9 (Provförberedelse och -förvaring) exkluderades från studien. På grund av låg prevalens av var och en av Xpert Carba-R-assayens målgener i frånvaro av ett utbrott inkluderades också planerade prov i studien.

En svabb i paret användes för testning med Xpert Carba-R-assayen. Den andra svabben inokulerades i MacConkey-anrikningsbuljong och användes för testning med referensmetoden. Ett referensodlingslaboratorium fastställde förekomsten av organismer icke-mottagliga för karbapenem genom odling i MacConkey-anrikningsbuljongen från varje prov. MacConkey-anrikningsbuljongen screenades initialt avseende förekomsten av organismer icke-mottagliga för karbapenem genom att applicera buljongen på MacConkey-agarplattor med en meropenemdisk.

För prov som uppvisade växt av gramnegativa bakterier runt meropenemdisken, fastställdes icke-mottaglighet för karbapenem på isolerade kolonier med hjälp av diskdiffusionsmetoden (enligt CLSI dokument M02) liksom även CLSI dokument M100²⁰. DNA som extraherades från isolat icke-mottagliga för karbapenem framrenades, kvantifierades och amplifierades med specifika primrar mot alla fem målgener; amplifierade områden omfattade flera baser än områden amplifierade av Xpert Carba-R-assayen. Produktionen av amplifieringsprodukten med den lämpliga storleken bekräftades på Agilent 2100 Bioanalyser (Agilent Technologies, Santa Clara, CA).

Om visade band på Bioanalyzern motsvarade den förväntade storleken på amplitkonen från någon av de fem målgenerna som detekterats av Xpert Carba-R-assayen, skickades isolatets amplitkon till ett oberoende laboratorium för dubbelriktad referenssekvenseringsanalys, vilket validerades för detektion av de fem målen i Xpert Carba-R-assayen. Om inga band sågs på Bioanalyzern för någon av de fem målgenerna, skickades inte isolatet för sekvensanalys och referensmetodens resultat betraktades som negativt för de fem målgenerna.

Prospektiva provresultat erhållna med Xpert Carba-R-assayen i jämförelse med referensmetoden

Sammanlagt värvades initialt 802 prospektiva rektala svabbprov i denna kliniska studie, av vilka 785 var lämpliga för inkludering. Av de 785 lämpliga proven, inkluderades 755 prov i det slutliga datasetet efter exkluderingar baserade på protokollavvikelser (omfattande 16 *Stenotrophomonas maltophilia*-organismer som exkluderades på grund av deras inre resistens mot de testade karbapenemerna).

Sammanlagt värvades initialt 963 prospektiva perirektala svabbprov i denna kliniska studie, av vilka 947 var lämpliga för inkludering. Av de 947 lämpliga proven, inkluderades 924 prov i det slutliga datasetet efter exkluderingar baserade på protokollavvikelser (omfattande 10 *Stenotrophomonas maltophilia*-organismer, en *Pseudomonas putida*- och en *Pseudomonas stutzeri*-organism som exkluderades på grund av studiens designkriterier).

När prospektiva rektala svabbprov testades, visade Xpert Carba-R-assayen ett PPA-intervall från 60,0 % till 100 % för de fyra assaymålen (*bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM} och *bla*_{OXA-48}) jämfört med referensmetoden (Tabell 2). NPA för *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} och *bla*_{IMP}-gensekvenser varierade från 98,6 %–99,9 % jämfört med referensmetoden (Tabell 2).

När prospektiva perirektala svabbprov testades, visade Xpert Carba-R-assayen ett PPA på 100 % för de tre assaymålen (*bla*_{NDM}, *bla*_{KPC} och *bla*_{OXA-48}) jämfört med referensmetoden. NPA för *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} och *bla*_{IMP}-gensekvenser varierade från 99,6 %–100 % jämfört med referensmetoden (Tabell 2).

När kombinerade prospektiva rektala och perirektala svabbprov testades, visade Xpert Carba-R-assayen ett PPA-intervall från 60,0 % till 100 % för de fyra assaymålen (*bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM} och *bla*_{OXA-48}) jämfört med referensmetoden (Tabell 2). NPA för *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} och *bla*_{IMP}-gensekvenser varierade från 99,3 %–99,9 % jämfört med referensmetoden (Tabell 2).

För prov med ej samstämmiga resultat (var Xpert Carba-R-assayen positiv för en målgen men en organism icke-mottaglig för karbapenem isolerades inte med referensodling), utfördes ej samstämmig analys med användning av dubbelriktad sekvensering på extraherat DNA direkt från MacConkey-anrikningsbuljongen. Avvikande testresultat är markerade med en fotnot i Tabell 2.

Tabell 2. Prestanda av Xpert Carba-R kontra referensodling + sekvensering – prospektiva prov

Provtyp	Mål	N	TP	FP	TN	FN	PPA % (95 % KI)	NPA % (95 % KI)
Rektalt ^a	IMP	755	0	1 ^b	754	0	E/T	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)

Tabell 2. Prestanda av Xpert Carba-R kontra referensodling + sekvensering – prospektiva prov (fortsättning)

Provtyp	Mål	N	TP	FP	TN	FN	PPA % (95 % KI)	NPA % (95 % KI)
Perirektala ^h	IMP	924	0	0	924	0	E/T	100 % (99,6-100)
	VIM	924	0	0	924	0	E/T	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)
Kombinerade ^{a,h}	IMP	1 679	0	1 ^b	1 678	0	E/T	99,9 % (99,7-100)
	VIM	1 679	6	8 ^c	1 661	4	60,0 % (31,3-83,2)	99,5 % (99,1-99,8)
	NDM	1 679	8	3 ^d	1 668	0	100 % (67,6-100)	99,8 % (99,5-99,9)
	KPC	1 679	31	10 ^k	1 638	0	100 % (89,0-100)	99,4 % (98,9-99,7)
	OXA-48	1 679	30	11 ^l	1 637	1	96,8 % (83,8-99,4)	99,3 % (98,8-99,6)

N = Nummer, TP = Sant positiv, FP = Falskt positiv, TN = Sant negativ, FN = Falskt negativ

- Av 755 utvärderade prospektiva rektala svabbprov i studien gav inte 636 prov ett odlingsisolat. Av 119 resterande prov, återhämtades 112 organismer icke-mottagliga för karbapenem med referensodlingen till 7 organismer mottagliga för karbapenem [*Pseudomonas aeruginosa* (5); *Escherichia coli* (1) och *Enterobacter cloacae* (1)].
- Testresultat genom sekvensering: 1 av 1 var IMP-negativ.
- Testresultat genom sekvensering: 2 av 8 var VIM-positiva, 6 av 8 vara VIM-negativa.
- Testresultat genom sekvensering: 1 av 3 var NDM-positiv, 2 av 3 var NDM-negativa.
- Testresultat genom sekvensering: 1 av 6 var KPC-positiv, 5 av 6 var KPC-negativa.
- Platsen rapporterade att individen behandlades med ertapenem under tiden för provinsamlingen.
- Testresultat genom sekvensering: 3 av 10 var OXA-48-positiva, 7 av 10 var OXA-48-negativa.
- Av 924 utvärderade prospektiva perirektala svabbprov i studien gav inte 891 prov ett odlingsisolat. Av resterande 33 prov, återhämtades 31 organismer icke-mottagliga för karbapenem med referensodlingen till två organismer mottagliga för karbapenem (*Pseudomonas aeruginosa*).
- Testresultat genom sekvensering: 4 av 4 var KPC-negativa.
- Testresultat genom sekvensering: 1 av 1 var OXA-48-negativ.
- Testresultat genom sekvensering: 1 av 10 var KPC-positiv; 9 av 10 var KPC-negativa.
- Testresultat genom sekvensering: 3 av 11 var OXA-48-positiva; 8 av 11 var OXA-48-negativa.

Xpert Carba-R-assayens prestanda för kombinerade prospektiva rektala och perirektala prov visas i Tabell 3 efter typ. Endast organismer där minst ett positivt prov insamlades är inkluderade i Tabell 3.

Tabell 3. Prestanda av Xpert Carba-R kontra referensodling + sekvensering efter organismtyp – prospektiva rektala och perirektala prov

Arter ^a	Mål	N	TP	FP	TN	FN	PPA % (95 % KI)	NPA % (95 % KI)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	IMP	1	0	0	1	0	Ej tillämplig	100 % (20,7-100)
	VIM	1	0	0	1	0	Ej tillämplig	100 % (20,7-100)
	NDM	1	0	0	1	0	Ej tillämplig	100 % (20,7-100)
	KPC	1	1	0	0	0	100 % (20,7-100)	Ej tillämplig (NA)
	OXA-48	1	0	0	1	0	Ej tillämplig	100 % (20,7-100)
<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP	4	0	0	4	0	Ej tillämplig	100 % (51,0-100)
	VIM	4	1	0	3	0	100 % (20,7-100)	100 % (43,9-100)
	NDM	4	0	0	4	0	Ej tillämplig	100 % (51,0-100)
	KPC	4	0	0	4	0	Ej tillämplig	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	Ej tillämplig	100 % (72,3-100)
	VIM	10	0	0	10	0	Ej tillämplig	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)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	IMP	1	0	0	1	0	Ej tillämplig	100 % (20,7-100)
	VIM	1	0	0	1	0	Ej tillämplig	100 % (20,7-100)
	NDM	1	0	0	1	0	Ej tillämplig	100 % (20,7-100)
	KPC	1	0	0	1	0	Ej tillämplig	100 % (20,7-100)
	OXA-48	1	1	0	0	0	100 % (20,7-100)	Ej tillämplig

Tabell 3. Prestanda av Xpert Carba-R kontra referensodling + sekvensering efter organismtyp – prospektiva rektala och perirektala prov (fortsättning)

Arter ^a	Mål	N	TP	FP	TN	FN	PPA % (95 % KI)	NPA % (95 % KI)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP	63	0	1	62	0	Ej tillämplig	98,4 % (91,5-99,7)
	VIM	63	0	1	62	0	Ej tillämplig	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	Ej tillämplig	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	Ej tillämplig	98,3 % (90,9-99,7)
	KPC	58	0	2	56	0	Ej tillämplig	96,6 % (88,3-99,1)
	OXA-48	58	0	0	58	0	Ej tillämplig	100 % (93,8-100)

a. *Acinetobacter baumannii* (14) och *Enterobacter amnigenus* (1) återhämtades men innehöll inte målsekvenser med referensmetoden eller Xpert Carba-R-assayen.

Flera mål detekterades av Xpert Carba-R-assayen i nio prospektiva prov. Detaljerna tillhandahålls i Tabell 4, tillsammans med det avvikande sekvenseringsresultatet.

Tabell 4. Prospektiva rektala och perirektala prov med flera mål detekterade

Prov	Mål detekterade av Xpert Carba-R-assayen	Mål detekterade av referenssekvenseringen	Avvikande testresultat – mål detekterade med referenssekvenseringen
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	Ej tillämplig

a. En organism isolerades inte från referensodlingen och därför utfördes ingen referenssekvensering.

Planerade provresultat erhållna med Xpert Carba-R-assayen i jämförelse med referensmetoden

Sammanlagt testades också 864 planerade prov (432 förberedda i rektal svabbmatris och 432 i perirektal matris) som del av den kliniska studien.

Förutom *Enterobacteriaceae*-, *Pseudomonas aeruginosa*- och *Acinetobacter baumannii*-grupper som testades i den planerade studien, utvärderades också 5 andra icke-*Enterobacteriaceae*-stammar: *Pseudomonas stutzeri* (1), *Pseudomonas oryziabibans* (1), *Pseudomonas putida* (2) och *Empedobacter brevis* (1).

När planerade prov testades visade Xpert Carba-R-assayen ett intervall för PPA från 95 % till 100 % tvärs över assaymålen (*bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} och *bla*_{IMP}). NPA för *bla*_{KPC}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{OXA-48}- och *bla*_{IMP}-gensekvenser var 100 % jämfört med referensmetoden (Tabell 5).

Tabell 5. Prestanda av Xpert Carba-R kontra referensmetod – planerade prov

Matris	Mål	N	TP	FP	TN	FN	PPA % (95 % KI)	NPA % (95 % KI)
Rektalt	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)
Perirektala	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)
Kombinerad	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)

Ekvivalensstudie för perirektala och rektala svabbar

För att visa ekvivalens för perirektala svabbprov och rektala svabbprov genomfördes en studie vid en plats som värvade färska prospektivt insamlade rektala och perirektala svabbprov från patienter inlagda på sjukhuset som lämnat sitt samtycke.

Parade svabbset tillhandahållna med Cepheid provtagnings- och transportkit användes för att samla in prov från varje patient. Ett parat svabbset användes för att samla in perirektalt svabbprov och ett andra parat svabbset användes för att samla in det rektala svabbprovet. Det perirektala svabbprovet samlades in först följt av det rektala svabbprovet från samma patient. En svabb från varje parat set användes för testning med Xpert Carba-R-assayen. Den andra svabben från varje parat svabbset användes för odling och mottaglighetstestning när antingen ett eller både det perirektala eller rektala svabbprovet var positiva för en eller flera mål med Xpert Carba-R-assayen. Ingen odling utfördes om både det perirektala och rektala provet var negativa med Xpert-assayen.

Dubbelriktad DNA-sekvensering utfördes på DNA som extraherats från isolerade kolonier vilka gav uttryck för icke-mottaglighet för karbapenem med CLSI diskdiffusionsmetoden eller från MacConkey-buljongen med meropenemdisk om odlingsresultatet var negativt och Xpert Carba-R-assayens resultat var positivt. Referensmetodens resultat användes inte för att ändra prestandadata för svabbekivalensstudien.

Sammanlagt värvades initialt 207 prov i denna kliniska studie, av vilka alla lämpade sig för inkludering. Av 207 lämpliga prov inkluderades 201 prov i det slutliga datasetet som användes för analyser. Sex svabbprov (4 perirektala svabbprov och 2 rektala svabbprov) exkluderades på grund av obestämbara resultat med Xpert Carba-R-assayen.

Av 201 prov inkluderade i dataanalyserna, insamlades 92 (45,8 %) från kvinnliga individer och 109 (54,2 %) från manliga individer. Sammanlagt insamlades 45,8 % (92/201) från individer mellan 21 och 65 år och 54,2 % (109/201) var från individer >65 år.

Xpert Carba-R-assayens prestanda (PPA och NPA) med användning av perirektala svabbprov fastställdes jämfört med resultaten från Xpert Carba-R-assayen med rektala svabbprov från samma individ. PPA- och NPA-uppskattningar visas i Tabell 6. Jämfört med Xpert Carba-R-assayens rektala svabbprovresultat, visade de perirektala svabbproven en total PPA och NPA på 94,7 % (95 % KI: 75,4–99,1) respektive 97,8 % (95 % CI: 94,5–99,1).

Tabell 6. Xpert Carba-R-assayen – perirektala svabbprov kontra rektala svabbprov

Xpert Carba-R-assayen – rektala svabbprov					
Xpert Carba-R-assayen – perirektala svabbprov		Pos	Neg	Total	
		Pos	18 ^a	4 ^b	22
		Neg	1 ^c	178	179
		Total	19	182	201
			PPA	94,7 % (95 % KI: 75,4-99,1)	
			NPA	97,8 % (95 % KI: 94,5-99,1)	

- För ett prov var Xpert-testet på den rektala svabben positivt för KPC och OXA-48 och på den perirektala svabben endast positivt för OXA-48. Provet var odlingsnegativt för både den rektala och perirektala svabben. Sekvensresultaten från MacConkey-buljongerna var negativa för den perirektala svabben och OXA-48-positiva för den rektala svabben.
- 2 av 4 var odlingspositiva för både den rektala och perirektala svabben, sekvensresultat från isolat var båda OXA-48-positiva, 1 av 4 var odlingsnegativ för både den rektala och perirektala svabben, det rektala sekvensresultatet fanns inte tillgängligt på grund av att isolatet inte sparats; det perirektala isolatet tolkades som mottagligt för karbapenem och enligt protokollet krävdes ingen sekvensering.
- Odling negativ för både den rektala och perirektala svabben, sekvensresultat från MacConkey-buljonger var båda positiva för OXA-48.

17.2 Klinisk prestanda – bakteriella isolat

Xpert Carba-R-assayens prestanda och egenskaper med bakteriella isolat fastställdes i en undersökande multicenterstudie genom jämförelse av Xpert Carba-R-assayen med dubbelriktad referenssekvensering av det amplifierade DNA-målet. Studieprov inkluderade bakteriella isolat som odlats fram på både blodagar och MacConkey-agar.

För att inkluderas i studien måste isolaten ha identifierats som *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, eller *Acinetobacter baumannii*. För bestämning av sensitivitet måste isolaten antingen ha varit intermediära eller resistent mot meropenem, ertapenem och/eller imipenem enligt CLSI M100-S24²². Isolaten från *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter baumannii* måste ha varit intermediära eller resistent mot antingen imipenem eller meropenem. Dessa organismer har en inre resistens mot ertapenem. För utvärdering av specificitet, måste isolaten ha varit mottagliga för eller resistent mot meropenem, ertapenem och imipenem enligt CLSI M100-S24²². *Pseudomonas aeruginosa*- och *Acinetobacter baumannii*-isolaten ska ha varit mottagliga för både imipenem och meropenem. Isolaten testades endast en gång i studien.

Av sammanlagt 489 bakteriella isolat (431 kliniskt lagrade isolat och 58 färska isolat) initialt värvade i denna kliniska studie, var 485 lämpliga för inkludering. De icke-lämpliga isolaten omfattade fyra isolat som tidigare värvats i studien.

Av 485 lämpliga isolat, inkluderades 467 isolat (410 kliniskt lagrade isolat och 57 färsk isolat) i det slutliga datasetet som användes för analyser som presenteras i denna rapport, två isolat exkluderades på grund av att referenstestning inte utfördes; och sexton isolat exkluderades på grund av att de inte identifierades som *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii*, eller *P. aeruginosa*.

För Xpert Carba-R-assaytestning, spädades väl isolerade kolonier som växt på var och en av agartyperna till en 0,5 M McFarland-standardekvivalent suspension med användning av den direkta kolonisuspensionsmetoden enligt CLSI M07-A9.²³

För referenssekvensering, framrenades, kvantifierades och amplifierades DNA från odlingsisolat med specifika primrar mot alla 5 målgenerna som var avsedda att amplificera större områden från assaymålen än de inkluderade primrarna i Xpert Carba-R-assayen. Produktionen av amplifieringsprodukten med den lämpliga storleken bekräftades på Agilent 2100 Bioanalyser (Agilent Technologies, Santa Clara, CA).

Om visade band på Bioanalyzern motsvarade den förväntade storleken på amplikonen från någon av de fem målgenerna som detekterats av Xpert Carba-R-assayen, skickades isolatets amplikon till ett oberoende laboratorium för dubbelriktad referenssekvenseringsanalys, vilket validerades för detektion av de fem målen i Xpert Carba-R-assayen. Om inga band sågs på Bioanalyzern för någon av de fem målgenerna, skickades inte isolatet för sekvensanalys och referensmetodens resultat betraktades som negativt för de fem målgenerna.

Flera mål detekterades av Xpert Carba-R-assayen i prov från tio isolat. Detaljerna tillhandahålls i Tabell 7, tillsammans med referenssekvenseringsresultatet.

Tabell 7. Isolat med flera detekterade mål

Isolat	Agartyp ^a	Mål detekterade av Xpert Carba-R-assayen	Mål detekterade av referenssekvenseringen
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 = blodagar; MC = MacConkey-agar

När isolat från blodagar testades visade Xpert Carba-R-assayen en total sensitivitet och specificitet på 100,0 % (95 % KI: 99,0–100) respektive 98,1 % (95 % KI: 93,2–99,5), jämfört med referenssekvenseringen från blodagarisolat (Tabell 8). Det kombinerade resultatet definierades som positivt för Xpert Carba-R-assayen om något av målen var positivt och negativt för Xpert Carba-R-assayen om alla målen var negativa.

Tabell 8. Xpert Carba-R (blodagar) kontra referenssekvensering (isolat odlad på blodagar) – kombinerade

Mål	N	TP	FP	TN	FN	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)
Kombinerad	467	364 ^a	2 ^a	101	0	100 % (99,0-100)	98,1 % (93,2-99,5)

a. Kombinerade resultat representerar resultat per isolat. Flera målresultat sågs för vissa isolat.

När isolat från blodagar testades visade Xpert Carba-R-assayen en sensitivitet och en specificitet på >99 % för var och en av de fem assaymålen, jämfört med referenssekvensering utförd från blodagaisolaten (Tabell 9).

För isolaten med avvikande resultat mellan Xpert Carba-R-assayen och referenssekvenseringen, utfördes skiljande testning med dubbelriktad sekvensering på isolat från MacConkey-agarplattor. Avvikande testresultat är markerade med en fotnot i Tabell 9 och Tabell 11.

Tabell 9. Xpert Carba-R (blodagar) kontra referenssekvensering (isolat odlade på blodagar) – per mål

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

- Det dubbelriktade DNA-sekvenseringsresultatet för detta falskt positiva IMP-isolat uppvisade 92,95 % sekvenshomologi vilket låg strax under cutoff-kriteriet på 95 %. Skiljande testning utfördes inte.
- Skiljande testresultat: 1 av 1 var VIM-positiv.
- Detta falskt positiva isolat beror sannolikt på KPC-korskontaminering vid provförberedelsenivån. Skiljande testning gav inte en överensstämmande sekvens med KPC-målet. Skiljande testning gav en överensstämmande sekvens för VIM-målet och isolatet klassificerades därför som ett TP i den kombinerade utvärderingen som presenteras ovan i Tabell 8.

När isolat från MacConkey-agar testades visade Xpert Carba-R-assayen en total sensitivitet och specificitet på 100 % (95 % KI: 99,0–100) respektive 97,1 % (95 % KI: 91,8–99,0), jämför tmed referenssekvenseringen från blodagarisolat (Tabell 10). Det kombinerade resultatet definierades som positivt för Xpert Carba-R-assayen om något av målen var positivt och negativt för Xpert Carba-R-assayen om alla målen var negativa.

Tabell 10. Xpert Carba-R (MacConkey-blodagar) kontra referenssekvensering (isolat odlade på blodagar) – kombinerade

Mål	N	TP	FP	TN	FN	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)
Kombinerad	467	364 ^a	3	100	0	100 % (99,0-100)	97,1 % (91,8-99,0)

- Kombinerade resultat representerar resultat per isolat. Flera målresultat sågs för vissa isolat.

När isolat från MacConkey-agar testades visade Xpert Carba-R-assayen en sensitivitet och en specificitet på >99 % för var och en av de fem assaymålen, jämfört med referenssekvensering utförd från blodagaisolaten (Tabell 11).

Tabell 11. Xpert Carba-R (MacConkey-blodagar) kontra referenssekvensering (isolat odlade på blodagar) – per mål

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

- Det dubbelriktade DNA-sekvenseringsresultatet för detta falskt positiva IMP-isolat uppvisade 92,95 % sekvenshomologi vilket låg strax under cutoff-kriteriet på 95 %. Skiljande testning utfördes inte.
- Skiljande testresultat: 1 av 1 var VIM-positiv.
- Den kliniska platsen rapporterade att en intern karakterisering av detta falskt positiva isolat före studietestningen resulterade i ett positivt NDM-genmål. Skiljande testning gav inte en överensstämmande sekvens för något av de 5 genmålen.

Xpert Carba-R-assayens prestanda per specifik organismgrupp visas i Tabell 12 för både blodagar och MacConkey-agarmedium. Det sammanlagda resultatet definierades som positivt för Xpert Carba-R-assayen om något av målen var positivt och negativt för Xpert Carba-R-assayen om alla målen var negativa.

Tabell 12. Xpert Carba-R kontra referenssekvensering

Medium	Organismer	Mål	N	TP	FP	TN	FN	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)
Blodagar	<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)
		Sammanlagt	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	Ej tillämplig	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	Ej tillämplig	100 % (95,4-100)
		Sammanlagt	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	Ej tillämplig	100 % (92,0-100)
		NDM	44	5	0	39	0	100 % (56,6-100)	100 % (91,0-100)
		KPC	44	0	0	44	0	Ej tillämplig	100 % (92,0-100)
		OXA-48	44	0	0	44	0	Ej tillämplig	100 % (92,0-100)
		Sammanlagt	44	25	0	19	0	100 % (86,7-100)	100 % (83,2-100)

Tabell 12. Xpert Carba-R kontra referenssekvensering (fortsättning)

Medium	Organismer	Mål	N	TP	FP	TN	FN	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)
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)
		Sammanlagt	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	Ej tillämplig	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	Ej tillämplig	100 % (95,4-100)
		Sammanlagt	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	Ej tillämplig	100 % (92,0-100)
		NDM	44	5	0	39	0	100 % (56,6-100)	100 % (91,0-100)
		KPC	44	0	0	44	0	Ej tillämplig	100 % (92,0-100)
		OXA-48	44	0	0	44	0	Ej tillämplig	100 % (92,0-100)
		Sammanlagt	44	25	0	19	0	100 % (86,7-100)	100 % (83,2-100)

a. Sammanlagda resultat representerar resultat per isolat. Flera målresultat sågs för vissa isolat.

Xpert Carba-R-assayens resultat per fenotyp presenteras nedan i Tabell 13 och Tabell 14. Fenotypresultaten baserades på organismens identifiering och mottaglighetsresultat för varje isolat. Det kombinerade resultatet definierades som positivt för Xpert Carba-R-assayen om något av de fem assaymålen var positivt och negativt för Xpert Carba-R-assayen om alla fem assaymålen var negativa. En icke-mottaglig fenotyp innebär att isolatet var intermediärt eller resistent mot minst en karbapenem. En mottaglig fenotyp innebär att isolatet var mottagligt för imipenem, meropenem och ertapenem.

Tabell 13. Xpert Carba-R (blodagar) kontra fenotyp – kombinerad

		Fenotypresultat		
Xpert Carba-R		Icke-mottaglig	Mottaglig	Total
	Gen detekterad	356	10	366
	Gen inte detekterad	95	6	101
	Total	451	16	467

Tabell 14. Xpert Carba-R (MacConkey-blodagar) kontra fenotyp – kombinerad

		Fenotypresultat		
Xpert Carba-R		Icke-mottaglig	Mottaglig	Total
	Gen detekterad	357	10 ^a	367
	Gen inte detekterad	94 ^b	6	100
	Total	451	16	467

- De 10 isolaten som är fenotypiskt karbapenem-mottagliga men positiva med Xpert Carba-R-assayen kan innehålla mutationer som inaktiverar eller nedreglerar genens uttryck för karbapenemresistens detekterades med Xpert Carba-R-assayen.
- De 94 isolaten som är fenotypiskt icke-mottagliga för karbapenem men negativa med Xpert Carba-R-assayen kan innehålla andra mekanismer för karbapenemresistens, som t.ex. AmpC beta-laktamaser eller beta-laktamaser med utökat spektrum i kombination med porinmutationer, eller potentiellt andra gener med karbapenemresistens som inte detekterats med Xpert Carba-R-assayen.

Bland 934 utförda test (467 isolat x 2 agartyper), uppvisade ett test ett initialt **INGET RESULTAT (NO RESULT)** (0,10 %, 95 % KI 0,00–0,58). Isolatet gav giltiga resultat vid upprepning av assayen. Den övergripande giltiga rapporteringen för assayen var 100 % (934/934).

18 Analytisk prestanda

18.1 Analytisk sensitivitet (detektionsgräns) – rektala och perirektala svabbar

Xpert Carba-R-assayens analytiska sensitivitet eller detektionsgräns (LoD) utvärderades med användning av karbapenemas-producerande organismer som inokulerats in i poolad negativ human rektal svabbningsmatris och poolad negativ human perirektal svabbningsmatris. LoD fastställdes för två karbapenemas-producerande bakterier för varje genanalyt, dvs. gener som kodade för KPC, NDM, VIM, OXA-48 och IMP. Bakterier titrerades enligt antal per platta och spetsades på rena svabbar. Svabbarna placerades i poolad negativ rektal svabbningsmatris eller poolad negativ perirektal svabbningsmatris och replikat på 20 utvärderades vid minst fem olika koncentrationer under fyra dagar. LoD för var och en av de tio karbapenemas-producerande organismerna uppskattades med probitanalys. LoD definieras som den lägsta koncentrationen målceller (CFU/svabb) som kan reproduceras skiljt från negativa prov med 95 % konfidens. Studien genomfördes med två olika loter Xpert Carba-R-reagenser och angiven LoD är den högre av de två bestämningarna. De uppskattade LoD:erna verifierades genom förberedelse och testning av 10 replikat från två oberoende spädningar av varje bakterie vid vardera uppskattade LoD.

Den angivna LoD:en för varje par av karbapenem-producerande organism i rektala svabb- och perirektala svabbmatriser visas i Tabell 15 och Tabell 16.

Tabell 15. LoD-uppskattningar och verifiering av organismer med karbapenemasgener med användning av Xpert Carba-R-assayen i rektal svabbmatris

Målgen och organism	LoD-uppskattningar (Probit) CFU/svabb		Angiven LoD CFU/svabb	Uppskattad LoD i provreagens (CFU/ml)	Verifiering (positiva/20)
	Lot 1	Lot 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

Tabell 16. LoD-uppskattningar och verifiering för organismer som har karbapenemasgener med användning av Xpert Carba-R-assayen i perirektal svabbmatris

Målgen och organism	LoD-uppskattningar (Probit) CFU/svabb		Angiven LoD CFU/svabb	Uppskattad LoD i provreagens CFU/ml	Verifiering (positiva/20)
	Lot 1	Lot 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>	1 259	1 303	1 303	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 Analytisk reaktivitet (inkludivitet)

18.2.1 Rektal och perirektal svabbmatrisstudie

Xpert Carba-R-assayens analytiska reaktivitet med rektala svabb- och perirektala svabbmatriser utvärderades med testning av en panel med 72 prov. Denna panel bestod av 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) och en *bla*_{KPC}/*bla*_{VIM} (KPC/VIM) välkända bakteriella stammar. Stammarna som testades i rektala svabb- och perirektala svabbmatriser och deras testkoncentrationer presenteras i Tabell 17.

För testning i rektala svabb- och perirektala svabbmatriser inokulerades organismer till poolad negativ rektal svabbmatris eller poolad negativ perirektal svabbmatris. Alla bakteriella stammar testades i triplikat för båda svabbmatriserna. Xpert Carba-R-assayens målgener detekterades i 69 av 72 karbapenemas-producerande bakteriella stammar fastän IMP-4 detekterades endast med en högre koncentration (Tabell 17). Xpert Carba-R-assayens DNA-sekvenser detekterades inte i tre bakteriella stammar såsom visas i Tabell 17. I en av tre bakteriella stammar detekterades inte IMP-13-genen av assayen, fastän det var förväntat att den skulle detekteras av *in silico*-analysen. I två av de andra tre bakteriella stammarna förväntades det inte att IMP-7- och IMP-14-generna skulle detekteras av *in silico*-analysen och de detekterades inte av assayen. Se Avsnitt 15, Begränsningar i bruksanvisningen.

Tabell 17. Xpert Carba-R-assayens analytiska reaktivitet i rektala svabb- och perirektala svabbmatriser

Stam-ID	Organism	Resistensmarkör med variantinformation	Koncentration testad i rektala svabb- och perirektala svabbmatriser (CFU/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	2 000
Col1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-2	500
BM19	<i>Serratia marcescens</i>	VIM-2	250
KOW7	<i>Escherichia coli</i>	VIM-4	250
DIH	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIM-19	250

Tabell 17. Xpert Carba-R-assayens analytiska reaktivitet i rektala svabb- och perirektala svabbmatriser

Stam-ID	Organism	Resistensmarkör med variantinformation	Koncentration testad i rektala svabb- och perirektala svabbmatriser (CFU/ml)
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
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	1 720

Tabell 17. Xpert Carba-R-assayens analytiska reaktivitet i rektala svabb- och perirektala svabbmatriser

Stam-ID	Organism	Resistensmarkör med variantinformation	Koncentration testad i rektala svabb- och perirektala svabbmatriser (CFU/ml)
2340	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP-1	250
IMPBMI	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-1	100
Yonsei_1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	IMP-1	1 000
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	2 000
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

- Dessa organismer testades inte som bakteriella isolat.
- IMP-7- och IMP-14-gener (*Pseudomonas aeruginosa*) detekterades inte av assayen och de förväntades inte detekteras av *in silico*-analysen (se Avsnitt 15, Begränsningar).
- IMP-13 gene (*Klebsiella pneumoniae*): fastän det var förväntat att den skulle detekteras av *in silico*-analysen detekterades inte IMP-13-genen av assayen (se Avsnitt 15, Begränsningar).

18.2.2 Bakteriell isolatstudie

Xpert Carba-R-assayens analytiska sensitivitet med bakteriella isolat utvärderades också genom att testa en panel med 71 prov bestående av 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) och en *bla*_{KPC}/*bla*_{VIM} (KPC/VIM) välkända bakteriella stammar. Stammarna som testades som bakteriella isolat presenteras i Tabell 18.

För bakteriell isolattestning, testades organismerna i replikat på fyra som förbereddes genom spädning av 10 µl 0,5 McFarland-cellsuspension för varje bakteriell stam till 5 ml provreagens. Testning utfördes med både blodagar och MacConkey-plattor. Xpert Carba-R-assayens målgener detekterades i 68 av 71 bakteriella stammar från båda plattorna. Xpert Carba-R-assayens mål-DNA-sekvenser detekterades inte i tre bakteriella stammar såsom visas i fotnoten till Tabell 18. I en av tre bakteriella stammar, detekterades inte IMP-13-genen av assayen, fastän det var förväntat att den skulle detekteras av *in silico*-analysen. I två av de tre bakteriella stammarna, detekterades inte IMP-7- och IMP-14-generna av assayen och det var förväntat att de inte heller skulle detekteras av *in silico*-analysen. Se Avsnitt Begränsningar i bruksanvisningen.

Tabell 18. Xpert Carba-R-assayens analytiska reaktivitet – bakteriella isolat

Stam-ID	Organism	Resistensmarkör med variantinformation
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
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

Tabell 18. Xpert Carba-R-assayens analytiska reaktivitet – bakteriella isolat (fortsättning)

Stam-ID	Organism	Resistensmarkör med variantinformation
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
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. Inte detekterat av Xpert Carba-R (se Avsnitt 15, Begränsningar).

b. IMP-7- och IMP-14-generna detekterades inte av assayen och det var inte förväntat att de skulle detekteras av *in silico*-analysen (se Avsnitt 15, Begränsningar).

Varianterna som detekterades och predikteringarna för detektion av andra subtyper för varje resistensgen baserat på *in silico*-analysen, presenteras i Tabell 19 (framställande resultat från både rektal svabbmatrisstudie och bakteriell isolatstudie).

Tabell 19. Sammanfattning av varianter detekterade med våttestning eller förväntade att detekteras baserat på *in silico*-analys

Markör (eller vedertagen subgrupp)	Våttestning			Inte testade med förväntade att detekteras baserat på <i>in silico</i> -analys
	Antal prov	Detekterad(e) typ(er)	Inte detekterad(e) typ(er)	
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-variant)	--	OXA-162, 163, 204, 232, 244, 245, 247
IMP	17	IMP-1 (9 stammar), 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- och IMP-14-gener (*Pseudomonas aeruginosa*) detekterades inte av assayen och förväntades inte detekteras av *in silico*-analysen (se Avsnitt 15, Begränsningar).
- b. IMP-13-genen (*Klebsiella pneumoniae*) testades: fastän det var förväntat att den skulle detekteras av *in silico*-analysen, detekterades inte IMP-13-genen av assayen (se Avsnitt 15, Begränsningar).

18.3 Analytisk specificitet (korsreaktivitet)

Xpert Carba-R-assayens analytiska specificitet utvärderades för bakteriella isolat, organismer som inokulerats till rektal svabbmatris och organismer som inokulerats till perirektal svabbmatris. För alla tre provtyper utvärderades också en panel med 62 välkända bakteriella stammar av karbapenem-mottagliga bakterier, eller bakterier med icke-mottaglighet för karbapenem på grund av gener eller andra mekanismer än Xpert Carba-R-målgener (Tabell 20 och Tabell 21) och 24 kommensala bakteriella stammar samt andra enteriska mikroorganismer i studien (Tabell 22). Humana celler testades också i rektala svabb- och perirektala svabbmatriser (Tabell 23). Resistensmekanismer fastställdes genom individuella PCR-assayer, DNA-sekvensanalys, eller Check-Points-array version CT102.

För rektala svabbmatris- och perirektala svabbmatrisprov, testades 62 stammar vid koncentration $>1 \times 10^6$ CFU/ml med undantaget för *Peptostreptococcus anaerobius* som testades vid 5×10^5 CFU/ml. Virus testades vid $>1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml eller vid mer än $2,5 \times 10^7$ RNA kopior/ml. En cellinje från urinblåsa (humant genomiskt DNA) testades vid 1×10^5 celler/ml. Organismer späddes till poolad negativ rektal svabbmatris eller poolad negativ perirektal svabbmatris och testades i triplikat. Inga av de 94 potentiellt korsreaktiva organismerna och testade nukleinsyrorna detekterades med Xpert Carba-R-assayen.

För bakteriella isolat odlades organismer aerobt på blodagar och MacConkey-agarplattor. Två cellsuspensioner ekvivalenta till en 0,5 M McFarland-cellsuspension förbereddes från isolerade kolonier på varje typ av agarplatta. Varje organism testades sammanlagt fyra gånger (två replikat från var och en av två 0,5 M McFarland-cellsuspensioner per organism) från varje platta.

Xpert Carba-R-assayen korsreagerade inte med någon av de testade organismerna (Tabell 20, Tabell 21, Tabell 22 och Tabell 23). Assayens analytiska specificitet var 100 %.

Tabell 20. Antal karbapenem-mottagliga och icke-mottagliga organismer för varje antibiotika

	Ertapenem	Imipenem	Meropenem
Mottaglig	19	30	24
Intermediär	0	8	4
Resistent	43	24	34

Tabell 21. Korsreaktivitetspanel

Organism	Stam-ID	Verifierade resistensmekanismer	Karbapenem-mottaglighet (S/I/R) ^a		
			ETP ^a	IMP ^a	MEM ^a
<i>Escherichia coli</i>	NCTC 13441	CTX-M (-1, -typ 15-liknande); TEM	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13465	CTX-M (25)	S	S	S
<i>Enterobacter aerogenes</i>	810	OmpC/OmpF otillräcklig; 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, -typ 15-liknande); SHV	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32598	CTX-M (-1, -typ 15-liknande); SHV; TEM	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33560	CTX-M (15); SHV-11; TEM-1	S	S	S
<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-/odlings+; SHV; TEM	S	S	S
<i>Enterobacter aerogenes</i>	STU 645	SHV (WT+238S+240K)	R	S	R

Tabell 21. Korsreaktivitetspanel (fortsättning)

Organism	Stam-ID	Verifierade resistensmekanismer	Karbapenem-mottaglighet (S/I/R) ^a		
			ETP ^a	IMP ^a	MEM ^a
<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, typ -15-liknande); 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, typ -15-liknande); TEM	R	S	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	T3019989-1	CTX-M (-1, typ -15-liknande); SHV	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	T3019989-2	CTX-M (-1, typ -15-liknande); 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-liknande); SHV; TEM	R	I	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	X2135758	CTX-M (-1, -15-liknande); SHV	R	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	W3809535	CTX-M (-1, -15-liknande); 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
<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> -grupp	CDC0132	IMI	R	R	R
<i>Enterobacter cloacae</i> -komplex	CDC0164	IMI	R	R	R

a. S/I/R = mottaglig/intermediär/resistent, ETP = ertapenem, IMP = imipenem, MEM = meropenem

Tabell 22. Korsreaktivitetspanel (kommensala och andra enteriska mikroorganismer)

Stam-ID	Organism	Testad koncentration (CFU/ml om inte annat anges)
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
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 typ 7A/NY ^a	1,40E+05 TCID ₅₀ /ml
MRVP/ZeptoMetrix	Enterovirus typ 71/NY ^a	4,40E+05 TCID ₅₀ /ml
Kliniskt prov – Cepheid	Norovirus GII ^a	2,5 x 10 ⁷ RNA kopior/ml

a. Dessa organismer testades i rektal svabb- och perirektal svabbmatris.

Tabell 23. Cellinje framställande humant genomiskt DNA

Organismnamn	Källa
Cellcarcinom i urinblåsa (hgDNA)	ATCC HTB-4

18.4 Konkurrerande interferens

En kompetitiv interferensstudie utfördes för att testa om en hög titer av en eller flera karbapenem-producerande organismer skulle störa detektionen av en andra målkarbapenem-producerande organism förekommande i en låg titer. Prov med höga titrar formulerades vid koncentrationer på 5×10^6 CFU/svabb och mål med låga titrar formulerades vid cirka 2x LoD för respektive stam i antingen rektal svabbmatris eller perirektal svabbmatris. En karbapenemas-producerande bakteriell stam för varje genanalyt, dvs., gener som kodar för KPC, NDM, VIM, OXA-48 och IMP, användes i denna studie. Varje karbapenemas-producerande bakteriell stamtyp testades vid låg titer i kombination med en hög titer av var och en av den andra eller båda karbapenemas-producerande stamtyperna (Tabell 24). Prov testades i replikat på åtta.

En hämmande effekt sågs för tre av fem mål (IMP, VIM och OXA-48) när en låg koncentration av varje mål förekom i kombination med en hög koncentration av ett eller två andra mål för prov som testats i rektal svabbmatris. De tre målen (IMP, VIM, och OXA-48) testades vid en högre koncentration (4x LoD) i kombination med en hög koncentration av en eller två andra mål för prov i rektal svabbmatris. Ingen hämmande effekt sågs för de tre målen (IMP, VIM och OXA-48) vid 4x LoD vid förekomsten av kliniskt relevanta saminfektioner för Xpert Carba-R-assayen.

En hämmande effekt sågs för två av de fem målen (NDM och IMP) när en låg koncentration av varje mål förekom i kombination med en hög koncentration av en eller två andra mål för prov som testades i perirektal svabbmatris. De två målen (NDM och IMP) testades vid en högre koncentration (4x LoD) i kombination med en hög koncentration av en eller två andra mål för prov i perirektal svabbmatris. Ingen hämmande effekt sågs för de två målen (NDM och IMP) vid 4x LoD vid förekomsten av kliniskt relevanta saminfektioner för Xpert Carba-R-assayen.

Den kompetitiva hämmande effekten på Carba-R-målen (NDM, IMP, VIM och OXA-48) behandlas i Avsnitt 15, Begränsningar i bruksanvisningen.

Tabell 24. Kombinationer av karbapenemas-producerande bakterier testade med Xpert Carba-R-assayen

Kombination
Hög KPC/Hög NDM/Låg VIM
Hög KPC/Hög NDM/Låg OXA
Hög KPC/Hög NDM/Låg IMP
Hög VIM/Hög OXA/Låg KPC
Hög VIM/Hög OXA/Låg NDM
Hög VIM/Hög OXA/Låg IMP
Hög IMP/Låg KPC
Hög IMP/Låg NDM
Hög IMP/Låg VIM
Hög IMP/Låg OXA
Hög OXA/Låg VIM
Hög VIM/Låg OXA
Hög KPC/Låg NDM
Negativ

18.5 Potentiellt interfererande substanser

Xpert Carba-R-assayens prestanda utvärderades med 24 potentiellt interfererande substanser som kan förekomma i rektala svabb- och perirektala svabbprov. Lösningar av potentiellt interfererande substanser (IS) förbereddes och testades vid koncentrationer som specificerats i Tabell 25. Positiva och negativa prov ingick i denna studie. Positiva prov bestod av en blandning av fem karbapenemas-producerande organismer med KPC-, NDM-, VIM-, IMP-1- och OXA-48-gensekvenser inokulerade till poolad negativ rektal svabbmatris eller poolad negativ perirektal svabbmatris vid cirka 3x LoD. Åtta positiva replikatprov testades per substans. Negativa prov bestod av poolad negativ rektal svabbmatris eller poolad negativ perirektal svabbmatris som inte inokulerats med karbapenemas-producerande organismer. Åtta negativa replikatprov testades per substans för att fastställa effekten på prestandan för sample processing control (SPC). Kontroller utgjordes av positiva och negativa prov utan tillsats av interfererande substanser. Effekten av varje potentiellt interfererande substans på positiva och negativa replikat utvärderades genom att jämföra genererade värden för målets cykeltröskel (Ct) vid förekomst av substansen mot Ct-värden från kontroller utan substansen.

Positiva och negativa replikatprov för 22 potentiellt interfererande substanser identifierades korrekt med Xpert Carba-R-assayen. Interferens med Xpert Carba-R-assayen kan ses med bariumsulfat vid > 0,1 % vikt/volym (w/v) och Pepto-Bismol vid >0,01 % w/v i test med prov från rektal svabbmatris. Se Avsnitt 15, Begränsningar i bruksanvisningen. Rektala svabbmatrisprov, positiva för en blandning av fem karbapenemas-producerande organismer med KPC-, NDM-, VIM-, IMP-1- och OXA-48-gensekvenser som testades med fekalt fett vid 0,25 % vikt/volym (w/v), gav inte några falskt negativa resultat, emellertid sågs fördröjda cykeltröskelvärden för VIM-målet. Denna potentiella interferens från förekomsten av 0,25 % w/v fekalt fett ges i Avsnitt Begränsningar i bruksanvisningen. Interferens med Xpert Carba-R-assayen kan ses med bariumsulfat vid >0,1 % vikt/volym (w/v) och Pepto-Bismol vid >0,025 % w/v i test med prov från perirektal svabbmatris. Se Avsnitt 15, Begränsningar.

Tabell 25. Potentiellt interfererande substanser som testats

Substans/klass	Aktiv ingrediens	Koncentration som testats
Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel	Naproxen	0,25 % w/v
Bildåtergivningsförening	Bariumsulfat	0,25 % och 0,1 % w/v
Antibiotika (oral)	Cefalexin	0,25 % w/v
Antibiotika (oral)	Ciprofloxacin	0,25 % w/v
Kondom med spermiedödande glidmedel	Nonoxynol-9	1 kondom ^a
Krämer/salvor/stolpiller	Hydrokortison	0,25 % w/v
Laxermedel	Sennosider	0,25 % w/v
Lipider	Stearinsyra/palmsyra/kolesterol (fekalt fett)	0,25 % w/v
Antidiarroika	Loperamidhydroklorid/bismutsubsalicylat (Imodium)	0,25 % w/v
Antidiarroika	Loperamidhydroklorid/bismutsubsalicylat (Kaopectate)	0,25 % w/v
Lokal kräm	K-Y Jelly	0,25 % w/v
Antacida	Kalciumkarbonat/aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid, simetikon (Magnesiumhydroxid)	0,25 % w/v
Lavemang	Mineralolja	0,25 % w/v
Antibiotika (lokal)	Polymixin B/Neomycin/Bacitracin (Neosporin)	0,25 % w/v
Medel mot svamp/klådstillande, vaginal	Nystatin	0,25 % w/v
Antacida	Famotidin (Pepcid)	0,25 % w/v
Antidiarroika	Loperamidhydroklorid/bismutsubsalicylat (Pepto-Bismol)	0,25 %, 0,1 %, 0,05 %, 0,025 %, 0,01 % w/v
Lokal kräm	Vaselin	0,25 % w/v

Tabell 25. Potentiellt interfererande substanser som testats (fortsättning)

Substans/klass	Aktiv ingrediens	Koncentration som testats
Antihemorroidkrämer/-salvor	Fenylefrin (preparation H)	0,25 % w/v
Syrabindande medel	Oemprazol (Prilosec)	0,25 % w/v
Lavemang	Koksaltlavemang	0,25 % w/v
Antacida	Cimetidin (Tagamet)	0,25 % w/v
Medel mot svamp/klädstillande, vaginal	Bensokain, resorcinol (Vagisil)	0,25 % w/v
Våtservetter	Bensalkonklorid, etanol (Wet Ones)	1 del ^b

a. En kondom tillsatt till 40 ml svabbmatris.

b. En del (12,5 cm x 19 cm; 5 tum x 7,5 tum) tillsatt till 40 ml svabbmatris.

18.6 Studie av överföringskontaminering

En studie genomfördes för att visa att fristående GeneXpert-kassetter för engångsbruk förhindrar överföringskontaminering vid körning av negativa prov efter körning av mycket högt positiva prov. Studien bestod av ett negativt prov som bearbetats i samma GeneXpert-modul omedelbart efter körning av ett mycket högt positivt prov. Det högt positiva provet bestod av inaktiverade *E. coli*-celler innehållande en plasmid med ett inlägg bestående av en syntetisk oligonukleotid med amplikonsekvenser från fem Xpert Carba-R-målanalytgener (KPC-, NDM-, VIM-, IMP- och OXA-48-mål). Positiva celler späddes i poolad negativ rektal svabbmatris och perirektal svabbmatris till en koncentration på 1×10^6 CFU/ml. Testflödet upprepades 25 gånger på två GeneXpert-moduler för totalt 102 test (25 högt positiva prov per modul och 26 negativa prov per modul) för rektal svabbmatris och perirektal svabbmatris. Alla 50 positiva prov rapporterade alla Xpert Carba-R-målen korrekt som **DEKTERAT (DETECTED)**, och alla 52 negativa prov rapporterade alla Xpert Carba-R-målen korrekt som **EJ DETEKTERAT (NOT DETECTED)** för varje testad matristyp.

19 Reproducerbarhet

19.1 Rektal och perirektal svabbmatrisstudie

Xpert Carba-R-assayens reproducerbarhet utvärderades med två paneler med 11 prov, en förberedd i poolad negativ rektal svabbmatris och en förberedd i poolad negativ perirektal svabbmatris. Två operatörer vid vardera av de tre studieplatserna testade en panel med 11 prov i replikat på fyra per dag under sex testdagar (11 prov x 2 replikat x 2 gånger/dag x 6 dagar x 2 operatörer x 3 platser). Tre loter med Xpert Carba-R-assaykassetter användes vid var och en av de 3 testplatserna. Xpert Carba-R-assayen genomfördes enligt Xpert Carba-R-assaymetoden. Resultaten sammanfattas i Tabell 26.

Tabell 26. Sammanfattning av reproducerbarhetsresultat – procentuell överensstämmelse, rektala och perirektala svabbmatriser

Prov	Matris ^a	Plats 1			Plats 2			Plats 3			% total överensstämmelse per prov
		Op 1	Op 2	Plats	Op 1	Op 2	Plats	Op 1	Op 2	Plats	
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 måttl 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 låg 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 måttl 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 låg 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 måttl 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 låg 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)

Tabell 26. Sammanfattning av reproducerbarhetsresultat – procentuell överensstämmelse, rektala och perirektala svabmatriser (fortsättning)

Prov	Matris ^a	Plats 1			Plats 2			Plats 3			% total överensstämmelse per prov
		Op 1	Op 2	Plats	Op 1	Op 2	Plats	Op 1	Op 2	Plats	
KPC Måttl 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 Låg 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 Måttl 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 låg 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 Måttl 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 Låg 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 Måttl 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 Låg 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 Måttl 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 Låg 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 Måttl 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 Låg 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 Måttl 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 Låg 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=rektal, PR=perirektal

Xpert Carba-R-assayens reproducerbarhet utvärderades också beträffande fluorescenssignalen uttryckt i Ct-värden för varje detekterat mål. Medelvärden, standardavvikelsen (SD) och variationskoefficienten (CV) mellan platser, mellan loter, mellan dagar och mellan operatörer och inom-assayer för varje panelmedlem visas i Tabell 27.

Tabell 27. Sammanfattning av resultat för reproducerbarhet, rektala och perirektala svabbmatriser

Prov	Matris ^a	Assaykanal (analyt)	N ^b	Genomsnittlig cykeltröskel (Ct)	Mellan platser		Mellan loter		Mellan dagar		Mellan operatörer		Inom assay		Total	
					SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Neg	R	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 mättl 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 låg 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 mättl 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 låg 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 mättl 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 låg 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 mättl 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 låg 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 mättl 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 låg 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	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 mättl 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 låg 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 mättl 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 låg 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 mättl 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 låg 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 mättl 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 låg 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

Tabell 27. Sammanfattning av resultat för reproducerbarhet, rektala och perirektala svabbmatriser (fortsättning)

Prov	Matris ^a	Assaykanal (analyt)	N ^b	Genomsnittlig cykeltröskel (Ct)	Mellan platser		Mellan loter		Mellan dagar		Mellan operatörer		Inom assay		Total	
					SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
OXA-48 mättl 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 låg 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=rektal, PR=perirektal

b. Resultat med Ct-värden som inte är noll utav 144.

19.2 Bakteriell isolatstudie

Xpert Carba-R-assayens reproducerbarhet utvärderades med en panel med 13 bakteriella prov som omfattande: två olika organismer per var och en av de fem resistensgenmålen detekterade med Xpert Carba-R-assayen; två lagrade prov som inkluderade två genmål och ett lagrat prov som var negativt för alla fem genmålen. Två operatörer vid var och en av de tre studieplatserna testade en panel med 13 prov i replikat på fyra per dag. Varje prov användes för att förbereda två ekvivalenta 0,5 M McFarland-suspensioner från vilka två replikat testades under sex testdagar (13 prov x 2 replikat x 2 gånger/dag x 6 dagar x 2 operatörer x 3 platser). Tre loter av Xpert Carba-R-assaykassetter användes vid var och en av de 3 testplatserna. Xpert Carba-R-assayerna genomfördes enligt Xpert Carba-R-assaymetoden. Vid testningens slut exkluderades 25 test körda på en instrumentmodul, vilket resulterade i totalt 1 847 prov som inkluderades i analyserna. Resultaten sammanfattas i Tabell 28.

Tabell 28. Sammanfattning av resultat för reproducerbarhet – procentuell överenskommelse, bakteriella isolat

Resistensgen (prov nr)	Plats 1			Plats 2			Plats 3			% total överensstämmelse per prov
	Op 1	Op 2	Plats	Op 1	Op 2	Plats	Op 1	Op 2	Plats	
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)
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)

Tabell 28. Sammanfattning av resultat för reproducerbarhet – procentuell överenskommelse, bakteriella isolat (fortsättning)

Resistensgen (prov nr)	Plats 1			Plats 2			Plats 3			% total överensstämmelse per prov
	Op 1	Op 2	Plats	Op 1	Op 2	Plats	Op 1	Op 2	Plats	
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-assayens reproducerbarhet utvärderades också beträffande fluorescenssignalen uttryckt i Ct-värden för varje detekterat mål. Medelvärdet, standardavvikelsen (SD) och variationskoefficienten (CV) mellan platser, mellan loter, mellan dagar och mellan operatörer och inom-assayer för varje panelmedlem visas i Tabell 29.

Tabell 29. Sammanfattning av reproducerbarhetsdata – bakteriella isolat

Resistensgen (prov nr)	Assaykanal (analyt)	N ^a	Mellan platser		Mellan loter		Mellan dagar		Mellan operatörer		Inom assay		Total	
			SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
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	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. Resultat med Ct-värden som inte är noll utav 144.

20 Referenser

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 Platser för Cepheid-huvudkontor

Huvudkontor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Telefon: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Europeiska huvudkontor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Frankrike
Telefon: +33 563 825 300
Fax: +33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

22 Teknisk assistans

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

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



















Kontaktinformation

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

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

Kontaktinformation till alla Cepheid-kontor med teknisk support finns tillgänglig på vår hemsida:
www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

23 Tabell med symboler

Symbol	Betydelse
	Katalognummer
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medicinteknisk produkt
	Får ej återanvändas
	Auktoriserad representant inom Europeiska Unionen
	Auktoriserad representant i Schwei
	Importör
	Satskod
	Se bruksanvisningen
	Försiktighet
	Tillverkare
	Tillverkningsland
	Innehåller tillräckligt för <n> tester
	Kontroll
	Utgångsdatum
	Temperaturbegränsning
	Biologiska risker
	Varning
	CE-märkning – Europeisk överensstämmelse



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Tel.: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe S.A.S.
Vira Soleih
81470 Maurens-Scopont
Frankrike
Tel: + 33 563 825 300
Fax: + 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



