

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

REF GXMTB/RIF-ULTRA-10

REF GXMTB/RIF-ULTRA-50

Brugsanvisning



Varemærke, patenter og erklæringer om ophavsret

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert®, and Xpert® are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2017–2025 Cepheid.

Cepheid®, Cepheid-logoet, GeneXpert® og Xpert® er varemærker tilhørende Cepheid, der er registreret i USA og andre lande.

Alle andre varemærker tilhører deres respektive ejere.

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

© 2017–2025 Cepheid.

En beskrivelse af ændringer kan findes i Afsnit 21, Revisionshistorik.

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

Til in vitro-diagnostik

1 Handelsnavn

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

2 Trivialnavn eller alment navn

Xpert MTB/RIF Ultra

3 Tilsigtet brug

Xpert MTB/RIF Ultra-testen udført på GeneXpert[®] Instrument Systems, er en semikvantitativ *in vitro*-diagnostisk test baseret på en indlejret polymerasekædereaktion (PCR) i realtid til påvisning af *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)-kompleks DNA i ubehandlede sputumprøver, eller koncentrerede sedimenter fremstillet af induceret eller ekspektoreret sputum. I præparater, hvor der er påvist *Mycobacterium tuberculosis*-kompleks, kan Xpert MTB/RIF Ultra-testen også påvise mutationer i *rpoB*-genet, der er forbundet med rifampin-resistens.

Xpert MTB/RIF Ultra-testen er beregnet til brug sammen med præparater fra patienter, for hvem der er klinisk mistanke om tuberkulose (TB), og som ikke har fået behandling mod tuberkulose, eller mindre end 3 dages behandling i de sidste 6 måneder. Denne test er beregnet som et hjælpemiddel til diagnosticering af pulmonær tuberkulose, når den anvendes sammen med resultatet af kliniske og andre laboratorieundersøgelser.

4 Resumé og forklaring

Verden over er ca. 1,7 milliarder mennesker smittet med MTB.¹ I 2018 udviklede 10,0 millioner mennesker aktiv sygdom, og 1,45 millioner mennesker mistede deres liv til sygdommen.² Smittevejen for pulmonær TB går via luften, hvilket gør dette til en meget smitsom sygdom. I betragtning af den smitsomme karakter af pulmonær TB er hurtig og nøjagtig diagnosticering et vigtigt element i behandlingen og kontrollen af TB.

Behandling indebærer langvarig administration af flere lægemidler og er normalt meget effektiv. Men, *M. tuberculosis*-stammer kan blive resistente over for et eller flere af lægemidlerne, hvilket gør det meget mere vanskeligt at opnå helbredelse. Isoniazid (INH), rifampin (også kendt som rifampicin, RIF), ethambutol (EMB) og pyrazinamid (PZA) er fire almindelige førstelinjelægemidler, der anvendes til behandling af tuberkulose. Som dokumenteret af Verdenssundhedsorganisationen, forekommer resistens mod RIF sjældent alene og indikerer normalt resistens over for en række andre lægemidler mod TB.³ Det ses mest i multiresistente (MDR-TB) stammer (defineret som resistente over for både RIF og INH) og har en rapporteret frekvens på mere end 95 % i sådanne isolater.^{4,5,6} Resistens over for RIF eller andre førstelinjelægemidler indikerer normalt behovet for fuld følsomhedstest, herunder test mod andre andenlinjestoffer.

Molekylær påvisning af TB og mutationer i *rpoB*-genet, der er forbundet med RIF-resistens, reducerer i høj grad diagnosticeringstiden af både lægemiddelfølsom og multiresistent tuberkulose. Med Xpert MTB/RIF Ultra-testen kan dette opnås i ubehandlede sputumprøver og i forberedte sedimenter på mindre end 80 minutter. Den hurtige påvisning af MTB- og RIF-resistens gør det muligt for lægen at træffe kritiske beslutninger angående patientstyring i løbet af et enkelt medicinsk møde.

5 Procedurens princip

GeneXpert Instrument Systems integrerer og automatiserer prøvebehandling, nukleinsyreamplifikation og påvisning af målsekvenserne i enkle eller komplekse prøver ved hjælp af PCR i realtid og smeltepunktsbestemmelse. Systemet består af et instrument, en PC, en strekkodescanner og forudinstalleret software til at køre tests på patientprøver og vise resultaterne. Systemet kræver, at der bruges GeneXpert-kassetter til engangsbrug, som indeholder PCR-reagenserne og udfører PCR-processen. Fordi kassetterne er selvstændige, minimeres krydskontaminering mellem prøverne. For en komplet beskrivelse af systemet henvises til *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide* eller *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Xpert MTB/RIF Ultra-testen inkluderer reagenser til påvisning af resistens over for MTB og RIF samt en prøvebehandlingskontrol (SPC) til at kontrollere for tilstrækkelig behandling af målbakterierne og for at monitorere tilstedeværelsen af hæmmer(e) i PCR-reaktionen og efterfølgende smeltepunktsbestemmelse. Probekontrol (PCC) verificerer reagensrehydrering, fyldning af PCR-rør i kassetten, probeintegritet og farvestofstabilitet.

Primerne i Xpert MTB/RIF Ultra-testen amplificerer en del af *rpoB*-genet, som indeholder "kerneregionen" på 81 basepar, og målsekvenser i dele af *IS1081*- og *IS6110*-flerkopi-insertionselementerne. Smelteanalysen med fire *rpoB*-prober er i stand til at differentiere mellem den konserverede vildtypesekvens og mutationer i kerneregionen, der er forbundet med RIF-resistens. De to insertionselementprober forbedrer påvisningen af *Mycobacterium tuberculosis*-kompleks på grund af målsekvenserne i flerkopi-insertionselementerne i de fleste TB-stammer.

6 Reagenser og instrumenter

6.1 Medfølgende materialer

Xpert MTB/RIF Ultra-testkittene indeholder tilstrækkelige reagenser til at behandle 10 prøver eller 50 prøver. Kittene indeholder følgende:

Xpert MTB/RIF Ultra Kassetter med integrerede reaktionsrør	10 pr. kit	50 pr. kit
• Perle 1 og perle 2 (frysetørrede)	2 af hver pr. kassette	2 af hver pr. kassette
• Perle 3 (frysetørret)	1 af hver pr. kassette	1 af hver pr. kassette
• Reagens 1	4 ml pr. kassette	4 ml pr. kassette
• Reagens 2	4 ml pr. kassette	4 ml pr. kassette
Prøvereagensflasker	10	50
• Prøvereagens	8 ml pr. flaske	8 ml pr. flaske
Overførselspipetter til engangsbrug	12 pr. kit	60 pr. kit
CD	1 pr. kit	1 pr. kit
• Analysedefinitionsfiler (ADF)		
• Anvisninger til import af ADF til software		
• Brugsanvisning (indlægsseddel)		

Bemærk Prøvereagens (SR) kan være farveløs eller fra gul til ravgul. Farven kan intensiveres med tiden, men farven har ingen indflydelse på ydeevnen.

Bemærk Sikkerhedsdatablade (SDS) er tilgængelige på www.cepheid.com eller www.cepheidinternational.com under fanen **ASSISTANCE (SUPPORT)**.

Bemærk af bovint serumalbumin (BSA) i perlerne i dette produkt blev produceret og fremstillet udelukkende af bovint plasma fra USA. Intet drøvtyggerprotein eller andet animalsk protein blev fodret til dyrene. Dyrene bestod test før og efter slagtning. Under behandlingen var der ingen blanding af materialet med andre animalske materialer.

Bemærk Overførselspipetterne har et enkelt mærke, der repræsenterer den mindste mængde behandlet prøve, der er nødvendig at overføre til kassetten. Må kun benyttes til dette formål. Alle andre pipetter skal leveres af laboratoriet.

6.2 Opbevaring og håndtering

- Xpert MTB/RIF Ultra-testkassetterne opbevares ved 2-28 °C.
- Du må ikke åbne et låg på kassetten, før du er klar til at udføre testen.
- Brug ikke reagenser eller kassetter, der har overskredet udløbsdatoen.

7 Materialer, der kræves, men ikke medfølger

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Infinity System eller GeneXpert Edge System (katalognummer varierer efter konfiguration): GeneXpert-instrument, computer med ophavsretligt beskyttet GeneXpert-software version 4.7b eller senere (GeneXpert Dx System), Xpertise™ 6.4b (GeneXpert Infinity System), GeneXpert Edge-software version 1.0 (GeneXpert Edge System), strekkodescanner og betjeningsvejledning
- Printer: Hvis der er behov for en printer, skal du kontakte salgsrepræsentanten fra Cepheid for at arrangere købet af en anbefalet printer.
- Lækagesikre, sterile opsamlingsbeholdere med skruelåg
- Engangshandsker
- Etiketter og/eller permanent mærkningsmarkør
- Sterile pipetter til prøvebehandling

8 Advarsler, forholdsregler og kemiske farer

8.1 Advarsler og forholdsregler

- Alle biologiske præparater, herunder brugte kassetter, skal behandles som værende i stand til at overføre smitsomme stoffer. Da det ofte er umuligt at vide, hvilke der kan være smitsomme, bør alle biologiske præparater behandles med standardforholdsregler. Retningslinjer for håndtering af præparater er tilgængelige fra de amerikanske centre for sygdomsbekæmpelse og forebyggelse⁷ og Clinical and Laboratory Standards Institute.⁸
- Brug beskyttelseshandsker til engangsbrug, laboratoriekitter og beskyttelsesbriller ved håndtering af prøver og reagenser. Vask hænderne grundigt efter håndtering af prøver og testreagenser.
- Følg din institutions sikkerhedsprocedurer for arbejde med kemikalier og håndtering af biologiske prøver.
- Erstat ikke Xpert MTB/RIF Ultra-testens reagenser med andre reagenser.
- Åbn ikke låget på Xpert MTB/RIF Ultra-testkassetten, undtagen ved tilsætning af behandlet prøve.
- Brug ikke en kassette, der har været tabt, efter den er taget ud af kittet.
- Brug ikke en kassette, der har været tabt eller rystet, eller som har spildt indholdet af kassetten, efter du har tilsat den behandlede prøve. Hvis kassetten rystes eller tabes efter åbning af låget, kan det give falske eller ubestemmelige resultater.
- Anbring ikke etiketten med prøve-id på kassettelåget eller på strekkodeetiketten.
- Brug ikke en kassette, hvis den ser ud til at være våd, eller, hvis forseglingen på låget ser ud til at være brudt.
- Brug ikke en kassette med et beskadiget reaktionsrør.
- Når der behandles mere end én prøve ad gangen, må der kun åbnes én kassette. Tilføj prøve, der er behandlet med prøvereagens, og luk kassetten, før den næste prøve behandles. Skift handsker mellem prøver.
- Hver Xpert MTB/RIF Ultra-testkassette anvendes til at behandle én test. Genanvend ikke behandlede kassetter.
- En engangspipette anvendes til at overføre ét præparat. Genanvend ikke engangspipetter.
- God laboratoriepraksis skal følges, og der skal skiftes handsker mellem håndtering af hvert patientpræparat for at undgå kontaminering af præparater eller reagenser. Rengør arbejdsfladen/områderne regelmæssigt med 10 % blegemiddel, og tør derefter overfladen af igen med 70 % ethanol eller isopropylalkohol før og efter behandling af præparater.
- Biologiske præparater, overførselsudstyr og brugte kassetter skal behandles som værende i stand til at overføre smitsomme stoffer, der kræver brug af standardforholdsregler. Overhold institutionens procedurer for miljømæssigt forsvarlig affaldshåndtering vedrørende korrekt bortskaffelse af brugte kassetter og ubrugte reagenser. Disse materialer kan udvise egenskaber svarende til kemisk farligt affald, der skal bortskaffes ifølge specifikke nationale eller regionale procedurer. Hvis nationale eller regionale forordninger ikke indeholder klare retningslinjer for korrekt bortskaffelse, skal biologiske præparater og brugte kassetter bortskaffes ifølge retningslinjer fra WHO [Verdenssundhedsorganisationen] vedrørende håndtering og bortskaffelse af medicinsk affald.

8.2 Kemiske farer^{9,10}

Prøvereagens

- Indeholder isopropylalkohol
- Indeholder natriumhydroxid
- Signalord: FARE
- FN GHS farepiktogrammer:

FN GHS faresætninger

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

P-sætninger

Forebyggelse

- Indhent særlige anvisninger før brug.
- Anvend ikke produktet, før alle advarsler er læst og forstået.
- Holdes væk fra varme/gnister/åben ild/varme overflader. Rygning forbudt.
- Hold beholderen tæt lukket.
- Indånd ikke tåge, damp og/eller spray.
- Vask grundigt efter brug.
- Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjenbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse.
- Anvend de påkrævede personlige værnemidler.

Handling

- Ved brand: Anvend egnede midler til brandslukning.
- VED INDÅNDING: Flyt personen til et sted med frisk luft og sørg for, at vedkommende hviler i en stilling, som letter vejtrækningen.
- Ring omgående til en GIFTINFORMATION eller en læge.
- VED KONTAKT MED HUDEN (eller håret): Tilsmudset tøj tages straks af/fjernes. Skyl/brus huden med vand.
- Tilsmudset tøj skal vaskes, før det kan anvendes igen.
- Særlig behandling, se supplerende oplysninger om førstehjælp.
- VED KONTAKT MED ØJNE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning.
- I TILFÆLDE AF INDTAGELSE: Skyl munden. Fremkald IKKE opkastning.
- VED eksponering eller mistanke om eksponering: Søg lægehjælp.
- Søg lægehjælp ved ubehag.

Opbevaring/bortskaffelse

- Bortskaffelse af indhold og/eller beholder skal ske i overensstemmelse med lokale, regionale, nationale og/eller internationale krav.

9 Præparatindsamling, -transport og -opbevaring

Opsamling af præparater

Følg din institutions protokol for prøveindsamling.

Indsaml sputum eller aerosolinduceret sputum efter din institutions standardprocedurer. Test ubehandlet sputum eller koncentreret/dekontamineret sputumsediment. Se tabellen herunder for at bestemme passende præparatvolumen.

Tabel 1. Påkrævet præparatvolumen

Præparattype	Minimumvolumen til én test	Maksimalt prøvevolumen	Forhold mellem prøve og prøvereagens (SR)
Sputumsediment	0,5 ml	2,5 ml	1.3 ^a
Ubehandlet sputum	1 ml	4,0 ml	1:2

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

Opbevaring og transport

Før behandling med prøvereagens

Sputumsediment: Opbevar resuspenderet sediment ved 2–8 °C i op til 7 dage.

Ubehandlet sputum: Når det er muligt, skal sputum transporteres og opbevares ved 2–8 °C inden behandling. Hvis det er nødvendigt, kan ubehandlede sputumpræparater opbevares ved maksimalt 35 °C i op til tre dage og dernæst ved 2–8 °C i yderligere syv dage.

10 Analyseprocedure

10.1 Procedure for dekontaminerede, koncentrerede sputumsedimenter

Bemærk Afvis prøver med tydelige madpartikler eller andre faste partikler.

Volumenkrav: Sputumsedimenter, der forberedes efter metoden fra Kent og Kubica¹¹, og resuspenderes i 67 mM fosfat/H₂O-buffer, kan testes ved hjælp af Xpert MTB/RIF Ultra-testen. Efter resuspension skal mindst 0,5 ml af det resuspenderede sediment gemmes til Xpert MTB/RIF Ultra-testen. For alle volumener under 0,7 ml udføres trin 1–6. Til disse trin bruges 3 dele prøvereagens (SR) til 1 del sediment for at opnå tilstrækkelig volumen (ca. 2 ml) for optimal analysepræstation.

Hvis prøvevolumenet er lig med eller større end 0,7 ml, kan der produceres tilstrækkeligt testvolumen ved at tilsætte 2 dele SR til 1 del sediment. I dette eksempel tilsættes 1,4 ml SR til 0,7 ml sediment. Disse volumener skaleres i et forhold på 2 dele SR til 1 del sediment.

1. Opvarm kassetterne til stuetemperatur. Mærk hver Xpert MTB/RIF Ultra-testkassette med prøve-ID. Se Figur 1.

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

2. Bland sedimentet ved vortexblanding eller brug en pipette til at suge materialet op og trykke det ud nok gange til at sikre, at alle organismer er i suspension.

3. Overfør 0,5 ml af den samlede resuspenderede pellet til et konisk rør med skruehætte til Xpert MTB/RIF Ultra-testen ved hjælp af en overførselspipette.

Bemærk Opbevar resuspenderede sedimenter ved 2 til 8 °C, hvis de ikke skal behandles med det samme. Xpert MTB/RIF Ultra må ikke køres på et resuspenderet sediment, der har været nedkølet i > 7 dage.

4. Overfør 1,5 ml Xpert MTB/RIF Ultra-prøvereagens (SR) til 0,5 ml resuspenderet sediment ved hjælp af en overførselspipette. Stram hættens forsvarligt.

5. Ryst kraftigt 10 til 20 gange eller vortex i mindst 10 sekunder.

Bemærk Én bevægelse frem og tilbage er en enkelt rystelse.

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

7. Inkubér prøven ved stuetemperatur i yderligere 5 minutter.

10.2 Procedure for ubehandlet sputum

Påkrævet volumen: ≥ 1 ml ubehandlet sputum påkræves.

1. Opvarm kassetterne til stuetemperatur. Mærk hver Xpert MTB/RIF Ultra-testkassette med prøve-ID. Se Figur 1.

Bemærk

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



Figur 1. Brug af permanent marker på kassetter

2. Efter prøven er modtaget i en lækagesikker opsamlingsbeholder til sputum, skal låget åbnes forsigtigt, og indholdet skal undersøges for at sikre, at der ikke er madpartikler eller andre faste partikler. Se Figur 2.

Bemærk

Afvis prøver med tydelige madpartikler eller andre faste partikler.



Figur 2. Åbning af prøvebeholder

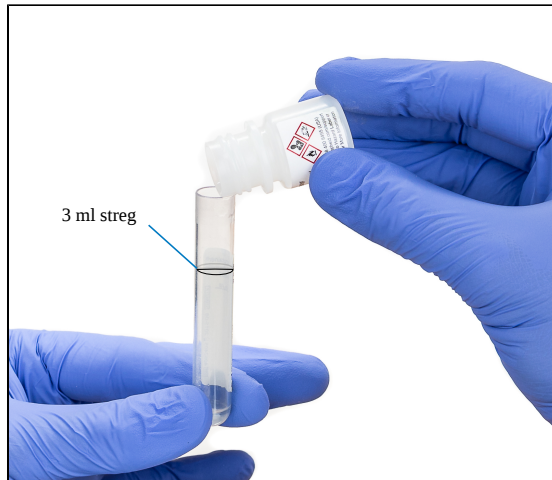
3. Hæld ca. 2 gange volumen af SR ned i sputumet (fortynding 2:1, SR:sputum).

Bemærk

Bortskaf det resterende SR og flasken i en beholder til kemisk affald.



Figur 3. Eksempel på 2:1 fortynding (8 ml SR:4 ml sputum)



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

4. Sæt låget på igen og fastgør det. Ryst kraftigt 10 til 20 gange eller vortex i mindst 10 sekunder.

Bemærk Én bevægelse frem og tilbage er en enkelt rystelse.

5. Inkubér prøven i 10 minutter ved stuetemperatur.
6. Ryst prøven kraftigt 10 til 20 gange eller vortex i mindst 10 sekunder. Inkubér prøven ved stuetemperatur i yderligere 5 minutter.

Bemærk Sørg for, at prøven er fuldstændigt flydende. Gentag dette trin, hvis prøven ikke er helt flydende.

10.3 Klargøring af kassetten

Bemærk

Ved anvendelse af GeneXpert Dx System eller GeneXpert Edge System startes testen inden for 4 timer efter tilsætning af den reagensbehandlere prøve til kassetten. Når prøven er tilsat til kassetten, skal kassetten forblive ved stuetemperatur før testen påbegyndes inden for fire timer. Hvis du bruger et GeneXpert Infinity System, skal du sørge for at starte testen og lægge kassetten på transportbåndet inden for 30 minutter efter tilsætning af den prøvereagensbehandlere prøve til kassetten. Den resterende holdbarhed spores af Xpertise-softwaren, så tests køres før det indbyggede udløb på 4 timer.

1. Åbn kassetelåget og åbn derefter prøvebeholderen.
2. Brug den medfølgende pipette til at suge den flydende prøve op til lige over stregen på pipetten. Se Figur 5. Prøven må ikke behandles yderligere, hvis der ikke er tilstrækkeligt volumen.



Figur 5. Opsugning til stregen på pipetten

3. Overfør prøven til prøvekammeret på Xpert MTB/RIF Ultra-kassetten. Dispensér prøven langsomt for at minimere risikoen for aerosoldannelse. Se Figur 6.



Figur 6. Dispensering af dekontamineret flydende prøve i prøvekammeret på kassetten

4. Luk kassetelåget godt fast. Hvis det er nødvendigt at genteste, kan den resterende flydende prøve opbevares i op til 4 timer ved 2 til 8 °C.

11 Kørsel af testen

- For , se Afsnit 11.1.
- For , se Afsnit 11.2.
- For , se Afsnit 11.3.

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 Start af testen

Inden testen startes skal det sikres, at:

- Vigtigt**
- Systemet kører den korrekte GeneXpert Dx-softwareversion som vist i afsnittet - Materialer, der kræves, men ikke medfølger.
 - Den korrekte analysedefinitionsfil er importeret til softwaren.

Dette afsnit indeholder de basale trin til at køre testen. Der henvises til *GeneXpert Dx System Operator Manual* for detaljerede anvisninger.

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

1. Tænd for GeneXpert Dx System, tænd derefter for computeren og log på. GeneXpert-softwaren starter automatisk. Hvis den ikke gør, skal du dobbeltklikke på genvejsikonet for GeneXpert Dx-softwaren på Windows®-skrivebordet.
2. Log på med dit brugernavn og din adgangskode.
3. Klik på **Opret test (Create Test)** i **GeneXpert-systemvinduet**. Vinduet **Opret test (Create Test)** vises. Dialogboksen **Scan patient-id-stregkode (Scan Patient ID barcode)** vises.
4. Scan eller skriv patient-id'et (Patient ID). Hvis du indtaster patient-ID'et (Patient ID), skal du sørge for, at patient-ID'et (Patient ID) er indtastet korrekt. Patient-id'et (Patient ID) er knyttet til testresultaterne og vises i vinduet **Vis resultater (View Results)** og i alle rapporter. Dialogboksen **Scan prøve-id-stregkode (Scan Sample ID barcode)** vises.
5. Scan eller skriv prøve-ID'et (Sample ID). Hvis du indtaster prøve-ID'et (Sample ID), skal du sørge for, at prøve-ID'et (Sample ID) er indtastet korrekt. Prøve-id'et (Sample ID) er knyttet til testresultaterne og vises i vinduet **Vis resultater (View Results)** og i alle rapporter. Dialogboksen **Scan kassettestregkode (Scan Cartridge Barcode)** vises.
6. Scan stregkoden på kassetten. Ved hjælp af stregkodeoplysningerne udfylder softwaren automatisk kasserne for de følgende felter: Vælg analyse (Select Assay), Reagenslot-ID (Reagent Lot ID), Kasette-SN (Cartridge SN) og Udløbsdato (Expiration Date).

Bemærk Hvis stregkoden på kassetten ikke kan scannes, skal du gentage testen med en ny kassette. Hvis du har scannet kassettestregkoden i softwaren, og analysedefinitionsfilen ikke er tilgængelig, vises et skærmbillede, der angiver, at analysedefinitionsfilen ikke er indlæst i systemet. Hvis denne skærm vises, skal du kontakte Cepheid teknisk support.

7. Klik på **Start test (Start Test)**. I den viste dialogboks indtaster du din adgangskode, hvis påkrævet.
8. Åbn instrumentmodullågen med det blinkende grønne lys og indsæt kassetten.
9. Luk lågen. Testen starter, og det grønne lys holder op med at blinke. Når testen er slut, slukker lyset.
10. Vent med at åbne modullågen, indtil systemet frigiver dørlåsen, og fjern derefter kassetten.
11. Bortskaf brugte kassetter i de relevante præparataffaldsbeholdere i henhold til din institutions standardpraksis.

Bemærk Undlad at åbne eller gøre forsøg på at ændre nogen del af den brugte kassette til bortskaffelse. Du må ikke slukke eller frakoble instrumentet, mens en test er i gang. Hvis du slukker eller frakobler -instrumentet eller computeren, stopper testen.

11.1.2 Visning og udskrivning af testresultater

I dette afsnit vises de grundlæggende trin til visning og udskrivning af resultater. Du kan finde mere detaljerede anvisninger om, hvordan du får vist og udskriver resultaterne i *Betjeningsvejledningen til GeneXpert Dx-systemet*.

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

11.2 GeneXpert Edge System

(Er måske ikke tilgængelig i alle lande)

11.2.1 Start af en ny test

Endnu en test kan startes, mens den første er i gang.

1. Tryk på knappen for **startskærmen**.
Startskærmen viser det modul, der er i brug, som lettere gråt og med en bemærkning om, at dataindsamling er i gang.
2. Tryk på knappen **KØR NY TEST (RUN NEW TEST)**, og fortsæt med den nye test ved at følge trinene i Start af testen.
3. Når den anden test er i gang, skal du trykke på knappen for **startskærmen**.
Status for begge tests vises. Når en test er fuldført, ændres ikonteksten til **Dataindsamling fuldført (Data collection complete)**, og der vises et flueben på ikonet.
4. Tryk på ikonet **Dataindsamling fuldført (Data collection complete)** for at se skærbilledet **Fjern kassetten (Remove Cartridge)**. Følg instruktionerne på skærmen for at fjerne kassetten.

11.2.2 Visning og udskrivning af testresultater

I dette afsnit vises de grundlæggende trin til visning og udskrivning af resultater. Du kan finde mere detaljerede anvisninger om, hvordan du får vist og udskriver resultaterne i *GeneXpert Edge System User's Guide*.

Bemærk Hvis resultater rapporteres med et LIS-system, skal du kontrollere, at LIS-resultaterne svarer til systemets resultater for feltet Patient-id (Patient ID). Hvis dette ikke er tilfældet, skal kun systemets resultater rapporteres.

1. Tryk på knappen **VIS FORRIGE TEST (VIEW PREVIOUS TESTS)** på **startskærmen**.
2. Vælg testen på skærmen **Vælg test (Select Test)** ved enten at trykke på testnavnet eller bruge pilene til at vælge testen.

11.3 GeneXpert Infinity System

11.3.1 Start af testen

Inden testen startes skal det sikres, at:

- Vigtigt**
- Systemet kører den Xpertise-softwareversion som vist i afsnittet - Materialer, der kræves, men ikke medfølger.
 - Den korrekte analysedefinitionsfil er importeret til softwaren.

Dette afsnit indeholder de basale trin til at køre testen. Der henvises til *GeneXpert Infinity System Operator Manual* for detaljerede anvisninger.

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

1. Tænding af instrumentet. Xpertise-softwaren starter automatisk. Hvis den ikke starter, skal du dobbeltklikke på genvejsikonet for Xpertise-softwaren på Windows®-skrivebordet.
2. Log på computeren, og log dernæst på GeneXpert Xpertise-softwaren med dit brugernavn og din adgangskode.
3. I **Xpertise-softwarens startarbejdsområde** klikker du på **Bestillinger (Orders)**, og i arbejdsområdet for **Bestillinger (Orders)** klikker du på **Bestil test (Order Test)**.
Arbejdsområdet **Bestil test - Patient-id (Order Test - Patient ID)** vises.
4. Scan eller skriv patient-id'et (Patient ID). Hvis du indtaster patient-ID'et (Patient ID), skal du sørge for, at patient-ID'et (Patient ID) er indtastet korrekt.
Patient-id'et (Patient ID) er knyttet til testresultaterne og vises i vinduet **Vis resultater (View Results)** og i alle rapporter.
5. Indtast alle de yderligere oplysninger, som din institution kræver, og klik på knappen **FORTSÆT (CONTINUE)**.

Arbejdsområdet **Bestil test - Prøve-id** (Order Test - Sample ID) vises.

6. Scan eller skriv prøve-ID'et (Sample ID). Hvis du indtaster prøve-ID'et (Sample ID), skal du sørge for, at prøve-ID'et (Sample ID) er indtastet korrekt.
Prøve-id'et (Sample ID) er knyttet til testresultaterne og vises i vinduet **Vis resultater (View Results)** og i alle rapporter.
7. Klik på knappen **FORTSÆT (CONTINUE)**.
Arbejdsområdet **Bestil test - Analyse (Order Test - Assay)** vises.
8. Scan strejkoden på kassetten. Ved hjælp af strejkodeoplysningerne udfylder softwaren automatisk kasserne for de følgende felter: Vælg analyse (Select Assay), Reagenslot-ID (Reagent Lot ID), Kasette-SN (Cartridge SN) og Udløbsdato (Expiration Date).

Bemærk

Hvis strejkoden på kassetten ikke kan scannes, skal du gentage testen med en ny kassette. Hvis du har scannet kasettestrejkoden i softwaren, og analysedefinitionsfilen ikke er tilgængelig, vises et skærbillede, der angiver, at analysedefinitionsfilen ikke er indlæst i systemet. Hvis denne skærm vises, skal du kontakte Cepheid teknisk support.

Efter kassetten er blevet scannet, vises arbejdsområdet **Bestil test - Testoplysninger (Order Test - Test Information)**.

9. Kontroller, at oplysningerne er korrekte, og klik på **Send (Submit)**. I den viste dialogboks indtaster du din adgangskode, hvis påkrævet.
10. Placer kassetten på transportbåndet.

Bemærk

Du må ikke slukke eller frakoble systemet, mens en test er i gang. Hvis du slukker eller frakobler GeneXpert-instrumentet eller computeren, stopper testen.

Kassetten bliver ført ind automatisk, testen kører, og den brugte kassette bliver anbragt i affaldsbeholderen.

11.3.2 Visning og udskrivning af testresultater

I dette afsnit vises de grundlæggende trin til visning og udskrivning af resultater. Du kan finde mere detaljerede anvisninger om, hvordan du får vist og udskriver resultaterne i *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. I **Xpertise-softwarens startarbejdsområde** klikker du på ikonet **RESULTATER (RESULTS)**. Menuen med resultater vises.
2. I menuen med resultater vælges knappen **VIS RESULTATER (VIEW RESULTS)**. Arbejdsområdet **Vis resultater (View Results)** vises sammen med testresultaterne.
3. Klik på knappen **RAPPORT (REPORT)** for at få vist og/eller generere en rapport i PDF-format.

12 Kvalitetskontrol

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

Prøvebehandlingskontrol (SPC)

Kontrollerer, at prøven blev behandlet korrekt. SPC'en indeholder ikke-infektøse sporer i form af en tør sporekage, der er inkluderet i hver kassette for at bekræfte tilstrækkelig behandling af MTB. Hvis organismene er til stede, bekræfter SPC'en, at der er sket lysering af MTB og bekræfter, at prøven er behandlet tilstrækkeligt. Denne kontrol påviser desuden prøverelateret hæmning af PCR-analysen i realtid.

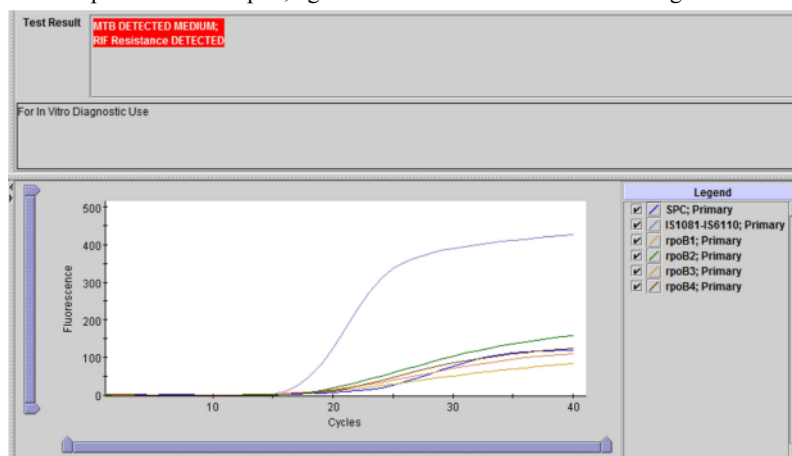
SPC skal være positiv i en negativ prøve, og kan være negativ eller positiv i en positiv prøve. SPC består, hvis den opfylder de validerede acceptkriterier. Hvis SPC ikke påvises i en negativ test, vil testresultatet være "Invalid" (Ugyldig).

Probekontrol (PCC)

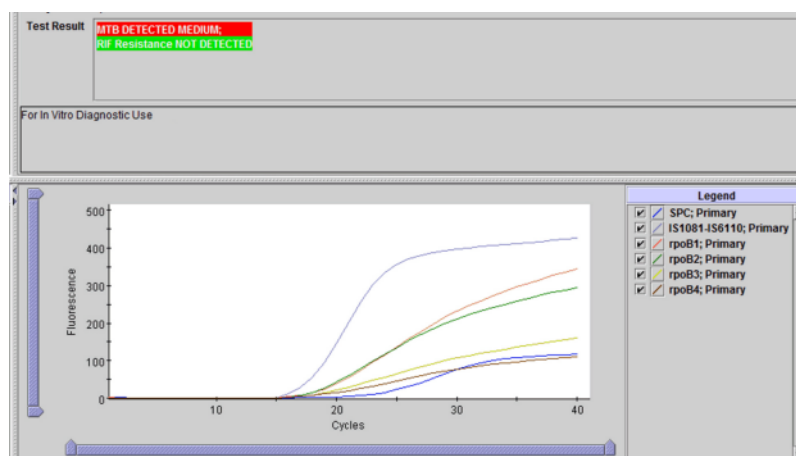
Inden starten af PCR-reaktionen måler Xpert MTB/RIF Ultra-testen fluorescenssignalet fra proberne for at overvåge perlerehydrering, fyldning af reaktionsrør, probeintegritet og farvestofstabilitet. PCC består, hvis den opfylder de foreskrevne acceptkriterier.

13 Fortolkning af resultater

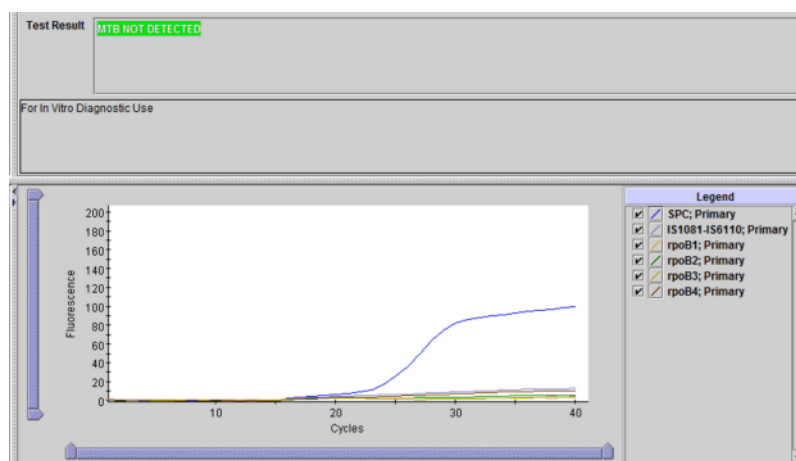
GeneXpert-instrumentssystemerne genererer resultaterne fra målte fluorescerende signaler og indbyggede beregningsalgoritmer. Resultaterne kan ses i vinduet **Vis resultater (View Results)**. Se Figur 7, Figur 8, Figur 9, Figur 10, Figur 11 og Figur 12 for specifikke eksempler, og se Tabel 3 for en liste over alle mulige resultater.



Figur 7. MEDIUM MTB PÅVIST; RIF-resistens PÅVIST (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance DETECTED) (GeneXpert Dx detaljeret brugervisning)



Figur 8. MEDIUM MTB PÅVIST; RIF-resistens IKKE PÅVIST (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance NOT DETECTED) (GeneXpert Dx detaljeret brugervisning)



Figur 9. MTB IKKE PÅVIST (MTB NOT DETECTED) (GeneXpert Dx detaljeret brugervisning)

Patient/Sample ID	Cartridge S/N
6319-2PUHPLOT020	681696130
Assay	
Xpert MTB-RIF Ultra	
Result	Start Time
MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED	11/06/19 13:11:15
	User Name
	<None>
	Test Disclaimer
	For In Vitro Diagnostic Use Only.

Figur 10. LAV MTB PÅVIST; RIF-resistens PÅVIST (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED) (GeneXpert Edge)

Patient/Sample ID	Cartridge S/N
2PUHPILOT05	681696113
Assay	
Xpert MTB-RIF Ultra	
Result	Start Time
MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED	07/06/19 10:02:55
	User Name
	<None>
	Test Disclaimer
	For In Vitro Diagnostic Use Only.

Figur 11. LAV MTB PÅVIST; RIF-resistens IKKE PÅVIST (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED) (GeneXpert Edge)

Patient/Sample ID	Cartridge S/N
2PUHPILOT05	681696136
Assay	
Xpert MTB-RIF Ultra	
Result	Start Time
MTB NOT DETECTED	24/05/19 10:39:43
	User Name
	<None>
	Test Disclaimer
	For In Vitro Diagnostic Use Only.

Figur 12. MTB IKKE PÅVIST (MTB NOT DETECTED) (GeneXpert Edge)

Tabel 2. Xpert MTB/RIF Ultra-testresultater og fortolkning

Resultat	Fortolkning
HØJ MTB PÅVIST; RIF-resistens PÅVIST (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance DETECTED)	MTB-målet er til stede i prøven: - Der er blevet påvist en mutation i <i>rpoB</i>-målgensekvensen. - SPC: Ikke relevant (NA). Et SPC-signal er ikke påkrævet, fordi MTB-amplificeringen kan konkurrere med denne kontrol. - Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.
MEDIUM MTB PÅVIST; RIF-resistens PÅVIST (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance DETECTED)	
LAV MTB PÅVIST; RIF-resistens PÅVIST (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED)	
MEGET LAV MTB PÅVIST; RIF-resistens PÅVIST (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance DETECTED)	
HØJ MTB PÅVIST; RIF-resistens IKKE PÅVIST (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance NOT DETECTED)	MTB-målet er til stede i prøven: - Der ikke blevet påvist nogen mutation i <i>rpoB</i>-genmålsekvensen. - SPC: Ikke relevant (NA). Et SPC-signal er ikke påkrævet, fordi MTB-amplificeringen kan konkurrere med denne kontrol. - Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.
MEDIUM MTB PÅVIST; RIF-resistens IKKE PÅVIST (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance NOT DETECTED)	
LAV MTB PÅVIST; RIF-resistens IKKE PÅVIST (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)	
MEGET LAV MTB PÅVIST; RIF-resistens IKKE PÅVIST (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)	
HØJ MTB PÅVIST; RIF-resistens UBESTEMT (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance INDETERMINATE)	MTB-målet er til stede i prøven: - RIF-resistens kunne ikke bestemmes på grund af ugyldige smeltepunkter. - SPC: Ikke relevant (NA). Et SPC-signal er ikke påkrævet, fordi MTB-amplificeringen kan konkurrere med denne kontrol. - Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.
MEDIUM MTB PÅVIST; RIF-resistens UBESTEMT (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance INDETERMINATE)	

Resultat	Fortolkning
LAV MTB PÅVIST; RIF-resistens UBESTEMT (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)	
MEGET LAV MTB PÅVIST; RIF-resistens UBESTEMT (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB-spor PÅVIST; RIF-resistens UBESTEMT (MTB Trace DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)	MTB-målet er til stede i prøven: • RIF-resistens kunne ikke bestemmes på grund af utilstrækkelig signalregistrering. • SPC: Ikke relevant (NA). Et SPC-signal er ikke påkrævet, fordi MTB-amplificeringen kan konkurrere med denne kontrol. • Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.
MTB IKKE PÅVIST (MTB NOT DETECTED)	MTB-målet er ikke påvist i prøven: • SPC: BESTÅET (PASS). SPC opfyldte acceptkriterierne. • Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.
UGYLDIG (INVALID)	Tilstedeværelse eller fravær af MTB kan ikke afgøres. SPC opfylder ikke acceptkriterierne, prøven blev ikke behandlet korrekt, eller PCR blev hæmmet. Gentag testen. Se afsnittet Gentestprocedure i dette dokument. • MTB UGYLDIG (MTB INVALID): Tilstedeværelse eller fravær af MTB DNA kan ikke afgøres. • SPC: MISLYKKET (FAIL). Resultatet for MTB-målet er negativt, og Ct for SPC er ikke inden for gyldigt område. • Probekontrol: BESTÅET (PASS). Alle probekontrolresultater er bestået.
FEJL (ERROR)	Tilstedeværelse eller fravær af MTB kan ikke afgøres. Gentag testen. Se afsnittet Gentestprocedure i dette dokument. • MTB: INTET RESULTAT (NO RESULT) • SPC: INTET RESULTAT (NO RESULT) • Probekontrol: MISLYKKET (FAIL). Alle eller et af probekontrolresultaterne er mislykket. Bemærk Hvis probekontrollen er bestået, skyldes fejlen en systemkomponentfejl.
INTET RESULTAT (NO RESULT)	Tilstedeværelse eller fravær af MTB kan ikke afgøres. Gentag testen. Se afsnittet Gentestprocedure i dette dokument. Et INTET RESULTAT (NO RESULT) angiver, at der ikke blev indsamlet tilstrækkelige data. For eksempel stoppede operatøren en test, der var i gang. • MTB: INTET RESULTAT (NO RESULT) • SPC: INTET RESULTAT (NO RESULT) • Probekontrol: Ikke relevant (NA)

Tabel 3. Xpert MTB/RIF Ultra: Alle mulige resultater

Resultater for TB	Resultater for RIF
HØJ MTB PÅVIST (MTB DETECTED HIGH)	RIF-resistens PÅVIST (RIF Resistance DETECTED)
HØJ MTB PÅVIST (MTB DETECTED HIGH)	RIF-resistens IKKE PÅVIST (RIF Resistance NOT DETECTED)
HØJ MTB PÅVIST (MTB DETECTED HIGH)	RIF-resistens UBESTEMT (RIF Resistance INDETERMINATE)
MEDIUM MTB PÅVIST (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-resistens PÅVIST (RIF Resistance DETECTED)
MEDIUM MTB PÅVIST (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-resistens IKKE PÅVIST (RIF Resistance NOT DETECTED)
MEDIUM MTB PÅVIST (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-resistens UBESTEMT (RIF Resistance INDETERMINATE)
LAV MTB PÅVIST (MTB DETECTED LOW)	RIF-resistens PÅVIST (RIF Resistance DETECTED)
LAV MTB PÅVIST (MTB DETECTED LOW)	RIF-resistens IKKE PÅVIST (RIF Resistance NOT DETECTED)
LAV MTB PÅVIST (MTB DETECTED LOW)	RIF-resistens UBESTEMT (RIF Resistance INDETERMINATE)
MEGET LAV MTB PÅVIST (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-resistens PÅVIST (RIF Resistance DETECTED)
MEGET LAV MTB PÅVIST (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-resistens IKKE PÅVIST (RIF Resistance NOT DETECTED)
MEGET LAV MTB PÅVIST (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-resistens UBESTEMT (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB-spor (MTB Trace) ^a PÅVIST (DETECTED)	RIF-resistens UBESTEMT (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB IKKE PÅVIST (MTB NOT DETECTED)	
UGYLDIG (INVALID)	
FEJL (ERROR)	
INTET RESULTAT (NO RESULT)	

^a Resultatudfaldet Spor betyder, at der registreres lave niveauer af MTB, men resultatet RIF-resistent påvises ikke. Dette sker på grund af den øgede sensitivitet af TB-påvisningen ved anvendelse af flerkopi-målene IS6110 og IS1081 i modsætning til påvisning af RIF-resistens ved hjælp af enkeltkopigenet rpoB. Derfor kan resultatet RIF-resistent eller -følsom ikke bestemmes i en sporprøve. Sporprøven er altid **RIF-resistens UBESTEMT (RIF Resistance INDETERMINATE)**.

13.1 Grunde til at gentage analysen

Gentag testen ved at bruge en ny kassette, hvis en af de følgende testresultater forekommer.

- Resultatet **UGYLDIG (INVALID)** angiver at SPC er mislykket. Prøven blev ikke behandlet korrekt, eller PCR er hæmmet.
- Resultatet **FEJL (ERROR)** angiver, at PCC mislykkedes, og analysen blev afbrudt muligvis på grund af, at reaktionsrøret blev fyldt forkert, der blev registreret et integritetsproblem med en reagensprobe, fordi de maksimale trykgrænser blev overskredet, eller et GeneXpert-modul fejlede.
- Et **INTET RESULTAT (NO RESULT)** angiver, at der ikke blev indsamlet tilstrækkelige data. For eksempel stoppede operatøren en test, der var i gang.

13.2 Gentestprocedure

Hvis du har frisk sputum eller rekonstitueret sediment tilovers, skal du altid bruge nyt SR til at dekontaminere og opløse sputumet eller sedimentet før du kører analysen. Se Afsnit 10 eller Procedure for ubehandlet sputum.

Hvis du har tilstrækkeligt med SR-behandlet prøve tilovers og er inden for 4 timer efter den første tilsætning af SR til prøven, kan du bruge den resterende prøve til at klargøre og behandle en ny kassette. Brug altid en ny kassette, når du tester igen, og start testen med det samme. Se Klargøring af kassetten.

14 Begrænsninger

Da påvisning af MTB afhænger af antallet af organismer, der findes i prøven, afhænger pålidelige resultater af korrekt indsamling, håndtering og opbevaring af prøverne. Der kan forekomme fejlagtige testresultater fra forkert indsamling, håndtering eller opbevaring af prøver, teknisk fejl, prøveombytning eller utilstrækkelig koncentration af udgangsmateriale. Det er nødvendigt at overholde anvisningerne i brugsanvisningen nøje for at undgå fejlagtige resultater.

For personer med resultatet **MTB-spor PÅVIST (MTB Trace DETECTED)** kan der i visse situationer være behov for yderligere kliniske oplysninger og overvejelse af deres kliniske sammenhæng for at træffe beslutninger om TB-behandling.

Et positivt testresultat indikerer ikke nødvendigvis tilstedeværelsen af levedygtige organismer. Det er dog en formodet tilstedeværelse af MTB eller Rifampin-resistens.

Mutationer eller polymorfier i primer- eller probebindingsregionerne kan påvirke påvisningen af nye eller ukendte MDR-MTB- eller rifampin-resistente stammer, hvilket resulterer i et falsk rifampin-sensitivt resultat.

Xpert MTB/RIF Ultra-testens ydeevne er ikke blevet evalueret hos patienter under atten år.

Xpert MTB/RIF Ultra-testen giver ikke bekræftelse på rifampin-følsomhed, da der kan eksistere andre mekanismer til rifampin-resistens end dem, der påvises af dette udstyr, der kan være forbundet med manglende klinisk respons på behandlingen.

Præparater, der har både MTB-kompleks DNA og mutationer, som er forbundet med rifampin-resistens, i *rpoB*-genet, som påvises af Xpert MTB/RIF Ultra-testen, bør tages i betragtning til yderligere test af lægemiddelfølsomhed.

Ydeevnen af Xpert MTB/RIF Ultra-testen afhænger af operatørens dygtighed og overholdelse af analyseprocedurer. Analyseprocedurefejl kan forårsage falske positive eller falske negative resultater. Alle enhedsoperatører skal have passende udstyrstræning.

Der er observeret interferens med analysen i præparater indeholdende ≥ 100 µg/ml albuterolsulfat.

15 Klinisk ydeevne

15.1 Design af klinisk undersøgelse

De kliniske ydeevneegenskaber af Xpert MTB/RIF Ultra-testen blev evalueret for påvisningen af MTB-kompleks DNA og for påvisning af RIF-resistens, der er forbundet med mutationer i sputumpræparater, i forhold til resultater fra henholdsvis dyrkning (fast og/eller flydende medie) og lægemiddelfølsomhedstest (DST). Denne flercenterundersøgelse anvendte prospektive og arkiverede direkte (rå) sputum- eller koncentrerede sedimentpræparater indsamlet fra forsøgspersoner på 18 år eller ældre. Forsøgspersonerne inkluderede pulmonære TB-suspekte uden TB-behandling eller mindre end 3 dages behandling inden for 6 måneder efter undersøgelsens start (TB-suspekte) samt tidligere TB-behandlede forsøgspersoner, som var mistænkt for multiresistent TB (MDR-TB-suspekte). Undersøgelsen blev gennemført over hele verden (Hviderusland, Brasilien, Kina, Georgien, Tyskland, Indien, Italien, Kenya, Peru, Sydafrika, Uganda, Vietnam og USA). Sensitiviteten og specificiteten af Xpert MTB/RIF Ultra-testen til påvisning af MTB blev evalueret ved hjælp af data fra kun de TB-suspekte, hvorimod data fra de MDR TB-suspekte blev kombineret for at evaluere ydelsen af RIF-resistens.

Blandt 1985 præparater inkluderet i de primære dataanalyser stammede præparaterne fra forsøgspersoner ≥ 18 år, 59 % mænd ($n=1175$), 37 % kvinder ($n=734$), og for 4 % ($n=76$) var kønnet ikke angivet eller ikke tilgængeligt. Præparaterne stammede fra geografisk forskelligartede områder: 11 % ($n=217$) var fra USA (Californien, New York og Florida) og 89 % ($n=1768$) var fra lande uden for USA (Hviderusland, Brasilien, Kina, Georgien, Tyskland, Italien, Indien, Kenya, Sydafrika, Peru, Vietnam og Uganda).

15.2 Ydeevne af Xpert MTB/RIF Ultra-testen sammenlignet med MTB-dyrkning

Der blev indsamlet op til tre sputumpræparater fra hver forsøgsperson til brug i den kliniske undersøgelse. For prospektive præparater blev det første sputumpræparat testet med Xpert MTB/RIF Ultra-testen, og de næste to præparater blev anvendt til TB-dyrkning. For arkiverede præparater var der dyrkningsresultater tilgængelige fra standard pleje-metoden, og Xpert MTB/RIF Ultra-testen blev udført ved anvendelse af det første præparat med tilstrækkeligt volumen. Hvis analyseresultatet var ubestemmeligt (**FEJL (ERROR)**, **UGYLDIG (INVALID)** eller **INTET RESULTAT (NO RESULT)**), blev præparatet testet igen, hvis der var tilstrækkeligt volumen. MTB Ultra-analyser for 96,8 % (1939/2004) præparater lykkedes ved første forsøg (første ND-rate = 3,2 %). Seksogfyrre af de 65 ubestemmelige tilfælde blev testet igen, hvoraf alle udviste gyldige resultater ved gentagen testning. 19 præparater blev ikke testet igen. Den samlede successrate for analysen var 99,1 % (1985/2004). Den samlede ikke-bestemmelige rate var 0,9 % (19/2004). En forsøgspersons smearstatus for syrefaste bacili (AFB) blev bestemt med fluorescerende auramin O (AO) eller Ziehl-Neelsen (ZN) smearfarvning fra præparatet med det tilsvarende Xpert MTB/RIF Ultra-testresultat. Alle forsøgspersoners MTB-dyrkningsstatus blev defineret baseret på MTB-dyrkningsresultatet af alle præparaterne, der blev indsamlet inden for en syv-dages periode for den pågældende forsøgsperson.

Ydeevnen af Xpert MTB/RIF Ultra-testen til påvisning af MTB i forhold til MTB-dyrkning, stratificeret efter AFB-smear-status er vist i nedenstående tabel. Sensitiviteten i smear-positive og smear-negative præparater var hhv. 99,5 % (426/428), 95 % CI: 98,3, 99,9 og 73,3 % (200/273), 95 % CI: 67,7, 78,2. Den samlede specificitet af Xpert MTB/RIF Ultra-testen uanset AFB-smear var 95,5 % (1222/1280), 95 % CI: 94,2, 96,5. Se tabellerne herunder.

Tabel 4. Ydeevne af Xpert MTB/RIF Ultra-testen sammenlignet med MTB-dyrkning

		Smear/dyrkning				
		Positiv			Negativ	Samlet
		AFB-smear +	AFB-smear -	Samlet dyrkning +	Samlet dyrkning -	
Xpert MTB/RIF Ultra	MTB PÅVIST (MTB DETECTED)	426	200	630 ^a	58	688
	MTB IKKE PÅVIST (MTB NOT DETECTED)	2	73	75	1222	1297
	Samlet	428	273	705	1280	1985
Ydeevne i smear-positive: Sensitivitet: 99,5 % (426/428), 95 % CI: 98,3, 99,9						
Ydeevne i smear-negative: Sensitivitet: 73,3 % (200/273), 95 % CI: 67,7, 78,2						
Samlet ydeevne: Sensitivitet: 89,4 % (630/705), 95 % CI: 86,9, 91,4						
Specificitet: 95,5 % (1222/1280), 95 % CI: 94,2, 96,5						

^a Smear-resultater er ikke tilgængelige for 4 dyrkningspositive præparater.

Ydeevnen af Xpert MTB/RIF Ultra-testen til påvisning af MTB i forhold til MTB-dyrkning, stratificeret efter steder i USA sammenlignet med steder uden for USA, er vist i nedenstående tabel. Blandt 1985 præparater var der 1768 præparater fra steder uden for USA og 217 fra steder i USA.

Tabel 5. Xpert MTB/RIF Ultra-testen sammenlignet med MTB-dyrkning fra steder uden for USA vs. i USA

	Uden for USA		USA	
	N	Procent (95 % CI)	N	Procent (95 % CI)
Sensitivitet smear-pos	380/382	99,5 % (98,1, 99,9)	46/46	100,0 % (92,3, 100)
Sensitivitet smear-neg	180/245	73,5 % (67,6, 78,6)	20/28	71,4 % (52,9, 84,7)
Samlet sensitivitet	564/631 ^a	89,4 % (86,7, 91,6)	66/74	89,2 % (80,1, 94,4)
Samlet specificitet	1080/1137	95,0 % (93,6, 96,1)	142/143	99,3 % (96,1, 99,9)

^a Smear-resultater er ikke tilgængelige for 4 dyrkningspositive præparater.

15.3 Xpert MTB/RIF Ultra-testens ydeevne sammenlignet med dyrkning efter smear-type

Ydeevnen af Xpert MTB/RIF Ultra-testen til påvisning af MTB blev bestemt i forhold til MTB-dyrkning i præparater med AFB-smear udført ved AO og ZN. Resultaterne er vist i tabellen nedenfor. Blandt 1985 prøver var der 1810 prøver med AO-smears og 175 med ZN-smears.

Tabel 6. Ydeevne af Xpert MTB/RIF Ultra-testen sammenlignet med MTB-dyrkning med auramin O (AO)- og Ziehl-Neelsen(ZN)-farvningsmetoder

	Auramin O-metoden		Ziehl-Neelsen-metoden	
	N	Procent (95 % CI)	N	Procent (95 % CI)
Sensitivitet smear-pos	386/388	99,5 % (98,1, 99,9)	40/40	100 % (91,2, 100)
Sensitivitet smear-neg	153/219	69,9 % (63,5, 75,6)	47/54	87,0 % (75,6, 93,6)
Samlet sensitivitet	543/611 ^a	88,9 % (86,1, 91,1)	87/94	92,6 % (85,4, 96,3)
Samlet specificitet	1145/1199	95,5 % (94,2, 96,5)	77/81	95,1 % (88,0, 98,1)

^a Smear-resultater er ikke tilgængelige for 4 dyrkningspositive præparater.

15.4 Xpert MTB/RIF Ultra-testens ydeevne sammenlignet med dyrkning efter præparatype

Ydeevnen af Xpert MTB/RIF Ultra-testen til påvisning af MTB blev bestemt i forhold til MTB-dyrkning i ubehandlet sputum og koncentrerede præparater af sputumsediment. Resultaterne er vist i tabellen nedenfor. Blandt 1985 præparater var der 1543 ubehandlede sputumpræparater og 442 koncentrerede sputumsedimentpræparater.

Tabel 7. Xpert MTB/RIF Ultra-testen sammenlignet med MTB-dyrkning efter præparatype

	Direkte sputum		Sputumsedimenter	
	N	% (95 % CI)	N	% (95 % CI)
Sensitivitet smear-pos	323/324	99,7 % (98,3, 99,9)	103/104	99,0 % (94,8, 99,8)
Sensitivitet smear-neg	168/229	73,4 % (67,3, 78,7)	32/44	72,7 % (58,2, 83,7)
Samlet sensitivitet	495/557 ^a	88,9 % (86,0, 91,2)	135/148	91,2 % (85,6, 94,8)
Samlet specificitet	937/986	95,0 % (93,5, 96,2)	285/294	96,9 % (94,3, 98,4)

^a Smear-resultater er ikke tilgængelige for 4 dyrkningspositive præparater.

15.5 Ydeevne af Xpert MTB/RIF Ultra-testen sammenlignet med lægemiddelfølsomhedstest for RIF

MTB-positive dyrkningsisolater blev testet for lægemiddelfølsomhed (DST) over for rifampin ved hjælp af agarproportionsmetoden med Middlebrook- eller Lowenstein-Jensen-medie, Thermo Scientific Sensititre™ Mycobacterium tuberculosis MIC-pladen eller BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE-analysen. Ydeevnen af Xpert MTB/RIF Ultra-testen til påvisning af RIF-resistens forbundet med mutationer blev bestemt i forhold til DST-resultaterne for MTB-dyrkningsisolaterne.

Resultater for påvisning af RIF-resistens forbundet med mutationer rapporteres kun af Xpert MTB/RIF Ultra-testen, når *rpoB*-gensekvensen for MTB-kompleks blev påvist af udstyret. Ydeevnen for RIF-følsomhed/-resistens er vist i nedenstående tabel. Præparater med ikke udført DST, **MTB IKKE PÅVIST (MTB NOT DETECTED)** og **MTB PÅVIST (MTB DETECTED)**; **RIF-resistens UBESTEMT (RIF Resistance INDETERMINATE)** blev udelukket fra analysen. Treogtres (63) ud af 67 prøver med RIF-ubestemte resultater var **MTB-spor PÅVIST; RIF-resistens UBESTEMT (MTB Trace DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)**.

Tabel 8. Xpert MTB/RIF Ultra-testens ydeevne sammenlignet med DST

Lægemiddelfølsomhedstest				
		RIF-resistente	RIF-følsom	Samlet
Xpert MTB/ RIF Ultra	MTB PÅVIST; RIF-resistens PÅVIST (MTB DETECTED; RIF Resistance DETECTED	128	12 ^a	140
	MTB PÅVIST; RIF-resistens IKKE PÅVIST (MTB DETECTED; RIF Resistance NOT DETECTED	5 ^b	314	319
	Samlet	133	326	459
		Sensitivitet: 96,2 % (128/133), 95 % CI: 91,5, 98,4 Specificitet: 96,3 % (314/326), 95 % CI: 93,7, 97,9		

^a Afvigende sekventeringsresultater: 11 af 12 RIF-resistente, 1 af 12 ikke tilgængelig.

^b Afvigende sekventeringsresultater: 4 af 5 RIF-følsomme, 1 af 5 ikke tilgængelig.

15.6 Xpert MTB/RIF Ultra-testens ydeevne sammenlignet med Xpert MTB/RIF-analyse

Et tusinde fem hundrede og fireoghalvfems (1594) præparater blev testet med både Xpert MTB/RIF Ultra-testen og Xpert MTB/RIF-analysen. Den samlede procentvise overensstemmelse mellem analyserne var på 96,5 % [(1538/1594) 95 % CI: 95,5, 97,3). Procentdel positiv overensstemmelse og procentdel negativ overensstemmelse var hhv. 99,2 % ((491/495) 95 % CI: 97,9, 99,7) og 95,3 % ((1047/1099) 95 % CI: 93,8, 96,4).

15.7 Reproducerbarhed

Xpert MTB/RIF Ultra-testens reproducerbarhed blev evalueret på tre steder ved hjælp af et præparatpanel bestående af MTB-stammer, der er rifampin-følsomme og -resistente. De MTB-positive præparater blev forberedt i simuleret sputummatrix ved lave (~1X LoD) og moderate (2-3X LoD) koncentrationer. Et negativt panelmedlem, der bestod af simuleret sputummatrix blev også inkluderet. Panelet med fem prøver blev testet på seks forskellige dage af to forskellige operatører to gange om dagen på hvert af tre steder (240 tests på hvert sted = 2 operatører x 6 dage x 2 replikater x 2 kørsler pr. dag). Der blev brugt tre reagenskitpartier af Xpert MTB/RIF Ultra-testene i forsøget. Den procentvise overensstemmelse for hvert panelmedlem præsenteres efter sted i Tabel 9.

Tabel 9. Resumé af reproducerbarhedsresultater – overensstemmelse efter undersøgelsessted/instrument

Prøve	Sted 1 (GeneXpert Dx)	Sted 2 (GeneXpert Dx)	Sted 3 (Infinity Xpertise)	Samlet overensstemmelse i % efter prøve
Negativ	98 % (47/48)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	99,3 % (143/144)
Lav MTB-positive, RIF-resistente	96 % (46/48)	96 % (46/48)	98 % (47/48)	96,5 % (139/144)

Prøve	Sted 1 (GeneXpert Dx)	Sted 2 (GeneXpert Dx)	Sted 3 (Infinity Xpertise)	Samlet overensstemmelse i % efter prøve
Moderat MTB-positive, RIF-resistente	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
Lav MTB-positive, RIF-sensitive	100 % (48/48)	100 % (48/48)	98 % (47/48)	99,3 % (143/144)
Moderat MTB-positive, RIF-sensitive	100 % (47/47)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (143/143)

Reproducerbarheden af Xpert MTB/RIF Ultra-testen blev også evalueret med hensyn til fluorescenssignalet udtrykt i cyklustærskelværdier (Ct-værdier) for hvert påvist mål. Gennemsnittet, standardafvigelsen (SD) og variationskoefficienten (CV) mellem steder, mellem dage, mellem operatører og komponenter inden for kørsel for hvert panelmedlem vises i Tabel 10. En kørsel er defineret som de fire prøver pr. panelmedlem, der testes af én operatør på ét sted på én dag.

Tabel 10. Resumé af reproducérbarhedsdata

Prøve		N	Gennemsnitlig Ct	Varians											
				Mellem steder		Mellem parti		Mellem dag		Mellem operatør		Inden for kørsel/analyse		Samlet	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Negativ	SPC Ct	144	25,7	0,00	0,0	0,30	1,1	0,00	0,0	0,70	2,8	1,40	5,5	1,60	6,3
Lav MTB-positiv, RIF-resistent	IC Ct	144	20,0	0,00	0,0	0,20	1,1	0,00	0,0	0,40	2,0	0,90	4,6	1,00	5,1
	rpo1C	141	31,0	0,00	0,0	0,50	1,6	0,00	0,0	0,60	2,0	2,20	7,2	2,40	7,7
	rpo2C	141	29,8	0,20	0,7	0,40	1,4	0,00	0,0	0,80	2,5	2,10	7,1	2,30	7,7
	rpo3C	139	33,8	0,20	0,6	0,60	1,9	0,00	0,0	0,70	2,0	2,00	5,9	0,20	6,5
	rpo4C	141	30,4	0,80	2,5	0,50	1,7	0,00	0,0	0,80	2,5	2,50	8,4	2,80	9,2
Moderat MTB-positiv, RIF-resistente	IC Ct	144	18,4	0,30	1,4	0,00	0,0	0,10	0,5	0,10	0,3	0,70	3,7	0,80	4,1
	rpo1C	143	28,3	0,40	1,5	0,00	0,0	0,50	1,8	0,00	0,0	1,80	6,4	1,90	6,8
	rpo2C	144	27,2	0,50	1,8	0,00	0,0	0,50	1,8	0,00	0,0	1,80	6,7	1,90	7,1
	rpo3C	143	31,1	0,10	0,4	0,00	0,0	0,50	1,6	0,00	0,0	1,70	5,6	1,80	5,8
	rpo4C	144	27,2	0,80	3,1	0,00	0,0	0,70	2,4	0,00	0,0	2,20	8,0	2,40	8,9
Lavt MTB-positiv, RIF-sensitive	IC Ct	143	23,7	0,00	0,0	0,20	0,6	0,40	1,6	0,00	0,0	1,70	7,4	1,80	7,6
	rpo1C	130	30,2	0,10	0,3	0,00	0,0	0,90	3,0	0,00	0,0	2,60	8,4	2,70	9,0
	rpo2C	130	29,3	0,00	0,0	0,00	0,0	0,80	2,6	0,00	0,0	2,40	8,1	2,50	8,5
	rpo3C	130	31,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,80	2,6	0,20	0,7	2,30	7,4	2,50	7,8
	rpo4C	120	36,1	0,30	0,9	0,40	1,1	0,00	0,0	0,50	1,4	2,10	5,7	2,20	6,1

Prøve		N	Gennemsnitlig Ct	Varians											
				Mellem steder		Mellem parti		Mellem dag		Mellem operatør		Inden for kørsel/analyse		Samlet	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Moderat MTB-positive, RIF-sensitive	IC Ct	143	21,8	0,10	0,6	0,00	0,0	0,20	1,1	0,00	0,0	1,20	5,4	1,20	5,5
	rpo1C	142	27,6	0,20	0,7	0,00	0,0	0,30	1,2	0,00	0,0	2,00	7,2	2,00	7,3
	rpo2C	141	26,7	0,00	0,0	0,40	1,4	0,00	0,0	0,10	0,2	1,60	5,9	1,60	6,1
	rpo3C	141	28,9	0,00	0,0	0,30	1,1	0,00	0,0	0,50	1,7	1,70	5,7	1,70	6,0
	rpo4C	140	33,9	0,70	2,0	0,60	1,7	0,00	0,0	0,00	0,0	2,00	5,9	2,20	6,5

16 Analytiske ydeevneegenskaber

16.1 Potentielt interfererende stoffer

Der blev udført en undersøgelse i en kunstig sputummatrix for at vurdere effekterne af stoffer, der potentielt interfererer med Xpert MTB/RIF Ultra-testen. I alt 32 potentielt interfererende stoffer blev evalueret. Potentielt endogene interfererende stoffer kan omfatte, men er ikke begrænset til blod, pus (hvide blodlegemer), celler fra luftvejene, mucin, humant DNA og mavesyre fra maven. Andre potentielt interfererende stoffer kan omfatte anæstetika, antibiotika, antibakterielle lægemidler, anti-tuberkulosemedicin, antivirale lægemidler, bronkodilatorer, inhalerede bronkodilatorer, levende intranasal influenzavirusvaccine, bakteriedræbende mundskyl, reagenser til behandling af præparater, *Pneumocystis jirovecii*-medicin, lindrende homøopatisk allergimedicin, næsekortikosteroider, næsegel, næsespray, orale anæstetika, orale slimløsende midler, neutraliserende buffere og tobak. Disse stoffer er anført i Tabel 11 med aktive ingredienser og de testede koncentrationer. Der blev inkluderet positive og negative prøver i denne undersøgelse. Positive prøver blev testet tæt på 3 gange den analytiske detektionsgrænse ved brug af BCG-celler i replikater på 8 eller 9. Negative prøver, bestående af stoffer, der manglede i MTB-stammen, blev testet pr. stof i replikater på 8 for at bestemme virkningen på ydeevnen af prøvebehandlingskontrollen (SPC).

Der blev ikke observeret nogen hæmmende virkning for nogen af de 32 testede potentielt interfererende stoffer (Tabel 11).

Tabel 11. Interfererende stoffer

Stof	Beskrivelse/aktiv ingrediens	Testet koncentration
Blod	Blod 5 % v/v (humant)	5 % (v/v)
Bakteriedræbende mundskyl	Klorhexidingluconat (0,12 %), 20 % opløsning	20 % (v/v)
Præparatbehandlingsreagenser	Cetylpyridiniumklorid, 1 % i 2 % NaCl	0,5 % (v/v) i 1 % NaCl
Præparatbehandlingsreagenser	Cetylpyridiniumklorid, 1 % i 2 % NALC	0,5 % (v/v) i 1 % NALC
Præparatbehandlingsreagenser	Cetylpyridiniumklorid, 1 % i 2 % NALC plus 25 mM citrat	0,5 % (v/v) i 1 % NALC plus 12,5 mM citrat
Mavesyre	Opløsning i vand med pH 3 til 4, neutraliseret med natriumbikarbonat	100 % (v/v)
DNA/celler fra menneske	HeLa S3, 1x10 ⁷ (HELA 229)	10 ⁶ celler/ml
Antimykotikum; antibiotikum	Nystatin oral suspension, 20 %	20 % (v/v)
Hvide blodlegemer (menneske)	Hvide blodlegemer/pus-matrix (30 % buffy coat; 30 % plasma; 40 % PBS)	100 % (v/v)
Anæstetika (endotrakeal intubation)	Lidokain HCl 4 %	30 % (v/v)
Forstøvningsopløsning	NaCl 5 % (w/v)	5 % (w/v)
Mucin	Mucin 5 % (w/v)	5 % (w/v)
Antibakteriel, systemisk	Levofloxacin 25 mg/ml	5 mg/ml
Næsekortikosteroid	Fluticason 500 mcg/spray	5 µg/ml
Inhalerede bronkodilatorer	Albuterolsulfat 2 mg/5 ml	75 µg/ml (w/v); 100 µg/ml (w/v)
Orale anæstetika	Orajel (20 % benzokain)	5 % (w/v)
Antivirale lægemidler	Acyclovir, IV 50 mg/ml	50 µg/ml
Antibiotikum, næsesalve	Neosporin (400U bacitracin, 3,5 mg neomycin, 5000U polymyxin B)	5 % (w/v)
Tobak	Nicogel (40 % tobaksekstrakt)	0,5 % (w/v)
Anti-tuberkulosemedicin	Streptomycin 1 mg/ml	25 µg/ml
Anti-tuberkulosemedicin	Ethambutol 1 mg/ml	50 µg/ml
Anti-tuberkulosemedicin	Isoniazid 1 mg/ml	50 µg/ml
Orale slimløsende midler	Guaifenesin (400 mg/tablet)	5 mg/ml
Anti-tuberkulosemedicin	Pyrazinamid 10 mg/ml	100 µg/ml
Næsegel (homøopatisk)	Zicam gel	50 % (w/v)
Næsespray	Phenylephrin 1 %	0,5 % (v/v)
Anti-tuberkulosemedicin	Rifampicin 1 mg/ml	25 µg/ml
Allergilindrende medicin (homøopatisk)	Tetræolie (<5% Cineole, >35 % terpinen- 4-ol)	0,5 % (v/v)

Stof	Beskrivelse/aktiv ingrediens	Testet koncentration
Levende intranasal influenzavaccine	Levende influenzavaccine FluMist	5 %
<i>Pneumocystis jiroveci</i> -medicin	Pentamidin	300 ng/ml
Bronkodilator	Epinephrin (injicerbar sammensætning)	1 mg/ml
Anti-tuberkulosemedicin	Amoxicillin	25 µg/ml

16.2 Analytisk sensitivitet (detektionsgrænse)

Der blev udført undersøgelser for at bestemme den analytiske sensitivitet eller detektionsgrænse (LoD) for Xpert MTB/RIF Ultra-testen ved brug af *Mycobacterium tuberculosis* stamme H37Rv og *Mycobacterium bovis* BCG (Bacille Calmette-Guerin) fortyndet i humant sputum og humant sputumsediment. Et MTB-positivt resultat er baseret på påvisningen af IS1081/IS6110-målene.

Der blev også udført undersøgelser for at bestemme den analytiske sensitivitet eller detektionsgrænse for Xpert MTB/RIF Ultra-testen til påvisning af RIF-resistens ved brug af en velkarakteriseret klinisk rifampin-resistent *Mycobacterium tuberculosis*-stamme (TDR125), der bærer en D516V-mutation i "kerneregionen" på 81 basepar af *rpoB*-genet, fortyndet i humant sputum og humant sputumsediment.

LoD er den laveste koncentration rapporteret i CFU/ml, der kan skelnes reproducérbart fra negative prøver med 95 % konfidens. Mindst 20 replikater for to stammer blev evalueret ved fem til otte koncentrationer over 3 dage, og LoD blev bestemt ved hjælp af probitanalyse. Den påståede LoD er opsummeret i tabellen nedenfor.

Tabel 12. Probitanalysedata og påstået LoD i CFU/ml

Mycobakteriearter	Præparattype	Påstået LoD
<i>M. bovis</i> (BCG)	Sputum	30
	Sputumsediment	33
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	Sputum	12
	Sputumsediment	11

Tabel 13. Probitanalysedata og påstået LoD for RIF-resistens i CFU/ml

Mycobakteriearter	Præparattype	Påstået LoD
<i>M. tuberculosis</i> (TDR125)	Sputum	1093
	Sputumsediment	4000

16.3 Analytisk specificitet (eksklusivitet)

Kulturer af 30 ikke-tuberkuløse mycobakterie (NTM)-stammer blev testet med Xpert MTB/RIF Ultra-testen. Tre replikater af hvert isolat blev tilsat i buffer og testet ved en koncentration på $\geq 10^6$ CFU/ml. Se Tabel 14.

Tabel 14. NTM-stammer testet for specificitet

<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>avium</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Mycobacterium goodii</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>

<i>Mycobacterium abscessus</i>	<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>fortuitum</i>	<i>Mycobacterium interjectum</i>
<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Mycobacterium peregrinum</i>
<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Mycobacterium goodii</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Mycobacterium shimodei</i>
<i>Mycobacterium malmøense</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>

Under betingelserne i undersøgelsen blev alle NTM-isolaterne rapporteret som **MTB IKKE PÅVIST (MTB NOT DETECTED)**. Positive og negative kontroller blev inkluderet i studiet. Specificiteten var 100 %.

For derudover at bestemme, om høje koncentrationer af NTM ville interferere med påvisningen af lave TB-niveauer (3X LoD), blev seks repræsentative stammer af de stammer, der er anført i Tabel 14, blandet med TB-stammen H37Rv og med *M. bovis* i sputum til en slutkoncentration på henholdsvis 10⁶ CFU/ml NTM og 36 CFU/ml *M. tuberculosis* H37Rv og 90 CFU/ml af *M. bovis*.

Mikrobiel interferens af ikke-tuberkuløse mykobakterier (NTM) ved tilstedeværelse af H37Rv-mc2 6030 blev vurderet ved brug af seks repræsentative NTM-stammer (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. celatum*, *M. abscessus* 19977 og *M. gordonae*). Replikater på 5 blev testet for hver kombination af målstamme og hver konkurrerende stamme. De 5 replikatprøver ved 3x LoD udviste 5 af 5 gyldige resultater for alle 6 blandingskombinationer ved CFU/ml på 36 $\geq$ 1 x 10⁶ af H37Rv-mc2 6030. Under betingelserne i undersøgelsen hæmmede høje koncentrationer af NTM ikke påvisningen af lave niveauer *Mycobacterium tuberculosis* med Xpert MTB/RIF Ultra-testen. Der blev ikke observeret konkurrencehæmning.

Mikrobiel interferens af ikke-tuberkuløse mykobakterier (NTM) ved tilstedeværelse af MTB-BCG celler blev vurderet ved brug af otte repræsentative NTM-stammer (*M. avium* 19250, *M. intracellulare* 35771, *M. kansasii* 12478, *M. kansasii* 35776, *M. celatum* 51131, *M. abscessus* 700868 og *M. gordonae* 14470, *M. gordonae* 35760). Replikater på 5 blev testet for hver kombination af målstamme og hver konkurrerende stamme. De 5 replikatprøver udviste 5 af 5 gyldige resultater for alle 8 blandingskombinationer. Blandinger blev testet i CFU/ml i et forhold på 90 til $\geq$ 1 x 10⁶ MTB-BCG-celler. Under betingelserne i undersøgelsen hæmmede høje koncentrationer af NTM ikke påvisningen af lave niveauer *Mycobacterium tuberculosis* med Xpert MTB/RIF Ultra-testen. Der blev ikke observeret konkurrencehæmning.

16.4 Arter/stammer, der er testet for specificitet

Følgende mikroorganismer, herunder gramnegative bakterier, grampositive bakterier, svampeorganismer, vira og gær blev testet for falsk positivitet i Xpert MTB/RIF Ultra-testen. Replikaterne af hvert isolat blev tilsat i buffer og testet ved en koncentration på $\geq 10^6$ CFU/ml (bakterier og svamestammer) eller $\geq 10^6$ kopier/ml (genomisk DNA for bakterier og svampe) og $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml (virusstammer).

Tabel 15. Arter og stammer

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Respiratorisk syncytialvirus type B</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Rhinovirus</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydomydia pneumoniae</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Nocardia asteroides</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Parainfluenzavirus type 1</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Coronavirus</i>	<i>Parainfluenzavirus type 2</i>	<i>Streptococcus mitis</i>

<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Parainfluenzavirus type 3</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Respiratorisk syncytialvirus type A</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Human metapneumovirus (hMPV) 16 type A1</i>		

Under undersøgelsens betingelser blev alle de testede mikroorganismer rapporteret som **MTB IKKE PÅVIST (MTB NOT DETECTED)**. Positive og negative kontroller blev inkluderet i studiet. Specificiteten var 100 %.

16.5 Analytisk inklusivitet

Énogfyrre MTB-kompleksstammer bestående af 20 rifampin-følsomme stammer med en vildtype *rpoB*-kerneregion og 21 rifampin-resistente stammer med enkelt nukleotid-polymorfismer (SNP'er) i *rpoB*-kerneregionen blev testet i et sæt på fire ved brug af Xpert MTB/RIF Ultra-testen. DNA-prøver fra i alt 41 MTB-stammer blev testet på GeneXpert ved hjælp af en Xpert MTB/RIF Ultra-protokol modificeret til DNA-test. De endelige reaktionskomponenter og PCR-cyklusbetingelser var uændrede fra protokollen, der var designet til test af patientprøver. Tolv af stammerne var fra WHO/TDR-samlingen og 6 fra laboratoriesamlingen på Rutgers Universitet. Samlet repræsenterer disse stammer isolater fra 8 lande og indeholdt 21 RIF-resistente isolater bestående af enkelt, dobbelt og en tredobbelt mutation(er) i kerneregionen af *rpoB*. Prøverne blev testet ved at tilsætte 100 µl af DNA-prøven til lysatkammeret på kassetten. De negative reaktioner anvendte buffer som prøve. Analysen identificerede korrekt alle 20 vildtype-stammer og identificerede korrekt rifampin-resistens i 21 stammer, der var resistente over for rifampin med mutationer i kerneregionen af *rpoB*. Der blev opnået ubestemte rifampinresultater for 3 mutantstammer. *M. caprae* og *M. pinnipedii* blev ikke evalueret som en del af denne undersøgelse.

De termolyserede mutantstammer (varmebehandlede celler) og nukleinsyrer (DNA) blev indhentet fra Belgien og Rutgers New Jersey og stammede fra Centers for Disease Control and Prevention (CDC), American Type Culture Collection (ATCC) og samlinger fra FN's Børnefond/UNDP/Verdensbanken/Verdenssundhedsorganisationens særlige program til forskning og uddannelse i tropesygdomme. Analysen identificerede korrekt alle 20 vildtype-stammer og identificerede korrekt rifampin-resistens i alle 21 stammer, der var resistente over for rifampin med mutationer i kerneregionen af *rpoB*.

16.6 Analytisk inaktivering af mykobakterier i sputumprøver

Xpert MTB/RIF Ultra-prøvereagensets desinficerende evner blev bestemt ved en standardmetode til kvantitativ tuberkulocidal dyrkning.¹² Sputumprøver fik tilsat en høj koncentration af levedygtig *M. bovis* blandet med prøvereagens i forholdet 2:1 og inkuberet i 15 minutter. Efter inkubation blev blandingen af prøvereagens/sputum neutraliseret ved fortynding og filtrering og derefter dyrket. Levedygtigheden af *M. bovis*-organismerne fra det behandlede sputum blev reduceret med mindst 6 logaritmer i forhold til den ubehandlede kontrol.

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

17 Referencer

1. WHO report 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.
2. WHO Global TB Report 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
3. Anti-tuberculosis resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394.
4. Morris SL, Bai GH, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multidrug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. J Infect Dis. 1995. 171:954-60.
5. Rattan A, Kalia A, Ahmad N. 1998. Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Molecular Perspectives, Emerging Infectious Diseases, Vol.4 No.2, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>.
6. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 1993. Richmond JY and McKinney RW (eds). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).

9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazardous Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpart Z).
11. Kent PT, Kubica GP. 1985. Public Health Mycobacteriology—*A Guide for Level III Laboratory*, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546.
12. Banada, P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point-of-Care Settings. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010. 48:10. 3551-3557.

18 Cepheid hovedsædelokaliteter

Virksomhedshovedsæde

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Hovedsæde i EU

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

19 Teknisk assistance

Før du kontakter os

Indsaml følgende oplysninger, før du kontakter Cepheids tekniske support:

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

Teknisk support i USA

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

Teknisk support i Frankrig

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

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

20 Symboltabel

Symbol	Betydning
	Katalognummer
	Medicinsk udstyr til <i>in vitro</i> -diagnostik
	Må ikke genanvendes
	Batchkode
	Se brugsanvisningen
	Forsigtig
	Fabrikant
	Produktionsland
	Indeholder tilstrækkeligt til n test
	Kontrol
	Udløbsdato
	CE-mærkning – europæisk overensstemmelse
	Temperaturbegrænsning
	Biologiske risici
	Brandfarlige væsker
	Hudætsning
	Forplantnings- og organotoksisk
	Autoriseret repræsentant i Schweiz
	Importør



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



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



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



21 Revisionshistorik

Beskrivelse af ændringer: 301-5987, rev. M til rev. N

Afsnit	Beskrivelse af ændring
8,1	Tilføjede oplysninger om engangspipette.
9	Mindre revisioner.
10.3	Specificerede specifik prøve.
11.1.1	Tilføjede oplysninger om ikke at frakoble instrumentet.
14	Tilføjede analyseinterferens.
15.1, 15.2	Opdaterede oplysninger om præparater.
15.7, 16	Rettede sted 3 til Xpertise. Flyttede tabel 10 fra afsnit 16 til afsnit 15.7.
16.1, 16.2, 16.4	Mindre revisioner.
16.3	Tilføjede mikrobiel interferens fra ikke-tuberkuløse mykobakterier (NTM).
16.5	Tilføjede oplysninger om termolyserede mutantstammer (varmebehandlede celler) og nukleinsyrer (DNA).