

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

REF GXMTB/RIF-ULTRA-10

REF GXMTB/RIF-ULTRA-50

Bruksanvisning



Varumärken, patent och copyright-uttalanden

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®, the Cepheid logo, GeneXpert® och Xpert® är varumärken som tillhör Cepheid, registrerade i USA och andra länder.

Alla andra varumärken tillhör respektive ägare.

KÖPET AV DENNA PRODUKT ÖVERFÖR DEN ICKE-ÖVERLÅTBARA RÄTTIGHETEN TILL KÖPAREN ATT ANVÄNDA PRODUKTEN I ENLIGHET MED DENNA BRUKSAVISNING. INGA ANDRA RÄTTIGHETER ÖVERFÖRS UTTRYCKLIGEN, UNDERFÖRSTÅTT ELLER GENOM ESTOPPEL. DESSUTOM ÖVERFÖRS INGA RÄTTIGHETER TILL ÅTERFÖRSÄLJNING I SAMBAND MED KÖPET AV PRODUKTEN.

© 2017–2025 Cepheid.

Se Avsnitt 21, Revisionshistorik för en beskrivning av ändringar.

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

För *in vitro* diagnostisk användning

1 Egendomsskyddat namn

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

2 Allmänt eller vanligt namn

Xpert MTB/RIF Ultra

3 Avsedd användning

Xpert MTB/RIF Ultra-testet, utfört på GeneXpert[®] Instrument Systems är en semikvantitativ, nestad realtids-PCR Polymerase Chain Reaction (PCR) *in vitro*-diagnostiskt test för detektionen av DNA i *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB)-komplexet i icke-bearbetade sputumprov eller koncentrerade sediment beredda från inducerat eller expektorerat sputum. I prov där *Mycobacterium tuberculosis*-komplex detekterats kan också Xpert MTB/RIF Ultra-testet detektera mutationer som är associerade med rifampinresistens av *rpoB*-genen.

Xpert MTB/RIF Ultra-testet är avsett för användning med prov från patienter, för vilka det finns en klinisk misstanke på TB och som inte har fått någon antituberkulosbehandling, eller fått mindre än 3 dagars behandling under de senaste 6 månaderna. Detta test är avsett som ett hjälpmedel vid diagnosen av lungtuberkulos när det används tillsammans med kliniska och andra laboratoriemässiga fynd.

4 Sammanfattning och förklaring

Cirka 1,7 miljarder människor är infekterade med MTB i hela världen.¹ Under 2018 utvecklade 10,0 miljoner människor aktiv sjukdom och 1,45 miljoner människor avled på grund av sjukdomen.² Överföringsvägen är luftburen vid lungtuberkulos, vilket gör detta till en mycket smittsam sjukdom. Med tanke på att lungtuberkulos är mycket smittsam är snabb och exakt diagnos en viktig del av TB-behandlingen och -kontrollen.

Behandling innebär långvarig administrering av flera läkemedel och är vanligtvis mycket effektiv. *M. tuberculosis*-stammarna kan dock bli resistenta mot ett eller flera av läkemedlen, vilket gör sjukdomen svår att bota. Fyra vanliga första generationens läkemedel som används vid antituberkulos-behandling är isoniazid (INH), rifampin (också känt som rifampicin, RIF), etambutol (EMB) och pyrazinamid (PZA). Som dokumenterats av WHO (Världshälsoorganisationen) förekommer RIF-resistens sällan isolerat och indikerar vanligen resistens mot ett antal andra antituberkulosläkemedel.³ Den ses oftast i flera multiresistenta (MDR (multi-drug resistant)-TB) stammar (definierade som resistenta mot både RIF och INH) och har en rapporterad frekvens på mer än 95% i sådana isolat.^{4,5,6} Resistens mot RIF eller mot ytterligare första generationens läkemedel indikerar vanligtvis behov av full mottaglighetstestning, inklusive testning mot andra generationens läkemedel.

Molekylär detektion av TB och *rpoB*-genmutationer associerade med RIF-resistens påskyndar diagnosen av både mottaglighet för läkemedlet och MDR-tuberkulos. Med Xpert MTB/RIF Ultra-testet kan detta genomföras i icke-bearbetade sputumprov och i beredda sediment på mindre än 80 minuter. Den snabba detektionen av MTB- och RIF-resistens gör det möjligt för läkaren att fatta kritiska patienthanteringsbeslut om behandling under samma medicinska besök.

5 Metodens princip

GeneXpert Instrument Systems integrerar och automatiserar provbearbetning, nukleinsyraamplifiering, samt detektion av målsekvenser i enkla eller komplexa prov med användning av realtids-PCR och smälttoppsdetektion. Systemet består av ett instrument, en persondator, streckkodsscanner och förladdad mjukvara för att köra tester på patientprov och granska resultaten. Systemet kräver användning av kasserbara GeneXpert-kassetter för engångsbruk som rymmer PCR-reagenser och som står för PCR-bearbetningen. På grund av att kassetterna är fristående är korskontaminering mellan prov minimerad. För en fullständig beskrivning av systemet, se *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide*, eller *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Xpert MTB/RIF Ultra-testet inkluderar reagenser för detektion av MTBC- och RIF-resistens och en sample processing control (SPC) för att säkerställa adekvat bearbetning av målbakterierna och för att övervaka närvaron av hämmare i PCR-reaktionen och efterföljande smälttoppsdetektion. Probe check kontroll (PCC) verifierar rehydrering av reagenser, PCR-rörets fyllning i kassetten, probens integritet och färgens hållbarhet.

Primrarna i Xpert MTB/RIF Ultra-testet amplifierar en del av den *rpoB*-gen som innehåller de 81 basparens "kärnregion" och delar av multikopian *IS1081* samt *IS6110* insertionsegmentmålsekvenser. Smältanalysen med fyra *rpoB*-prober kan skilja mellan den sparade vildtypsekvensen och mutationer i kärnregionen som associeras med RIF-resistens. Två insertionsegmentprober förstärker detektionen av *Mycobacterium tuberculosis*-komplexet på grund av multikopians insertionsegmentmålsekvenser i de flesta TBC-stammar.

6 Reagenser och instrument

6.1 Material som tillhandahålls

Xpert MTB/RIF Ultra-testkiten innehåller tillräckligt med reagenser för att bearbeta 10 prov eller 50 prov. Kiten innehåller följande:

Xpert MTB/RIF Ultra Kassetter med integrerade reaktionsrör	10 per kit	50 per kit
- Kula 1 och kula 2 (frystorkade) - Kula 3 (frystorkad) - Reagens 1 - Reagens 2	2 av varje per kasset 1 av varje per kasset 4 ml per kasset 4 ml per kasset	2 av varje per kasset 1 av varje per kasset 4 ml per kasset 4 ml per kasset
Provreagensflaskor	10	50
Provreagens	8 ml per flaska	8 ml per flaska
Kasserbara transferpipetter	12 per kit	60 per kit
CD	1 per kit	1 per kit
- Assay definition filer (ADF) - Anvisningar om hur man importerar ADF in i mjukvaran - Bruksanvisning (bipacksedel)		

Obs! Provreagensen kan vara färglös till gul till bärnstensfärgad. Färgen kan intensifieras med tiden, men påverkar inte prestandan.

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

Obs! Det bovina serumalbuminets (BSA) som finns i kulorna inuti denna produkt har producerats och tillverkats uteslutande av bovin plasma insamlad i USA. Inget protein från idisslare eller annat djurprotein gavs till djuren. Djuren testades och godkändes före och efter slakt. Under bearbetning blandades inte materialet med andra djurmaterial.

Obs! Överföringspipetterna har en enda markering som representerar den minsta volymen av behandlat prov som krävs för att överföra det till kassetten. Får endast användas för detta ändamål. Alla andra pipetter ska tillhandahållas av laboratoriet.

6.2 Förvaring och hantering

- Förvara Xpert MTB/RIF Ultra-testkassetterna vid 2–28 °C.
- Öppna inte ett kassetlock förrän du är klar att genomföra testningen.
- Använd inte reagenser eller kassetter som har passerat utgångsdatumet.

7 Nödvändiga material som inte tillhandahålls

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Infinity System, eller GeneXpert Edge System (katalognummer varierar med konfiguration): GeneXpert-instrument, dator med GeneXpert-mjukvara version 4.7b eller senare (GeneXpert Dx System), Xpertise™ 6.4b eller senare (GeneXpert Infinity System), GeneXpert Edge mjukvara version 1.0 (GeneXpert Edge System), streckkodsscanner och användarmanual
- Skrivare: Om en skrivare behövs kan en Cepheid-försäljningsrepresentant kontaktas för att ordna inköp av en rekommenderad skrivare.
- Läckagetäta, sterila insamlingsbehållare försedda med skruvlock
- Engångshandskar
- Etiketter och/eller permanent markör
- Sterila pipetter för provbearbetning

8 Varningar, försiktighetsåtgärder och kemiska faror

8.1 Varningar och försiktighetsåtgärder

- Behandla alla biologiska prov, inklusive använda kassetter, som om de kan överföra smittsamma agenser. 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 Prevention⁷ och Clinical and Laboratory Standards Institute.⁸
- Använd engångshandskar, laboratorierockar och ögonskydd när du hanterar prov och reagenser. Tvätta händerna noggrant efter hantering av prov och testreagenser.
- Följ din institutions säkerhetsmetoder vid arbete med kemikalier och hantering av biologiska prov.
- Ersätt inte Xpert MTB/RIF Ultra-testreagenser med andra reagenser.
- Öppna inte Xpert MTB/RIF Ultra-testkassetten lock förutom när du tillsätter prov.
- Använd inte en kassett som tappats, när den har tagits ut ur kitet.
- Använd inte en kassett som har tappats eller skakats eller har spillt innehåll från kassetten efter att du har tillsatt det behandlade provet. Om kassetten skakas eller tappas efter öppnandet av locket kan falska eller icke-specifika resultat erhållas.
- Placera inte provets ID-etikett på kassetlocket eller på streckkodsetiketten på kassetten.
- Använd inte en kassett om den verkar våt eller om lockförsiglingen verkar vara bruten.
- Använd inte en kassett som har ett skadat reaktionsrör.
- Öppna endast en kassett åt gången, när fler prov än ett bearbetas, tillsatt det provreagensbehandlade provet och stäng kassetten lock innan du bearbetar nästa prov. Byt handskar mellan prover.
- Varje Xpert MTB/RIF Ultra-testkassett används för att bearbeta ett test. Bearbetade kassetter får inte återanvändas.
- Varje kasserbar pipett för engångsbruk används för att överföra ett prov. Kasserbara pipetter får inte återanvändas.
- För att undvika kontaminering av prov eller reagenser rekommenderas god laboratoriesed och byte av handskar mellan hanteringen av varje patientprov. Rengör arbetsytan/-områdena regelbundet med 10 % blekmedel och torka sedan av ytan igen med 70 % etanol eller isopropylalkohol före och efter bearbetning av prov.
- Biologiska prov, överföringsanordningar och använda kassetter bör anses kunna överföra smittsamma agenser som kräver sedvanliga försiktighetsåtgärder. Följ din institutions metoder 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 bortskaffningsmetoder. Om nationella eller regionala föreskrifter inte

ger tydliga riktlinjer för korrekt bortskaffande ska biologiska prov och använda kassetter kasseras enligt WHO:s (Världshälsoorganisationens) föreskrifter om hantering och bortskaffande av medicinskt avfall.

8.2 Kemiskt farliga ämnen^{9,10}

Provreagens

- Innehåller isopropylalkohol
- Innehåller natriumhydroxid
- Signalord: FARA
- FN GHS faropiktogram: 

FN GHS riskuttalande

- Brandfarlig vätska och ånga
- Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon.
- Orsakar allvarliga ögonskador.
- Misstänks kunna orsaka genetiska defekter.
- Misstänks kunna skada fertiliteten eller det ofödda barnet.
- Kan orsaka organskador genom lång eller upprepad exponering.

Skyddsangivelser

Förebyggande

- Inhämta särskilda instruktioner före användning.
- Använd inte produkten innan du har läst och förstått säkerhetsanvisningarna.
- Får inte utsättas för värme/gnistor/öppen låga/heta ytor. Rökning förbjuden.
- Behållaren ska vara väl tillsluten.
- Inandas inte dimma, ångor och/eller sprej.
- Tvätta grundligt efter användning.
- Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd.
- Använd föreskriven personlig skyddsutrustning.

Svar

- Vid brand: Använd lämpligt medel för släckning.
- VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att han eller hon vilar i en ställning som underlättar andningen.
- Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRAL eller läkare.
- VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla kontaminerade kläder. Skölj huden med vatten/duscha.
- Nedstänkta kläder ska tvättas innan de används igen.
- Specifik behandling, se kompletterande information om första hjälpen.
- VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja.
- VID FÖRTÄRING: Skölj munnen. Framkalla INTE kräkning.
- Vid exponering eller misstanke om exponering: Sök läkarhjälp.
- Sök läkarhjälp vid obehag.

Förvaring/kassering

- Avyttra innehållet och/eller behållaren i enlighet med lokala, regionala, nationella och/eller internationella förordningar.

9 Provinsamling, transport och förvaring

Provinsamling

Följ inrättningens rutiner för provinsamling.

Insamla sputum eller aerosol-inducerat sputum enligt inrättningens standardmetoder. Testa icke-bearbetat sputum eller koncentrerat/dekontaminerat sputumsediment. Se tabellen nedan för att bestämma tillräcklig provvolym.

Tabell 1. Provvolum som behövs

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

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

Förvaring och transport

Före behandling med provreagens

Sputumsediment: Förvara resuspenderat sediment vid 2 – 8 °C i upp till 7 dagar.

Icke-bearbetat sputum: Transportera och förvara sputum vid 2–8 °C före bearbetning när så är möjligt. Vid behov kan icke-bearbetade sputumprov förvaras vid maximalt 35 °C i upp till tre dagar och sedan vid 2–8 °C för ytterligare sju dagar.

10 Assaymetod

10.1 Metod för dekontaminerade, koncentrerade sputumsediment

Obs! Avvisa prov med uppenbara matpartiklar eller andra fasta partiklar.

Volymkrav: Sputumsediment beredda enligt Kents och Kubicas metod¹¹ och resuspenderade i 67 mM fosfat/H₂O-buffert kan testas med användning av Xpert MTB/RIF Ultra-testet. Spara minst 0,5 ml av det resuspenderade sedimentet för Xpert MTB/RIF Ultra-testet efter resuspension. Utför steg 1-6 för alla volymer under 0,7 ml. Dessa steg kräver 3 delar provreagens (SR) (sample reagent) till 1 del sediment för att generera en tillräcklig volym (~2 ml) för optimal prestanda av assayen.

Om provvolymen är lika med eller större än 0,7 ml kan tillräcklig testvolym åstadkommas genom att tillsätta 2 delar SR till 1 del sediment. I detta exempel skulle 1,4 ml SR tillsättas till 0,7 ml sediment. Dessa volymer skalas till ett förhållande på 2 delar SR till 1 del sediment.

1. Låt kassetten nå rumstemperatur. Märk varje Xpert MTB/RIF Ultra-testkassett med prov-ID. Se Figur 1.

Obs! Skriv på kassettsida eller fäst en ID-etikett. Placera inte etiketten på kassetts lock eller över den befintliga 2D-streckkoden på kassetten.

2. Blanda sedimentet genom att vortexa eller använda en pipett för att aspirera och stöta ut materialet tillräcklig många gånger för att säkerställa att alla organismer finns i suspensionen.
3. Överför 0,5 ml av den totala resuspenderade pelleten till ett koniskt, skruvlocksförsett rör för Xpert MTB/RIF Ultra-testet med en transferpipett.

Obs! Förvara resuspenderade sediment vid 2 till 8 °C, om de inte omedelbart bearbetas. Kör inte Xpert MTB/RIF Ultra-testet på ett resuspenderat sediment som har kylskåpsförvarats i > 7 dagar.

4. Överför 1,5 ml Xpert MTB/RIF Ultra provreagens (SR) till 0,5 ml resuspenderat sediment med en transferpipett. Dra åt locket ordentligt.
5. Skaka kraftigt 10 till 20 gånger eller vortexa i minst 10 sekunder.

Obs! En fram och tillbaka-rörelse är en enda skakning.

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

10.2 Metod för icke-bearbetat sputum

Volymkrav: ≥ 1 ml obearbetat sputum krävs.

1. Låt kassetten nå rumstemperatur. Märk varje Xpert MTB/RIF Ultra-testkassett med prov-ID. Se Figur 1.

Obs! Skriv på kassettsida eller fäst en ID-etikett. Placera inte etiketten på kassetts lock eller över den befintliga 2D-streckkoden på kassetten.



Figur 1. Skriva på kassetten med en permanent markörpenna

2. Efter mottagande av provet i en läckagesäker insamlingsbehållare för sputum, öppna locket på sputuminsamlingsbehållaren och undersök innehållet för att säkerställa att det inte finns några matpartiklar eller andra fasta partiklar. Se Figur 2.

Obs! Avvisa prov med uppenbara matpartiklar eller andra fasta partiklar.



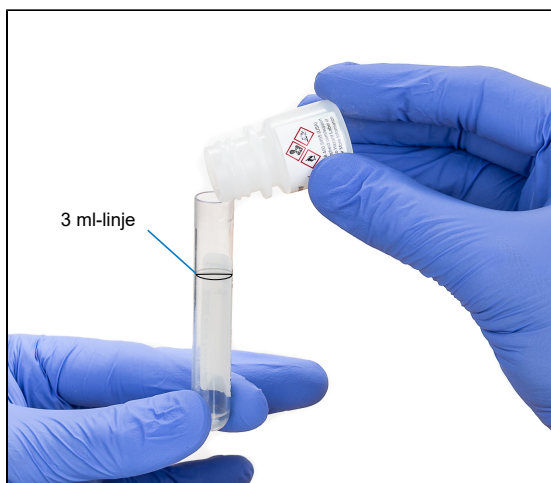
Figur 2. Öppna provbehållaren

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

Obs! Kasta bort resterande provreagenser och flaskan i en kemisk avfallsbehållare.



Figur 3. Exempel 2:1 spädning (8 ml SR: 4 ml sputum)



Figur 4. Exempel 2:1 spädning (2 ml SR: 1 ml sputum)

4. Sätt tillbaka och skruva fast locket. Skaka kraftigt 10 till 20 gånger eller vortexa i minst 10 sekunder.

Obs! En fram och tillbaka-rörelse är en enda skakning.

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

Obs! Säkerställ att provet är helt flytande. Upprepa steget, om provet inte är flytande.

10.3 Förbereda kassetten

Starta testet inom 4 timmar efter att det provreagensbehandlade provet har lagts till i kassetten när du använder GeneXpert Dx System eller GeneXpert Edge System. Så snart provet tillsatts till kassetten ska kassetten förbli i rumstemperatur före start av testet inom fyra timmar. Om du använder ett GeneXpert Infinity System, se till att starta testet och placera kassetten på transportbandet inom 30 minuter efter att du har tillsatt det provreagensbehandlade provet till kassetten. Återstående hållbarhet spåras av Xpertise-mjukvaran så att tester körs innan 4 timmars ombordningen löper ut.

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



Figur 5. Aspirera till linjen på pipetten

3. Överför provet till provkammaren på Xpert MTB/RIF Ultra-kassetten. Dispensera provet långsamt för att minimera risken för aerosolbildning. Se Figur 6.



Figur 6. Dispensera dekontaminerat flytande prov i kassetten provkammare

4. Stäng locket på kassetten ordentligt. Kvarstående flytande prov kan behållas i upp till 4 timmar vid 2 till 8 °C i händelse av att omtestning krävs.

11 Körning av testet

- För GeneXpert Dx System, se Avsnitt 11.1.
- För GeneXpert Edge System, se Avsnitt 11.2.
- För GeneXpert Infinity System, se Avsnitt 11.3.

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 Starta testet

Innan du börjar testet, se till att:

- Viktigt**
- Systemet kör versionen av Genexpert Dx-mjukvara som visas i avsnittet – Nödvändigt material som inte tillhandahålls.
 - Försäkra dig om att rätt assay definition file importeras in i mjukvaran.

Detta avsnitt anger de grundläggande stegen för att köra testet. För detaljerade instruktioner, se *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

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

1. Starta GeneXpert Dx System, starta därefter datorn och logga in. GeneXpert-mjukvaran kommer att starta automatiskt. Om den inte startar, dubbelklicka på genvägsikonen för GeneXpert Dx-mjukvaran på Windows®-skrivbordet.
2. Logga in med ditt användarnamn och lösenord.
3. I fönstret **GeneXpert System**, klicka på **Skapa test (Create Test)**. Fönstret **Skapa test (Create Test)** visas. Dialogrutan **Skanna streckkod för patient-ID (Scan Patient ID barcode)** visas.
4. Skanna eller skriv in Patient-ID (Patient ID). Om du skriver in Patient-ID, se till att du skriver in det rätt. Patient-ID associeras med testresultaten och visas i fönstret **Granska resultat (View Results)** och alla rapporter. Dialogrutan **Skanna streckkod för prov-ID (Scan Sample ID barcode)** visas.
5. Skanna eller skriv in Prov-ID. Om du skriver in Prov-ID (Sample ID), se till att du skriver in det rätt. Prov-ID associeras med testresultaten och visas i fönstret **Granska resultat (View Results)** och alla rapporter. Dialogrutan **Skanna kassetts streckkod (Scan Cartridge Barcode)** visas.
6. Skanna streckkoden på kassetten. Mjukvaran fyller automatiskt i rutorna i de följande fälten med hjälp av streckkodsinformation: Välj assay (Select Assay), reagenslot-ID (Reagent Lot ID), kassetts serienummer (Cartridge SN) och utgångsdatumet (Expiration Date).

Obs! Om streckkoden på kassetten inte skannas, upprepa testet med en ny kassett. Om du har skannat kassetts streckkod i mjukvaran och assay definition file inte är tillgänglig visas en skärm som anger att assay definition file inte är laddad i systemet. Kontakta Cepheid teknisk support om den här skärmen visas.

7. Klicka på **Starta test (Start Test)**. Skriv in ditt lösenord i den visade dialogrutan om så krävs.
8. Öppna instrumentmodulens dörr med den blinkande gröna lampan och ladda kassetten.
9. Stäng dörren. Testet startas och den gröna lampan slutar att blinka.
När testet är klart slutar lampan att lysa.
10. Vänta tills systemet frigör dörregeln innan du öppnar moduldörren och ta sedan ut kassetten.
11. Kassera använda kassetter i lämpliga avfallsbehållare för prov enligt din institutions standardpraxis.

Obs! Öppna inte eller försök inte att ändra på någon del av den använda kassetten före kassering. Stäng inte av eller koppla från instrumentet när ett test körs. Avstängning eller fränkoppling av -instrumentet eller datorn kommer att avbryta testet.

11.1.2 Granska och skriva ut resultat

Detta avsnitt anger de grundläggande stegen för att granska och skriva ut resultat. För detaljerade instruktioner om hur man granskar och skriver ut resultaten, se *GeneXpert Dx-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.

11.2 GeneXpert Edge System

(Kanske inte finns tillgänglig i alla länder)

11.2.1 Starta ett nytt test

Ytterligare ett test kan startas efter att det första pågår.

1. Tryck på **START (HOME)**-knappen.
Startskärmen (Home) visar den modul som används som något grå och med noteringen att datainsamling pågår.
2. Tryck på knappen **KÖR NYTT TEST (RUN NEW TEST)** och fortsätt med det nya testet genom att följa stegen i Starta testet.
3. När det andra testet är igång trycker du på knappen **START (HOME)**.
Statusen för båda testerna visas. När ett test är klart ändras ikontexten till **Datainsamling slutförd (Data collection complete)** och en bock visas på ikonen.
4. Tryck på ikonen **Datainsamling slutförd (Data collection complete)** för att visa skärmen **Ta bort kassett (Remove Cartridge)**. Följ instruktionerna på skärmen för att ta bort kassetten.

11.2.2 Granska och skriva ut resultat

Detta avsnitt anger de grundläggande stegen för att granska och skriva ut resultat. För detaljerade instruktioner om hur man granskar och skriver ut resultaten, se *GeneXpert Edge System User's Guide*.

Obs! Om rapporteringen av resultat använder ett LIS, bekräfta att LIS-resultaten överensstämmer med systemresultaten för fältet patient-ID (Patient-ID). Om de inte överensstämmer, rapportera endast systemresultaten.

1. Tryck på knappen **VISA FÖREGÅENDE TESTER (VIEW PREVIOUS TESTS)** på **Start (Home)**-skärmen.
2. På skärmen **Välj test (Select Test)** väljer du testet genom att antingen trycka på testnamnet eller använda pilarna för att välja testet.

11.3 GeneXpert Infinity System

11.3.1 Starta testet

Innan du börjar testet, se till att:

- Viktigt**
- Systemet kör versionen av Xpertise-mjukvara som visas i avsnittet – Nödvändigt material som inte tillhandahålls.
 - Försäkra dig om att rätt assay definition file importeras in i mjukvaran.

Detta avsnitt anger de grundläggande stegen för att köra testet. För detaljerade instruktioner, se *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

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

1. Sätt på instrumentet. Xpertise-mjukvaran kommer att starta automatiskt. Om den inte startar, dubbelklicka på genvägsikonen för Xpertise-mjukvaran på Windows®-skrivbord.
2. Logga in i datorn, logga sedan in i GeneXpert Xpertise-mjukvaran med ditt användarnamn och lösenord.
3. På arbetsytan **Xpertise-mjukvaran Start**, klicka på **Beställningar (Orders)** och på arbetsytan **Beställningar (Orders)**, klickar du på **Beställa test (Order Test)**.
Arbetsytan **Beställa test–Patient-ID (Order Test–Patient ID)** visas.
4. Skanna eller skriv in Patient-ID (Patient ID). Om du skriver in Patient-ID, se till att du skriver in det rätt.
Patient-ID associeras med testresultaten och visas i fönstret **Granska resultat (View Results)** och alla rapporter.
5. Ange all ytterligare information enligt institutionens krav och klicka på knappen **FORTSÄTT (CONTINUE)**.
Arbetsytan **Beställa test - prov-ID (Order Test - Sample ID)** visas.
6. Skanna eller skriv in Prov-ID. Om du skriver in Prov-ID (Sample ID), se till att du skriver in det rätt.

Prov-ID associeras med testresultaten och visas i fönstret **Granska resultat (View Results)** och alla rapporter.

7. Klicka på knappen **FORTSÄTT (CONTINUE)**. Arbetsytan **Beställa test - assay (Order Test - Assay)** visas.
8. Skanna streckkoden på kassetten. Mjukvaran fyller automatiskt i rutorna i de följande fälten med hjälp av streckkodsinformation: Välj assay (Select Assay), reagenslot-ID (Reagent Lot ID), kassetts serienummer (Cartridge SN) och utgångsdatumet (Expiration Date).

Obs! Om streckkoden på kassetten inte skannas, upprepa testet med en ny kassett. Om du har skannat kassetts streckkod i mjukvaran och assay definition file inte är tillgänglig visas en skärm som anger att assay definition file inte är laddad i systemet. Kontakta Cepheid teknisk support om den här skärmen visas.

Efter att kassetten har skannats, visas arbetsytan **Beställa test–Testinformation (Order Test - Test Information)**.

9. Verifiera att information är korrekt och klicka på **Skicka (Submit)**. Skriv in ditt lösenord i den visade dialogrutan om så krävs.
10. Placera kassetten på transportbandet.

Obs! Stäng inte av eller koppla från systemet när ett test körs. Avstängning eller fränkoppling av GeneXpert-instrumentet eller datorn kommer att avbryta testet.

Kassetten laddas automatiskt, testet körs och den använda kassetten placeras i avfallsbehållaren.

11.3.2 Granska och skriva ut resultat

Detta avsnitt anger de grundläggande stegen för att granska och skriva ut resultat. För detaljerade instruktioner om hur man granskar och skriver ut resultaten, se *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. På arbetsytan **Xpertise-mjukvaran Start**, klicka på ikonen **RESULTAT (RESULTS)**. Resultatmenyn visas.
2. I resultatmenyn väljer du knappen **GRANSKA RESULTAT (VIEW RESULTS)**. Arbetsytan **Granska resultat (View Results)** visas med testresultaten.
3. Klicka på knappen **RAPPORT (REPORT)** för att granska och/eller generera en rapportfil i PDF-format.

12 Kvalitetskontroll

Varje test inbegriper en provbearbetningskontroll, s.k. SPC-kontroll (Sample Processing Control) och en sondkontroll, s.k. PCC-kontroll (Probe Check Control).

Provbearbetningskontroll (Sample Processing Control, SPC)

Säkerställer att provet har bearbetats korrekt. SPC-kontrollen innehåller icke-infektiösa sporer i form av en torr sporkaka som ingår i varje kassett för att verifiera adekvat bearbetning av MTB. SPC-kontrollen (Sample Processing Control) verifierar att lysering av MTB har skett om organismerna är närvarande och verifierar att probbearbetningen är tillfredsställande. Dessutom detekterar denna kontroll provassocierad hämning av realtids-PCR-analysen.

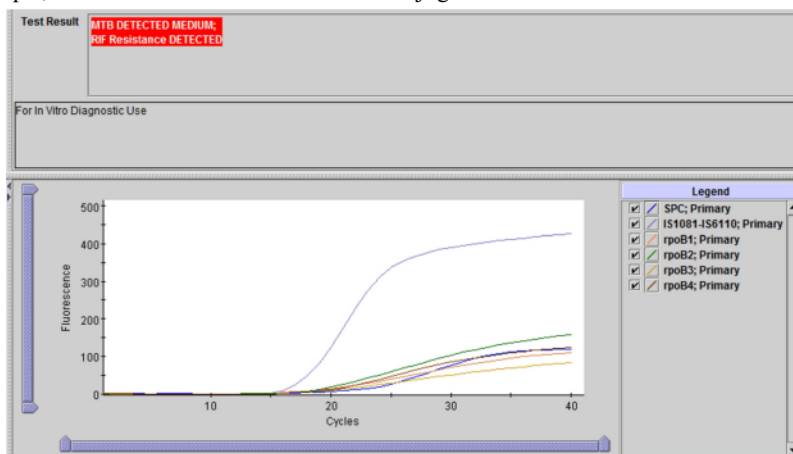
Provbearbetningskontrollen ska vara positiv för ett negativt prov och kan vara negativ eller positiv för ett positivt prov. SPC-kontrollen godkänns om den uppfyller de validerade acceptanskriterierna. Testresultatet blir INVALID (OGILTIGT) om SPC inte detekteras i ett negativt test.

Sondkontroll (Probe Check Control, PCC)

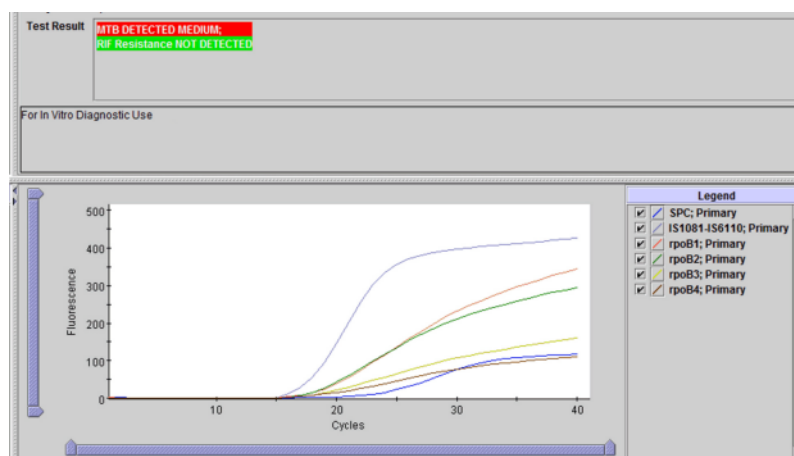
Före start av PCR-reaktionen mäter Xpert MTB/RIF Ultra-testet fluorescenssignalen från sönerna för att övervaka rehydreringen av kulan, fyllningen av reaktionsröret, sondintegriteten och färghållbarheten. PCC-kontrollen godkänns om den uppfyller de tilldelade acceptanskriterierna.

13 Tolkning av resultat

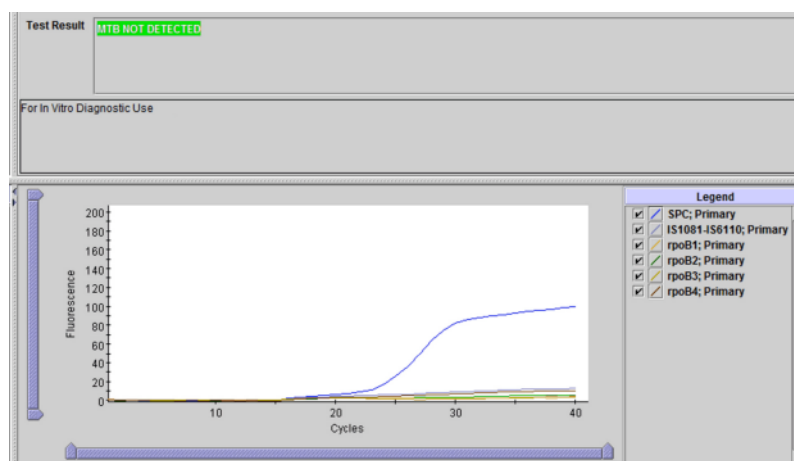
GeneXpert-instrumentsystemet genererar resultaten från uppmätta fluorescenssignaler och inbäddade beräkningsalgoritmer. Resultaten kan ses i fönstret **Granska resultat** (View Results). Se Figur 7, Figur 8, Figur 9, Figur 10, Figur 11 och Figur 12 för specifika exempel, samt Tabell 3 för en lista över alla möjliga resultat.



Figur 7. MTB DETEKTERAT MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM); RIF-resistens DETEKTERAD (RIF Resistance DETECTED) (GeneXpert Dx vy för detaljerad användare)



Figur 8. MTB DETEKTERT MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM); RIF-resistens INTE DETEKTERTAD (RIF Resistance NOT DETECTED) (GeneXpert Dx detaljerad användary)



Figur 9. MTB INTE DETEKTERTAD (MTB NOT DETECTED) (GeneXpert Dx detaljerad användary)

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

Figur 10. MTB DETEKTERT LÅG (MTB DETECTED LOW); RIF-resistens DETEKTERTAD (RIF Resistance DETECTED) (GeneXpert Edge)

Patient/Sample ID	Cartridge S/N
2PUHPILOT06	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. MTB DETEKTERAT LÅG (MTB DETECTED LOW); RIF-resistens INTE DETEKTERAD (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 INTE DETEKTERAT (MTB NOT DETECTED) (GeneXpert Edge)

Tabell 2. Xpert MTB/RIF Ultra Testresultat och tolkning

Resultat	Tolkning
MTB DETEKTERAT HÖG (MTB DETECTED HIGH); RIF-resistens DETEKTERAD RIF Resistance DETECTED)	MTB-målet finns i provet: - En mutation i <i>rpoB</i>-genens målsekvens har detekterats. - SPC: NA (inte tillämplig). En SPC-signal krävs inte eftersom MTB-amplifiering kan utmana denna kontroll. - Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.
MTB DETEKTERAT MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM); RIF-resistens DETEKTERAD RIF Resistance DETECTED)	
MTB DETEKTERAT LÅG (MTB DETECTED LOW); RIF-resistens DETEKTERAD (RIF Resistance DETECTED)	
MTB DETEKTERAT MYCKET LÅG (MTB DETECTED VERY LOW); RIF-resistens DETEKTERAD (RIF Resistance DETECTED)	
MTB DETEKTERAT HÖG (MTB DETECTED HIGH); RIF-resistens INTE DETEKTERAD (RIF Resistance NOT DETECTED)	MTB-målet finns i provet: - Ingen mutation i <i>rpoB</i>-genens målsekvens har detekterats. - SPC: NA (inte tillämplig). En SPC-signal krävs inte eftersom MTB-amplifiering kan utmana denna kontroll. - Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.
MTB DETEKTERAT MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM); RIF-resistens INTE DETEKTERAD (RIF Resistance NOT DETECTED)	
MTB DETEKTERAT LÅG (MTB DETECTED LOW); RIF-resistens INTE DETEKTERAD (RIF Resistance NOT DETECTED)	
MTB DETEKTERAT MYCKET LÅG MTB DETECTED VERY LOW); RIF-resistens INTE DETEKTERAD (RIF Resistance NOT DETECTED)	

Resultat	Tolkning
MTB DETEKTERAT HÖG (MTB DETECTED HIGH); RIF-resistens OBESTÄMD (RIF Resistance INDETERMINATE)	MTB-målet finns i provet: • RIF-resistens kunde inte bestämmas på grund av ogiltiga smälttoppar. • SPC: NA (inte tillämplig). En SPC-signal krävs inte eftersom MTB-amplifiering kan utmana denna kontroll. • Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.
MTB DETEKTERAT MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM); RIF-resistens OBESTÄMD (RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB DETEKTERAT LÅG; (MTB DETECTED LOW); RIF-resistens OBESTÄMD (RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB DETEKTERAT MYCKET LÅG (MTB DETECTED VERY LOW); RIF-resistens OBESTÄMD (RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB-spår DETEKTERAT (MTB Trace DETECTED); RIF-resistens OBESTÄMD (RIF Resistance INDETERMINATE)	MTB-målet finns i provet: • RIF-resistens kan inte bestämmas på grund av otillräcklig signaldetektion. • SPC: NA (inte tillämplig). En SPC-signal krävs inte eftersom MTB-amplifiering kan utmana denna kontroll. • Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.
MTB INTE DETEKTERAT (MTB NOT DETECTED)	MTB-målet detekteras inte i provet: • SPC: GODKÄND (PASS). SPC uppfyllde acceptanskriterierna. • Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.
OGILTIGT (INVALID)	Närvaro eller frånvaro av MTB kan inte fastställas. SPC uppfyller inte acceptanskriterierna, provet bearbetades inte korrekt eller PCR hämmades. Upprepa testet. Se avsnittet Omtestningsmetod i detta dokument. • MTB OGILTIGT (MTB INVALID): Närvaro eller frånvaro av MTB-DNA kan inte fastställas. • SPC: EJ GODKÄND (FAIL). Resultatet för MTB-målet är negativt och sample processing control (SPC) Ct ligger inte inom giltigt intervall. • Probekontroll: GODKÄND (PASS). Alla probekontrollresultat är godkända.
FEL (ERROR)	Närvaro eller frånvaro av MTB kan inte fastställas. Upprepa testet. Se avsnittet Omtestningsmetod i detta dokument. • MTB: INGET RESULTAT (NO RESULT) • SPC: INGET RESULTAT (NO RESULT) • Probekontroll: EJ GODKÄND (FAIL). Alla eller ett av probekontrollresultaten är inte godkända. Obs! Om probekontrollen är godkänd beror felet på en systemkomponent.

Resultat	Tolkning
INGET RESULTAT (NO RESULT)	Närvaro eller frånvaro av MTB kan inte fastställas. Upprepa testet. Se avsnittet Omttestningsmetod i detta dokument. Ett INGET RESULTAT (NO RESULT) tyder på att otillräckligt med data insamlades. Till exempel stoppade användaren ett test som kördes. • MTB: INGET RESULTAT (NO RESULT) • SPC: INGET RESULTAT (NO RESULT) • Probekontroll: Inte tillämpligt (NA)

Tabell 3. Xpert MTB/RIF Ultra: Alla möjliga resultat

TB-resultat	RIF-resultat
MTB DETEKTERAT HÖG (MTB DETECTED HIGH)	RIF-resistens DETEKTERAD (RIF Resistance DETECTED)
MTB DETEKTERAT HÖG (MTB DETECTED HIGH)	RIF-resistens INTE DETEKTERAD (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB DETEKTERAT HÖG (MTB DETECTED HIGH)	RIF-resistens OBESTÄMD (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB DETEKTERAT MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-resistens DETEKTERAD (RIF Resistance DETECTED)
MTB DETEKTERAT MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-resistens INTE DETEKTERAD (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB DETEKTERAT MEDIUM (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-resistens OBESTÄMD (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB DETEKTERAT LÅG (MTB DETECTED LOW)	RIF-resistens DETEKTERAD (RIF Resistance DETECTED)
MTB DETEKTERAT LÅG (MTB DETECTED LOW)	RIF-resistens INTE DETEKTERAD (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB DETEKTERAT LÅG (MTB DETECTED LOW)	RIF-resistens OBESTÄMD (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB DETEKTERAT MYCKET LÅG (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-resistens DETEKTERAD (RIF Resistance DETECTED)
MTB DETEKTERAT MYCKET LÅG (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-resistens INTE DETEKTERAD (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB DETEKTERAT MYCKET LÅG (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-resistens OBESTÄMD (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB-spår ^a DETEKTERAD (DETECTED)	RIF-resistens OBESTÄMD (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB INTE DETEKTERAT (MTB NOT DETECTED)	
OGILTIGT (INVALID)	
FEL (ERROR)	
INGET RESULTAT (NO RESULT)	

^a Ett spårresultatupprop innebär att låga nivåer av MTB detekterats men inget RIF-resistensresultat detekterades. Detta sker på grund av den ökade sensitiviteten av TB-detektion med användning av multikopieringsmålen IS6110 och IS1081 i motsats till detektion av RIF-resistens med användningen av den enskilda rpoB-genkopian. Därför kan inte ett RIF-resistent eller känsligt resultat fastställas i ett spårprov. Spårprovet är alltid **RIF-resistens OBESTÄMD (RIF Resistance INDETERMINATE)**.

13.1 Anledningar till att upprepa assayen

Gör om testet med en ny kassett om något av följande testresultat uppstår.

- Ett **OGILTIGT (INVALID)** resultat tyder på att SPC inte godkändes. Provet bearbetades inte korrekt eller PCR inhiberades.
- Ett **FEL (ERROR)**-resultat anger att PCC misslyckades och assayen avbröts möjligen på grund av att ett reaktionsrör inte fylldes korrekt, ett reagensprobeintegritetsproblem detekterades, de maximala tryckgränserna överskreds eller att en GeneXpert-modul misslyckades.
- Ett **INGET RESULTAT (NO RESULT)** tyder på att otillräckligt med data insamlades. Till exempel stoppade användaren ett test som kördes.

13.2 Omtestningsmetod

Om du har resterande färskt sputum eller rekonstituerat sediment, använd alltid ny provreagens (SR) för att dekontaminera och likvifiera sputumet eller sedimentet innan du kör assayen. Se Avsnitt 10 eller Metod för icke-bearbetat sputum.

Om du har tillräckligt med resterande SR-behandlat prov och är inom 4 timmar efter den första tillsatsen av SR till provet, kan du använda restprovet för att förbereda och bearbeta en ny kassett. Vid omtestning ska du alltid använda en ny kassett och starta testet omedelbart. Se Förbereda kassetten.

14 Begränsningar

Eftersom detektionen av MTBC är beroende av antalet organismer som finns i provet, är pålitliga resultat beroende av korrekt provinsamling, hantering och förvaring. Felaktiga testresultat kan uppstå från felaktig provinsamling, hantering eller förvaring, tekniskt fel, provförväxling eller en otillräcklig koncentration av utgångsmaterial. Försiktig följsamhet med bruksanvisningen är nödvändig för att undvika felaktiga resultat.

Det kan krävas ytterligare klinisk information och överväganden för de individer med resultat av **MTBC-spår DETEKTERAT** (MTB Trace DETECTED) och övervägande om deras kliniska sammanhang för beslut om behandling av TBC i vissa lägen.

Ett positivt testresultat indikerar inte nödvändigtvis närvaron av livskraftiga organismer. Det är emellertid presumtivt för förekomsten av MTBC och rifampinresistens.

Mutationer eller polymorfismer i primer- eller probebindande regioner kan påverka detektering av nya eller okända MDR-MTBC- eller rifampin-resistenta stammar vilket resulterar i ett falskt rifampinsensitivt resultat.

Prestanda för Xpert MTB/RIF Ultra-testet har inte utvärderats hos patienter yngre än arton år.

Xpert MTB/RIF Ultra-testet tillhandahåller inte bekräftelse om rifampinmottaglighet, eftersom andra mekanismer för rifampinresistens än dem som detekteras av denna enhet kan föreligga, som kan vara förknippade med avsaknad av ett kliniskt svar på behandling.

Prov som har både MTBC-komplex av DNA och rifampinresistensförknippade mutationer av *rpoB*-genen detekterade av Xpert MTB/RIF Ultra-testet ska övervägas avseende ytterligare testning av läkemedelsmottaglighet.

Prestandan av Xpert MTB/RIF Ultra-testet är beroende av operatörens skicklighet och följsamhet till assaymetoder. Assaymetodfel kan ge falskt positiva eller falskt negativa resultat. Alla operatörer av enheten ska ha lämplig utbildning av enheten.

Assayinterferens har observerats i prover innehållande ≥ 100 ug/ml albuterolsulfat.

15 Klinisk prestanda

15.1 Klinisk studiedesign

Prestanda och egenskaper för Xpert MTB/RIF Ultra-test utvärderades för detektionen av DNA av MTBC-komplexet och för detektionen av RIF-resistensförknippade mutationer i sputumprov i förhållande till resultat från odling (fast och/eller flytande media) respektive testning av läkemedelsmottaglighet (drug susceptibility testing, DST). Denna multicenterstudie använde prospektiva och lagrade direkta (färsk) sputum- eller koncentrerade sedimentprov insamlade från individer som var 18 år eller äldre. Individerna omfattade personer med misstänkt TBC utan någon TBC-behandling eller mindre än 3

dagars behandling inom 6 månader från studiestart (TBC-misstänkta) liksom även tidigare TBC-behandlade individer som misstänktes ha multiresistent TBC (MDR TBC-misstänkta). Studien utfördes i hela världen (Belarus, Brasilien, Kina, Georgien, Tyskland, Indien, Italien, Kenya, Peru, Sydafrika, Uganda, Vietnam och USA). Sensitiviteten och specificiteten för Xpert MTB/RIF Ultra-testets MTBC-detektionen utvärderades med hjälp av data från endast TBC-misstänkta, medan data från MDR TBC-misstänkta kombinerades för att utvärdera RIF-resistensens prestanda.

Bland de 1 985 prov som inkluderades i de primära dataanalyserna kom proven från studiedeltagare som var ≥ 18 år, 59 % (n=1 175) var män, 37 % var kvinnor (n=734) och för 4 % (n=76) var könet okänt eller inte tillgängligt. De kom från geografiskt olika regioner: 11 % (n=217) från USA (Kalifornien, New York och Florida) och 89 % (n=1 768) från länder utanför USA (Belarus, Brasilien, Kina, Georgien, Tyskland, Indien, Italien, Sydafrika, Kenya, Peru, Vietnam och Uganda).

15.2 Xpert MTB/RIF Ultra-testprestanda kontra MTBC-odling

Upp till tre sputumprov insamlades från varje studieindivider för användning i den kliniska studien. För prospektiva prov testades det första sputumprovet med Xpert MTB/RIF Ultra-testet och de andra två proven användes för TBC-odling. För lagrade prov var odlingsresultat tillgängliga från metod i sedvanlig standardvård och Xpert MTB/RIF Ultra-testet utfördes med hjälp av det första provet med tillräcklig volym. Om assayresultatet var obestämt (**FEL (ERROR), OGILTIGT (INVALID)** eller **INGET RESULTAT (NO RESULT)**), analyserades provet igen om det fanns tillräcklig volym. MTBC Ultra-assay för 96,8% (1939/2004) prov var framgångsrika vid det första försöket (initial ND-frekvens = 3,2%). Fyrtiosex av de 65 obestämda fallen testades om. Av dessa gav alla giltiga resultat vid upprepade testning. 19 prover testades inte om. Den totala frekvensen av lyckad assay var 99,1% (1985/2004). Den totala obestämda frekvensen var 0,9 % (19/2 004). Syrafasta bacillernas (AFB) utstryksstatus för en individ fastställdes med Auramine-O (AO)-fluorescens eller Ziehl-Neelsen (ZN)-färgning av utstryk från provet med motsvarande Xpert MTB/RIF Ultra-assayresultat. MTBC-odlingsstatus för alla individer definierades baserat på MTBC-odlingsresultat av alla insamlade prov inom en sju dagars period för den individen.

Prestanda av Xpert MTB/RIF Ultra-testet för detektionen av MTBC i förhållande till MTBC-odling, stratifierat efter AFB-utstryksstatus, visas i tabellen nedan. Sensitiviteten i utstrykspositiva och utstryksnegativa prover var 99,5 % (426/428), 95 % konfidensintervall (KI): 98,3, 99,9 och 73,3 % (200/273) respektive 95 % konfidensintervall (KI): 67,7, 78,2. Den totala specificiteten för Xpert MTB/RIF Ultra-testet oavsett AFB-utstryk var 95,5 % (1222/1280), 95 % konfidensintervall (KI): 94,2, 96,5. Se tabeller nedan.

Tabell 4. Xpert MTB/RIF Ultra-testprestanda kontra MTBC-odling

		Utstryk/odling				
		Positiv			Negativ	Total
		AFB-utstryk +	AFB-utstryk -	Total odling +	Total odling -	
Xpert MTB/RIF Ultra	MTBC DETEKTERAD	426	200	630 ^a	58	688
	MTBC INTE DETEKTERAT (MTB NOT DETECTED)	2	73	75	1 222	1 297
	Total	428	273	705	1 280	1 985
Prestanda i positiva utstryk: Sensitivitet: 99,5 % (426/428), 95 % konfidensintervall (KI): 98,3, 99,9 Prestanda i negativa utstryk: Sensitivitet: 73,3 % (200/273), 95 % konfidensintervall (KI): 67,7, 78,2 Total prestanda: Sensitivitet: 89,4 % (630/705), 95 % konfidensintervall (KI): 86,9, 91,4 Specificitet: 95,5 % (1222/1280), 95 % konfidensintervall (KI): 94,2, 96,5						

^a Utstryksresultat fanns inte tillgängliga för 4 odlingspositiva prov.

Prestanda för Xpert MTB/RIF Ultra-testet för detektion av MTBC i förhållande till MTBC-odling, stratifierad genom på platser utanför USA och i USA visas i tabellen nedan. Bland 1985 prov kom 1768 prov från platser utanför USA och 217 från platser i USA.

Tabell 5. Xpert MTB/RIF Ultra-testet jämfört med MTBC-odling utanför och i USA

	Icke-USA		USA	
	N	Procent (95 % konfidensintervall (KI))	N	Procent (95 % konfidensintervall (KI))
Sensitivitet av pos utstryk	380/382	99,5 % (98,1, 99,9)	46/46	100,0 % (92,3, 100)
Sensitivitet av neg utstryk	180/245	73,5 % (67,6, 78,6)	20/28	71,4 % (52,9, 84,7)
Total sensitivitet	564/631 ^a	89,4 % (86,7, 91,6)	66/74	89,2 % (80,1, 94,4)
Total specificitet	1 080/1 137	95,0 % (93,6, 96,1)	142/143	99,3 % (96,1, 99,9)

^a Utstryksresultat fanns inte tillgängliga för 4 odlingspositiva prov.

15.3 Xpert MTB/RIF Ultra-testprestanda kontra odling med utstryk

Prestanda av Xpert MTB/RIF Ultra-testet för detektion av MTBC fastställdes i förhållande till MTBC-odling i prov med AFB-utstryk utförda med AO och ZN. Resultat visas i tabellen nedan. Bland 1985 prov fanns 1810 prov med AO-utstryk och 175 med ZN-utstryk.

Tabell 6. Prestanda av Xpert MTB/RIF Ultra-testet kontra MTBC-odling med Auramine O (AO)- och Ziehl-Neelsen (ZN)-färgningsmetoder

	Auramine O-metod		Ziehl-Neelsen-metod	
	N	Procent (95 % konfidensintervall (KI))	N	Procent (95 % konfidensintervall (KI))
Sensitivitet av pos utstryk	386/388	99,5 % (98,1, 99,9)	40/40	100 % (91,2, 100)
Sensitivitet av neg utstryk	153/219	69,9 % (63,5, 75,6)	47/54	87,0 % (75,6, 93,6)
Total sensitivitet	543/611 ^a	88,9 % (86,1, 91,1)	87/94	92,6 % (85,4, 96,3)
Total specificitet	1 145/1 199	95,5 % (94,2, 96,5)	77/81	95,1 % (88,0, 98,1)

^a Utstryksresultat fanns inte tillgängliga för 4 odlingspositiva prov.

15.4 Xpert MTB/RIF Ultra-testprestanda kontra odling med provtyp

Prestanda av Xpert MTB/RIF Ultra-testet för detektion av MTBC fastställdes i förhållande till MTBC-odling i obearbetade sputum- och koncentrerade sputumsedimentprov. Resultat visas i tabellen nedan. Bland 1985 prov fanns 1543 obearbetade sputumprov och 442 koncentrerade sputumsedimentprov.

Tabell 7. Xpert MTB/RIF Ultra-testet kontra MTBC-odling per provtyp

	Direktsputum		Sputumsediment	
	N	% (95 % konfidensintervall (KI))	N	% (95 % konfidensintervall (KI))
Sensitivitet av pos utstryk	323/324	99,7 % (98,3, 99,9)	103/104	99,0 % (94,8, 99,8)
Sensitivitet av neg utstryk	168/229	73,4 % (67,3, 78,7)	32/44	72,7 % (58,2, 83,7)
Total sensitivitet	495/557 ^a	88,9 % (86,0, 91,2)	135/148	91,2 % (85,6, 94,8)
Total specificitet	937/986	95,0 % (93,5, 96,2)	285/294	96,9 % (94,3, 98,4)

^a Utstryksresultat fanns inte tillgängliga för 4 odlingspositiva prov.

15.5 Xpert MTB/RIF Ultra-testprestanda kontra testning av läkemedelsmottaglighet för RIF

MTBC-positiva odlingsisolat analyserades avseende läkemedelsmottaglighet (DST) mot rifampin med agarproportionsmetoden med Middlebrook- eller Lowenstein-Jensen-media, Thermo Scientific Sensititre™ Mycobacterium tuberculosis MIC-plattan eller BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE-assayen. Prestanda av Xpert MTB/RIF Ultra-testet för detektion av RIF-resistensförknippade mutationer fastställdes i förhållande till DST-resultat av MTBC-odlingsisolat.

Resultat för detektionen av RIF-resistensförknippade mutationer rapporterades endast av Xpert MTB/RIF Ultra-testet när *rpoB*-gensekvensen av MTBC-komplexet detekterades av enheten. RIF-mottaglighetens/-resistensens prestanda rapporterades i tabellen nedan. Prov utan DST inte utförda, **MTBC INTE DETEKTERAT (MTB NOT DETECTED)** och **MTBC DETEKTERAT (MTB DETECTED)**; **RIF-resistens OBESTÄMD (INDETERMINATE)** exkluderades från analysen. Sextiotre (63) av 67 prov med obestämda RIF-resultat hade **MTBC-spår DETEKTERAT (DETECTED)**; **RIF-resistens OBESTÄMD (INDETERMINATE)**.

Tabell 8. Xpert MTB/RIF Ultra-testprestanda kontra DST

Test av läkemedelsmottaglighet				
		RIF-resistens	RIF-mottaglig	Total
Xpert MTB/ RIF Ultra	MTBC DETEKTERAT(MTB DETECTED), RIF-resistens DETEKTERAD (RIF Resistance DETECTED)	128	12 ^a	140
	MTBC DETEKTERADE (MTB DETECTED); RIF- resistens INTE DETEKTERAD (RIF Resistance NOT DETECTED)	5 ^b	314	319

Test av läkemedelsmottaglighet				
		RIF-resistens	RIF-mottaglig	Total
	Total	133	326	459
		Sensitivitet: 96,2% (128/133), 95% konfidensintervall (KI): 91,5, 98,4 Specificitet: 96,3% (314/326), 95% konfidensintervall (KI) 93,7, 97,9		

^a Avvikande sekvenserade resultat: 11 av 12 RIF-resistenta, 1 av 12 inte tillgängliga.

^b Diskrepanta sekvenserade resultat: 4 av 5 RIF-mottagliga, 1 av 5 inte tillgänglig.

15.6 Xpert MTB/RIF Ultra-testprestanda kontra Xpert MTB/RIF-assayen

Ett tusen fem hundra nittiofyra (1594) prov analyserades med både Xpert MTB/RIF Ultra-testet och Xpert MTB/RIF-assayen. Den övergripande procentuella överensstämmelsen mellan assayerna var 96,5% [(1538/1594) 95% KI: 95,5, 97,3]. Den positiva procentuella överensstämmelsen och den negativa procentuella överensstämmelsen var 99,2% [(491/495)] 95% KI: 97,9, 99,7] respektive 95,3% [(1047/1099) 95% KI 93,8, 96,4].

15.7 Reproducerbarhet

Xpert MTB/RIF Ultra-testets reproducerbarhet utvärderades vid tre platser med användning av en provpanel bestående av MTBC-rifampin-mottagliga och -resistenta stammar. De MTBC-positiva proven förbereddes i simulerad sputummatis vid låga (~1X detektionsgräns (LoD)) och måttliga (2-3X detektionsgräns (LoD)) koncentrationer. En negativ panelmedlem som bestod av simulerad sputummatis inkluderades också. Panelen med fem prov testades på sex olika dagar av två olika operatörer två gånger per dag vid var och en av tre platser (240 test vid varje plats = 2 operatörer x 6 dagar x 2 replikat x 2 körningar per dag). Tre reagenskitloter av Xpert MTB/RIF Ultra-testet användes i studien. Den procentuella överensstämmelsen för varje panelmedlem presenteras per plats i Tabell 9.

Tabell 9. Sammanfattning av reproducerbarhetsresultat – överensstämmelse för studieplats/instrument

Prov	Plats 1 (GeneXpert Dx)	Plats 2 (GeneXpert Dx)	Plats 3 (Infinity Xpertise)	% total överensstämmelse per prov
Negativ	98 % (47/48)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	99,3 % (143/144)
MTBC låg positiv, RIF-resistens	96 % (46/48)	96 % (46/48)	98 % (47/48)	96,5 % (139/144)
MTBC måttligt positiv, RIF-resistens	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
MTBC låg positiv, RIF Sensitiv	100 % (48/48)	100 % (48/48)	98 % (47/48)	99,3 % (143/144)
MTBC måttligt positiv, RIF Sensitiv	100 % (47/47)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (143/143)

Xpert MTB/RIF Ultra-testets reproducerbarhet utvärderades också beträffande fluorescenssignalen uttryckt i värden för cykeltrösklar (Ct) för varje detekterat mål. Medelvärdet, standardavvikelsen (SD) och variationskoefficienten (CV) mellan platser, mellan dagar, mellan operatörer och komponenter inom körning för varje panelmedlem presenteras i Tabell 10. En körning definieras som de fyra prover per panelmedlem som testats av en operatör på en plats på en dag.

Tabell 10. Sammanfattning av reproducerbarhetsdata

Prov		N	Genomsnittlig cykeltröskel (Ct)	Varians											
				Mellan platser		Mellan loter		Mellan dagar		Mellan operatörer		Inom körning/assay		Total	
				Standardavvikelse (SD)	Variationskoefficient (CV) (%)	Standardavvikelse (SD)	Variationskoefficient (CV) (%)	Standardavvikelse (SD)	Variationskoefficient (CV) (%)	Standardavvikelse (SD)	Variationskoefficient (CV) (%)	Standardavvikelse (SD)	Variationskoefficient (CV) (%)	Standardavvikelse (SD)	Variationskoefficient (CV) (%)
Negativ	SPCct	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
MTBC låg positiv, RIF-resistent	ICCt	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
MTBC måttligt positiv, RIF-resistent	ICCt	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
MTBC låg positiv, RIF-sensitiv	ICCt	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
MTBC måttligt positiv, RIF-sensitiv	ICCt	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 Analytisk prestanda och egenskaper

16.1 Potentiellt interfererande substanser

En studie genomfördes i artificiell sputummatris för att bedöma effekterna av potentiellt interfererande substanser med Xpert MTB/RIF Ultra-testet. Totalt utvärderades 32 potentiellt interfererande substanser. Potentiellt endogena interfererande substanser kan omfatta, men är inte begränsade till, blod, var (vita blodceller), celler från andningsvägarna, mucin, humant DNA och magsyra från magsäcken. Andra potentiellt interfererande substanser kan omfatta anestetika,

antibiotika, antibakteriella läkemedel, antituberkulosläkemedel, antivirala läkemedel, bronkdilaterande medel, inhalerade bronkdilaterande medel, levande intranasalt influensavirusvaccin, bakteriedödande munsköljmedel, provbearbetande reagenser, *Pneumocystis jirovecii*-medicinering, homeopatiskt antiallergikum, nasala kortikosteroider, nasala geler, nasala sprejer, orala anestetika, orala slemlösande medel, neutraliserande buffertar och tobak. Dessa substanser anges i listan i Tabell 11 med aktiva ingredienser och testade koncentrationer som visas. Positiva och negativa prov ingick i denna studie. Positiva prover testades närapå 3 gånger jämfört med den analytiska detektionsgränsen med hjälp av BCG-celler i 8 eller 9 replikat. Negativa replikatprov bestående av den substans som inte är befintlig i MTBC-stammen, testades per substans i 8 replikat om för att fastställa effekten på prestandan för sample processing control (SPC).

Ingen hämmande påverkan observerades för någon av de 32 analyserade potentiellt interfererande substanserna (Tabell 11).

Tabell 11. Interfererande substanser

Substans	Beskrivning/aktiv ingrediens	Koncentration som testats
Blod	Blod 5% volym/volym (v/v) (human)	5 % (volym/volym, v/v)
Bakteriedödande munsköljmedel	Klorhexidylglukonat (0,12 %), 20 % lösning	20 % (volym/volym, v/v)
Provbearbetande reagenser	Cetylpyridinklorid, 1 % i 2 % NaCl	0,5 % (volym/volym, v/v) i 1 % NaCl
Provbearbetande reagenser	Cetylpyridinklorid, 1 % i 2 % NALC	0,5 % (volym/volym, v/v) i 1 % NALC
Provbearbetande reagenser	Cetylpyridinklorid, 1 % i 2 % NALC plus 25 mM citrat	0,5 % (volym/volym, v/v) i 1 % NALC plus 12,5 mM citrat
Magsyra	pH 3 till 4-lösning i vatten, neutraliserad med natriumbikarbonat	100 % (volym/volym (v/v))
Humant DNA/celler	HeLa S3, 1x10 ⁷ (HELA 229)	10 ⁶ celler/ml
Antimykotika; antibiotika	Nystatin oral suspension, 20 %	20 % (volym/volym, v/v)
Vita blodkroppar (humana)	LPK/var-matris (30 % buffycoat; 30 % plasma; 40 % PBS)	100 % (volym/volym (v/v))
Anestetika (endotrakeal intubering)	Lidokain HCl 4 %	30 % (volym/volym, v/v)
Nebuliserande lösningar	NaCl 5 % (vikt/volym, w/v)	5 % (vikt/volym (w/v))
Mucin	Mucin 5 % (vikt/volym, w/v)	5 % (vikt/volym (w/v))
Antibakteriellt, systemiskt	Levofloxacin 25 mg/ml	5 mg/ml
Nasala kortikosteroider	Flutikason 500 µg/sprej	5 µg/ml
Inhalerade bronkdilaterande medel	Albuterolsulfat 2 mg/5 ml	75 µg/ml (vikt/volym (w/v)), 100 µg/ml (vikt/volym (w/v))
Orala anestetika	Orajel (20 % bensocain)	5 % (vikt/volym (w/v))
Antivirala läkemedel	Aciklovir, IV 50 mg/ml	50 µg/ml
Antibiotika, nässalva	Neosporin (400 U Bacitracin, 3,5 mg Neomycin, 5 000 U Polymyxin B)	5 % (vikt/volym (w/v))
Tobak	Nicogel (40 % tobakextrakt)	0,5 % (vikt/volym (w/v))
Antituberkulosläkemedel	Streptomycin 1 mg/ml	25 µg/ml
Antituberkulosläkemedel	Etambutol 1 mg/ml	50 µg/ml

Substans	Beskrivning/aktiv ingrediens	Koncentration som testats
Antituberkulosläkemedel	Isoniazid 1 mg/ml	50 µg/ml
Orala slemlösande medel	Guaifenesin (400 mg/tablett)	5 mg/ml
Antituberkulosläkemedel	Pyrazinamid 10 mg/ml	100 µg/ml
Nasal gel (homeopatisk)	Zicam-gel	50 % (vikt/volym, w/v)
Nasal spray	Fenylefrin 1%	0,5% volym/volym (v/v)
Antituberkulosläkemedel	Rifampicin 1 mg/ml	25 µg/ml
Antiallergimedel (homeopatiskt)	Teträolja (<5% Cineole, >35 % terpinen 4-01)	0,5% volym/volym (v/v)
Aktivt intranasalt influensavirusvaccin	Levande influensavirusvaccin FluMist	5 %
<i>Pneumocystis jiroveci</i> -medicin	Pentamidin	300 ng/ml
Bronkdilaterande medel	Epinefrin (injicerbar formula)	1 mg/ml
Antituberkulosläkemedel	Amoxicillin	25 µg/ml

16.2 Analytisk sensitivitet (detektionsgräns)

Studier utfördes för att fastställa den analytiska sensitiviteten eller detektionsgränsen (LoD) för Xpert MTB/RIF Ultra-testet med hjälp av *Mycobacterium tuberculosis*-stam H37Rv och *Mycobacterium bovis* BCG (Bacille Calmette-Guerin) spädda i humant sputum och humant sputumsediment. Ett MTBC-positivt resultat baserades på detektionen av IS1081/IS6110-målen.

Studier utfördes också för att fastställa den analytiska sensitiviteten eller detektionsgränsen av Xpert MTB/RIF Ultra-testet för detektion av RIF-resistens med användning av en välkänd klinisk *Mycobacterium tuberculosis* rifampinresistent stam (TDR125) som bär en D516V-mutation i 81 basparens kärnregion av *rpoB*-genen spädd i humant sputum och humant sputumsediment.

Detektionsgränsen (LoD) rapporteras som den lägsta koncentrationen i CFU/ml, vilken reproducerbart kan särskiljas från negativa prov med 95 % konfidens. Replikat på minst 20 för två stammar utvärderades vid fem till åtta koncentrationer över 3 dagar och detektionsgränsen (LoD) fastställdes med användning av probitanalys. Angiven detektionsgräns (LoD) sammanfattas i nedan tabell.

Tabell 12. Probitanalysdata och angiven detektionsgräns (LoD) i CFU/ml

Mykobakteriearter	Provtyp	Angiven detektionsgräns (LoD)
<i>M. bovis</i> (BCG)	Sputum	30
	Sputumsediment	33
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	Sputum	12
	Sputumsediment	11

Tabell 13. Probitanalysdata och angiven RIF-resistens med detektionsgräns (LoD) i CFU/ml

Mykobakteriearter	Provtyp	Angiven detektionsgräns (LoD)
<i>M. tuberculosis</i> (TDR125)	Sputum	1 093
	Sputumsediment	4 000

16.3 Analytisk specificitet (exklusivitet)

Odlingar av 30 icke-tuberkulösa mykobakterie (NTM)-stammar testades med Xpert MTB/RIF Ultra-testet. Tre replikat av varje isolat spetsades till buffert och testades vid en koncentration på $\geq 10^6$ CFU/ml. Se Tabell 14.

Tabell 14. NTM-stammar testades för 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 gordonae</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 shimoidei</i>
<i>Mycobacterium malmoeense</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>

Enligt villkoren för studien rapporterades alla NTM-isolat vara **MTBC INTE DETEKTERADE (MTB NOT DETECTED)**. Positiva och negativa kontroller ingick i studien. Specificiteten var 100 %.

För att bestämma om höga koncentrationer av NTM skulle interferera med detektionen av låga nivåer (3X detektionsgräns (LoD)), av TB, sex representativa stammar av stammarna som listas i Tabell 14 blandades med TBC-stammen H37Rv och med *M. bovis* i sputum till en slutlig koncentration av 10⁶ CFU/ml NTM och 36 CFU/ml *M. tuberculosis* H37Rv respektive 90 CFU/ml *M. bovis*.

Mikrobiell interferens av Non-Tuberculosis Mycobacteria (NTM) i närvaro av H37Rv-mc2 6030 utvärderades med hjälp av sex representativa NTM-stammar (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. celatum*, *M. abscessus* 19977 och *M. gordonae*). Fem replikat testades för varje målstim och varje konkurrerande stamkombination. De 5 replikatproven vid 3x detektionsgräns (LoD) gav 5 av 5 giltiga resultat för alla 6 kombinationsblandningar vid CFU/ml av 36 ≥ 1 x 10⁶ av H37Rv-mc2 6030. Under förhållandena i den här studien hämmade inte de höga koncentrationerna av NTM detektionen av låga nivåer av *Mycobacterium tuberculosis* med hjälp av Xpert MTB/RIF Ultra-testet. Inga konkurrerande hämmande effekter observerades.

Mikrobiell interferens av Non-Tuberculosis Mycobacteria (NTM) i närvaro av MTBC-BCG-celler utvärderades med hjälp av åtta representativa NTM-stammar (*M. avium* 19250, *M. intracellulare* 35771, *M. kansasii* 12478, *M. kansasii* 35776, *M. celatum* 51131, *M. abscessus* 700868, och *M. gordonae* 14470, *M. gordonae* 35760). Fem replikat testades för varje målstim och varje konkurrerande stamkombination. De fem replikatproven gav 5 av 5 resultat för alla 8 kombinationsblandningar. Blandningar testades i CFU/ml i ett förhållande på 90 till ≥ 1 x 10⁶ MTBC-BCG-celler. Under förhållandena i den här studien hämmade inte de höga koncentrationerna av NTM detektionen av låga nivåer av *Mycobacterium tuberculosis* med hjälp av Xpert MTB/RIF Ultra-testet. Inga konkurrerande hämmande effekter observerades.

16.4 Arter/stammar som testades för specificitet

Följande organismer omfattande gram-negativa bakterier, gram-positiva bakterier, svamporganismer, virus och jäst analyserades för falsk positivitet i Xpert MTB/RIF Ultra-testet. Replikater av varje isolat spetsades till buffert och analyserades vid en koncentration på ≥10⁷ CFU/ml (bakterie- och svampstammar) eller ≥ 10⁶ kopior/ml (genomiskt DNA för bakterier och svamp) och ≥ 10⁵ TCID₅₀ /ml (virusstammar).

Tabell 15. Arter och stammar

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Respiratoriskt syncytialvirus typ 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>Chlamydophila 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>Parainfluenza virus typ 1</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Coronavirus</i>	<i>Parainfluenza virus typ 2</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Parainfluenza virus typ 3</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Respiratoriskt syncytialvirus typ A</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Humant metapneumovirus (hMPV) 16 typ A1</i>		

Enligt villkoren för studien rapporterades alla mikroorganismer som **MTBC INTE DETEKTERADE (MTB NOT DETECTED)**. Positiva och negativa kontroller ingick i studien. Specificiteten var 100 %.

16.5 Analytisk inklusivitet

Fyrtioen MTBC-komplexstammar bestående av 20 rifampinmottagliga stammar med en vildtypsregion med *rpoB*-kärna och 21 rifampinresistenta stammar med enstaka nukleotidpolymorfismer (SNP:er) i *rpoB*-kärnregionen testades fyrdubbelt med hjälp av Xpert MTB/RIF Ultra-testet. DNA-prov från totalt 41 MTBC-stammar testades på GeneXpert med användning av ett Xpert MTB/RIF Ultra-protokoll modifierat för DNA-testning. De slutliga reaktionskomponenterna och PCR-cykelförhållandena var oförändrade från protokollet utformat för patientprovtestning. Tolv av stammarna kom från WHO/TDR-insamling och 6 från laboratorieinsamling vid Rutgers University. Sammantaget representerar dessa stammar isolat från 8 länder och innehåller 21 RIF-resistenta isolat bestående av enstaka, dubbla och en trippel *rpoB*-kärnregionmutationer. Proven analyserades genom tillsättning av 100 µl DNA-prov till kassetten lyseringskammare. De negativa reaktionerna använde buffert som prov. Assayen identifierade alla 20 vildtypsstammarna korrekt och identifierade rifampinresistens korrekt i 21 stammar resistenta mot rifampin med mutationer i *rpoB*-kärnregionen. Obestämda rifampinresultat erhöles för 3 muterade stammar. *M. caprae* och *M. pinnipedii* utvärderades inte som en del av denna studie.

Termolysaterna (värmebehandlade celler) och nukleinsyror (DNA) av de muterade stammarna erhöles från Belgien och Rutgers, New Jersey, USA och härstammade från Centers for Disease Control and Prevention (CDC), American Type Culture Collection (ATCC) och FN:s barnfond/UNDP/Världsbanken/WHO:s speciella program för insamling för forskning och utbildning i tropiska sjukdomar. Assayen identifierade alla 20 vildtypsstammarna korrekt och identifierade rifampinresistens korrekt i alla 21 stammar resistenta mot rifampin med mutationer i *rpoB*-kärnregionen.

16.6 Analytisk inaktivering av mykobakterier i sputumprov

Desinficeringsförmågan hos Xpert MTB/RIF Ultra-provreagensen bestämdes med användning av en standardiserad kvantitativ tuberkulocid odlingsmetod.¹² Sputumprov spetsades med en hög koncentration av livskraftiga *M. bovis*, blandades med provreagens i ett förhållande av 2:1 och inkuberades under 15 minuter. Efter inkubation neutraliserades provreagensen/sputumblandningen genom spädning och filtrering och odling genomfördes. *M. bovis*-organismernas viabilitet i de behandlade sputumproven reducerades med minst 6 logaritmer jämfört med obehandlade kontroller.

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

17 Referenser

1. WHO-rapport 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.
2. WHO Global tuberkulos (TB)-rapport 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
3. Antituberkulosresistens i världen: fjärde globala rapporten. 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 (se den senaste utgåvan).
9. REGULATION (EG) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEG and 1999/45/EG (amending Regulation (EG) No 1907/2006).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and 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-huvudkontorsplatser

Huvudkontor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Europeiska huvudkontor

Cepheid Europe SAS
Vira Soleih
81470 Maurens-Scopont
France

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

19 Teknisk assistans

Innan kontakt med oss

Samla in följande uppgifter före kontakt med Cepheids tekniska support.

- Produktnamn
- Lotnummer

- Instrumentets serienummer
- Felmeddelanden (om sådana visas)
- Programvaruversion och, om tillämpligt, datorns Service Tag-nummer

Teknisk support i USA

Telefon: + 1 888 838 3222

E-post: techsupport@cepheid.com

Teknisk support i Frankrike

Telefon: + 33 563 825 319

E-post: support@cepheideurope.com

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

20 Tabell med symboler

Symbol	Betydelse
	Katalognummer
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medicinteknisk produkt
	Får ej återanvändas
	Satskod
	Se bruksanvisningen
	Försiktighet
	Tillverkare
	Tillverkningsland
	Innehåller tillräckligt för <i>n</i> test
	Kontroll
	Utgångsdatum
	CE-märkning – Europeisk överensstämmelse
	Temperaturbegränsning
	Biologiska risker

Symbol	Betydelse
	Brandfarliga vätskor
	Hudkorrosion
	Reproduktionstoxicitet och organtoxicitet
	Auktoriserad representant i Schweiz
	Importör



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



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



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



21 Revisionshistorik

Beskrivning av ändringar: 301–5987, Rev. M till Rev. N

Avsnitt	Beskrivning av ändringen
8,1	Lade till information om pipett för engångsbruk.
9	Mindre revisioner.
10.3	Specificerat specifikt prov.
11.1.1	Lade till information om att instrumentet inte ska kopplas ur.
14	Lade till assayinterferens.
15.1, 15.2	Uppdaterade information om prov.
15.7, 16	Korrigerade plats 3 till Xpertise. Flyttade tabell 10 från avsnitt 16 till avsnitt 15.7.
16.1, 16.2, 16.4	Mindre revisioner.
16.3	Lade till mikrobiell interferens av icke-tuberkulosmykobakterier (NTM).
16.5	Lade till information om muterade stamtermolysat (värmebehandlade celler) och nukleinsyror (DNA).