

Xpert[®] Carba-R

REF GXCARBAR-CE-10
GXCARBAR-CE-120

Trademark, Patents and Copyright Statements

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

Windows[®] is a trademark of Microsoft Corporation.

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

Copyright © 2014-2023 Cepheid. All rights reserved.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Phone: +1.408.541.4191
Fax: +1.408.541.4192



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

Xpert® Carba-R

In-vitro-Diagnostikum

1 Markenname

Xpert® Carba-R

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert Carba-R Assay

3 Verwendungszweck

Der auf dem GeneXpert® Instrumentensystem durchgeführte Cepheid Xpert Carba-R Assay ist ein qualitativer diagnostischer *In-vitro*-Test für den schnellen Nachweis und zur Differenzierung der mit Carbapenem-Resistenz assoziierten bla_{KPC} -, bla_{NDM} -, bla_{VIM} -, bla_{OXA-48} - und bla_{IMP-1} -Gensequenzen in gramnegativen Bakterien aus rektalen Abstrichproben von Patienten, bei denen ein Risiko für die Besiedlung des Darms durch Carbapenem-resistente Bakterien besteht. Der Test verwendet das Prinzip der automatisierten Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in Echtzeit. Der Xpert Carba-R Assay ist als Hilfsmittel für den Nachweis von Carbapenem-resistenten Bakterien vorgesehen, die Patienten in einem Krankenhaus oder einer Pflegeeinrichtung befallen. Der Xpert Carba-R Assay ist nicht zur Leitung oder Überwachung der Behandlung von Carbapenem-resistenten bakteriellen Infektionen vorgesehen. Es müssen gleichzeitig Kulturen angelegt werden, um Organismen für die epidemiologische Typisierung, antimikrobielle Empfindlichkeitstests und die zusätzliche bestätigende Identifizierung der Carbapenem-resistenten Bakterien zu gewinnen.

4 Zusammenfassung und Erklärung

Die weltweite Verbreitung von Carbapenemase-produzierenden Enterobakterien-, *Pseudomonas-aeruginosa*- und *Acinetobacter*-Arten (d.h. Carbapenem-resistenten Organismen, CRO) stellt ein ernstes medizinisches und volksgesundheitliches Problem dar.^{1,2} Diese Bakterien sind häufig gegen alle Beta-Lactame und oft gleichzeitig gegen mehrere Klassen anderer antimikrobieller Mittel resistent, sodass die Behandlungsoptionen stark eingeschränkt sind.³ Die Nachverfolgung der Verbreitung von CROs wird durch die Mannigfaltigkeit der neu aufgetretenen Carbapenem-hydrolysierenden Enzyme sowie die Fähigkeit der Gene zur Ausbreitung in mehreren Bakterienarten kompliziert. Einige der Resistenzgene wie z.B. die Determinanten der *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase (KPC) sind mit erfolgreichen klonalen Bakterienlinien (z.B. *K. pneumoniae* ST258)⁴ assoziiert, die in Krankenhausumgebungen mit hohem Gebrauch an antimikrobiellen Mitteln einen selektiven Vorteil besitzen. Die Möglichkeiten der Erregerübertragung sind oft zahlreich, und die Resistenzgene können zusätzlich über übertragbare Plasmide und Integrons verbreitet werden. Der *K.-pneumoniae*-Stamm ST258 hat mehrere Epidemien in der ganzen Welt verursacht, vor allem in den USA¹ und in Israel.⁵ Erreger mit dem Neu Delhi Metallo-Beta-Lactamase (NDM) kodierenden Gen sind ebenfalls in Europa von Personen eingeschleppt worden, die in vielen Fällen Indien oder Pakistan besucht hatten.⁶ Ein dritter Mechanismus der Carbapenem-Resistenz, der durch Verona-Integron-kodierte Metallo-Beta-Lactamase (VIM) vermittelte Pfad, gibt seit mehreren Jahren in Europa Anlass zur Beunruhigung. Weitere Metallo-Beta-Lactamasen wie die in der Klasse der Imipenemasen (IMP) sind seit vielen Jahren in Japan und anderen asiatischen Ländern bekannt und breiten sich nun in der ganzen Welt aus,³ während Oxacillinase der Klasse D (OXA-48), die oft eine niedrige Carbapenem-Resistenz, jedoch keine Resistenz gegen die Beta-Lactamasen mit breitem Wirkungsspektrum vermittelt, sich jetzt rasch in Europa ausbreitet.^{7,8} Die derzeitige Standardmethode zur Erkennung von mit Carbapenem-resistenten Erregern besiedelten Patienten ist die Kultur von rektalen oder perirektalen Abstrichproben auf nicht selektiven Agarplatten (z.B. MacConkey-Agar), gefolgt von antimikrobiellen Empfindlichkeitstests Laktose-fermentierender Kolonien, oder die Verwendung von Selektiv-Agarmedien.⁹ Die erste Methode ist arbeitsaufwendig und führt manchmal erst nach mehreren Tagen zu einem endgültigen Ergebnis, während bei der zweiten Methode die Sensitivität und Spezifität je nach verwendetem Selektivmedium stark unterschiedlich sind. Eine schnelle, genaue Methode zum Screening von Patienten auf Besiedlung mit CROs unterstützt Infektionskontrollprogramme bei dem Bemühen, die Verbreitung von CROs in Krankenhäusern und anderen Pflegeeinrichtungen aufzuhalten. Die amerikanische Gesundheitsbehörde CDC (Centers for Disease Control and Prevention) empfiehlt, in den USA die Patienten immer dann auf eine Besiedlung mit CROs zu untersuchen, wenn ein Carbapenem-resistenter Enterobakterienstamm in einem Krankenhaus erkannt wurde.¹⁰ Viele europäische Länder, z.B. Großbritannien, Frankreich und die Niederlande, haben ebenfalls nationale Richtlinien, die die Untersuchung von Patienten auf CROs bei der Aufnahme in ein Krankenhaus befürworten, vor allem, wenn sie vorher in einem anderen Land hospitalisiert waren.⁹

5 Verfahrensprinzip

Die GeneXpert (GX) Instrumentensysteme automatisieren und integrieren die Probenvorbereitung, Nukleinsäureextraktion und -amplifikation und den Nachweis der Zielsequenz in einfachen oder komplexen Proben mithilfe von Echtzeit-PCR-Assays. Die Systeme bestehen aus einem Instrument, einem PC und einer vorinstallierten Software zur Durchführung der Tests und zum Anzeigen der Ergebnisse. Die Systeme sehen die Verwendung von Einweg-Kartuschen vor, die die PCR-Reagenzien enthalten und in denen der PCR-Prozess abläuft. Da die Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, wird die Kreuzkontamination zwischen Proben minimiert. Eine vollständige Beschreibung des Systems findet sich im *GeneXpert Dx System Operator Manual* (Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System) oder dem *GeneXpert Infinity System Operator Manual* (Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity-System).

Der Xpert Carba-R Assay enthält Reagenzien zum Nachweis der *bla*_{KPC}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{OXA-48}- und *bla*_{IMP-1}-Gensequenzen sowie eine Probenverarbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) zur Kontrolle der ordnungsgemäßen Verarbeitung der Zielbakterien und zur Anzeige möglicherweise vorhandener Hemmer in der PCR-Reaktion. Darüber hinaus stellt die SPC sicher, dass die Bedingungen der PCR-Reaktion (Temperatur und Zeit) für die Amplifikationsreaktion geeignet sind und dass die PCR-Reagenzien funktionstüchtig sind. Mit einer weiteren internen Kontrolle, der Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC), werden die Rehydrierung der Reagenzien, die Befüllung des PCR-Gefäßes in der Kartusche, die Sondenintegrität und die Farbstoffstabilität überprüft.

Die Primer und Sonden im Xpert Carba-R Assay weisen proprietäre Sequenzen für die Gensequenzen *bla*_{KPC} (KPC), *bla*_{NDM} (NDM), *bla*_{VIM} (VIM), *bla*_{OXA-48} (OXA-48) und *bla*_{IMP-1} (IMP-1) nach, die mit Carbapenem-Resistenz in gramnegativen Bakterien assoziiert sind.

6 Reagenzien und Instrumente

6.1 Enthaltene Materialien



Das Xpert Carba-R Assay-Kit enthält ausreichend Reagenzien für die Verarbeitung von 10 Proben. Das Xpert Carba-R Assay-Kit enthält ausreichend Reagenzien für die Verarbeitung von 120 Proben. Die Kits enthalten die folgenden Materialien:

Xpert Carba-R Assay-Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern	10 pro Kit	120 pro Kit
• Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefriergetrocknet)	je 1 pro Kartusche	je 1 pro Kartusche
• Reagenz 1	3 ml pro Kartusche	3 ml pro Kartusche
• Reagenz 2 (Guanidiniumchlorid)	2,5 ml pro Kartusche	2,5 ml pro Kartusche
Xpert Carba-R Assay-Probenreagenzgefäße	10 pro Kit	120 pro Kit
• Probenreagenz	5,0 ml pro Gefäß	5,0 ml pro Gefäß
Einweg-Transferpipetten (1,7 ml)	10 pro Kit	120 pro Kit
CD	1 pro Kit	1 pro Kit
• Assay-Definitionsdateien (Assay Definition Files, ADF)		
• Anweisungen zum Importieren der ADF in die Software		
• Packungsbeilage		

Hinweis Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDS) sind auf den Webseiten www.cepheid.com oder www.cepheidinternational.com unter dem Register **SUPPORT** erhältlich.

Hinweis Das bovine Serumalbumin (BSA) in den Kügelchen dieses Produkts wurde ausschließlich aus bovinem Plasma gewonnen und hergestellt, das aus den USA stammt. Die Tiere erhielten keinerlei Wiederkäuer- oder anderes Tierprotein mit dem Futter und wurden ante- und post-mortem Tests unterzogen. Bei der Verarbeitung wurde das Material nicht mit anderen Tiermaterialien vermischt.

6.2 Lagerung und Handhabung



- Die Xpert Carba-R Assay-Kartuschen und -Reagenzien bei 2 °C bis 28 °C lagern.
- Die Kartuschen erst dann öffnen, wenn die Testdurchführung unmittelbar bevorsteht.



- Reagenzien oder Kartuschen nicht nach Ablauf des Verfallsdatums verwenden.
- Das Probenreagenz ist eine klare, farblose Flüssigkeit. Wenn das Probenreagenz trübe oder verfärbt ist, darf es nicht verwendet werden.
- Die Kartuschen innerhalb von 30 Minuten nach Öffnen des Deckels verwenden.
- Keine leckenden Kartuschen verwenden.

6.3 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- GeneXpert Dx Instrument oder eines der GeneXpert Infinity Systeme (Bestellnummer variiert abhängig von der Konfiguration): GeneXpert Instrument, Computer, Barcodescanner, Benutzerhandbuch.
 - Für das GeneXpert Dx-System: GeneXpert Dx-Software ab Version 4.3
- Produkt zur Probenentnahme: Cepheid-Bestellnummer 900-0370
- Drucker: Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.
- Vortex-Mixer

7 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen



- Alle biologischen Patientenproben und auch die gebrauchten Kartuschen sind als potenziell infektiös zu behandeln. Da es oft unmöglich ist, potenziell infektiöse Proben zu erkennen, sind alle biologischen Proben gemäß den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu behandeln. Richtlinien für den Umgang mit Patientenproben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention¹¹ und vom Clinical and Laboratory Standards Institute (vormals National Committee for Clinical Laboratory Standards) erhältlich.¹²
- Die Sicherheitsvorkehrungen der jeweiligen Einrichtung für den Umgang mit Chemikalien und biologischen Proben sind zu befolgen.
- Befragen Sie bezüglich der ordnungsgemäßen Entsorgung gebrauchter Kartuschen und nicht verwendeter Reagenzien das für Sondermüll zuständige Personal Ihrer Einrichtung. Überprüfen Sie die Richtlinien Ihres Bundesstaates und Standortes, da sich diese möglicherweise von den bundesweiten Entsorgungsrichtlinien unterscheiden. Dieses Material weist möglicherweise Merkmale von Sondermüll auf und muss entsprechend entsorgt werden. Einrichtungen außerhalb der USA sollten die jeweiligen Vorschriften ihres Landes zur Entsorgung von Sondermüll beachten.
- Um eine Kontamination der Patientenproben oder Reagenzien zu vermeiden, werden die Einhaltung der Guten Laborpraxis und Handschuhwechsel nach Handhabung jeder Patientenprobe empfohlen.
- Keine Probenreagenzien des Xpert Carba-R Assay durch andere Reagenzien ersetzen.
- Den Deckel der Xpert Carba-R Assay-Kartusche erst öffnen, wenn die vom Abstrichtupfer eluierte Probe zugegeben werden soll.
- Verwenden Sie keine Kartuschen, die nach der Entnahme aus der Verpackung fallen gelassen wurden.
- Schütteln Sie die Kartusche nicht. Wenn die Kartusche nach dem Öffnen des Kartuschendeckels geschüttelt oder fallen gelassen wird, sind die Ergebnisse möglicherweise ungültig.
- Das Etikett mit der Proben-ID nicht auf den Kartuschendeckel oder über das Strichcode-Etikett kleben.



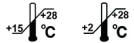
- Jede Xpert Carba-R Assay-Kartusche dient zur Durchführung eines einzigen Tests. Verwenden Sie benutzte Kartuschen nicht wieder.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- Saubere Laborkittel und Handschuhe verwenden. Nach der Bearbeitung jeder einzelnen Probe die Handschuhe wechseln.
- Bei einer Kontamination des Arbeitsbereichs oder von Geräten mit Proben oder Kontrollen den kontaminierten Bereich mit 1:10 verdünnter haushaltsüblicher Chlorbleiche und anschließend mit 70%igem Ethanol oder 70%igem Isopropanol gründlich reinigen. Die Arbeitsoberflächen abwischen, bis sie vollständig getrocknet sind, bevor fortgefahren wird.



- Reagenz 2 enthält Guanidiniumchlorid (H302, gesundheitsschädlich bei Verschlucken; H315, verursacht Hautreizungen; H319, verursacht schwere Augenreizung).

8 Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Patientenproben

1. Zur Entnahme einer gepaarten rektalen Abstrichprobe beide Tupferspitzen vorsichtig etwa 1 cm über den Afterschließmuskel hinaus einführen und behutsam drehen.
2. Das Tupferpaar wieder in den Originaltransportbehälter stecken.
3. Die Tupfer können im Transportbehälter bis zu sechs Stunden bei 15 – 28 °C und danach sieben Tage lang bei 2 – 28 °C aufbewahrt werden.
4. Rektale Abstriche, die am Entnahmetag ins Probenreagenz gegeben wurden, können bis zu vier Tage bei 2 – 28 °C aufbewahrt werden.



9 Testverfahren

9.1 Vorbereitung der Kartusche

Wichtig Die Kartusche innerhalb von 30 Minuten nach Zugabe der Probe in die Kartusche in das GeneXpert-Instrument setzen.

Zugabe der Abstrichprobe in die Kartusche:

1. Kartusche und Probenreagenzgefäß aus dem Kit nehmen.
2. Eines der mitgelieferten Probenreagenzgefäße öffnen und einen Tupfer in das Gefäß stecken.
3. Den nicht benutzten Tupfer wieder in den Transportbehälter stecken und bei 2 – 28 °C lagern. Siehe Abschnitt 8.



Hinweis

Wickeln Sie sterilen Verbandmull um den Stiel des Tupfers und die Mündung des Röhrchens, um das Kontaminationsrisiko zu minimieren.

4. Den Tupfer am Stiel nahe dem Flaschenrand fassen, den Tupfer einige Millimeter vom Behälterboden anheben und den Stiel über die Flaschenkante biegen, um ihn an der Kerbmarkierung abzubrechen. Der restliche Tupfer muss kurz genug sein, um in die Flasche zu passen und den Deckel fest verschließen zu können.
5. Den Probenreagenzdeckel schließen und 10 Sekunden lang bei hoher Geschwindigkeit im Vortexer mischen.
6. Den Kartuschendeckel öffnen. Mit der mitgelieferten Transferpipette Probenreagenz bis zur Markierung an der Pipette (entspricht etwa 1,7 ml; siehe Abbildung 1) aufnehmen und das Material in die Probenkammer der Xpert Carba-R-Kartusche überführen. Siehe Abbildung 2. Das restliche Probenmaterial im Probenreagenzgefäß kann ab dem Entnahmetag bis zu vier Tage bei 2 – 28 °C für den Fall aufbewahrt werden, dass der Test wiederholt werden muss.

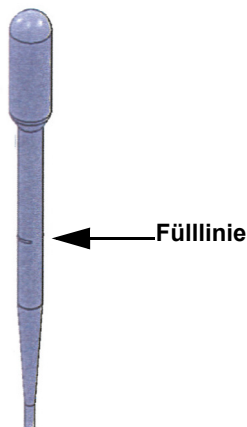


Abbildung 1. Transferpipette für die Überführung der Probe in die Kartusche

7. Den Kartuschendeckel schließen und die Kartusche innerhalb von 30 Minuten in das GeneXpert-Instrument setzen.

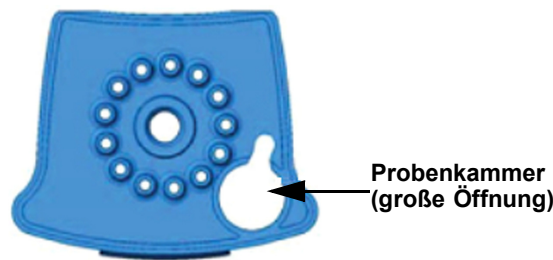


Abbildung 2. Xpert Carba-R Assay-Kartusche (Ansicht von oben)

9.2 Testbeginn

Wichtig Bevor der Test gestartet wird, ist sicherzustellen, dass die Xpert Carba-R Assay-Definitionsdatei in die Software importiert wurde. In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte der Testdurchführung beschrieben. Detaillierte Anweisungen sind im *GeneXpert Dx System Operator Manual* (Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System) oder dem *GeneXpert Infinity System Operator Manual* (Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity-System) zu finden.

Hinweis Die zu befolgenden Schritte können sich von der hier enthaltenen Beschreibung unterscheiden, falls der Standard-Arbeitsfluss des Systems vom Systemverwalter geändert wurde.

1. Schalten Sie das GeneXpert-Instrumentensystem ein:
 - Schalten Sie bei Verwendung des GeneXpert Dx-Instruments zuerst das Instrument und dann den Computer ein. Die GeneXpert-Software startet automatisch oder muss eventuell durch einen Doppelklick auf das Verknüpfungssymbol für die GeneXpert Dx-Software auf dem Windows®-Desktop gestartet werden.
 - oder
 - Bei Verwendung des GeneXpert Infinity Instruments das Instrument hochfahren. Die Xpertise-Software startet automatisch oder muss eventuell durch einen Doppelklick auf das Verknüpfungssymbol für die Xpertise-Software auf dem Windows-Desktop gestartet werden.
2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort bei der Software des GeneXpert Instrumentensystems an.
3. Klicken Sie im Fenster des GeneXpert Systems auf **Test erstellen** (GeneXpert Dx) bzw. **Orders** (Anforderungen) und **Order Test** (Test anfordern) (Infinity).
4. Scannen Sie die Patienten-ID ein (optional). Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID. Die Patienten-ID ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster „Ergebnisse anzeigen“.
5. Scannen oder tippen Sie die Proben-ID ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID. Die Proben-ID ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster „Ergebnisse anzeigen“.
6. Scannen Sie den Strichcode der Xpert Carba-R Assay-Kartusche ein. Anhand der über den Strichcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: „Assay auswählen“, „Chargen-ID“, „Kartuschen-Serienr.“ und „Verfallsdatum“.

Hinweis Wenn sich der Strichcode der Xpert Carba-R-Kartusche nicht scannen lässt, befolgen Sie die Schritte zur Testwiederholung in Abschnitt 13, um einen neuen Test einzurichten.

7. Klicken Sie auf **Test starten** (GeneXpert Dx) bzw. **Submit (Einreichen)** (Infinity). Geben Sie Ihr Kennwort ein, falls eine entsprechende Aufforderung angezeigt wird.

8. Bei Verwendung des GeneXpert Infinity Systems stellen Sie die Kartusche auf das Förderband. Die Kartusche wird automatisch geladen, der Test wird ausgeführt, und die benutzte Kartusche wird in den Abfallbehälter gelegt.

oder

Bei Verwendung des GeneXpert Dx Instruments:

- A. Öffnen Sie die Klappe des Instrumentenmoduls mit der grün blinkenden Anzeige und laden Sie die Kartusche.
- B. Schließen Sie die Klappe. Der Test beginnt und die grüne Anzeige hört auf zu blinken. Wenn der Test abgeschlossen ist, geht die Lampe aus.
- C. Warten Sie, bis das System die Klappenverriegelung freigegeben hat, und öffnen Sie anschließend die Modulklappe. Entfernen Sie dann die Kartusche.
- D. Die benutzten Kartuschen müssen entsprechend den üblichen Praktiken der jeweiligen Einrichtung in geeigneten Proben-Abfallbehältern entsorgt werden.

9.3 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

In diesem Abschnitt sind die grundsätzlichen Schritte für Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse aufgelistet. Detaillierte Anweisungen zum Anzeigen und Drucken der Ergebnisse finden Sie im *GeneXpert Dx System Operator Manual* (Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System) oder dem *GeneXpert Infinity System Operator Manual* (Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity-System).

1. Klicken Sie auf das Symbol **Ergebnisse anzeigen**, um die Ergebnisse anzuzeigen.
2. Nach Durchführen des Tests klicken Sie auf die Schaltfläche **Bericht** auf dem Bildschirm „Ergebnisse anzeigen“, um eine Berichtdatei im PDF-Format anzuzeigen bzw. zu erstellen.

10 Qualitätskontrolle

CONTROL Eingebaute Qualitätskontrollen

Alle Tests verwenden eine Probenverarbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) und eine Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC).

- **Probenverarbeitungskontrolle (SPC)**—Stellt sicher, dass die Probe ordnungsgemäß verarbeitet wurde. Die SPC enthält Sporen von *Bacillus globigii* in Form eines trockenen Kügelchens, das in jeder Kartusche enthalten ist, um die angemessene Verarbeitung der Probe zu verifizieren. Die SPC verifiziert, dass die Lyse der Bakterien erfolgt ist, sofern die Organismen vorhanden sind, und dass die Probe angemessen verarbeitet wurde. Darüber hinaus stellt diese Kontrolle eine probenbedingte Hemmung des Echtzeit-PCR-Assays fest und stellt sicher, dass die Bedingungen der PCR-Reaktion (Temperatur und Zeit) für die Amplifikationsreaktion geeignet und die PCR-Reagenzien funktionsfähig sind. Bei einer negativen Probe sollte die SPC positiv sein; bei einer positiven Probe kann sie negativ oder positiv sein. Die SPC hat den Test „bestanden“, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt.
- **Sondenprüfungskontrolle (PCC)**—Vor Beginn der PCR-Reaktion verifiziert das GeneXpert-System anhand des gemessenen Fluoreszenzsignals von den Sonden die Rehydrierung der Kügelchen, Füllung des Reaktionsbehälters, Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs. Die Sondenprüfung gilt als erfolgreich, wenn sie die zugewiesenen Akzeptanzkriterien erfüllt.

Externe Kontrollen

Zur Einhaltung von lokalen, bundesstaatlichen und bundesweiten Akkreditierungsvorschriften können ggf. externe Kontrollen verwendet werden.

11 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden vom GeneXpert System anhand der gemessenen Fluoreszenzsignale und der integrierten Berechnungsalgorithmen ausgewertet und im Fenster „Ergebnisse anzeigen“ angezeigt. Es sind keine Bildschirmfotos und Auswertungen für jede mögliche Ergebniskombination für die fünf Zielanalyten im Xpert Carba-R Assay abgebildet; die nachfolgenden Beispiele zeigen jedoch, welche Art von Ergebnissen erwartet werden kann.

Hinweis

Die nachstehende Tabelle und die Abbildungen zeigen lediglich repräsentative Beispiele für die Ergebnisarten, die bei dem Xpert Carba-R Assay erwartet werden können. Es werden nicht alle möglichen Ergebniskombinationen für die fünf Zielanalyten dargestellt.

Tabelle 1. Repräsentative Ergebnisse mit dem Xpert Carba-R Assay und Auswertung

Ergebnis	Auswertung
IMP1 ERMITTELT; VIM NICHT ERMITTELT; NDM NICHT ERMITTELT; KPC NICHT ERMITTELT; OXA48 NICHT ERMITTELT Siehe Abbildung 3.	IMP-1-Ziel-DNA-Sequenz wurde nachgewiesen; VIM-, NDM-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen wurden nicht nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> Die PCR-Amplifikation der IMP-1-Ziel-DNA ergibt einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums; VIM-, NDM-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen sind nicht vorhanden oder unter der Nachweisgrenze des Assays. SPC: Nicht zutreffend. Die SPC wird ignoriert, da die Amplifikation der IMP-1-Ziel-DNA mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. PCC: BEST.; Alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
IMP1 NICHT ERMITTELT; VIM ERMITTELT; NDM NICHT ERMITTELT; KPC NICHT ERMITTELT; OXA48 NICHT ERMITTELT Siehe Abbildung 4.	VIM-Ziel-DNA-Sequenz wurde nachgewiesen; IMP-1-, NDM-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen wurden nicht nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> Die PCR-Amplifikation der VIM-Ziel-DNA ergibt einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums; IMP-1-, NDM-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen sind nicht vorhanden oder unter der Nachweisgrenze des Assays. SPC: Nicht zutreffend. Die SPC wird ignoriert, da die Amplifikation der VIM-Ziel-DNA mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. PCC: BEST.; Alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
IMP1 NICHT ERMITTELT; VIM ERMITTELT; NDM ERMITTELT; KPC NICHT ERMITTELT; OXA48 NICHT ERMITTELT Siehe Abbildung 5.	VIM- und NDM-Ziel-DNA-Sequenzen wurden nachgewiesen; IMP-1-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen wurden nicht nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> Die PCR-Amplifikation der VIM- und NDM-Ziel-DNAs ergibt Ct-Werte innerhalb des gültigen Bereichs und Fluoreszenzendpunkte oberhalb des eingestellten Minimums; IMP-1-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen sind nicht vorhanden oder unter der Nachweisgrenze des Assays. SPC: Nicht zutreffend. Die SPC wird ignoriert, da die Amplifikation von VIM- und NDM-Ziel-DNA mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. PCC: BEST.; Alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
IMP1 ERMITTELT; VIM NICHT ERMITTELT; NDM ERMITTELT; KPC NICHT ERMITTELT; OXA48 NICHT ERMITTELT Siehe Abbildung 6.	IMP-1- und NDM-Ziel-DNA-Sequenzen wurden nachgewiesen; VIM-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen wurden nicht nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> Die PCR-Amplifikation der IMP-1- und NDM-Ziel-DNAs ergibt Ct-Werte innerhalb des gültigen Bereichs und Fluoreszenzendpunkte oberhalb des eingestellten Minimums; VIM-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen sind nicht vorhanden oder unter der Nachweisgrenze des Assays. SPC: Nicht zutreffend. Die SPC wird ignoriert, da die Amplifikation von IMP-1- und NDM-Ziel-DNA mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. PCC: BEST.; Alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
IMP1 ERMITTELT; VIM ERMITTELT; NDM NICHT ERMITTELT; KPC NICHT ERMITTELT; OXA48 ERMITTELT Siehe Abbildung 7.	IMP-1-, VIM- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen wurden nachgewiesen; NDM- und KPC-Ziel-DNA-Sequenzen wurden nicht nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> Die PCR-Amplifikation der IMP-1-, VIM- und OXA-48-Ziel-DNAs ergibt Ct-Werte innerhalb des gültigen Bereichs und Fluoreszenzendpunkte oberhalb des eingestellten Minimums; KPC- und NDM-Ziel-DNA-Sequenzen sind nicht vorhanden oder unter der Nachweisgrenze des Assays. SPC: Nicht zutreffend. Die SPC wird ignoriert, da die Amplifikation von IMP-1-, VIM- und OXA-48-Ziel-DNA mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. PCC: BEST.; Alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.

Tabelle 1. Repräsentative Ergebnisse mit dem Xpert Carba-R Assay und Auswertung (Fortsetzung)

Ergebnis	Auswertung
IMP1 ERMITTELT; VIM ERMITTELT; NDM ERMITTELT; KPC NICHT ERMITTELT; OXA48 ERMITTELT Siehe Abbildung 8.	IMP-1-, VIM-, NDM- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen wurden nachgewiesen; KPC-Ziel-DNA-Sequenz wurde nicht nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> Die PCR-Amplifikation der IMP-1-, VIM-, NDM- und OXA-48-Ziel-DNAs ergibt Ct-Werte innerhalb des gültigen Bereichs und Fluoreszenzendpunkte oberhalb des eingestellten Minimums; KPC-Ziel-DNA-Sequenzen sind nicht vorhanden oder unter der Nachweisgrenze des Assays. SPC: Nicht zutreffend. Die SPC wird ignoriert, da die Amplifikation von IMP-1-, VIM-, NDM- und OXA-48-Ziel-DNA mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. PCC: BEST.; Alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
IMP1 ERMITTELT; VIM ERMITTELT; NDM ERMITTELT; KPC ERMITTELT; OXA48 ERMITTELT Siehe Abbildung 9.	IMP-1-, VIM-, NDM-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen wurden nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> Die PCR-Amplifikation der IMP-1-, VIM-, NDM-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNAs ergibt Ct-Werte innerhalb des gültigen Bereichs und Fluoreszenzendpunkte oberhalb des eingestellten Minimums. SPC: Nicht zutreffend. Die SPC wird ignoriert, da die Amplifikation von IMP-1-, VIM-, NDM-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNA mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. PCC: BEST.; Alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
IMP1 NICHT ERMITTELT; VIM NICHT ERMITTELT; NDM NICHT ERMITTELT; KPC NICHT ERMITTELT; OXA48 NICHT ERMITTELT Siehe Abbildung 10.	IMP-1-, VIM-, NDM-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen wurden nicht nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> IMP-1-, VIM-, NDM-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen sind nicht vorhanden oder unter der Nachweisgrenze des Assays. SPC: BEST.; die PCR-Amplifikation der SPC-DNA-Sequenz ergibt einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Fluoreszenzendpunkt oberhalb des eingestellten Minimums. PCC: BEST.; Alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
UNGÜLTIG Siehe Abbildung 11.	Das Vorliegen bzw. Nichtvorliegen von IMP-1-, VIM-, NDM-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen kann nicht bestimmt werden. Um den Test zu wiederholen, befolgen Sie bitte die Anweisungen in Abschnitt 13, „Testwiederholung“. <ul style="list-style-type: none"> SPC: FEHLGESCHLAGEN); keine PCR-Amplifikation der SPC-DNA-Sequenz oder der SPC-Ct-Wert liegt nicht innerhalb des gültigen Bereichs und der Fluoreszenzendpunkt liegt unterhalb des eingestellten Minimums. PCC: BEST.; Alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
FEHLER	Das Vorliegen bzw. Nichtvorliegen von IMP-1-, VIM-, NDM-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen kann nicht bestimmt werden. Um den Test zu wiederholen, befolgen Sie bitte die Anweisungen in Abschnitt 13, „Testwiederholung“. <ul style="list-style-type: none"> SPC: KEIN ERGEBNIS PCC: FEHLGESCHLAGEN*; ein oder mehrere Sondenprüfungsergebnisse sind fehlgeschlagen. Die PCC ist wahrscheinlich fehlgeschlagen, weil der Reaktionsbehälter unsachgemäß gefüllt wurde oder ein Problem mit der Unversehrtheit einer Sonde festgestellt wurde. <p>* Bei erfolgreicher Sondenprüfung geht der Fehler auf den Ausfall einer Systemkomponente zurück.</p>
KEIN ERGEBNIS	Das Vorliegen bzw. Nichtvorliegen von IMP-1-, VIM-, NDM-, KPC- und OXA-48-Ziel-DNA-Sequenzen kann nicht bestimmt werden. Um den Test zu wiederholen, befolgen Sie bitte die Anweisungen in Abschnitt 13, „Testwiederholung“. Es wurden nicht genügend Daten gesammelt, um ein Testergebnis zu erzielen (zum Beispiel hat der Benutzer einen laufenden Test abgebrochen oder es ist zu einem Stromausfall gekommen). <ul style="list-style-type: none"> SPC: KEIN ERGEBNIS PCC: Nicht zutreffend

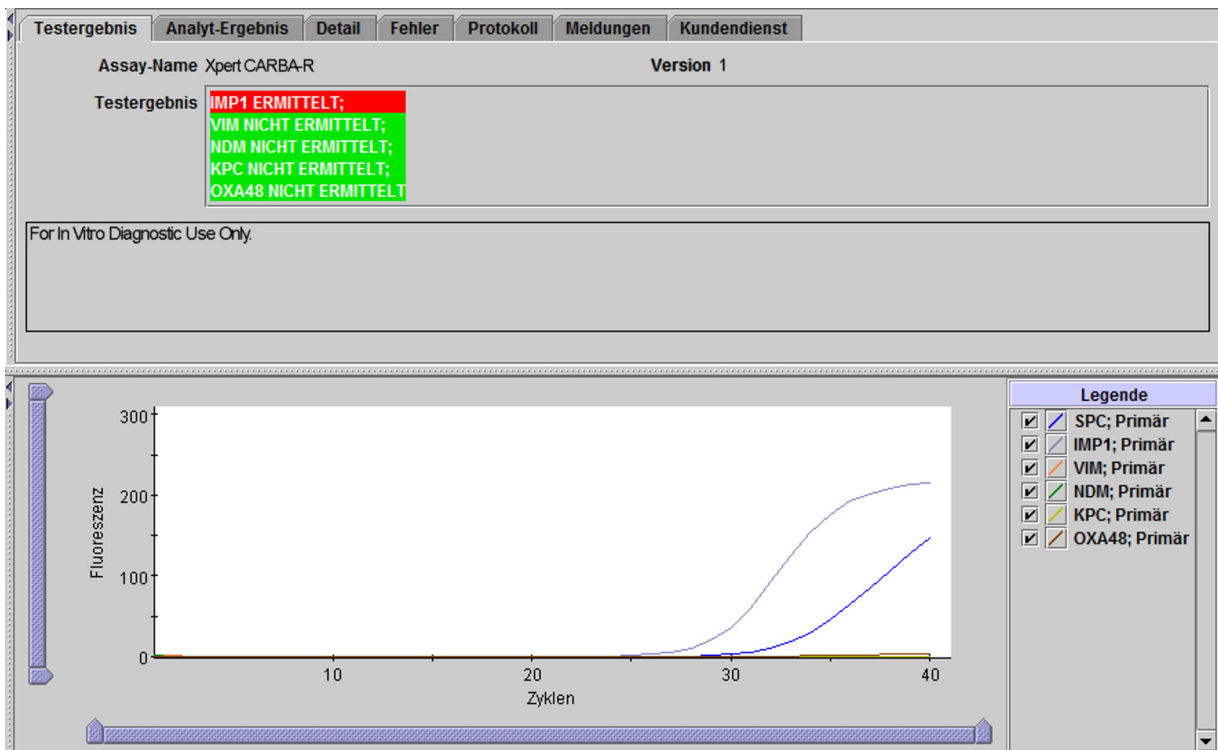


Abbildung 3. Carba-R Assay—IMP-1 ermittelt

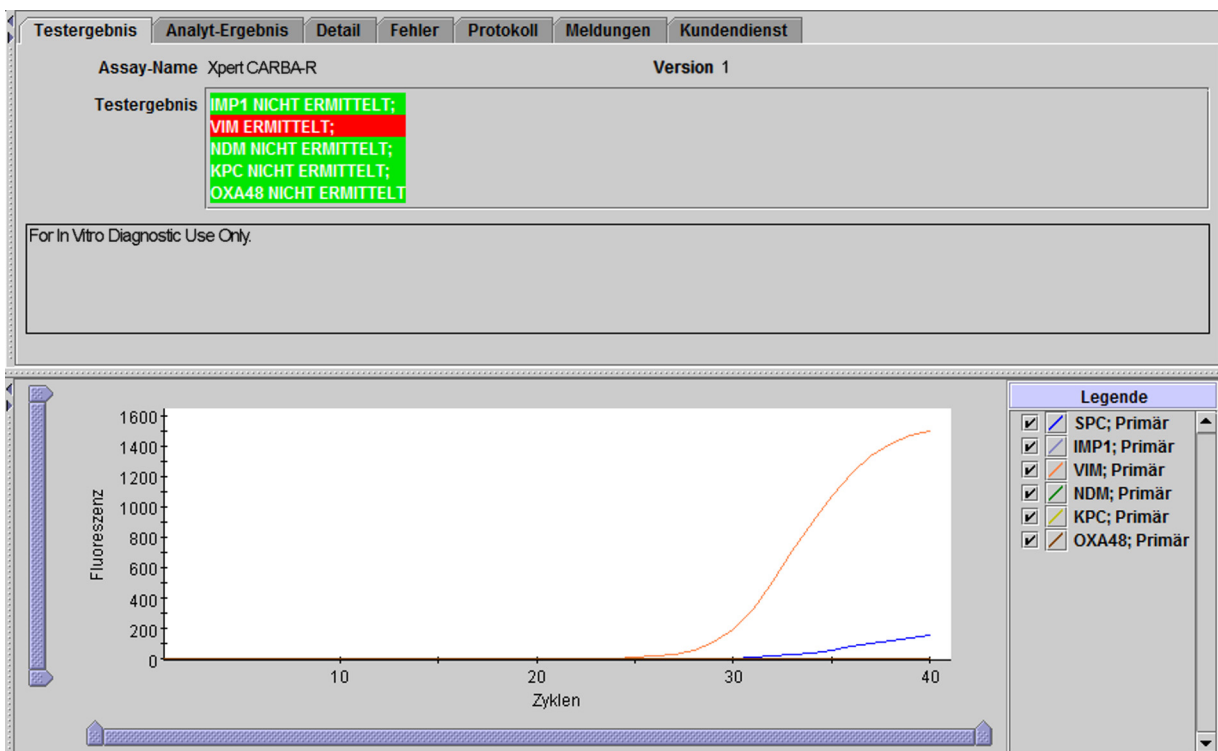


Abbildung 4. Carba-R Assay—VIM ermittelt

Hinweis Es sind keine Beispiele für NDM-positive, KPC-positive und OXA-positive Proben abgebildet.

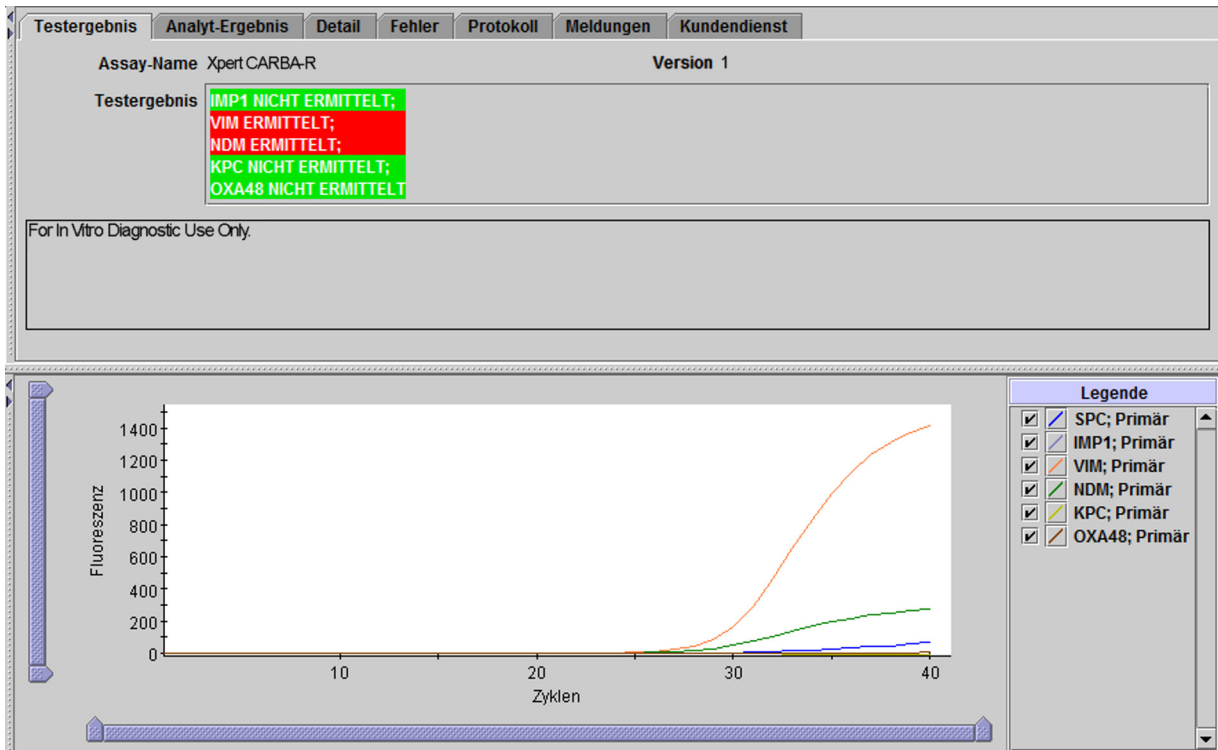


Abbildung 5. Carba-R Assay—VIM und NDM ermittelt

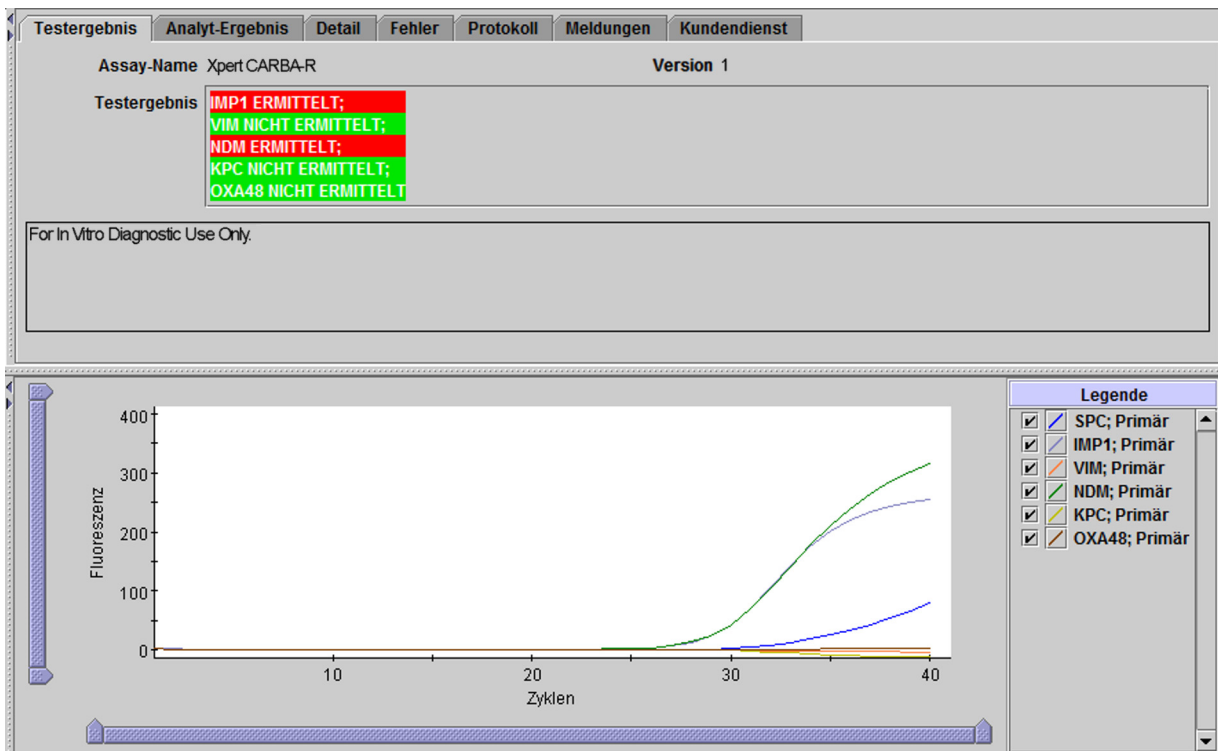


Abbildung 6. Carba-R Assay—IMP-1 und NDM ermittelt

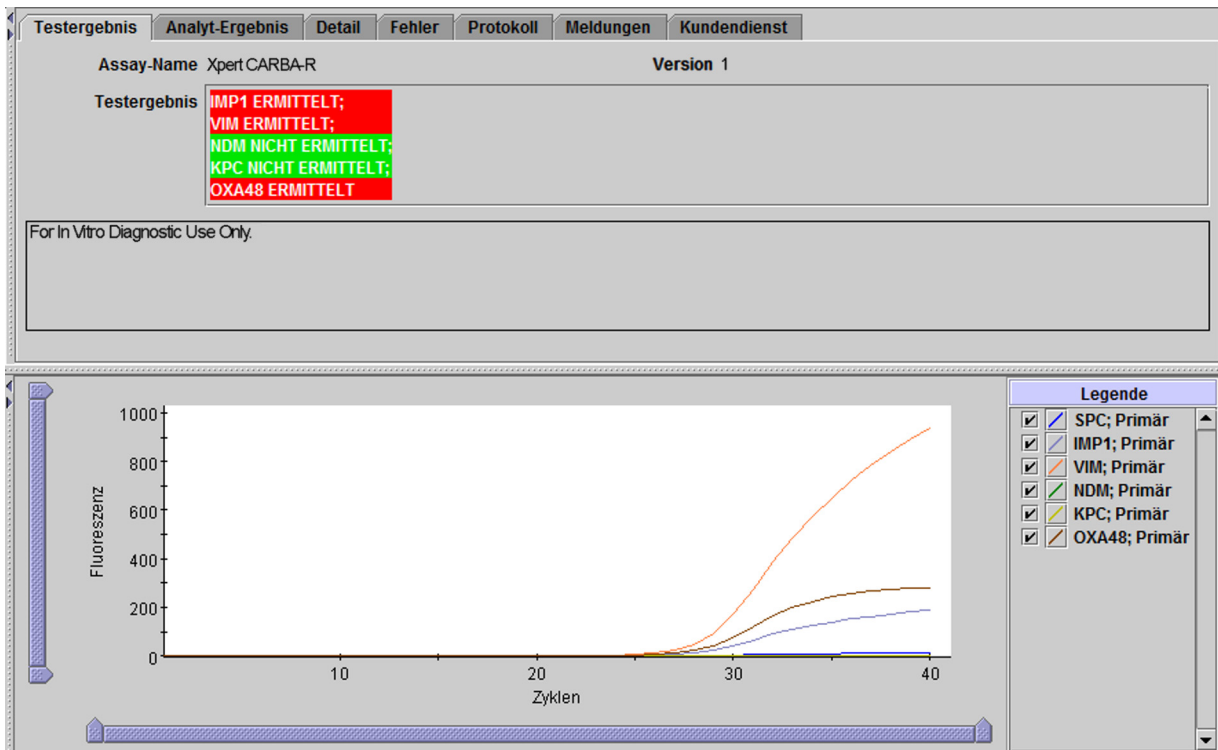


Abbildung 7. Carba-R Assay—IMP-1, VIM und OXA-48 ermittelt

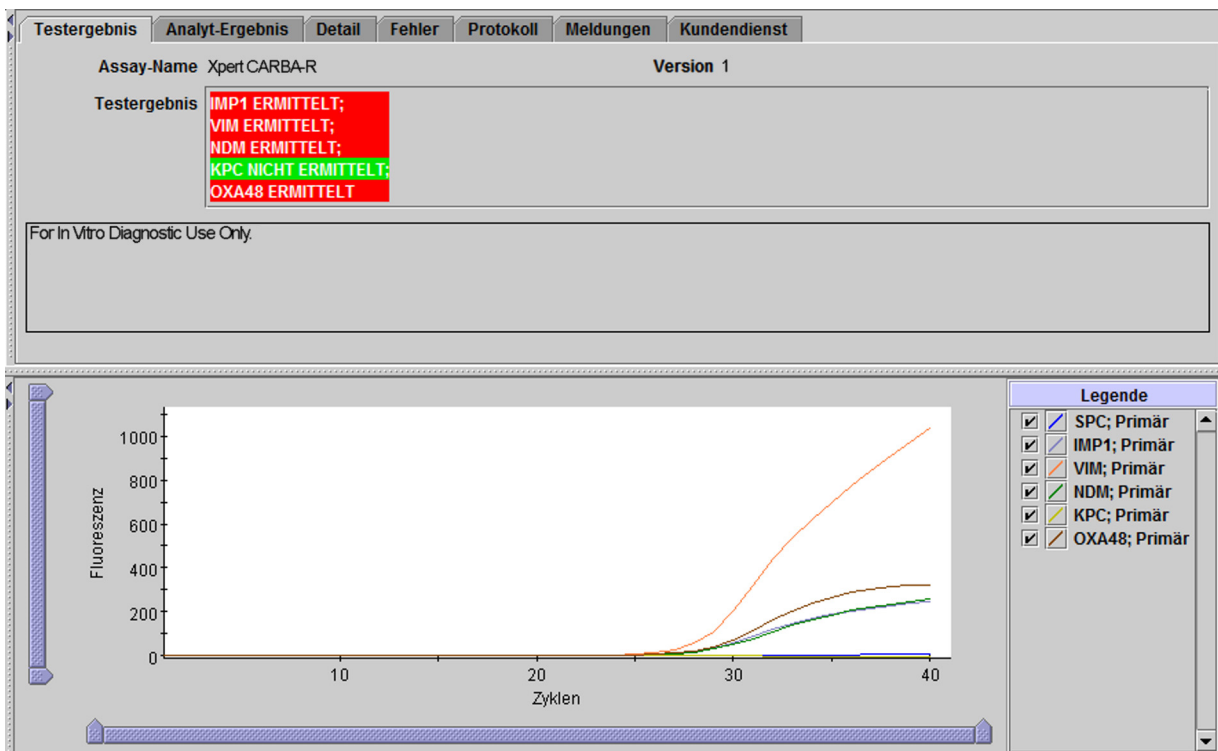


Abbildung 8. Carba-R Assay—IMP-1, VIM, NDM und OXA-48 ermittelt

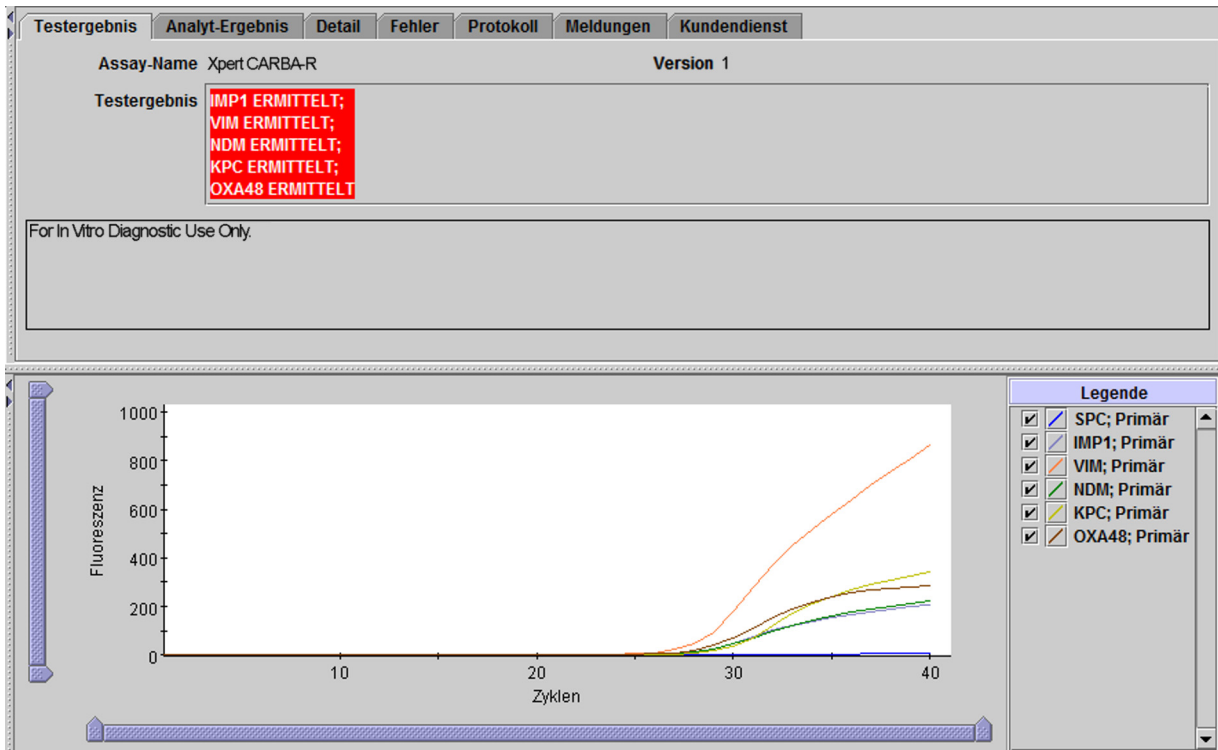


Abbildung 9. Carba-R Assay—IMP-1, VIM, NDM, KPC und OXA-48 ermittelt

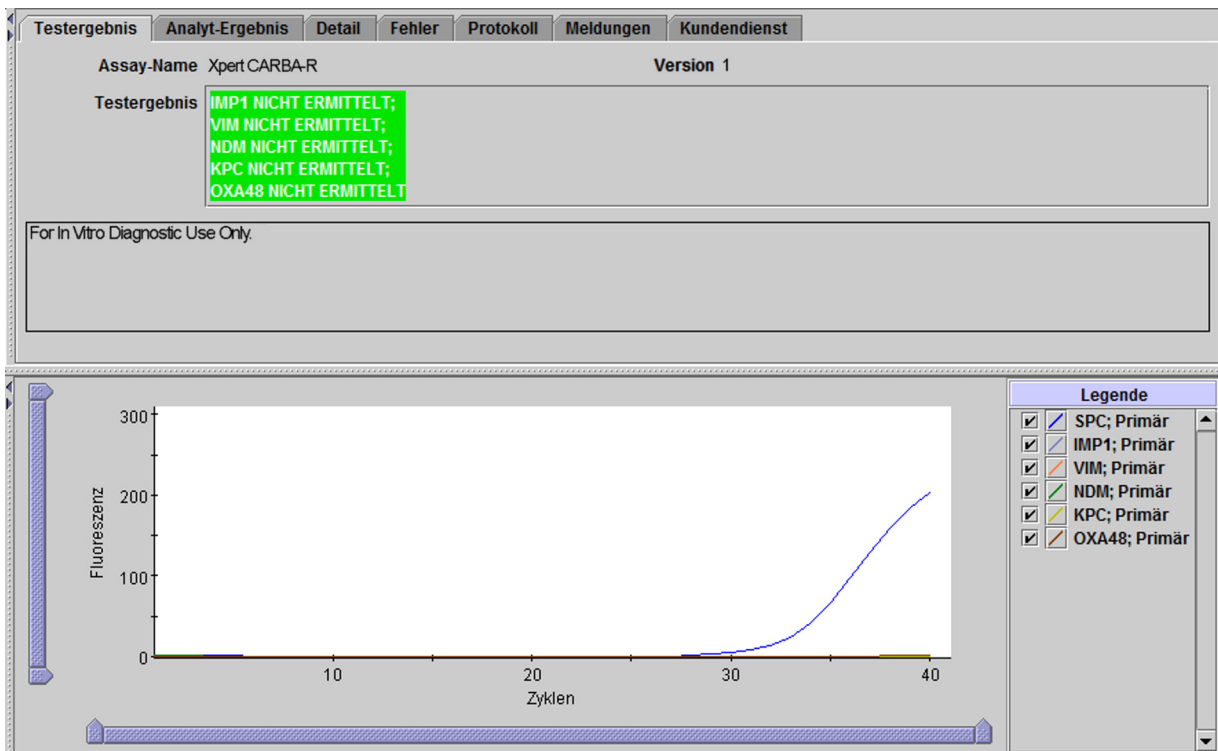


Abbildung 10. Carba-R Assay—IMP-1, VIM, NDM, KPC und OXA-48 nicht ermittelt

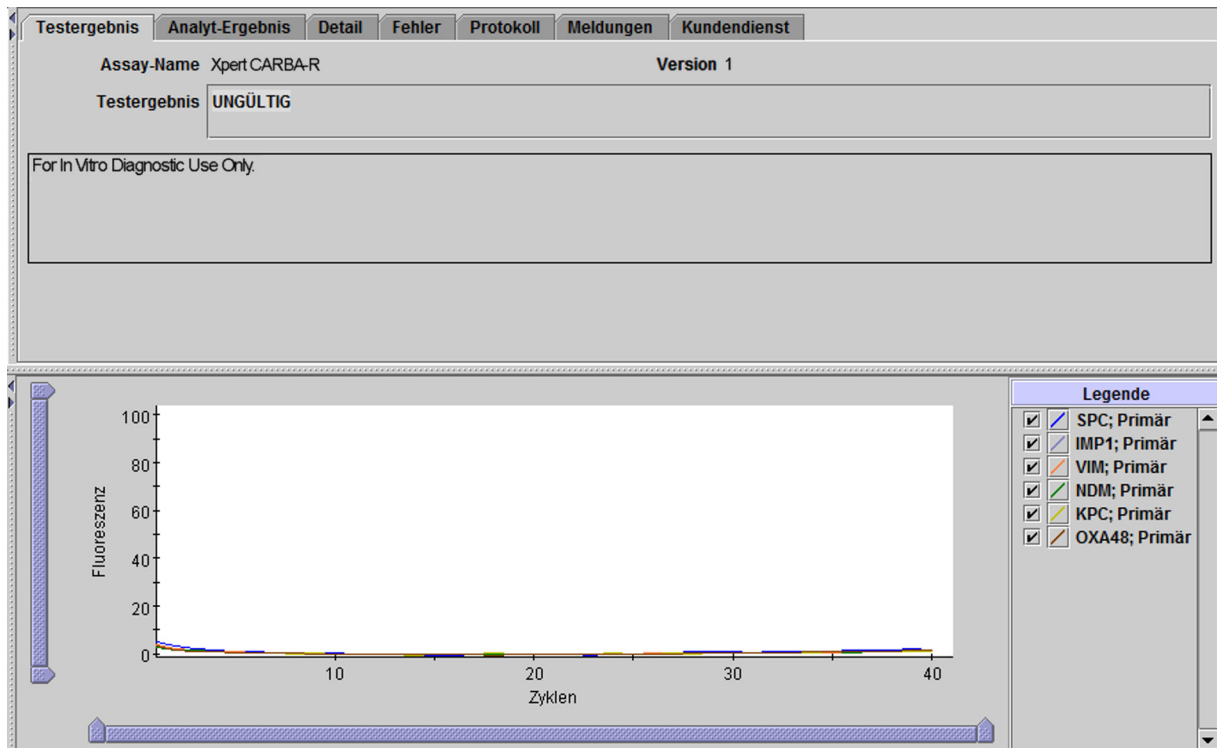


Abbildung 11. Carba-R Assay—Ungültig

12 Gründe für eine Testwiederholung

Der Test ist mit einer neuen Kartusche (Kartusche nicht wiederverwenden) und einem neuen Probenreagenzgefäß für die Verdünnung zu wiederholen.

- Das Ergebnis **UNGÜLTIG** bedeutet, dass die Kontroll-SPC fehlgeschlagen ist. Die Probe wurde nicht sachgemäß verarbeitet, die PCR wurde gehemmt oder die zugegebene Probenmenge war nicht ausreichend.
- Das Ergebnis **FEHLER** zeigt an, dass die Sondenprüfungskontrolle fehlgeschlagen ist und der Assay abgebrochen wurde. Mögliche Ursachen: unzureichende Füllung des Reaktionsbehälters, Problem mit der Unversehrtheit einer Reagenziensonde, Überschreitung der maximalen Druckgrenzwerte, Fehler bei der Ventilpositionierung.
- **KEIN ERGEBNIS** bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Zum Beispiel hat der Benutzer einen laufenden Test abgebrochen oder es ist zu einem Stromausfall gekommen.
- Falls eine externe QK nicht wie erwartet ausfällt, den Test mit der externen Kontrolle wiederholen und/oder Cepheid um Unterstützung bitten.

13 Testwiederholung

1. Eine neue Kartusche und ein neues Probenreagenzgefäß aus dem Kit nehmen.
2. Die restliche Flüssigkeit des ursprünglichen Probenreagenzgefäßes mit der durchgemischten rektalen Abstrichprobe (bei 2 – 28 °C aufbewahrt; siehe Abschnitt 9.1) in das neue Probenreagenzgefäß überführen.
3. Das Probenreagenzgefäß mit dem Deckel verschließen und 10 Sekunden lang bei hoher Geschwindigkeit im Vortexer mischen.
4. Anschließend die Testschritte ab Schritt 6 in Abschnitt 9.1, Vorbereitung der Kartusche, ausführen.

14 Einschränkungen

- Zum Gebrauch in der *In-vitro*-Diagnostik.
- Um eine Kontamination der Patientenproben oder Reagenzien zu vermeiden, werden die Einhaltung der Guten Laborpraxis und Handschuhwechsel nach Handhabung jeder Patientenprobe empfohlen.
- Falsche Testergebnisse können durch unsachgemäße Probenentnahme, Nichtbefolgung der empfohlenen Vorgehensweisen für Probenentnahme, -handhabung und -aufbewahrung, Technikfehler, Verwechslung von Proben oder für den Nachweis mit diesem Test zu geringe Anzahl der in der Probe vorhandenen Organismen zustande kommen. Zur Vermeidung falscher Ergebnisse ist die sorgfältige Einhaltung der Anweisungen in dieser Packungsbeilage erforderlich.
- Da der Nachweis von *bla*_{KPC}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{OXA-48}- und *bla*_{IMP-1}-Gensequenzen von der Anzahl der in der Probe vorhandenen Organismen abhängt, ist die Zuverlässigkeit der Ergebnisse von der sachgemäßen Entnahme, Handhabung und Aufbewahrung der Patientenproben abhängig.
- Ein positives Testergebnis weist nicht zwingend auf das Vorhandensein lebensfähiger Organismen hin.
- Der Xpert Carba-R Assay sollte als unterstützender Test neben anderen verfügbaren Methoden benutzt werden.
- Mutationen oder Polymorphismen in Primer- oder Sonden-bindenden Regionen können sich auf den Nachweis von neuen oder unbekanntem *bla*_{KPC}-, *bla*_{NDM}-, *bla*_{VIM}-, *bla*_{OXA-48}- und *bla*_{IMP-1}-Varianten auswirken und falsch negative Ergebnisse bewirken.
- In gemischten Kulturen, die Organismen mit mehr als einer der fünf Ziel-Gensequenzen enthalten, kann die Nachweisgrenze des Assays variieren, insbesondere wenn extrem hohe Konzentrationen von einer oder mehr der fünf Gensequenzen vorliegen.
- Wie bei allen PCR-basierten diagnostischen *In-vitro*-Tests können extrem niedrige Konzentrationen der Zielsequenzen unterhalb der Nachweisgrenze des Assays zwar nachgewiesen werden, doch sind die Ergebnisse eventuell nicht reproduzierbar.
- Die Ergebnisse mit dem Xpert Carba-R Assay können bisweilen aufgrund einer fehlgeschlagenen SPC-Kontrolle **UNGÜLTIG** sein, oder es kann ein **FEHLER** oder **KEIN ERGEBNIS**, gemeldet werden, sodass eine Testwiederholung erforderlich ist, was die endgültigen Ergebnisse verzögern kann.

15 Leistungsmerkmale

Die Leistungsmerkmale des Xpert Carba-R Assays wurden in einer multizentrischen prospektiven Studie an zwei Einrichtungen in den USA und zwei Einrichtungen in Europa (EU) beurteilt. Aufgrund der geringen Prävalenz der Organismen mit Carbapenem-resistenten Genen ohne erfolgten Ausbruch und aufgrund der Schwierigkeit bei der Gewinnung von frischen Patientenproben mit Carbapenem-resistenten Organismen wurden die für diese Studie entnommenen prospektiven Patientenproben um künstliche Proben (gut beschriebene Isolate, die negativer Rektalabstrichmatrix zugesetzt wurden) ergänzt.

Zu den Studienteilnehmern zählten Personen, bei denen routinemäßig rektale Abstrichproben zum Test auf Carbapenem-resistente Organismen entnommen wurden bzw. Personen, die nach Aufklärung ihr Einverständnis erklärten. Zur Entnahme von rektalen Patientenproben bei für die Studie geeigneten Studienteilnehmern wurde ein Set mit zwei Tupfern verwendet. Ein Tupper aus dem Set wurde für die Referenzkultur und den Empfindlichkeitstest verwendet; der andere Tupper wurde für den Test mit dem Xpert Carba-R Assay verwendet. Aus allen Carbapenem-resistenten Isolaten wurde DNA extrahiert und zur Identifizierung der DNA-Sequenz an ein unabhängiges Labor geschickt. Die Patientenversorgung wurde vor Ort entsprechend den üblichen Praktiken fortgesetzt.

Empfindlichkeitstests wurden gemäß den CLSI-Dokumenten M2-A11, M7-A9 und M100-S23 durchgeführt.^{13,14,15} Meropenem-Scheiben wurden im Scheiben-Diffusionstest zum Nachweis einer Carbapenem-Resistenz verwendet.

Die Ergebnisse des Xpert Carba-R Assay wurden mit der Referenzkultur und der Sequenzierung für durch die Kultur bestätigte Carbapenem-resistente Isolate verglichen.

Insgesamt 633 Patientenproben wurden einerseits mit dem Xpert Carba-R Assay auf die Carbapenem-resistenten Ziel-Gensequenzen (*bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} und *bla*_{IMP-1}) und andererseits mit der Referenzmethode getestet. Im Verhältnis zur Referenzmethode zeigte der Xpert Carba-R Assay am kombinierten Satz aus künstlichen und prospektiven Proben eine Gesamtsensitivität und -spezifität von 96,6% (95%-KI: 92,2 – 98,9) bzw. 98,6% (95%-KI: 97,1 – 99,4) (Tabelle 2). Die Ergebnisse des Xpert Carba-R Assay wurden als positiv definiert, wenn eine oder mehrere der fünf Zielsequenzen nachgewiesen wurden, und als negativ, wenn keine der Zielsequenzen nachgewiesen wurde.

Tabelle 2. Gesamtleistung des Xpert Carba-R gegenüber Referenzkultur + Sequenzierung

	Kultur + Sequenzierung			
		Pos.	Neg.	Insgesamt
Xpert Carba-R	Pos.	142	7	149
	Neg.	5	479	484
	Insgesamt	147	486	633
Sensitivität: 96,6% (95%-KI: 92,2–98,9) Spezifität: 98,6% (95%-KI: 97,1–99,4)				

Tabelle 3 zeigt den positiven Vorhersagewert (Positive Predictive Value, PPV), den negativen Vorhersagewert (Negative Predictive Value, NPV) sowie Genauigkeitsabschätzungen für den Xpert Carba-R Assay in Abhängigkeit der Prävalenz.

Tabelle 3. Gesamt-PPV, -NPV und Genauigkeitsabschätzungen für den Xpert Carba-R Assay in Abhängigkeit der Prävalenz

Prävalenz	PPV	NPV	Genauigkeit
0,00%	0,00%	100,00%	98,56%
10,00%	88,17%	99,62%	98,36%
20,00%	94,37%	99,14%	98,17%
30,00%	96,64%	98,54%	97,97%
40,00%	97,81%	97,75%	97,78%
50,00%	98,53%	96,66%	97,58%
60,00%	99,02%	95,08%	97,38%
70,00%	99,37%	92,55%	97,19%
80,00%	99,63%	87,87%	96,99%
90,00%	99,83%	76,30%	96,79%
100,00%	100,00%	0,00%	96,60%

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse des Xpert Carba-R Assay in tabellarischer Form aufgeschlüsselt nach einzelnen Zielsequenzen für alle Proben. Die Gesamtzahl der Proben betrug 633, wobei für jede Probe Ergebnisse für fünf einzelne Zielsequenzen ermittelt wurden; insgesamt wurden somit 3165 Ergebnisse ermittelt.

Tabelle 4. Tabelle für den Xpert Carba-R Assay mit allen Ergebnissen nach jeweiliger Zielsequenz

	Kultur + Sequenzierung							
		IMP-1+	VIM+	NDM+	KPC+	OXA-48+	NEG	Insgesamt
Xpert Carba-R	IMP-1+	26	0	0	0	0	0	26
	VIM+	0	29	0	0	0	1	30
	NDM+	0	0	26	0	0	1	27
	KPC+	0	0	0	29	0	4	33
	OXA-48+	0	0	0	0	38	1	39
	NEG	1	2	0	1	2	3004 ^a	3010
	Insgesamt	27	31	26	30	40	3011	3165

a. Negative Paare (3004 insgesamt) setzten sich wie folgt zusammen: 606 ergaben bei beiden Tests IMP-1 und NEG; 601 ergaben bei beiden Tests VIM und NEG; 606 ergaben bei beiden Tests NDM und NEG; 599 ergaben bei beiden Tests KPC und NEG; 592 ergaben bei beiden Tests OXA-48 und NEG.

Im Verhältnis zur Referenzmethode zeigte der Xpert Carba-R Assay eine Sensitivität und Spezifität für die IMP-1-Zielsequenz von 96,3% bzw. 100%. Siehe Tabelle 5.

Tabelle 5. Leistung des Xpert Carba-R Assay—IMP-1

		Kultur + Sequenzierung		
		Pos.	Neg.	Insgesamt
Xpert Carba-R	Pos.	26	0	26
	Neg.	1	606	607
	Insgesamt	27	606	633
		Sensitivität: 96,3% (95%-KI: 81,0–99,9) Spezifität: 100% (95%-KI: 99,4–100)		

Im Verhältnis zur Referenzmethode zeigte der Xpert Carba-R Assay eine Sensitivität und Spezifität für die VIM-Zielsequenz von 93,5% bzw. 99,8%. Siehe Tabelle 6.

Tabelle 6. Leistung des Xpert Carba-R Assay—VIM

		Kultur + Sequenzierung		
		Pos.	Neg.	Insgesamt
Xpert Carba-R	Pos.	29	1	30
	Neg.	2	601	603
	Insgesamt	31	602	633
		Sensitivität: 93,5% (95%-KI: 78,6–99,2) Spezifität: 99,8% (95%-KI: 99,1–100)		

Im Verhältnis zur Referenzmethode zeigte der Xpert Carba-R Assay eine Sensitivität und Spezifität für die NDM-Zielsequenz von 100% bzw. 99,8%. Siehe Tabelle 7.

Tabelle 7. Leistung des Xpert Carba-R Assay—NDM

		Kultur + Sequenzierung		
		Pos.	Neg.	Insgesamt
Xpert Carba-R	Pos.	26	1	27
	Neg.	0	606	606
	Insgesamt	26	607	633
		Sensitivität: 100% (95%-KI: 86,8–100) Spezifität: 99,8% (95%-KI: 99,1–100)		

Im Verhältnis zur Referenzmethode zeigte der Xpert Carba-R Assay eine Sensitivität und Spezifität für die KPC-Zielsequenz von 96,7% bzw. 99,3%. Siehe Tabelle 8.

Tabelle 8. Leistung des Xpert Carba-R Assay—KPC

		Kultur + Sequenzierung		
		Pos.	Neg.	Insgesamt
Xpert Carba-R	Pos.	29	4	33
	Neg.	1	599	600
	Insgesamt	30	603	633
		Sensitivität: 96,7% (95%-KI: 82,8–99,9) Spezifität: 99,3% (95%-KI: 98,3–99,8)		

Im Verhältnis zur Referenzmethode zeigte der Xpert Carba-R Assay eine Sensitivität und Spezifität für die OXA-48-Zielsequenz von 95,0% bzw. 99,8%. Siehe Tabelle 9.

Tabelle 9. Leistung des Xpert Carba-R Assay—OXA-48

		Kultur + Sequenzierung		
		Pos.	Neg.	Insgesamt
Xpert Carba-R	Pos.	38	1	39
	Neg.	2	592	594
	Insgesamt	40	593	633
		Sensitivität: 95,0% (95%-KI: 83,1–99,4) Spezifität: 99,8% (95%-KI: 99,1–100)		

16 Analytische Leistungsdaten

16.1 Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze)

Zur Bestimmung der analytischen Nachweisgrenze (LoD) des Xpert Carba-R Assay wurden Studien durchgeführt, bei denen negative, natürliche, humane, gepoolte Rektalabstrichmatrix künstlich mit Carbapenemase-produzierenden Organismen kontaminiert wurde. Die LoD wurde für zwei Carbapenemase-produzierende Bakterien für jedes Genanalyt, d.h. für die KPC, NDM, VIM, OXA-48 und IMP-1 kodierenden Gene, bestimmt. Bakterien wurden durch Plattenzählungen getitert und in negativer, gepoolter Rektalabstrichmatrix verdünnt. 20 Replikate wurden bei mindestens sechs verschiedenen Konzentrationen beurteilt und die LoDs wurden mittels Probit-Analyse ermittelt. Für diese Studie ist die ermittelte LoD definiert als die niedrigste Konzentration von Zielzellen, die mit einem Konfidenzintervall von 95% reproduzierbar von negativen Proben unterschieden werden kann. Die Studie wurde mit zwei verschiedenen Chargen von Xpert Carba-R Reagenzien durchgeführt und die angegebene LoD ist der höhere der beiden ermittelten Werte. Die ermittelten LoDs wurden mittels Vorbereitung und Testung von 10 Replikaten aus zwei unabhängigen Verdünnungen jedes Bakteriums bei den einzelnen ermittelten LoDs verifiziert.

In allen Fällen lag das obere einseitige 95%-KI des positiven Verhältnisses über 95%, d.h. $\geq 19/20$.

Die LoD-Angabe für jedes Paar Carbapenemase-produzierender Organismen ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10. LoD für Carbapenemase-produzierende Organismen

Organismus	Stamm-ID	LoD (CFU/Tupfer)
KPC <i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13438	348
KPC <i>Enterobacter cloacae</i>	C8823	750
NDM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-2146	246
NDM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	C8658	306
OXA-48 <i>Escherichia coli</i>	OM22	213
OXA-48 <i>Enterobacter cloacae</i>	501	451
IMP-1 <i>Acinetobacter baumannii</i>	695	1165
IMP-1 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMPBMI	258
VIM <i>Klebsiella pneumoniae</i>	C8667	274
VIM <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	C10107	118

16.2 Analytische Reaktivität (Inklusivität)

Die analytische Sensitivität des Xpert Carba-R Assays wurde durch Testung eines Panels mit 60 Proben aus 20 gut beschriebenen Bakterienstämmen für die Zielsequenz *bla*_{OXA-48} (zu der die Varianten *bla*_{OXA-181/232} gehören) und jeweils 10 gut beschriebenen Bakterienstämmen für die vier anderen Carba-R-Zielsequenzen beurteilt. Siehe Tabelle 11. Die Organismen wurden dreifach in gepoolter, negativer Rektalabstrichmatrix getestet. Alle Organismen wurden nahe der analytischen Nachweisgrenze (LoD) getestet und die Konzentrationen wurden dreifach durch Kultivierung auf nicht selektiven Medien und Ermittlung der Anzahl der lebensfähigen Organismen bestätigt. Unter den Bedingungen dieser Studie wurden mit dem Xpert Carba-R Assay alle 60 Bakterienstämme nachgewiesen. Die Inklusivität betrug 100%.

Tabelle 11. Liste der Carbapenemase-produzierenden Organismen und der Konzentrationen (CFU/ml), die mit dem Xpert Carba-R Assay getestet wurden

Organismus	Stamm-ID	Bestätigtes Merkmal	Testkonzentration (CFU/ml)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13438	KPC-3	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31551	KPC-4	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-1705	KPC	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	COL	KPC-2	100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	KBM18	KPC-2	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	BM9	KPC-3	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA3	KPC-2	100
<i>Serratia marcescens</i>	CGNC	KPC-2	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	CFVL	KPC-2	100
<i>Escherichia coli</i>	COL	KPC-2	100
<i>Escherichia coli</i>	NCTC 13476	IMP	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	695	IMP-1	450
<i>Enterobacter cloacae</i>	2340	IMP-1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMPBMI	IMP	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Yonsei_1	IMP	500
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Yonsei_2	IMP	500
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6852	IMP-1	100

Tabelle 11. Liste der Carbapenemase-produzierenden Organismen und der Konzentrationen (CFU/ml), die mit dem Xpert Carba-R Assay getestet wurden (Fortsetzung)

Organismus	Stamm-ID	Bestätigtes Merkmal	Testkonzentration (CFU/ml)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MKAM	IMP-1	200
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	70450-1	IMP	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3994	IMP-10	200
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NCTC 13437	VIM-10	400
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13439	VIM-1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13440	VIM-1	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	758	VIM	400
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	PA_87	VIM	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	B92A	VIM	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Col1	VIM-2	400
<i>Serratia marcescens</i>	BM19	VIM-2	100
<i>Escherichia coli</i>	KOW7	VIM-4	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DIH	VIM-19	200
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13443	NDM-1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-2146	NDM-1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34262	NDM	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AB-GEN	NDM-1	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	3047	NDM-1	100
<i>Proteus mirabilis</i>	7892	NDM-1	100
<i>Salmonella spp.</i>	CAN	NDM-1	100
<i>Acinetobacter baumannii</i>	EGY	NDM-2	100
<i>Escherichia coli</i>	I5	NDM-4	100
<i>Escherichia coli</i>	405	NDM-5	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 13442	OXA-48	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OM11	OXA-48	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	501	OXA-48	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DUW	OXA-48	100
<i>Escherichia coli</i>	OM22	OXA-48	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	BOU	OXA-48	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	TUR	OXA-48	100
<i>Escherichia coli</i>	11670	OXA-48	100
<i>Escherichia coli</i>	AME	OXA-48	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11978	OXA-48	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	166643	OXA-181	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	42194	OXA-181	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-6	OXA-181	150
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-44	OXA-181	200
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-64	OXA-181	150

Tabelle 11. Liste der Carbapenemase-produzierenden Organismen und der Konzentrationen (CFU/ml), die mit dem Xpert Carba-R Assay getestet wurden (Fortsetzung)

Organismus	Stamm-ID	Bestätigtes Merkmal	Testkonzentration (CFU/ml)
<i>Escherichia coli</i>	MSH2014-72	OXA-181	100
<i>Escherichia coli</i>	MSH2014-73	OXA-181	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-18	OXA-232	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-51	OXA-232	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MSH2014-75	OXA-232	50

16.3 Analytische Kreuzreaktivität (Exklusivität)

Die analytische Spezifität des Xpert Carba-R Assay wurde mittels Testung eines Panels mit 54 Proben, bestehend aus 22 gut beschriebenen Bakterienstämmen mit ähnlichen Resistenzprofilen (siehe Tabelle 12), 28 gut beschriebenen Bakterienstämmen als Vertreter für häufig vorkommende Pathogene oder nichtpathogene Keime, die potenziell im Gastrointestinaltrakt anzutreffen sind (siehe Tabelle 13), drei viralen Organismen als Vertreter für potenziell im Gastrointestinaltrakt vorkommende Viren (siehe Tabelle 13) und einer Harnblasenkarzinom-Zelllinie als Vertreter für humane genomische DNA (siehe Tabelle 14), beurteilt.

Alle Bakterienstämme wurden kultiviert und getitert. Die Stämme wurden bei Konzentrationen von $\geq 10^5$ CFU/ml getestet. Adenovirus und Enterovirus wurden bei Konzentrationen von $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml getestet; das Norovirus wurde als Norovirus-positive klinische Probe bei einer Konzentration von $2,5 \times 10^7$ RNA-Kopien/ml getestet. Die Harnblasen-Zelllinie (humane genomische DNA) wurde bei 1×10^5 Zellen/ml getestet. Die Organismen wurden in gepoolter, negativer Rektalabstrichmatrix verdünnt und dreifach getestet. Keine der 54 getesteten, potenziell kreuzreaktiven Organismen und Nukleinsäuren wurden mit dem Xpert Carba-R Assay nachgewiesen. Es wurden Positiv- und Negativkontrollen in die Studie mit einbezogen. Die analytische Spezifität betrug 100%.

Tabelle 12. Liste von Organismen mit ähnlicher Resistenz

Organismenname	Gefundene Beta-Lactamasen	Testkonzentration (CFU/ml)
<i>Escherichia coli</i>	CTX-M (15)	$5,0 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M (25)	$7,5 \times 10^7$
<i>Enterobacter cloacae</i>	OmpC/OmpF-defizient	$9,9 \times 10^7$
<i>Citrobacter freundii</i>	TEM (WT+164S)	$7,3 \times 10^7$
<i>Enterobacter cloacae</i>	AmpC (ACT/MIR)	$4,9 \times 10^7$
<i>Escherichia coli</i>	CTX-M (2); TEM; OXA-2	$1,3 \times 10^7$
<i>Enterobacter cloacae</i>	CTX-M (2); TEM	$9,5 \times 10^7$
<i>Serratia marcescens</i>	CTX-M (2); TEM	$2,2 \times 10^7$
<i>Morganella morganii</i>	CTX-M (2); TEM	$9,3 \times 10^7$
<i>Proteus mirabilis</i>	CTX-M (2); TEM	$8,2 \times 10^7$
<i>Salmonella spp.</i>	CTX-M (U)	$7,8 \times 10^7$
<i>Shigella flexnerii</i>	CTX-M (2); TEM	$3,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV	$4,1 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP-13; CTX-M; SHV-1	$8,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M (15); SHV-11; TEM-1	$3,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M (15); SHV	$5,3 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV-27	$8,3 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV (-5, -55); TEM	$5,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M (15); SHV; TEM	$6,4 \times 10^7$

Tabelle 12. Liste von Organismen mit ähnlicher Resistenz (Fortsetzung)

Organismenname	Gefundene Beta-Lactamasen	Testkonzentration (CFU/ml)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	SHV (WT+238S+240K)	$6,5 \times 10^7$
<i>Enterobacter aerogenes</i>	SHV (WT+238S+240K)	$9,0 \times 10^7$
<i>Escherichia coli</i>	AmpC (CMY II); TEM	$8,0 \times 10^8$

Tabelle 13. Liste von Kommensalen und anderen Mikroorganismen im Darm

Organismenname	Quelle	Testkonzentration (CFU/ml)
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	$6,1 \times 10^7$
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	$2,0 \times 10^7$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	$6,0 \times 10^7$
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 35218	$9,8 \times 10^7$
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	$1,3 \times 10^8$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	$2,9 \times 10^7$
<i>Enterobacter cloacae</i>	ATCC 700621	$5,2 \times 10^7$
<i>Enterococcus faecium</i>	ATCC 9756	$6,8 \times 10^7$
<i>Klebsiella oxytoca</i>	ATCC 13182	$8,0 \times 10^7$
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC BAA-747	$2,2 \times 10^7$
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 33128	$9,4 \times 10^7$
<i>Morganella morganii</i>	ATCC 49948	$1,2 \times 10^7$
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	ATCC 51331	$4,9 \times 10^7$
<i>Citrobacter koseri</i>	ATCC 27028	$> 1,5 \times 10^8$
<i>Providencia stuartii</i>	ATCC 49809	$5,3 \times 10^7$
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CCUG 29780/ATCC 12401	$3,1 \times 10^7$
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ATCC 51697	$7,8 \times 10^7$
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 43071	$3,4 \times 10^7$
<i>Acinetobacter spp.</i>	CCUG 34787	$1,6 \times 10^7$
<i>Bifidobacterium adolescent</i>	CCUG 24604	$2,3 \times 10^7$
<i>Campylobacter jejuni</i>	CCUG 43594/ATCC 33560	$1,5 \times 10^6$
<i>Citrobacter freundii</i>	CCUG 418	$> 1,5 \times 10^8$
<i>Clostridium difficile</i> (nicht toxinogen)	ATCC 700057	$4,5 \times 10^7$
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	CCUG 33629	$4,0 \times 10^7$
<i>Helicobacter pylori</i>	CCUG 17874	$1,3 \times 10^7$
<i>Listeria monocytogenes</i>	CCUG 33548	$> 1,5 \times 10^8$
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	CCUG 7835	$5,0 \times 10^5$
<i>Providencia alcalifaciens</i>	CCUG 6325	$7,8 \times 10^7$
<i>Adenovirus B Typ 7A/NY</i>	MRVP/Zeptomatrix	$1,4 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml
<i>Enterovirus Typ 71/NY</i>	MRVP/Zeptomatrix	$4,4 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml
<i>Norovirus GII</i>	Klinische Probe—Cepheid Solna	$2,5 \times 10^7$ RNA-Kopien/ml

Tabelle 14. Zelllinie als Vertreter humaner genomischer DNA

Organismenname	Quelle	Testkonzentration (Zellen/ml)
Harnblasenkarzinom-Zellen (hgDNA)	ATCC HTB-4	1,0 x 10 ⁵

16.4 Potenzielle Störsubstanzen

In einer nicht-klinischen Studie wurden 23 potenzielle Störsubstanzen, die in rektalen Abstrichproben vorkommen können, mit dem Xpert Carba-R Assay beurteilt. Lösungen mit potenziellen Störsubstanzen wurden zubereitet und bei den in Tabelle 15 angegebenen Konzentrationen getestet. Pro Substanz wurden acht Replikate-negative Proben getestet, um den Einfluss auf die Leistung der Probenverarbeitungskontrolle (SPC) zu ermitteln.

Um zu bestimmen, ob das Vorhandensein potenzieller Störsubstanzen zu falsch negativen Ergebnissen geführt hat, wurden pro Substanz acht Replikate-positive Proben getestet. Die positiven Proben bestanden aus einer Mischung aus fünf Carbapenemase-produzierenden Organismen bei Konzentrationen des Zwei- bis Viermal der analytischen LoD, die zuvor für jeden Organismus ermittelt wurde. Die Substanzen und Organismen wurden für den Test in Probenreagenz verdünnt.

Der Einfluss der jeweiligen potenziellen Störsubstanz auf positive und negative Replikate wurde mittels Vergleich der Zyklusschwellwerte (Ct-Werte) der Zielsequenz, die bei Vorhandensein der Störsubstanz erzielt wurden, mit den Ct-Werten aus den Probenreagenzkontrollen ohne die Störsubstanz beurteilt.

Bei Vorhandensein der 23 potenziellen Störsubstanzen wurden keine ungültigen Ergebnisse durch Hemmung der SPC in negativen Proben beobachtet. Von den 23 getesteten, potenziell hemmenden Substanzen hatte Pepto-Bismol (Wismutsubsalicylat) bei 0,25 Gew.-% eine statistisch signifikante hemmende Wirkung auf den Nachweis von IMP-1 im Xpert Carba-R Assay. Andere statistisch signifikante hemmende Wirkungen wurden nicht beobachtet.

Tabelle 15. Getestete potenzielle Störsubstanzen

Substanz/Klasse	Wirkstoff	Getestete Konzentration
Nichtsteroidale Antirheumatika	Naproxen	0,25% Gew
Kontrastmittel	Bariumsulfat	0,25% Gew
Antibiotikum (oral)	Cephalexin	0,25% Gew
	Ciprofloxin	0,25% Gew
Antibiotikum (topisch)	Polymixin B/Neomycin/Bacitracin	0,25% Gew
Cremes/Salben/Zäpfchen	Hydrocortison	0,25% Gew
Laxantien	Senoside	0,25% Gew
Einläufe	Mineralöl	0,25% Gew
Durchfallmittel	Loperamidhydrochlorid	0,25% Gew
	Wismutsubsalicylat (2)	0,25% Gew
Topische Creme	Chlorhexidingluconat und Methylhydroxybenzoat	0,25% Gew
	Vaseline	0,25% Gew
Antazida	Calciumcarbonat/ Aluminiumhydroxid/ Magnesiumhydroxid/Simethicon	0,25% Gew
	Cimetidin	0,25% Gew
	Famotidin	0,25% Gew
Säurehemmer; Antazid	Omeprazol	0,25% Gew
Antimykotikum/juckreizstillende Mittel für den Vaginalbereich	Nystatin	0,25% Gew
	Benzocain, Resorcinol	0,25% Gew

Tabelle 15. Getestete potenzielle Störsubstanzen (Fortsetzung)

Substanz/Klasse	Wirkstoff	Getestete Konzentration
Hämorrhoidencremes/-salben	Phenylephrin	0,25% Gew
Einläufe	Kochsalzlösung	0,25% Gew
Kondom mit Spermizid-Gleitmittel	Nonoxynol-9	1 Kondom ^a
Erfrischungstücher	Benzalkoniumchlorid-Ethanol	1 Stück ^b

a. Ein Kondom zu 40 ml Probenreagenz zugegeben.

b. Ein Stück (12,7 x 19 cm) zu 40 ml Probenreagenz zugegeben.

16.5 Studie zur Kontamination durch Verschleppung

Es wurde eine Studie durchgeführt, um nachzuweisen, dass die abgeschlossenen GeneXpert-Einmalkartuschen eine Kontamination durch Verschleppung in negativen Proben verhindern. Die Studie bestand aus einer negativen Probe, die unmittelbar im Anschluss an eine sehr hoch positive Probe im gleichen GeneXpert-Modul bearbeitet wurde. Die hohe positive Probe besteht aus inaktivierten E.-coli-Zellen mit einem Plasmid, in das ein synthetisches Oligonukleotid der Ampliconsequenzen aus fünf Xpert Carba-R Zielanalyt-Genen eingefügt wurde. Positive Zellen wurde in gepoolter, negativer Rektalabstrichmatrix bis zu einer Konzentration von 1×10^6 CFU/ml verdünnt. Das Testschema wurde 20-mal auf zwei GeneXpert-Modulen bei insgesamt 102 Tests wiederholt (25 hoch positive Proben pro Modul und 26 negative Proben pro Modul). Bei allen 50 positiven Proben wurden alle Xpert Carba-R-Zielsequenzen korrekt als **ERMITTELT** berichtet. Bei allen 52 negativen Proben wurden alle Xpert Carba-R-Zielsequenzen korrekt als **NICHT ERMITTELT** berichtet.

16.6 Reproduzierbarkeit des Assays

Die Reproduzierbarkeit des Xpert Carba-R Assay wurde im Rahmen einer 5-tägigen multizentrischen Studie beurteilt, bei der zwei Benutzer an jedem von drei Zentren ein Präzisionspanel mit 11 Proben blind testeten. Jede Panelprobe wurde in drei Replikaten bei insgesamt 90 Replikaten pro Panelprobe getestet. Dieses Panel bestand aus gut beschriebenen Isolaten, die negativer Rektalabstrichmatrix zugesetzt wurden. Die Daten sind nach Assay-Zielsequenz zusammengefasst. Siehe Tabelle 16 und Tabelle 17.

Tabelle 16. Zusammenfassung der Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsstudie—
Prozentuale Übereinstimmung nach Studienzentrum/Benutzer

Probe	Zentrum 1		Zentrum 2		Zentrum 3		Prozentuale Gesamtübereinstimmung (Proben)
	Ben 1	Ben 2	Ben 1	Ben 2	Ben 1	Ben 2	
KPC schwach pos.	80,00% (12/15)	86,70% (13/15)	80,00% (12/15)	93,30% (14/15)	86,70% (13/15)	93,30% (14/15)	86,7% (78/90)
KPC mäßig pos.	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (90/90)
VIM schwach pos.	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	93,30% (14/15)	86,70% (13/15)	96,7% (87/90)
VIM mäßig pos.	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (90/90)
NDM schwach pos.	100% (15/15)	100% (15/15)	73,30% (11/15)	86,70% (13/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	93,3% (84/90)
NDM mäßig pos.	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (90/90)
OXA-48 schwach pos.	100% (15/15)	86,70% (13/15)	80,00% (12/15)	86,70% (13/15)	93,30% (14/15)	86,70% (13/15)	88,9% (80/90)
OXA-48 mäßig pos.	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (90/90)
IMP-1 schwach pos.	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	86,70% (13/15)	86,70% (13/15)	100% (15/15)	95,6% (86/90)

**Tabelle 16. Zusammenfassung der Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsstudie—
Prozentuale Übereinstimmung nach Studienzentrum/Benutzer (Fortsetzung)**

Probe	Zentrum 1		Zentrum 2		Zentrum 3		Prozentuale Gesamtüber- einstimmung (Proben)
	Ben 1	Ben 2	Ben 1	Ben 2	Ben 1	Ben 2	
IMP-1 mäßig pos.	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (90/90)
Neg.	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (15/15)	100% (90/90)

Tabelle 17. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsdaten^a

Probe	Assaykanal (Analyt)	N ^b	Mittlerer Ct-Wert	Zwischen Zentren		Zwischen Tagen		Zwischen Benutzern		Innerhalb des Assays		Insgesamt	
				SD ^c	VK ^d (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
KPC schwach pos.	KPC	84	36,1	0,13	0,4	0	0	0,08	0,2	1,14	3,2	1,15	3,2
KPC mäßig pos.	KPC	90	34,0	0	0	0,21	0,6	0,15	0,4	0,53	1,6	0,59	1,7
VIM schwach pos.	VIM	89	35,0	0,35	1	0	0	0,28	0,8	1,08	3,1	1,17	3,4
VIM mäßig pos.	VIM	90	31,6	0,15	0,5	0	0	0,18	0,6	0,34	1,1	0,41	1,3
NDM schwach pos.	NDM	87	35,8	0,16	0,4	0,07	0,2	0,17	0,5	0,86	2,4	0,89	2,5
NDM mäßig pos.	NDM	90	33,2	0	0	0,13	0,4	0	0	0,58	1,8	0,60	1,8
OXA-48 schwach pos.	OXA-48	87	36,6	0	0	0	0	0	0	0,99	2,7	0,99	2,7
OXA-48 mäßig pos.	OXA-48	90	32,4	0,09	0,3	0	0	0	0	0,37	1,1	0,38	1,2
IMP-1 schwach pos.	IMP-1	89	36,1	0	0	0,13	0,4	0,29	0,8	0,89	2,5	0,95	2,6
IMP-1 mäßig pos.	IMP-1	90	33,7	0,04	0,1	0,09	0,3	0,15	0,4	0,49	1,5	0,52	1,5
Neg.	SPC	90	33	0	0	0	0	0,27	0,8	0,63	1,9	0,69	2,1

- a. Die Variabilität von einigen Faktoren kann numerisch negativ sein, und zwar dann, wenn die Variabilität aufgrund dieser Faktoren sehr gering ist. In einem solchen Fall wird die mit SD und VK gemessene Variabilität auf 0 gesetzt.
- b. Ergebnisse (von 90) mit Ct-Werten ungleich null.
- c. SD = Standardabweichung.
- d. VK = Variationskoeffizient.

17 Referenzen

1. Kallen AJ, et al. 2010. Current epidemiology of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 31 Suppl 1: S51–54.
2. Nordmann P, et al. Cornaglia. 2012. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a call for action! *Clin Microbiol Infect.* 18: 411–412.
3. Cornaglia G, et al. 2011. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? *Lancet Infect Dis.* 11: 381–393.
4. Kitchel B, et al. 2009. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in the United States: Clonal expansion of MLST sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* 53:3365–3370.
5. Schwaber MJ, et al. 2011. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis.* 52: 848–855.
6. Kumarasamy KK, et al. 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 10: 597–602.
7. Cuzon G, et al. 2008. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 3463–3464.
8. Nordmann P, et al. 2011. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 17: 1791–1798.
9. Grundmann H, et al. 2010. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill.* 15.
10. Centers for Disease Control and Prevention. 2012. Guidance for Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE)—2012 CRE Tool kit. Edited by Department of Health and Human Services, <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html>.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
13. CLSI M100-S23. 2013. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third informational supplement, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
14. CLSI M7-A9. 2012. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Ninth Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
15. CLSI M2-A11. 2012. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. Eleventh Edition, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.

18 Standorte der Cepheid-Zentralen

Konzernzentrale	Hauptniederlassung Europa
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089-1189 USA	Cepheid Europe SAS Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont Frankreich
Telefon: +1 408.541.4191	Telefon: +33 563 825 300
Fax: +1 408.541.4192	Fax: +33 563 825 301
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com

19 Technische Unterstützung

Halten Sie bitte die folgenden Informationen bereit, wenn Sie den technischen Kundendienst von Cepheid kontaktieren:

- Produktname
- Chargenbezeichnung
- Seriennummer des Instruments
- Fehlermeldungen (falls vorhanden)
- Software-Version und gegebenenfalls „Service Tag“ (Service-Kennnummer) des Computers

Kontaktdaten

Vereinigte Staaten

Telefon: + 1 888 838 3222

E-Mail: techsupport@cepheid.com



















Frankreich

Telefon: + 33 563 825 319

E-Mail: support@cepheideurope.com

Die Kontaktinformationen aller Vertretungen des technischen Kundendiensts von Cepheid finden Sie auf unserer Website: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

20 Symbolerklärung

Symbol	Bedeutung
	Bestellnummer
	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum
	Nicht wiederverwenden
	Chargencode
	Gebrauchsanweisung beachten
	Vorsicht
	Hersteller
	Herstellungsland
	Inhalt reicht aus für <n> Tests
	Kontrolle
	Verfallsdatum
	CE-Kennzeichnung – Einhaltung der EU-Richtlinien
	Autorisierter Bevollmächtigter in der EU
	Bevollmächtigter in der Schweiz
	Importeur
	Temperaturbegrenzung
	Biologische Risiken
	Warnung



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Telefon: +1.408.541.4191
Fax: +1.408.541.4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Frankreich
Telefon: +33 563 825 300
Fax: +33 563 825 301



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



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

