

Xpert[®] MRSA NxG

REF GXMRSA-NXG-CE-10

REF GXMRSA-NXG-CE-120

Gebrauchsanweisung

CE **IVD**

Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben

Trademark Patents and Copyright Statements

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

All other trademarks are the property of their respective owners.

The purchase of this product includes a limited, non-transferable license under U.S. Patent No. 7,449,289 and its international counterparts owned by GeneOhm Sciences Canada, Inc (a subsidiary of Becton, Dickinson and Company), to use such product for human IVD use with a GeneXpert® instrument. No right under said patents is conveyed, expressly, by implication, or by estoppel, to use this product for any other purpose.

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.

© 2016–2023 Cepheid.

See Revision History for a description of changes.

Cepheid®, das Cepheid-Logo, GeneXpert® und Xpert® sind Marken von Cepheid, die in den USA und anderen Ländern eingetragen sind.

Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

Der Erwerb dieses Produkts umfasst eine eingeschränkte, nicht übertragbare Lizenz unter US-Patent Nr. 7,449,289 und seinen internationalen Entsprechungen im Besitz von GeneOhm Sciences Canada, Inc (einem Tochterunternehmen von Becton, Dickinson and Company) zur Verwendung des besagten Produkts in der humanen IVD mit einem GeneXpert®-Instrument. Es wird kein Recht unter den erwähnten Patenten zur Verwendung dieses Produkts für jegliche andere Zwecke übertragen, weder ausdrücklich noch stillschweigend oder duldend.

MIT DEM ERWERB DIESES PRODUKTS WIRD DEM KÄUFER DAS NICHT ÜBERTRAGBARE RECHT ZU SEINER VERWENDUNG ENTSPRECHEND DER VORLIEGENDEN GEBRAUCHSANWEISUNG GEWÄHRT. ES WERDEN KEINE ANDEREN RECHTE ÜBERTRAGEN, WEDER AUSDRÜCKLICH NOCH STILLSCHWEIGEND ODER DULDEND. DARÜBER HINAUS GEHT AUS DEM ERWERB DIESES PRODUKTS KEIN RECHT DES WEITERVERKAUFS HERVOR.

© 2016–2023 Cepheid.

Beschreibung der Änderungen siehe Abschnitt 25.

Xpert MRSA NxG

Nur zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.

1 Markenname

Xpert® MRSA NxG

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert MRSA NxG Test

3 Verwendungszweck

Der Xpert MRSA NxG Test zur Durchführung auf den ist ein qualitativer *In-vitro*-Diagnostiktest, der auf den Nachweis der DNA von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) direkt in nasalen Abstrichen von Patienten, bei denen das Risiko einer Besiedlung der Nase besteht, ausgelegt ist. Der Assay verwendet die automatisierte Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) in Echtzeit zur Amplifikation von MRSA-spezifischen DNA-Zielsequenzen sowie fluorogene, zielsequenzspezifische Hybridisierungs sonden zum Nachweis der amplifizierten DNA in Echtzeit. Der Xpert MRSA NxG Test ist zur Verwendung als Hilfsmittel bei der Vorbeugung gegen bzw. Eindämmung von MRSA-Infektionen in medizinischen Einrichtungen bestimmt. Der Xpert MRSA NxG Test ist nicht zur Diagnose oder Behandlungsführung bzw. -überwachung bei MRSA-Infektionen oder zur Bestimmung der Sensitivität gegenüber Methicillin bestimmt. Ein negatives Ergebnis schließt nicht aus, dass eine Besiedlung mit MRSA vorliegt. Es sind gleichzeitige Kulturen erforderlich, um Organismen für eine epidemiologische Typisierung oder weitergehende Sensitivitätstests zu gewinnen.

4 Zusammenfassung und Erklärung

Staphylococcus aureus (SA) ist ein gut dokumentierter humaner opportunistischer Erreger, der Infektionen sowohl in medizinischen Einrichtungen als auch in der nicht hospitalisierten Bevölkerung verursacht. Er ist ein wichtiger Erreger in medizinischen Einrichtungen, der viele verschiedene Krankheiten verursachen kann einschließlich Bakteriämie, Pneumonie, Osteomyelitis, akute Endokarditis, toxisches Schocksyndrom, Lebensmittelvergiftung, Myokarditis, toxische epidermale Nekrolyse, Karbunkel, Furunkel und Abszesse.¹

In den frühen 1950er Jahren vereitelte die Akquisition und Verbreitung von β -Lactamasen kodierenden Plasmiden die Wirksamkeit von Penicillin für die Behandlung von Infektionen mit *S. aureus* (SA). Im Jahr 1959 wurde Methicillin, ein halbsynthetisches Penicillin, eingeführt. Jedoch wurden bereits 1960 Methicillin-resistente SA-Stämme (MRSA) identifiziert. Heute weiß man, dass eine Resistenz vorliegt, wenn SA einen Genkomplex mit dem *Staphylokokken*-Kassetten-Chromosom (SCC) *mec* akquiriert, der entweder *mecA* oder *mecC* enthält. MRSA verursacht innerhalb und außerhalb medizinischer Einrichtungen Infektionen, die zu einer signifikanten Morbidität und Mortalität führen. Für eine Bakteriämie mit MRSA wurde eine zuschreibbare Mortalität von 33 % berichtet. Kontrollstrategien und Methoden zur Einschränkung der Ausbreitung dieser Infektionen wurden entwickelt und in einer Vielzahl medizinischer Einrichtungen implementiert. Die meisten Infektionsschutzprogramme an Krankenhäusern konzentrieren sich primär auf die Eindämmung von MRSA.¹⁻⁵ Zurzeit ist die Standardmethode für den Nachweis von MRSA die Kultur, die u. U. erst nach mehreren Tagen ein definitives Resultat erbringt. Eine Studie mit Patienten in Krankenhäusern für Veteranen (Veterans Administration Hospitals) in den Vereinigten Staaten zeigte, dass allgemeines Screening von Patienten auf eine Besiedlung der Nase mit MRSA bei der Aufnahme als Teil des Maßnahmenpakets zur Infektionskontrolle einen deutlichen Einfluss auf die Reduzierung von MRSA-Infektionen in medizinischen Einrichtungen hat.⁶

5 Verfahrensprinzip

Der Xpert MRSA NxG Test wird auf dem durchgeführt. Die 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 Computer 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 jeweiligen Systems ist im *GeneXpert Dx System Operator Manual* bzw. im *GeneXpert Infinity System Operator Manual* zu finden.

Der Xpert MRSA NxG Test enthält Reagenzien zum Nachweis von MRSA. Ebenso enthält die Kartusche eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) sowie eine Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC). Die SPC dient der sachgemäßen Bearbeitung der Probe und dem Nachweis von Inhibitoren in der PCR-Reaktion. Die PCC verifiziert die Rehydrierung der Reagenzien, Füllung des PCR-Behälters in der Kartusche, Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs.

Die Primer und Sonden im Xpert MRSA NxG Test dienen dem Nachweis von speziellen Sequenzen für Methicillin-/Oxacillin-Resistenz (*mecA*- und *mecC*-Gene) und des *SCCmec*, das in das *SA*-Chromosom an der Stelle *attB* eingebaut ist.

Eine Funktion zum vorzeitigen Abbruch des Assays gibt ein positives Ergebnis aus, falls die Ziel-DNA einen zuvor festgelegten Schwellenwert erreicht, bevor die volle Anzahl von 40 PCR-Zyklen durchlaufen wurde. Wenn der Spiegel der MRSA-Zielsequenzen (*mecA/mecC* und *SCCmec*) so hoch liegt, dass der Ct-Wert sehr frühzeitig erreicht wird, wird für die SPC keine Amplifikationskurve angezeigt; die entsprechenden Ergebnisse werden nicht ausgegeben.

6 Reagenzien und Instrumente

6.1 Enthaltene Materialien

Das Xpert MRSA NxG Test-Kit (GXMRSA-NXG-CE-10 bzw. GXMRSA-NXG-CE-120) enthält ausreichend Reagenzien, um 10 bzw. 120 Proben zu verarbeiten. Die Kits enthalten die folgenden Materialien:

Xpert MRSA NxG Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern	10 pro Kit	120 pro Kit
<ul style="list-style-type: none"> Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefriergetrocknet) 	Je 1 pro Kartusche	Je 1 pro Kartusche
<ul style="list-style-type: none"> Reagenz 1 	3,0 ml pro Kartusche	3,0 ml pro Kartusche
<ul style="list-style-type: none"> Reagenz 2 (Natriumhydroxid) 	3,5 ml pro Kartusche	3,5 ml pro Kartusche
Xpert MRSA NxG Elutionsreagenz	10 x 2,0 ml pro Ampulle	120 x 2,0 ml pro Ampulle
(Guanidinthiocyanat)		
CD	1 pro Kit	1 pro Kit
<ul style="list-style-type: none"> Assay-Definitionsdateien (Assay Definition Files, ADF) 		
<ul style="list-style-type: none"> Anweisungen zum Importieren der ADF in die Software 		
<ul style="list-style-type: none"> Gebrauchsanweisung (Packungsbeilage) 		

Anmerkung Sicherheitsdatenblätter (SDB) sind auf den Webseiten www.cepheid.com oder www.cepheidinternational.com unter der Registerkarte **SUPPORT** erhältlich.

Anmerkung

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 Wiederkäufer- 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 Aufbewahrung und Handhabung

- Die Xpert MRSA NxG-Kartuschen und -Reagenzien bei 2 °C–28 °C aufbewahren.
- Reagenzien oder Kartuschen nicht nach Ablauf des Verfallsdatums verwenden.
- Die Kartuschen erst dann öffnen, wenn die Testdurchführung unmittelbar bevorsteht.
- Das Elutionsreagenz ist eine farblose Flüssigkeit. Wenn das Elutionsreagenz verfärbt ist, darf es nicht verwendet werden.

6.3 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- oder (verschiedene Bestellnummern, je nach Konfiguration): GeneXpert-Instrument, Computer mit spezieller GeneXpert-Software, Version 4.3 oder höher, Barcodescanner und Benutzerhandbuch.
- Drucker: Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.
- Vortex-Mixer
- Tupfer zur Probenentnahme, z. B. die Tupfer, die dem Cepheid Probenentnahmeprodukt (Art.-Nr. 900-0370, Doppel-Rayon-Tupfer in flüssigem Stuart-Medium) oder den Copan Doppel-Rayon-Tupfer- und Transportsystemen (139C LQ STUART) oder ESwab Entnahme- und Transportsystem in flüssigem Amies-Medium (Copan 480C, Copan 480CE oder BD ESwab-Entnahmekit Art.-Nr. 220245) beiliegen.
- Pipette für den Transfer einer ESwab™-Probe, z. B. Poly-Pipets 300 µl sterile Einweg-Transferpipette für das exakte Volumen (Art.-Nr. 300-8533) oder gleichwertig.
- Sterile Einweg-Transferpipetten für den Transfer von Xpert MRSA NxG Elutionsreagenz.
- Steriler Mull

6.4 Erhältliche, jedoch nicht enthaltene Materialien

- NATtrol™ MRSA-Negativkontrolle, Fa. ZeptoMetrix Corporation, Best.-Nr. NATMSSE-6MC (inaktivierter Methicillin-sensibler *Staphylococcus epidermidis*)
- NATtrol MRSA-Positivkontrolle, Fa. ZeptoMetrix Corporation, Best.-Nr. NATMRSA-6MC (inaktivierter Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*)

7 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.
- Alle biologischen Proben und auch die gebrauchten Kartuschen und Reagenzien 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 Prevention⁷ und dem Clinical and Laboratory Standards Institute erhältlich⁸.
- Es sind die Sicherheitsverfahren der jeweiligen Institution für den Umgang mit Chemikalien und die Handhabung von biologischen Proben zu beachten.
- Keine Xpert MRSA NxG Testreagenzien durch andere Reagenzien ersetzen.
- Den Deckel der Xpert MRSA NxG Test-Kartusche erst unmittelbar vor Zugabe der Probe öffnen.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach der Entnahme aus der Verpackung fallen gelassen wurden.
- Die Kartusche nicht schütteln. Wenn die Kartusche nach dem Öffnen des Kartuschendeckels geschüttelt oder fallen gelassen wird, sind die Ergebnisse möglicherweise ungültig.
- Etiketten mit der Proben-ID nicht auf den Kartuschendeckel oder über das Barcode-Etikett kleben.
- Jede Xpert MRSA NxG Test-Kartusche dient zur Durchführung eines einzigen Tests (Einwegartikel). Benutzte Kartuschen dürfen nicht wiederverwendet werden.
- 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 gründlich reinigen. Die Arbeitsoberflächen abwischen, bis sie vollständig getrocknet sind, bevor fortgefahren wird.
- Biologische Proben, Transfervorrichtungen und gebrauchte Kartuschen sind als infektiös anzusehen und mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Bezüglich der angemessenen Entsorgung gebrauchter Kartuschen und nicht verwendeter Reagenzien sind die Umweltschutzvorschriften der jeweiligen Einrichtung einzuhalten. Diese Materialien können chemischen Sondermüll darstellen, der gemäß bestimmten nationalen oder regionalen Vorgehensweisen entsorgt werden muss. Falls die Vorschriften des jeweiligen Landes bzw. der jeweiligen Region keine klaren Anweisungen zur ordnungsgemäßen Entsorgung enthalten, sollten biologische Proben und gebrauchte Kartuschen gemäß den Richtlinien zur Handhabung und Entsorgung von medizinischen Abfällen der WHO (Weltgesundheitsorganisation) entsorgt werden.
- Verlässliche Ergebnisse hängen vom sachgemäßen Vorgehen bei Entnahme, Transport, Aufbewahrung und Bearbeitung der Patientenprobe ab. Falsche Testergebnisse können bei unsachgemäßer Entnahme, Handhabung oder Lagerung der Patientenprobe, technischen Fehlern oder Probenverwechslung ausgegeben werden, oder weil die Anzahl der Organismen in der Patientenprobe unter der Nachweisgrenze des Tests liegt. Zur Vermeidung falscher Ergebnisse ist die sorgfältige Einhaltung der Anweisungen in der Packungsbeilage sowie im *GeneXpert System Operator Manual* erforderlich.
- Wenn der Xpert MRSA NxG Test außerhalb des empfohlenen Zeitraums und Temperaturbereichs durchgeführt wird, kann er falsche oder ungültige Ergebnisse ausgeben. Ein Assay, der nicht im angegebenen Bereich durchgeführt wurde, sollte wiederholt werden.

8 Chemische Gefahren^{9,10}

- UN-GHS-Gefahrenpiktogramm: 
- Signalwort: ACHTUNG
- **UN-GHS-Gefahrenhinweise**
 - Gesundheitsschädlich bei Verschlucken
 - Verursacht Hautreizungen.
 - Verursacht schwere Augenreizung.
- **UN-GHS-Sicherheitshinweise**
 - **Prävention**
 - Nach Gebrauch gründlich waschen.
 - Bei Gebrauch nicht essen, trinken oder rauchen.
 - Freisetzung in die Umwelt vermeiden.
 - Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.
 - **Reaktion**
 - BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen.
 - Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen.
 - Besondere Behandlung: Siehe zusätzliche Erste-Hilfe-Informationen.
 - Bei Hautreizung: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.
 - BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen.
Weiter ausspülen.
 - Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen
 - BEI VERSCHLUCKEN: Bei Unwohlsein umgehend GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.
 - Mund ausspülen.
 - **Lagerung/Entsorgung**
 - Entsorgen von Inhalten und/oder Behälter in Übereinstimmung mit den örtlichen, regionalen, nationalen und/oder internationalen Vorschriften.

9 Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Patientenproben

9.1 Entnahme der Patientenproben

Befolgen Sie die an Ihrer Einrichtung geltenden Vorschriften zur Entnahme von Nasenabstrichproben unter Verwendung eines empfohlenen Entnahme- und Transportprodukts (siehe Abschnitt 6.3) und/oder die nachstehenden Anweisungen:

- Bei Verwendung der *Doppel-Rayon-Tupfer* müssen beide Tupfer stets mit dem roten Verschluss verbunden bleiben. Die Proben mit dem Tupfer nacheinander aus beiden Nasenlöchern entnehmen; dabei bleiben beide Tupfer am Tupferverschluss befestigt. Den Doppeltupfer mit den Proben in das Transportröhrchen mit flüssigem Stuart-Medium stecken.

oder

- Bei Verwendung des *ESwab* die Nasenproben aus beiden Nasenlöchern nacheinander mit demselben Tupfer entnehmen. Den Tupfer in das Transportröhrchen mit flüssigem Amies-Transportmedium stecken.

9.2 Transport und Lagerung von Proben

Vor Gebrauch sind die vorgeschriebenen Transport- und Aufbewahrungsbedingungen für die Abstrichprobe einzuhalten, um die Unversehrtheit der Probe zu gewährleisten. Die Stabilität von Proben unter anderen als den unten in Tabelle 1 empfohlenen Transport- und Aufbewahrungsbedingungen wurde für den Xpert MRSA NxG Test nicht ermittelt.

Tabelle 1. Transport- und Aufbewahrungsbedingungen für Patientenproben

Probenentnahmeprodukt	Transport- und Lagertemperatur für Proben (°C)	Aufbewahrungszeit für Proben
Rayon (Doppeltupfer Cepheid) oder ESwab	15–30 °C	Bis zu 24 Stunden
	2–8 °C	Bis zu 7 Tage

10 Verfahren

10.1 Vorbereitung der Kartusche

Wichtig Die Kartusche innerhalb von 30 Minuten nach Zugabe des Elutionsreagenzes in die Kartusche in das GeneXpert-Instrument stellen.

1. Eine Kartusche und ein Fläschchen mit Elutionsreagenz aus dem Xpert MRSA NxG Testkit nehmen.
2. Zugabe der Probe in die Kartusche:

Zwei Tupfer

- a) Die Tupfer aus dem Transportbehälter nehmen. Für den Test mit dem Assay nur einen Tupfer verwenden. Der zweite Tupfer kann für eine Wiederholung des Tests benutzt werden und sollte entsprechend Tabelle 1 aufbewahrt werden.
- b) Den Tupfer in das Gefäß mit dem Elutionsreagenz einführen und den Tupfer an der Riefe am Schaft des Tupfers abbrechen.

Anmerkung Zum Abbrechen des Tupfers sterilen Verbandsmüll (nicht im Lieferumfang enthalten) um den Stiel des Tupfers und die Mündung des Elutionsreagenzgefäßes wickeln, um das Kontaminationsrisiko zu minimieren.

ODER

ESwab

- a) Das flüssige Amies-Transportmedium mit dem Abstrichtupfer bei hoher Geschwindigkeit 5 Sekunden lang im Vortexer mischen, damit sich die Probe von der Tupferspitze löst und gleichmäßig im flüssigen Transportmedium verteilt.

- b) Mit der Transferpipette für das exakte Volumen (nicht im Lieferumfang enthalten) 300 µl der flüssigen Probe in das Elutionsreagenzgefäß transferieren.
3. Das Elutionsreagenzgefäß mit dem Deckel verschließen und 10 Sekunden lang bei hoher Geschwindigkeit im Vortex-Mixer mischen.
4. Öffnen Sie den Kartuschendeckel. Mit einer Transferpipette (nicht im Lieferumfang enthalten) den gesamten Inhalt des Elutionsreagenzgefäßes in die Probenkammer der Xpert MRSA NxG Test-Kartusche transferieren. Siehe Abbildung 1.



Abbildung 1. Kartusche (Draufsicht)

5. Die Kartusche mit dem Deckel verschließen und mit dem Test beginnen.

10.2 Testbeginn

Wichtig Stellen Sie bei Verwendung eines *GeneXpert Dx Systems* vor Beginn des Tests sicher, dass auf dem System die GeneXpert Dx-Softwareversion 4.7b oder höher läuft und dass die richtige Assay-Definitionsdatei in die Software importiert wurde.

Wichtig Stellen Sie bei Verwendung eines *GeneXpert Infinity Systems* vor Beginn des Tests sicher, dass auf dem System die Xpertise-Softwareversion 6.4b oder höher läuft und dass die richtige Assay-Definitionsdatei in die Software importiert wurde.

In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte der Testdurchführung beschrieben. Detaillierte Anweisungen finden Sie, abhängig vom benutzten Modell, im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* oder im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*.

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

1. Schalten Sie das GeneXpert-Instrument ein:
 - Schalten Sie bei Verwendung des *GeneXpert Dx-Instruments* zuerst das GeneXpert Dx-Instrument und dann den Computer ein. Die GeneXpert Software startet automatisch. Falls nicht, doppelklicken Sie auf das Verknüpfungssymbol für die GeneXpert Dx-Software auf dem Windows®-Desktop.
 - oder
 - Bei Verwendung des *GeneXpert Infinity-Instruments* das Instrument hochfahren. Die Xpertise-Software startet automatisch. Falls nicht, doppelklicken Sie auf das Verknüpfungssymbol für die Xpertise-Software auf dem Windows®-Desktop.
2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort bei der Software des GeneXpert-Instrumentensystems an.
3. Klicken Sie im GeneXpert-System-Fenster auf **Test erstellen (Create Test)** (GeneXpert Dx) bzw. **Anforderungen (Orders)** und **Test anfordern (Order Test)** (Infinity). Das Fenster **Test erstellen (Create Test)** erscheint. Das Dialogfeld **Patienten-ID-Barcode scannen (Scan Patient ID Barcode)** öffnet sich.
4. Scannen oder tippen Sie die Patienten-ID (Patient ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID (Patient ID). Die Patienten-ID (Patient ID) ist mit den Testergebnissen verknüpft. Sie wird im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** angezeigt und ist in allen Berichten enthalten. Das Dialogfeld **Proben-ID-Barcode scannen (Scan Sample ID Barcode)** öffnet sich.

5. Scannen oder tippen Sie die Proben-ID (Sample ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID). Die Proben-ID ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten. Das Dialogfeld **Kartuschen-Barcode scannen (Scan Cartridge Barcode)** öffnet sich.
6. Den Barcode der Kartusche einscannen. Anhand der über den Barcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: „Assay auswählen (Select Assay)“, „Chargen-ID (Reagent Lot ID)“, „Kartuschen-Seriennr. (Cartridge SN)“ und „Verfallsdatum (Expiration Date)“.

Anmerkung Falls der Barcode auf der Kartusche sich nicht einscannen lässt, wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche. Falls Sie den Kartuschen-Barcode in der Software gescannt haben und die Assay-Definitionsdatei nicht verfügbar ist, erscheint ein Bildschirm mit der Meldung, dass die Assay-Definitionsdatei nicht im System geladen ist. Wenn dieser Bildschirm erscheint, wenden Sie sich an den technischen Kundendienst von Cepheid.

7. Klicken Sie auf **Test starten (Start Test)** (GeneXpert Dx) bzw. **Einreichen (Submit)** (Infinity). Geben Sie im Dialogfeld, das sich daraufhin öffnet, falls erforderlich Ihr Kennwort ein.
 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 Leuchte und laden Sie die Kartusche.
 - b) Schließen Sie die Klappe. Der Test beginnt und die grüne Leuchte hört auf zu blinken. Wenn der Test abgeschlossen ist, erlischt die Leuchte.
 - c) Warten Sie, bis das System die Klappenverriegelung freigegeben hat, und öffnen Sie anschließend die Modulklappe. Entfernen Sie dann die Kartusche.
 - d) Verbrauchte Kartuschen müssen entsprechend den üblichen Praktiken der jeweiligen Einrichtung in einem geeigneten Proben-Abfallbehälter entsorgt werden.

11 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

In diesem Abschnitt sind die grundsätzlichen Schritte für Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse aufgelistet. Detailliertere Anweisungen zum Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse finden Sie im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* oder im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*, je nachdem, welches Modell Sie verwenden.

1. Klicken Sie auf das Symbol **Ergebnisse anzeigen (View Results)**, um die Ergebnisse anzuzeigen.
2. Nach Durchführen des Tests klicken Sie auf die Schaltfläche **Bericht (Report)** im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)**, um eine Berichtdatei im PDF-Format anzuzeigen bzw. zu erstellen.

12 Eingebaute Qualitätskontrollen

Jeder Test beinhaltet eine Probenbearbeitungskontrolle und eine Sondenprüfungskontrolle.

- **Probenbearbeitungskontrolle (SPC)** – Stellt sicher, dass die Probe ordnungsgemäß bearbeitet wurde. Die SPC verifiziert, dass die Lyse der Bakterien eingetreten ist, sofern die Organismen vorhanden sind, und dass die Bearbeitung der Probe adäquat ist. Darüber hinaus stellt diese Kontrolle eine probenbedingte Hemmung des Echtzeit-PCR-Assays fest und stellt sicher, dass die PCR-Bedingungen (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 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 bestanden, wenn die festgelegten Akzeptanzkriterien erfüllt sind.
- **Externe Kontrollen** – Die in Abschnitt 6.4 aufgeführten externen Kontrollen sind erhältlich, jedoch nicht im Lieferumfang enthalten. Sie können gegebenenfalls gemäß den Vorschriften lokaler, landes- und bundesweiter Akkreditierungsstellen verwendet werden.

So führen Sie eine Kontrolle mit dem Xpert MRSA NxG Test aus:

1. Mischen Sie die NATtrol-Kontrolle 5–10 Sekunden lang im Vortex-Mixer.
2. Pipettieren Sie 100 µl NATtrol-Kontrolle in 2 ml Elutionsreagenz.

3. Mischen Sie das Elutionsreagenzgefäß 5–10 Sekunden lang im Vortex-Mixer.
4. Transferieren Sie den gesamten Inhalt des Elutionsreagenzgefäßes mit einer Transferpipette (nicht im Lieferumfang enthalten) in die Probenkammer der Kartusche.
5. Schließen Sie den Kartuschendeckel und starten Sie den Test nach den Anweisungen in Testbeginn.

13 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden vom GeneXpert System anhand der gemessenen Fluoreszenzsignale und der integrierten Berechnungsalgorithmen ausgewertet und im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** angezeigt. Die möglichen Ergebnisse gehen aus der nachstehenden Tabelle hervor.

Tabelle 2. Ergebnisse und Interpretation für den Xpert MRSA NxG Test

Ergebnis	Interpretation
<p>MRSA ERMITTELT (MRSA DETECTED)</p> <p>Siehe Abbildung 2.</p>	<p>MRSA-DNA wurde ermittelt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRSA ERMITTELT (MRSA DETECTED): MRSA-Zielsequenzen, <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) und SCC<i>mec</i>, weisen einen Ct-Wert (Cycle threshold) innerhalb des gültigen Bereichs auf. • SPC – KA (NA) (keine Angabe); das SPC-Signal gehört nicht zum Algorithmus der Ergebnisinterpretation, wenn MRSA nachgewiesen wird, da das SPC-Signal aufgrund der Konkurrenz mit <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) und SCC<i>mec</i> eventuell unterdrückt wird. • Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
<p>MRSA NICHT ERMITTELT (MRSA NOT DETECTED)</p> <p>Siehe Abbildung 3. Siehe Abbildung 4. Siehe Abbildung 5.</p>	<p>MRSA-DNA wurde nicht ermittelt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRSA NICHT ERMITTELT (MRSA NOT DETECTED): Szenarien • Ziel-DNA für SCC<i>mec</i> wurde nicht ermittelt und Ziel-DNA für <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) wurde nicht ermittelt. – Abbildung 3 • Ziel-DNA für SCC<i>mec</i> wurde nicht ermittelt und Ziel-DNA für <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) wurde ermittelt. – Abbildung 4 • Ziel-DNA für SCC<i>mec</i> wurde ermittelt und Ziel-DNA für <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) wurde nicht ermittelt. – Abbildung 5 • SPC: BEST. (PASS); die SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs auf und Ziel-DNA wurde weder für <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) noch für SCC<i>mec</i> ermittelt. Oder das SPC-Ergebnis wird ignoriert, wenn entweder <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) oder SCC<i>mec</i> einen gültigen Ct-Wert aufweist. • Sondenprüfung — BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
<p>UNGÜLTIG (INVALID)</p> <p>Siehe Abbildung 6.</p>	<p>Vorliegen oder Abwesenheit der DNA-Zielsequenz für MRSA (<i>mecA/mecC</i> oder SCC<i>mec</i>) ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 15.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ziel-DNA für SCC<i>mec</i> wurde nicht ermittelt und Ziel-DNA für <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>) wurde nicht ermittelt. • SPC: DEFEKT (FAIL); der SPC-Ct-Wert liegt nicht im gültigen Bereich. • PCC: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
<p>FEHLER (ERROR)</p>	<p>Vorliegen oder Abwesenheit der DNA-Zielsequenz für MRSA (<i>mecA/mecC</i> oder SCC<i>mec</i>) ist nicht zu bestimmen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 15.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>mec</i> (<i>mecA/mecC</i>): KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SCC<i>mec</i>: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • PCC: DEFEKT (FAIL)*; ein oder mehrere Sondenprüfungsergebnisse sind fehlgeschlagen. <p>* Wenn die Sondenprüfung bestanden wurde, wurde der Fehler durch den Ausfall einer Systemkomponente verursacht.</p>

Ergebnis	Interpretation
<p>KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</p>	<p>Vorliegen oder Abwesenheit der DNA-Zielsequenz für MRSA (mecA/mecC oder SCCmec) ist nicht zu bestimmen. Befolgen Sie die Anweisungen in Abschnitt 15. KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Zum Beispiel hat der Benutzer einen laufenden Test abgebrochen oder es ist zu einem Stromausfall gekommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • mec (mecA/mecC): KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SCCmec: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • PCC: KA (NA) (keine Angabe). Bei einem Fehler durch einen Maximaldruck oberhalb des zulässigen Bereichs wird der Durchlauf vor der Sondenprüfung beendet.

Anmerkung Die in Abbildung 2, Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5 und Abbildung 6 gezeigten Bildschirme sind Beispiele von einem , auf dem die GeneXpert Dx Software benutzt wird.

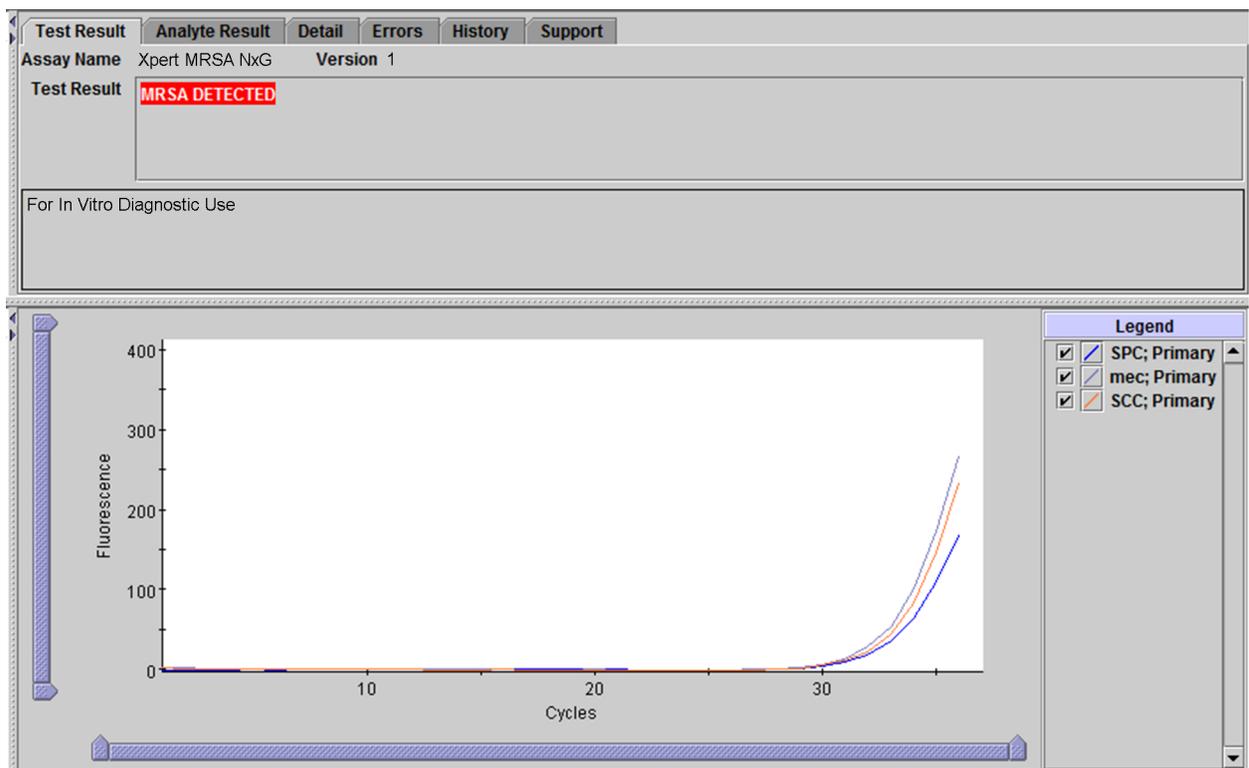


Abbildung 2. Beispiel für das Ergebnis MRSA ERMITTELT (MRSA DETECTED)

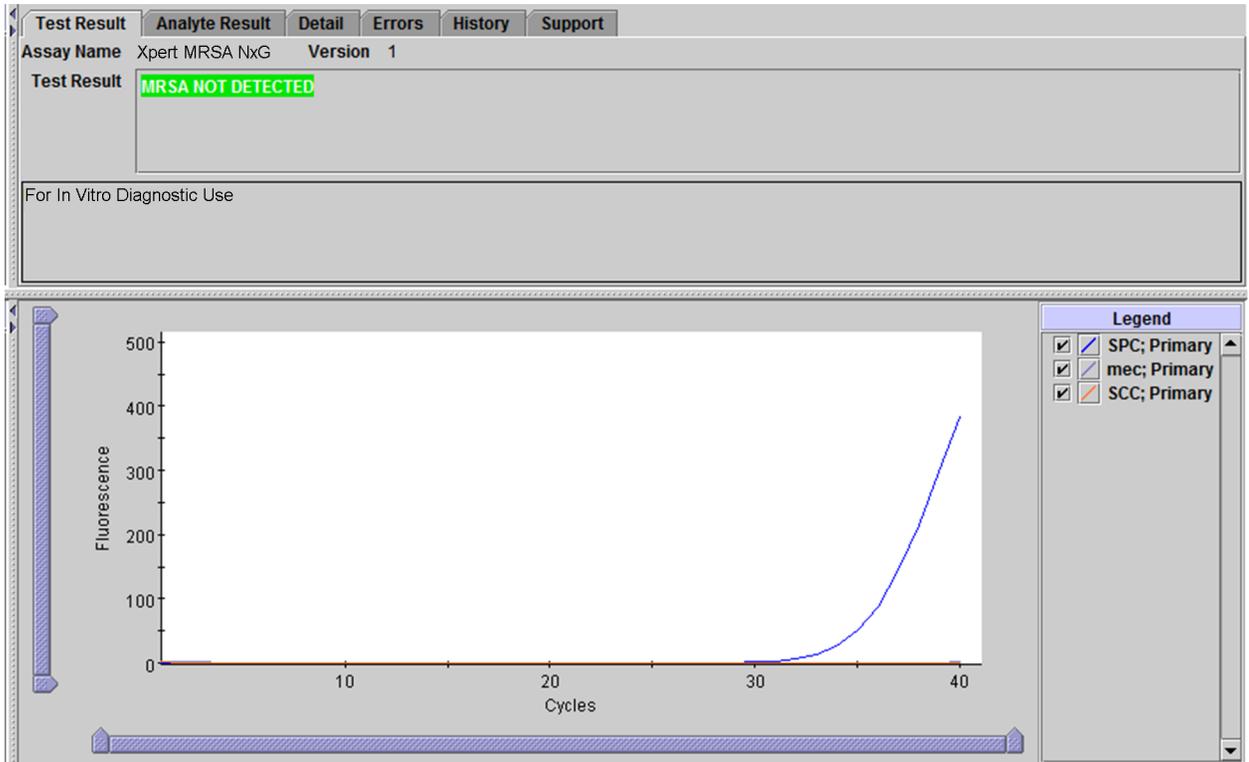


Abbildung 3. Beispiel für das Ergebnis MRSA NICHT ERMITTELT (MRSA NOT DETECTED)

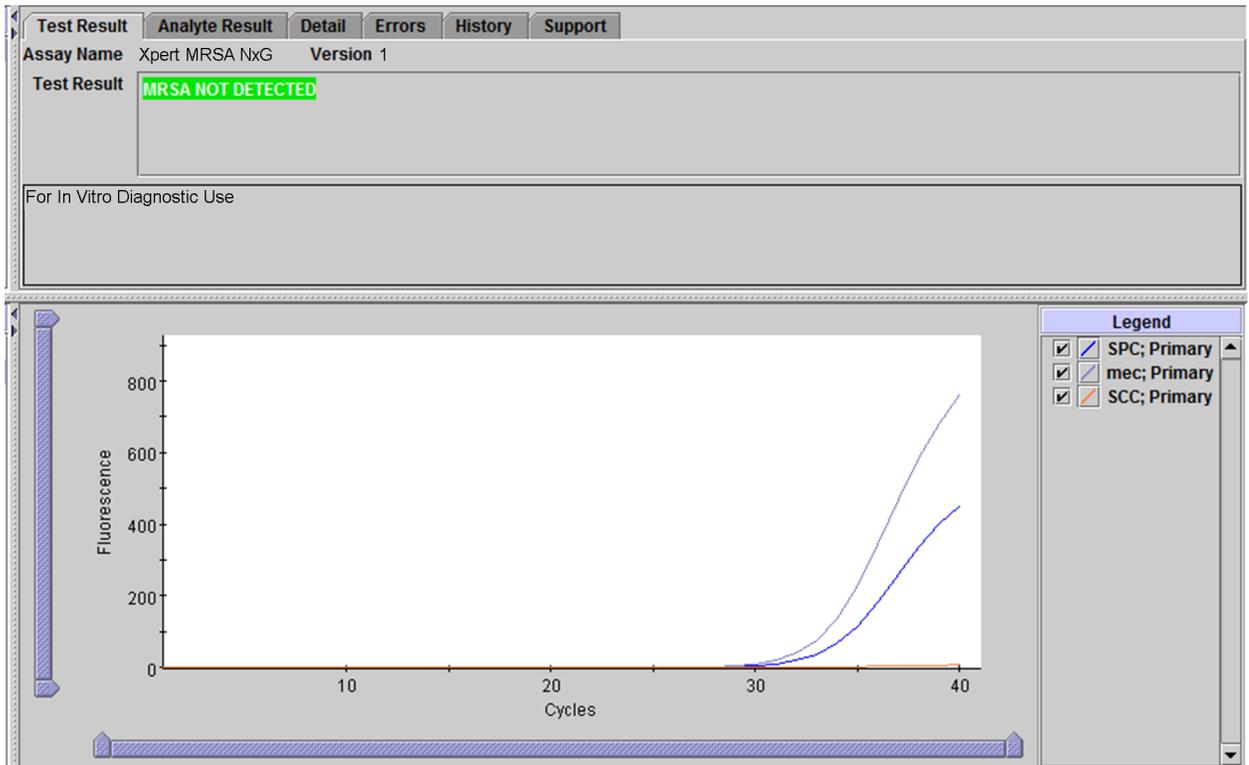


Abbildung 4. Beispiel für das Ergebnis MRSA NICHT ERMITTELT (MRSA NOT DETECTED)

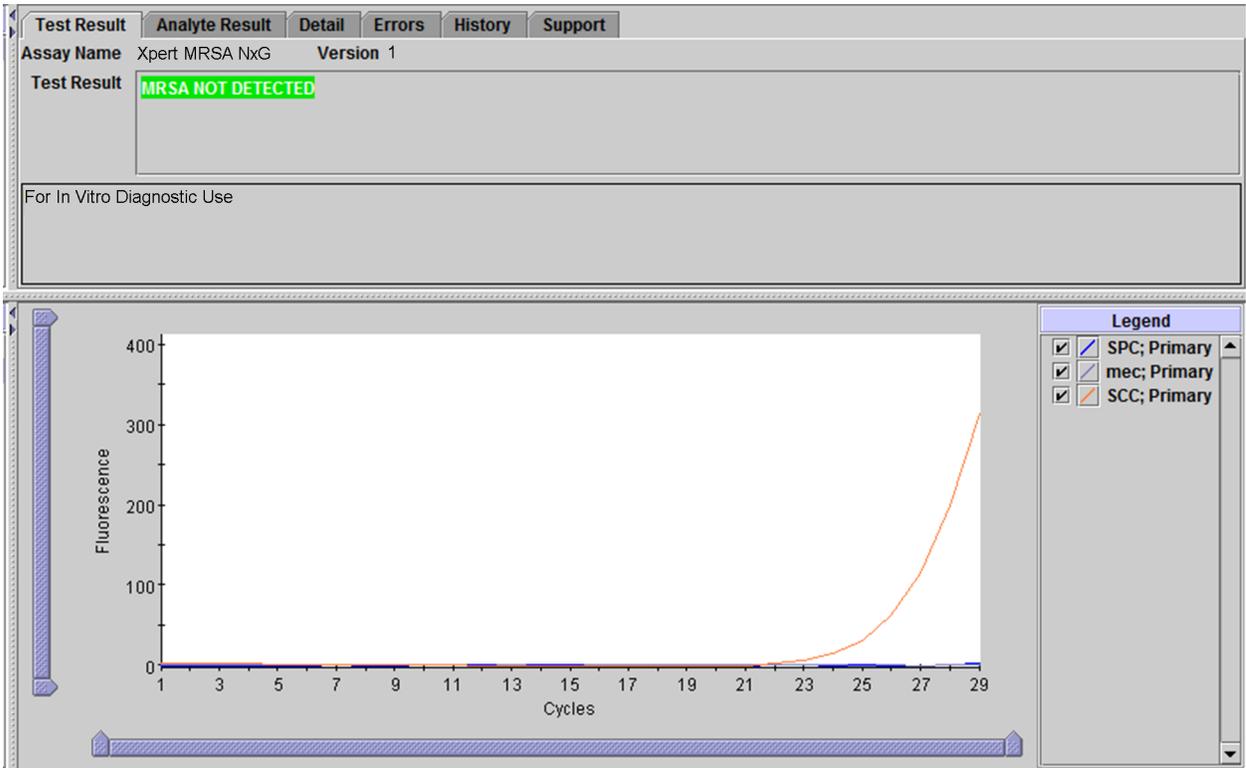


Abbildung 5. Beispiel für das Ergebnis MRSA NICHT ERMITTELT (MRSA NOT DETECTED)

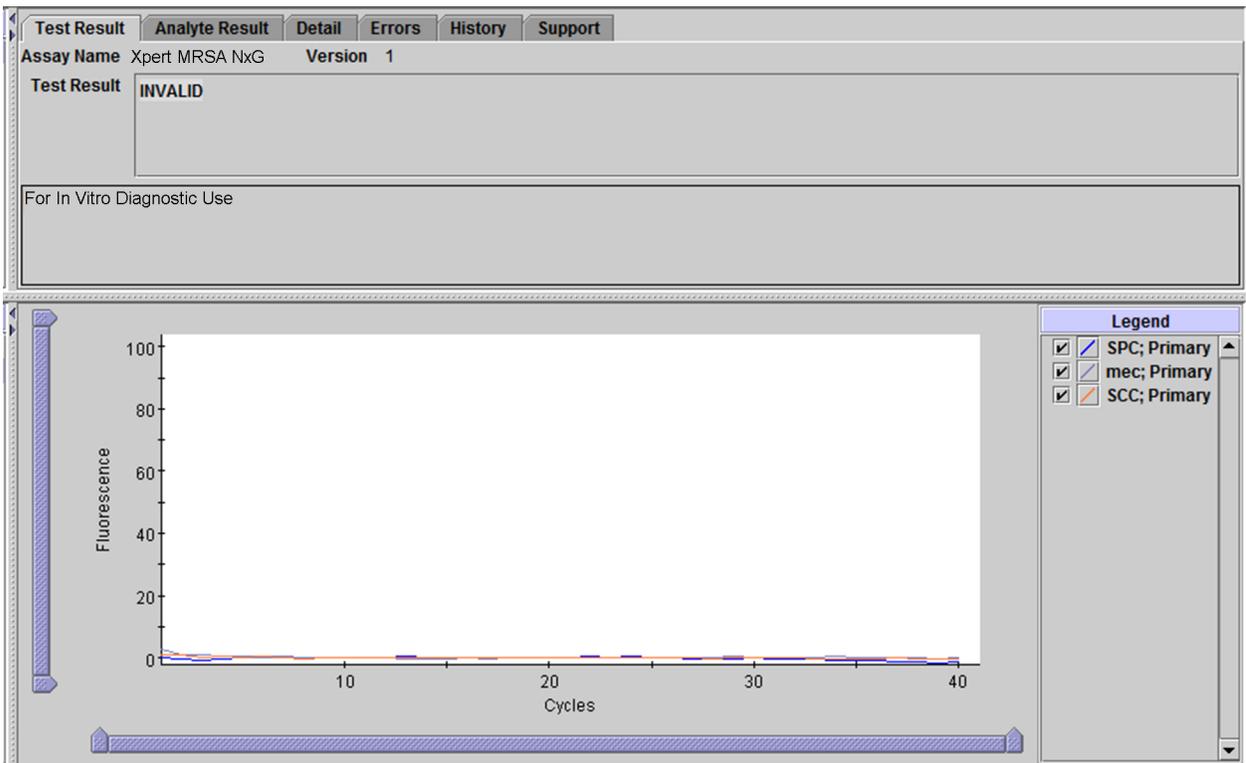


Abbildung 6. Beispiel für das Ergebnis UNGÜLTIG (INVALID)

14 Gründe für eine Testwiederholung

Die Probe muss erneut getestet werden, wenn ein oder mehrere der folgenden Ergebnisse beim ersten Test erhalten werden. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 15.

- Das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** bedeutet, dass die SPC-Kontrolle fehlgeschlagen ist. Die Probe wurde nicht sachgemäß bearbeitet oder die PCR wurde gehemmt.
- Das Ergebnis **FEHLER (ERROR)** bedeutet, dass die Sondenprüfungskontrolle fehlgeschlagen ist oder die maximalen Druckgrenzen überschritten wurden.
- **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** 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 Kontrolle nicht wie erwartet ausfällt, den Test mit der externen Kontrolle wiederholen und/oder den technischen Kundendienst von Cepheid um Unterstützung bitten.

15 Testwiederholung

Der Test ist mit einer neuen Kartusche (Kartusche nicht wiederverwenden) und einem neuen Elutionsreagenzgefäß zu wiederholen.

1. Die Kartusche und ein Röhrchen mit Elutionsreagenz aus dem Xpert MRSA NxG Testkit nehmen.
2. Zugabe der Probe in die Kartusche:
Zwei Tupfer
 - a) Den übrig gebliebenen Tupfer aus dem Transportröhrchen nehmen.
 - b) Den Tupfer in das Gefäß mit dem Elutionsreagenz einführen und den Tupfer an der Riefe am Schaft des Tupfers abbrechen.

Anmerkung

Zum Abbrechen des Tupfers sterilen Verbandsmüll (nicht im Lieferumfang enthalten) um den Stiel des Tupfers und die Mündung des Elutionsreagenzgefäßes wickeln, um das Kontaminationsrisiko zu minimieren.

ODER

ESwab

- a) Das übrig gebliebene flüssige Amies-Transportmedium, das den Abstrichtupfer enthält, bei hoher Geschwindigkeit 5 Sekunden lang im Vortex-Mixer mischen, damit sich die Probe gleichmäßig im flüssigen Transportmedium verteilt.
 - b) Mit einer Transferpipette (nicht im Lieferumfang enthalten) 300 µl der flüssigen Probe in das Elutionsreagenzgefäß transferieren.
3. Das Elutionsreagenzgefäß mit dem Deckel verschließen und 10 Sekunden lang bei hoher Geschwindigkeit im Vortex-Mixer mischen.
 4. Öffnen Sie den Kartuschendeckel. Mit einer Transferpipette (nicht im Lieferumfang enthalten) den gesamten Inhalt des Elutionsreagenzgefäßes in die Probenkammer der Xpert MRSA NxG Test-Kartusche transferieren. Siehe Abbildung 1.
 5. Die Kartusche mit dem Deckel verschließen und mit dem Test beginnen.

16 Einschränkungen

- Um falsche Ergebnisse zu vermeiden, müssen die Anweisungen in der vorliegenden Packungsbeilage sowie in den Packungsbeilagen zu den Cepheid Probenentnahmeprodukten (Cepheid Probenentnahmeprodukt, Copan Doppel-Rayon-Tupfer- und Transportsysteme, Entnahme- und Transportsystem mit Elutionstupfer (ESwab) in flüssigem Amies-Medium) sorgfältig eingehalten werden.
- Die Leistungsmerkmale des Xpert MRSA NxG Tests bei Patienten im Alter von weniger als zwei Jahren wurden nicht ermittelt.
- Der Xpert MRSA NxG Test ist nicht zur Diagnose oder Behandlungsführung bzw. -überwachung bei MRSA-Infektionen oder zur Bestimmung der Sensitivität gegenüber Methicillin bestimmt.
- Wie bei vielen Diagnostiktests müssen die mit dem Xpert MRSA NxG Test erzielten Ergebnisse in Verbindung mit anderen dem Arzt vorliegenden Labordaten und klinischen Daten interpretiert werden und sind als Ergänzung zu Maßnahmen zur Eindämmung von nosokomialen Infektionen durch Identifikation von Patienten, die besonderer Vorsichtsmaßnahmen bedürfen, vorgesehen. Die Ergebnisse dürfen nicht zur Führung oder Überwachung einer Behandlung von MRSA-Infektionen verwendet werden.

- Ein positives Testergebnis weist nicht zwingend auf das Vorhandensein lebensfähiger Organismen hin. Jedoch muss vermutet werden, dass MRSA vorhanden sind.
- Ein negatives Testergebnis schließt die Möglichkeit einer Besiedlung der Nase nicht aus, weil Testergebnisse durch unsachgemäße Probengewinnung, einen technischen Fehler, eine Verwechslung von Proben oder dadurch, dass die Anzahl der Organismen in der Probe unter der Nachweisgrenze des Tests liegt, beeinflusst werden können.
- Es sind gleichzeitige Kulturen erforderlich, um Organismen für eine epidemiologische Typisierung oder weitergehende Sensitivitätstests zu gewinnen.
- Der Xpert MRSA NxG Test liefert qualitative Ergebnisse. Von der Größe des Ct-Werts kann nicht auf die Anzahl von Zellen in einer infizierten Probe geschlossen werden.
- Mutationen oder Nukleotid-Polymorphismen in Primer oder Sonden bindenden Regionen wirken sich eventuell auf den Nachweis von neuen oder unbekanntenen MRSA-Varianten aus, sodass es zu falsch negativen Ergebnissen kommt.
- Ein positives Ergebnis mit dem Xpert MRSA NxG Test bedeutet nicht notwendigerweise, dass interventionelle Maßnahmen zur Ausrottung fehlgeschlagen sind, da nicht lebensfähige DNA fort dauern kann. Ein negatives Ergebnis nach einem vorhergehenden positiven Testergebnis kann eine erfolgreiche Ausrottung bedeuten oder nicht.
- Da der Nachweis von MRSA von der in der Probe enthaltenen DNA-Menge abhängig ist, ist die ordnungsgemäße Entnahme, Handhabung und Lagerung der Proben zur Erzielung verlässlicher Ergebnisse unverzichtbar.
- Der Xpert MRSA NxG Test kann ein falsch positives MRSA-Ergebnis (**MRSA ERMITTELT [MRSA DETECTED]**) ausgeben, wenn eine nasale Probe mit einer Mischung aus Organismen getestet wird, die sowohl Methicillin-resistente, Koagulase-negative Staphylococci als auch SA mit leerer Kassette enthält.
- Der Xpert MRSA NxG Test kann ein falsch negatives Ergebnis (**MRSA NICHT ERMITTELT [MRSA NOT DETECTED]**) ausgeben, wenn eine gleichzeitige Besiedlung mit Organismen vorliegt, die sowohl Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) als auch Staphylococcus aureus (SA) mit leerer Kassette enthält. Dies kann in seltenen Fällen vorkommen, wenn der Titer eines SA-Organismus mit leerer Kassette wesentlich höher ist als der Titer des MRSA-Organismus.
- Eine Störung des Assays kann in Anwesenheit folgender Substanzen beobachtet werden: Nasonex (≥ 50 Vol.-%), Flonase (≥ 50 Vol.-%) und Beconase (≥ 40 Vol.-%).

17 Erwartete Werte

Die vom Xpert MRSA NxG Test ermittelte Gesamtprävalenz von MRSA in Nasenabstrichen, die im Rahmen zweier separater klinischer Studien zum Xpert MRSA NxG Test mit Rayon-Tupfern und ESwabs entnommen wurden, geht aus der nachstehenden Tabelle hervor.

Tabelle 3. In klinischen Tests ermittelte Gesamtprävalenz von MRSA

Probenentnahmeprodukt	Vom Xpert MRSA NxG Test ermittelte Gesamtprävalenz von MRSA nach Entnahmeprodukt
Cepheid Probenentnahmeprodukt (Rayon-Tupfer)	12,8 % (141/1103)
Entnahme- und Transportsystem mit Elutionstupfer (ESwab) in flüssigem Amies-Medium	12,9 % (109/846)

18 Klinische Leistungsfähigkeit

Die Leistungsmerkmale des Xpert MRSA NxG Tests wurden im Rahmen von zwei separaten prospektiven, multizentrischen Forschungsstudien anhand von Nasenproben von Probanden, bei denen die Gefahr einer Besiedlung der Nase mit Methicillin-resistentem S. aureus (MRSA) bestand, ermittelt. In der ersten Studie testeten acht Studienzentren innerhalb und außerhalb der USA den Xpert MRSA NxG Test mit Nasenabstrichen, die mit dem Cepheid Probenentnahmeprodukt (Rayon-Tupfer) entnommen wurden. In der zweiten Studie testeten sechs Studienzentren innerhalb der USA den Xpert MRSA NxG Test mit Nasenabstrichen, die mit dem Entnahme- und Transportsystem mit Elutionstupfer (ESwab) in flüssigem Amies-Medium entnommen wurden. Höchstens eine Probe pro Proband wurde in die Untersuchungen und Analysen aufgenommen.

Die Ergebnisse für den Xpert MRSA NxG Test wurden mit einer Referenzkultur und Ergebnissen zur Antibiotikasensitivität verglichen.

Die Referenzmethode für den Vergleich bestand aus einer Direktkultur auf einem MRSA-selektiven, chromogenen Medium sowie einer angereicherten Kultur. Die Anreicherung der Probe erfolgte in einer Trypticase-Soja-Bouillon (TSB) mit 6,5 % Natriumchlorid mit anschließender Subkultur der TSB mit 6,5 % NaCl auf Blutagar (BA) und einem MRSA-selektiven,

chromogenen Medium. Die Identifikation vermuteter Kolonien von *S. aureus* aus BA- und MRSA-Kolonien von den Platten mit selektivem, chromogenem Medium wurde mittels Gram-Färbung, Katalase- und Koagulase-Tests bestätigt. MRSA wurde anhand von Sensitivitätstests mit einer Cefoxitin-Scheibe (30 µg) bestätigt. Das Ergebnis der Referenzmethode galt als positiv für MRSA, wenn entweder in der Direktkultur oder in der angereicherten Kultur MRSA nachgewiesen wurde.

Mit dem Xpert MRSA NxG Test erzielte Ergebnisse im Vergleich zur Referenzmethode bei Verwendung des Rayon-Tupfers

Insgesamt 1103 infrage kommende Rayon-Tupferabstriche wurden mit dem Xpert MRSA NxG Test und der Referenzmethode getestet. Im Verhältnis zur Referenzmethode wurden für den Xpert MRSA NxG Test eine Sensitivität und Spezifität von 91,0 % bzw. 96,9 % ermittelt (Tabelle 4). Für die getestete Population betragen der positive prädiktive Wert für MRSA (PPV) 78,7 % und der negative prädiktive Wert (NPV) 98,9 %.

Tabelle 4. Xpert MRSA NxG Test mit Rayon-Tupfer im Vergleich zur Referenzmethode

	Referenzmethode			
	MRSA	Positiv	Negativ	Insgesamt
Xpert MRSA NxG	Positiv	111	30 ^a	141
	Negativ	11 ^b	951	962
	Insgesamt	122	981	1103
	Sensitivität:		91,0 % (95%-KI: 84,6–94,9)	
Spezifität:		96,9 % (95%-KI: 95,7–97,8)		
PPV:		78,7 % (95%-KI: 71,3–84,7)		
NPV:		98,9 % (95%-KI: 98,0–99,4)		

^a 30/30 Proben, die mit dem Xpert MRSA NxG falsch positive Ergebnisse erbracht hatten, waren auch in der MRSA-Kultur bei wiederholter Subkultur der Anreicherungsbouillon negativ.

^b 11/11 Proben, die mit dem Xpert MRSA NxG falsch negative Ergebnisse erbracht hatten, waren auch in der MRSA-Kultur bei wiederholter Subkultur der Anreicherungsbouillon positiv.

Mit dem Xpert MRSA NxG Test erzielte Ergebnisse im Vergleich zur Referenzmethode bei Verwendung des ESwab

Insgesamt 846 infrage kommende ESwab-Proben wurden mit dem Xpert MRSA NxG Test und der Referenzmethode getestet. Im Verhältnis zur Referenzmethode wurden für den Xpert MRSA NxG Test eine Sensitivität und Spezifität von 92,9 % bzw. 97,6 % ermittelt (Tabelle 5). Für die getestete Population betragen der positive prädiktive Wert für MRSA (PPV) 83,5 % und der negative prädiktive Wert (NPV) 99,1 %.

Tabelle 5. Xpert MRSA NxG Test mit ESwab im Vergleich zur Referenzmethode

	Referenzmethode			
	MRSA	Positiv	Negativ	Insgesamt
Xpert MRSA NxG	Positiv	91	18 ^a	109
	Negativ	7 ^b	730	737
	Insgesamt	98	748	846

	Referenzmethode
	Sensitivität: 92,9 % (95%-KI: 86,0–96,5)
	Spezifität: 97,6 % (95%-KI: 96,2–98,5)
	PPV: 83,5 % (95%-KI: 75,4–89,3)
	NPV: 99,1 % (95%-KI: 98,1–99,5)

- ^a 17/18 Proben, die mit dem Xpert MRSA NxG falsch positive Ergebnisse erbracht hatten, waren auch in der MRSA-Kultur bei wiederholter Subkultur der Anreicherungsbouillon negativ.
- ^b 6/7 Proben, die mit dem Xpert MRSA NxG falsch negative Ergebnisse erbracht hatten, waren auch in der MRSA-Kultur bei wiederholter Subkultur der Anreicherungsbouillon positiv.

Alle mit dem Xpert MRSA NxG Test erzielten Ergebnisse zusammengenommen im Vergleich zur Referenzmethode (Verwendung von Rayon-Tupfer oder ESwab)

Tabelle 6 zeigt die Sensitivitäts- und Spezifitätsanalysen aller mit dem Xpert MRSA NxG Test erzielten Ergebnisse (Rayon-Tupfer und ESwab zusammengenommen) im Vergleich zur Referenzmethode.

Tabelle 6. Xpert MRSA NxG Test mit Rayon-Tupfer und ESwab (zusammengenommen) im Vergleich zur Referenzmethode

	Referenzmethode ^a			
	MRSA	Positiv	Negativ	Insgesamt
Xpert MRSA NxG	Positiv	202	48	250
	Negativ	18	1681	1699
	Insgesamt	220	1729	1949
		Sensitivität: 91,8 % (95%-KI: 87,4–94,8)	Spezifität: 97,2 % (95%-KI: 96,3–97,9)	PPV: 80,8 % (95%-KI: 75,5–85,2)

- ^a Anhand der Daten aus Tabelle 4 und Tabelle 5 ergab der Chi-Quadrat-Test (p-Wert = 0,81 für Sensitivität und p-Wert = 0,46 für Spezifität), dass die Daten über die Entnahmeprodukte (Rayon-Tupfer und ESwab) hinweg poolbar sind.

19 Analytische Leistungsdaten

19.1 Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze)

Zur Bestimmung der analytischen Sensitivität oder Nachweisgrenze (LoD) des Xpert MRSA NxG Tests wurden Studien mit zwei verschiedenen Entnahme-Kits (das Cepheid Probenentnahmeprodukt Art.-Nr. 900-0370 oder Copan Art.-Nr. 139CFA, bezeichnet als „Rayon-Tupfer“, und das ESwab Entnahme-Kit, Copan Art.-Nr. 480C oder Becton Dickinson Art.-Nr. 220245, bezeichnet als „ESwab“, siehe Abschnitt 6.3) durchgeführt. Die LoD ist die niedrigste Konzentration pro Probe (ausgegeben als CFU/Tupfer oder CFU/ml im Elutionsreagenz), die sich in 95 % der Fälle mit 95 % Konfidenz reproduzierbar von negativen Proben unterscheiden lässt. Diese Studie ermittelte die niedrigste Konzentration von Methicillin-resistenten Staphylococcus-aureus(MRSA)-Zellen nach Verdünnung in einer simulierten Nasalmatrix, die mit dem Xpert MRSA NxG Test nachgewiesen werden kann. Die simulierte Nasalmatrix bestand aus 5 Gew.-% Schweinemucin und 1 Vol.-% humanem Vollblut, angesetzt in 1x phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) mit 15 Vol.-% Glycerin.

Die analytische Sensitivität des Xpert MRSA NxG Tests wurde unter Befolgung der Anleitung im Dokument EP17-A2 des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) anhand von zwei Reagenzienchargen untersucht, die über drei Testtage mit dreizehn (13) einzelnen MRSA-Stämmen und den beiden Tupfertypen (Rayon-Tupfer und ESwab) getestet wurden. Die 13 einzelnen Stämme sind die SCCmec-Typen I, II, III, IV, IVa, V, VI, VII, VIII, IX, X und XI. Diese in der LoD-Studie verwendeten Stämme sind die am häufigsten in medizinischen Einrichtungen (USA100) bzw. in der nicht

hospitalisierten Bevölkerung (USA400) erworbenen MRSA-Stämme, die mittels Pulsed-Field-Gelelektrophorese (PFGE) dargestellt werden. Es wurden auch Stämme in die Studie aufgenommen, die hinsichtlich ihres Oxacillinresistenz-Phänotyps heterogene Subpopulationen enthielten.

Die LoD wurde ermittelt, indem fünf Konzentrationsstufen mit zwei Reagenzienchargen getestet wurden. Die LoD und das 95%-Konfidenzintervall (KI) wurden anschließend für jede Charge mithilfe der logistischen Regressionsanalyse geschätzt. Die logistische Regressionsanalyse verlässt sich nicht auf eine einzige Konzentration, sondern nutzt die Logit-Funktion zur Einbeziehung der Daten aller im Modell getesteten Stufen. Die Punkt-Schätzwerte wurden mittels einer Methode mit Maximum-Likelihood-Schätzern (MLE) zu den Parametern des logistischen Regressionsmodells errechnet. Die von der logistischen Regressionsanalyse pro Stamm ermittelte maximale geschätzte LoD wurde zur Bestimmung der behaupteten LoD verwendet. Die LoD-Punkt-Schätzwerte und das obere und untere 95%-Konfidenzintervall für jeden getesteten MRSA-SCCmec-Typ sind in den nachstehenden Tabellen zusammengefasst.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der Xpert MRSA NxG Test für einen Nasenabstrich (Rayon-Tupfer) mit 302 CFU in 95 % der Fälle mit 95 % Konfidenz ein positives MRSA-Ergebnis produziert (siehe nachstehende Tabelle).

Tabelle 7. 95%-Konfidenzintervalle für die analytische LoD – MRSA (Rayon-Tupfer)

MRSA-Stamm	PFGE-ID ^a	LoD-Schätzwert (Logistische Regression) (CFU/Tupfer)			LoD-Schätzwert in Elutionsreagenz (CFU/ml)
		Unteres 95%-KI	LoD-Schätzwert	Oberes 95%-KI	
Typ I	USA500	72	91	136	46
Typ II	USA100	127	161	236	81
Typ III	unbekannt	50	64	96	32
Typ IVa	USA400	46	58	84	29
Typ IV (Fin 7)	unbekannt	256	302	392	151
Typ IVa	USA300	143	182	282	91
Typ V	USA1000	85	102	138	51
Typ VI	USA800	32	42	64	21
Typ VII	unbekannt	95	128	235	64
Typ VIII	unbekannt	139	163	233	82
Typ IX	unbekannt	142	169	227	85
Typ X	unbekannt	86	97	119	49
Typ XI (mecC)	unbekannt	219	266	358	133

^a PFGE = Pulsed-Field-Gelelektrophorese

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der Xpert MRSA NxG Test für einen Nasenabstrich (ESwab) mit 812 CFU in 95 % der Fälle mit 95 % Konfidenz ein positives MRSA-Ergebnis produziert (siehe nachstehende Tabelle).

Tabelle 8. 95%-Konfidenzintervalle für die analytische LoD – MRSA (ESwab)

MRSA-Stamm	PFGE-ID ^a	LoD-Schätzwert (Logistische Regression) (CFU/Tupfer)			LoD-Schätzwert in Elutionsreagenz (CFU/ml)
		Unteres 95%-KI	LoD-Schätzwert	Oberes 95%-KI	
Typ I	USA500	285	343	469	45
Typ II	USA100	184	218	293	28
Typ III	unbekannt	215	254	338	33

MRSA-Stamm	PFGE-ID ^a	LoD-Schätzwert (Logistische Regression) (CFU/Tupfer)			LoD-Schätzwert in Elutionsreagenz (CFU/ml)
		Unteres 95%-KI	LoD-Schätzwert	Oberes 95%-KI	
Typ IVa	USA400	134	167	245	22
Typ IV (Fin 7)	unbekannt	656	812	1145	106
Typ IVa	USA300	470	563	733	73
Typ V	USA1000	378	465	671	61
Typ VI	USA800	71	89	128	12
Typ VII	unbekannt	201	245	338	32
Typ VIII	unbekannt	520	631	851	82
Typ IX	unbekannt	311	377	533	49
Typ X	unbekannt	149	166	215	22
Typ XI (mecC)	unbekannt	597	734	998	96

^a PFGE = Pulsed-Field-Gelelektrophorese

19.2 Analytische Reaktivität (Inklusivität)

In dieser Studie wurden 196 Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme getestet. Die getesteten Stämme entsprachen den Gruppen 1A, 1B und 2 nach Cooper und Feil, SCCmec-Typen und -Subtypen (I, IA, II, III, IIIA, III-Hg, IV, IVa, IVb, IVc, IVd, V, VI, VII, VIII, IX, X und XI), - Sequenztypen (STs), spa-Typen, PFGE-Typen und klonalen Komplexen (Clonal Complexes, CC). Bekannte USA100-, USA200-, USA300-, USA400-, USA500-, USA600-, USA700-, USA800-, USA1000-, USA1100- und IBERIAN-Stämme, heteroresistente Stämme und der neuartige mecC-Stamm MRSALGA251 wurden ebenfalls in die Studie mit einbezogen. Ein „Challenge-Panel“ mit 59 gut beschriebenen MRSA-Stämmen, die eine minimale Hemmkonzentration (MHK) gegenüber Cefoxitin/Oxacillin über den gesamten messbaren Dynamikbereich aufweisen, wurde ebenfalls in diese Studie aufgenommen. Die MHK-Werte gegenüber Oxacillin lagen für diese 59 Stämme zwischen 0,5 µg/ml und >32 µg/ml.

Alle 196 MRSA-Stämme wurden korrekt als **MRSA ERMITTELT (MRSA DETECTED)** vom Xpert MRSA NxG Test ausgegeben.

19.3 Analytische Spezifität (Kreuzreaktivität)

Die analytische Spezifität des Xpert MRSA NxG Tests wurde bewertet, indem ein Panel von 152 potenziell kreuzreaktiven Mikroorganismen getestet wurde, bei denen es sich um Methicillin-sensiblen Staphylococcus aureus (MSSA), phylogenetisch mit Staphylococcus aureus (SA) verwandte Mikroorganismen und in der Mikroflora der Nase vorkommende Arten (z. B. andere Bakterien, Viren und Hefen) mit dem Potenzial für eine Kreuzreaktion mit dem Xpert MRSA NxG Test handelte. Die 152 getesteten Organismen wurden als grampositiv (104), gramnegativ (25), Hefen (3), Viren (17) oder Gram-Färbung unbestimmt (3) identifiziert. Von diesen Organismen wurden 84 wie folgt beschrieben: Dreiundzwanzig (23) waren Methicillin-sensible, Koagulase-negative Staphylococcus-Stämme (MSCoNS), fünf (5) waren Methicillin-resistente, Koagulase-negative Staphylococcus-Stämme (MRCoNS), siebenundvierzig (47) waren Methicillin-sensible Staphylococcus-aureus-Stämme (MSSA), darunter zwei (2) MSSA mit leerer Kassette, und sieben (7) waren grenzwertig Oxacillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme (BORSA). Humane Zellen wurden in der Studie ebenfalls getestet.

Bewertung von BORSA-Stämmen

Die getesteten sieben gut beschriebenen, grenzwertig Oxacillin-resistenten Staphylococcus-aureus-Stämme (BORSA) umfassten einen MSSA-Stamm mit „leerer Kassette“. Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus ist resistent gegenüber allen β -Lactamase-Wirkstoffen (mit Ausnahme von Ceftarolin) aufgrund des alternativen Penicillin bindenden Proteins PBP2a, für das mecA oder mecC kodiert. BORSA-Stämme tragen keine mecA/mecC-Gene, weisen aber eine minimale Hemmkonzentration (MHK) gegenüber Oxacillin von ≥ 2 und ≤ 8 µg/ml auf. Es ist besonders wichtig, MRSA von BORSA

zu unterscheiden, um die Einleitung von geeigneten Management- und Isolationsmaßnahmen bei Patienten zu unterstützen, die mit Methicillin-sensiblen Stämmen von *S. aureus* infiziert sind. Die mit dem Xpert MRSA NxG Test getesteten BORSA-Stämme wurden als **MRSA NICHT ERMITTELT (MRSA NOT DETECTED)** ausgegeben.

Alle potenziell kreuzreaktiven Mikroorganismen wurden in Elutionsreagenz, das simulierte Nasalmatrix mit einer Konzentration von $>10^6$ CFU/ml für Bakterien und von $>10^5$ TCID 50/ml für Viren enthielt, dreifach getestet. Humane Zellen wurden mit einer Konzentration von 10^5 Zellen/ml getestet.

Alle Mikroorganismen und die humanen Zellen wurden als **MRSA NICHT ERMITTELT (MRSA NOT DETECTED)** vom Xpert MRSA NxG Test ausgegeben. Für das in der Studie bewertete Panel aus 152 potenziell kreuzreaktiven Mikroorganismen und humanen Zellen lag die analytische Spezifität des Xpert MRSA NxG Tests bei 100 %.

Eine In-silico-Analyse zeigt, dass der Xpert MRSA NxG Test bei Stämmen von *Staphylococcus argenteus*, einer erst vor kurzem beschriebenen *Staphylococcus*-Spezies, die eng mit *S. aureus* verwandt ist und die eine SCCmec-Kassette und *mecA* oder *mecC* trägt, positive Ergebnisse produzieren kann.¹⁰

19.4 Mikrobielle Störungen

Eine Studie wurde durchgeführt, um die Hemmeffekte kommensaler Mikroorganismen in Nasenabstrichproben auf die Leistung des Xpert MRSA NxG Tests zu bewerten. Ein Panel aus neun (9) Bakterienstämmen, die Berichten zufolge in mindestens 10 % der Nasenhöhlen gesunder Probanden vorkommen^{11,12}, wurde mit dem Xpert MRSA NxG Test untersucht (siehe nachstehende Tabelle).

Tabelle 9. Auf mikrobielle Störung getestete kommensale Bakterienstämme

Stamm	Stamm-ID
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	15280
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	ATCC 35984
<i>Corynebacterium bovis</i>	ATCC 7715
<i>Streptococcus mutans</i>	ATCC 25175
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 29905
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 9007
<i>Neisseria meningitidis</i>	ATCC 700111
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 43628
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 6303

Die neun kommensalen Bakterien wurden der simulierten Nasalmatrix in einer Konzentration von etwa $1,0 \times 10^6$ CFU/ml im Elutionsreagenz zugesetzt und sowohl bei Vorliegen von MRSA (Kreuzreaktivität) als auch in Abwesenheit von MRSA (Störung) getestet. In dieser Studie wurden zwei MRSA-Stämme (siehe nachstehende Tabelle) verwendet. Diese Stämme wurden in einer Konzentration von etwa $3 \times \text{LoD}$ angesetzt und in vier Replikaten getestet. Keiner der in der Studie bewerteten, potenziell störenden Mikroorganismen zeigte beim Nachweis von MRSA-Stämmen mit dem Xpert MRSA NxG Test eine Kreuzreaktivität oder Störung.

Tabelle 10. MRSA-Stämme

Zielsequenz	Stamm-ID
MRSA (<i>mecA</i>)	MRSA-Typ II (NRSA70,N315)
MRSA (<i>mecC</i>)	MRSA-Typ XI LGA251

19.5 Potenzielle Störsubstanzen

Neunzehn Störsubstanzen, die in Nasenabstrichproben vorhanden sein können und die Leistung des Xpert MRSA NxG Tests potenziell stören können, wurden untersucht. Die potenziellen Störsubstanzen umfassten Mucus, Humanblut, Nasensprays oder -tropfen, Nasengels, nasale Kortikosteroide, FluMist, orale Anästhetika oder Analgetika für die Nase, nasale

Antibiotika sowie antibakterielle und antivirale Wirkstoffe. Die getesteten Substanzen, Wirkstoffe und Konzentrationen sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Alle Störsubstanzen wurden mit Ausnahme von Mucin zunächst bei 50 Vol.-% in einer simulierten Nasalmatrix auf negative (nur simulierte Matrix) und MRSA-positive Proben getestet. Mucin wurde bei 7 Gew.-% in simulierter Nasalmatrix auf negative (nur simulierte Matrix) und MRSA-positive Proben getestet.

(Negative und positive) Pufferkontrollen ohne Störsubstanzen wurden mit einbezogen.

Positive Proben wurden pro Störsubstanz mit zwei klinischen MRSA-Stämmen, SCCmec Typ II (mecA) und SCCmec Typ XI (mecCLGA251), die in einer Konzentration von etwa dem Dreifachen der analytischen LoD in simulierte Nasalmatrix versetzt wurden, getestet.

In dieser Studie wurden Replikate von acht positiven und negativen Proben für jede Störsubstanz bewertet. Bei Anwesenheit einer potenziellen Störsubstanz negative Proben wurden getestet, um die Wirkung auf die Leistung der Probenbearbeitungskontrolle (SPC) zu bestimmen.

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

Die positiven und negativen Proben für 16 potenzielle Störsubstanzen wurden korrekt identifiziert. Potenzielle Hemmeffekte wurden in positiven Proben, die mit Nasonex bei 50 Vol.-%, Flonase bei 50 Vol.-% und Beconase bei 40 Vol.-% und 50 Vol.-% getestet wurden, aufgrund einer Verzögerung bei den Ct-Werten beobachtet. Für keine der Substanzen wurde jedoch ein falsch negatives Testergebnis ausgegeben. Keine Störung wurde bei positiven Proben beobachtet, die mit Nasonex bei 40 Vol.-%, Flonase bei 40 Vol.-% und Beconase bei 30 Vol.-% getestet wurden. Dies wird in Abschnitt 16 behandelt.

Tabelle 11. Getestete potenzielle nasale Störsubstanzen

Substanz	Wirkstoff	Getestete Konzentration
Mucus (Mucin)	Schweinemucin, repräsentativ für dicht glykosylierte Proteine (Mucus)	7 Gew.-%
Blut	Blut (human)	50 Vol.-%
Anefrin abschwellendes Spray	0,05 % Oxymetazolin-Hydrochlorid	50 Vol.-%
Azelastin Antihistamin-Spray	0,1 % Azelastin-Hydrochlorid	50 Vol.-%
NasalCrom (Mittel zur Symptombekämpfung bei Allergien)	5,2 mg Cromolyn-Natrium	50 Vol.-%
Neo-Syneprine abschwellendes Spray	0,5 % Phenylephrin-Hydrochlorid	50 Vol.-%
Kochsalzlösung in Sprayform zur Befeuchtung der Nase	0,65 % Natriumchlorid	50 Vol.-%
Zicam Nasengel (zur Linderung der Symptome von Allergien der oberen Atemwege)	4x, 12x, 30x Luffa operculata 12x, 30x Galphimia glauca 12x, 30x, 200x Histaminum hydrochloricum 12x, 30x, 200x Schwefel	50 Vol.-%
Nasonex (Mittel zur Symptombekämpfung bei nasalen Allergien, durch Inhalation eingenommenes nasales Steroid)	0,05 % Mometason-Furoat-Monohydrat	40 Vol.-%, 50 Vol.-% ^a
Flonase	0,05 % Fluticason-Propionat	40 Vol.-%, 50 Vol.-% ^a
FluMist	Intranasales Influenzavirus-Lebendvakzin	50 Vol.-%

Substanz	Wirkstoff	Getestete Konzentration
Finafta Multioral	7,5 % Benzocain	50 Vol.-%
TobraDex	0,3 % Tobramycin, 0,1 % Dexamethason	50 Vol.-%
Bactroban	2 % Mupirocin	50 Vol.-%
Relenza	5 mg Zanamivir	50 Vol.-%
Beconase® AQ	0,05 % bzw. $3,6 \times 10^{-5}$ g Beclomethason	30 Vol.-%, 40 Vol.-% ^a , 50 Vol.-% ^a
Nasacort® AQ	0,06 % bzw. $4,4 \times 10^{-5}$ g Triamcinolon-Acetonid	50 Vol.-%
Rhinocort aqua®	0,06 % bzw. $4,4 \times 10^{-5}$ g Budesonid	50 Vol.-%
Flunisolid nasale Lösung USP, 0,025 %	0,03 % bzw. $1,9 \times 10^{-5}$ g Flunisolid	50 Vol.-%

^a Für die getestete Konzentration wurde aufgrund einer Verzögerung bei den Ct-Werten ein potenzieller Hemmeffekt beobachtet.

19.6 Studie zur Kontamination durch Verschleppung

Es wurde eine Studie durchgeführt, um nachzuweisen, dass die abgeschlossenen GeneXpert-Einwegkartuschen eine Kontamination durch Verschleppung bei negativen Proben, die im Anschluss an stark MRSA-positive Proben im selben GeneXpert-Modul bearbeitet werden, verhindern. Die Studie bestand aus einer negativen Probe, die unmittelbar im Anschluss an eine sehr hoch positive Probe im selben GeneXpert-Modul bearbeitet wurde. Die MRSA-negativen Proben bestanden aus MSSE, der in einer simulierten Nasalmatrix bei einer Konzentration von $\geq 1,0 \times 10^7$ CFU/ml im Elutionsreagenz angesetzt wurde. Die MRSA-positiven Proben bestanden aus MRSA, der in einer simulierten Nasalmatrix bei einer Konzentration von $\geq 1 \times 10^7$ CFU/ml im Elutionsreagenz angesetzt wurde. Das Testschema wurde 40-mal auf 2 GeneXpert-Instrumenten (ein Modul pro Instrument) mit insgesamt 41 Durchläufen pro Instrument wiederholt (20 stark positive Proben pro Instrument und 21 negative Proben pro Instrument). Alle 40 positiven Proben wurden korrekt als **MRSA ERMITTELT (MRSA DETECTED)** ausgegeben. Alle 42 negativen Proben wurden korrekt als **MRSA NICHT ERMITTELT (MRSA NOT DETECTED)** ausgegeben.

20 Reproduzierbarkeit

Ein aus fünf Proben mit unterschiedlichen MRSA-Konzentrationen bestehendes Panel wurde vier Mal pro Tag an sechs verschiedenen Tagen von zwei verschiedenen Benutzern an drei Zentren getestet (5 Proben x 4 Mal/Tag x 6 Tage x 2 Benutzer x 3 Zentren). Es wurden drei Chargen von Xpert MRSA NxG Test-Kartuschen verwendet, wobei jede einzelne zwei Testtagen entsprach. Der Xpert MRSA NxG Test wurde entsprechend dem Xpert MRSA NxG Testverfahren durchgeführt. Jede der 5 Proben wurde in simulierter Nasalmatrix mit den in Tabelle 12 angegebenen Konzentrationen angesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 12. Reproduzierbarkeitspanel

Panelprobe	Konzentration
Neg.	Echt negativ (keine Zielsequenz)
ModPos1, MRSA-Typ XI (mecC)	Moderat positiv (~2-3x LoD)
LowPos1, MRSA-Typ XI (mecC)	LoD (~1x LoD)
ModPos2, MRSA-Typ II (mecA)	Moderat positiv (~2-3x LoD)
LowPos2, MRSA-Typ II (mecA)	LoD (~1x LoD)

**Tabelle 13. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsergebnisse:
Prozentuale Übereinstimmung nach Studienzentrum/Benutzer**

Probe	Zentrum 1			Zentrum 2			Zentrum 3			Prozentuale Gesamt- übereinstimmung (Proben)
	Bed 1	Bed2	Zentrum	Bed 1	Bed2	Zentrum	Bed 1	Bed2	Zentrum	
Neg.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
ModPos1	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
LowPos1	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
ModPos2	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
LowPos2	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	98,6 % (142/144)

Die Reproduzierbarkeit des Xpert MRSA NxG Tests wurde außerdem in Bezug auf das Fluoreszenzsignal, ausgedrückt in Ct-Werten für jede ermittelte Zielsequenz, beurteilt. Mittelwert, Standardabweichung (SD) und Variationskoeffizient (VK) zwischen Zentren, zwischen Tagen, zwischen Chargen, zwischen Benutzern und innerhalb des Assays für jede Panelprobe gehen aus Tabelle 14 hervor.

Tabelle 14. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsdaten#reproducibility/FTH_8^a

Probe	Assaykanal (Analyt)	N ^b	Mittlerer Ct-Wert	Zwischen Zentren		Zwischen Tagen		Zwischen Chargen		Zwischen Bedienern		Innerhalb des Assays		Insgesamt	
				SD	VK(%) c	SD	VK(%) c	SD	VK(%) c	SD	VK(%) c	SD	VK(%) c	SD	VK(%) c
Neg.	SPC	144	32,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0,3	0,8	0,8	2,3	0,8	2,6
ModPos1	mec	144	29,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,4	0,0	0,0	1,1	3,5	1,1	3,8
	SCC	144	32,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	1,0	3,0	1,1	3,3
LowPos1	mec	144	31,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,4	0,0	0,0	1,0	3,2	1,1	3,5
	SCC	144	34,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	0,9	2,7	1,1	3,1
ModPos2	mec	144	31,2	0,0	0,0	0,3	0,9	0,2	0,5	0,0	0,0	0,9	3,0	1,0	3,1
	SCC	144	32,8	0,0	0,0	0,3	0,8	0,3	1,0	0,0	0,0	0,9	2,7	1,0	3,0
LowPos2	mec	144	32,7	0,0	0,0	0,4	1,1	0,0	0,0	0,2	0,6	1,0	3,0	1,1	3,2
	SCC	144	34,4	0,0	0,0	0,4	1,1	0,0	0,0	0,1	0,3	1,0	3,0	1,1	3,3

^a Insgesamt wurden im Laufe der Studie 12 unbestimmte Ergebnisse ausgegeben (11 als „Fehler [Error]“ und 1 als „Ungültig [Invalid]“). Alle 12 ergaben bei Wiederholung gültige Testergebnisse.

^b Ergebnisse (von 144) mit Ct-Werten ungleich null

^c (%) steht für den Beitrag der Varianzkomponente zum Gesamt-VK.

21 Literatur

1. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Zusammenfassung gesammelter Daten von Januar 1992 bis Juni 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470–485.
2. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. 1999. Control of endemic methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Am Medical Assoc.* 282(19):1745–1751.
3. Das I, O'Connell N, Lambert P. 2007. Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a university hospital in UK. 1: *J Hosp Infect.* 65(2):117–123.
4. Shopsis B, Kreiswirth BN. 2001. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis.* 7(2):323–326.

5. Padmanabhan RA, Fraser TG. 2005. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. *Cleveland Clinic J Med*. 72(3):235–241.
6. Jain R, et al. 2011. Veterans Affairs Initiative to Prevent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *N Engl J Med* 364:1419–1430.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 1993. *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories* (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline*. Document M29 (refer to latest edition).
9. VERORDNUNG (EG) NR. 1272/2008 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTES UND DES RATES vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Liste der Sicherheitshinweise, Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG (Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Argudin et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016 35: 1017-1022.
12. Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Ylikoski JS. 1989. Comparison of the nasal bacterial floras in two groups of healthy subjects and in patients with acute maxillary sinusitis. *J Clin Microbiol*. 27(12): 2736-2743.
13. Todar K. <http://textbook of bacteriology.net/normalflora.html>.

22 Standorte der Cepheid-Zentralen

Konzernzentrale

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Konzernzentrale in Europa

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

23 Technische Unterstützung

Bevor Sie uns kontaktieren

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-Kennnummer (Service Tag Number) des Computers

Vereinigte Staaten von Amerika

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 Kundendienstes von Cepheid finden Sie auf unserer Website: www.cepheid.com/en/support/contact-us

24 Symbolerklärung

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



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
France

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



25 Revisionsverlauf

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
Symbolerklärung	Symbole „CH REP“ und „Importeur“ sowie die entsprechenden Definitionen zur Symbolerklärung hinzugefügt. Angaben zum CH REP und Importeur mit Adresse für die Schweiz hinzugefügt.
Revisionsverlauf	Tabelle mit Revisionsverlauf aktualisiert.