

# Xpert<sup>®</sup> MRSA/SA SSTI

**REF** GXMRSA/SA-SSTI-CE

Gebrauchsanweisung

CE **IVD**

## **Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben**

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

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2019–2023 Cepheid.

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

Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

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.

© 2019–2023 Cepheid.

Siehe Abschnitt 30, für eine Beschreibung der Änderungen.

# Xpert MRSA/SA SSTI<sup>®</sup>

---

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

## 1 Markenname

Xpert<sup>®</sup> MRSA/SA SSTI

## 2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert MRSA/SA SSTI

## 3 Verwendungszweck

Der Cepheid Xpert<sup>®</sup> MRSA/SA Skin and Soft Tissue Infection Test (Xpert MRSA/SA SSTI Test) zur Durchführung auf dem GeneXpert<sup>®</sup> Dx System ist ein qualitativer Test zur *In-vitro*-Diagnostik, der für den Nachweis von *Staphylococcus aureus* (SA) und Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) aus Abstrichen von Haut- und Weichteilinfektionen bestimmt ist. Der Test verwendet das Prinzip der automatisierten Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) in Echtzeit (Real-Time, RT) zum Nachweis von MRSA-/SA-DNA. Der Xpert MRSA/SA SSTI Test ist in Verbindung mit anderen Labortests, z. B. einer mikrobiologischen Kultur, sowie dem Arzt vorliegenden klinischen Daten indiziert zur Anwendung als Hilfsmittel beim Nachweis von MRSA/SA aus Haut- und Weichteilinfektionen. Der Xpert MRSA/SA SSTI Test ist nicht zur Überwachung von Behandlungen bei MRSA/SA-Infektionen bestimmt. Gleichzeitige Kulturen für SA und MRSA sind erforderlich, um Organismen für Sensitivitätstests oder eine epidemiologische Typisierung zu gewinnen.

## 4 Zusammenfassung und Erklärung

*Staphylococcus aureus* (SA) ist ein gut dokumentierter humaner opportunistischer Erreger und einer der wichtigsten nosokomialen Erreger und verursacht eine Reihe von Krankheiten. Manche dieser Krankheiten sind mit Haut- und Weichteilinfektionen einschließlich Karbunkeln und Furunkeln sowie postoperativen Wundinfektionen verschiedener Stellen verbunden. Als nosokomialer Erreger ist *S. aureus* eine Hauptursache von Morbidität und Mortalität. *S.-aureus*-Infektionen sind oft akut und eitrig und können sich unbehandelt auf umgebende Gewebe oder über eine Bakteriämie auf metastatische Stellen (unter Beteiligung anderer Organe) ausbreiten. Zu den ernsthafteren Infektionen, die durch *S. aureus* hervorgerufen werden, gehören u. a. Bakteriämie, Pneumonie, Osteomyelitis, akute Endokarditis, toxisches Schock-Syndrom, Lebensmittelvergiftung, Myokarditis, Perikarditis, Zerebritis, Meningitis, Chorioamnionitis, Morbus Ritter sowie Abszesse an Muskeln, im Urogenitaltrakt, zentralen Nervensystem sowie verschiedenen Bauchorganen.<sup>1</sup>

In den frühen 1950er Jahren vereitelte die Akquisition und Verbreitung von  $\beta$ -Lactamasen produzierenden Plasmiden die Wirksamkeit von Penicillin für die Behandlung von Infektionen mit *S. aureus*. Im Jahr 1959 wurde Methicillin, ein synthetisches Penicillin, eingeführt. Jedoch wurden bereits 1960 Methicillin-resistente *S.-aureus*-Stämme identifiziert. Als Ursache dafür wurde festgestellt, dass *S. aureus* das Gen *mecA* erworben hatte. Heute ist MRSA in den USA für etwa 25 % der nosokomialen Infektionen verantwortlich, und immer häufiger wird von MRSA-Infektionen in der nicht hospitalisierten Bevölkerung („community-acquired“) mit signifikanter Morbidität und Mortalität berichtet. Für auf MRSA zurückgehende Bakteriämie wird eine Mortalität von 33 % angegeben, gegenüber 16 % für Methicillin-sensible *S.-aureus*-Stämme. Darüber hinaus geben MRSA-Infektionen auch aus Kostengründen zunehmend Anlass zur Besorgnis. Im Bestreben, die Ausbreitung derartiger Infektionen zu limitieren, werden in medizinischen Einrichtungen Kontrollstrategien und -richtlinien erarbeitet und praktisch umgesetzt. Die meisten Infektionskontrollprogramme an Krankenhäusern konzentrieren sich primär auf die Eindämmung von MRSA. Zurzeit ist die Standardmethode für den Nachweis von MRSA und SA die Kultur. Dies ist mit hohem Arbeitsaufwand verbunden und bringt u. U. erst nach mehreren Tagen ein definitives Resultat.<sup>2,3,4,5,6,7</sup>

## 5 Verfahrensprinzip

Das (Die) GeneXpert Systeme automatisieren und integrieren Probenreinigung, Nukleinsäureamplifikation und 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 der Systeme findet sich im zugehörigen *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* bzw. *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*.

Der Xpert MRSA/SA SSTI Test enthält Reagenzien für den Nachweis von MRSA und SA sowie eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) für die Kontrolle der adäquaten Bearbeitung der Zielbakterien sowie die Überwachung von vorhandenen Hemmsubstanzen 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 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 MRSA/SA SSTI Test untersuchen proprietäre Sequenzen auf das Staphylokokken-Protein A (*spa*), das Gen für Methicillin-Resistenz (*mecA*) und das am Situs *attB* in das SA-Chromosom eingebaute Staphylokokken-Kassettenchromosom (*SCCmec*).

## 6 Reagenzien und Instrumente

### 6.1 Im Lieferumfang enthaltenes Material

Das Xpert MRSA/SA SSTI Test-Kit enthält genügend Reagenzien zur Bearbeitung von 10 Patienten- oder Qualitätskontrollproben. Das Kit enthält die folgenden Materialien:

<b>Xpert MRSA/SA SSTI Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern</b>	<b>10</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefriergetrocknet)</li> </ul>	1 pro Kartusche
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reagenz 1</li> </ul>	3,0 ml pro Kartusche
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reagenz 2 (Natriumhydroxid)</li> </ul>	3,0 ml pro Kartusche
<b>Beutel mit Elutionsreagenz für den Xpert MRSA/SA SSTI Test</b>	<b>10 x 2,0 ml pro Beutel</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elutionsreagenz (Guanidiniumthiocyanat)</li> </ul>	
<b>CD</b>	<b>1 pro Kit</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assay-Definitionsdatei (ADF)</li> <li>• Anweisungen zum Importieren der ADF in die GX-Software</li> <li>• Gebrauchsanweisung (Packungsbeilage)</li> </ul>	

**Anmerkung** Sicherheitsdatenblätter (SDB) sind auf den Webseiten [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) oder [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) unter dem Register **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 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 Aufbewahrung und Handhabung

- Xpert MRSA/SA SSTI-Kartuschen und -Reagenzien bei 2–28 °C aufbewahren.
- Reagenzien oder Kartuschen nicht nach Ablauf des Verfallsdatums verwenden.
- Die Kartuschen erst dann öffnen, wenn die Testdurchführung unmittelbar bevorsteht.
- Keine Reagenzien verwenden, die trübe geworden sind oder sich verfärbt haben.

## 7 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- GeneXpert Instrument System (verschiedene Bestellnummern, je nach Konfiguration): GeneXpert-Instrument, Computer mit proprietärer GeneXpert-Software, Version 4.3 oder höher, Hand-Barcode-Scanner und Benutzerhandbuch
- Drucker: Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.
- Cepheid Probenentnahmeprodukt (900-0370) oder entsprechendes Copan Produkt
- Vortex-Mixer
- Einweg-Transferpipetten
- Steriler Mull

## 8 Erhältliche, jedoch nicht enthaltene Materialien

KWIK-STIKs™ von Microbiologics, Bestellnr. 0158MRSA und Bestellnr. 0360SA, als externe Positivkontrollen und Bestellnr. 0371MSSE (Methicillin-sensible *Staphylococcus epidermidis*) als externe Negativkontrolle.

## 9 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- 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 Prevention<sup>8</sup> und vom Clinical and Laboratory Standards Institute<sup>9</sup> erhältlich.
- In gemischten Kulturen, die MRSA/SA und andere Organismen (z. B. gramnegative Bazillen, Hefen) enthalten, können die Ergebnisse je nach der vorhandenen Konzentration von MRSA/SA falsch negativ oder variabel sein, insbesondere wenn die Konzentration von MRSA/SA nahe an der LoD des Tests liegt.
- Die Sicherheitsvorkehrungen der jeweiligen Einrichtung für den Umgang mit Chemikalien und biologischen Proben sind zu befolgen.
- Der Xpert MRSA/SA SSTI Test kann MRSA- und/oder SA-DNA von nicht lebensfähigen Organismen nachweisen. Die Wahrscheinlichkeit, dass dieser Fall eintritt, ist bei mit Antibiotika behandelten Patienten höher.
- Der Xpert MRSA/SA SSTI Test liefert keine Testergebnisse zur Sensitivität gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen. Für Kulturen und Sensitivitätstests ist zusätzlicher Zeitaufwand erforderlich.
- Keine Reagenzien des Xpert MRSA/SA SSTI Tests durch andere Reagenzien ersetzen.
- Der Deckel der Xpert MRSA/SA SSTI Test-Kartusche darf nur für die Zugabe von Probe und Reagenzien und bei der Durchführung von Wiederholungstests geöffnet werden.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach der Zugabe von Probe und Reagenz fallen gelassen oder geschüttelt wurden.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- Jede Xpert MRSA/SA SSTI Test-Einwegkartusche wird für die Bearbeitung eines Einzeltests verwendet. Benutzte Kartuschen dürfen nicht wiederverwendet werden.
- 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 von medizinischen Abfällen der WHO (Weltgesundheitsorganisation) entsorgt werden.
- Die Kartuschen erst dann öffnen, wenn die Testdurchführung unmittelbar bevorsteht.

## 10 Chemische Gefahren<sup>17,18</sup>

- 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.

## 11 Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Patientenproben

Abstrichproben von Haut- und Weichteilinfektionen können gemäß den an der jeweiligen Einrichtung üblichen Verfahren mit dem Cepheid Probenentnahmeprodukt entnommen werden. Die Probentupfer werden wieder in das Kunststoff-Transportröhrchen (empfohlen werden flüssiges Stuart-Medium, Cepheid Probenentnahmeprodukt oder Copan) gegeben, bei Raumtemperatur gelagert und innerhalb des nächsten Tages zur Bearbeitung in den GeneXpert-Testbereich geschickt. Den verbleibenden Tupfer für die mikrobiologische Kultur, der nicht getestet wird, in geeigneten Transportsystemen aufbewahren und innerhalb von 4 Tagen mit der Kultur beginnen. Wenn Sie nicht bis zum nächsten Tag verschickt wird, sollte die Probe auf Eis transportiert werden. Alternativ können die Tupfer für den Test bis zu 5 Tage bei 2–8 °C gelagert werden.

## 12 Mikrobiologiekultur

Zu SSTI-Kulturverfahren die aktuellen Standardarbeitsanweisungen des Labors befolgen. Für die Kultur sollten die verbleibenden, nicht getesteten Abstrichproben in geeigneten Transportbehältern aufbewahrt und innerhalb von 4 Tagen zur Beimpfung der Kultur verwendet werden.

## 13 Verfahren

### 13.1 Vorbereitung der Kartusche

**Wichtig** Der Test muss innerhalb von 15 Minuten nach der Zugabe der Reagenzien zur Kartusche begonnen werden.

Zugabe von Probe und Elutionsreagenz in die Kartusche:

1. Kartusche und Elutionsreagenz aus der Packung nehmen.
2. Den Tupfer aus dem Transportbehälter nehmen.

**Anmerkung** Um das Risiko einer Kontamination zu minimieren, den Tupfer mit einem Stück sterilen Mull anfassen.

3. Den Tupfer in das Röhrchen mit Elutionsreagenz einführen und den Stiel abbrechen.
4. Das Röhrchen mit Elutionsreagenz mit dem Deckel verschließen und 10 Sekunden lang bei hoher Geschwindigkeit im Vortex mixen.
5. Öffnen Sie den Kartuschendeckel. Mit einer sterilen Transferpipette den gesamten Inhalt des Elutionsreagenzes in die Probenkammer in der GeneXpert MRSA/SA SSTI-Kartusche transferieren.
6. Den Kartuschendeckel schließen.



Abbildung 1. Xpert MRSA/SA SSTI-Kartusche (Ansicht von oben)

### 13.2 Testbeginn

**Wichtig** Sicherstellen, dass die Assay-Definitionsdatei für den Xpert MRSA/SA SSTI Assay in die Software importiert wurde, bevor der Test gestartet wird.

In diesem Abschnitt werden die Standardschritte bei der Bedienung des GeneXpert-Instrumentensystems beschrieben. Eine ausführliche Anleitung findet sich im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* bzw. im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*.

1. Schalten Sie das GeneXpert Instrumentensystem ein:

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

- 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 GeneXpert-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 GeneXpert -Systemfenster auf „**Test erstellen**“ (**Create Test**). (GeneXpert Dx) oder „**Anforderungen**“ (**Orders**) und „**Test anfordern**“ (**Order Test**) (Infinity). Das Fenster „Test erstellen“ (Create Test) erscheint.
4. Scannen Sie die Patienten-ID (Patient ID) ein (optional). Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID (Patient ID). Die Patienten-ID (Patient ID) ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster „Ergebnisse anzeigen (View Results)“.
5. Scannen oder tippen Sie die Proben-ID (Sample ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID). Die Proben-ID (Sample ID) ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster „Ergebnisse anzeigen“ (View Results).
6. Den Barcode der Xpert MRSA/SA SSTI-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 Xpert MRSA/SA SSTI-Kartusche sich nicht einscannen lässt, wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche.

7. Klicken Sie auf „**Test starten**“ (**Start Test**). (GeneXpert Dx) oder **Absenden (Submit)** (Infinity). Tippen Sie im Dialogfenster, das sich daraufhin öffnet, Ihr Kennwort ein.
8. Bei Verwendung des GeneXpert Infinity Systems stellen Sie die Kartusche auf das Förderband. Die Kartusche wird automatisch geladen, der Test läuft 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 ab, bis das System die Klappenverriegelung freigibt. Öffnen Sie anschließend die Modulklappe und entnehmen Sie die Kartusche.
- d. Die benutzten Kartuschen müssen entsprechend den üblichen Praktiken der jeweiligen Einrichtung .

## 14 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

Detaillierte Anweisungen zum Anzeigen und Drucken der Ergebnisse finden Sie im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System* oder im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity-System*.

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

## 15 Qualitätskontrolle

### 15.1 Eingebaute Qualitätskontrollen

Alle Tests verwenden eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) (SPC oder BG3 im Bildschirm „View Result“ [Ergebnis anzeigen] für Benutzer mit Administratorrechten) und eine Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC).

- **Probenbearbeitungskontrolle (SPC)** – Stellt sicher, dass die Probe ordnungsgemäß bearbeitet wurde. Die SPC enthält Sporen von *Bacillus globigii* in Form einer trockenen Sporentablette und ist in jeder Kartusche enthalten, um die sachgemäße Bearbeitung der Xpert MRSA/SA SSTI Test-Probe zu verifizieren. Die SPC verifiziert, dass die Lyse von *Staphylococcus aureus* eingetreten ist, sofern diese Organismen vorhanden sind, und dass die Bearbeitung der Patientenprobe adäquat ist. 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 sind und dass die PCR-Reagenzien funktionstüchtig 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 der 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.

## 15.2 Externe Kontrollen:

KWIK-STIKs (Microbiologics, Bestellnr. 0158 MRSA [SCC<sub>mec</sub> Typ II] und Bestellnr. 0360SA, als Positivkontrollen und Bestellnr. 0371 MSSE als Negativkontrolle) können für Schulungszwecke, Fähigkeitstests und zur externen QK des GeneXpert Dx Systems eingesetzt werden. Sofern verfügbar, können für andere SCC<sub>mec</sub>-Typen repräsentative MRSA-Stämme als zusätzliche externe Positivkontrollen zur Überwachung der nicht direkt im Assay kontrollierten Assayprimer und -sonden eingesetzt werden. Externe Kontrollen können ggf. gemäß Akkreditierungsstellen und behördlichen Vorschriften verwendet werden. Dazu ist die nachstehend beschriebene Vorgehensweise für Microbiologics externe Kontrollen zu befolgen:

1. Den Beutel an der Kerbe aufreißen und den KWIK-STIK entnehmen.
2. Zur Freisetzung der Hydrierungsflüssigkeit den Boden der Ampulle im Deckel zusammendrücken.
3. Senkrecht halten und leicht anklopfen, damit die Flüssigkeit leichter durch den Schaft zum Boden der Einheit fließen kann, in dem das Pellet enthalten ist.
4. Damit das gefriergetrocknete Pellet sich leichter auflöst, sollte es zerdrückt und die Bodenkammer vorsichtig zusammengedrückt werden.
5. Den KWIK-STIK auseinanderziehen, um den Tupfer freizugeben. Anschließend den Tupfer in das Röhrchen mit Elutionsreagens einführen (Schraubdeckel).
6. Der KWIK-STIK-Tupfer ist nun bereit für den Test mit dem Xpert MRSA/SA SSTI Test.
7. Falls die externe QK nicht die erwarteten Ergebnisse bringt, sollte der Test mit der externen Kontrolle wiederholt und/oder Kontakt mit Cepheid aufgenommen werden.

Beispiele für Ergebnisse des MRSA/SA SSTI Tests werden in Abbildung 2 bis Abbildung 5 gezeigt.

## 16 Interpretation der Ergebnisse

Das GeneXpert Dx System interpoliert die Ergebnisse anhand der gemessenen Fluoreszenzsignale und eingebauten Berechnungsalgorithmen. Die Ergebnisse werden im Fenster „**Ergebnisse anzeigen**“ (**View Results**) angezeigt. Die folgenden Ergebnisse sind möglich:

Tabelle 1. Ergebnisse und Interpretation beim MRSA/SA SSTI

Ergebnis	Interpretation
<p>MRSA POSITIV/SA POSITIV (MRSA positiv/SA positiv)</p> <p>Abbildung 2</p>	<p>Der Xpert MRSA/SA SSTI Test kann MRSA- und/oder SA-DNA von nicht lebensfähigen Organismen nachweisen.</p> <p>MRSA-Ziel-DNA-Sequenzen nachgewiesen/SA-Ziel-DNA-Sequenz nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRSA POSITIV (MRSA POSITIVE) – Alle MRSA-Zielsequenzen (<i>spa</i>, <i>mecA</i> und <i>SCCmec</i>) weisen einen Ct-Wert (Cycle threshold) innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf.</li> <li>• SPC – NA („not applicable“, nicht zutreffend); SPC wird ignoriert, da die MRSA-Amplifikation u. U. mit dieser Kontrolle konkurriert.</li> <li>• Sondenprüfung — BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.</li> </ul>
<p>MRSA NEGATIV/SA POSITIV (MRSA NEGATIVE/SA POSITIVE)</p> <p>Abbildung 3</p>	<p>Der Xpert MRSA/SA SSTI Test kann MRSA- und/oder SA-DNA von nicht lebensfähigen Organismen nachweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRSA-Ziel-DNA-Sequenzen nicht nachgewiesen/SA-Ziel-DNA-Sequenz nachgewiesen.</li> <li>• SA POSITIV (SA POSITIVE) – Die SA-Zielsequenz (<i>spa</i>) weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. Ziel-DNA für <i>SCCmec</i> nicht nachgewiesen, Ziel-DNA für <i>mecA</i> nachgewiesen oder nicht, oder Ziel-DNA für <i>SCCmec</i> nachgewiesen und Ziel-DNA für <i>mecA</i> nicht nachgewiesen („leere Kassette“).</li> <li>• SPC – NA („not applicable“, nicht zutreffend); SPC wird ignoriert, da die SA-Amplifikation u. U. mit dieser Kontrolle konkurriert.</li> <li>• Sondenprüfung — BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.</li> </ul> <p>Ein positives Testergebnis weist nicht zwingend auf das Vorhandensein lebensfähiger Organismen hin. Jedoch muss vermutet werden, dass MRSA bzw. SA vorhanden sind.</p>
<p>MRSA NEGATIV/SA NEGATIV (MRSA NEGATIVE/SA NEGATIVE)</p> <p>Abbildung 4</p>	<p>Ziel-DNA-Sequenz für <i>Staphylococcus aureus</i> nicht nachgewiesen. Die SPC erfüllt die Akzeptanzkriterien.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NEGATIV (NEGATIVE) – Ziel-DNA-Sequenz für <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>spa</i>) nicht nachgewiesen. Ziel-DNA für <i>mecA</i> nachgewiesen oder nicht oder Ziel-DNA für <i>SCCmec</i> nachgewiesen oder nicht.</li> <li>• SPC – BEST. (PASS); die SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf.</li> <li>• Sondenprüfung — BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.</li> </ul> <p>Ein falsch negatives Ergebnis für MRSA (das Ergebnis „MRSA NEGATIV; SA POSITIV“ (MRSA NEGATIVE/SA POSITIVE) anstelle von „MRSA POSITIV; SA POSITIV“ (MRSA POSITIVE/SA POSITIVE)) kann vorkommen, wenn sowohl MRSA als auch SA in der Probe vorhanden sind und das Verhältnis MRSA:SA 1:1x10<sup>6</sup> oder mehr beträgt.</p> <p>In den klinischen Studien wiesen 5 der 246 MRSA-positiven Kulturen Mischinfektionen von MRSA und SA auf. Der Xpert MRSA/SA SSTI identifizierte 3 der 5 Mischinfektionen als MRSA-positiv und 2 der 5 als SA-positiv/MRSA-negativ.</p>

Ergebnis	Interpretation
UNGÜLTIG (INVALID) Abbildung 5	<p>Vorliegen oder Abwesenheit von MRSA/SA-DNA-Zielsequenzen ist nicht zu bestimmen. Den Test entsprechend den Anweisungen im nachstehenden Abschnitt wiederholen. Die SPC erfüllt nicht die Akzeptanzkriterien, die Probe wurde nicht sachgemäß bearbeitet oder die PCR war gehemmt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UNGÜLTIG (INVALID) – Vorliegen oder Abwesenheit von <i>Staphylococcus-aureus</i>-DNA ist nicht zu bestimmen.</li> <li>• SPC – FEHLGESCHLAGEN (FAIL): das SPC-Zielergebnis ist negativ und der SPC-Ct-Wert liegt nicht innerhalb des gültigen Bereichs und der Endpunkt liegt unterhalb der Minimumeinstellung.</li> <li>• Sondenprüfung — BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.</li> </ul>
FEHLER (ERROR)	<p>Vorliegen oder Abwesenheit von MRSA/SA-DNA-Zielsequenzen ist nicht zu bestimmen. Den Test entsprechend den Anweisungen im nachstehenden Abschnitt wiederholen. Die Sondenprüfungskontrolle ist fehlgeschlagen. Dies ist wahrscheinlich auf eine unzureichende Füllung des Reaktionsbehälters, ein Problem mit der Unversehrtheit der Sonden oder eine Überschreitung der maximalen Druckgrenzwerte zurückzuführen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRSA – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</li> <li>• SA – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</li> <li>• SPC – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</li> <li>• Sondenprüfung – FEHLGESCHLAGEN* (Probe Check – FAIL); ein oder mehrere Sondenprüfungsergebnisse sind fehlgeschlagen.</li> </ul> <p>* Wenn die Sondenprüfung bestanden wurde, wurde der Fehler durch den Ausfall einer Systemkomponente verursacht.</p>
KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	<p>Vorliegen oder Abwesenheit von MRSA/SA-DNA-Zielsequenzen ist nicht zu bestimmen. Den Test entsprechend den Anweisungen im nachstehenden Abschnitt wiederholen. Es wurden nicht genügend Daten gesammelt, um ein Testergebnis zu erzielen. Zum Beispiel hat der Benutzer einen laufenden Test abgebrochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRSA – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</li> <li>• SA – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</li> <li>• SPC – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</li> <li>• Sondenprüfung – nicht zutreffend (Probe Check – NA)</li> </ul>

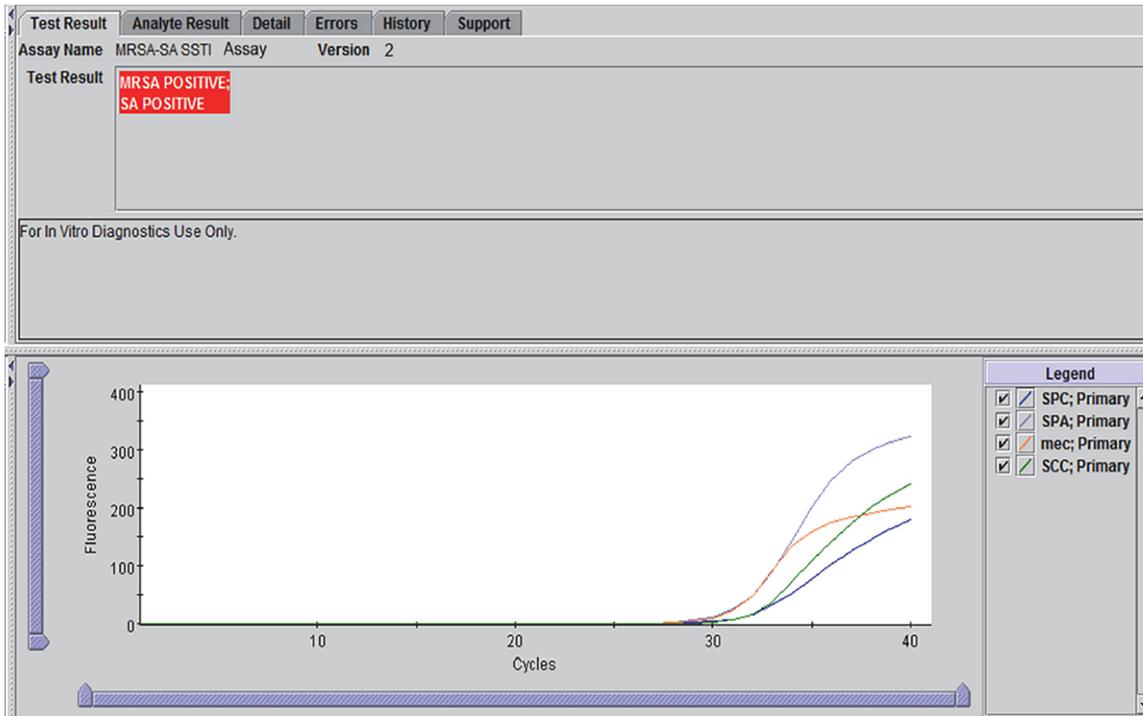


Abbildung 2. Beispiel für das Ergebnis MRSA POSITIV/SA POSITIV (MRSA POSITIVE/SA POSITIVE)

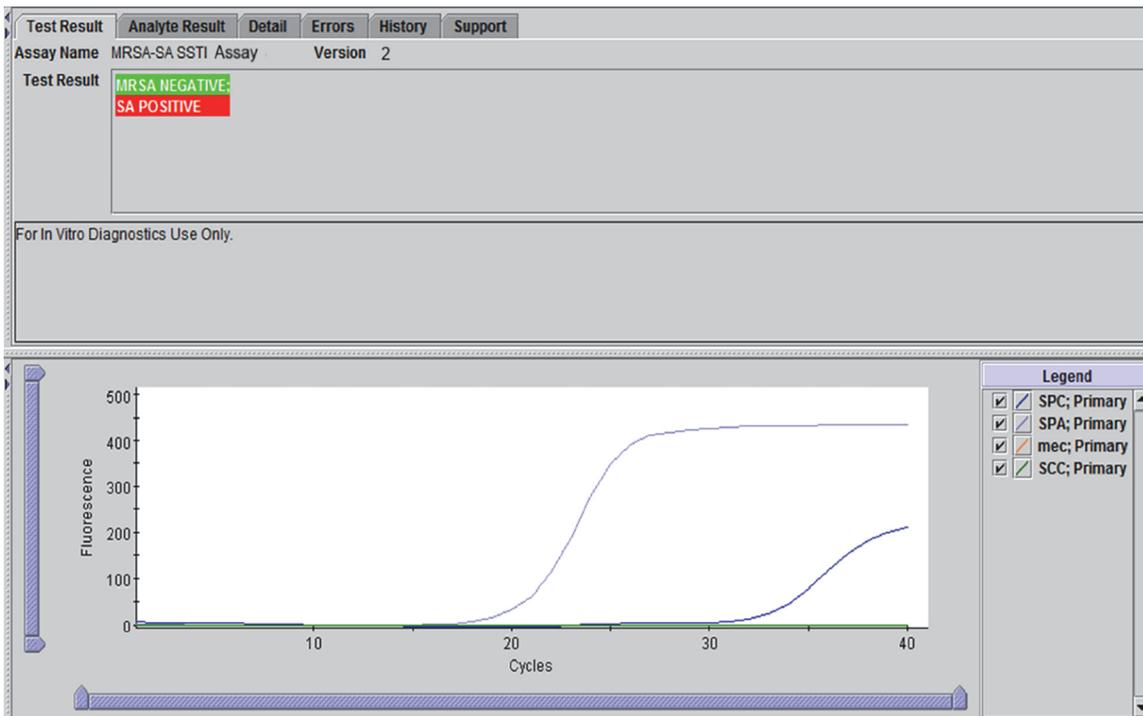


Abbildung 3. Beispiel für das Ergebnis MRSA NEGATIV/SA POSITIV (MRSA NEGATIVE/SA POSITIVE)

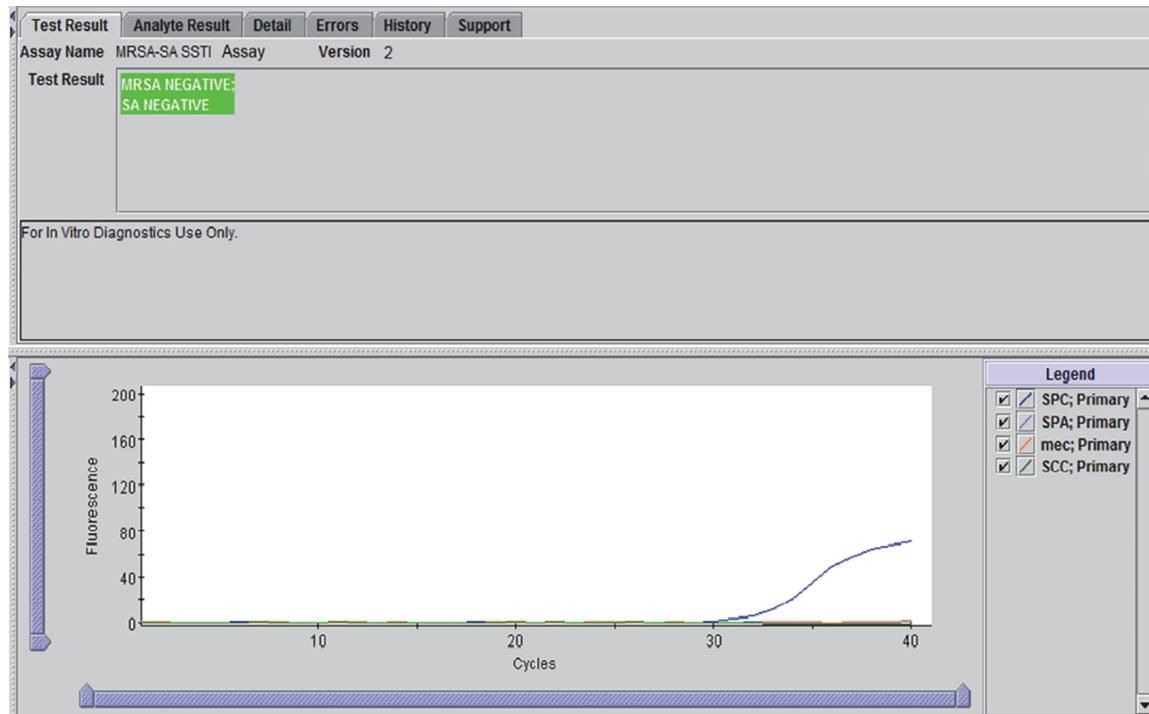


Abbildung 4. Beispiel für das Ergebnis MRSA NEGATIV/SA NEGATIV (MRSA NEGATIVE/SA NEGATIVE)

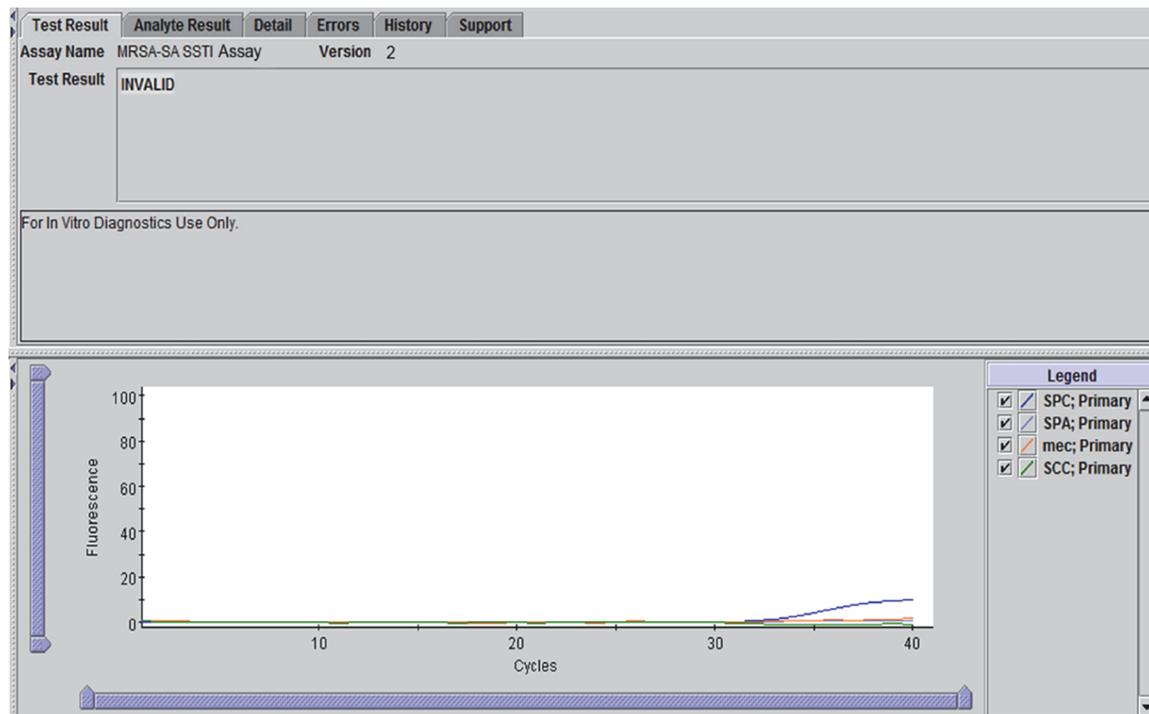


Abbildung 5. Beispiel für das Ergebnis „Ungültig“ (Invalid)

# 17 Gründe für eine Wiederholung des Assays

## 17.1 Gründe für eine Testwiederholung

Den Test mit einer neuen Kartusche (Kartusche nicht wiederverwenden) und frischen Reagenzien wiederholen. Der Wiederholungstest muss innerhalb von 3 Stunden nach einem unbestimmten Ergebnis durchgeführt werden.

- 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 und der Assay abgebrochen wurde. Mögliche Ursachen: unzureichende Füllung des Reaktionsbehälters, Problem mit der Unversehrtheit der Sonden oder Überschreitung der maximalen Druckgrenzwerte.
- Das Ergebnis **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Beispielsweise könnte der Benutzer den Test abgebrochen haben, bevor er abgeschlossen war.
- Falls eine externe QK nicht wie erwartet ausfällt, den Test mit der externen Kontrolle wiederholen und/oder Cepheid um Unterstützung bitten.

## 17.2 Testwiederholung

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

Bei einem Wiederholungstest innerhalb von 3 Stunden nach einem unbestimmten Ergebnis\*:

1. Den verbleibenden Inhalt der Probenkammer mithilfe einer Einweg-Transferpipette in ein frisches Elutionsreagenz transferieren.
2. Im Vortex mischen und den gesamten Inhalt des Elutionsreagenzes in die Probenkammer der neuen Xpert MRSA/SA SSTI Test-Kartusche transferieren.
3. Den Deckel schließen und einen neuen Test starten.

\* Falls der Wiederholungstest nicht innerhalb von 3 Stunden durchgeführt werden kann, muss eine neue Probe verwendet werden.

# 18 Einschränkungen

- Die Leistungsdaten für den Xpert MRSA/SA SSTI Test wurden ausschließlich anhand der in dieser Packungsbeilage angegebenen Vorgehensweisen validiert. Änderungen an diesen Vorgehensweisen können die Leistung des Tests beeinträchtigen. Die mit dem Xpert MRSA/SA SSTI Test erzielten Ergebnisse müssen in Verbindung mit anderen dem Arzt vorliegenden Labordaten und klinischen Daten interpretiert werden.
- Der Xpert MRSA/SA SSTI Test kann MRSA- und/oder SA-DNA von nicht lebensfähigen Organismen nachweisen. Die Wahrscheinlichkeit, dass dieser Fall eintritt, ist bei mit Antibiotika behandelten Patienten höher. In der pivotalen klinischen Studie betrug die Rate der falsch positiven Ergebnisse (relativ zur Kultur) für den Nachweis von SA bei Patienten, die innerhalb von 3 Wochen vor dem Xpert MRSA/SA Test Antibiotika erhielten, 13,8 %. Die Rate der falsch positiven Ergebnisse (relativ zur Kultur) für den Nachweis von MRSA bei Patienten, die innerhalb von 3 Wochen vor dem Xpert MRSA/SA Test Antibiotika erhielten, betrug 9,5 %.
- Ein positives Testergebnis weist nicht zwingend auf das Vorhandensein lebensfähiger Organismen hin. Jedoch muss vermutet werden, dass MRSA bzw. SA vorhanden sind.
- Die Tests mit dem Xpert MRSA/SA SSTI Test sollten als Ergänzung zu anderen verfügbaren Methoden eingesetzt werden.
- 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 MRSA und SA von der Anzahl der in der Probe enthaltenen Organismen abhängt, hängen zuverlässige Ergebnisse von der sachgemäßen Probenentnahme, -handhabung und -aufbewahrung ab.
- Mutationen oder Polymorphismen in Primer oder Sonden bindenden Regionen wirken sich eventuell auf den Nachweis von neuen oder unbekanntem MRSA-Varianten aus, sodass es zu falsch negativen Ergebnissen kommt.
- In Proben, die sowohl MRSA als auch SA enthalten, kann der Xpert MRSA/SA SSTI Test u. U. die Methicillin-resistenten SA-Organismen nicht feststellen. (In der pivotalen klinischen Studie konnte der Xpert MRSA/SA SSTI Test

2 von 5 mittels Kultur MRSA-positiven Proben in Situationen mit dokumentierter MRSA/SA-Mischinfektion nicht nachweisen.)

- In gemischten Kulturen ist die analytische LoD für MRSA variabel, wenn extrem hohe Konzentrationen von SA vorliegen. Eine Konkurrenz durch SA wurde bei einem Verhältnis von MRSA:SA von 1:1x10<sup>6</sup> festgestellt. In den klinischen Studien wiesen 5 der 246 MRSA-positiven Kulturen Mischinfektionen von MRSA und SA auf. Der Xpert MRSA/SA SSTI identifizierte 3 der 5 Mischinfektionen als MRSA-positiv und 2 der 5 als SA-positiv/MRSA-negativ.
- Eine Hemmung des MRSA/SA SSTI Tests wurde bei den folgenden Substanzen beobachtet: StaphA +Septic (5 Gew.-%), Hydrocortison (5 Gew.-%) und antibakterielles Händedesinfektionsmittel (5 Gew.-%).
- Mercurochrome enthaltende Proben dürfen nicht verwendet werden, da es fluoresziert.
- Der Xpert MRSA/SA SSTI Test erzeugt ein falsch positives MRSA-Ergebnis, wenn eine SSTI-Probe mit gemischter Infektion getestet wird, in der sowohl Methicillin-resistente, Koagulase-negative *Staphylococcus* (MRCNS) und Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus* (SA) mit leerer Kassette enthalten sind.
- Aufgrund des mit der Durchführung eines Wiederholungstests verbundenen Verdünnungsfaktors ist es möglich, dass MRSA- oder SA-positive Patientenproben, die sehr nahe an bzw. genau an der Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) des Xpert MRSA/SA SSTI Tests liegen, beim Wiederholungstest ein falsch negatives Ergebnis erzielen.

## 19 Störsubstanzen

In der Forschungsstudie zum Xpert MRSA/SA SSTI Test wurden in 428 der 848 Patientenproben Blut und in 404 sonstige unspezifische Substanzen gefunden, die den Assay potenziell stören können (zu beachten ist, dass manche Patientenproben mehr als eine potenzielle kontaminierende Substanz aufwiesen). Exakte Chi-Quadrat-Tests, die an den Daten aus Abstrichen mit und ohne diese potenzielle(n) Störsubstanzen vorgenommen wurden, ergaben, dass das Vorhandensein der Substanzen keinen Einfluss auf die Leistung des Tests hatte.

In einer nicht klinischen Studie wurden potenzielle Störsubstanzen, die in klinischen Proben von Haut- und Weichteilinfektionen vorhanden sein können, direkt im Vergleich zur Leistung des Xpert MRSA/SA SSTI Tests bewertet. Potenzielle Störsubstanzen bei Haut- und Weichteilinfektionen können u. a. sein: Blut, Eiter, Plasma, topische Salben (Antibiotika/Antiseptika/Schmerzmittel), debridierend wirkende Stoffe und Tinkturen. Diese Substanzen sind mit ihren aktiven Bestandteilen und getesteten Konzentrationen in Tabelle 2 und Tabelle 3 aufgeführt. Eine Hemmung des MRSA/SA SSTI Tests wurde bei den folgenden Substanzen beobachtet: StaphA +Septic (5 Gew.-%), Hydrocortison (5 Gew.-%) und antibakterielles Händedesinfektionsmittel (5 Gew.-%).

Mercurochrome enthaltende Proben dürfen nicht verwendet werden, da es fluoresziert.

**Tabelle 2. Getestete potenzielle SSTI-Störsubstanzen**

Substanz	Wirkstoff	% Getestete Konz. in
TET-Puffer	Kontrolle	Kontrolle
Buffy-Coat (Wundsurrogat)	LEU (1,5e9/ml)	50 Vol.-%
Vollblut (MRSA/SA-frei)	n. a.	50 Vol.-%
Plasma	n. a.	50 Vol.-%
Neosporin	400 Einheiten Bacitracin 5000 Einheiten Polymyxin B 3,5 mg Neomycin	1 Gew.-% und 5 Gew.-%
StaphA+Septic	0,2 % Benzethoniumchlorid, 2,5 % Lidocain HCl	1 Gew.-% und 5 Gew.-%
Hydrocortison	1 % Hydrocortison	1 Gew.-% und 5 Gew.-%
Boil-Ease	20 % Benzocain	1 Gew.-% und 5 Gew.-%
Iodtinktur	2 % Iod	50 Vol.-%

Tabelle 3. Getestete potenzielle SSTI-Störsubstanzen

Substanz	Wirkstoff	% Getestete Konz. in
TET-Puffer (Kontrolle)	Kontrolle	Kontrolle
Mupirocin	0,2 % Benzethoniumchlorid, 2,5 % Lidocain HCl	5 Gew.-%
Vollblut (MRSA/SA-frei)	n. a.	50 Vol.-%
Kochsalzlösung	0,65% Natriumchlorid	50 Vol.-%
Antibakterielles Händedesinfektionsmittel	62%iger Ethylalkohol	1 Gew.-% und 5 Gew.-%
70%-iger Isopropylalkohol	70%-iger Isopropylalkohol	50 Vol.-%

## 20 Erwartete Werte

In die klinische Studie zum Xpert MRSA/SA SSTI Assay wurden insgesamt 848 SSTI-Proben von vier großen Krankenhäusern aus den gesamten USA aufgenommen. Anzahl und Prozentanteil der positiven Fälle nach der Referenzkulturmethode werden, nach Altersgruppen berechnet, in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4. Beobachtete Prävalenz von MRSA und SA gemäß Kultur

Altersgruppe	Gesamt N	MRSA nach Kultur		SA nach Kultur	
		Anzahl positiv	Beobachtete Prävalenz	Anzahl positiv	Beobachtete Prävalenz
Alter unter 3 J.	34	11	32,4 %	21	61,8 %
Alter 3 bis 18 J.	100	25	25,0 %	55	55,0 %
Alter 19 bis 65 J.	614	188	30,6 %	300	48,9 %
Alter 66 J. und darüber	100	22	22,0 %	35	35,0 %

## 21 Leistungsmerkmale

### 21.1 Klinische Leistungsfähigkeit

Die Leistungsmerkmale des Xpert MRSA/SA SSTI Tests wurden in einer multizentrischen, prospektiven, investigativen Studie an vier Einrichtungen in den USA durch Vergleich des Xpert MRSA/SA SSTI Tests mit der Referenzkultur ermittelt. Zu den Probanden gehörten Personen, bei denen im Rahmen ihrer routinemäßigen Versorgung ein Abstrich der Haut- und Weichteilinfektion des Patienten für eine Kultur genommen wurde.

Von jedem Probanden wurden Doppeltupfer-Abstrichproben genommen. Ein Tupfer wurde am Aufnahmezentrum mit dem Xpert MRSA/SA SSTI Test getestet, während der zweite Tupfer mit der Standardmethode des Zentrums getestet wurde. Die übrige Probe wurde zum Referenzkulturtest an das Zentrallabor eingeschickt.

Im Zentrallabor wurde die Patientenprobe über Nacht in einer Tryptikase-Soja-Bouillon mit 6,5% NaCl angereichert. Die Tryptikase-Soja-Bouillon wurde anschließend auf Platten mit Cefoxitin (für MRSA) und ohne Cefoxitin (für SA) ausgestrichen. Falls eine oder beide der Platten (SA und MRSA) vermutete *S.-aureus*-Kolonien aufwiesen, wurde eine Subkultur der Kolonie auf einer Blutagarplatte angesetzt. Die Bestätigung vermutet positiver Kolonien erfolgte mittels Katalase, Tube-Koagulase und Gram-Färbung. *MecA*-vermittelte Oxacillin-Resistenz wurde durch einen Scheibendiffusionstest mithilfe einer 30-µg-Cefoxitinscheibe und einem Grenzwert von 21/22 mm getestet. Falls die Kulturen für beide Platten (SA und MRSA) als negativ bestimmt wurden, wurde eine Subkultur der archivierten Tryptikase-Soja-Bouillon mit 6,5 % NaCl auf Blutagar angesetzt und anschließend wie zuvor beschrieben auf SA/MRSA untersucht.

Die Leistungsfähigkeit des Xpert MRSA/SA SSTI Tests wurde relativ zu den Ergebnissen der Referenzkultur berechnet.

## 21.2 Gesamtergebnisse

Insgesamt 848 Patientenproben wurden mit dem Xpert MRSA/SA SSTI Test und der Kultur auf MRSA und SA getestet.

Unter den 848 Fällen im aufnahmefähigen Datensatz wurde für 207 Probanden ein Antibiotika-Einsatz im Zeitraum von 3 Wochen vor der Probenentnahme angegeben. Für 441 Probanden wurde bestätigt, dass keine Antibiotika eingesetzt wurden. In 200 Fällen war der Antibiotika-Status nicht bekannt. Wenn Antibiotika eingesetzt wurden, wurde ein statistisch signifikanter Rückgang der Positivitätsrate von SA bezüglich der Kulturergebnisse beobachtet ( $p=0,007$ ); dieses Phänomen wird auch in der Literatur beschrieben.<sup>10, 11, 12, 13, 14</sup> Die MRSA-Positivitätsrate für die Kultur ging ebenfalls zurück, jedoch in geringerem Umfang ( $p=0,022$ ). Der Rückgang der Positivität bei Antibiotikaeinsatz wurde nicht mit dem Xpert MRSA/SA SSTI Test beobachtet. Ebenso wenig wurde eine Hemmung des Assays bei Anwesenheit von topischen Antibiotika beobachtet (siehe Abschnitt 20, Störsubstanzen). Der Rückgang der Kultur-Positivitätsrate für MRSA und SA bei Anwesenheit von Antibiotika war für die höher als erwartet ausfallenden Raten falsch positiver Ergebnisse mit dem Xpert MRSA/SA SSTI Test verantwortlich.

Bei fünf der 246 MRSA-positiven Kulturen lagen Mischinfektionen von MRSA und SA vor. Der Xpert MRSA/SA SSTI identifizierte 3 der 5 Mischinfektionen als MRSA-positiv und 2 der 5 als SA-positiv/MRSA-negativ.

Die Leistung des Xpert MRSA/SA SSTI Tests wird in Tabelle 5 bis Tabelle 7 zusammengefasst.

**Tabelle 5. Leistung bei MRSA/SA bei Probanden ohne Antibiotikaeinsatz (in den 3 Wochen vor der Probenentnahme) im Vergleich zur Referenzkultur**

	Kultur			Insgesamt
	MRSA+	SA+/MRSA-	Neg./Kein Wachstum	
MRSA+	137 <sup>a</sup>	2	6	145
SA+/MRSA-	3 <sup>b</sup>	79	16	98
SA-	6	4	188	198
Insgesamt	146	85	210	441

<sup>a</sup> 1 der 137 Fälle war eine Mischinfektion mit MRSA und SA.

<sup>b</sup> 2 der 3 Fälle waren Mischinfektionen mit MRSA und SA.

Positive prozentuale Übereinstimmung (MRSA+) = 93,8; 95%-Konfidenzintervall = 88,6–97,1

Negative prozentuale Übereinstimmung (MRSA+) = 97,3; 95%-Konfidenzintervall = 94,7–98,8

Positive prozentuale Übereinstimmung (SA+/MRSA+) = 95,7; 95%-Konfidenzintervall = 92,2–97,9

Negative prozentuale Übereinstimmung (SA+/MRSA+) = 89,5; 95%-Konfidenzintervall = 84,6–93,3

Unter den Probanden ohne Antibiotikaeinsatz in den 3 Wochen vor der Probenentnahme identifizierte der Xpert MRSA/SA SSTI Test 93,8 % der für MRSA positiven Proben und 97,3 % der für MRSA negativen Proben relativ zur Referenzkulturmethode sowie 95,7 % der für SA positiven Proben und 89,5 % der für SA negativen Proben relativ zur Referenzkulturmethode.

Unter diesen Probanden ohne Antibiotikaeinsatz konnten 96,8 % (427/441) der Proben beim ersten Versuch mit dem Xpert MRSA/SA SSTI Test erfolgreich bestimmt werden. Die verbleibenden 14 Durchläufe ergaben beim ersten Versuch unbestimmte Ergebnisse (6 **UNGÜLTIG (INVALID)**, 7 **FEHLER (ERROR)** und 1 **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)**). Von den 14 beim ersten Versuch unbestimmten Proben erzielten alle ein Ergebnis beim zweiten Versuch.

**Tabelle 6. Leistung bei MRSA/SA bei Probanden mit unbekanntem Antibiotikaeinsatz (in den 3 Wochen vor der Probenentnahme) im Vergleich zur Referenzkultur**

		Kultur			
		MRSA+	SA+/MRSA-	Neg./Kein Wachstum	Insgesamt
Xpert	MRSA+	47 <sup>a</sup>	0	4	51
	SA+/MRSA-	2	45	8	55
	SA-	1	2	91	94
	Insgesamt	50	47	103	200

<sup>a</sup> 2 der 47 Fälle waren Mischinfektionen mit MRSA und SA

Positive prozentuale Übereinstimmung (MRSA+) = 94,0; 95%-Konfidenzintervall = 83,5-98,7

Negative prozentuale Übereinstimmung (MRSA+) = 97,3; 95%-Konfidenzintervall = 93,3-99,3

Positive prozentuale Übereinstimmung (SA+/MRSA+) = 96,9; 95%-Konfidenzintervall = 91,2-99,4

Negative prozentuale Übereinstimmung (SA+/MRSA+) = 88,3; 95%-Konfidenzintervall = 80,5-93,8

Wenn unbekannt war, ob bei den Probanden in den 3 Wochen vor der Probenentnahme Antibiotika eingesetzt wurden, identifizierte der Xpert MRSA/SA SSTI Test 94,0 % der für MRSA positiven Proben und 97,3 % der für MRSA negativen Proben relativ zur Referenzkulturmethode sowie 96,9 % der für SA positiven Proben und 88,3 % der für SA negativen Proben relativ zur Referenzkulturmethode.

Unter diesen Probanden mit unbekanntem Antibiotikaeinsatz waren 97,0 % (194/200) beim ersten Versuch mit dem Xpert MRSA/SA SSTI Test erfolgreich. Die verbleibenden 6 ergaben beim ersten Versuch unbestimmte Ergebnisse (2 **UNGÜLTIG (INVALID)**, 3 **FEHLER (ERROR)** und 1 **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)**). Von den 6 beim ersten Versuch unbestimmten Proben erzielten alle ein Ergebnis beim zweiten Versuch.

**Tabelle 7. Leistung bei MRSA/SA bei Probanden mit bekanntem Antibiotikaeinsatz (in den 3 Wochen vor der Probenentnahme) im Vergleich zur Referenzkultur**

		Kultur			
		MRSA+	SA+/MRSA-	Neg./Kein Wachstum	Insgesamt
Xpert	MRSA+	44	2	10	56
	SA+/MRSA-	3	31	19	53
	SA-	3	1	94	98
	Insgesamt	50	34	123	207

Positive prozentuale Übereinstimmung (MRSA+) = 88,0; 95%-Konfidenzintervall = 75,7-95,5

Negative prozentuale Übereinstimmung (MRSA+) = 92,4; 95%-Konfidenzintervall = 87,0-96,0

Positive prozentuale Übereinstimmung (SA+/MRSA+) = 95,2; 95%-Konfidenzintervall = 88,3-98,7

Negative prozentuale Übereinstimmung (SA+/MRSA+) = 76,4; 95%-Konfidenzintervall = 67,9-83,6

Unter den Probanden mit bekanntem Antibiotikaeinsatz in den 3 Wochen vor der Probenentnahme identifizierte der Xpert MRSA/SA SSTI Test 88,0 % der für MRSA positiven Proben und 92,4 % der für MRSA negativen Proben relativ zur Referenzkulturmethode sowie 95,2 % der für SA positiven Proben und 76,4 % der für SA negativen Proben relativ zur Referenzkulturmethode.

Unter diesen Probanden mit Antibiotikaeinsatz waren 96,1 % (199/207) dieser aufnahmefähigen Proben beim ersten Versuch mit dem Xpert MRSA/SA SSTI Test erfolgreich. Die verbleibenden 8 ergaben beim ersten Versuch unbestimmte Ergebnisse (5 **UNGÜLTIG (INVALID)** und 3 **FEHLER (ERROR)**). Von den 8 beim ersten Versuch unbestimmten Proben erzielten alle ein Ergebnis beim zweiten Versuch.

## 21.3 Varianten mit leerer Kassette

Damit ein Isolat mit dem Xpert MRSA/SA SSTI Test als MRSA-positiv identifiziert wird, müssen der Test auf *spa* sowie der Test auf *mecA* und *SCCmec* positiv sein. Ein Isolat, das positiv für *spa* und *SCCmec*, jedoch nicht *mecA* ist, wird als SA angegeben, da es Methicillin-sensibel ist. Zu dieser Situation kann es kommen, wenn der Anteil des *SCCmec*-Elements, das *mecA* trägt, exziiert wird, die Enden dieses mobilen Elements jedoch zurückbleiben, wodurch ein positives *SCCmec*-Signal erzeugt wird. Diese Isolate werden bisweilen als Varianten mit leerer Kassette bezeichnet und kommen nicht selten in der klinischen Umgebung vor. Signifikant sind diese Isolate deshalb, weil sie einen auf MRSA gerichteten Assay, der das *mecA*-Gen nicht direkt nachweist, irritieren können. Der Xpert MRSA/SA SSTI Test ist darauf ausgelegt, diese Varianten korrekt als SA zu identifizieren.

Von den aufnahmefähigen Proben, die in die hier vorgestellten Datenanalysen eingingen, passten insgesamt 16 Isolate zum Leerkassetten-Profil und zeigten positive *spa*- und *SCCmec*-Testergebnisse, jedoch keinen Nachweis von *mecA* (Ct = 0), wie in Tabelle 8 dargestellt. Fünfzehn (15) der 16 waren verifizierte richtig MRSA-negative Isolate relativ zur Kultur und 14 von 16 waren verifizierte richtig SA-positive Isolate relativ zur Kultur. Ein Isolat wurde mittels Kultur als MRSA identifiziert und 2 Isolate waren mittels Kultur sowohl MRSA- als auch SA-negativ.

**Tabelle 8. Leistung des MRSA/SA SSTI gegenüber der Referenzkultur – Varianten mit leerer Kassette**

Betreff #	Xpert-Ergebnis	<i>spa</i> (Ct)	<i>mecA</i> (Ct)	<i>SCCmec</i> (Ct)	Kultur	Xpert gegenüber Kultur	
						MRSA	SA
1	SA	23,6	0	26,0	SA	TN	TP
2	SA	14,7	0	16,5	SA	TN	TP
3	SA	20,5	0	34,0	SA	TN	TP
4	SA	18,4	0	21,0	SA	TN	TP
5	SA	15,6	0	28,4	MRSA	FN	TP
6	SA	17,2	0	31,6	SA	TN	TP
7	SA	34,1	0	35,6	Neg.	TN	FP
8	SA	29,1	0	33,0	SA	TN	TP
9	SA	12,7	0	23,5	SA	TN	TP
10	SA	18,2	0	27,6	SA	TN	TP
11	SA	18,4	0	22,0	SA	TN	TP
12	SA	25,5	0	27,7	SA	TN	TP
13	SA	20,0	0	22,1	Neg.	TN	FP
14	SA	26,0	0	28,3	SA	TN	TP
15	SA	23,9	0	25,7	SA	TN	TP
16	SA	19,9	0	34,0	SA	TN	TP

## 22 Analytische Leistungsdaten

### 22.1 Analytische Spezifität (Kreuzreaktivitätsstudie)

Einhundertundfünf (105) Stämme wurden gewonnen, quantifiziert und mit dem Xpert MRSA/SA SSTI Test getestet. Die 98 Kulturen von der American Type Culture Collection (ATCC) und die 7 Stämme vom Network on Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus* (NARSA) sind repräsentativ für phylogenetisch mit *Staphylococcus aureus* verwandte Spezies oder solche, die in einer Krankenhausumgebung potenziell anzutreffen sind.

Von diesen wurden Methicillin-sensible, Koagulase-negative Staphylokokken (29) und Methicillin-resistente, Koagulase-negative Staphylokokken (9) aufgenommen. Die getesteten Organismen wurden entweder als grampositiv (74), gramnegativ (28) oder Hefen (3) identifiziert. Die Organismen wurden darüber hinaus als entweder aerob (95) oder anaerob (10) klassifiziert.

Zwei (2) oder mehr Replikate für jedes Isolat wurden bei 1,7–3,2 McFarland-Einheiten getestet. Unter den Bedingungen dieser Studie wurden alle Isolate als MRSA-negativ und SA-negativ ausgegeben; keines der Isolate wurde vom Xpert MRSA/SA SSTI Test nachgewiesen. Es wurden positive und negative Kontrollen in die Studie mit einbezogen. Die analytische Spezifität betrug 100 %.

## 22.2 Bewertung von BORSA-Stämmen

Sieben (7) gut beschriebene, grenzwertig Oxacillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme (BORSA) wurden getestet, darunter eine anscheinend „leere Kassette“ (siehe oben). Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* ist resistent gegenüber allen  $\beta$ -Lactamase-Wirkstoffen aufgrund des alternativen Penicillin bindenden Proteins PBP2a, für das *mecA* kodiert.<sup>15</sup> BORSA-Stämme sind *mecA*-negativ, weisen aber eine minimale Hemmkonzentration (MHK) gegenüber Oxacillin von  $\geq 2$  und  $\leq 8$   $\mu\text{g/ml}$  auf. Es ist besonders wichtig, MRSA von BORSA zu unterscheiden, um eine unnötige und ungeeignete Vancomycinbehandlung und Isolation zu vermeiden, die bei mit  $\beta$ -Lactamase-sensiblen Stämmen infizierten Patienten nicht angezeigt ist.<sup>16</sup>

Unter den Bedingungen dieser Studie wurden alle 7 BORSA-Isolate (einschließlich des scheinbaren „Leerkassetten“-Isolats) vom Xpert MRSA/SA SSTI Test sowohl bei hoher als auch bei niedriger Zellkonzentration als MRSA-negativ/SA-positiv ausgegeben. Es wurden keine *mecA*-Signale ausgegeben. Diese Ergebnisse bestätigen, dass ein BORSA-Stamm bei Verwendung des Xpert MRSA/SA SSTI Tests korrekt als MRSA-negativ/SA-positiv identifiziert wird und kein falsch positives MRSA-Testergebnis auslöst.

## 22.3 Analytische Sensitivität

### Studien zur Nachweisgrenze

Es wurden Studien zur Feststellung der 95%-Konfidenzintervalle für die analytische Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) für *Staphylococcus-aureus*(SA)-Zellen und Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*(MRSA)-Zellen nach Verdünnung in einer simulierten Wundmatrix humanen Ursprungs durchgeführt. Die Surrogat-Wundmatrix bestand aus einem Leukozyten(LEU)-Konzentrat, das durch Zentrifugieren aus Vollblut gewonnen wurde. Die Matrix enthielt darüber hinaus Erythrozyten (ERY) und Plasma sowie eine vernachlässigbare Menge Antikoagulans (CPD oder CPDA-1). Die Nachweisgrenze ist definiert als die niedrigste Anzahl koloniebildender Einheiten (Colony Forming Units, CFU) pro Probe, die sich mit einer Konfidenz von 95 % reproduzierbar von negativen Proben unterscheiden lässt, bzw. als die niedrigste Konzentration, bei der 19 von 20 Replikaten positiv waren.

Für MRSA wurden jeweils 20 Replikate bei jeder getesteten MRSA-Konzentration (CFU/Tupfer) für 6 Einzelisolate, die repräsentativ für die SCC*mec*-Typen I, II, III, IVa, V und VI waren, bewertet. Bei Darstellung mittels Pulsed-Field-Gelelektrophorese (PFGE) waren USA100, der häufigste in medizinischen Einrichtungen erworbene Stamm, und USA400, einer der häufigsten Stämme in der nicht hospitalisierten Bevölkerung, vertreten.

Für SA wurden jeweils 20 Replikate bei jeder SA-Konzentration (CFU/Tupfer) für 3 SA-Einzelisolate bewertet. Die USA-Typen USA900 und USA1200 waren vertreten.

Schätzwert und Konfidenzintervalle wurden mittels logistischer Regression anhand von Daten (Anzahl der positiven Ergebnisse pro Anzahl der Replikate bei jeder Konzentration) über den getesteten Bereich von CFU/Tupfer bestimmt. Die Konfidenzintervalle wurden mittels Maximum-Likelihood-Schätzern zu den logistischen Modellparametern und der Varianz-Kovarianzmatrix für große Proben bestimmt. Die LoD-Punkt-Schätzwerte und das obere und untere 95%-Konfidenzintervall für jeden getesteten SA- und MRSA-SCC*mec*-Typ sind in Tabelle 9 und Tabelle 10 zusammengefasst.

**Tabelle 9. 95%-Konfidenzintervalle für die analytische LoD – SA**

ID des SA-Stamms	PFGE	LoD (CFU/Tupfer)	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
N7129	USA900	51	42	69
102-04	USA1200	87	76	109
29213	unbekannt	123	97	188

Tabelle 10. 95%-Konfidenzintervalle für die analytische LoD – MRSA

ID des MRSA-Stamms	SCCmec-Typ	PFGE	LoD (CFU/Tupfer)	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
64/4176	I	USA500	221	195	271
N315	II	USA100	122	106	152
11373	III	unbekannt	124	115	155
MW2	IVa	USA400	82	68	113
ST59-MRSA-V	V	USA1000	242	208	305
HDE288	VI	USA800	183	161	223

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der Xpert MRSA/SA SSTI Test für einen Wundabstrich mit 150 CFU in 95 % der Fälle mit 95 % Konfidenz ein positives SA-Ergebnis und für einen Wundabstrich mit 300 CFU in 95 % der Fälle mit 95 % Konfidenz ein positives MRSA-Ergebnis produziert.

Einhunderteinundzwanzig (121) weitere *Staphylococcus-aureus*-Stämme wurden mit dem Xpert MRSA/SA SSTI Test getestet. Die Kulturen wurden über Nacht in Hirn-Herz-Infusionsmedium (Brain Heart Infusion, BHI) gezüchtet und auf 0,5 McFarland-Einheiten eingestellt. Alle Stämme wurden unter Verwendung von 100 µl Kultur nach weiterer Verdünnung (zwischen 100-tausendfach und 1-millionenfach) dreifach getestet.

MRSA (78) und SA-Stämme (43) wurden ausgewählt, um das Spektrum der bei der Spezies *Staphylococcus aureus* vorzufindenden genetischen Vielfalt anhand der phylogenetischen Struktur möglichst breit abzubilden. Die ausgewählten Stämme repräsentieren primäre Linien mit einer Betonung der spezifischen klonalen Komplexe, in denen MRSA vorwiegend beobachtet wird. Linien, die sowohl MRSA als auch SA enthielten, wurden ebenso aufgenommen wie solche, die ausschließlich SA enthielten.

Der Xpert MRSA/SA SSTI Test konnte 116 der 121 Stämme korrekt identifizieren. Die 5 abweichenden Ergebnisse wurden mittels Katalase, Tube-Koagulase und Gram-Färbung beschrieben. *MecA*-vermittelte Oxacillin-Resistenz wurde durch einen Scheibendiffusionstest mithilfe einer 30-µg-Cefoxitinscheibe und einem Durchmesser-Grenzwert von 21/22 mm getestet.

Drei (3) der 78 MRSA-Stämme wurden vom Xpert MRSA/SA SSTI Test als MRSA negativ/SA positiv ausgegeben. Eine weitere Beschreibung zeigt, dass diese Stämme nicht resistent sind und korrekt als MRSA negativ/SA positiv ausgegeben wurden.

Zwei (2) der 43 SA-Stämme wurden vom Xpert MRSA/SA SSTI Test als MRSA positiv/SA positiv ausgegeben. Eine weitere Beschreibung zeigt, dass diese Stämme resistent sind und vom Xpert MRSA/SA SSTI Assay korrekt als MRSA positiv/SA positiv ausgegeben wurden.

Alle 12 bekannten USA300-Isolate wurden wie erwartet korrekt als „MRSA positiv; SA positiv“ angegeben.

## 23 Bewertung der Varianten mit leerer Kassette

Zweiundzwanzig (22) als „Varianten mit leerer Kassette“ identifizierte *Staphylococcus-aureus*-Isolate wurden mit dem Xpert MRSA/SA SSTI Test getestet. Über Nacht angereicherte Kulturen wurden auf 0,5 McFarland-Einheiten eingestellt. Alle Stämme wurden anhand von 100-fach (hoch) und 100-tausendfach (niedrig) weiter verdünnten Kulturen getestet.

Der Xpert MRSA/SA SSTI Test konnte alle 22 Isolate korrekt als MRSA-negativ und SA-positiv identifizieren. Bei beiden getesteten Zellkonzentrationen wurden nur Ct-Werte für die Zielsequenzen *spa* und *SCCmec* ausgegeben. Es wurden keine *mecA*-Ct-Werte ausgegeben.

## 24 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 positive Proben im gleichen GeneXpert-Modul bearbeitet werden, verhindern. Die Studie bestand daraus, dass eine negative Probe im gleichen GeneXpert-Modul unmittelbar im Anschluss an eine sehr hoch MRSA-positive Probe (ungefähr 10<sup>7</sup> CFU/Test) bearbeitet wurde. Dies wurde auf 2 GeneXpert-Modulen 20 Mal wiederholt, was insgesamt 42 Testläufe ergibt. Es ergaben sich keinerlei Anzeichen einer Kontamination durch Verschleppung. Alle 21 positiven Proben wurden korrekt als MRSA positiv/SA positiv ausgegeben. Alle 21 negativen Proben wurden korrekt als MRSA negativ/SA negativ ausgegeben.

## 25 Reproduzierbarkeit

Ein Panel aus 10 Proben mit unterschiedlichen Konzentrationen von SA, MRSA und *Staphylococcus epidermidis* (negativ) wurde zweifach an 10 verschiedenen Tagen an den drei Zentren getestet (10 Proben x 2 Mal/Tag x 10 Tage x 3 Zentren). An jedem der 3 Testzentren wurde jeweils eine Charge des Xpert MRSA/SA-Kits verwendet. Die Xpert MRSA/SA Tests wurden entsprechend der Xpert MRSA/SA SSTI Test-Vorgehensweise durchgeführt.

**Tabelle 11. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsergebnisse**

Proben-ID	Zentrum 1	Zentrum 2	Zentrum 3	Gesamtübereinstimmung
Neg (MSSE)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
SA hoch neg.	100 % (20/20)	100 % (20/20)	90 % (18/20)	96,7 % (58/60)
SA niedrig pos.	100 % (20/20)	100 % (20/20)	95 % (19/20)	98,3 % (59/60)
MRSA1 hoch neg.	100 % (20/20)	90 % (18/20)	100 % (20/20)	96,6 % (58/60)
MRSA1 niedrig pos.	100 % (20/20)	100 % (20/20)	90 % (18/20)	96,6 % (58/60)
MRSA2 hoch neg.	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
MRSA2 niedrig pos.	100 % (20/20)	95 % (19/20)	95 % (19/20)	96,6 % (58/60)
Gesamtübereinstimmung nach Zentren in %	100 % (140/140)	97,9 % (137/140)	95,7 % (134/140)	97,9 % (411/420)

**Tabelle 12. Zusammenfassung der Ct-Wert-Ergebnisse nach Probenkonzentration und Sonde**

Konzentration	Mittel	Std.-Abw	%VK
<b>SPC</b>			
MRSA1 hoch neg.	34,52	0,82	2,36
MRSA2 hoch neg.	34,46	0,85	2,46
Neg (MSSE)	34,44	0,90	2,62
SA hoch neg.	34,38	0,92	2,66
<b>spa</b>			
Konzentration	Mittel	Std.-Abw	%VK
MRSA1 niedrig pos.	32,96	0,8	2,44
MRSA2 niedrig pos.	31,05	0,69	2,21
SA niedrig pos.	33,91	0,8	2,35
<b>mecA</b>			
Konzentration	Mittel	Std.-Abw	%VK
MRSA1 niedrig pos.	33,25	0,80	2,40
MRSA2 niedrig pos.	31,50	0,68	2,16
<b>SCCmec</b>			
Konzentration	Mittel	Std.-Abw	%VK
MRSA1 niedrig pos.	34,19	0,90	2,63
MRSA2 niedrig pos.	33,13	0,68	2,05

Eine zweite Reproduzierbarkeitsstudie wurde mit einem Panel von 4 Proben durchgeführt (SA: 10X LoD, MRSA1: 10X LoD, MRSA2: 10X LoD, Negativkontrolle: *Staphylococcus epidermidis*). Die Panels wurden zweifach an 10 verschiedenen Tagen an den drei Zentren getestet (4 Proben x 2 Mal/Tag x 10 Tage x 3 Zentren). An jedem der 3 Testzentren wurde jeweils eine Charge des Xpert MRSA/SA SSTI Tests verwendet. Die Xpert MRSA/SA SSTI Tests wurden entsprechend der Xpert MRSA/SA SSTI Test-Vorgehensweise durchgeführt. Bei 239 von 240 Tests wurde das korrekte Ergebnis erzielt.

**Tabelle 13. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsergebnisse**

Proben-ID	Zentrum 1	Zentrum 2	Zentrum 3	Gesamtübereinstimmung
Neg (MSSE)	100 (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
SA gemäßigt pos <sup>a</sup>	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
MRSA1 gemäßigt pos <sup>a</sup>	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
MRSA2 gemäßigt pos <sup>a</sup>	100 % (20/20)	100 % (20/20)	95 % (19/20)	98,3 % (59/60)
Gesamtübereinstimmung nach Zentren in %	100 % (80/80)	100 % (80/80)	98,8 % (79/80)	99,6 % (239/240)

<sup>a</sup> 10X LoD

**Tabelle 14. Zusammenfassung der Ct-Wert-Ergebnisse nach Probenkonzentration und Sonde**

Konzentration	Mittel	Std.-Abw	%VK
<b>SPC</b>			
MRSA1 gemäßigt pos	35,72	1,87	5,24
MRSA2 gemäßigt pos	36,29	2,66	7,34
SA gemäßigt pos.	34,55	1,19	3,44
NEG	34,45	1,06	3,09
<b>spa</b>			
Konzentration	Mittel	Std.-Abw	%VK
MRSA1 gemäßigt pos	29,52	1,30	4,40
MRSA2 gemäßigt pos	28,91	1,03	3,57
SA gemäßigt pos.	30,59	0,91	2,99
<b>mecA</b>			
Konzentration	Mittel	Std.-Abw	%VK
MRSA1 gemäßigt pos	29,78	1,28	4,29
MRSA2 gemäßigt pos	29,32	1,24	4,22
<b>SCCmec</b>			
Konzentration	Mittel	Std.-Abw	%VK
MRSA1 gemäßigt pos	31,49	1,26	3,99
MRSA2 gemäßigt pos	31,05	1,12	3,59

## 26 Literatur

1. Bannerman TL. 2003 Chapter 28: Staphylococcus, Micrococcus, and Other Catalase-Positive Cocci that Grow Aerobically. Manual of clinical microbiology, 8th ed. ASM Press Washington, DC. Pages 384-404.
2. Mainous AG, Hueston WJ, Everett, et al. 2006. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *S aureus* in the United States, 2001-2002. An Family Medicine. 4(2):132-137.
3. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Zusammenfassung gesammelter Daten von Januar 1992 bis Juni 2004, herausgegeben im Oktober 2004. Am J Infect Control 2004;32:470-85.
4. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. 1999. Control of Endemic Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. JAMA 282(19):1745-51.
5. Shopsin B, Kreiswirth BN. 2001. Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Emerging Infectious Diseases 7(2) 323-6.
6. Salgado CD et al. 2003. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Meta-analysis of Prevalence and Risk Factors. CID 36:131.
7. Donnio, P-Y, Février F, Bifani P, et al. 2007. Molecular and epidemiological evidence for the spread of multiresistant methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains in hospitals. Antimicrobial. Agents Chemother. 51: 4342 – 4350.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (vormals National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
10. Ewig S, Schlochtermeyer M, Göke N, et al. 2002. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. Chest. 121:1486-1492.
11. RG Dotson and SK Pingleton. 1993. The effect of antibiotic therapy on recovery of intracellular bacteria from bronchoalveolar lavage in suspected ventilator-associated nosocomial pneumonia. Chest. 103, 541-546.
12. Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. 1998. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. Crit Care Med. Feb;26(2):236-244.
13. Kanegaye JT, Solimanzadeh P, Bradley JS, et al. 2001. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. Pediatrics. 108(5):1169-1174.
14. Brook I, Gober A. 2005. Effects of amoxicillin and cefdinir on nasopharyngeal bacterial flora. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. Sep;131:785-787.
15. Nadarajah J, et. al., Identification of different clonal complexes and diverse amino acid substitutions in penicillin-binding protein 2 (PBP2) associated with borderline oxacillin resistance in Canadian *Staphylococcus aureus* isolates. J of Med Micro (2006), 55: 1675-1683.
16. Ribeiro J, et. al., Misclassification of Susceptible Strains of *Staphylococcus aureus* as Methicillin-Resistant *S. aureus* by a rapid Automated Susceptibility Testing System. (1999), 37: 1619-1620.
17. VERORDNUNG (EG) NR. 1272/2008 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung. Liste der Sicherheitshinweise, Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG (Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006).
18. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

## 27 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

## 28 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-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 Kundendiensts von Cepheid finden Sie auf unserer Website:  
[www.cepheid.com/en/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en/support/contact-us)

## 29 Symbolerklärung

Symbol	Bedeutung
	Bestellnummer
	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum
	Nicht wiederverwenden
	Chargencode

Symbol	Bedeutung
	Gebrauchsanweisung beachten
	Vorsicht
	Hersteller
	Herstellungsland
	Inhalt reicht aus für $n$ Tests
<b>CONTROL</b>	Kontrolle
	Verfallsdatum
<b>CE</b>	CE-Kennzeichnung – Einhaltung der EU-Richtlinien
	Temperaturbegrenzung
	Achtung
	Biologische Risiken
<b>CH REP</b>	Bevollmächtigter in der Schweiz
	Importeur



Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna,  
Sweden



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



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



## 30 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.