

Xpert[®] MTB/XDR

REF GXMTB/XDR-10

Gebrauchsanweisung

IVD CE

Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2020–2023 Cepheid.

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.

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.

© 2020–2023 Cepheid.

Beschreibung der Änderungen siehe Abschnitt 25 Revisionsverlauf.

Xpert[®] MTB/XDR

In-vitro-Diagnostikum

1 Markenname

Xpert[®] MTB/XDR

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert MTB/XDR

3 Zweckbestimmung

3.1 Verwendungszweck

Der Xpert MTB/XDR Test zur Durchführung auf den GeneXpert-Instrumentensystemen ist ein qualitativer diagnostischer *In-vitro*-Real-Time-Test nach dem Prinzip der „nested“ Polymerase-Kettenreaktion (PCR) für den Nachweis von DNA des extensiv arzneimittelresistenten (XDR) *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes (MTB-Komplexes) in unbearbeiteten Sputumproben, aus Sputum aufbereiteten konzentrierten Sedimenten oder einer Kultur in einem BD[™] Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT[™]). In Proben, in denen MTB nachgewiesen wird, kann der Xpert MTB/XDR Test auch die folgenden Mutationen nachweisen: mit Isoniazid (INH)-Resistenz assoziierte Mutationen in den Genen *katG* und *fabG1*, der Intergenregion *oxyR-ahpC* und dem *inhA*-Promoter; mit Ethionamid (ETH)-Resistenz assoziierte Mutationen ausschließlich im *inhA*-Promoter; mit Fluorchinolon (FLQ)-Resistenz assoziierte Mutationen in den Chinolonresistenz determinierenden Regionen (QRDR) *gyrA* und *gyrB* und mit Resistenz gegen injizierbare Medikamente der Nicht-Standardtherapie (Second Line Injectable Drugs, SLID) assoziierte Mutationen im *rrs*-Gen und in der Promoter-Region von *eis*.

Der Xpert MTB/XDR Test ist für die Verwendung als Reflextest für zuvor MTB-positiv getestete Proben (unbearbeitetes Sputum, konzentrierte Sputumsedimente oder MGIT-Kultur) bestimmt. Dieser Test dient zur Unterstützung der Diagnose von XDR-Tuberkulose (TB) und ist in Verbindung mit klinischen und anderen Laborbefunden zu verwenden.

3.2 Vorgesehene Anwender/Umgebung

Der Xpert MTB/XDR Test ist zur Durchführung durch geschultes Personal im Labor vorgesehen.

4 Zusammenfassung und Erklärung

Die Tuberkulose (TB), eine durch den Erreger *Mycobacterium tuberculosis* verursachte Erkrankung, ist weltweit gesehen weiterhin eine der tödlichsten Krankheiten. 2018 gab es schätzungsweise 10 Millionen neue TB-Fälle und etwa eine halbe Million neue Fälle von Rifampicin-resistenter TB (RR-TB), worunter es sich bei 78 % um eine multiresistente TB (MDR-TB) handelte.¹ Die MDR-TB, definiert als Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin (zwei der wirksamsten Erstlinienmedikamente), stellt weiterhin eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit dar und die Weltgesundheitsorganisation (WHO) gibt derzeit neue Behandlungsleitlinien heraus, in denen rasche Arzneimittelempfindlichkeitstests gefordert werden.^{2,3} Dennoch wurden 2018 weltweit gesehen nur 39 % der geschätzten MDR/RR-TB-Fälle informiert, während die Zahl der in Behandlung befindlichen Betroffenen einem Anteil von 32 % entsprach.¹ Ebenso geben nicht diagnostizierte und unbehandelte Isoniazid-resistente, Rifampicin-sensitive TB-Fälle zunehmend Anlass zur Besorgnis. Ohne einfachen Zugang zu INH-Resistenztests haben manche Länder große Probleme bei der Identifikation von Patienten und der Umsetzung der Behandlungsempfehlungen der WHO von 2018 für Hr-TB.⁴ Die

beunruhigendsten TB-Fälle werden von MDR-MTB-Stämmen verursacht, die weitere Resistenzen gegen Fluorchinolone und eines der injizierbaren Medikamente der Nicht-Standardtherapie (Amikacin [AMK], Kanamycin [KAN] oder Capreomycin [CAP]) erworben haben. Diese hochgradig resistenten Stämme werden als weitgehend resistente (extensively drug resistant, XDR) TB bezeichnet. XDR-TB ist äußerst schwierig zu behandeln und kann zu hohen Mortalitätsraten führen, insbesondere wenn die XDR-TB-Diagnose übersehen und verspätet mit einer geeigneten Behandlung begonnen wird.⁵

Kultur- und phänotypische Arzneimittelempfindlichkeitstests von MTB sind mit großem Zeit- und Arbeitsaufwand verbunden und stellen eine ernsthafte biologische Gefährdung für das Laborpersonal dar, weshalb es in Ländern, in denen MTB endemisch ist, weniger akkreditierte Einrichtungen gibt.² Selbst dort, wo sie zur Verfügung stehen, können kulturbasierte Empfindlichkeitstests Wochen bis Monate dauern. Die MTB-Testung auf Arzneimittelresistenz kann auch mithilfe von schnellen, sensitiven und sichereren Genotyp-Assays erfolgen. Dabei wird eine Resistenz durch die Identifikation von Mutationen festgestellt, von denen bekannt ist, dass sie in der Mehrzahl der klinischen Stämme eine Resistenz gegenüber den Erst- und Zweitlinienmedikamenten mit sich bringen.² Genotyp-Teststrategien, die sich auf einige wenige manuelle Schritte reduzieren lassen, eignen sich besser für die patientennahe Versorgung, was eine dramatisch breitere Verfügbarkeit für medizinisch unterversorgte Populationen in Gebieten mit niedriger und hoher Endemizität ermöglicht.⁵

5 Verfahrensprinzip

Der Xpert MTB/XDR Test ist ein automatisierter *In-vitro*-Diagnostiktest für den Nachweis von XDR-MTB-Komplex-DNA und mit Resistenzen assoziierten Mutationen. Der Test wird auf Cepheid durchgeführt, die mit GeneXpert 10-Farben-Modulen ausgestattet sind.

Die integrieren und automatisieren Probenbearbeitung, Nukleinsäureamplifikation und Nachweis der Zielsequenzen in Proben mithilfe von „nested“ Echtzeit-PCR-Assays und Schmelzkurven-Peak-Erkennung. Das besteht aus einem Instrument, einem PC, einem Barcodescanner und einer vorinstallierten Software, die zur Durchführung von Tests an entnommenen Proben und zur Anzeige der Ergebnisse dient. Das System sieht die Verwendung von Xpert Einweg-Kartuschen vor, die für die Zielsequenzen spezifische Reagenzien für die Polymerase-Kettenreaktion (PCR-Reagenzien) enthalten und in denen der PCR-Prozess und die Schmelzkurven-Peak-Erkennung stattfinden. Da die Xpert Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, wird das Risiko einer Kreuzkontamination zwischen Proben minimiert. Eine vollständige Beschreibung des jeweiligen Systems ist im *GeneXpert Dx System Operator Manual* zu finden.

Die Xpert MTB/XDR Testkartusche enthält Reagenzien für den Nachweis des XDR-MTB-Profiles sowie eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) für die Kontrolle der adäquaten Bearbeitung der Zielbakterien sowie die Überwachung von vorhandenen Hemmstoffen in der PCR-Reaktion. 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 Xpert MTB/XDR Testkartusche enthält bereits alle Testreagenzien außer dem Probenreagenz (PR), sodass der Anwender PR zur Probe hinzugeben muss, bevor die so behandelte Probe in die Kartusche gegeben wird. Der Test ist für die Verwendung als Reflextest für MTB-positive Proben bestimmt.

Die GeneXpert Software interpretiert die Ergebnisse anhand der gemessenen Fluoreszenzsignale und eingebauten Berechnungsalgorithmen. Die Ergebnisse werden im Fenster „Ergebnisse anzeigen (View Results)“ als Tabelle und Grafik angezeigt. Darüber hinaus sind die Testergebnisse „Ungültig (Invalid)“, „Fehler (Error)“ und „Kein Ergebnis (No Result)“ möglich. Der Xpert MTB/XDR kann XDR-MTB mit einer Resistenz gegen INH, ETH, FLQs und SLIDs direkt aus unbearbeitetem Sputum oder konzentriertem Sediment der Patientenprobe in unter 90 Minuten nachweisen.

6 Im Lieferumfang enthaltenes Material

Das Xpert MTB/XDR Kit enthält ausreichend Reagenzien zur Bearbeitung von 10 Patienten- oder Qualitätskontroll-Proben. Das Kit enthält die folgenden Materialien:

Xpert MTB/XDR Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern	10 pro Kit
<ul style="list-style-type: none"> • Kügelchen 1, Kügelchen 2, Kügelchen 3, Kügelchen 4 und Kügelchen 5 (gefriergetrocknet) • Kügelchen der Probenbearbeitungskontrolle (gefriergetrocknet) • Reagenz 1 • Reagenz 2 	<p>Je 1 pro Kartusche Je 1 pro Kartusche 4,0 ml pro Kartusche 4,0 ml pro Kartusche</p>
Einweg-Transferpipetten	1 Beutel à 12 Stck. pro Kit
Probenreagenz	10 x 8 ml pro Flasche
CD	1 pro Kit
<ul style="list-style-type: none"> • Assay-Definitionsdateien (Assay Definition Files, ADF) • Anweisungen zum Importieren der Assay-Definitionsdatei (ADF) in die GeneXpert Software • Gebrauchsanweisung (Packungsbeilage) 	

Anmerkung Das Probenreagenz (PR) kann farblos über gelb bis bernsteinfarben sein. Die Farbe kann im Laufe der Zeit intensiver werden, hat jedoch keine Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit.

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 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.

Anmerkung Die Transferpipetten sind mit einer einzelnen Markierung versehen, die das Mindestvolumen behandelte Probe angibt, das in die Kartusche transferiert werden muss. Sie sind ausschließlich zu diesem Zweck zu verwenden. Alle anderen Pipetten werden vom Labor gestellt.

7 Aufbewahrung und Handhabung

- Den Inhalt des Xpert MTB/XDR-Kits bei 2–28 °C bis zum auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum aufbewahren.
- Die Kartuschen erst dann öffnen, wenn die Testdurchführung unmittelbar bevorsteht.
- Den Test innerhalb von 2,5 Stunden nach Zugabe von PR zur Probe bzw. innerhalb von 4 Stunden bei Aufbewahrung bei 2–8 °C beginnen.
- Reagenzien oder Kartuschen nicht nach Ablauf des Verfallsdatums verwenden.
- Keine leckenden Kartuschen verwenden.

8 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- GeneXpert Dx System: Mit 10-Farben-Modulen ausgestattetes GeneXpert-Instrument, Computer, Barcodescanner und Benutzerhandbuch
 - Bei GeneXpert Dx System: Softwareversion 6.2 oder höher
 - Drucker: Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an einen Außendienstmitarbeiter von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.
- Steriler Probenbehälter mit Schraubverschluss
- Einweghandschuhe
- Etiketten und/oder wischfester Schreibstift
- Sterile Pipetten für die Probenbearbeitung

9 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

9.1 Allgemeines

- *In-vitro-Diagnostikum*
- Alle biologischen Patientenproben und auch die gebrauchten Kartuschen sind als potenziell infektiös zu behandeln. Da es oft unmöglich ist, potenziell infektiöse Proben zu erkennen, sind alle biologischen Proben gemäß den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu behandeln.
- Richtlinien für den Umgang mit Proben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention³ und dem Clinical and Laboratory Standards Institute erhältlich.^{6,7,8}
- Es sind die Sicherheitsverfahren der jeweiligen Institution für den Umgang mit Chemikalien und die Handhabung von biologischen Proben zu beachten.
- Beim Umgang mit Proben und Reagenzien sind Einweg-Schutzhandschuhe, Laborschutzbekleidung und Augenschutz zu tragen. Nach dem Umgang mit Proben und Testreagenzien sind die Hände sorgfältig zu waschen.
- 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 der WHO (Weltgesundheitsorganisation) zur Handhabung und Entsorgung von medizinischen Abfällen entsorgt werden.⁹
- Das Probenreagenz enthält Natriumhydroxid (pH > 12,5) und Isopropanol. Gesundheitsschädlich bei Verschlucken (H302), Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden (H314). Flüssigkeit und Dampf entzündbar (H226).
- Die Leistungsmerkmale dieses Tests wurden ausschließlich mit den im Abschnitt Verwendungszweck aufgeführten Probentypen ermittelt. Die Leistung dieses Tests bei Verwendung anderer Probentypen oder Proben wurde nicht untersucht.
- Die Sicherheitsvorkehrungen der jeweiligen Einrichtung für den Umgang mit Chemikalien und biologischen Proben sind zu befolgen.

9.2 Probe

- Die Vorgänge zur Entnahme und Handhabung von Proben setzen eine spezifische Schulung und Anleitung voraus.
- Während des Transports der Proben sind die vorgeschriebenen Lagerbedingungen einzuhalten, um die Unversehrtheit der Probe zu gewährleisten (siehe Abschnitt 12. Verfahren). Die Probenstabilität unter anderen als den empfohlenen Transportbedingungen wurde nicht untersucht.
- Proben mit sichtbaren Speiseresten oder anderen festen Partikeln sind zurückzuweisen.
- Ein sachgemäßes Vorgehen bei Entnahme, Aufbewahrung und Transport der Proben ist für korrekte Ergebnisse unabdingbar.
- Kulturmaterial aus einer positiven MGIT-Kulturflasche kann unverdünnt oder 100-fach mit PBS oder Middlebrook-7H9-Medium verdünnt verwendet werden. Der Test kann auch an mit Hitze inaktivierten Kulturen durchgeführt werden. Für die Hitzeinaktivierung wird empfohlen, die Kultur zuerst 100-fach mit PBS oder Middlebrook-7H9-Medium zu verdünnen und anschließend 20 Minuten lang auf 100 °C zu erhitzen.

9.3 Test/Reagenz

- Keine Xpert MTB/XDR Testreagenzien durch andere Reagenzien ersetzen.
- Der Deckel der Xpert MTB/XDR Testkartusche darf nur für die Zugabe der Probe geöffnet werden.
- Verwenden Sie keine Kartuschen, die nach der Entnahme aus dem Kit fallen gelassen oder nach dem Öffnen des Deckels geschüttelt wurden. Wenn eine Kartusche nach dem Öffnen des Deckels geschüttelt oder fallen gelassen wird, kann es zu falschen oder unbestimmten Ergebnissen kommen.
- Das Etikett mit der Proben-ID nicht auf den Kartuschendeckel oder über das Barcode-Etikett kleben.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- Jede Xpert MTB/XDR Testkartusche dient zur Durchführung eines einzigen Tests (Einwegartikel). Benutzte Kartuschen dürfen nicht wiederverwendet werden.
- Jede Einwegpipette dient zum Transfer von nur einer Probe. Verwenden Sie Einwegpipetten nicht wieder.

- Kartuschen, die nass aussehen oder deren Deckelversiegelung aufgebrochen zu sein scheint, dürfen nicht verwendet werden.
- Um eine Kontamination der Patientenproben oder Reagenzien zu vermeiden, werden die Einhaltung der Guten Laborpraxis und Handschuhwechsel nach Handhabung jeder Patientenprobe empfohlen.
- Falls Proben oder Kontrollen verschüttet wurden, die verschüttete Flüssigkeit mit Papiertüchern aufsaugen; dabei Handschuhe tragen. Anschließend den betroffenen Bereich gründlich mit einer frisch angesetzten, 1:10 verdünnten haushaltsüblichen Chlorbleiche reinigen. Die Endkonzentration von aktivem Chlor sollte unabhängig von der im jeweiligen Land üblichen Chlorbleiche 0,5 % betragen. Die Chlorbleiche mindestens zwei Minuten lang einwirken lassen. Die Arbeitsfläche vollständig trocknen lassen und dann Bleichmittelrückstände mit 70%igem denaturiertem Ethanol entfernen. Anschließend zunächst die Oberfläche vollständig trocknen lassen. Oder im Falle von Kontamination oder verschütteten Flüssigkeiten die Standardverfahren der jeweiligen Einrichtung befolgen. Im Falle von kontaminierten Geräten die Herstellerempfehlungen zur Dekontamination des jeweiligen Geräts befolgen.
- Der Xpert MTB/XDR Test wurde mit der Cepheid -Software Version 6.2 oder höher validiert.

10 Chemische Gefahren^{9,10}

Probenreagenz:

- Enthält Isopropanol
- Enthält Natriumhydroxid
- Signalwort: GEFÄHR
- UN-GHS-Gefahrenpiktogramme: 
- **UN-GHS-Gefahrenhinweise**
 - Flüssigkeit und Dampf entzündbar.
 - Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.
 - Verursacht schwere Augenschäden.
 - Kann vermutlich genetische Defekte verursachen.
 - Kann vermutlich die Fruchtbarkeit beeinträchtigen oder das Kind im Mutterleib schädigen.
 - Kann die Organe schädigen bei längerer oder wiederholter Exposition.
- **UN-GHS-Sicherheitshinweise**
- **Prävention**
 - Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen.
 - Vor Gebrauch alle Sicherheitshinweise lesen und verstehen.
 - Von Hitze, Funken, offenen Flammen und/oder heißen Oberflächen fernhalten. - Nicht rauchen.
 - Behälter dicht verschlossen halten.
 - Nebel/Dampf/Aerosol nicht einatmen.
 - Nach Gebrauch gründlich waschen.
 - Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.
 - Vorgeschriebene persönliche Schutzausrüstung verwenden.
- **Reaktion**
 - Bei Brand: Geeignete Mittel zum Löschen verwenden.
 - BEI EINATMEN: Die betroffene Person an die frische Luft bringen und in einer Position ruhigstellen, die das Atmen erleichtert.
 - Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.
 - BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen/duschen.
 - Kontaminierte Kleidung vor erneutem Tragen waschen.
 - Besondere Behandlung: Siehe zusätzliche Erste-Hilfe-Informationen.
 - BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen.
 - BEI VERSCHLUCKEN: Mund ausspülen. KEIN Erbrechen herbeiführen.
 - BEI Exposition oder falls betroffen: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.
 - Bei Unwohlsein ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.
- **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

Die Entnahme der Proben kann wie an der Einrichtung des Anwenders üblich erfolgen.

Ein sachgemäßes Vorgehen bei Entnahme, Aufbewahrung und Transport der Proben ist für korrekte Ergebnisse unabdingbar. Die Stabilität von Proben unter anderen als den unten empfohlenen Transport- und Aufbewahrungsbedingungen wurde für den Xpert MTB/XDR Test nicht ermittelt.

11.1 Transport von Sputumsediment

Sedimentproben bei 2–8 °C transportieren.

11.2 Transport von unbearbeitetem Sputum

Unbearbeitete Sputumproben bei 2–35 °C transportieren.

11.3 Aufbewahrung der Proben

Unbearbeitete Sputumproben können bei 2–35 °C für 7 Tage (einschließlich Versandzeit) gelagert werden.

Dekontaminiertes/konzentriertes oder resuspendiertes Sputumsediment können vor dem Test mit GeneXpert bei 2–8 °C bis zu 7 Tage lang gelagert werden.

Bei der Untersuchung von unbearbeitetem Sputum oder dekontaminiertem/konzentriertem Sputumsediment ist zur Bestimmung des geeigneten Probenvolumens die nachstehende Tabelle 1 heranzuziehen.

Tabelle 1. Erforderliches Probenvolumen

Probentyp	Mindestvolumen für einen Test	Maximales Probenvolumen	Verhältnis von Probe zu Probenreagenz (PR)
Sputumsediment	0,5 ml	2,5 ml	1:3 ^a
Unbearbeitetes Sputum	1,0 ml	4,0 ml	1:2

^a Bei einem Probenvolumen von 0,7 ml oder mehr ist ein Probe-PR-Verhältnis von 1:2 für einen Test zu verwenden.

11.4 Mit PR behandelte Restproben

Der Xpert MTB/XDR Test kann für die Testung von mit PR behandelten Restproben von Xpert MTB/RIF Assays oder Xpert MTB/RIF Ultra verwendet werden. Jedoch muss in diesem Fall das Volumen der mit PR behandelten Restprobe ≥ 2 ml betragen und das Gemisch darf höchstens 4 Stunden bei 2–8 °C bzw. höchstens 2,5 Stunden bei bis zu 35 °C aufbewahrt werden.

11.5 Kulturoisolate aus einem BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT)

Bei der klinischen Studie wurden gültige Ergebnisse mit dem Xpert MTB/XDR Test und MTB-positiven Kulturen aus einem BD Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) erzielt. Für die Testung von MTB-Isolaten aus positiven MGIT-Kulturflaschen muss mindestens 1,0 ml Kulturmaterial eingesetzt werden.

Anmerkung

Beim Umgang mit Mycobacterium-Kulturen aus klinischen Proben müssen unbedingt Isoliermaßnahmen der angemessenen Biosicherheitsstufe befolgt werden.

Vor dem Start des Tests ein Probe-PR-Verhältnis von 1:2 verwenden. Anschließend 15 Minuten lang inkubieren und dabei entweder alle 5 Minuten 10 Sekunden lang vortexen oder kontinuierlich schütteln, um Bodensatz zu vermeiden. Den GeneXpert-Testdurchlauf innerhalb von 30 Minuten nach der Zugabe von 2 ml PR zum Kulturmaterial starten.

12 Verfahren

12.1 Verfahren für unbearbeitetes Sputum

Wichtig

Den Test innerhalb von 2,5 Stunden nach Zugabe von PR zur Probe bzw. innerhalb von 4 Stunden bei Aufbewahrung bei 2–8 °C beginnen.

Anmerkung

Proben mit sichtbaren Speiseresten oder anderen festen Partikeln sind zurückzuweisen.

Volumenanforderungen: Es ist ≥ 1 ml unbearbeitetes Sputum erforderlich.

1. Den Deckel des auslaufsicheren Sputumentnahmebehälters vorsichtig öffnen. Siehe Abbildung 1.



Abbildung 1. Öffnen des Sputumentnahmebehälters

2. Etwa das doppelte PR-Volumen zum Sputum hinzugeben (2:1-Verdünnung, PR zu Sputum). Siehe Abbildung 2 und Abbildung 3.



Abbildung 2. Beispiel für 2:1-Verdünnungen (8 ml PR zu 4 ml Sputum)



Abbildung 3. Beispiel für 2:1-Verdünnung (2 ml PR zu 1 ml Sputum)

Anmerkung Das übrige PR und die Flasche gemäß den Sicherheitsrichtlinien des Labors im entsprechenden Abfallbehälter entsorgen.

3. Den Probenbehälter mit dem Deckel verschließen.
4. 10 bis 20 Mal kräftig schütteln oder mindestens 10 Sekunden auf dem Vortex mischen.

Anmerkung Eine Vor- und Zurückbewegung wird hier als eine Schüttelbewegung gezählt.

5. Die Probe 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren und anschließend 10 bis 20 Mal kräftig schütteln oder mindestens 10 Sekunden auf dem Vortex mischen.
6. Die Probe weitere 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren.

12.2 Verfahren für dekontaminierte konzentrierte Sputumsedimente

Wichtig Den Test innerhalb von 2,5 Stunden nach Zugabe von PR zur Probe bzw. innerhalb von 4 Stunden bei Aufbewahrung bei 2–8 °C beginnen.

Anmerkung Proben mit sichtbaren Speiseresten oder anderen festen Partikeln sind zurückzuweisen.

Volumenanforderungen: Gemäß dem Verfahren von Kent und Kubica¹¹ (Digestion-Dekontaminationsverfahren mithilfe der NALC-NaOH-Methode) präparierte und in 67 mM Phosphat/H₂O-Puffer resuspendierte Sputumsedimente können mit dem Xpert MTB/XDR Test getestet werden. Nach der Resuspension sind mindestens 0,5 ml des Resuspensionssediments für den Xpert MTB/XDR Test aufzubewahren. Für alle Volumina unter 0,7 ml zur Vorbereitung der Proben die Schritte 1 bis einschließlich 5 durchführen. Diese Schritte benötigen 3 Teile PR auf 1 Teil Sediment, um ein ausreichendes Volumen für die optimale Leistungsfähigkeit des Tests zu erhalten. Bei einem Probenvolumen von größer als oder gleich 0,7 ml kann ein ausreichendes Testvolumen durch Zugabe von 2 Teilen PR zu 1 Teil Sediment erzielt werden. Im vorliegenden Beispiel werden 1,4 ml PR zu 0,7 ml Sediment gegeben. Diese Volumina lassen sich bei gleichbleibendem Verhältnis von 2 Teilen PR zu 1 Teil Sediment skalieren.

1. Mit einer Transferpipette 0,5 ml des gesamten resuspendierten Pellets in ein mit der Proben- und/oder Patienten-ID beschriftetes konisches Röhrchen mit Schraubverschluss transferieren.

Anmerkung Resuspendierte Sedimente bei 2–8 °C lagern, wenn sie nicht sofort bearbeitet werden. Maximal 7 Tage lagern.

2. 1,5 ml Probenreagenz (PR) zu 0,5 ml resuspendiertem Sediment geben.
3. 10 bis 20 Mal kräftig schütteln oder mindestens 10 Sekunden auf dem Vortex mischen.

Anmerkung Eine Vor- und Zurückbewegung wird hier als eine Schüttelbewegung gezählt.

4. Die Probe 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren und anschließend 10 bis 20 Mal kräftig schütteln oder mindestens 10 Sekunden auf dem Vortex mischen.
5. Die Probe weitere 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren.

12.3 Vorbereitung der Kartusche

Wichtig Sicherstellen, dass ein Modul zur Aufnahme der Kartusche bereit ist. Der Test muss so bald wie möglich und innerhalb von 2,5 Stunden bzw. 4 Stunden (bei Lagerung bei 2–8 °C) nach Zugabe der mit Probenreagenz behandelten Probe zur Kartusche gestartet werden.

Folgendes Material ist hierzu erforderlich: Xpert Kartusche, Transferpipette (mitgeliefert) sowie eine korrekt entnommene und gekennzeichnete Testprobe.

1. Eine Kartusche aus der Verpackung nehmen.
2. Die Kartusche auf Beschädigungen überprüfen. Falls die Kartusche beschädigt ist, darf sie nicht verwendet werden.
3. Die Kartusche auf Raumtemperatur kommen lassen. Jede Xpert MTB/XDR-Kartusche mit der Proben-ID beschriften. Siehe Abbildung 4.



Abbildung 4. Beschriftung auf der Seite der Kartusche.

Anmerkung Zum Beschriften oder Befestigen eines ID-Etiketts die Seite der Kartusche verwenden. Das Etikett weder auf den Deckel der Kartusche noch über den vorhandenen 2D-Barcode der Kartusche kleben.

4. Zuerst den Kartuschendeckel und danach den Probenbehälter öffnen.
5. Die verflüssigte Probe mithilfe der mitgelieferten Transferpipette bis zur Linie auf der Pipette aspirieren. Falls das Volumen nicht ausreicht, darf die Probe nicht weiter bearbeitet werden. Siehe Abbildung 5.



Abbildung 5. Aspirieren bis zu der Linie auf der Pipette

6. Die Probe langsam dispensieren, um das Risiko einer Aerosolbildung zu minimieren. Siehe Abbildung 6.



Abbildung 6. Xpert MTB/XDR-Kartusche

7. Den Kartuschendeckel schließen.

12.4 Testbeginn

Wichtig

Bevor der Test gestartet wird, ist sicherzustellen, dass die Assay-Definitionsdatei für den Xpert MTB/XDR Test in die Software importiert wurde. In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte der Testdurchführung beschrieben. Genauere Anweisungen entnehmen Sie bitte dem *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-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 Instrument und dann den Computer ein. Die GeneXpert Dx-Software startet automatisch oder muss eventuell durch einen Doppelklick auf das Verknüpfungssymbol für GeneXpert Dx 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 Dx Systemfenster auf **Test erstellen (Create Test)**. Das Fenster **Test erstellen (Create Test)** erscheint.
4. Scannen Sie die Patienten-ID (Patient ID) oder die Proben-ID (Sample ID) oder tippen Sie die Patienten- bzw. Proben-ID ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID). Die Proben-ID (Sample ID) wird auf der linken Seite des Fensters **Ergebnisse anzeigen (View Results)** angezeigt und ist mit den Testergebnissen verknüpft.
5. Scannen Sie den Barcode der Xpert MTB/XDR-Kartusche. Anhand der über den Barcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: **Chargen-ID (Reagent Lot ID)**, **Kartuschen-Seriennr. (Cartridge SN)** und **Verfallsdatum (Expiration Date)**. Siehe Abbildung 7.

Anmerkung

Falls der Barcode auf der Xpert MTB/XDR-Kartusche sich nicht einscannen lässt, wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche.

The screenshot shows a software window titled "Test erstellen" with a close button (X) in the top right corner. The window contains the following fields and controls:

- Patienten-ID:** Text input field containing "John Smith".
- Proben-ID:** Text input field containing "CPH123-01".
- Assay auswählen:** A dropdown menu with "Xpert MTB/XDR IVD" selected. To its right, a "Version" field shows "1".
- Modul auswählen:** A dropdown menu with "A1" selected.
- Chargen-ID:** Text input field containing "00503".
- Verfallsdatum:** Text input field containing "2090/12/24".
- Kartuschen-Seriennr.:** Text input field containing "0384099858".
- Testtyp:** A dropdown menu with "Patientenprobe" selected.
- Probentyp:** A dropdown menu with "Andere" selected.
- Anderer Probentyp:** An empty text input field.
- Anmerkungen:** A large empty text area for notes.

At the bottom of the window, there are three buttons: "Test starten", "Kartuschen-Barcode scannen", and "Abbrechen".

Abbildung 7. Fenster „Test erstellen (Create Test)“ von GX Dx

6. Klicken Sie auf **Test starten (Start Test)**. Tippen Sie Ihr Kennwort in das angezeigte Dialogfeld.
7. 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.
8. Verbrauchte Kartuschen müssen gemäß den üblichen Praktiken Ihrer Einrichtung in dem entsprechenden Proben-Abfallbehälter entsorgt werden.

13 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.

14 Eingebaute Qualitätskontrollen

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

- **Probenbearbeitungskontrolle (SPC)** – Die SPC überprüft, ob die Probe ordnungsgemäß bearbeitet wurde. Darüber hinaus stellt diese Kontrolle eine probenbedingte Hemmung des Echtzeit-PCR-Assays fest und stellt sicher, dass die Bedingungen der PCR-Reaktion (Temperatur und Zeit) für die Amplifikationsreaktion geeignet und die PCR-Reagenzien funktionsfähig sind. Bei einer negativen Probe sollte die SPC positiv sein; bei einer positiven Probe kann sie negativ oder positiv sein. Die SPC ist erfolgreich, wenn sie die zugewiesenen Akzeptanzkriterien erfüllt.
- **Sondenprüfungskontrolle (PCC)** – Vor Beginn der PCR-Reaktion verifiziert das GeneXpert-System anhand des gemessenen Fluoreszenzsignals von den Sonden die Rehydrierung der Kügelchen, Füllung des Reaktionsbehälters,

Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs. Die PCC ist erfolgreich, wenn sie die zugewiesenen Akzeptanzkriterien erfüllt.

- **Kontrolle für ausreichendes Probenvolumen (Sample Volume Adequacy, SVA)** – Vor der Probenbearbeitung misst das GeneXpert System, ob die Probenkammer ein ausreichendes Volumen der Probe enthält. Wenn die SVA-Prüfung fehlschlägt, bedeutet dies, dass nicht das für die Testung erforderliche Probenvolumen in die Probenkammer gegeben wurde.

Externe Kontrollen – Externe Kontrollen können ggf. gemäß lokalen, bundesstaatlichen und bundesweiten Akkreditierungsvorschriften verwendet werden.

15 Interpretation der Ergebnisse

Das GeneXpert Instrument Systems erzeugt die Ergebnisse anhand der gemessenen Fluoreszenzsignale und der Schmelztemperaturwerte (*T_m*-Werte). Mutationen und Wildtypsequenzen werden vom GeneXpert System anhand der *T_m*-Werte nachgewiesen. Die Feststellung der Sensitivität bzw. Resistenz hängt davon ab, wo der *T_m*-Wert im Wildtyp- bzw. Mutations-Fenster für einen bestimmten Analyten liegt. Mögliche positive Ergebnisse für den Xpert MTB/XDR Test sind: **MTB ERMITTELT (MTB DETECTED)** und alle Resistenz-Zielsequenzen sind **NICHT ERMITTELT (NOT DETECTED)** oder **MTB ERMITTELT (MTB DETECTED)** und eine oder mehrere Resistenz-Zielsequenzen sind **ERMITTELT (DETECTED)** oder **MTB ERMITTELT (MTB DETECTED)** und/oder eine oder mehrere der folgenden Resistenz-Zielsequenzen sind **NICHT FESTSTELLBAR (INDETERMINATE)**. Eine Liste der möglichen Ergebnisse für jede Zielsequenz enthält Tabelle 2.

Tabelle 2. Mögliche Testergebnisse für jede Zielsequenz im Xpert MTB/XDR Test

Wirkstoffklasse	Ausgegebenes Ergebnis
n. a.	UNGÜLTIG (INVALID)/FEHLER (ERROR)/KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)
	MTB ERMITTELT (MTB DETECTED)
	MTB NICHT ERMITTELT (MTB NOT DETECTED)
Isoniazid	Geringe INH-Resistenz ERMITTELT (Low INH Resistance DETECTED)
	INH-Resistenz ERMITTELT (INH Resistance DETECTED)
	INH-Resistenz NICHT ERMITTELT (INH Resistance NOT DETECTED)
	INH-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (INH Resistance INDETERMINATE)
Fluorchinolon	Geringe FLQ-Resistenz ERMITTELT (Low FLQ Resistance DETECTED)
	FLQ-Resistenz ERMITTELT (FLQ Resistance DETECTED)
	FLQ-Resistenz NICHT ERMITTELT (FLQ Resistance NOT DETECTED)
	FLQ-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (FLQ Resistance INDETERMINATE)
Amikacin	AMK-Resistenz ERMITTELT (AMK Resistance DETECTED)
	AMK-Resistenz NICHT ERMITTELT (AMK Resistance NOT DETECTED)
	AMK-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (AMK Resistance INDETERMINATE)
Kanamycin	KAN-Resistenz ERMITTELT (KAN Resistance DETECTED)
	KAN-Resistenz NICHT ERMITTELT (KAN Resistance NOT DETECTED)
	KAN-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (KAN Resistance INDETERMINATE)
Capreomycin	CAP-Resistenz ERMITTELT (CAP Resistance DETECTED)
	CAP-Resistenz NICHT ERMITTELT (CAP Resistance NOT DETECTED)
	CAP-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (CAP Resistance INDETERMINATE)

Wirkstoffklasse	Ausgegebenes Ergebnis
Ethionamid ^a	ETH-Resistenz ERMITTELT (ETH Resistance DETECTED)
	ETH-Resistenz NICHT ERMITTELT (ETH Resistance NOT DETECTED)

^a Aufgrund des Testdesigns ist das Ergebnis „Ethionamid nicht feststellbar (Ethionamide Indeterminate)“ nicht möglich.

Tabelle 3 enthält eine Zusammenfassung der vom Xpert MTB/XDR Test erfassten Gene und der für jedes Gen abgefragten Codonregionen und Nukleotide zur Identifikation bzw. Vermutung einer Arzneimittelresistenz.

Tabelle 3. Abgefragte, eine Arzneimittelresistenz bestimmende Regionen

Arzneimittel	Gen-Ziel	Codonregionen	Nukleotid
Isoniazid	<i>inhA</i> -Promoter	n. a.	-1 bis -32 intergenisch
	<i>katG</i>	311–319	939–957
	<i>fabG1</i>	199–210	597–630
	<i>oxyR-ahpC</i> -Intergenregion	n. a.	-5 bis -50 intergenisch (oder -47 bis -92) ^{12,13}
Ethionamid	<i>inhA</i> -Promoter	n. a.	-1 bis -32 intergenisch
Fluorchinolone	<i>gyrA</i>	87–95	261–285
	<i>gyrB</i>	531–544 (oder 492–505) ^{12,14}	1596–1632
Amikacin, Kanamycin, Capreomycin	<i>rrs</i>	n. a.	1396–1417
	<i>eis</i> -Promoter	n. a.	-6 bis -42 intergenisch

Tabelle 4 enthält Beispiele für mögliche Ergebnisse mit der zugehörigen Interpretation. Abbildung 8 bis Abbildung 16 sind Beispiele für mögliche Ergebnisse mit dem Xpert MTB/XDR Test.

Tabelle 4. Beispiele für Ergebnisse und Interpretation des Xpert MTB/XDR

Ergebnis	Interpretation
MTB ERMITTELT (MTB DETECTED); INH-Resistenz NICHT ERMITTELT (INH Resistance NOT DETECTED) FLQ-Resistenz NICHT ERMITTELT (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-Resistenz NICHT ERMITTELT (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-Resistenz NICHT ERMITTELT (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-Resistenz NICHT ERMITTELT (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-Resistenz NICHT ERMITTELT (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>Die MTB-Zielsequenz ist in der Probe vorhanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutationen, die zu einer Resistenz gegen INH, FLQs, AMK, KAN, CAP oder ETH führen, wurden nicht nachgewiesen. • SPC: KA (NA) (Keine Angabe). Ein SPC-Signal ist nicht erforderlich, da die MTB-Amplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. • Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.
MTB ERMITTELT (MTB DETECTED); INH-Resistenz ERMITTELT (INH Resistance DETECTED) FLQ-Resistenz ERMITTELT (FLQ Resistance DETECTED) AMK-Resistenz ERMITTELT (AMK Resistance DETECTED) KAN-Resistenz ERMITTELT (KAN Resistance DETECTED) CAP-Resistenz ERMITTELT (CAP Resistance DETECTED) ETH-Resistenz ERMITTELT (ETH Resistance DETECTED)	<p>Die MTB-Zielsequenz ist in der Probe vorhanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutationen, die zu einer INH-Resistenz beitragen, wurden in einem oder mehreren der folgenden Gene nachgewiesen: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, Intergenregion <i>oxyR-ahpC</i> und <i>inhA</i>-Promoter • Mutationen, die zu einer FLQ-Resistenz beitragen, wurden in einem oder mehreren der folgenden Gene nachgewiesen: in den Chinolonresistenz determinierenden Regionen (Quinolone Resistance Determining Regions, QRDR) <i>gyrA</i> und <i>gyrB</i> • Mutationen, die zu einer AMK-Resistenz beitragen, wurden in einem oder mehreren der folgenden Gene nachgewiesen: <i>rrs</i>-Gen und <i>eis</i>-Promoter • Mutationen, die zu einer KAN-Resistenz beitragen, wurden in einem oder mehreren der folgenden Gene nachgewiesen: <i>rrs</i>-Gen und <i>eis</i>-Promoter • Mutationen, die zu einer CAP-Resistenz beitragen, wurden im folgenden Gen nachgewiesen: <i>rrs</i>-Gen • Mutationen, die zu einer ETH-Resistenz beitragen, wurden im folgenden Gen nachgewiesen: <i>inhA</i>-Promoter • SPC: KA (NA) (Keine Angabe). Ein SPC-Signal ist nicht erforderlich, da die MTB-Amplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. • Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.
MTB ERMITTELT (MTB DETECTED); INH-Resistenz ERMITTELT (INH Resistance DETECTED) FLQ-Resistenz NICHT ERMITTELT (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-Resistenz NICHT ERMITTELT (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-Resistenz NICHT ERMITTELT (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-Resistenz NICHT ERMITTELT (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-Resistenz NICHT ERMITTELT (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>Die MTB-Zielsequenz ist in der Probe vorhanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutationen, die zu einer Resistenz gegen FLQs, AMK, KAN, CAP und ETH führen, wurden nicht nachgewiesen. • Mutationen, die zu einer INH-Resistenz beitragen, wurden in einem oder mehreren der folgenden Gene nachgewiesen: <i>katG</i>, <i>fabG1</i> und Intergenregion <i>oxyR-ahpC</i> • SPC: KA (NA) (Keine Angabe). Ein SPC-Signal ist nicht erforderlich, da die MTB-Amplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. • Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.

Ergebnis	Interpretation
MTB ERMITTELT (MTB DETECTED); INH-Resistenz ERMITTELT (INH Resistance DETECTED) FLQ-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (FLQ Resistance INDETERMINATE) AMK-Resistenz NICHT ERMITTELT (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-Resistenz NICHT ERMITTELT (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-Resistenz NICHT ERMITTELT (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-Resistenz NICHT ERMITTELT (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>Die MTB-Zielsequenz ist in der Probe vorhanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutationen, die zu einer Resistenz gegen AMK, KAN, CAP und ETH führen, wurden nicht nachgewiesen. • Mutationen, die zu einer INH-Resistenz beitragen, wurden in einem oder mehreren der folgenden Gene nachgewiesen: <i>katG</i>, <i>fabG1</i> und Intergenregion <i>oxyR-ahpC</i> • Mutationen, die zu einer FLQ-Resistenz beitragen, konnten nicht festgestellt werden, da nur Wildtyp-Tm-Werte von einer oder mehreren Sonden nachgewiesen wurden und Tm-Werte von einer oder mehreren Sonden, die eines oder mehrere der folgenden Gene erfassen, fehlten: <i>gyrA</i> oder <i>gyrB</i>. ODER kein Tm-Wert von einer der Sonden, die die Gene <i>gyrA</i> und <i>gyrB</i> erfassen. • SPC: KA (NA) (Keine Angabe). Ein SPC-Signal ist nicht erforderlich, da die MTB-Amplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. • Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.
MTB ERMITTELT (MTB DETECTED); Geringe INH-Resistenz ERMITTELT (Low INH Resistance DETECTED) FLQ-Resistenz NICHT ERMITTELT (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-Resistenz NICHT ERMITTELT (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-Resistenz NICHT ERMITTELT (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-Resistenz NICHT ERMITTELT (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-Resistenz ERMITTELT (ETH Resistance DETECTED)	<p>Die MTB-Zielsequenz ist in der Probe vorhanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutationen, die zu einer Resistenz gegen FLQ, AMK, KAN und CAP führen, wurden nicht nachgewiesen. • Mutationen, die zu einer geringen INH-Resistenz beitragen, wurden in der <i>inhA</i>-Promoter-Region nachgewiesen. • Mutationen, die zu einer ETH-Resistenz beitragen, wurden in der <i>inhA</i>-Promoter-Region nachgewiesen. • SPC: KA (NA) (Keine Angabe). Ein SPC-Signal ist nicht erforderlich, da die MTB-Amplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. • Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.
MTB ERMITTELT (MTB DETECTED); INH-Resistenz NICHT ERMITTELT (INH Resistance NOT DETECTED) Geringe FLQ-Resistenz ERMITTELT (Low FLQ Resistance DETECTED) AMK-Resistenz NICHT ERMITTELT (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-Resistenz NICHT ERMITTELT (KAN Resistance NOT DETECTED) CAP-Resistenz NICHT ERMITTELT (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-Resistenz NICHT ERMITTELT (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>Die MTB-Zielsequenz ist in der Probe vorhanden; eine geringe FLQ-Resistenz wurde nachgewiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutationen, die zu einer Resistenz gegen INH, AMK, KAN, CAP und ETH führen, wurden nicht nachgewiesen. • Mutationen, die zu einer geringen FLQ-Resistenz beitragen, wurden in den folgenden Genen nachgewiesen: <i>gyrA</i> • SPC: KA (NA) (Keine Angabe). Ein SPC-Signal ist nicht erforderlich, da die MTB-Amplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. • Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.

Ergebnis	Interpretation
MTB ERMITTELT (MTB DETECTED); INH-Resistenz ERMITTELT (INH Resistance DETECTED) FLQ-Resistenz NICHT ERMITTELT (FLQ Resistance NOT DETECTED) AMK-Resistenz ERMITTELT (AMK Resistance DETECTED) KAN-Resistenz ERMITTELT (KAN Resistance DETECTED) CAP-Resistenz ERMITTELT (CAP Resistance DETECTED) ETH-Resistenz NICHT ERMITTELT (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>Die MTB-Zielsequenz ist in der Probe vorhanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutationen, die zu einer Resistenz gegen FLQ und ETH führen, wurden nicht nachgewiesen. • Mutationen, die zu einer INH-Resistenz beitragen, wurden in einem oder mehreren der folgenden Gene nachgewiesen: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-ahpC</i> • Mutationen, die zu einer AMK-Resistenz beitragen, wurden in einem oder mehreren der folgenden Gene nachgewiesen: <i>rrs</i>-Gen, <i>eis</i>-Promoter • Mutationen, die zu einer KAN-Resistenz beitragen, wurden in einem oder mehreren der folgenden Gene nachgewiesen: <i>rrs</i>-Gen, <i>eis</i>-Promoter • Mutationen, die zu einer CAP-Resistenz beitragen, wurden im folgenden Gen nachgewiesen: <i>rrs</i>-Gen • SPC: KA (NA) (Keine Angabe). Ein SPC-Signal ist nicht erforderlich, da die MTB-Amplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. • Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.
MTB ERMITTELT (MTB DETECTED); INH-Resistenz ERMITTELT (INH Resistance DETECTED) Geringe FLQ-Resistenz ERMITTELT (Low FLQ Resistance DETECTED) AMK-Resistenz NICHT ERMITTELT (AMK Resistance NOT DETECTED) KAN-Resistenz ERMITTELT (KAN Resistance DETECTED) CAP-Resistenz NICHT ERMITTELT (CAP Resistance NOT DETECTED) ETH-Resistenz NICHT ERMITTELT (ETH Resistance NOT DETECTED)	<p>Die MTB-Zielsequenz ist in der Probe vorhanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutationen, die zu einer Resistenz gegen AMK, CAP und ETH führen, wurden nicht nachgewiesen. • Mutationen, die zu einer INH-Resistenz beitragen, wurden in einem oder mehreren der folgenden Gene nachgewiesen: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, Intergenregion <i>oxyR-ahpC</i> und <i>inhA</i>-Promoter • Mutationen, die zu einer geringen FLQ-Resistenz beitragen, wurden im folgenden Gen nachgewiesen: <i>gyrA</i> • Mutationen, die zu einer KAN-Resistenz beitragen, wurden in der <i>eis</i>-Promoter-Region nachgewiesen. • SPC: KA (NA) (Keine Angabe). Ein SPC-Signal ist nicht erforderlich, da die MTB-Amplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. • Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.
MTB NICHT ERMITTELT (MTB NOT DETECTED)	<p>Die MTB-Zielsequenz wurde in der Probe nicht nachgewiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: BEST. (PASS). Die SPC erfüllt die Akzeptanzkriterien. • Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.
UNGÜLTIG (INVALID)	<p>An- oder Abwesenheit von MTB kann nicht bestimmt werden. Die SPC erfüllt nicht die Akzeptanzkriterien, die Probe wurde nicht sachgemäß bearbeitet oder die PCR war gehemmt. Der Test muss wiederholt werden. Siehe Abschnitt Abschnitt 16.2. Testwiederholung in diesem Dokument.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: UNGÜLTIG (INVALID). An- oder Abwesenheit von MTB-DNA kann nicht bestimmt werden. • SPC: DEFEKT (FAIL). Das Ergebnis für die MTB-Zielsequenz ist negativ und der SPC-Schwellenwertzyklus-Wert (Ct-Wert) liegt nicht im gültigen Bereich. • Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.

Ergebnis	Interpretation
<p>FEHLER (ERROR)</p>	<p>An- oder Abwesenheit von MTB kann nicht bestimmt werden. Der Test muss wiederholt werden. Siehe Abschnitt Abschnitt 16.2. Testwiederholung in diesem Dokument.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Sondenprüfung: DEFEKT (FAIL). Ein oder alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren nicht erfolgreich. <hr/> <p>Anmerkung Wenn die Sondenprüfung bestanden wurde, wurde der Fehler eventuell durch den Ausfall einer Systemkomponente, einen Benutzerfehler oder ein Problem mit der Intaktheit der Kartusche verursacht.</p>
<p>KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</p>	<p>An- oder Abwesenheit von MTB kann nicht bestimmt werden. Der Test muss wiederholt werden. Siehe Abschnitt Abschnitt 16.2. Testwiederholung in diesem Dokument. KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Beispielsweise könnte der Benutzer den Test abgebrochen haben, bevor er abgeschlossen war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Sondenprüfung: KA (NA) (Keine Angabe)

Anmerkung Die nachstehenden Abbildungen enthalten repräsentative Ergebnisse einschließlich der Registerkarte „Schmelz-Max (Melt Peaks)“, die beim Xpert MTB/XDR Test in der Ansicht für Detail-Benutzer von GeneXpert Dx zu erwarten sind. Es werden nicht alle möglichen Ergebniskombinationen dargestellt.

Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
Assay-Name MTB-XDR Version 3						
Testergebnis	MTB ERMITTELT; INH Resistance NICHT ERMITTELT; FLQ Resistance NICHT ERMITTELT; AMK Resistance NICHT ERMITTELT; KAN Resistance NICHT ERMITTELT; CAP Resistance NICHT ERMITTELT; ETH Resistance NICHT ERMITTELT					
Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
Analyt-Name	Schmelze Maximum Temperatur	Schmelze Maximum Höhe				
inhA-melt	76,3	292,5				
katG-melt	73,8	107,0				
fabG1-melt	71,5	242,0				
ahpC-melt	68,7	41,3				
gyrA1-melt	76,2	73,9				
gyrA2-melt	70,4	75,8				
gyrA3-melt	71,0	129,8				
gyrB2-melt	69,5	77,8				
rrs-melt	75,0	188,7				
eis-melt	68,5	145,3				
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Abbildung 8. MTB ERMITTELT; Resistenz gegen INH, FLQ, AMK, KAN, CAP und ETH NICHT ERMITTELT

Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
Assay-Name	MTB-XDR	Version	3			
Testergebnis	MTB ERMITTELT; INH Resistance ERMITTELT; FLQ Resistance ERMITTELT; AMK Resistance ERMITTELT; KAN Resistance ERMITTELT; CAP Resistance ERMITTELT; ETH Resistance ERMITTELT					
Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
	Analyt-Name		Schmelze Maximum Temperatur			Schmelze Maximum Höhe
	inhA-melt					
	katG-melt					
	fabG1-melt					
	ahpC-melt					
	gyrA1-melt		76,1			90,0
	gyrA2-melt		69,6			39,7
	gyrA3-melt					
	gyrB2-melt					
	rrs-melt					
	eis-melt					
	inhA-mut melt		70,9			259,6
	katG-mut melt		68,4			214,0
	fabG1-mut melt		75,9			181,1
	ahpC-mut melt		66,2			68,2
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt		76,0			125,0
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt		66,0			103,2
	rrs-mut melt		71,0			125,7
	eis-mutA melt		71,4			163,9
	eis-mutB melt					

Abbildung 9. MTB ERMITTELT; Resistenz gegen INH, FLQ, AMK, KAN, CAP und ETH ERMITTELT

Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
Assay-Name MTB-XDR Version 3						
Testergebnis	MTB ERMITTELT; INH Resistance ERMITTELT; FLQ Resistance NICHT ERMITTELT; AMK Resistance NICHT ERMITTELT; KAN Resistance NICHT ERMITTELT; CAP Resistance NICHT ERMITTELT; ETH Resistance NICHT ERMITTELT					
Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
	Analyt-Name		Schmelze Maximum Temperatur			Schmelze Maximum Höhe
	inhA-melt		76,6			284,9
	katG-melt		74,0			105,2
	fabG1-melt					
	ahpC-melt		69,0			35,4
	gyrA1-melt		76,6			65,2
	gyrA2-melt		70,4			64,9
	gyrA3-melt		71,4			92,2
	gyrB2-melt		69,7			84,7
	rrs-melt		75,3			146,8
	eis-melt		68,7			124,2
	inhA-mut melt					
	katG-mut melt					
	fabG1-mut melt		75,9			178,0
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt					
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt					
	eis-mutB melt					

Abbildung 10. MTB ERMITTELT; INH-Resistenz ERMITTELT

Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
Assay-Name MTB-XDR Version 4						
Testergebnis	MTB ERMITTELT; INH Resistance ERMITTELT; FLQ Resistance NICHT ERMITTELT; AMK Resistance NICHT FESTSTELLBAR; KAN Resistance ERMITTELT; CAP Resistance NICHT FESTSTELLBAR; ETH Resistance ERMITTELT					
Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
	Analyt-Name		Schmelze Maximum Temperatur			Schmelze Maximum Höhe
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt			71,5			254,6
ahpC-melt			68,7			49,4
gyrA1-melt			76,3			62,9
gyrA2-melt			70,2			59,8
gyrA3-melt			71,5			56,5
gyrB2-melt			69,4			74,8
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt			70,9			277,7
katG-mut melt			68,2			157,7
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt			62,6			46,5

Abbildung 11. MTB ERMITTELT; Resistenz gegen INH und KAN ERMITTELT; AMK und CAP NICHT FESTSTELLBAR

Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
Assay-Name MTB-XDR Version 3						
Testergebnis	<p>MTB ERMITTELT; INH Resistance ERMITTELT; Low FLQ Resistance ERMITTELT; AMK Resistance NICHT ERMITTELT; KAN Resistance NICHT ERMITTELT; CAP Resistance NICHT ERMITTELT; ETH Resistance NICHT ERMITTELT</p>					
Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
Analyt-Name			Schmelze Maximum Temperatur	Schmelze Maximum Höhe		
inhA-melt			76,5	313,1		
katG-melt						
fabG1-melt			71,7	211,5		
ahpC-melt			69,0	47,2		
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt			69,6	81,1		
rrs-melt			75,2	248,1		
eis-melt			68,8	158,2		
inhA-mut melt						
katG-mut melt			68,4	184,6		
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt			72,3	125,0		
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt			76,0	207,9		
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt			76,5	128,0		
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Abbildung 12. MTB ERMITTELT; INH-Resistenz und geringe FLQ-Resistenz ERMITTELT

Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
Assay-Name MTB-XDR Version 3						
Testergebnis	<div style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> MTB ERMITTELT; INH Resistance ERMITTELT; FLQ Resistance ERMITTELT; AMK Resistance ERMITTELT; KAN Resistance ERMITTELT; CAP Resistance NICHT ERMITTELT; ETH Resistance NICHT ERMITTELT </div>					

Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
	Analyt-Name		Schmelze Maximum Temperatur			Schmelze Maximum Höhe
	inhA-melt		76,6			278,9
	katG-melt					
	fabG1-melt		71,7			226,6
	ahpC-melt		69,0			42,9
	gyrA1-melt					
	gyrA2-melt					
	gyrA3-melt					
	gyrB2-melt		69,8			68,7
	rrs-melt		75,3			198,7
	eis-melt					
	inhA-mut melt					
	katG-mut melt		68,5			204,1
	fabG1-mut melt					
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt		72,9			88,0
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt					
	gyrA3-mutC melt		69,1			113,4
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt		71,6			183,4
	eis-mutB melt					

Abbildung 13. MTB ERMITTELT; Resistenz gegen INH, FLQ, AMK und KAN ERMITTELT

Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
Assay-Name		MTB-XDR	Version		3	
Testergebnis	MTB NICHT ERMITTELT					
Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
Analyt-Name	Schmelze Maximum Temperatur	Schmelze Maximum Höhe				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG 1-melt						
ahpC-melt						
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt						
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG 1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Abbildung 14. MTB NICHT ERMITTELT (MTB NOT DETECTED)

Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
Assay-Name		MTB-XDR		Version 3		
Testergebnis		UNGÜLTIG				
Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
	Analyt-Name		Schmelze Maximum Temperatur			Schmelze Maximum Höhe
	inhA-melt		76,8			102,1
	katG-melt					
	fabG1-melt		71,7			53,1
	ahpC-melt		69,1			34,9
	gyrA1-melt		76,6			71,4
	gyrA2-melt					
	gyrA3-melt		71,5			40,7
	gyrB2-melt		70,2			38,9
	rrs-melt					
	eis-melt		68,6			109,4
	inhA-mut melt					
	katG-mut melt		68,5			49,4
	fabG1-mut melt					
	ahpC-mut melt					
	gyrA1-mutA melt					
	gyrA1-mutB melt					
	gyrA1-mutC melt					
	gyrA2-mutA melt					
	gyrA2-mutB melt					
	gyrA3-mutA melt					
	gyrA3-mutB melt					
	gyrA3-mutC melt					
	gyrB2-mut melt					
	rrs-mut melt					
	eis-mutA melt					
	eis-mutB melt					

Abbildung 15. UNGÜLTIG (INVALID)

Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
Assay-Name MTB-XDR Version 3						
Testergebnis FEHLER						
Testergebnis	Analyt-Ergebnis	Detail	Schmelz-Max	Fehler	Protokoll	Kundendienst
Analyt-Name	Schmelze Maximum Temperatur	Schmelze Maximum Höhe				
inhA-melt						
katG-melt						
fabG1-melt						
ahpC-melt						
gyrA1-melt						
gyrA2-melt						
gyrA3-melt						
gyrB2-melt						
rrs-melt						
eis-melt						
inhA-mut melt						
katG-mut melt						
fabG1-mut melt						
ahpC-mut melt						
gyrA1-mutA melt						
gyrA1-mutB melt						
gyrA1-mutC melt						
gyrA2-mutA melt						
gyrA2-mutB melt						
gyrA3-mutA melt						
gyrA3-mutB melt						
gyrA3-mutC melt						
gyrB2-mut melt						
rrs-mut melt						
eis-mutA melt						
eis-mutB melt						

Abbildung 16. FEHLER (ERROR)

16 Wiederholungstests

16.1 Gründe für eine Testwiederholung

Falls es zu einem der nachstehend genannten Testergebnisse kommt, ist der Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2. Testwiederholung zu wiederholen.

- Das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** bedeutet, dass die Probenbearbeitungskontrolle (SPC) fehlgeschlagen ist. Die Probe wurde nicht sachgemäß bearbeitet, die PCR war gehemmt oder die Probe wurde nicht sachgemäß entnommen.
- Das Ergebnis **FEHLER (ERROR)** kann u. a. bedeuten, dass die Sondenprüfungskontrolle fehlgeschlagen ist oder die maximalen Druckgrenzwerte 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.
- Das Ergebnis **NICHT FESTSTELLBAR (INDETERMINATE)** bedeutet, dass die Resistenz gegen einen bestimmten Wirkstoff mithilfe des Assayalgorithmus nicht definitiv festgestellt werden konnte (weitere Erläuterungen enthält Abschnitt 17. Einschränkungen). Ein Wiederholungstest mit einer anderen Probe führt nicht unbedingt zu einem anderen Ergebnis.

16.2 Testwiederholung

Verwenden Sie für den erneuten Testlauf eine neue Kartusche (Kartuschen dürfen nicht wiederverwendet werden). Wenn Sputum (muss $\geq 1,0$ ml sein) oder rekonstituiertes Sediment (muss $\geq 0,5$ ml sein) übrig ist, ist zur Dekontamination und Verflüssigung des Sputums vor Durchführung des Tests stets frisches PR zu verwenden. Die Anweisungen für die Probenbearbeitung in Abschnitt 12.1. Verfahren für unbearbeitetes Sputum bzw. Abschnitt 12.2. Verfahren für dekontaminierte konzentrierte Sputumsedimente befolgen.

Sofern ein ausreichendes Volumen der mit PR behandelten Probe vorhanden ist, das seit der Erstzugabe der PR zur Probe nicht länger als 2,5 Stunden bei bis zu 35 °C bzw. nicht länger als 4 Stunden bei 2–8 °C aufbewahrt wurde, kann die mit PR behandelte Restprobe mit einer neuen Kartusche bearbeitet werden. Für Testwiederholungen stets eine neue Kartusche verwenden und den Test innerhalb von 30 Minuten nach Zugabe der bearbeiteten Probe in die Kartusche beginnen. Siehe Abschnitt 12.3. Vorbereitung der Kartusche.

17 Einschränkungen

- Die Leistungsfähigkeit des Xpert MTB/XDR Tests wurde ausschließlich anhand der Verfahren validiert, die in dieser Packungsbeilage beschrieben sind. Änderungen am XDR-Testverfahren müssen in Verbindung mit anderen dem Arzt vorliegenden Labordaten und klinischen Daten interpretiert werden.
- Die Leistung des Xpert MTB/XDR Tests hängt von den Fähigkeiten des Benutzers und der Einhaltung der Testverfahren ab. Verfahrensfehler während des Tests können falsch positive oder falsch negative Ergebnisse verursachen. Alle Benutzer des Geräts müssen am Gerät und am Test angemessen geschult sein.
- Testergebnisse müssen grundsätzlich durch eine geschulte medizinische Fachkraft in Verbindung mit der Anamnese, den klinischen Anzeichen und Symptomen des Patienten sowie den Ergebnissen anderer Diagnostiktests ausgewertet werden.
- Da der Nachweis von MTB-Komplex-DNA von der Anzahl der Organismen in der Probe abhängig ist, ist die ordnungsgemäße Entnahme, Handhabung und Lagerung der Proben zur Erzielung verlässlicher Testergebnisse unverzichtbar. Zu fehlerhaften Testergebnissen kann es kommen, wenn die Probe unsachgemäß entnommen wurde, wenn die empfohlenen Verfahren zur Probenentnahme, Handhabung oder Lagerung nicht befolgt wurden, wenn technische Fehler aufgetreten sind, Proben verwechselt wurden oder das Ausgangsmaterial eine unzureichende Konzentration aufweist. Zur Vermeidung fehlerhafter Ergebnisse sind die Anweisungen in dieser Beilage zu befolgen.
- Eine frühere oder gleichzeitige Antibiotikagabe kann die Testergebnisse beeinflussen. Der Therapieerfolg bzw. das Therapieversagen kann daher nicht mit diesem Test bewertet werden, da die DNA nach einer Tuberkulosetherapie u. U. weiterhin vorhanden ist.
- Ein positives Testergebnis weist nicht zwingend auf das Vorhandensein lebensfähiger Organismen hin. Jedoch muss vermutet werden, dass MTB-Komplex-DNA einschließlich Mutationen, die mit einer Resistenz gegen INH, FLQ, AMK, KAN, CAP und ETH assoziiert sind, vorhanden ist.
- Mutationen oder Polymorphismen in Primer oder Sonden bindenden Regionen können den Nachweis von neuen oder unbekanntem XDR-MTB-Stämmen beeinträchtigen und zu einem falschen Arzneimittel-sensitiven Ergebnis führen.
- Der Xpert MTB/XDR Test kann die Sensitivität gegenüber INH, FLQ, AMK, KAN, CAP und ETH nicht bestätigen, da eventuell andere Resistenzmechanismen als die vom Test nachgewiesenen vorliegen, die mit einem ausbleibenden klinischen Ansprechen auf die Behandlung einhergehen können.
- Blut, Liquor (CSF), Magenaspilat, Stuhl, Gewebe und Urin wurden nicht für die Testung mit dem Xpert MTB/XDR Test evaluiert.
- Induzierte Sputumproben wurden zwar nicht in der klinischen Leistungsbewertung des Xpert MTB/XDR Tests berücksichtigt, jedoch wurden isotone bzw. hypertone Lösungen, Bronchodilatoren und inhalative Bronchodilatoren, die häufig bei der Entnahme von induziertem Sputum verwendet werden, geprüft, wobei keine Störung des Tests festgestellt wurde. Eine Induktion mit Kochsalzlösung kann dazu führen, dass eine unzureichende Anzahl von Organismen gewonnen werden, und könnte den Nachweis von *M. tuberculosis* beeinträchtigen.
- Die bei der Leistungsbewertung des Xpert MTB/XDR Tests verwendeten konzentrierten Sputumsedimente wurden gemäß der von Kent und Kubica¹¹ beschriebenen NALC-NaOH-Methode vorbereitet. Die Verwendung anderer Methoden zur Sedimentvorbereitung kann eventuell die Leistung des Tests ändern.
- Ein negativer Test schließt nicht aus, dass MTB-Komplex-DNA aus der Sputumprobe isoliert werden kann. Der Xpert MTB/XDR Test kann in Verbindung mit einer Mycobacterium-Kultur verwendet werden, um das Risiko falsch negativer Ergebnisse zu berücksichtigen und Organismen für die weitere Charakterisierung und für Arzneimittelempfindlichkeitstests zu gewinnen.
- Bei Proben mit dem Ergebnis **MTB-Spuren ERMITTELT (MTB Trace DETECTED)** beim Test mit dem Xpert MTB/RIF Ultra ist zu erwarten, dass sie unter der Nachweisgrenze des MTB/XDR Tests liegen; sie werden nicht für die Testung mit dem Xpert MTB/XDR Test empfohlen.
- Der Xpert MTB/XDR Test kann aufgrund des Designs nicht zwischen den Spezies des MTB-Komplexes (d. h. *MTB*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedi*, *M. mungi* und *M. orygis*) unterscheiden.

Darüber hinaus muss auch eine Kultur durchgeführt werden, um festzustellen, ob zusätzlich zum MTB-Komplex ein NTM-Stamm vorliegt.

- In der Literatur wird aufgrund der diffusen Natur einer MTB-Infektion in der Lunge bei dieser Patientengruppe und der schwierigen Beschaffung geeigneter Proben eine niedrigere Sensitivität bei pädiatrischen Patienten angegeben.^{16,17}
- Mischinfektionen mit MTB und *M. marinum* können zu dem Ergebnis **NICHT FESTSTELLBAR (INDETERMINATE)** für FLQ bei $>10^4$ CFU/ml *M. marinum* in Anwesenheit von ≤ 408 CFU/ml MTB führen.
- In seltenen Fällen können die *rrs*-Primer und -Sonden mit Umgebungsmikroben oder Sputummikroflora kreuzreagieren, was zu dem Ergebnis **NICHT FESTSTELLBAR (INDETERMINATE)** für AMK, KAN und CAP führen kann.
- Der Xpert MTB/XDR Test kann nur die mit den Mutationen in der *inhA*-Promoter-Region einhergehende ETH-Resistenz feststellen. Die Abwesenheit von Mutationen in der *inhA*-Promoter-Region schließt eine ETH-Resistenz nicht aus. Berichten zufolge sind Mutationen, die eine ETH-Resistenz mit sich bringen, auch in genomischen Regionen vorhanden, die vom Xpert MTB/XDR Test nicht erfasst werden.¹⁵
- Eine Assoziation von Mutationen bei den Genen *oxyR-ahpC* und *gyrB* mit einer Resistenz gegen INH bzw. FLQ ist noch nicht abschließend gesichert; jedoch wurde in veröffentlichten Studien berichtet, dass diese Mutationen bei Stämmen mit INH- und FLQ-Resistenz vorgefunden wurden.^{18,19}
- Die Anwesenheit von Deletionen oder seltenen Mutationen bei einem beliebigen Zielgen kann zu dem Ergebnis **NICHT FESTSTELLBAR (INDETERMINATE)** für einen bestimmten Wirkstoff führen.
- Bei Proben mit einer Mischpopulation aus sensitiven und resistenten Stämmen besteht eine Wahrscheinlichkeit, dass der Xpert MTB/XDR Test die Mutation eventuell nicht nachweist, wenn die resistente Population in einer für den Test nicht nachweisbaren Konzentration vorliegt.
- Bei Proben mit einer sehr geringen Bakterienlast oder einem Gemisch aus sensitiven und resistenten Stämmen kann der Xpert MTB/XDR Test eventuell nicht zuverlässig zwischen geringer und hoher FLQ-Resistenz unterscheiden.

18 Klinische Leistungsfähigkeit

Es wurden zwei klinische Studien durchgeführt. Die klinische Leistungsfähigkeit des Xpert MTB/XDR Tests wurde in der Klinischen Studie 1 mit eingefrorenen, archivierten, unbearbeiteten Sputum- und konzentrierten Sputumsediment-Proben und in der Klinischen Studie 2 mit prospektiven Sputumproben und MGIT-Kulturen abgeschätzt.

18.1 Sputumproben

Es wurde eine verblindete klinische Studie durchgeführt, um die Leistungsfähigkeit des Xpert MTB/XDR Tests im Vergleich zu mikrobiologischen und molekularen Referenzmethoden zu bewerten, d. h., Untersuchung der phänotypischen Arzneimittelempfindlichkeit (pDST) bzw. Sequenzierung zum Nachweis von Arzneimittelresistenzen gegenüber INH, ETH, FLQs und SLID (AMK, KAN und CAP). Darüber hinaus wurde die klinische Leistungsfähigkeit des Xpert MTB/XDR Tests mit dem Xpert MTB/RIF Assay oder dem Xpert MTB/RIF Ultra zum Nachweis von MTB verglichen. Zwei Zentren mit bekannt hoher Prävalenz von MDR- und XDR-TB lieferten tiefgefrorene archivierte, unbearbeitete Sputum- oder konzentrierte Sputumsedimentproben, von denen aufgrund von MTB-Kultur bekannt war, ob sie positiv oder negativ waren.

Tabelle 5 zeigt die Sensitivität und Spezifität des Xpert MTB/XDR Tests relativ zur pDST für Arzneimittelresistenz. Die Sensitivität betrug >90 % für INH, FLQ und AMK, >85 % für KAN und CAP und >64 % für ETH; die Spezifität lag bei >98 % für alle Arzneimittel.

Tabelle 5. Xpert MTB/XDR Test im Vergleich zur pDST für Arzneimittelresistenz (retrospektive Proben)

Arzneimittel	N	RP	FN	RN	FP	Sensitivität (%)	95%-KI	Spezifität (%)	95%-KI
INH	478	244	23	209	2	91,4	87,4–94,2	99,1	96,6–99,7
FLQ	417	148	11	254	4	93,1	88,0–96,1	98,5	96,1–99,4
AMK	405	79	7	317	2	91,9	84,1–96,0	99,4	97,7–99,8
KAN	343	58	8	276	1	87,9	77,9–93,7	99,6	98,0–99,9
CAP	167	21	4	142	0	84,0	65,3–93,6	100,0	97,4–100,0

Arzneimittel	N	RP	FN	RN	FP	Sensitivität (%)	95%-KI	Spezifität (%)	95%-KI
ETH	230	75	41	112	2	64,7 ^a	55,6–72,8	98,3	93,8–99,5

^a Die Ausgabe einer ETH-Resistenz basiert ausschließlich auf dem Nachweis von inhA-Promoter-Mutationen, was zu einer niedrigeren Sensitivität führt.

Tabelle 6 zeigt die Sensitivität und Spezifität des Xpert MTB/XDR Tests relativ zur Sequenzierung für Arzneimittelresistenz. Die Sensitivität betrug >93 % für FLQ und mehr als 96 % für INH, AMK, KAN, CAP und ETH; die Spezifität betrug 100,0 % für alle in der Tabelle aufgeführten Arzneimittel mit Ausnahme von INH, das bei 98,7 % lag.

Tabelle 6. Xpert MTB/XDR Test im Vergleich zur Sequenzierung für Arzneimittelresistenz (retrospektive Proben)

Arzneimittel	N	RP	FN	RN	FP	Sensitivität (%)	95%-KI	Spezifität (%)	95%-KI
INH	471	241	3	224	3	98,8	96,5–99,6	98,7	96,2–99,5
FLQ	469	152	11	306	0	93,3	88,3–96,2	100,0	98,8–100,0
AMK	463	81	3	379	0	96,4	90,0–98,8	100,0	99,0–100,0
KAN	463	88	3	372	0	96,7	90,8–98,9	100,0	99,0–100,0
CAP	463	78	3	382	0	96,3	89,7–98,7	100,0	99,0–100,0
ETH	473	104	3	366	0	97,2	92,1–99,0	100,0	99,0–100,0

Tabelle 7 zeigt, dass die positive prozentuale Übereinstimmung (PPA) und die negative prozentuale Übereinstimmung (NPA) des Xpert MTB/XDR Tests relativ zum Xpert MTB/RIF Assay für den MTB-Nachweis 98,9 % bzw. 93,8 % betragen.

Tabelle 7. Xpert MTB/XDR Test im Vergleich zum Xpert MTB/RIF Assay für den MTB-Nachweis

		Xpert MTB/RIF Assay		
		MTB ermittelt (MTB Detected)	MTB nicht ermittelt (MTB Not Detected)	Insgesamt
Xpert MTB/XDR	MTB ermittelt (MTB Detected)	273	2 ^a	275
	MTB nicht ermittelt (MTB Not Detected)	3 ^b	30	33
	Insgesamt	276	32	308
PPA		98,9 % (95%-KI: 96,9–99,6)		
NPA		93,8 % (95%-KI: 79,9–98,3)		

^a Probanden erhielten zum Zeitpunkt der Probenentnahme bereits länger eine TB-Therapie.

^b Probenergebnisse lagen für den Xpert MTB/XDR Test unterhalb der Nachweisgrenze.

Tabelle 8 zeigt, dass die PPA und NPA des Xpert MTB/XDR Tests relativ zum Xpert MTB/RIF Ultra für den MTB-Nachweis 99,5 % bzw. 100,0 % betragen.

Tabelle 8. Xpert MTB/XDR Test im Vergleich zum Xpert MTB/RIF Ultra für den MTB-Nachweis

		Xpert MTB/RIF Ultra		
		MTB ermittelt (MTB Detected)	MTB nicht ermittelt (MTB Not Detected)	Insgesamt
Xpert MTB/XDR	MTB ermittelt (MTB Detected)	207	0	207
	MTB nicht ermittelt (MTB Not Detected)	1 ^a	14	15
	Insgesamt	208	14	222
		PPA	99,5 % (95%-KI: 97,3–99,9)	
		NPA	100,0 % (95%-KI: 78,5–100,0)	

^a Das Xpert MTB/RIF Ultra-Ergebnis lautete **MTB-Spuren ermittelt (MTB Trace Detected)**.

Von den 531 Durchläufen mit dem Xpert MTB/XDR Test, die im Rahmen dieser Studie durchgeführt wurden, lieferten 15 beim ersten Versuch nicht feststellbare Ergebnisse (**FEHLER [ERROR]**, **UNGÜLTIG [INVALID]** oder **KEIN ERGEBNIS [NO RESULT]**). Nach erneutem Testen dieser 15 Proben verblieb ein Ergebnis nicht feststellbar. Die anfängliche Quote der nicht feststellbaren Ergebnisse betrug 2,8 % (15/531) und die Quote der nicht feststellbaren Ergebnisse im letzten Test betrug 0,2 % (1/531).

Zur Leistungsbewertung des Xpert MTB/XDR Tests relativ zu pDST und Sequenzierung für den Nachweis einer Resistenz gegen INH, ETH, FLQ und SLID (AMK, KAN und CAP) in Sputumproben wurde eine multizentrische klinische Studie (Klinische Studie 2) durchgeführt. Prospektiv entnommene Sputumproben von vier Zentren mit bekannt hoher MDR-TB-Prävalenz wurden aufgenommen. Unbearbeitete Sputumproben und MGIT-Kulturisolat-Proben, die mittels MTB-Kultur bekannt positiv waren, wurden auf Arzneimittelresistenz analysiert.

Tabelle 9 zeigt die Sensitivität und Spezifität des Xpert MTB/XDR Tests relativ zum pDST-Wert für alle Arzneimittelresistenzen bei Sputumproben. Die Sensitivität betrug >90 % für INH, FLQ und KAN, >85 % für AMK, >70 % für CAP und >50 % für ETH. Die Spezifität betrug ≥92 % für alle Arzneimittel.

Tabelle 9. Xpert MTB/XDR Test im Vergleich zur pDST für Arzneimittelresistenz (prospektive Proben)

Arzneimittel	N	RP	FN	RN	FP	Sensitivität (%)	95%-KI	Spezifität (%)	95%-KI
INH	587	452	24	106	5	95,0	92,6–96,6	95,5	89,9–98,1
FLQ	583	203	13	347	20	94,0	90,0–96,4	94,6 ^a	91,7–96,4
AMK	571	54	9	500	8	85,7	75,0–92,3	98,4	96,9–99,2
KAN	573	155	14	372	32	91,7	86,6–95,0	92,1 ^b	89,0–94,3
CAP	573	50	17	503	3	74,6	63,1–83,5	99,4	98,3–99,8
ETH	588	169	148	258	13	53,3 ^c	47,8–58,7	95,2	92,0–97,2

^a Mehrere Proben mit A90V/S91P/D94A-Mutationen im gyrA-Gen wurden bei der pDST als sensitiv und vom Test als resistent nachgewiesen, was zu einer niedrigeren Spezifität führte.

^b Mehrere Proben mit eis-Promoter-Mutationen und rrs-Wildtyp-Gen wurden bei der pDST als sensitiv und vom Test als resistent nachgewiesen, was zu einer niedrigeren Spezifität führte.

^c Die Ausgabe einer ETH-Resistenz basiert ausschließlich auf dem Nachweis von inhA-Promoter-Mutationen, was zu einer niedrigeren Sensitivität führt.

Tabelle 10 zeigt die Sensitivität und Spezifität des Xpert MTB/XDR Tests relativ zur Sequenzierung für alle Arzneimittelresistenzen bei Sputumproben. Die Sensitivität betrug >90 % für INH, FLQ und KAN (aufgerundet von 89,5 %), >70 % für AMK, >65 % für CAP und >95 % für ETH. Die Spezifität betrug ≥98 % für alle Arzneimittel.

Tabelle 10. Xpert MTB/XDR Test im Vergleich zur Sequenzierung für Arzneimittelresistenz (prospektive Proben)

Arzneimittel	N	RP	FN	RN	FP	Sensitivität (%)	95%-KI	Spezifität (%)	95%-KI
INH	515	411	17	85	2	96,0	93,7–97,5	97,7	92–99,4
FLQ	513	201	6	303	3	97,1	93,8–98,7	99,0	97,2–99,7
AMK	501	50	18	430	3	73,5	62–82,5	99,3	98–99,8
KAN	503	170	20	308	5	89,5	84,3–93,1	98,4	96,3–99,3
CAP	504	45	23	435	1	66,2	54,3–76,3	99,8	98,7–100
ETH	517	160	6	347	4	96,4	92,3–98,3	98,9	97,1–99,6

18.2 MGIT-Proben

Die multizentrische klinische Studie (Klinische Studie 2) diente auch der Leistungsbewertung des Xpert MTB/XDR Tests relativ zu pDST und Sequenzierung für den Nachweis einer Resistenz gegen INH, ETH, FLQ und SLID (AMK, KAN und CAP) in MTB-positiven Proben. Prospektiv entnommene Sputumproben von vier Zentren mit bekannt hoher MDR-TB-Prävalenz wurden aufgenommen. Unbearbeitete Sputumproben und MGIT-Kulturisolate von jedem Probanden wurden mit dem Xpert MTB/XDR getestet. Nach der Direkttestung mit dem Xpert MTB/XDR wurden dekontaminierte und konzentrierte Sputumproben in MGIT-Kulturmedium inokuliert und für positives MTB-Wachstum inkubiert. Positive MGIT-Kulturisolate wurden mit dem Xpert MTB/XDR Test getestet. Die MGIT-Kulturisolate wurden vor dem Test bei 2–8 °C aufbewahrt und die Mehrzahl der Proben (96,9 %) wurde innerhalb von 2 Monaten ab dem Zeitpunkt, zu dem die MGIT-Kultur positiv war, getestet.

Tabelle 11 zeigt die Sensitivität und Spezifität des Xpert MTB/XDR Tests relativ zum pDST-Wert für alle Arzneimittelresistenzen. Die Sensitivität betrug >90 % für INH, FLQ und KAN, >85 % für AMK, >75 % für CAP und 55 % für ETH. Die Spezifität betrug ≥92 % für alle Arzneimittel.

Tabelle 11. Xpert MTB/XDR Test im Vergleich zum pDST-Wert für Arzneimittelresistenz (MGIT-Kultur positiv)

Arzneimittel	N	RP	FN	RN	FP	Sensitivität (%)	95%-KI	Spezifität (%)	95%-KI
INH	596	459	23	109	5	95,2	92,9–96,8	95,6	90,1–98,1
FLQ	594	208	12	356	18	94,5	90,7–96,9	95,2	92,5–96,9
AMK	593	57	8	520	8	87,7	77,5–93,6	98,5	97,0–99,2
KAN	594	163	11	388	32	93,7	89,0–96,4	92,4 ^a	89,4–94,6
CAP	595	52	17	524	2	75,4	64,0–84,0	99,6	98,6–99,9
ETH	597	177	145	258	17	55,0	49,5–60,3	93,8	90,3–96,1

^a Mehrere Proben mit eis-Promoter-Mutationen und rrs-Wildtyp-Gen wurden bei der pDST als sensitiv und vom Test als resistent nachgewiesen, was zu einer niedrigeren Spezifität führte.

Tabelle 12 zeigt die Sensitivität und Spezifität des Xpert MTB/XDR Tests relativ zur Sequenzierung für Arzneimittelresistenz. Die Sensitivität betrug >96 % für INH, FLQ und ETH, >85 % für KAN, >70 % für AMK und >62 % für CAP. Die Spezifität betrug ≥97 % für alle Arzneimittel.

Tabelle 12. Xpert MTB/XDR Test im Vergleich zur Sequenzierung für Arzneimittelresistenz (MGIT-Kultur positiv)

Arzneimittel	N	RP	FN	RN	FP	Sensitivität (%)	95%-KI	Spezifität (%)	95%-KI
INH	522	418	15	88	1	96,5	94,4–97,9	98,9	93,9–99,8
FLQ	521	205	5	309	2	97,6	94,5–99,0	99,4	97,7–99,8
AMK	520	52	20	446	2	72,2	61,0–81,2	99,6	98,4–99,9
KAN	520	177	20	319	4	89,8	84,8–93,3	98,8	96,9–99,5
CAP	522	45	27	450	0	62,5	51,0–72,8	100,0	99,2–100,0
ETH	523	167	4	344	8	97,7	94,1–99,1	97,7	95,6–98,8

Von den 1211 Durchläufen mit dem Xpert MTB/XDR Test, die im Rahmen dieser Studie durchgeführt wurden (606 mit Sputumproben, 605 mit MGIT-Proben), lieferten 35 beim ersten Versuch nicht feststellbare Ergebnisse. Nach erneutem Testen dieser 35 Proben blieben zwei Ergebnisse nicht feststellbar. Die anfängliche Quote der nicht feststellbaren Ergebnisse betrug 2,9 % (35/1211) und die Quote der nicht feststellbaren Ergebnisse im letzten Test betrug 0,2 % (2/1211).

19 Analytische Leistungsdaten

19.1 Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze)

Zur Bestimmung der analytischen Nachweisgrenze (LoD) des Xpert MTB/XDR Tests wurden Studien mit zwei Reagenzienchargen über drei Testtage durchgeführt. Ein MTB-positives Ergebnis basiert auf dem Nachweis einer einzigen Kopie der *inhA*-Zielssequenz. Die gemäß Probit-Analyse jeweils höhere pro Stamm und Charge beobachtete LoD wurde zur Verifizierung ausgewählt. Die Verifizierung der behaupteten LoD wurde mit einer Reagenziencharge über mindestens drei Testtage durchgeführt. Die LoD wurde *anhand eines repräsentativen Vertreters des MTB-Komplexes, Mycobacterium bovis BCG (Bacille Calmette-Guérin)*, ermittelt, welches zu einem MTB-negativen, unbearbeiteten Sputum und einem MTB-negativen, konzentrierten Sputumsediment zugegeben wurde.

Die LoD ist die niedrigste Konzentration in CFU/ml, die mit einem Konfidenzintervall von ≥ 95 % reproduzierbar von negativen Proben unterschieden werden kann. 20 Replikate wurden bei fünf bis acht Konzentrationen mit zwei verschiedenen Reagenzienchargen über 3 Tage bewertet und die LoD mittels Probit-Analyse ermittelt.

Die gemäß Probit-Analyse jeweils höhere für jeden Probenotyp und jede Charge beobachtete LoD wurde zur Verifizierung ausgewählt. Die Verifizierung der LoD-Angabe wurde mit einer Reagenziencharge über mindestens drei Testtage durchgeführt, wobei die Angabe auf mindestens 19 von 20 positiven Replikaten beruht. Die LoD-Schätzwerte in CFU/ml gehen aus Tabelle 13 hervor.

Tabelle 13. Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze)

Probenotyp	LoD-Schätzwert, CFU/ml
Unbearbeitetes Sputum	136
Sediment	86

19.2 Analytische Spezifität (Exklusivität)

Die analytische Spezifität des Xpert MTB/XDR Tests wurde bewertet, indem ein Panel aus 57 Organismen (21 Bakterien, 1 Pilz, 7 Viren und 28 nicht tuberkulöse Mykobakterien [NTM]), die häufige Pathogene der Atemwege bzw. potenziell in den Atemwegen und/oder der Oropharyngealflora anzutreffende Organismen repräsentierten, getestet wurde. Alle bakteriellen Stämme und der Hefe-Stamm wurden in drei Replikaten in einer Konzentration von $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml getestet. Alle Viren wurden in einer Konzentration von $\geq 1 \times 10^5$ (Tissue Culture Infectious Dose) TCID₅₀/ml getestet. Für 2 Bakterienstämme und 1 Fungusstamm wurde DNA bzw. RNA in einer Konzentration von $\geq 10^6$ Kopien/ml getestet, da ganze Organismen nicht verfügbar oder aufgrund von Biosicherheitsrestriktionen nicht zugänglich waren. Die Viren wurden jeweils in drei Replikaten bei einer Konzentration von $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml getestet. Die analytische Spezifität betrug 100 %. Die

getesteten Organismen gehen aus Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 hervor. Keiner der getesteten Organismen zeigte eine Kreuzreaktivität mit der Sonde für den MTB-Nachweis und für alle getesteten Organismen und Replikate wurde das Ergebnis **MTB NICHT ERMITTELT (MTB NOT DETECTED)** ausgegeben. Die für die Untersuchung der analytischen Spezifität getesteten Organismen gehen aus den nachstehenden Tabellen hervor. *Aspergillus fumigatus* wurde analytisch getestet und zeigte keine Störung oder Kreuzreaktivität. Mit keiner anderen Fungusspezies ist in der *In-silico*-Analyse eine Kreuzreaktivität zu erkennen.

Tabelle 14. Analytische Spezifität des Xpert MTB/XDR Tests (Bakterien/Pilze)

Organismus
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Chlamydomydia pneumoniae</i> ^a
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>

^a Genomische DNA

Tabelle 15. Analytische Spezifität des Xpert MTB/XDR Tests (Viren)

Organismus
Coronavirus 229E
Humanes Metapneumovirus (hMPV) 16 Typ A1
Parainfluenzavirus Typ 1
Parainfluenzavirus Typ 2
Parainfluenzavirus Typ 3

Organismus
Respiratory-Syncytial-Virus
Rhinovirus 1A

Tabelle 16. Analytische Spezifität des Xpert MTB/XDR Tests (NTM)

Organismus
<i>Mycobacterium asiaticum</i>
<i>Mycobacterium avium</i> NJH
<i>Mycobacterium celatum</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> Subsp. <i>fortuitum</i>
<i>Mycobacterium gastri</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i> (3 Stämme. Siehe Tabelle 20.)
<i>Mycobacterium genavense</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>
<i>Mycobacterium malmoeense</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>

19.3 Analytische Reaktivität (Inklusivität)

Die analytische Reaktivität (Inklusivität) des Xpert MTB/XDR Tests wurde mithilfe eines phylogenetisch diversen Panels aus sensitiven und resistenten MTB-Stämmen bewertet, um die Genauigkeit der Ergebnisse des Tests zur Arzneimittelempfindlichkeit zu beurteilen. Das Panel aus zweiundzwanzig (22) Stämmen des MTB-Komplexes (MTBC) umfasste acht (8) sensitive Stämme mit Wildtyp-Zielgenen (Tabelle 17) und vierzehn (14) gut beschriebene resistente

Stämme (Tabelle 18). Alle Stämme wurden in drei Replikaten bei Konzentrationen am oder nahe am 3-Fachen der LoD der *inhA*-Promoter-Zielsequenz getestet. Die getestete Kopienanzahl für genomische DNA-Lysate beruhte auf einem für doppelsträngige DNA (dsDNA) spezifischen Fluoreszenzfarbstoff-Bindungs-Assay.

Die sensitiven Stämme wurden getestet und umfassen fünf Stämme von MTB (AR2, GD139, AH1, HR36, H37Rv) und drei Mykobakterien-Spezies des MTB-Komplexes (*M. bovis*, *M. canetti* und *M. microti*). Die MTB-Stämme wurden als weitgehend repräsentativ für das Spektrum der genetischen Diversität ausgewählt und umfassen jeweils einen Repräsentanten aus jeder der auf SNP-Clustergruppen (SCGs) basierenden phylogenetischen Hauptlinien.²⁰

Die 14 resistenten MTB-Stämme wurden mit genomischen DNA-Lysaten von gut beschriebenen Proben getestet, die 16 klinisch signifikante kanonische Mutationen mit jeweils mindestens einer der vom Test erfassten acht Regionen enthalten. Diese Mutationen kommen weltweit häufig bei multiresistenten oder weitgehend resistenten MTB-Stämmen vor, mit Ausnahme einer Mutation im *gyrB*-Gen.

Tabelle 17 enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse bei sensitiven Stämmen mit der Anzahl der korrekten Ergebnisse für jeden der Einzelanalyten im Test. Für alle Panelproben wurde das Ergebnis **MTB ERMITTELT; RESISTENZ NICHT ERMITTELT (MTB DETECTED; RESISTANCE NOT DETECTED)** ausgegeben. Der Xpert MTB/XDR Test konnte alle Replikate der nahe der Nachweisgrenze getesteten Stämme mit Wildtyp-Ergebnissen für alle Sonden außer *oxyR-ahpC* korrekt identifizieren. Da die *oxyR-ahpC*-Zielsequenz eine höhere LoD aufweist als die anderen Zielsequenzen im Test, wurden für manche getesteten Replikate keine Tm-Ergebnisse erzielt.

Die Ergebnisse in Tabelle 18 zeigen, dass der Test auch die erwarteten Resistenzmutationen bei allen 14 gegen Isoniazid resistenten Stämmen (Mutationen bei *inhA*-Promoter, *katG* und in der *oxyR-ahpC*-Intergenregion), SLID-Resistenz (Mutationen bei *rrs* und in der *eis*-Promoterregion) und FLQ-Resistenz (Mutationen bei *gyrA*) korrekt identifizierte.

Tabelle 17. Analytische Reaktivität (Inklusivität) für sensitive Stämme

Probe	Stammlinie	<i>inhA</i>	<i>katG</i>	<i>fabG1</i>	<i>oxyR-ahpC</i> ^a	<i>gyrA1</i>	<i>gyrA2</i>	<i>gyrA3</i>	<i>gyrB2</i>	<i>rrs</i>	<i>eis</i>
(<i>M. bovis</i> BCG)	Nicht zugewiesen	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	DEFEKT (FAIL)	BEST. (PASS)					
<i>M. bovis</i>	Nicht zugewiesen	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	DEFEKT (FAIL)	BEST. (PASS)					
MTB (AR2)	2	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
MTB (GD139)	3	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
MTB (AH1)	4	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
MTB (HR36)	5	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
MTB (HR37Rv)	4	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	DEFEKT (FAIL)	BEST. (PASS)					
<i>M. canetti</i>	Nicht zugewiesen	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	DEFEKT (FAIL)	BEST. (PASS)					
<i>M. microti</i>	Nicht zugewiesen	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)

^a Die LoD für *oxyR-ahpC* ist höher als die von *inhA*, die zur Feststellung der MTB-Positivität herangezogen wurde. „BEST. (PASS)“ bedeutet, dass alle getesteten Replikate den erwarteten Wildtyp-Tm-Wert ergaben; „DEFEKT (FAIL)“ bedeutet, dass ein oder mehrere Replikate keinen Tm-Wert ergaben.

Tabelle 18. Analytische Reaktivität (Inklusivität) für resistente Stämme (Anzahl der positiven Ergebnisse / Gesamtzahl der Tests)

Stamm-ID	Gen	Erwartete Mutation	MTB ermittelt (MTB Detected)	Mutanten-Tm-Wert der Sonde nachgewiesen (Anz. positiv/getestet)	Korrekt als „RESISTENZ ERMITTELT (RESISTANCE DETECTED)“ ausgegeben (Anz. positiv/getestet)
Klinisch	gyrA	GAC 94 TAC	3 / 3	gyrA1-MutB (3/3); gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	fabG1	G609A		fabG1 Mut (3/3)	INH [3/3]
Klinisch	gyrA	GGC 88 GCC, GCG 90 GTG, TCG 91 CCG	3 / 3	gyrA1-MutB (2/3), ^a gyrA1-MutC (2/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutB (1/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
Klinisch	gyrA	GAC 94 GGC	3 / 3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG Mut (3/3)	INH [3/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
14-14194	gyrA	GAC 94 GCC	3 / 3	gyrA1-MutA, gyrA2-MutA	FLQ [3/3]
	katG	AGC 315 ACC		katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
15-14175	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
15-14191	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	eis	-10G/A		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
16-05612	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
16-05613	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
	eis	-12C/T		eis-Mut (3/3)	KAN [3/3]
14-13764	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpc-Mut (3/3)	INH [3/3]
14-13806	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	-48G/A		ahpc-Mut (3/3)	INH [3/3]
Klinisch	gyrA	GCG 90 GTG, GAC 94 GGC	3 / 3	gyrA3-MutB (3/3)	FLQ [3/3]

Stamm-ID	Gen	Erwartete Mutation	MTB ermittelt (MTB Detected)	Mutanten-Tm-Wert der Sonde nachgewiesen (Anz. positiv/getestet)	Korrekt als „RESISTENZ ERMITTELT (RESISTANCE DETECTED)“ ausgegeben (Anz. positiv/getestet)
	inhA	C -15 T		inhA-Mut (3/3)	INH [3/3]
	ahpC	G-6A		ahpC (2/3) ^b	INH [3/3]
Klinisch	katG	AGC 315 ACC	3 / 3	katG Mut (3/3)	INH [3/3]
Klinisch	gyrB2	ACC 539 AAC	3 / 3	gyrB2 WT ^c	*Keine Resistenz ermittelt [0/3]
	rrs	A1401G		rrs-Mut (3/3)	AMK, CAP, KAN [3/3]
	gyrA	GCG 90 GTG		gyrA1 MuB (3/3), gyrA2 MutA (3/3), gyrA3 MutB (3/3)	FLQ [3/3]
	ahpC	g -6 a		ahpC Mut (3/3)	INH [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]
Klinisch	gyrA	TCG 91 CCG	3 / 3	gyrA1-MutB (3/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutC (3/3)	FLQ [3/3]
	inhA	C -15 T		inhA Mut (3/3)	INH, ETH [3/3]

- ^a Diese Probe, die drei verschiedene Mutationen im *gyrA*-Gen enthielt, ergab nicht immer bei allen drei *gyrA*-Sonden Mutanten-Tm-Werte. Da es für ein korrektes Resistenzergebnis jedoch ausreicht, wenn mindestens eine Sonde einen Mutanten-Tm-Wert ergibt, wurde das Ergebnis für alle Replikate korrekt ermittelt, da mindestens eine *gyrA*-Sonde beim Test immer mindestens einen Mutanten-Tm-Wert ergab.
- ^b Bei dieser Probe handelt es sich um eine *katG*-/*ahpC*-Doppelmutante. Das Replikat mit einem nicht erkannten *ahpC*-Mutanten-Tm-Wert wurde aufgrund der Anwesenheit der *katG*-Mutation, die durch den Test nachgewiesen wurde, als INH-R ausgegeben.
- ^c Der Test kann diese spezifische Mutation nicht nachweisen. Es liegt allerdings in begrenztem Umfang klinische Evidenz dafür vor, dass diese Mutation eventuell an einer FLQ-Resistenz beteiligt ist (Mutation mit niedriger Konfidenz für FLQ-Resistenz).

19.4 Studie zu Störsubstanzen

Die Leistung des Xpert MTB/XDR Tests wurde in Anwesenheit von 35 potenziellen Störsubstanzen beurteilt, die in Sputum vorhanden sein können. Potenzielle Störsubstanzen lassen sich in zwei Klassen einteilen: endogene Substanzen, die in der Probe vorhanden sein können, und exogene Substanzen, mit denen die Probe verunreinigt werden kann. Isotone bzw. hypertone Lösungen, Bronchodilatoren und inhalative Bronchodilatoren, die häufig bei der Entnahme von induziertem Sputum verwendet werden, wurden geprüft, wobei keine Störung des Tests festgestellt wurde. Eine Induktion mit Kochsalzlösung kann dazu führen, dass eine unzureichende Anzahl von Organismen gewonnen wird, und könnte den Nachweis von *M. tuberculosis* beeinträchtigen.

Die getesteten Substanzen mit den zugehörigen Wirkstoffen und Konzentrationen gehen aus Tabelle 19 hervor. Negative Proben (n = 8) wurden für jede Substanz getestet, um die Wirkung auf die Leistung der Probenbearbeitungskontrolle (SPC) zu bestimmen. Positive Proben (n = 8) wurden für jede Substanz getestet, wobei *Mycobacterium bovis*, *Bacille Calmette-Guérin* (BCG) beim 3-Fachen der analytischen Nachweisgrenze für TB-Positivität zugesetzt wurde. Alle Substanzen wurden in einem in dieser Studie enthaltenen, MTB-negativen, gepoolten humanen Sputumhintergrund getestet. Alle positiven und negativen Replikate wurden mit dem Xpert MTB/XDR Test korrekt identifiziert, außer bei Zicam-Gel (50 Gew.-%; führte bei 11,1 % der getesteten Replikate zum Ergebnis **MTB NICHT ERMITTELT [MTB NOT DETECTED]**).

Tabelle 19. Potenzielle Störsubstanzen im Xpert MTB/XDR Test

Substanz/Klasse	Beschreibung / Wirkstoff	Getestete Konzentration
Blut (human)	Blut 5 Vol.-%	5 Vol.-%
Humane DNA/Zellen	Zelllinie HELA 229	10 ⁶ Zellen/ml
Leukozyten (human)	Leukozyten/Eiter-Matrix (30 % Buffy-Coat; 30 % Plasma; 40 % PBS)^A	100 Vol.-%
Antimykotika; Antibiotika	Nystatin 500KU (100 %)	20 Vol.-%
Keimtötendes Mundwasser	Mundspülung mit Chlorhexidingluconat (0,12 %), USP	20 Vol.-%
Probenbearbeitungsreagenzien	Cetylpyridinchlorid, 1 % in 2 % NaCl	0,5 Vol.-% in 1 % NaCl
Probenbearbeitungsreagenzien	Cetylpyridinchlorid, 1 % in 2 % NALC	0,5 Vol.-% in 1 % NALC
Probenbearbeitungsreagenzien	Cetylpyridinchlorid, 1 % in 2 % NALC plus 25 mM Citrat	0,5 Vol.-% in 1 % NALC plus 12,5 mM Citrat
Magensäure	Wässrige Lösung pH 3 bis 4, mit Natriumbicarbonat neutralisiert	100 Vol.-%
Anästhetika (endotracheale Intubation)	Lidocain-HCl 4 %	4 Vol.-%
Inhalationslösungen	NaCl 5 Gew.-%	5 Gew.-%
Muzin	Mucin 5 Gew.-%	5 Gew.-%
Antibakteriell, systemisch	Levofloxacin 25 mg/ml	5 mg/ml
Nasale Kortikosteroide	Fluticason 500 µg/Spray	5 µg/ml
Inhalations-Bronchodilatoren	Albuterolsulfat (2 mg/5 ml)	100 µg/ml
Orale Anästhetika	Orajel (20 % Benzocain)	5 Gew.-%
Antivirale Medikamente	Acyclovir	50 µg/ml
Antibiotikum, Nasensalbe	Neosporin (400 U Bacitracin, 3,5 mg Neomycin, 5000 U Polymyxin B)	5 Gew.-%
Tabak	Nicogel (40%iger Tabakextrakt)	0,5 %
Antituberkulose-Medikamente	Streptomycin 1 mg/ml	25 µg/ml
Antituberkulose-Medikamente	Ethambutol 1 mg/ml	50 µg/ml
Antituberkulose-Medikamente	Isoniazid 50 mg/5 ml	50 µg/ml
Orale schleimlösende Mittel	Guaifenesin (400 mg/Tablette)	5 mg/ml
Antituberkulose-Medikamente	Pyrazinamid (500 mg/Tablette)	100 µg/ml
Nasengel (homöopathisch)	Zicam-Gel	50 Gew.-%
		20 Gew.-%
Nasenspray	Phenylephrin, 1 %	0,5 Vol.-%
Antituberkulose-Medikamente	Rifampicin (300 mg/Tablette)	25 µg/ml

Substanz/Klasse	Beschreibung / Wirkstoff	Getestete Konzentration
Allergiemedikament (homöopathisch)	100 % reines Teebaumöl (<5% Cineole, >35 % Terpinen-4-ol)	0,5 Vol.-%
Inhalationslösungen	Pentamidinisethionat	300 ng/ml
Antituberkulose-Medikamente	Amoxicillin	25 µg/ml
Bronchodilatator	Adrenalin	1 mg/ml
Antituberkulose-Medikamente	Amikacin	70 µg/ml
Antituberkulose-Medikamente	Capreomycin	50 µg/ml
Antituberkulose-Medikamente	Kanamycin	50 µg/ml
Antituberkulose-Medikamente	Ethionamid	50 µg/ml
FluMist Qual Nasal	Nasales Influenzavirus- Lebendvakzin	5 %

19.5 Studie zur Kontamination durch Verschleppung

Es wurde eine Studie zum Nachweis durchgeführt, dass bei Verwendung der abgeschlossenen Xpert MTB/XDR Einwegkartuschen keine Kreuzkontamination durch Verschleppung stattfindet. Die Studie bestand aus der Bearbeitung einer negativen Probe unmittelbar im Anschluss an die Bearbeitung einer hohen Konzentration von *Mycobacterium bovis-Bacille Calmette-Guérin* (BCG) bei $1 \times 10^{+6}$ CFU/ml in humanem Sputum im gleichen GeneXpert-Modul. Dieses Testschema wurde mindestens 20-mal in zwei GeneXpert Modulen wiederholt, sodass sich insgesamt 41 Durchläufe ergaben, die 20 positive und 21 negative Ergebnisse pro Modul lieferten.

Alle 20 positiven Proben wurden korrekt als **MTB ERMITTELT; INH-Resistenz NICHT ERMITTELT; FLQ-Resistenz NICHT ERMITTELT; AMK-Resistenz NICHT ERMITTELT; KAN-Resistenz NICHT ERMITTELT; CAP-Resistenz NICHT ERMITTELT; ETH-Resistenz NICHT ERMITTELT (MTB DETECTED; INH Resistance NOT DETECTED; FLQ Resistance NOT DETECTED; AMK Resistance NOT DETECTED; KAN Resistance NOT DETECTED; CAP Resistance NOT DETECTED; ETH Resistance NOT DETECTED)** ausgegeben. Alle 21 negativen Proben wurden korrekt als **MTB NICHT ERMITTELT (MTB NOT DETECTED)** ausgegeben. Unter den Bedingungen dieser Studie wurden keine Anzeichen für eine Kontamination durch Verschleppung bei Testung einer sehr hoch positiven BCG-Probe bei der Konzentration von $1,0 \times 10^{+6}$ CFU/ml festgestellt.

19.6 Studie zur kompetitiven Interferenz

Die kompetitive Interferenz des Tests durch Anwesenheit hoher Konzentrationen von nicht tuberkulösen Mykobakterien (NTM) auf den Nachweis von niedrigen Konzentrationen von MTB im Xpert MTB/XDR Test wurde durch Testung des repräsentativen Vertreters des MTB-Komplexes, des BCG, bei ca. dem 3-Fachen der LoD (411 CFU/ml) in Anwesenheit von verschiedenen NTM-Stämmen bei einer Konzentration von $1 \times 10^{+6}$ CFU/ml in einem Hintergrund aus negativem Kontrollpuffer bewertet. Die MTB-Positivität beruht auf dem Nachweis einer gültigen Höhe und Temperatur des Schmelzkurven-Peaks für den *inhA*-Promoter. Der Nachweis einer Resistenz beruht auf dem Nachweis einer gültigen Höhe und Temperatur des mut-Schmelzkurven-Peaks für einzelne Analyten (*inhA*, *katG*, *gyrA1*, *gyrA2*, *gyrA3*, *gyrB2* und *eis*). Die Analyten *oxyR-ahpC* und *fabG1* wurden wegen niedrigerer Sensitivität ausgeschlossen und *rrs* wurde wegen bekannter Interferenz mit der Mikroflora ausgeschlossen. Alle BCG enthaltenden Proben sollten das Ergebnis **MTB ERMITTELT; INH-Resistenz NICHT ERMITTELT; FLQ-Resistenz NICHT ERMITTELT; AMK-Resistenz NICHT ERMITTELT; KAN-Resistenz NICHT ERMITTELT; CAP-Resistenz NICHT ERMITTELT; ETH-Resistenz NICHT ERMITTELT (MTB DETECTED; INH Resistance NOT DETECTED; FLQ Resistance NOT DETECTED; AMK Resistance NOT DETECTED; KAN Resistance NOT DETECTED; CAP Resistance NOT DETECTED; ETH Resistance NOT DETECTED)** ausgegeben.

Vier Replikate für jede kompetitive Gemisch-Testbedingung aus NTM/BCG wurden zusammen mit einer Positivkontroll-Bedingung, die nur aus BCG bei ca. dem 3-Fachen der LoD bestand, getestet. Keiner der NTM-Stämme störte den Nachweis von 411 CFU/ml BCG und es wurden die korrekten, oben angegebenen Ergebnisse erzielt. Jedoch wurden unter den Bedingungen dieser Studie kompetitive Hemmeffekte bei Anwesenheit von nur einem der beiden getesteten Stämme von

M. marinum (ATCC 0927) beobachtet. Interferenz mit gyrA2-Sonden wurde nur bei Challenge-Konzentrationen von >10⁴ CFU/ml beobachtet und führte zur Ergebnisausgabe FLQ-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (INDETERMINATE) bei diesen hohen Challenge-Konzentrationen. Weitere Informationen siehe unter Abschnitt 17. Einschränkungen.

Tabelle 20. Kompetitive Interferenz durch NTM auf den MTB-Nachweis und den Nachweis der Arzneimittelempfindlichkeit

Testbedingung / NTM-Stamm-ID	NTM CFU/ml	MTB ermittelt (MTB Detected)	INH	FLQ	AMK	KAN	CAP	ETH
<i>MTB + M. avium</i> / (NJH)	10E+06	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
<i>MTB + M. gastri</i> / (ATCC 15754)	10E+06	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
<i>MTB + M. gordonae</i> / (NJH)	10E+06	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
<i>MTB + M. gordonae</i> / (ATCC 14470)	10E+06	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
<i>MTB + M. gordonae</i> / (ATCC 35760)	10E+06	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
<i>MTB + M. marinum</i> / (NJH)	10E+06	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
<i>MTB + M. marinum</i> / (ATCC 0927)	10E+06	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	DEFEKT (FAIL)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
	10E+05	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	DEFEKT (FAIL)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
	10E+04	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
	10E+03	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
<i>MTB + M. xenopi</i> / (ATCC 700084)	10E+06	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
<i>MTB + M. avium</i> / (ATCC 15769)	10E+06	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
<i>MTB + M. intracellulare</i> / (ATCC 35771)	10E+06	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
<i>MTB + M. abscessus</i> / (ATCC 19977)	10E+06	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
<i>MTB + M. kansasii</i> / (ATCC 12478)	10E+06	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)	BEST. (PASS)
<p>„BEST. (PASS)“ bedeutet, dass alle getesteten Replikate das erwartete Ergebnis „RESISTENZ NICHT ERMITTELT (RESISTANCE NOT DETECTED)“ für die betreffenden Arzneimittel erzielten;</p> <p>„DEFEKT (FAIL)“ bedeutet, dass ein oder mehrere Replikate das Ergebnis „RESISTENZ NICHT FESTSTELLBAR (RESISTANCE INDETERMINATE)“ für das betreffende Arzneimittel erzielten.</p>								

19.7 Gleichwertigkeit von frischem und gefrorenem Sputum

Die Gleichwertigkeit von frischem und gefrorenem Sputum beim Xpert MTB/XDR Test wurde durch Testung von *M. bovis* – Bacillus Calmette-Guérin(BCG)-Zellen in einem Hintergrund aus gepooltem, MTB-negativem unbearbeitetem Sputum bei zwei Konzentrationen, die das 3-Fache der LoD (400 CFU/ml) bzw. 1000-Fache der LoD ($1,3 \times 10^5$ CFU/ml) darstellten, bewertet. Replikatproben bei beiden Konzentrationen wurden eingefroren und bei -80 °C aufbewahrt und mindestens 8 Replikate nach 1 Woche, 2 Wochen, 1 Monat, 3 Monaten, 6 Monaten und 9 Monaten Lagerdauer aufgetaut und getestet. Die Ergebnisse wurden mit dem unbearbeitetem Sputum verglichen, das mit den gleichen Konzentrationen versetzt und zum Ausgangszeitpunkt vor dem Einfrieren getestet wurde.

Die Leistung des Tests war nicht beeinträchtigt und für alle Replikate, die beim 3-Fachen der LoD nach Lagerung bei -80 °C für 2 Wochen, 3 Monate und 6 Monate getestet wurden, wurden die korrekten Ergebnisse erzielt. Ein einziges Replikat zum Zeitpunkt nach 1 Woche erzielte das Ergebnis **INH-Resistenz nicht feststellbar (INH-Resistance Indeterminate)** aufgrund eines Ausfalls der *katG*-Sonde und ein einziges Replikat zum Zeitpunkt nach 1 Monat führte zu einem *ahpC*-Ausfall. Nach 3 bzw. 6 Monaten wurden hingegen für alle Replikate korrekte Ergebnisse beobachtet. Bei 8 von 9 Replikaten (89 %) wurden zum Zeitpunkt nach 9 Monaten beim 3-Fachen der LoD die korrekten Ergebnisse erzielt. Bei Lagerung des Sputums mit dem 1000-Fachen der LoD bei -80 °C wurde zu allen Zeitpunkten bis einschließlich 9 Monaten kein Effekt auf die Testleistung beobachtet. Die Ergebnisse dieser Studie stützen die eingefrorene Lagerung von unbearbeitetem Sputum bei -80 °C für bis zu 6 Monate.

19.8 Inaktivierung von Mykobakterien in Sputumproben

Die Desinfektionswirkung des Xpert MTB-Probenreagenzes wurde mithilfe einer standardisierten quantitativen tuberkuloziden Kulturmethode nachgewiesen.²¹ Sputumproben wurden mit lebenden *M.-bovis*-Stämmen in hoher Konzentration versetzt, im Verhältnis 2:1 mit dem Probenreagenz vermischt und 15 Minuten lang inkubiert. Nach der Inkubation wurde die Probenreagenz/Sputummischung durch Dilution und Filtration neutralisiert. Anschließend wurden Kulturen angesetzt. Die Lebensfähigkeit der *M.-bovis*-Organismen aus dem behandelten Sputum war im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle um mindestens 6 Logarithmenstufen herabgesetzt.

Jedes Labor muss die Desinfektionswirkung des Probenreagenzes mit seinen eigenen standardisierten Methoden bestimmen und die empfohlenen Vorschriften hinsichtlich der biologischen Sicherheit einhalten.

20 Genauigkeit und Reproduzierbarkeit

Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des Xpert MTB/XDR Tests wurde in einer multizentrischen (drei Zentren), verblindeten Studie unter Verwendung eines Nested-Multifaktor-Designs ermittelt. Die Studie bestand aus einem Panel aus fünf Proben, wobei jede Probe durch Zugabe eines MTB-Wildtypstamms (WT) und eines MTB-Mutantenstamms (MUT) in künstliche Sputummatrix vorbereitet wurde. Die WT- und MUT-Stämme wurden aus Plasmiden erzeugt, die entweder MTB-XDR-Wildtyp- oder Mutantensequenzen für die Zielgene des Tests aufwiesen und in getöteten, chemisch fixierten *E.-coli*-Bakterien eingekapselt waren.

Die Panelproben wurden bei $\sim 1 \times \text{LoD}$ und $\sim 3 \times \text{LoD}$ unter Anwendung der Schmelztemperaturen (T_m) des *inhA*-Promoter-Ziels im Xpert MTB/XDR Test vorbereitet, der das Ergebnis **MTB ERMITTELT/NICHT ERMITTELT (MTB DETECTED/NOT DETECTED)** liefert, je nachdem, ob der *inhA*-promotorspezifische T_m -Wert des Wildtyps oder der Mutante vorhanden ist oder fehlt. Die Tests wurden sechs Tage lang mit drei Chargen von Xpert MTB/XDR Kartuschen durchgeführt. Jedes Zentrum verfügte über zwei Benutzer (Ben. 1 und Ben. 2), die täglich zwei Durchläufe mit jeweils zwei Replikaten/Durchlauf durchführten. Jedes Replikat bestand aus einem einzelnen Kartuschentest. Die prozentuale Übereinstimmung für jede Panelprobe ist in Tabelle 21 angegeben.

Tabelle 21. Prozentuale Übereinstimmung des Xpert MTB/XDR Tests für MTB- und inhA-Nachweis

Probe	Zentrum 1			Zentrum 2			Zentrum 3			Gesamtübereinstimmung nach Probe
	Ben. 1	Ben. 2	Zwischen-summe	Ben. 1	Ben. 2	Zwischen-summe	Ben. 1	Ben. 2	Zwischen-summe	
MTB MUT 1xLoD	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	96,5 % (139/144)
MTB MUT 3xLoD	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,92 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	99,3 % (143/144)
MTB WT 1xLoD	100 % (24/24)	91,67 % (22/24)	95,8 % (46/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	91,7 % (22/24)	100 % (24/24)	95,8 % (46/48)	94,4 % (136/144)
MTB WT 3xLoD	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)
NEG	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	99,3 % (143/144)

Die Leistung des Xpert MTB/XDR Tests für MTB-WT- und MUT-Stämme bei Panelproben mit niedriger (~1x) und moderater (~3x) LoD wird für jedes Genziel, bei dem MTB nachgewiesen wurde, in Tabelle 22 wiedergegeben.

Tabelle 22. Prozentuale Übereinstimmung des Xpert MTB/XDR Tests bei MTB-MUT- und -WT-Proben

Arzneimittel	Prozentuale Übereinstimmung			
	MTB MUT 1x LoD (95%-KI)	MTB MUT 3x LoD (95%-KI)	MTB WT 1x LoD (95%-KI)	MTB WT 3x LoD (95%-KI)
	[n übereinstimmend/ n gesamt]	[n übereinstimmend/ n gesamt]	[n übereinstimmend/ n gesamt]	[n übereinstimmend/ n gesamt]
INH	100,00 % (97,3–100) [139/139]	100,00 % (97,4–100,0) [143/143]	89,1 % (82,6–93,4) [115/129]	99,3 % (96,2–99,9) [143/144]
FLQ	87,80 % (81,3–92,2) [122/139]	100,00 % (97,4–100,0) [143/143]	81,4 % (73,8–87,2) [105/129]	95,8 % (91,2–98,1) [138/144]
ETH	100,00 % (97,3–100) [139/139]	100,00 % (97,4–100,0) [143/143]	99,2 % (95,7–99,9) [128/129]	100,0 % (97,4–100,0) [144/144]
AMK	100,00 % (97,3–100) [139/139]	100,00 % (97,4–100,0) [143/143]	91,5 % (85,4–95,2) [118/129]	98,6 % (95,1–99,6) [142/144]
CAP	99,30 % (96,3–99,0) [138/139]	100,00 % (97,4–100,0) [143/143]	98,4 % (94,5–99,6) [127/129]	99,3 % (96,2–99,9) [143/144]

Arzneimittel	Prozentuale Übereinstimmung			
	MTB MUT 1x LoD (95%-KI) [n übereinstimmend/ n gesamt]	MTB MUT 3x LoD (95%-KI) [n übereinstimmend/ n gesamt]	MTB WT 1x LoD (95%-KI) [n übereinstimmend/ n gesamt]	MTB WT 3x LoD (95%-KI) [n übereinstimmend/ n gesamt]
KAN	100,00 % (97,3–100) [139/139]	100,00 % (97,4–100,0) [143/143]	91,5 % (85,4–95,2) [118/129]	98,6 % (95,1–99,6) [142/144]

21 Literatur

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2019. www.who.int/tb/publications/global_report
2. WHO. 2018, Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis.
3. WHO, 2019, Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis
4. Sulis G, Pai M (2020). Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore. *PLoS Med* 17(1): e1003023
5. Soumitesh Chakravorty, Sandy S. Roh, et al Department of Medicine, New Jersey Medical School, Newark, New Jersey, USA Detection of Isoniazid-, Fluoroquinolone-, Amikacin-, and Kanamycin-Resistant Tuberculosis in an Automated, Multiplexed 10-Color Assay Suitable for Point-of-Care Use *J Clin Microbiol* Jan 2017 Volume 55 Issue 1.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood, LC and Wilson, DE (eds) (2009). HHS Publication number (CDC) 21-1112.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (vormals National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (siehe aktuellste Ausgabe).
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (vormals National Committee for Clinical Laboratory Standards). Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria; Document M48A (siehe aktuellste Ausgabe).
9. 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 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. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology—A Guide for Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546
12. Camus JC, et al. 2002. Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Microbiology* 148:2967–73.
13. Zhang et al. 1996. Molecular basis for the exquisite sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(23):13212–13216
14. Maruri et al. 2012. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system. *J Antimicrob Chemother*.
15. Vadwai V, Ajbani K, Jose M, Vineeth VP, Nikam C, Deshmukh M, Shetty A, Soman R, Rodrigues C. Can inhA mutation predict ethionamide resistance? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Jan;17(1):129-30. doi: 10.5588/ijtld.12.0511. Epub 2012 Nov 8. PubMed PMID: 23146620
16. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. 2016. Laboratory diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in children. *J Clin Microbiol* 54:1434–1441. doi:10.1128/JCM.03043
17. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 161. pp 1376–1395, 2000.
18. Seifert M, Catanzaro D, Catanzaro A, Rodwell TC (2015) Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A Systematic Review. *PLoS ONE* 10(3): e0119628. doi:10.1371/journal.pone.0119628

19. Farhat MR, Jacobson KR, Franke MF, Kaur D, Sloutsky A, Mitnick CD, Murray M. 2016. Gyrase mutations are associated with variable levels of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 54:727–733. doi:10.1128/JCM.02775-15.
20. Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development. *Lancet Infect Dis*. 2007 May;7(5):328-37.
21. Banada, P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point of Care Settings. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010.48:10. 3551-3557.

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
	Nicht wiederverwenden
	Chargencode
	Gebrauchsanweisung beachten
	Hersteller
	Inhalt reicht aus für n Tests
	Kontrolle
	Verfallsdatum
	Temperaturbegrenzung
	Biologische Risiken
	Vorsicht
	Entzündbare Flüssigkeiten
	Ätzwirkung auf die Haut
	Reproduktions- und Organtoxizität
	Herstellungsland
	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



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.