

# Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF Ultra

**REF GXMTB/RIF-ULTRA-10**

**REF GXMTB/RIF-ULTRA-50**

Gebrauchsanweisung

**IVD** CE

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

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

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

© 2017–2023 Cepheid.

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

Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

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

© 2017–2023 Cepheid.

Beschreibung der Änderungen siehe Abschnitt 21 Revisionsverlauf.

# Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF Ultra

---

*In-vitro-Diagnostikum*

## 1 Markenname

Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF Ultra

## 2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert MTB/RIF Ultra

## 3 Verwendungszweck

Der Xpert MTB/RIF Ultra-Test zur Durchführung auf dem GeneXpert<sup>®</sup> Instrument Systems ist ein semiquantitativer *In-vitro*-Diagnostiktest nach dem Prinzip der geschachtelten (nested) Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) für den Nachweis von *Mycobacterium-tuberculosis*(MTB)-Komplex-DNA in unbearbeiteten Sputumproben oder konzentrierten Sedimenten, die aus induzierten oder expektorierten Sputa aufbereitet worden sind. In Proben mit nachgewiesenem *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex kann der Xpert MTB/RIF Ultra-Test darüber hinaus mit einer Resistenz gegen Rifampicin einhergehende Mutationen des *rpoB*-Gens nachweisen.

Der Xpert MTB/RIF Ultra-Test ist zur Verwendung mit Proben von Patient/innen vorgesehen, bei denen ein klinischer Verdacht auf Tuberkulose (TB) besteht und die in den letzten 6 Monaten nicht gegen Tuberkulose behandelt oder weniger als 3 Tage behandelt wurden. Dieser Test dient zur Unterstützung der Diagnose von Lungentuberkulose und ist in Verbindung mit klinischen und anderen Laborbefunden zu verwenden.

## 4 Zusammenfassung und Erklärung

Weltweit sind ungefähr 1,7 Milliarden Menschen mit MTB infiziert.<sup>1</sup> 2018 kam es bei 10 Millionen Menschen zu einer aktiven Erkrankung; 1,45 Millionen Menschen verstarben daran.<sup>2</sup> Lungen-TB wird über die Luft übertragen, weshalb es sich um eine hochgradig ansteckende Krankheit handelt. Wegen der Infektionsgefahr durch Lungen-TB ist die schnelle und genaue Diagnose ein wichtiger Bestandteil der TB-Behandlung und -Eindämmung.

Die Behandlung beinhaltet die Verabreichung mehrerer Medikamente über einen längeren Zeitraum, was in der Regel äußerst effektiv ist. Stämme von *M. tuberculosis* können jedoch gegen einen oder mehrere Wirkstoffe resistent werden, was die Heilung erheblich erschwert. Die folgenden vier Medikamente werden üblicherweise zur First-Line-Behandlung von Tuberkulose verwendet: Isoniazid (INH), Rifampicin (im Englischen auch als Rifampin bezeichnet, RIF), Ethambutol (EMB) und Pyrazinamid (PZA). Der Weltgesundheitsorganisation zufolge tritt RIF-Resistenz selten isoliert auf und bedeutet normalerweise eine Resistenz gegenüber mehreren anderen Anti-TB-Wirkstoffen.<sup>3</sup> Sie wird am häufigsten bei multiresistenten (Multi-Drug Resistant TB, MDR-TB) Stämmen (definiert als resistent gegen sowohl RIF als auch INH) beobachtet; ihre Frequenz in derartigen Isolaten wird mit über 95 % angegeben.<sup>4,5,6</sup> Die Resistenz gegenüber RIF oder anderen Medikamenten erster Wahl weist in der Regel darauf hin, dass ein vollständiger Resistenztest durchgeführt werden muss, einschließlich von Tests auf die Empfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen zweiter Wahl.

Der molekulare Nachweis von TB und der mit RIF-Resistenz assoziierten Mutationen des *rpoB*-Gens führen zu einer erheblich schnelleren Diagnose sowohl der auf Medikamente sensitiven als auch der MDR-Tuberkulose. Mit dem Xpert MTB/RIF Ultra-Test kann dies in unbearbeiteten Sputumproben oder präparierten Sedimenten in weniger als 80 Minuten erreicht werden. Durch den schnellen Nachweis von MTB und der RIF-Resistenz ist es dem Arzt möglich, direkt während eines einzigen Arztbesuches wichtige Patientenmanagement-Entscheidungen hinsichtlich der Therapie zu fällen.

## 5 Verfahrensprinzip

Die GeneXpert Instrument Systems integrieren und automatisieren Probenbearbeitung, Nukleinsäureamplifikation und Nachweis der Zielsequenzen in einfachen oder komplexen Proben mithilfe von Echtzeit-PCR und Schmelzkurven-Peak-Erkennung. Das System besteht aus einem Instrument, einem PC, einem Barcodescanner und einer vorinstallierten Software, die zur Durchführung von Tests an Patientenproben und zur Anzeige der Ergebnisse dient. Das System sieht die Verwendung von GeneXpert-Einwegkartuschen vor, die die PCR-Reagenzien enthalten und in denen der PCR-Prozess abläuft. Da die Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, wird die Kreuzkontamination zwischen Proben minimiert. Eine vollständige Beschreibung des Systems ist im *GeneXpert Dx System Operator Manual*, im *GeneXpert Edge System User's Guide* bzw. im *GeneXpert Infinity System Operator Manual* zu finden.

Der Xpert MTB/RIF Ultra-Test enthält Reagenzien für den Nachweis von MTB und der RIF-Resistenz sowie eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) für die Kontrolle der adäquaten Bearbeitung der Zielbakterien sowie die Überwachung der Anwesenheit von Hemmstoffen in der PCR-Reaktion und der anschließenden Schmelzkurven-Peak-Erkennung. Mit der Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC) werden die Rehydrierung der Reagenzien, die Befüllung des PCR-Gefäßes in der Kartusche, die Unversehrtheit der Sonden und die Farbstoffstabilität überprüft.

Die Primer im Xpert MTB/RIF Ultra-Test amplifizieren einen Anteil des *rpoB*-Gens, der die „Kernregion“ von 81 Basenpaaren enthält, sowie Anteile der Mehrfachkopie-Zielsequenzen der Insertionselemente *IS1081* und *IS6110*. Die Schmelzanalyse mit vier *rpoB*-Sonden kann zwischen der konservierten Wildtyp-Sequenz und Mutationen in der Kernregion differenzieren, die mit einer RIF-Resistenz einhergehen. Die beiden Insertionselement-Sonden verbessern den Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis* aufgrund der Mehrfachkopie-Zielsequenzen der Insertionselemente in den meisten TB-Stämmen.

## 6 Reagenzien und Instrumente

### 6.1 Enthaltene Materialien

Die Xpert MTB/RIF Ultra-Testkits enthalten ausreichend Reagenzien für die Verarbeitung von 10 Proben bzw. 50 Proben. Die Kits enthalten die folgenden Materialien:

<b>Xpert MTB/RIF Ultra-Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern</b>	<b>10 pro Kit</b>	<b>50 pro Kit</b>
• Kügelchen 1 und Kügelchen 2 (gefriergetrocknet)	Je 2 pro Kartusche	Je 2 pro Kartusche
• Kügelchen 3 (gefriergetrocknet)	Je 1 pro Kartusche	Je 1 pro Kartusche
• Reagenz 1	4 ml pro Kartusche	4 ml pro Kartusche
• Reagenz 2	4 ml pro Kartusche	4 ml pro Kartusche
<b>Fläschchen mit Probenreagenz</b>	<b>10</b>	<b>50</b>
• Probenreagenz	8 ml pro Fläschchen	8 ml pro Fläschchen
<b>Einweg-Transferpipetten</b>	<b>12 pro Kit</b>	<b>60 pro Kit</b>
<b>CD</b>	<b>1 pro Kit</b>	<b>1 pro Kit</b>
• Assay-Definitionsdateien (Assay Definition Files, ADF)		
• Anweisungen zum Importieren der ADF in die 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](http://www.cepheid.com) oder [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) unter der Registerkarte **SUPPORT** erhältlich.

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

**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.

## 6.2 Aufbewahrung und Handhabung

- Die Xpert MTB/RIF Ultra-Testkartuschen bei 2–28 °C aufbewahren.
- Die Kartuschen erst dann öffnen, wenn die Testdurchführung unmittelbar bevorsteht.
- Reagenzien oder Kartuschen nicht nach Ablauf des Verfallsdatums verwenden.

## 7 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Infinity System oder GeneXpert Edge System (verschiedene Bestellnummern, je nach Konfiguration): GeneXpert-Instrument, Computer mit spezieller GeneXpert-Software, Version 4.7b oder höher (GeneXpert Dx System), Xpertise™ 6.4b oder höher (GeneXpert Infinity System), GeneXpert Edge-Software, Version 1.0 (GeneXpert Edge System), Barcodescanner und entsprechendes Benutzerhandbuch
- Drucker: Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an einen Außendienstmitarbeiter von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.
- Auslaufsichere, sterile Entnahmebehälter mit Schraubverschluss
- Einweghandschuhe
- Etiketten und/oder wischfester Schreibstift
- Sterile Pipetten für die Probenbearbeitung

## 8 Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und chemische Gefahren

### 8.1 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Alle biologischen Proben und auch die gebrauchten Kartuschen sind als potenziell infektiös zu behandeln. Da es oft unmöglich ist, potenziell infektiöse Proben zu erkennen, sind alle biologischen Proben gemäß den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu behandeln. Richtlinien für den Umgang mit Patientenproben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention<sup>7</sup> und vom Clinical and Laboratory Standards Institute<sup>8</sup> erhältlich.
- Beim Umgang mit Proben und Reagenzien sind Einweg-Schutzhandschuhe, Laborkittel und Augenschutz zu tragen. Nach dem Umgang mit Proben und Testreagenzien sind die Hände sorgfältig zu waschen.
- Die Sicherheitsvorkehrungen der jeweiligen Einrichtung für den Umgang mit Chemikalien und biologischen Proben sind zu befolgen.
- Keine Xpert MTB/RIF Ultra-Testreagenzien durch andere Reagenzien ersetzen.
- Der Deckel der Xpert MTB/RIF Ultra-Testkartusche darf nur für die Zugabe der behandelten Probe geöffnet werden.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach der Entnahme aus dem Kit fallen gelassen wurden.
- Kartuschen, die nach dem Hinzufügen der behandelten Probe fallen gelassen oder geschüttelt wurden oder deren Inhalt teilweise ausgetreten ist, dürfen nicht verwendet werden. 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, die nass aussehen oder deren Deckelversiegelung aufgebrochen zu sein scheint, dürfen nicht verwendet werden.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.

- Werden mehrere Proben gleichzeitig bearbeitet, ist nur eine Kartusche zu öffnen; die mit Probenreagenz behandelte Probe hinzugeben und die Kartusche schließen, bevor die nächste Probe bearbeitet wird. Nach jeder Probe Handschuhe wechseln.
- Jede Xpert MTB/RIF Ultra-Testkartusche dient zur Durchführung eines einzigen Tests. Verbrauchte Kartuschen nicht wiederverwenden.
- Um eine Kontamination von Patientenproben oder Reagenzien zu vermeiden, sollten die Gute Laborpraxis befolgt und nach jeder Patientenprobe die Handschuhe gewechselt werden. Die Arbeitsflächen bzw. -bereiche vor und nach der Bearbeitung von Proben regelmäßig mit einer 10%igen Bleichmittellösung reinigen und anschließend mit 70%igem Ethanol oder Isopropanol nachwischen.
- 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.

## 8.2 Chemische Gefahren<sup>9,10</sup>

### Probenreagenz

- Enthält Isopropanol
- Enthält Natriumhydroxid
- Signalwort: GEFAHR
- 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.

### 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.

## 9 Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Proben

### Entnahme der Proben

Die in der jeweiligen Einrichtung geltenden Vorschriften zur Probenentnahme befolgen.

Sputum bzw. aerosolinduziertes Sputum wie an der jeweiligen Einrichtung üblich entnehmen. Für den Test kann unbearbeitetes Sputum oder konzentriertes/dekontaminiertes Sputumsediment verwendet werden. Informationen zur Bestimmung eines geeigneten Probenvolumens sind in der nachstehenden Tabelle zu finden.

**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 <sup>a</sup>
Unbearbeitetes Sputum	1 ml	4,0 ml	1:2

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

### Lagerung und Transport

Sputumsediment: Das resuspendierte Sediment bei 2–8 °C bis zu sieben Tage lang aufbewahren.

Unbearbeitetes Sputum: Das Sputum vor der Bearbeitung möglichst bei 2–8 °C transportieren und aufbewahren. Falls erforderlich, können unbearbeitete Sputumproben bei maximal 35 °C bis zu drei Tage lang und anschließend bei 2–8 °C weitere sieben Tage lang aufbewahrt werden.

## 10 Assayverfahren

### 10.1 Verfahren für dekontaminierte konzentrierte Sputumsedimente

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

*Volumenanforderungen:* Gemäß dem Verfahren von Kent und Kubica<sup>11</sup> präparierte und in 67 mM Phosphat/H<sub>2</sub>O-Puffer resuspendierte Sputumsedimente können mit dem Xpert MTB/RIF Ultra-Test getestet werden. Nach der Resuspension sind mindestens 0,5 ml des Resuspensionssediments für den Xpert MTB/RIF Ultra-Test aufzubewahren. Für alle Volumina unter 0,7 ml die Schritte 1–6 durchführen. Diese Schritte benötigen 3 Teile Probenreagenz (PR) auf 1 Teil Sediment, um ein ausreichendes Volumen (~2 ml) für die optimale Leistungsfähigkeit des Assays zu erzielen.

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. Die Kartusche auf Raumtemperatur kommen lassen. Jede Xpert MTB/RIF Ultra-Testkartusche mit der Proben-ID beschriften. Siehe Abbildung 1.

**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.

---

2. Das Sediment mischen. Dazu kann ein Vortex-Mixer verwendet oder das Material mit einer Pipette hinreichend oft aspiriert und wieder ausgestoßen werden, bis alle Organismen in Suspension gegangen sind.
  3. Mit einer Transferpipette 0,5 ml des gesamten resuspendierten Pellets in ein konisches Röhrchen mit Schraubverschluss für den Xpert MTB/RIF Ultra-Test transferieren.
- 

**Anmerkung** Resuspendierte Sedimente bei 2–8 °C aufbewahren, wenn sie nicht sofort bearbeitet werden. Der Xpert MTB/RIF Ultra-Test darf nicht an resuspendiertem Sediment durchgeführt werden, das >7 Tage lang gekühlt aufbewahrt wurde.

---

4. Mit einer Transferpipette 1,5 ml Xpert MTB/RIF Ultra-Probenreagenz (PR) zu 0,5 ml des resuspendierten Sediments geben. Den Deckel gut festdrehen.
  5. 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.

---

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

## 10.2 Verfahren für unbearbeitetes Sputum

*Volumenanforderungen:* Es ist  $\geq 1$  ml unbearbeitetes Sputum erforderlich.

1. Die Kartusche auf Raumtemperatur kommen lassen. Jede Xpert MTB/RIF Ultra-Testkartusche mit der Proben-ID beschriften. Siehe Abbildung 1.
- 

**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.

---



**Abbildung 1. Beschriften der Kartusche mit einem Permanentmarkerstift**

2. Nach Erhalt der Probe in einem auslaufsicheren Sputum-Entnahmebehälter den Deckel des Behälters vorsichtig öffnen und den Inhalt untersuchen, um Speisereste und oder andere feste Partikel auszuschließen.
- 

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

---



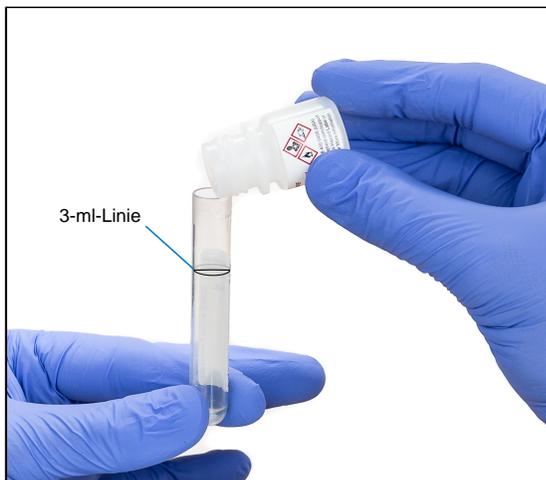
**Abbildung 2. Öffnen des Probenbehälters**

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

**Anmerkung** Das übrige PR und das Fläschchen in einen Behälter für chemischen Abfall entsorgen.



**Abbildung 3. Beispiel für 2:1-Verdünnung (8 ml PR zu 4 ml Sputum)**



**Abbildung 4. Beispiel für 2:1-Verdünnung (2 ml PR zu 1 ml Sputum)**

4. Deckel wieder fest aufschrauben. 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 lang bei Zimmertemperatur inkubieren.
6. Die Probe 10 bis 20 Mal kräftig schütteln oder mindestens 10 Sekunden im Vortex-Mixer mischen. Die Probe weitere 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren.

**Anmerkung** Darauf achten, dass sich die Probe vollständig verflüssigt hat. Ist dies nicht der Fall, diesen Schritt wiederholen.

### 10.3 Vorbereitung der Kartusche

Bei Verwendung des GeneXpert Dx Systems oder des GeneXpert Edge Systems muss der Test innerhalb von 4 Stunden nach der Zugabe der Probe zur Kartusche gestartet werden. Nachdem die Probe der Kartusche hinzugefügt wurde, sollte die Kartusche bis zum Testbeginn innerhalb von vier Stunden auf Raumtemperatur gehalten werden.

**Anmerkung** Bei Verwendung des GeneXpert Infinity Systems muss der Test innerhalb von 30 Minuten nach der Zugabe der mit Probenreagenz behandelten Probe zur Kartusche gestartet und die Kartusche auf das Förderband gestellt werden. Die Xpertise Software verfolgt die verbleibende Haltbarkeit, damit Tests vor Ablauf der 4 Stunden Haltbarkeitsdauer im System durchgeführt werden.

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



**Abbildung 5. Aspirieren bis zu der Linie auf der Pipette**

3. Die Probe in die Probenkammer der Xpert MTB/RIF Ultra-Kartusche transferieren. Die Probe langsam dispensieren, um das Risiko einer Aerosolbildung zu minimieren. Siehe Abbildung 6.



**Abbildung 6. Dispensieren der dekontaminierten verflüssigten Probe in die Probenkammer der Kartusche**

4. Den Kartuschendeckel fest verschließen. Die Restmenge der verflüssigten Probe kann für eine eventuell erforderliche Testwiederholung bis zu 4 Stunden bei 2–8 °C aufbewahrt werden.

# 11 Durchführung des Tests

- Bei Verwendung des GeneXpert Dx Systems weiter mit Abschnitt 11.1.
- Bei Verwendung des GeneXpert Edge Systems weiter mit Abschnitt 11.2.
- Bei Verwendung des GeneXpert Infinity Systems weiter mit Abschnitt 11.3.

## 11.1 GeneXpert Dx System

### 11.1.1 Testbeginn

**Achten Sie vor Testbeginn darauf:**

- Wichtig**
- dass auf dem System die korrekte GeneXpert Dx Softwareversion ausgeführt wird (siehe Abschnitt „Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien“).
  - dass die richtige Assay-Definitionsdatei (ADF) in die Software importiert wurde.

In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte der Testdurchführung beschrieben. Eine ausführliche Anleitung finden Sie im *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

**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 Dx System und anschließend den Computer ein und melden Sie sich an. Die GeneXpert Software startet automatisch. Falls nicht, doppelklicken Sie auf das Verknüpfungssymbol für die GeneXpert Dx-Software auf dem Windows®-Desktop.
2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort an.
3. Klicken Sie im Fenster **GeneXpert-System (GeneXpert System)** auf **Test erstellen (Create Test)**. Das Fenster **Test erstellen (Create Test)** wird angezeigt. Das Dialogfeld **Patienten-ID-Barcode scannen (Scan Patient ID Barcode)** wird angezeigt.
4. Scannen oder tippen Sie die Patienten-ID (Patient ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID (Patient ID).  
Die Patienten-ID (Patient ID) ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten. Das Dialogfeld **Proben-ID-Barcode scannen (Scan Sample ID Barcode)** wird angezeigt.
5. Scannen oder tippen Sie die Proben-ID (Sample ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID).  
Die Proben-ID ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten. Das Dialogfeld **Kartuschen-Barcode scannen (Scan Cartridge Barcode)** wird angezeigt.
6. Den Barcode der Kartusche einscannen. Anhand der über den Barcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: „Assay auswählen (Select Assay)“, „Chargen-ID (Reagent Lot ID)“, „Kartuschen-Seriennr. (Cartridge SN)“ und „Verfallsdatum (Expiration Date)“.

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

7. Klicken Sie auf **Test starten (Start Test)**. Tippen Sie im Dialogfeld, das daraufhin erscheint, falls erforderlich Ihr Kennwort ein.
8. Öffnen Sie die Klappe des Instrumentenmoduls mit der grün blinkenden Leuchte und laden Sie die Kartusche.
9. Schließen Sie die Klappe. Der Test beginnt und die grüne Leuchte hört auf zu blinken.  
Wenn der Test abgeschlossen ist, erlischt die Leuchte.
10. Warten Sie, bis das System die Klappenverriegelung freigibt, bevor Sie die Modulklappe öffnen, und entnehmen Sie anschließend die Kartusche.
11. Verbrauchte Kartuschen müssen entsprechend den üblichen Praktiken der jeweiligen Einrichtung in einem geeigneten Proben-Abfallbehälter entsorgt werden.

### 11.1.2 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

In diesem Abschnitt sind die grundsätzlichen Schritte für Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse aufgelistet. Detaillierte Anweisungen zum Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse sind im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System* zu finden.

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.

## 11.2 GeneXpert Edge System

(Eventuell nicht in allen Ländern erhältlich)

### 11.2.1 Starten eines neuen Tests

Ein weiterer Test kann gestartet werden, sobald der erste läuft.

1. Berühren Sie die Schaltfläche **START (HOME)**.  
Auf dem Bildschirm **Start (Home)** wird das gerade verwendete Modul hellgrau und mit dem Vermerk angezeigt, dass gerade die Datenerfassung läuft.
2. Berühren Sie die Schaltfläche **NEUEN TEST DURCHFÜHREN (RUN NEW TEST)** und fahren Sie mit dem neuen Test nach der Anleitung in Testbeginn fort.
3. Sobald der zweite Test läuft, berühren Sie die Schaltfläche **START (HOME)**.  
Der Status beider Tests wird angezeigt. Sobald ein Test abgeschlossen ist, ändert sich der Symboltext in **Datenerfassung abgeschlossen (Data collection complete)** und auf dem Symbol erscheint ein Häkchen.
4. Berühren Sie das Symbol **Datenerfassung abgeschlossen (Data collection complete)**, um den Bildschirm **Kartusche entfernen (Remove cartridge)** anzuzeigen. Befolgen Sie zur Entfernung der Kartusche die Anweisungen auf dem Bildschirm.

### 11.2.2 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 von Ergebnissen sind im *GeneXpert Edge System User's Guide* zu finden.

#### Anmerkung

Sollten Sie Ergebnisse mithilfe eines LIS berichten, prüfen Sie, ob die Ergebnisse mit LIS den Systemergebnissen für das Patienten-ID-Feld entsprechen. Wenn dies nicht der Fall ist, berichten Sie ausschließlich die Systemergebnisse.

1. Berühren Sie die Schaltfläche **FRÜHERE TESTS ANZEIGEN (VIEW PREVIOUS TESTS)** auf dem Bildschirm **Start (Home)**.
2. Wählen Sie auf dem Bildschirm **Test auswählen (Select Test)** den Test entweder durch Berühren des Testnamens oder mithilfe der Pfeile aus.

## 11.3 GeneXpert Infinity System

### 11.3.1 Testbeginn

**Achten Sie vor Testbeginn darauf:**

- Wichtig**
- dass auf dem System die korrekte Xpertise Softwareversion ausgeführt wird (siehe Abschnitt „Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien“).
  - dass die richtige Assay-Definitionsdatei (ADF) in die Software importiert wurde.

In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte der Testdurchführung beschrieben. Eine ausführliche Anleitung finden Sie im *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

#### 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 Instrument ein. Die Xpertise-Software startet automatisch. Falls nicht, doppelklicken Sie auf das Verknüpfungssymbol für die Xpertise-Software auf dem Windows®-Desktop.
2. Melden Sie sich bei dem Computer und anschließend mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort bei der GeneXpert Xpertise-Software an.
3. Klicken Sie im **Start-Arbeitsbereich (Home)** der Xpertise-Software auf **Anforderungen (Orders)** und im Arbeitsbereich **Anforderungen (Orders)** auf **Test anfordern (Order Test)**.  
Der Arbeitsbereich **Test anfordern – Patienten-ID (Order Test – Patient ID)** wird angezeigt.
4. Scannen oder tippen Sie die Patienten-ID (Patient ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID (Patient ID).  
Die Patienten-ID (Patient ID) ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten.
5. Geben Sie alle weiteren, von Ihrer Einrichtung verlangten Informationen ein und klicken Sie auf die Schaltfläche **WEITER (CONTINUE)**.  
Der Arbeitsbereich **Test anfordern – Proben-ID (Order Test – Sample ID)** wird angezeigt.
6. Scannen oder tippen Sie die Proben-ID (Sample ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID).  
Die Proben-ID ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten.
7. Klicken Sie auf die Schaltfläche **WEITER (CONTINUE)**.  
Der Arbeitsbereich **Order Test – Assay (Test anfordern – Assay)** wird angezeigt.
8. Den Barcode der Kartusche einscannen. Anhand der über den Barcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: „Assay auswählen (Select Assay)“, „Chargen-ID (Reagent Lot ID)“, „Kartuschen-Seriennr. (Cartridge SN)“ und „Verfallsdatum (Expiration Date)“.

**Anmerkung**

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

Nach dem Scannen der Kartusche wird der Arbeitsbereich **Test anfordern – Testinformationen (Order Test – Test Information)** angezeigt.

9. Prüfen Sie, ob die Informationen korrekt sind und klicken Sie auf **Absenden (Submit)**. Tippen Sie im Dialogfeld, das daraufhin erscheint, falls erforderlich Ihr Kennwort ein.
10. Stellen Sie die Kartusche auf das Transportband.  
Die Kartusche wird automatisch geladen, der Test wird ausgeführt, und die benutzte Kartusche wird in den Abfallbehälter gelegt.

**11.3.2 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 von Ergebnissen sind im *GeneXpert Infinity System Operator Manual* zu finden.

1. Klicken Sie im **Start-Arbeitsbereich (Home)** der Xpertise Software auf das Symbol **RESULTS (ERGEBNISSE)**. Das Menü „Ergebnisse (Results)“ wird angezeigt.
2. Betätigen Sie im Menü „Results (Ergebnisse)“ die Schaltfläche **ERGEBNISSE ANZEIGEN (VIEW RESULTS)**. Der Arbeitsbereich **Ergebnisse anzeigen (View Results)** mit den Testergebnissen wird angezeigt.
3. Klicken Sie auf die Schaltfläche **BERICHT (REPORT)**, um eine Berichtdatei im PDF-Format anzuzeigen bzw. zu erstellen.

**12 Qualitätskontrolle**

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

### Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC)

Stellt sicher, dass die Probe ordnungsgemäß bearbeitet wurde. Die SPC enthält nicht infektiöse Sporen in Form einer trockenen Sporentablette und ist in jeder Kartusche enthalten, um die sachgemäße Bearbeitung des MTB zu verifizieren. Die SPC verifiziert, dass die Lyse von MTB eingetreten ist, sofern diese Organismen vorhanden sind, und dass die Bearbeitung der Patientenprobe adäquat ist. Ferner wird mit dieser Kontrolle auch eine durch die Probe verursachte Inhibition des Echtzeit-PCR-Assays detektiert.

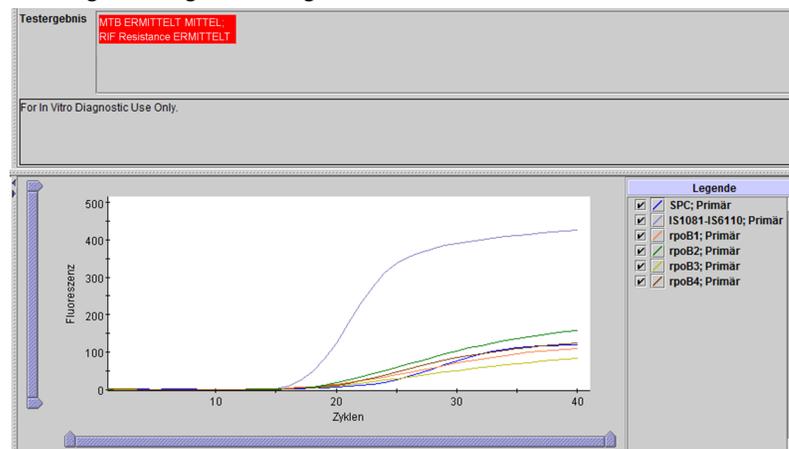
Bei einer negativen Probe sollte die SPC positiv sein; bei einer positiven Probe kann sie negativ oder positiv sein. Die SPC hat den Test „bestanden“, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt. Das Testergebnis ist „Ungültig (Invalid)“, wenn die SPC bei negativem Testergebnis nicht nachgewiesen wurde.

### Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC)

Vor Beginn der PCR-Reaktion misst der Xpert MTB/RIF Ultra-Test zur Überwachung der Rehydrierung der Kügelchen, der Füllung des Reaktionsbehälters, der Unversehrtheit der Sonden und der Stabilität des Farbstoffs das Fluoreszenzsignal von den Sonden. Die PCC ist erfolgreich, wenn sie die zugewiesenen Akzeptanzkriterien erfüllt.

## 13 Interpretation der Ergebnisse

Das GeneXpert-Instrumentensystem erzeugt die Ergebnisse anhand der gemessenen Fluoreszenzsignale und der integrierten Berechnungsalgorithmen. Die Ergebnisse können im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** angezeigt werden. Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9, Abbildung 10, Abbildung 11 und Abbildung 12 enthalten spezifische Beispiele, während in Tabelle 3 alle möglichen Ergebnisse aufgeführt sind.



**Abbildung 7. MTB ERMITTELT MITTEL; RIF-Resistenz ERMITTELT (Ansicht für „Detail“-Benutzer von GeneXpert Dx)**

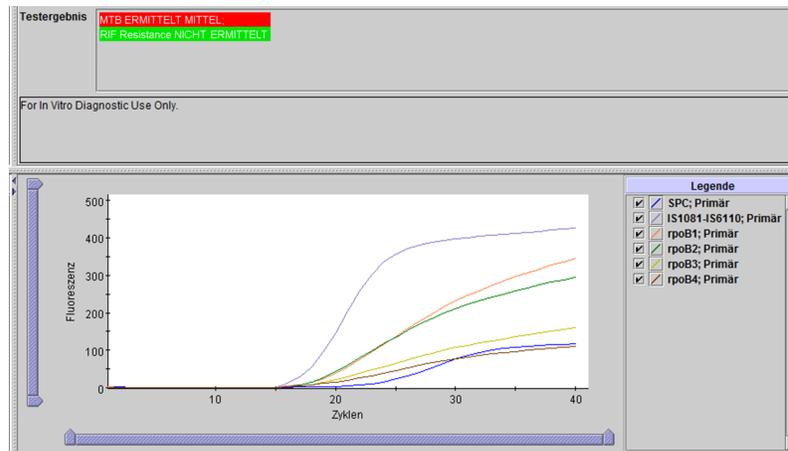


Abbildung 8. MTB ERMITTELT MITTEL; RIF-Resistenz NICHT ERMITTELT (Ansicht für „Detail“-Benutzer von GeneXpert Dx)

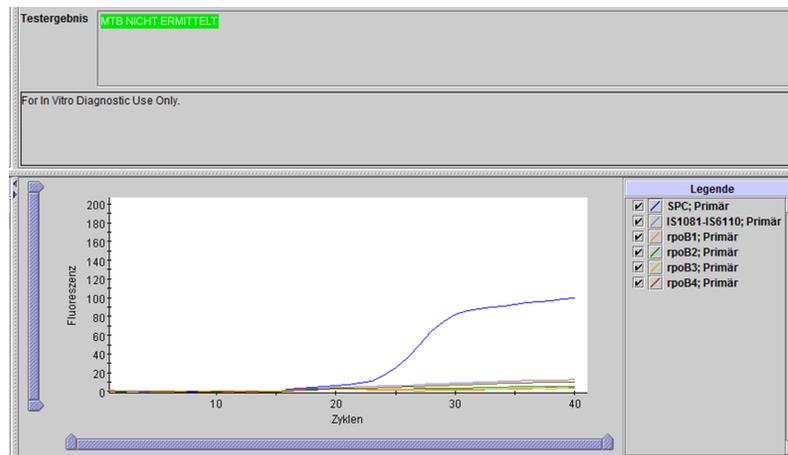


Abbildung 9. MTB NICHT ERMITTELT (Ansicht für „Detail“-Benutzer von GeneXpert Dx)

Patient/Sample ID: 6319-2PUHPILOT020      Cartridge S/N: 681696130

Assay: Xpert MTB-RIF Ultra

Result: **MTB DETECTED LOW;  
RIF Resistance DETECTED**

Start Time: 11/06/19 13:11:15

User Name: <None>

Test Disclaimer: For In Vitro Diagnostic Use Only.

Abbildung 10. MTB ERMITTELT GERING; RIF-Resistenz ERMITTELT (GeneXpert Edge)

Patient/Sample ID	Cartridge S/N
2PUHPILOT06	681696113
Assay	
Xpert MTB-RIF Ultra	
Result	Start Time
<b>MTB DETECTED LOW;</b> <b>RIF Resistance NOT DETECTED</b>	07/06/19 10:02:55
	User Name
	<None>
	Test Disclaimer
	For In Vitro Diagnostic Use Only.

Abbildung 11. MTB ERMITTELT GERING; RIF-Resistenz NICHT ERMITTELT (GeneXpert Edge)

Patient/Sample ID	Cartridge S/N
2PUHPILOT05	681696136
Assay	
Xpert MTB-RIF Ultra	
Result	Start Time
<b>MTB NOT DETECTED</b>	24/05/19 10:39:43
	User Name
	<None>
	Test Disclaimer
	For In Vitro Diagnostic Use Only.

Abbildung 12. MTB NICHT ERMITTELT (GeneXpert Edge)

Tabelle 2. Ergebnisse und Interpretation für den Xpert MTB/RIF Ultra Test

Ergebnis	Interpretation
<b>MTB ERMITTELT HOCH, RIF-Resistenz ERMITTELT (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance DETECTED)</b>	<p>Die MTB-Zielsequenz ist in der Probe vorhanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Mutation in der Zielsequenz des <i>rpoB</i>-Gens wurde ermittelt.</li> <li>• SPC: KA (NA) (Keine Angabe). Ein SPC-Signal ist nicht erforderlich, da die MTB-Amplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann.</li> <li>• Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.</li> </ul>
<b>MTB ERMITTELT MITTEL; RIF-Resistenz ERMITTELT (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance DETECTED)</b>	
<b>MTB ERMITTELT GERING; RIF-Resistenz ERMITTELT (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED)</b>	
<b>MTB ERMITTELT SEHR GERING; RIF-Resistenz ERMITTELT (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance DETECTED)</b>	
<b>MTB ERMITTELT HOCH; RIF-Resistenz NICHT ERMITTELT (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance NOT DETECTED)</b>	<p>Die MTB-Zielsequenz ist in der Probe vorhanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde keine Mutation in der Zielsequenz des <i>rpoB</i>-Gens ermittelt.</li> <li>• SPC: KA (NA) (Keine Angabe). Ein SPC-Signal ist nicht erforderlich, da die MTB-Amplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann.</li> <li>• Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.</li> </ul>
<b>MTB ERMITTELT MITTEL; RIF-Resistenz NICHT ERMITTELT (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance NOT DETECTED)</b>	
<b>MTB ERMITTELT GERING; RIF-Resistenz NICHT ERMITTELT (MTB DETECTED LOW, RIF Resistance NOT DETECTED)</b>	
<b>MTB ERMITTELT SEHR GERING; RIF-Resistenz NICHT ERMITTELT (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)</b>	

Ergebnis	Interpretation
<b>MTB ERMITTELT HOCH; RIF-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance INDETERMINATE)</b>	<p>Die MTB-Zielsequenz ist in der Probe vorhanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die RIF-Resistenz konnte aufgrund ungültiger Schmelzmaxima nicht bestimmt werden.</li> <li>SPC: KA (NA) (Keine Angabe). Ein SPC-Signal ist nicht erforderlich, da die MTB-Amplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann.</li> <li>Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.</li> </ul>
<b>MTB ERMITTELT MITTEL; RIF-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance INDETERMINATE)</b>	
<b>MTB ERMITTELT GERING; RIF-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)</b>	
<b>MTB ERMITTELT SEHR GERING; RIF-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)</b>	
<b>MTB-Spuren ERMITTELT; RIF-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (MTB Trace DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)</b>	<p>Die MTB-Zielsequenz ist in der Probe vorhanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die RIF-Resistenz kann nicht bestimmt werden, da nicht genügend Signale erfasst wurden.</li> <li>SPC: KA (NA) (Keine Angabe). Ein SPC-Signal ist nicht erforderlich, da die MTB-Amplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann.</li> <li>Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.</li> </ul>
<b>MTB NICHT ERMITTELT (MTB NOT DETECTED)</b>	<p>Die MTB-Zielsequenz wurde in der Probe nicht nachgewiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SPC: BEST. (PASS). Die SPC erfüllt die Akzeptanzkriterien.</li> <li>Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.</li> </ul>
<b>UNGÜLTIG (INVALID)</b>	<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. Vgl. den Abschnitt „Testwiederholung“ in diesem Dokument.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MTB UNGÜLTIG (INVALID): An- oder Abwesenheit von MTB-DNA kann nicht bestimmt werden.</li> <li>SPC: DEFEKT (FAIL). Das Ergebnis für die MTB-Zielsequenz ist negativ, und der SPC-Ct-Wert liegt nicht im gültigen Bereich.</li> <li>Sondenprüfung: BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.</li> </ul>

Ergebnis	Interpretation
<b>FEHLER (ERROR)</b>	<p>An- oder Abwesenheit von MTB kann nicht bestimmt werden. Der Test muss wiederholt werden. Vgl. den Abschnitt „Testwiederholung“ in diesem Dokument.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTB: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</li> <li>• SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</li> <li>• Sondenprüfung: DEFEKT (FAIL). Ein oder alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren nicht erfolgreich.</li> </ul>
<b>Anmerkung</b>	Bei erfolgreicher Sondenprüfung geht der Fehler auf den Ausfall einer Systemkomponente zurück.
<b>KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</b>	<p>An- oder Abwesenheit von MTB kann nicht bestimmt werden. Der Test muss wiederholt werden. Vgl. den Abschnitt „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"> <li>• MTB: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</li> <li>• SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)</li> <li>• Sondenprüfung: KA (NA) (Keine Angabe)</li> </ul>

Tabelle 3. Xpert MTB/RIF Ultra: Alle möglichen Ergebnisse

TB-Ergebnisse	RIF-Ergebnisse
MTB ERMITTELT HOCH (MTB DETECTED HIGH)	RIF-Resistenz ERMITTELT (RIF Resistance DETECTED)
MTB ERMITTELT HOCH (MTB DETECTED HIGH)	RIF-Resistenz NICHT ERMITTELT (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB ERMITTELT HOCH (MTB DETECTED HIGH)	RIF-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB ERMITTELT MITTEL (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-Resistenz ERMITTELT (RIF Resistance DETECTED)
MTB ERMITTELT MITTEL (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-Resistenz NICHT ERMITTELT (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB ERMITTELT MITTEL (MTB DETECTED MEDIUM)	RIF-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB ERMITTELT GERING (MTB DETECTED LOW)	RIF-Resistenz ERMITTELT (RIF Resistance DETECTED)
MTB ERMITTELT GERING (MTB DETECTED LOW)	RIF-Resistenz NICHT ERMITTELT (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB ERMITTELT GERING (MTB DETECTED LOW)	RIF-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB ERMITTELT SEHR GERING (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-Resistenz ERMITTELT (RIF Resistance DETECTED)
MTB ERMITTELT SEHR GERING (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-Resistenz NICHT ERMITTELT (RIF Resistance NOT DETECTED)
MTB ERMITTELT SEHR GERING (MTB DETECTED VERY LOW)	RIF-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (RIF Resistance INDETERMINATE)
MTB-Spuren ERMITTELT (MTB Trace <sup>a</sup> DETECTED)	RIF-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (RIF Resistance INDETERMINATE)

TB-Ergebnisse	RIF-Ergebnisse
MTB NICHT ERMITTELT (MTB NOT DETECTED)	
UNGÜLTIG (INVALID)	
FEHLER (ERROR)	
KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	

<sup>a</sup> Das Ergebnis „Spuren“ (Trace) bedeutet, dass MTB in niedriger Konzentration, jedoch keine RIF-Resistenz nachgewiesen wurde. Dazu kann es kommen, weil der TB-Nachweis anhand der „Multi-copy“-Zielsequenzen IS6110 und IS1081 eine höhere Sensitivität aufweist als der Nachweis der RIF-Resistenz anhand des Einfachkopie-Gens rpoB. In einer Probe, bei der Spuren als Ergebnis ausgegeben werden, ist daher kein Ergebnis zur RIF-Resistenz bzw. -Empfindlichkeit feststellbar. Für Proben, bei denen Spuren als Ergebnis ausgegeben werden, gilt grundsätzlich **RIF-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (RIF Resistance INDETERMINATE)**.

### 13.1 Gründe für eine Wiederholung des Assays

Der Test muss mit einer neuen Kartusche wiederholt werden, wenn eines der folgenden Testergebnisse auftritt.

- Das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** bedeutet, dass die Probenbearbeitungskontrolle (SPC) fehlgeschlagen ist. Die Probe wurde nicht sachgemäß bearbeitet oder die PCR wurde gehemmt.
- Das Ergebnis **FEHLER (ERROR)** bedeutet, dass die PCC fehlgeschlagen ist und der Assay abgebrochen wurde. Mögliche Ursachen: unzureichende Füllung des Reaktionsbehälters, Problem mit der Unversehrtheit der Sonden, Überschreitung der maximalen Druckgrenzwerte oder defektes GeneXpert-Modul.
- **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Beispielsweise könnte der Benutzer den Test abgebrochen haben, bevor er abgeschlossen war.

### 13.2 Testwiederholung

Wenn frisches Sputum oder rekonstituiertes Sediment übrig ist, ist zur Dekontamination und Verflüssigung des Sputums bzw. Sediments vor Durchführung des Tests stets frisches PR zu verwenden. Siehe Abschnitt 10 oder Verfahren für unbearbeitetes Sputum.

Falls eine ausreichende Restmenge an PR-behandelter Probe übrig ist und maximal 4 Stunden zurückliegen, seit PR erstmals der Probe zugegeben worden ist, kann die Probenrestmenge verwendet werden, um eine neue Kartusche vorzubereiten und zu bearbeiten. Für Wiederholungstests immer eine neue Kartusche verwenden und den Test unverzüglich starten. Siehe Abschnitt 10.3.

## 14 Einschränkungen

Da der Nachweis von MTB von der Anzahl der Organismen in der Probe abhängig ist, ist die ordnungsgemäße Entnahme, Handhabung und Lagerung der Proben zur Erzielung verlässlicher Ergebnisse unverzichtbar. Zu fehlerhaften Testergebnissen kann es kommen, wenn die Probe unsachgemäß entnommen, gehandhabt oder gelagert wurde, wenn technische Fehler aufgetreten sind, Proben verwechselt wurden oder das Ausgangsmaterial eine unzureichende Konzentration aufweist. Die Gebrauchsanweisung ist sorgfältig zu befolgen, um fehlerhafte Ergebnisse zu vermeiden.

Bei Personen, deren Ergebnis **MTB-Spuren ERMITTELT (MTB Trace DETECTED)** lautet, sind in manchen Situationen für TB-Behandlungsentscheidungen eventuell weitere klinische Informationen sowie eine Berücksichtigung des jeweiligen klinischen Kontextes erforderlich.

Ein positives Testergebnis weist nicht zwingend auf die Anwesenheit lebensfähiger Organismen hin. Jedoch muss vermutet werden, dass MTB und Rifampicin-Resistenz vorhanden sind.

Mutationen oder Polymorphismen in Primer oder Sonden bindenden Regionen können den Nachweis von neuen oder unbekanntem MDR-MTB- bzw. gegen Rifampicin resistenten Stämmen beeinträchtigen und zu einem falschen Rifampicin-empfindlichen Ergebnis führen.

Die Leistung des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests wurde nicht bei Patient/innen im Alter von unter achtzehn Jahren bewertet.

Der Xpert MTB/RIF Ultra-Test kann die Sensitivität gegenüber Rifampicin nicht bestätigen, da eventuell andere Mechanismen der Rifampicin-Resistenz als die mit diesem Produkt nachgewiesenen vorliegen, die mit einem ausbleibenden klinischen Ansprechen auf die Behandlung einhergehen können.

Für Proben, bei denen sowohl MTB-Komplex-DNA als auch mit Rifampicin-Resistenz assoziierte Mutationen des *rpoB*-Gens mit dem Xpert MTB/RIF Ultra-Test nachgewiesen wurden, sind zusätzliche Arzneimittelempfindlichkeitstests in Betracht zu ziehen.

Die Leistung des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests hängt von den Fähigkeiten des Benutzers und der Einhaltung der Assayverfahren ab. Verfahrensfehler während des Tests können falsch positive oder falsch negative Ergebnisse verursachen. Alle Benutzer des Geräts müssen am Gerät angemessen geschult sein.

## 15 Klinische Leistungsfähigkeit

### 15.1 Design der klinischen Studie

Die klinischen Leistungsmerkmale des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests wurden im Hinblick auf den Nachweis von MTB-Komplex-DNA und den Nachweis von mit RIF-Resistenz assoziierten Mutationen in Sputumproben im Vergleich zu Ergebnissen von Kulturen (feste und/oder flüssige Medien) bzw. Arzneimittelempfindlichkeitstests (Drug Susceptibility Testing, DST) evaluiert. Bei dieser multizentrischen Studie wurden prospektive und archivierte Proben unbearbeiteten (rohen) Sputums oder konzentrierten Sediments verwendet, die von Probanden im Alter von mindestens 18 Jahren stammten. Die Probanden umfassten Personen mit Verdacht auf Lungen-TB, die in den 6 Monaten vor Beginn der Studie nicht wegen TB behandelt oder weniger als 3 Tage behandelt wurden (TB-Verdächtige) sowie früher wegen TB behandelte Personen, bei denen Verdacht auf multiresistente TB bestand (MDR-TB-Verdächtige). Die Studie wurde im weltweiten Rahmen durchgeführt (Weißrussland, Brasilien, China, Georgien, Deutschland, Indien, Italien, Kenia, Peru, Südafrika, Uganda, Vietnam und USA). Sensitivität und Spezifität des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests zum Nachweis von MTB wurden nur anhand der Daten der TB-Verdächtigen evaluiert. Zur Beurteilung der Leistung bezüglich der RIF-Resistenz wurden die Daten der MDR-TB-Verdächtigen kombiniert.

Die Proben stammten von Probanden, die zu 61 % männlich (n = 1111) und zu 35 % weiblich (n = 648) waren; bei 4 % (n = 76) war das Geschlecht nicht bekannt. Die Studienteilnehmenden stammten aus geografisch unterschiedlichen Regionen: 12 % (n = 217) aus den USA (Kalifornien, New York und Florida) und 88 % (n = 1618) aus Ländern außerhalb der USA (Belarus, Brasilien, China, Georgien, Deutschland, Indien, Italien, Südafrika, Kenia, Peru, Vietnam und Uganda). Von den 1835 Proben wurden 1228 prospektiv entnommen und 607 von gefrorenen archivierten Probenbanken bezogen.

### 15.2 Leistung des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests im Vergleich zur MTB-Kultur

Von jedem Studienteilnehmer wurden bis zu drei Sputumproben zur Verwendung in der klinischen Studie entnommen. Die jeweils erste Sputumprobe der prospektiven Proben wurde mit dem Xpert MTB/RIF Ultra-Test getestet, und die nächsten beiden Proben wurden für die TB-Kultur benutzt. Für die archivierten Proben lagen Kulturergebnisse nach der dem Versorgungsstandard entsprechenden Methode vor, und die erste Probe mit ausreichender Menge wurde mit dem Xpert MTB/RIF Ultra-Test getestet. Wenn das Ergebnis mit dem Assay unbestimmt war (**FEHLER [ERROR]**, **UNGÜLTIG [INVALID]** oder **KEIN ERGEBNIS [NO RESULT]**), erfolgte bei ausreichender Menge ein Wiederholungstest. Insgesamt lieferten 1,0 % der getesteten Proben von geeigneten Probanden (19/1854; 95%-KI: 0,7, 1,6) unbestimmte Ergebnisse. Der Ausstrichstatus eines Probanden bezüglich säurefester Bazillen (Acid-Fast Bacilli, AFB) wurde anhand eines Ausstrichs mit fluoreszierender Auramin-O(AO)- oder Ziehl-Neelsen(ZN)-Färbung der Probe mit dem entsprechenden Ergebnis beim Xpert MTB/RIF Ultra-Test bestimmt. Der MTB-Kulturstatus für alle Probanden wurde anhand des Ergebnisses der MTB-Kultur aller Proben, die innerhalb von sieben Tagen vom jeweiligen Probanden entnommen wurden, definiert.

Die Leistung des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests bezüglich des Nachweises von MTB im Vergleich zur MTB-Kultur, stratifiziert nach dem AFB-Ausstrichstatus, geht aus der nachstehenden Tabelle hervor. Die Sensitivität in ausstrichpositiven und ausstrichnegativen Proben betrug 99,5 % (426/428), 95%-KI: 98,3, 99,9 bzw. 73,3 % (200/273), 95%-KI: 67,7, 78,2. Die Gesamtspezifität des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests unabhängig vom AFB-Ausstrich betrug 95,5 % (1222/1280), 95%-KI: 94,2, 96,5. Siehe nachstehende Tabellen.

Tabelle 4. Leistung des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests im Vergleich zur MTB-Kultur

		Ausstrich/Kultur				
		Positiv			Negativ	Insgesamt
		AFB- Ausstrich +	AFB- Ausstrich -	Kultur insgesamt +	Kultur insgesamt -	
Xpert MTB/ RIF Ultra	MTB ERMITTELT (MTB DETECTED)	426	200	630 <sup>a</sup>	58	688
	MTB NICHT ERMITTELT (MTB NOT DETECTED)	2	73	75	1222	1297
	Insgesamt	428	273	705	1280	1985

**Leistung bei positivem Ausstrich:** Sensitivität: 99,5 % (426/428), 95%-KI: 98,3, 99,9  
**Leistung bei negativem Ausstrich:** Sensitivität: 73,3 % (200/273), 95%-KI: 67,7, 78,2  
**Gesamtleistung:** Sensitivität: 89,4 % (630/705), 95%-KI: 86,9, 91,4  
Spezifität: 95,5 % (1222/1280), 95%-KI: 94,2, 96,5

<sup>a</sup> Für 4 kulturpositive Proben waren keine Ausstrichergebnisse verfügbar.

Die Leistung des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests bezüglich des Nachweises von MTB im Vergleich zur MTB-Kultur, stratifiziert nach Zentren außerhalb und innerhalb der USA, geht aus der nachstehenden Tabelle hervor. Von den 1985 Proben stammten 1768 aus Zentren außerhalb der USA und 217 aus Zentren innerhalb der USA.

Tabelle 5. Xpert MTB/RIF Ultra-Test im Vergleich zur MTB-Kultur, Zentren außerhalb/innerhalb der USA

	Außerhalb der USA		USA	
	N	Prozent (95%-KI)	N	Prozent (95%-KI)
<b>Sensitivität Ausstrich pos</b>	380/382	99,5 % (98,1, 99,9)	46/46	100,0 % (92,3, 100)
<b>Sensitivität Ausstrich neg</b>	180/245	73,5 % (67,6, 78,6)	20/28	71,4 % (52,9, 84,7)
<b>Sensitivität insgesamt</b>	564/631 <sup>a</sup>	89,4 % (86,7, 91,6)	66/74	89,2 % (80,1, 94,4)
<b>Spezifität insgesamt</b>	1080/1137	95,0 % (93,6, 96,1)	142/143	99,3 % (96,1, 99,9)

<sup>a</sup> Für 4 kulturpositive Proben waren keine Ausstrichergebnisse verfügbar.

### 15.3 Leistung des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests im Vergleich zur Kultur nach Ausstrichtyp

Die Leistung des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests bezüglich des Nachweises von MTB wurde im Vergleich zur MTB-Kultur anhand von Proben mit AFB-Ausstrich mit AO- und ZN-Färbung ermittelt. Die Ergebnisse gehen aus der nachstehenden Tabelle hervor. Von den 1985 Proben waren 1810 Proben mit AO-Ausstrich und 175 Proben mit ZN-Ausstrich.

**Tabelle 6. Leistung des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests im Vergleich zur MTB-Kultur nach den Färbemethoden Auramin O (AO) und Ziehl-Neelsen (ZN)**

	Auramin-O-Methode		Ziehl-Neelsen-Methode	
	N	Prozent (95%-KI)	N	Prozent (95%-KI)
<b>Sensitivität Ausstrich pos</b>	386/388	99,5 % (98,1, 99,9)	40/40	100 % (91,2, 100)
<b>Sensitivität Ausstrich neg</b>	153/219	69,9 % (63,5, 75,6)	47/54	87,0 % (75,6, 93,6)
<b>Sensitivität insgesamt</b>	543/611 <sup>a</sup>	88,9 % (86,1, 91,1)	87/94	92,6 % (85,4, 96,3)
<b>Spezifität insgesamt</b>	1145/1199	95,5 % (94,2, 6,5)	77/81	95,1 % (88,0, 98,1)

<sup>a</sup> Für 4 kulturpositive Proben waren keine Ausstrichergebnisse verfügbar.

### 15.4 Leistung des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests im Vergleich zur Kultur nach Probentyp

Die Leistung des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests bezüglich des Nachweises von MTB wurde im Vergleich zur MTB-Kultur an unbearbeiteten Sputumproben und konzentrierten Sputumsedimentproben ermittelt. Die Ergebnisse gehen aus der nachstehenden Tabelle hervor. Von den 1985 Proben waren 1543 unbearbeitete Sputumproben und 442 konzentrierte Sputumsedimentproben.

**Tabelle 7. Xpert MTB/RIF Ultra-Test im Vergleich zur MTB-Kultur nach Probentyp**

	Unbearbeitetes Sputum		Sputumsedimente	
	N	% (95%-KI)	N	% (95%-KI)
<b>Sensitivität Ausstrich pos</b>	323/324	99,7 % (98,3, 99,9)	103/104	99,0 % (94,8, 99,8)
<b>Sensitivität Ausstrich neg</b>	168/229	73,4 % (67,3, 78,7)	32/44	72,7 % (58,2, 83,7)
<b>Sensitivität insgesamt</b>	495/557 <sup>a</sup>	88,9 % (86,0, 91,2)	135/148	91,2 % (85,6, 94,8)
<b>Spezifität insgesamt</b>	937/986	95,0 % (93,5, 96,2)	285/294	96,9 % (94,3, 98,4)

<sup>a</sup> Für 4 kulturpositive Proben waren keine Ausstrichergebnisse verfügbar.

## 15.5 Leistung des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests im Vergleich zu Arzneimittelempfindlichkeitstests auf RIF

MTB-positive Kulturisolate wurden auf ihre Arzneimittelempfindlichkeit gegenüber Rifampicin getestet (DST). Dazu wurden das Agar-Proportionsverfahren mit Middlebrook- oder Lowenstein-Jensen-Medium, die Thermo Scientific Sensititre™ Mycobacterium tuberculosis MIC-Platte oder der BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE Assay verwendet. Die Leistung des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests bezüglich des Nachweises von Mutationen, die mit einer RIF-Resistenz einhergehen, wurde im Vergleich zu den DST-Ergebnissen der MTB-Kulturisolate ermittelt.

Ergebnisse für den Nachweis von Mutationen, die mit einer RIF-Resistenz einhergehen, werden vom Xpert MTB/RIF Ultra-Test nur ausgegeben, wenn das Produkt die *rpoB*-Gensequenz des MTB-Komplexes nachgewiesen hat. Die Leistung bezüglich RIF-Empfindlichkeit/Resistenz ist in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Nicht in die Analyse aufgenommen wurden Proben, für die kein DST durchgeführt wurde oder für die die Ergebnisse **MTB NICHT ERMITTELT (MTB NOT DETECTED)** oder **MTB ERMITTELT; RIF-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (MTB DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)** vorlagen. Bei dreiundsechzig (63) der 67 Proben mit unbestimmtem RIF-Ergebnis wurde **MTB-Spuren ERMITTELT; RIF-Resistenz NICHT FESTSTELLBAR (MTB Trace DETECTED; Rif Resistance INDETERMINATE)** als Ergebnis ausgegeben.

Tabelle 8. Leistung des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests im Vergleich zu DST

Arzneimittelempfindlichkeitstest				
		RIF-resistent	RIF-empfindlich	Insgesamt
Xpert MTB/ RIF Ultra	MTB ERMITTELT, RIF-Resistenz ERMITTELT (MTB DETECTED, RIF Resistance DETECTED)	128	12 <sup>a</sup>	140
	MTB ERMITTELT, RIF-Resistenz NICHT ERMITTELT (MTB DETECTED, RIF Resistance NOT DETECTED)	5 <sup>b</sup>	314	319
	Insgesamt	133	326	459
		Sensitivität: 96,2 % (128/133), 95%-KI: 91,5, 98,4 Spezifität: 96,3 % (314/326), 95%-KI: 93,7, 97,9		

<sup>a</sup> Widersprüchliche Sequenzierungsergebnisse: 11 von 12 RIF-resistent, 1 von 12 nicht verfügbar.

<sup>b</sup> Widersprüchliche Sequenzierungsergebnisse: 4 von 5 RIF-empfindlich, 1 von 5 nicht verfügbar.

## 15.6 Leistung des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests im Vergleich zum Xpert MTB/RIF Assay

Eintausendfünfhundertvierundneunzig (1594) Proben wurden sowohl mit dem Xpert MTB/RIF Ultra-Test als auch mit dem Xpert MTB/RIF Assay getestet. Die prozentuale Gesamtübereinstimmung zwischen den beiden Assays betrug 96,5 % ([1538/1594] 95%-KI: 95,5, 97,3). Die positive prozentuale Übereinstimmung und die negative prozentuale Übereinstimmung betragen 99,2 % ([491/495] 95%-KI: 97,9, 99,7) bzw. 95,3 % ([1047/1099] 95%-KI: 93,8, 96,4).

## 15.7 Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests wurde an drei Zentren mit einem Probenpanel bewertet, das aus Rifampicin-empfindlichen und -resistenten MTB-Stämmen bestand. Die MTB-positiven Proben wurden in simulierter Sputummatrix bei niedriger (~1x LoD) und moderater (2–3x LoD) Konzentration angesetzt. Eine negative Panelprobe, die

aus simulierter Sputummatrix bestand, wurde ebenfalls mitgeführt. Das Panel aus fünf Proben wurde an sechs verschiedenen Tagen von zwei verschiedenen Bedienern zwei Mal täglich an drei Zentren getestet (240 Tests pro Zentrum = 2 Bediener x 6 Tage x 2 Replikate x 2 Durchläufe pro Tag). Drei Reagenzien-Kit-Chargen des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests wurden in der Studie eingesetzt. Die prozentuale Übereinstimmung für jede Panelprobe ist nach Zentren in Tabelle 9 angegeben.

**Tabelle 9. Zusammenfassung der Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsstudie  
– Prozentuale Übereinstimmung nach Studienzentrum/Instrument**

Probe	Zentrum 1 (GeneXpert Dx)	Zentrum 2 (GeneXpert Dx)	Zentrum 3 (Infinity-90)	Prozentuale Gesamtübereinstimmung (Proben)
Negativ	98 % (47/48)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	99,3 % (143/144)
MTB schwach positiv (MTB Low Positive), RIF-resistent (RIF Resistant)	96 % (46/48)	96 % (46/48)	98 % (47/48)	96,5 % (139/144)
MTB moderat positiv (MTB Moderate Positive), RIF-resistent (RIF Resistant)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
MTB schwach positiv (MTB Low Positive), RIF-empfindlich (RIF Sensitive)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	98 % (47/48)	99,3 % (143/144)
MTB moderat positiv (MTB Moderate Positive), RIF-empfindlich (RIF Sensitive)	100 % (47/47)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (143/143)

Die Reproduzierbarkeit des Xpert MTB/RIF Ultra-Tests wurde außerdem in Bezug auf das Fluoreszenzsignal, ausgedrückt in Ct-Werten (Schwellenwert-Zyklen) für jede ermittelte Zielsequenz, beurteilt. Mittelwert, Standardabweichung (SA) und Variationskoeffizient (VK) zwischen Zentren, zwischen Tagen, zwischen Benutzern und innerhalb des Durchlaufs für jede Panelprobe gehen aus Tabelle 10 hervor. Ein Durchlauf ist definiert als Testung der vier Proben pro Panelprobe durch einen Benutzer an einem Zentrum und einem Tag.

# 16 Analytische Leistungsmerkmale

Tabelle 10. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsdaten

Probe		N	Mittlerer Ct-Wert	Varianz											
				Zwischen Zentren		Zwischen Chargen		Zwischen Tagen		Zwischen Benutzern		Innerhalb eines Durchlaufs/ Assays		Insgesamt	
				SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)
Negativ	SPCct	144	25,7	0,00	0,0	0,30	1,1	0,00	0,0	0,70	2,8	1,40	5,5	1,60	6,3
MTB schwach positiv, RIF-resistent (MTB Low Positive, RIF Resistant)	ICct	144	20,0	0,00	0,0	0,20	1,1	0,00	0,0	0,40	2,0	0,90	4,6	1,00	5,1
	rpo1C	141	31,0	0,00	0,0	0,50	1,6	0,00	0,0	0,60	2,0	2,20	7,2	2,40	7,7
	rpo2C	141	29,8	0,20	0,7	0,40	1,4	0,00	0,0	0,80	2,5	2,10	7,1	2,30	7,7
	rpo3C	139	33,8	0,20	0,6	0,60	1,9	0,00	0,0	0,70	2,0	2,00	5,9	0,20	6,5
	rpo4C	141	30,4	0,80	2,5	0,50	1,7	0,00	0,0	0,80	2,5	2,50	8,4	2,80	9,2
MTB moderat positiv, RIF-resistent (MTB Moderate Positive, RIF Resistant)	ICct	144	18,4	0,30	1,4	0,00	0,0	0,10	0,5	0,10	0,3	0,70	3,7	0,80	4,1
	rpo1C	143	28,3	0,40	1,5	0,00	0,0	0,50	1,8	0,00	0,0	1,80	6,4	1,90	6,8
	rpo2C	144	27,2	0,50	1,8	0,00	0,0	0,50	1,8	0,00	0,0	1,80	6,7	1,90	7,1
	rpo3C	143	31,1	0,10	0,4	0,00	0,0	0,50	1,6	0,00	0,0	1,70	5,6	1,80	5,8
	rpo4C	144	27,2	0,80	3,1	0,00	0,0	0,70	2,4	0,00	0,0	2,20	8,0	2,40	8,9
MTB schwach positiv, RIF-empfindlich (MTB Low Positive, RIF Sensitive)	ICct	143	23,7	0,00	0,0	0,20	0,6	0,40	1,6	0,00	0,0	1,70	7,4	1,80	7,6
	rpo1C	130	30,2	0,10	0,3	0,00	0,0	0,90	3,0	0,00	0,0	2,60	8,4	2,70	9,0
	rpo2C	130	29,3	0,00	0,0	0,00	0,0	0,80	2,6	0,00	0,0	2,40	8,1	2,50	8,5
	rpo3C	130	31,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,80	2,6	0,20	0,7	2,30	7,4	2,50	7,8
	rpo4C	120	36,1	0,30	0,9	0,40	1,1	0,00	0,0	0,50	1,4	2,10	5,7	2,20	6,1
MTB moderat positiv, RIF-empfindlich (MTB Moderate Positive, RIF Sensitive)	ICct	143	21,8	0,10	0,6	0,00	0,0	0,20	1,1	0,00	0,0	1,20	5,4	1,20	5,5
	rpo1C	142	27,6	0,20	0,7	0,00	0,0	0,30	1,2	0,00	0,0	2,00	7,2	2,00	7,3
	rpo2C	141	26,7	0,00	0,0	0,40	1,4	0,00	0,0	0,10	0,2	1,60	5,9	1,60	6,1
	rpo3C	141	28,9	0,00	0,0	0,30	1,1	0,00	0,0	0,50	1,7	1,70	5,7	1,70	6,0
	rpo4C	140	33,9	0,70	2,0	0,60	1,7	0,00	0,0	0,00	0,0	2,00	5,9	2,20	6,5

## 16.1 Störsubstanzen

Es wurde eine Studie mit einer künstlichen Sputummatrix zur Beurteilung der Wirkung potenzieller Störsubstanzen beim Xpert MTB/RIF Ultra-Test durchgeführt. Insgesamt wurden 32 potenzielle Störsubstanzen evaluiert. Potenzielle endogene Störsubstanzen sind insbesondere Blut, Eiter (Leukozyten), Zellen aus den Atemwegen, Muzin, humane DNA und Magensäure. Andere potenzielle Störsubstanzen sind unter anderem Anästhetika, Antibiotika, antibakterielle Substanzen, Anti-Tuberkulose-Medikamente, antivirale Medikamente, Bronchodilatoren, Inhalations-Bronchodilatoren, intranasales Influenzavirus-Lebendvakzin, keimtötendes Mundwasser, Probenverarbeitungsreagenzien, *Pneumocystis-jirovecii*-Medikamente, homöopathische Allergiemedikamente, nasale Kortikosteroide, Nasengel, Nasenspray, orale Anästhetika, orale schleimlösende Mittel, neutralisierende Puffer und Tabak. Diese Substanzen sind mit ihren aktiven Bestandteilen und getesteten Konzentrationen in Abschnitt 16.1 aufgeführt. Es wurden positive und negative Proben in die Studie mit einbezogen. Positive Proben wurden nahe dem Dreifachen der analytischen Nachweisgrenze unter Verwendung von BCG-Zellen in Replikaten von jeweils 8 getestet. Negative Proben, bestehend aus der Substanz ohne den MTB-Stamm, wurden pro Substanz in Replikaten von jeweils 8 getestet, um die Auswirkungen auf die Leistung der Probenbearbeitungskontrolle (SPC) zu ermitteln.

Eine inhibitorische Wirkung wurde bei keiner der getesteten 32 potenziellen Störsubstanzen beobachtet (Abschnitt 16.1).

Tabelle 11. Störsubstanzen

Substanz	Beschreibung/Wirkstoff	Getestete Konzentration
Blut	Blut (human)	5 Vol.-%
Keimtötendes Mundwasser	Chlorhexidingluconat (0,12 %), 20%ige Lösung	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.-%
Humane DNA/Zellen	HELA 229	10 <sup>6</sup> Zellen/ml
Antimykotika; Antibiotika	Nystatin – orale Suspension, 20 %	20 Vol.-%
Leukozyten (human)	Leukozyten/Eiter-Matrix (30 % Buffy-Coat; 30 % Plasma; 40 % PBS)	100 Vol.-%
Anästhetika (endotracheale Intubation)	Lidocain-HCl 4 %	30 Vol.-%
Inhalationslösungen	NaCl 5 Gew.-%	5 Gew.-%
Muzin	Mucin 5 Gew.-%	5 Gew.-%
Antibakteriell, systemisch	Levofloxacin 25 mg/ml	5 mg/ml Gew.-%
Nasale Kortikosteroide	Fluticason 500 µg/Spray	5 µg/ml Gew.-%
Inhalations-Bronchodilatoren	Albuterolsulfat 2,5 mg/3 ml	75 µg/ml Gew.-%
Orale Anästhetika	Orajel (20 % Benzocain)	5 Gew.-%
Antivirale Medikamente	Acyclovir, i.v. 50 mg/ml	50 µg/ml Gew.-%
Antibiotikum, Nasensalbe	Neosporin (400 U Bacitracin, 3,5 mg Neomycin, 5000 U Polymyxin B)	5 Gew.-%
Tabak	Nicogel (40%iger Tabakextrakt)	0,5 Gew.-%
Antituberkulose-Medikamente	Streptomycin 1 mg/ml	25 µg/ml Gew.-%
Antituberkulose-Medikamente	Ethambutol 1 mg/ml	50 µg/ml Gew.-%
Antituberkulose-Medikamente	Isoniazid 1 mg/ml	50 µg/ml Gew.-%
Orale schleimlösende Mittel	Guaifenesin (400 mg/Tablette)	5 mg/ml Gew.-%
Antituberkulose-Medikamente	Pyrazinamid 10 mg/ml	10 µg/ml Gew.-%
Nasengel (homöopathisch)	Zicam-Gel	50 Gew.-%
Nasenspray	Phenylephrin 0,5 %	1 Gew.-%
Antituberkulose-Medikamente	Rifampicin 1 mg/ml	25 µg/ml Gew.-%
Allergiemedikament (homöopathisch)	Teebaumöl (<5% Cineole, >35 % Terpinen-4-ol)	0,5 Gew.-%

Substanz	Beschreibung/Wirkstoff	Getestete Konzentration
Intranasales Influenzavirus-Lebendvakzin	Influenzavirus-Lebendvakzin FluMist	5 Gew.-%
<i>Pneumocystis-jiroveci</i> -Medikament	Pentamidin	300 ng/ml Gew.-%
Bronchodilatator	Epinephrin (injizierbare Darreichungsform)	1 mg/ml Gew.-%
Antituberkulose-Medikamente	Amoxicillin	25 µg/ml Gew.-%

## 16.2 Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze)

Es wurden Studien zur Feststellung der analytischen Sensitivität bzw. Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) des Xpert MTB/RIF Ultra -Test mithilfe von in humanem Sputum und humanem Sputumsediment verdünntem *Mycobacterium-tuberculosis*-Stamm H37Rv und *Mycobacterium bovis* BCG (Bacille Calmette-Guérin) durchgeführt. Ein MTB-positives Ergebnis basiert auf dem Nachweis der Zielsequenzen IS1081/IS6110.

Außerdem wurden Studien zur Feststellung der analytischen Sensitivität bzw. Nachweisgrenze des Xpert MTB/RIF Ultra -Test für den Nachweis einer RIF-Resistenz mithilfe eines in humanem Sputum und humanem Sputumsediment verdünnten, gut beschriebenen, klinischen Rifampicin-resistenten *Mycobacterium-tuberculosis*-Stamms (TDR125), der eine D516V-Mutation in der „Kernregion“ von 81 Basenpaaren des rpoB-Gens aufweist, durchgeführt.

Die LoD ist die niedrigste Konzentration in CFU/ml, die mit einem Konfidenzintervall von 95 % reproduzierbar von negativen Proben unterschieden werden kann. Mindestens 20 Replikate für zwei Stämme wurden bei fünf bis acht Konzentrationen über 3 Tage bewertet und die LoD mittels Probit-Analyse ermittelt. Die angegebenen LoD-Werte gehen aus der nachstehenden Tabelle hervor.

**Tabelle 12. Daten der Probit-Analyse und angegebene LoD in CFU/ml**

Mykobakterien-Spezies	Probentyp	Angegebene LoD
<i>M. bovis</i> (BCG)	Sputum	30
	Sputumsediment	21
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	Sputum	12
	Sputumsediment	25

**Tabelle 13. Daten der Probit-Analyse und angegebene LoD für RIF-Resistenz in CFU/ml**

Mykobakterien-Spezies	Probentyp	Angegebene LoD
<i>M. tuberculosis</i> (TDR125)	Sputum	1093
	Sputumsediment	4000

## 16.3 Analytische Spezifität (Exklusivität)

Es wurden Kulturen von 30 nichttuberkulösen Mykobakterien-Stämmen (NTM) mit dem Xpert MTB/RIF Ultra-Test getestet. Drei Replikate jedes einzelnen Isolats wurden Puffer beigefügt und bei einer Konzentration von  $\geq 10^7$  CFU/ml getestet. Siehe Tabelle 14.

**Tabelle 14. Auf ihre Spezifität getestete NTM-Stämme**

<i>Mycobacterium avium</i> Subsp. <i>avium</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>

<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>	<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> Subsp. <i>fortuitum</i>	<i>Mycobacterium interjectum</i>
<i>Mycobacterium gastrii</i>	<i>Mycobacterium peregrinum</i>
<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Mycobacterium goodii</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Mycobacterium shimoidei</i>
<i>Mycobacterium malmoense</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>

Unter den Bedingungen der Studie wurde für alle NTM-Isolate das Ergebnis **MTB NICHT ERMITTELT (MTB NOT DETECTED)** gemeldet. Es wurden Positiv- und Negativkontrollen in die Studie mit einbezogen. Die Spezifität betrug 100 %.

Um festzustellen, ob hohe NTM-Konzentrationen den Nachweis von TB in geringer Konzentration (3x LoD) stören, wurden zusätzlich sechs repräsentative Stämme der in Tabelle 14 aufgeführten Stämme mit dem TB-Stamm H37Rv sowie mit *M. bovis* in Sputum auf eine Endkonzentration von 10<sup>6</sup> CFU/ml NTM, 36 CFU/ml *M. tuberculosis* H37Rv bzw. 90 CFU/ml *M. bovis* gemischt.

Die auf ihre Fähigkeit zur Störung des Nachweises von TB (H37Rv) getesteten NTM-Stämme waren:

- *M. abscessus*, ATCC 19977
- *M. avium*, klinische Isolate, National Jewish Hospital
- *M. celatum*, klinische Isolate, National Jewish Hospital
- *M. kansasii*, ATCC 12478
- *M. gordonae*, ATCC 14470
- *M. intracellulare*, klinische Isolate, National Jewish Hospital

Die getesteten NTM-Stämme störten den Nachweis weder von 36 CFU/ml *M. tuberculosis* (H37Rv) noch von 90 CFU/ml *M. bovis*; d. h. die Signale waren identisch mit denen beim Test mit ausschließlich H37Rv.

## 16.4 Auf ihre Spezifität getestete Spezies/Stämme

Die folgenden Mikroorganismen, darunter gramnegative und grampositive Bakterien, Pilzorganismen, Viren und Hefen, wurden auf falsche Positivität mit dem Xpert MTB/RIF Ultra -Test getestet. Die Replikate jedes Isolats wurden Puffer beigefügt und bei einer Konzentration von  $\geq 10^7$  CFU/ml (Bakterien und Pilzstämme) bzw.  $\geq 10^6$  Kopien/ml (genomische DNA für Bakterien und Pilze) und  $\geq 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml (Virusstämme) getestet.

Tabelle 15. Spezies und Stämme

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Respiratorisches Synzytial-Virus Typ B</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Rhinovirus</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Nocardia asteroides</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Parainfluenzavirus Typ 1</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>

<b>Coronavirus</b>	<b>Parainfluenzavirus Typ 2</b>	<b>Streptococcus mitis</b>
<b>Enterobacter cloacae</b>	<b>Parainfluenzavirus Typ 3</b>	<b>Streptococcus mutans</b>
<b>Escherichia coli</b>	<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	<b>Streptococcus pneumoniae</b>
<b>Haemophilus influenzae</b>	<b>Respiratorisches Synzytial-Virus Typ A</b>	<b>Streptococcus pyogenes</b>
<b>Humanes Metapneumovirus (hMPV) 16 Typ A1</b>		

Unter den Bedingungen der Studie wurde für alle getesteten Mikroorganismen das Ergebnis **MTB NICHT ERMITTELT (MTB NOT DETECTED)** gemeldet. Es wurden Positiv- und Negativkontrollen in die Studie mit einbezogen. Die Spezifität betrug 100 %.

## 16.5 Analytische Inklusivität

Siebenunddreißig MTB-Komplex-Stämme, bestehend aus 16 Rifampicin-empfindlichen Stämmen mit einer Wildtyp-*rpoB*-Kernregion und 21 Rifampicin-resistenten Stämmen, wurden mit dem Xpert MTB/RIF Ultra-Test getestet. Mit einem für DNA-Tests modifizierten Xpert MTB/RIF Ultra-Protokoll wurden DNA-Proben von insgesamt 37 MTB-Stämmen auf dem GeneXpert getestet. Die endgültigen Reaktionskomponenten und die PCR-Cycling-Bedingungen wurden unverändert aus dem zur Testung von Patientenproben entwickelten Protokoll übernommen. Zwölf der Stämme stammten aus der Sammlung des Forschungsprogramms Tropenkrankheiten der WHO (WHO/TDR) und 6 aus der Laborsammlung der Rutgers-Universität. Zusammen stellen diese Stämme Isolate aus 8 Ländern dar und enthielten 21 RIF-resistente Isolate, die einfache, doppelte und eine dreifache Mutation der *rpoB*-Kernregion umfassten. Zur Testung der Proben wurden 100 µl DNA-Probe in die Lysatkammer der Kartusche gegeben. Für die negativen Reaktionen wurde Puffer als Probe verwendet. Alle 16 Wildtyp-Stämme wurden korrekt von dem Assay identifiziert, und die Rifampicin-Resistenz in 18 von 21 Rifampicin-resistenten Stämmen mit Mutationen in der *rpoB*-Kernregion wurde korrekt identifiziert. Für 3 mutante Stämme waren die Rifampicin-Ergebnisse unbestimmt. *M. caprae* und *M. pinnipedii* wurden im Rahmen dieser Studie nicht bewertet.

## 16.6 Analytische Inaktivierung von Mykobakterien in Sputumproben

Die Desinfektionswirkung des Xpert MTB/RIF Ultra-Probenreagenzes wurde mithilfe einer standardisierten quantitativen tuberkuloziden Kulturmethode nachgewiesen.<sup>12</sup> 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.

## 17 Literatur

1. WHO-Bericht 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.
2. WHO Global TB Report 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
3. Anti-tuberculosis resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394.
4. Morris SL, Bai GH, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multidrug resistance in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. J Infect Dis. 1995. 171:954-60.
5. Rattan A, Kalia A, Ahmad N. 1998. Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis: Molecular Perspectives, Emerging Infectious Diseases, Vol.4 No.2, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>.
6. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 1993. Richmond JY and McKinney RW (eds). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).

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 Hazardous Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpart Z).
11. Kent PT, Kubica GP. 1985. Public Health Mycobacteriology—*A Guide for Level III Laboratory*, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546.
12. Banada, P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point-of-Care Settings. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010. 48:10. 3551-3557.

---

---

## 18 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

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

## 20 Symbolerklärung

Symbol	Bedeutung
	Bestellnummer
	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum
	Nicht wiederverwenden
	Chargencode
	Gebrauchsanweisung beachten
	Vorsicht
	Hersteller
	Herstellungsland
	Inhalt reicht aus für $n$ Tests
	Kontrolle
	Verfallsdatum
	CE-Kennzeichnung – Einhaltung der EU-Richtlinien
	Temperaturbegrenzung
	Biologische Risiken
	Entzündbare Flüssigkeiten
	Ätzwirkung auf die Haut
	Reproduktions- und Organtoxizität
	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



## 21 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.