

Xpert® SA Nasal Complete

REF GXSACOMP-120

Trademark, Patents and Copyright Statements

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

© 2013-2023 Cepheid.

Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben

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.

© 2013-2023 Cepheid.

Xpert[®] SA Nasal Complete

Nur zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum

1. Markenname

Xpert[®] SA Nasal Complete

2. Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert SA Nasal Complete Assay

3. Verwendungszweck

Der Cepheid[®] Xpert SA Nasal Complete Assay zur Durchführung auf dem GeneXpert[®] Dx System ist ein qualitativer Test zur *In-vitro*-Diagnostik, der auf den raschen Nachweis von *Staphylococcus aureus* (SA) und Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) in nasalen Abstrichproben von Patienten, bei denen das Risiko einer Besiedlung der Nase besteht, ausgelegt ist. Der Test verwendet das Prinzip der automatisierten Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) in Echtzeit (Real-Time, RT) zum Nachweis von MRSA-/SA-DNA. Der Xpert SA Nasal Complete Assay ist zur Verwendung als Hilfsmittel bei der Vorbeugung gegen bzw. Eindämmung von MRSA-/SA-Infektionen in medizinischen Einrichtungen bestimmt. Der Xpert SA Nasal Complete Assay ist nicht zur Diagnose oder Behandlungsführung bzw. -überwachung bei MRSA-/SA-Infektionen oder zur Bestimmung der Sensitivität gegenüber Methicillin bestimmt. Ein negatives Ergebnis schließt nicht aus, dass eine Besiedlung mit MRSA/SA vorliegt. Es sind gleichzeitige Kulturen erforderlich, um Organismen für eine epidemiologische Typisierung oder weitergehende Sensitivitätstests zu gewinnen.

4. Zusammenfassung und Erklärung

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) ist ein gut dokumentierter humaner Erreger, der Infektionen sowohl in medizinischen Einrichtungen als auch in der nicht hospitalisierten Bevölkerung verursacht. Der Schweregrad der Infektionen reicht von unkomplizierten Hautwunden bis zu lebensbedrohlichen Erkrankungen, darunter Endokarditis, Sepsis und Osteomyelitis. *S. aureus* ist weiterhin ein wesentlicher Verursacher von Morbidität und Mortalität in verschiedenen medizinischen Einrichtungen wie Krankenhäusern und Einrichtungen für Langzeitpflege. Nasale Träger von *S. aureus* sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt, an einer im medizinischen Bereich erworbenen Infektion durch diesen Erreger zu erkranken; insgesamt lassen sich über 80 % der im medizinischen Bereich erworbenen *S.-aureus*-Infektionen auf eine endogene Quelle zurückführen.¹ Genauer gesagt werden 20 bis 30 % der Infektionen an Operationsstellen durch *S. aureus* verursacht, von denen mehr als die Hälfte auf endogene Flora zurückgehen.² *S.-aureus*-Infektionen sind im Allgemeinen akut und rufen eine ausgedehnte Entzündungsreaktion hervor. Unbehandelt kann sich die Infektion auf umliegende Gewebe oder den Blutstrom ausbreiten, wodurch Infektionen in mehreren Organen entstehen können. Zu den ernsthafteren Infektionen, die durch *S. aureus* hervorgerufen werden, gehören u. a. Bakteriämie, Pneumonie, Osteomyelitis, akute Endokarditis, toxisches Schock-Syndrom, Myokarditis, Perikarditis, Meningitis, Chorioamnionitis, Morbus Ritter sowie Abszesse an Muskeln, im Urogenitaltrakt, zentralen Nervensystem sowie verschiedenen Bauchorganen.³

In den frühen 1950-er Jahren vereitelte die Akquisition und Verbreitung von β -Lactamasen kodierenden Plasmiden die Wirksamkeit von Penicillin für die Behandlung von Infektionen mit *S. aureus* (SA). Im Jahr 1959 wurde Methicillin, ein halbsynthetisches Penicillin, klinisch eingeführt. Jedoch wurden bereits 1960 Methicillin-resistente *S.-aureus*-Stämme (MRSA) identifiziert. Als Ursache dafür wurde festgestellt, dass *S. aureus* das gegen Methicillin gerichtete Resistenzgen *mecA* erworben hatte. Heute ist MRSA in den USA für etwa 25 % der im medizinischen Bereich erworbenen Infektionen verantwortlich, während immer häufiger von MRSA-Infektionen in der nicht hospitalisierten Bevölkerung („community-acquired“) mit signifikanter Morbidität und Mortalität berichtet wird. Für auf MRSA zurückgehende Bakteriämie wird eine Mortalität von 33 % angegeben, gegenüber 16 % für Methicillin-sensible *S.-aureus*-Stämme. Darüber hinaus geben MRSA-Infektionen auch aus Kostengründen zunehmend Anlass zur Besorgnis. Im Bestreben, die Ausbreitung derartiger Infektionen zu limitieren, werden in medizinischen Einrichtungen Kontrollstrategien und -richtlinien erarbeitet und praktisch umgesetzt. Die meisten Infektionskontrollprogramme an Krankenhäusern konzentrieren sich primär auf die Eindämmung von MRSA.⁴⁻⁸ Zurzeit ist die Standardmethode für den Nachweis von MRSA und SA die Kultur. Dies ist mit hohem Arbeitsaufwand verbunden und bringt u. U. erst nach mehreren Tagen ein definitives Resultat. Die Ergebnisse einer vor Kurzem durchgeführten, gut kontrollierten multizentrischen klinischen Studie haben gezeigt, dass die rasche Identifikation von nasalen Trägern von *S. aureus* mithilfe von Echtzeit-PCR mit anschließenden Sofortmaßnahmen zur Dekolonisation von nasalen und extranasalen Herden die Anzahl der im Krankenhaus erworbenen *S.-aureus*-Infektionen an Operationsstellen um fast 60 % senken kann.¹

5. Verfahrensprinzip

Das GeneXpert Dx System automatisiert und integriert Probenreinigung, Nukleinsäureamplifikation und Nachweis der Zielsequenz in einfachen oder komplexen Proben mithilfe von Echtzeit-PCR und RT-PCR-Assays. Das System besteht aus einem Instrument, einem PC und einer bereits vorgeladenen Software zur Durchführung von Tests und zum Anzeigen der Ergebnisse. Das System beruht auf der Anwendung von Einwegkartuschen, 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 *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System* zu finden.

Der Xpert SA Nasal Complete Assay enthält Reagenzien für den Nachweis von MRSA und SA. Eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) und Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC) sind ebenso enthalten. Die SPC ist für die Kontrolle der adäquaten Bearbeitung der Zielbakterien sowie die Überwachung von vorhandenen Hemmstoffen in der PCR-Reaktion zuständig. Die PCC verifiziert die Rehydrierung der Reagenzien, Füllung des PCR-Behälters in der Kartusche, Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs.

Der Cepheid Xpert SA Nasal Complete Assay ist ein rascher, automatisierter Diagnosetest für den qualitativen Nachweis von proprietären Sequenzen für das Gen für Staphylokokken-Protein A (*spa*), das Gen für Methicillinresistenz (*mecA*) und das am *attB*-Situs des SA-Chromosoms inserierte Staphylokokken-Kassettenchromosom *mec* (*SCCmec*) in aus den Nasenlöchern entnommenen Proben von Patienten, bei denen das Risiko einer Besiedlung der Nase besteht.

6. Reagenzien und Instrumente

6.1 Im Lieferumfang enthaltenes Material



Das Xpert SA Nasal Complete Assay-Kit enthält genügend Reagenzien zur Bearbeitung von 120 Patienten- oder Qualitätskontrollproben. Das Kit enthält die folgenden Materialien:

Xpert SA Nasal Complete Assay-Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern	120
• Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefriergetrocknet)	1 pro Kartusche
• Reagenz 1	3,0 ml pro Kartusche
• Reagenz 2 (Natriumhydroxid)	3,0 ml pro Kartusche
Beutel mit Xpert SA Nasal Complete Assay-Elutionsreagenz	1
• Elutionsreagenz (Guanidiniumthiocyanat)	125 x 2,0 ml pro Ampulle
CD	1 pro Kit
• Assay-Definitionsdatei (ADF)	
• Anweisungen zum Importieren der ADF in die GeneXpert Software	
• Gebrauchsanweisung (Packungsbeilage)	

Hinweis

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

Hinweis

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

6.2 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- GeneXpert Dx-System (Bestellnummer hängt von der Konfiguration ab): GeneXpert-Instrument, Computer mit proprietärer GeneXpert Software Version 2.1 oder höher, Hand-Strichcodescanner und Benutzerhandbuch
- Drucker (Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.)
- Vortex-Mixer

- Tupfer für den Transfer der Probe, zum Beispiel die im Cepheid Sample Collection Device 900-0370 (Doppeltupfer in flüssigem Stuart-Medium) oder den Copan Doppeltupfer- und Transportsystemen (139C LQ STUART oder 138C LQ AMIES) enthaltenen Tupfer
- Einweg-Transferpipetten, (VWR 14670-331, Samco 2S-PL-232-1S) oder gleichwertig
- Mull (VWR 82030-638) oder gleichwertig

6.3 Erhältliche, jedoch nicht enthaltene Materialien

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

7. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen



- Alle biologischen Patientenproben und auch die gebrauchten Kartuschen sind als potenziell infektiös zu behandeln. Da es oft unmöglich ist, potenziell infektiöse Proben zu erkennen, sind alle biologischen Proben gemäß den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu behandeln. Richtlinien für den Umgang mit Patientenproben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention⁹, und vom Clinical and Laboratory Standards Institute¹⁰ erhältlich.
- In gemischten Kulturen, die MRSA/SA und andere Organismen (z. B. gramnegative Bazillen, Hefen) enthalten, können die Ergebnisse je nach der vorhandenen Konzentration von MRSA/SA falsch negativ oder variabel sein, insbesondere wenn die Konzentration von MRSA/SA nahe an der Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) des Assays liegt.
- Die Sicherheitsvorkehrungen der jeweiligen Einrichtung für den Umgang mit Chemikalien und biologischen Proben sind zu befolgen.
- Der Xpert SA Nasal Complete Assay kann MRSA- und/oder SA-DNA von nicht lebensfähigen Organismen nachweisen. Die Wahrscheinlichkeit, dass dieser Fall eintritt, ist bei mit Antibiotika behandelten Patienten höher.
- Der Xpert SA Nasal Complete Assay liefert keine Testergebnisse zur Sensitivität gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen. Für Kulturen und Sensitivitätstests ist zusätzlicher Zeitaufwand erforderlich.
- Keine Reagenzien des Xpert SA Nasal Complete Assay durch andere Reagenzien ersetzen.
- Der Deckel der Xpert SA Nasal Complete Assay-Kartusche darf nur für die Zugabe von Probe und Reagenz geöffnet werden.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach der Zugabe von Probe und Reagenz fallen gelassen oder geschüttelt wurden.
- Die Kartuschenverpackung erst dann öffnen, wenn die Testdurchführung unmittelbar bevorsteht.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- ② • Jede Xpert SA Nasal Complete Assay-Einwegkartusche wird für die Bearbeitung eines Einzeltests verwendet. Benutzte Kartuschen dürfen nicht wiederverwendet werden.
- Biologische Proben, Transfervorrichtungen und gebrauchte Kartuschen sind als infektiös anzusehen und mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Halten Sie sich bezüglich der angemessenen Entsorgung gebrauchter Kartuschen und nicht verwendeter Reagenzien an die Umweltschutzvorschriften Ihrer Einrichtung. 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 Entsorgung enthalten, sollten biologische Proben und gebrauchte Kartuschen gemäß den Richtlinien zur Handhabung und Entsorgung von medizinischen Abfällen der WHO (Weltgesundheitsorganisation) entsorgt werden.

8. Chemische Gefahren^{11,12}

- UN-GHS-Gefahrenpiktogramm:
- Signalwort: ACHTUNG
- **UN-GHS-Gefahrenhinweise**
 - Gesundheitsschädlich bei Verschlucken
 - Verursacht Hautreizungen
 - Verursacht schwere Augenreizung

- **UN-GHS-Sicherheitshinweise**
 - Prävention
 - Nach Gebrauch gründlich waschen.
 - Bei Gebrauch nicht essen, trinken oder rauchen.
 - Freisetzung in die Umwelt vermeiden.
 - Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.
 - Reaktion
 - BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen.
 - Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen.
 - Besondere Behandlung: Siehe zusätzliche Erste-Hilfe-Informationen.
 - Bei Hautreizung: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.
 - BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen.
 - Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.
 - BEI VERSCHLUCKEN: Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.
 - Mund ausspülen.

9. Lagerung und Handhabung



- Xpert SA Nasal Complete-Kartuschen und -Reagenzien bei 2–28 °C aufbewahren.
- Reagenzien oder Kartuschen nicht nach Ablauf des Verfallsdatums verwenden.
- Die Kartuschen erst dann öffnen, wenn die Testdurchführung unmittelbar bevorsteht.
- Keine Reagenzien verwenden, die trübe geworden sind oder sich verfärbt haben.
- Nach Öffnen der Folienverpackung die Kartuschen innerhalb von 2 Wochen verwenden.

10. Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Patientenproben

1. Die Richtlinien der jeweiligen Einrichtung zur Entnahme von nasalen Abstrichproben zum Test auf MRSA/SA befolgen. Angaben zu geeigneten Tupfern gehen aus „Abschnitt 6.2, Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien“ hervor. Bei Verwendung des Cepheid Sample Collection Device oder Copan Liquid Stuart Collection Device können die Tupfer entweder trocken eingesetzt oder zuerst mit steriler Kochsalzlösung befeuchtet werden. Bei Verwendung des Copan Liquid Amies Collection Device sollten die Tupfer zuerst mit dem das Medium enthaltenden Schwamm befeuchtet werden.



2. Den Probentupfer wieder in das Kunststoff-Transportröhrchen stecken (empfohlen werden flüssiges Stuart-Medium, Cepheid Collection Device oder Copan) und in den Behälter bringen, in dem die GeneXpert Tests stattfinden. Den verbleibenden Tupfer, der nicht getestet wird, für die mikrobiologische Kultur bei 2–8 °C in einem geeigneten Transportsystem aufbewahren und innerhalb von 4 Tagen mit der Kultur beginnen.



3. Die Probe bei Raumtemperatur (15–28 °C) aufbewahren, wenn sie innerhalb von 24 Stunden bearbeitet wird. Andernfalls den Tupfer bei 2–8 °C aufbewahren. Bei Aufbewahrung bei 2–8 °C ist die Abstrichprobe bis zu 5 Tage lang stabil.

11. Verfahren

Die Bediener müssen entsprechend den Richtlinien der jeweiligen Einrichtung in den Grundfunktionen des GeneXpert-Instruments und des (der) Xpert Tests geschult werden.

11.1 Vorbereitung der Kartusche

Wichtig Der Test muss innerhalb von 15 Minuten nach Zugabe der Probe in die Kartusche begonnen werden.

Zugabe der Probe in die Kartusche:

1. Kartusche und Reagenz aus der Verpackung nehmen.
2. Den Tupfer aus dem Transportbehälter nehmen.

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

3. Den Tupfer in das Röhrchen mit Elutionsreagenz einführen und den Stiel abbrechen.
4. Das Röhrchen mit Elutionsreagenz mit dem Deckel verschließen und 10 Sekunden lang bei hoher Geschwindigkeit im Vortex mixen.
5. Den Kartuschendeckel öffnen. Mit einer Transferpipette den gesamten Inhalt des Elutionsreagenzes in die Probenkammer der Xpert SA Nasal Complete Assay-Kartusche transferieren. Vgl. Abbildung 1.
6. Den Kartuschendeckel schließen.

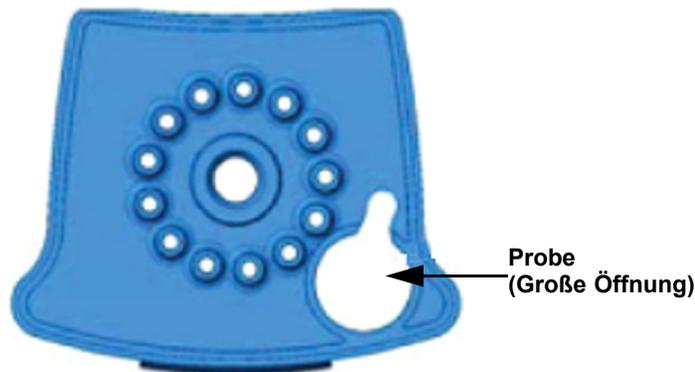


Abbildung 1. Xpert SA Nasal Complete Assay-Kartusche (Draufsicht)

11.2 Testbeginn

Wichtig

Sicherstellen, dass die Assay-Definitionsdatei für den Xpert SA Nasal Complete Assay in die Software importiert wurde, bevor der Test gestartet wird. In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte der Testdurchführung beschrieben. Genauere Anweisungen entnehmen Sie bitte dem *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System*.

1. Schalten Sie das GeneXpert Dx-Instrument ein und anschließend den Computer. Die GeneXpert-Software startet automatisch.
2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort bei der GeneXpert Dx-Systemsoftware an.
3. Im GeneXpert Dx-Systemfenster auf **Test erstellen (Create Test)** klicken. Das Fenster „Test erstellen“ (Create Test) erscheint.
4. Scannen Sie die Patienten-ID (Patient ID) oder geben Sie sie manuell ein (optional). Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID (Patient ID). Die Patienten-ID ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)**.
5. Die Proben-ID (Sample ID) in das Feld einscannen oder -tippen. Auf Eingabe der korrekten Proben-ID achten (die Proben-ID hängt mit den Testergebnissen zusammen und wird im Fenster **Ergebnisse anzeigen [View Results]** und in allen Berichten angezeigt). Das Dialogfenster **Kartuschen-Barcode scannen (Scan Cartridge Barcode)** erscheint.
6. Den Strichcode der Xpert SA Nasal Complete Assay-Kartusche einscannen. Das Fenster **Test erstellen (Create Test)** erscheint. Anhand der über den Strichcode 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)“.
7. Klicken Sie auf **Test starten (Start Test)**. Geben Sie Ihr Kennwort ein, falls eine entsprechende Aufforderung angezeigt wird.
8. Öffnen Sie die Klappe des Instrumentenmoduls mit der grün blinkenden Anzeige und laden Sie die Kartusche.
9. Schließen Sie die Klappe. Der Test beginnt und die grüne Anzeige hört auf zu blinken. Wenn der Test abgeschlossen ist, geht die Lampe aus.
10. Warten Sie ab, bis das System die Klappenverriegelung freigibt. Öffnen Sie anschließend die Modulklappe und entnehmen Sie die Kartusche.
11. Verbrauchte Kartuschen müssen entsprechend den üblichen Praktiken der jeweiligen Einrichtung in einem geeigneten Proben-Abfallbehälter entsorgt werden.

11.3 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

Detaillierte Anweisungen zum Anzeigen und Ausdrucken von Ergebnissen sind im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System* zu finden.

12. Qualitätskontrolle

CONTROL

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

Probenbearbeitungskontrolle (SPC) – Stellt sicher, dass die Probe ordnungsgemäß bearbeitet wurde. Die SPC enthält Sporen von *Bacillus globigii* in Form einer trockenen Sporentablette und ist in jeder Kartusche enthalten, um die sachgemäße Bearbeitung der Xpert SA Nasal Complete Assay-Probe zu verifizieren. Die SPC verifiziert, dass die Lyse von *S. aureus* eingetreten ist, sofern diese Organismen vorhanden sind, und dass die Bearbeitung der Patientenprobe adäquat ist. Darüber hinaus stellt diese Kontrolle sicher, dass die Bedingungen der PCR-Reaktion (Temperatur und Zeit) für die Amplifikationsreaktion geeignet sind und dass die PCR-Reagenzien funktionstüchtig sind und stellt eine probenbedingte Hemmung des Echtzeit-PCR-Assays fest. Bei einer negativen Probe sollte die SPC positiv sein; bei einer positiven Probe kann sie negativ oder positiv sein. Die SPC hat den Test „bestanden“, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt.

Sondenprüfungskontrolle (PCC) – Vor Beginn der PCR-Reaktion verifiziert das GeneXpert Dx-System anhand des gemessenen Fluoreszenzsignals von den Sonden die Rehydrierung der Kügelchen, Füllung des Reaktionsbehälters, Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs. Die Sondenprüfung gilt als erfolgreich, wenn sie die zugewiesenen Akzeptanzkriterien erfüllt.

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

Bei Verwendung von KWIK-STIK-Kontrollen (siehe Abschnitt „6.3“) ist die nachstehend beschriebene Vorgehensweise für Microbiologics externe Kontrollen zu befolgen:

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

13. Interpretation der Ergebnisse

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

Ergebnis	Interpretation
MRSA POSITIV; SA POSITIV (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE) (Abbildung 2)	<p>MRSA-Ziel-DNA nachgewiesen; SA-Ziel-DNA nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Alle MRSA-Zielsequenzen (<i>spa</i>, <i>mecA</i> und <i>SCCmec</i>) weisen einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Schwellenwerteinstellung auf. PVK – KA (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die MRSA-Zielamplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. Sondentest – BEST.; alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich. <p>Ein positives Testergebnis weist nicht zwingend auf das Vorhandensein lebensfähiger Organismen hin. Jedoch muss vermutet werden, dass MRSA bzw. SA vorhanden sind.</p>
MRSA NEGATIV; SA POSITIV (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE) (Abbildung 3)	<p>MRSA-Ziel-DNA nicht nachgewiesen; SA-Ziel-DNA nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die SA-Zielsequenz (<i>spa</i>) weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Schwellenwerteinstellung auf. Ziel-DNA für <i>SCCmec</i> nicht nachgewiesen und Ziel-DNA für <i>mecA</i> nachgewiesen oder nicht nachgewiesen. Die SA-Zielsequenz (<i>spa</i>) weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Schwellenwerteinstellung auf. Ziel-DNA für <i>mecA</i> nicht nachgewiesen und Ziel-DNA für <i>SCCmec</i> nachgewiesen (Variante mit leerer Kassette). PVK – KA (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die SA-Zielamplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. Sondentest – BEST.; alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich. <p>Das Testergebnis MRSA NEGATIV; SA POSITIV (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE) schließt eine Besiedlung der Nase mit MRSA nicht aus.</p>
MRSA NEGATIV; SA NEGATIV (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE) (Abbildung 4)	<p>SA-Ziel-DNA nicht nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> SA-Ziel-DNA (<i>spa</i>) nicht nachgewiesen. Ziel-DNA für <i>mecA</i> nachgewiesen oder nicht; Ziel-DNA für <i>SCCmec</i> nachgewiesen oder nicht. PVK – BEST.; SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Schwellenwerteinstellung auf. Sondentest – BEST.; alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich. <p>Das Testergebnis MRSA NEGATIV; SA NEGATIV (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE) schließt eine Besiedlung der Nase mit MRSA oder SA nicht aus.</p> <p>Ein falsch negatives Ergebnis für MRSA (das Ergebnis MRSA NEGATIV; SA POSITIV (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)) anstelle von MRSA POSITIV; SA POSITIV (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE) kann vorkommen, wenn sowohl MRSA als auch SA in der Probe vorhanden sind und das Verhältnis MRSA:SA 1:1×10³ oder mehr beträgt.</p>
UNGÜLTIG (INVALID) (Abbildung 5)	<p>Vorliegen oder Abwesenheit von Ziel-DNA für MRSA und SA ist nicht zu bestimmen. Den Test entsprechend den Anweisungen im nachstehenden Abschnitt wiederholen.</p> <ul style="list-style-type: none"> PVK – DEFEKT; das SPC-Zielergebnis ist negativ und der SPC-Ct-Wert liegt nicht innerhalb des gültigen Bereichs und der Endpunkt liegt unterhalb der Schwellenwerteinstellung. Sondentest – BEST.; alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich.
FEHLER (ERROR)	<p>Vorliegen oder Abwesenheit von Ziel-DNA für MRSA und SA ist nicht zu bestimmen. Den Test entsprechend den Anweisungen im nachstehenden Abschnitt wiederholen.</p> <ul style="list-style-type: none"> MRSA- und SA-Zielsequenzen – KEIN ERGEBNIS PVK – KEIN ERGEBNIS. Sondentest – DEFEKT*; ein oder mehrere Sondenprüfungsergebnisse sind fehlgeschlagen. <p>*Bei erfolgreicher Sondenprüfung geht der Fehler wahrscheinlich auf einen Maximaldruck oberhalb des zulässigen Bereichs zurück.</p>

Ergebnis	Interpretation
KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	<p>Vorliegen oder Abwesenheit von Ziel-DNA für MRSA und SA ist nicht zu bestimmen. Den Test entsprechend den Anweisungen im nachstehenden Abschnitt wiederholen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRSA- und SA-Zielsequenzen – KEIN ERGEBNIS • PVK – KEIN ERGEBNIS • Sondentest – keine Angabe

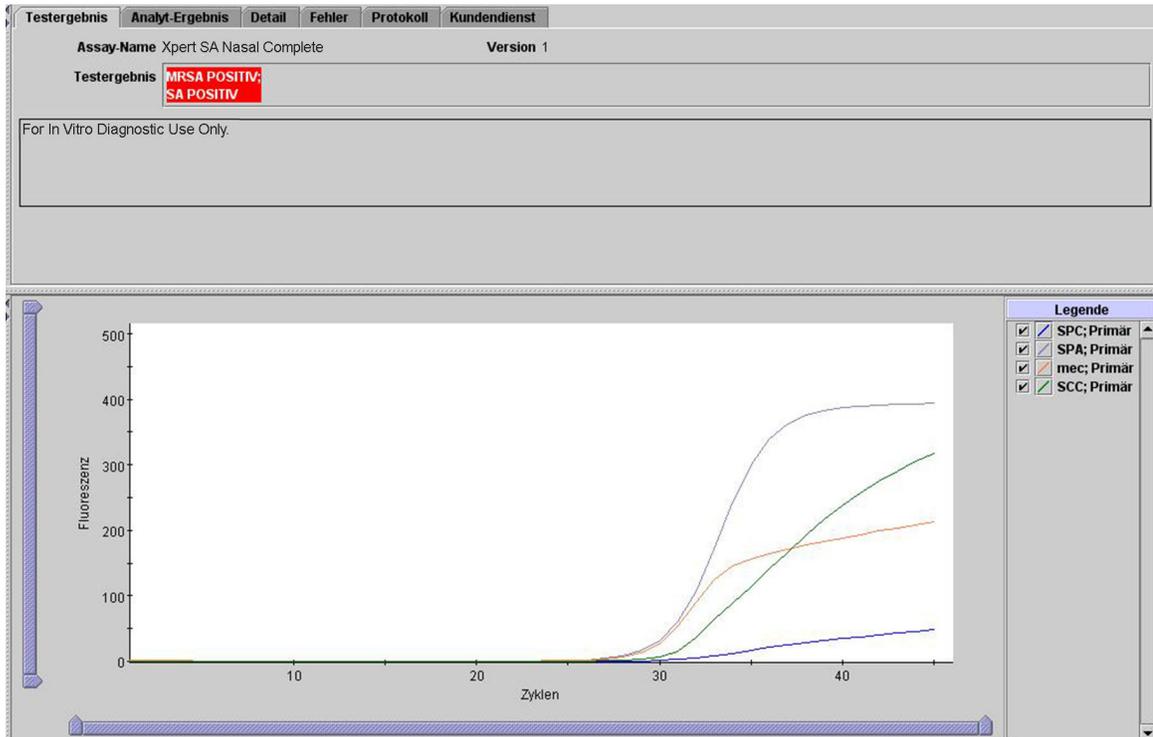


Abbildung 2. Beispiel für das Ergebnis MRSA POSITIV; SA POSITIV (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)

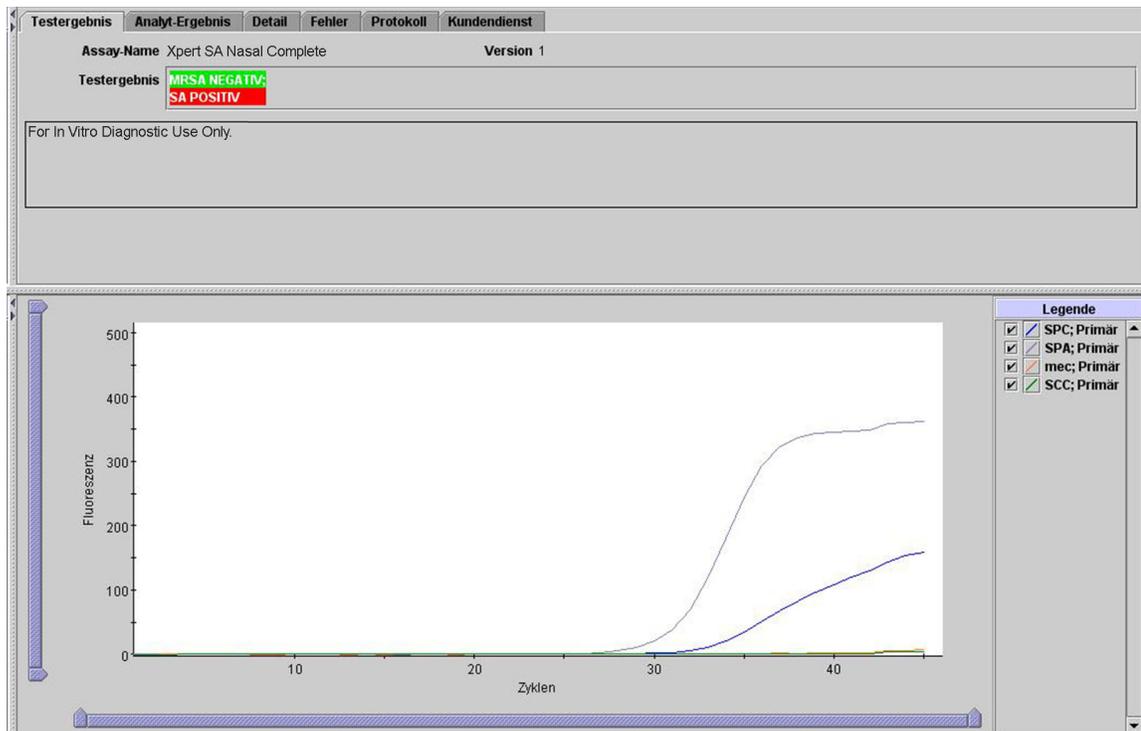


Abbildung 3. Beispiel für das Ergebnis MRSA NEGATIV; SA POSITIV (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)

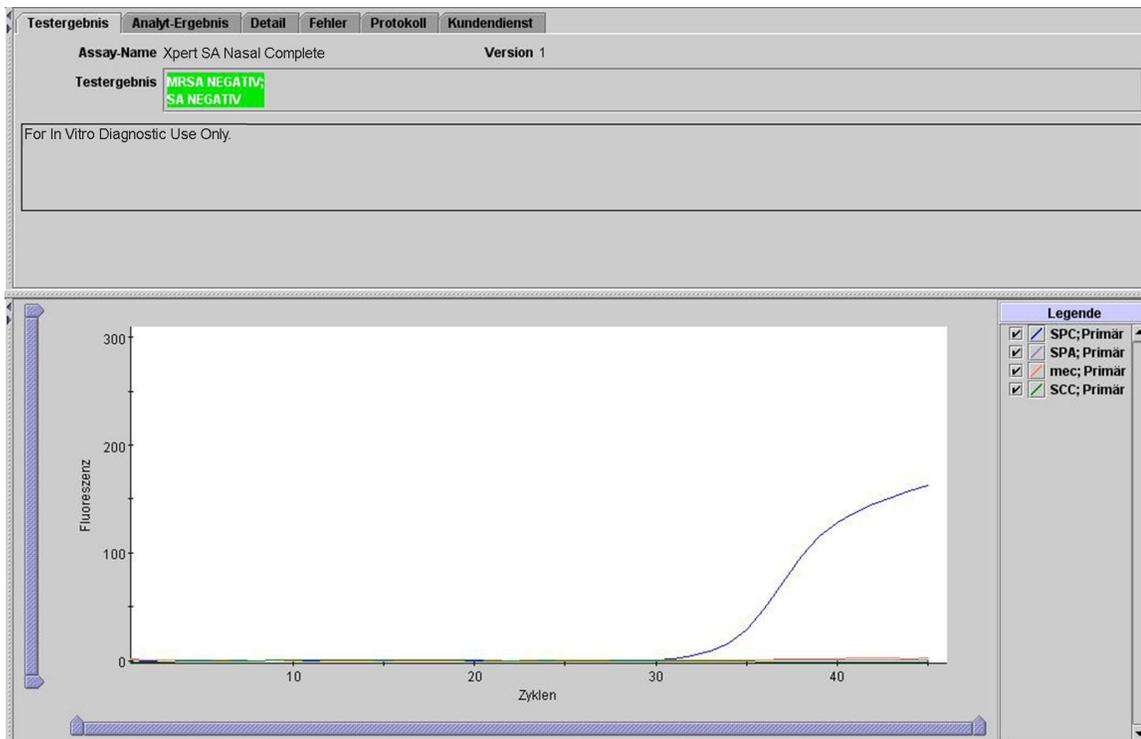


Abbildung 4. Beispiel für das Ergebnis MRSA NEGATIV; SA NEGATIV (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE)

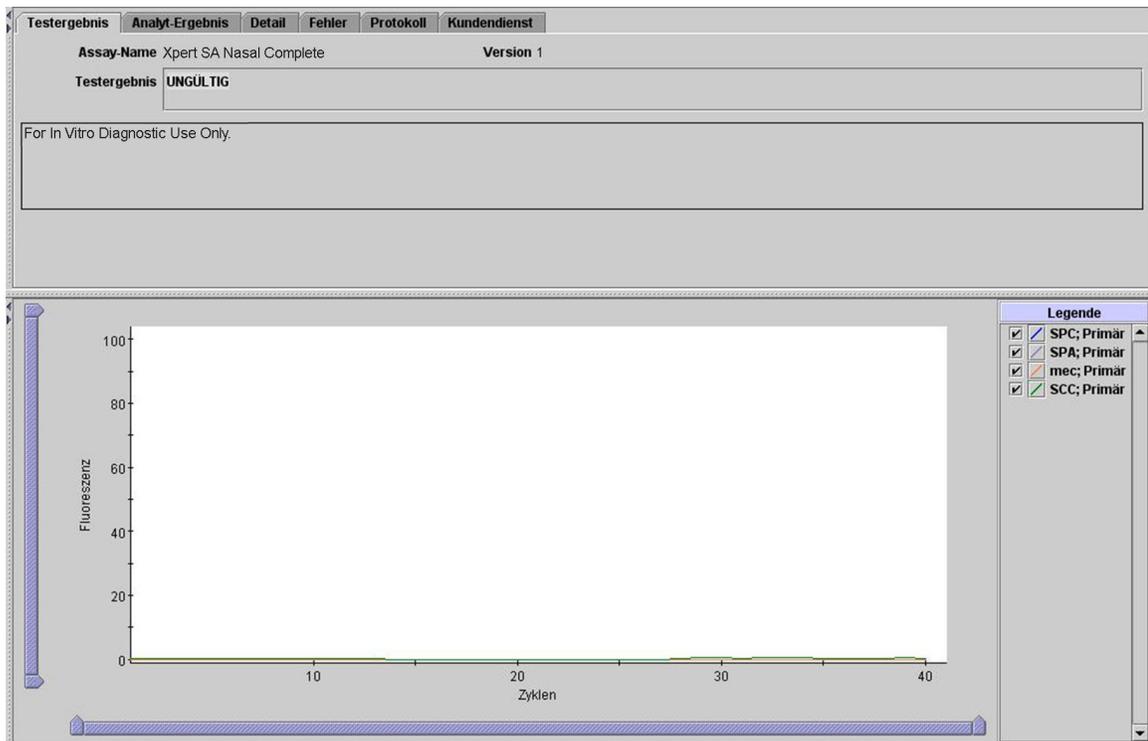


Abbildung 5. Beispiel für das Ergebnis UNGÜLTIG (INVALID)

14. Gründe für eine Wiederholung des Assays

Falls eines der im Weiteren aufgeführten Ergebnisse erzielt wird, ist der Test gemäß der vorstehend beschriebenen Vorgehensweise mit einer neuen Probe, neuen Kartusche (Kartusche nicht wiederverwenden) und frischem Reagenz zu wiederholen.

Das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** bedeutet, dass die SPC-Kontrolle fehlgeschlagen ist. Die Probe wurde nicht sachgemäß bearbeitet oder die PCR wurde gehemmt.

Das Ergebnis **FEHLER (ERROR)** bedeutet, dass der Assay abgebrochen wurde. Mögliche Ursachen sind z. B.: unzureichende Füllung des Reaktionsbehälters; Problem mit der Unversehrtheit der Reagenziensonden festgestellt; oder Überschreitung der maximalen Druckgrenzwerte.

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.

15. Einschränkungen

- Die Leistungsdaten für den Xpert SA Nasal Complete Assay wurden ausschließlich anhand der in dieser Packungsbeilage angegebenen Vorgehensweisen validiert. Änderungen an diesen Vorgehensweisen können die Leistung des Tests beeinträchtigen.
- Die mit dem Xpert SA Nasal Complete Assay erzielten Ergebnisse müssen in Verbindung mit anderen dem Arzt vorliegenden Labordaten und klinischen Daten interpretiert werden und sind als Ergänzung zu Maßnahmen zur Eindämmung von nosokomialen Infektionen durch Identifikation von Patienten, die besonderer Vorsichtsmaßnahmen bedürfen, vorgesehen. Die Ergebnisse dürfen nicht zur Führung oder Überwachung einer Behandlung von MRSA- bzw. SA-Infektionen verwendet werden.
- Falsche Testergebnisse können durch unsachgemäße Probenentnahme, Nichtbefolgung der empfohlenen Vorgehensweisen für Probenentnahme, -handhabung und -aufbewahrung, Technikfehler, Verwechslung von Proben oder für den Nachweis mit diesem Test zu geringe Anzahl der in der Probe vorhandenen Organismen zustande kommen. Zur Vermeidung falscher Ergebnisse ist die sorgfältige Einhaltung der Anweisungen in dieser Packungsbeilage erforderlich.
- Ein positives Testergebnis weist nicht zwingend auf das Vorhandensein lebensfähiger Organismen hin. Jedoch muss vermutet werden, dass MRSA bzw. SA vorhanden sind.

- Ein positives Ergebnis mit dem Xpert SA Nasal Complete Assay bedeutet nicht notwendigerweise, dass interventionelle Maßnahmen zur Ausrottung fehlgeschlagen sind, da nicht lebensfähige DNA fortauern kann. Ein negatives Ergebnis nach einem vorhergehenden positiven Testergebnis kann eine erfolgreiche Ausrottung bedeuten oder nicht.
- Die Leistungsmerkmale für Patienten ≤ 21 Jahren wurden nicht ermittelt.
- Da der Nachweis von MRSA und SA von der Anzahl der in der Probe enthaltenen Organismen abhängt, hängen zuverlässige Ergebnisse von der sachgemäßen Probenentnahme, -handhabung und -aufbewahrung ab.
- Mutationen oder Polymorphismen in Primer oder Sonden bindenden Regionen wirken sich eventuell auf den Nachweis von neuen oder unbekanntem MRSA-Varianten aus, sodass es zu falsch negativen Ergebnissen kommt.
- In Proben, die sowohl MRSA als auch SA enthalten, kann Xpert SA Nasal Complete Assay u. U. die MRSA-Organismen nicht feststellen. In der pivotalen klinischen Studie war eine Probe mit nachgewiesener Mischinfektion mit MRSA/SA enthalten; der Xpert SA Nasal Complete Assay identifizierte diese Probe erfolgreich als MRSA-positiv/SA-positiv.
- In gemischten Kulturen ist die analytische LoD für MRSA variabel, wenn extrem hohe Konzentrationen von SA vorliegen. Eine Konkurrenz durch SA wurde bei einem Verhältnis von MRSA:SA von $1:1 \times 10^6$ in 7 der 8 getesteten SCCmec-Typen festgestellt. Für SCCmec vom Typ VIII wurde eine Konkurrenz durch SA bei einem Verhältnis von MRSA:SA von $1:1 \times 10^3$ festgestellt.
- Eine Hemmung des SA Nasal Complete Assay, die zum Testergebnis „Ungültig“ (Invalid) führte, wurde bei Vorhandensein der durch Inhalation eingenommenen nasalen Steroide Flonase und Nasonex bei SA-negativen Proben in Konzentrationen über 5 Vol.-% bzw. 10 Vol.-% beobachtet.
- Eine Hemmung des SA Nasal Complete Assay, die zu falsch negativen Testergebnissen führte, wurde bei Vorhandensein der durch Inhalation eingenommenen nasalen Steroide Flonase und Nasonex bei MRSA-positiven Proben in Konzentrationen über 1 Vol.-% bzw. 5 Vol.-% beobachtet.
- Der Xpert SA Nasal Complete Assay kann ein falsch positives MRSA-Ergebnis ausgeben, wenn eine nasale Probe mit gemischter Infektion getestet wird, die sowohl Methicillin-resistente, Koagulase-negative *Staphylococci* als auch SA mit leerer Kassette enthält.
- Der Xpert SA Nasal Complete Assay kann falsch negative MRSA-Ergebnisse ausgeben, wenn grenzwertig Oxacillin-resistente (borderline oxacillin resistant) *S. aureus* (BORSA) getestet werden. Der Mechanismus der Oxacillin-Resistenz bei BORSA-Stämmen beruht auf einer erhöhten Produktion von β -Lactamasen, nicht auf dem *mecA*-Gen. BORSA mit einer Oxacillin-MHK von 4–8 $\mu\text{g/ml}$ gelten als grenzwertig resistent, würden aber vom Xpert SA Nasal Complete Assay als MRSA-negativ ausgegeben. BORSA-Stämme kommen in den USA selten vor.
- Der Xpert SA Nasal Complete Assay kann falsch negative MRSA-Ergebnisse ausgeben, wenn modifizierte *S. aureus* (MOD-SA) getestet werden. Der Mechanismus der Oxacillin-Resistenz bei MOD-SA-Stämmen beruht auf einer veränderten Affinität der Penicillin bindenden Proteine für Oxacillin, nicht auf dem *mecA*-Gen. MOD-SA mit einer Oxacillin-MHK von 4–8 $\mu\text{g/ml}$ gelten als grenzwertig resistent, würden aber vom Xpert SA Nasal Complete Assay als MRSA-negativ ausgegeben. MOD-SA-Stämme kommen in den USA selten vor.
- Eventuell besteht eine Verbindung mit falsch positiven Ergebnissen bei Patientenproben, die Blut enthalten.
- Wie bei allen PCR-basierten Tests für die *In-vitro*-Diagnostik können extrem niedrige Konzentrationen der Zielsequenzen unterhalb der LoD des Assays zwar nachgewiesen werden, eventuell sind die Ergebnisse jedoch nicht reproduzierbar. (Vgl. Abschnitt 19., Reproduzierbarkeit)
- Die Ergebnisse mit dem Xpert SA Nasal Complete Assay können bisweilen **UNGÜLTIG (INVALID)** aufgrund einer fehlgeschlagenen SPC-Kontrolle, **FEHLER (ERROR)** oder **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** sein, was eine Testwiederholung erforderlich macht, die eine Verzögerung der endgültigen Ergebnisse verursacht.
- Wie bei allen Tests für die *In-vitro*-Diagnostik hängt der positive und negative prädiktive Wert in hohem Maße von der Prävalenz ab. Die Leistungsmerkmale des Xpert SA Nasal Complete Assays können je nach der Prävalenz und getesteten Population unterschiedlich ausfallen.

16. Erwartete Werte

In die klinische Studie zum Xpert SA Nasal Complete Assay wurden insgesamt 2487 nasale Proben von 8 medizinischen Einrichtungen aus den gesamten USA aufgenommen. Anzahl und Prozentanteil der positiven Fälle nach der Referenzkulturmethode werden, nach Altersgruppen berechnet, in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1. Beobachtete Prävalenz von MRSA und SA nach Kultur

Altersgruppe	Gesamt N	MRSA nach Kultur		SA nach Kultur	
		Anzahl positiv	Beobachtete Prävalenz	Anzahl positiv	Beobachtete Prävalenz
Alter 22 bis 30 J.	325	10	3,1 %	71	21,8 %
Alter 31 bis 40 J.	359	17	4,7 %	84	23,4 %
Alter 41 bis 50 J.	459	28	6,1 %	118	25,7 %
Alter 51 bis 60 J.	487	36	7,4 %	141	29,0 %
Alter 61 bis 70 J.	315	25	7,9 %	75	23,8 %
Alter > 70 J.	542	57	10,5 %	138	25,5 %

17. Leistungsmerkmale

17.1 Klinische Leistungsfähigkeit

Die Leistungsmerkmale des Xpert SA Nasal Complete Assays wurden in einer multizentrischen, prospektiven, investigativen Studie an acht Einrichtungen in den USA durch Vergleich des Xpert SA Nasal Complete Assays mit der Referenzkultur ermittelt.

Von allen Probanden wurde jeweils ein Doppeltupfer eingeholt. Ein Tupfer wurde am Aufnahmezentrum mit dem Xpert SA Nasal Complete Assay getestet, während der zweite Tupfer zum Referenzkulturtest an das Zentrallabor eingeschickt wurde.

Im Zentrallabor wurde die Probe über Nacht in einer Tryptikase-Soja-Bouillon mit 6,5 % NaCl angereichert. Die Tryptikase-Soja-Bouillon wurde anschließend auf einer Schafblut-Agar-Platte ausgestrichen. Die Bestätigung vermutet positiver Kolonien erfolgte mittels Katalase, Tube-Koagulase und Gram-Färbung. *MecA*-vermittelte Oxacillin-Resistenz wurde durch einen Scheibendiffusionstest mithilfe einer 30 µg Cefoxitinscheibe und einem Grenzwert von ≤ 21 mm (R), ≥ 22 mm (S) getestet.

Die Leistungsfähigkeit des Xpert SA Nasal Complete Assays wurde relativ zu den Ergebnissen der Referenzkultur berechnet.

17.2 Gesamtergebnisse

Insgesamt 2487 Patientenproben wurden mit dem Xpert SA Nasal Complete Assay und der angereicherten Blut-Agar-Kultur auf MRSA und SA getestet.

Patienten, die innerhalb von 7 Tagen vor der Probenentnahme Antibiotika erhalten hatten, waren von der Aufnahme in die Studie ausgeschlossen. Unter den 2487 Fällen im aufnahmefähigen Datensatz wurde für 141 Probanden ein Antibiotika-Einsatz im Zeitraum von 7 bis 21 Tagen vor der Probenentnahme angegeben. Für 2323 Probanden wurde bestätigt, dass keine Antibiotika eingesetzt wurden. In 23 Fällen war der Antibiotika-Status nicht bekannt. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Positivitätsrate mittels Kultur oder der Leistung des Xpert SA Nasal Complete Assays aufgrund des Antibiotika-Status.

Eine der MRSA-positiven Kulturen wies gemischte Infektionen mit MRSA und Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* auf. Der Xpert SA Nasal Complete Assay identifizierte diese Patientenprobe korrekt als MRSA positiv/SA positiv.

Die Leistungsdaten des Xpert SA Nasal Complete Assay sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Leistung des SA Nasal Complete Assay gegenüber der Referenzkultur

		Referenzkultur			
		MRSA+	SA+/MRSA-	Neg/Kein Wachstum	Insgesamt
Xpert	MRSA+	159	24	25	208
	SA+/MRSA-	9	393	152	554
	SA-	5	37	1683	1725
	Insgesamt	173	454	1860	2487
		MRSA: Sensitivität: 91,9 % (159/173) (95%-KI: 86,8-95,5 %) Spezifität: 97,9 % (2265/2314) (95%-KI: 97,2-98,4 %) PPV: 76,4 % (159/208) (95%-KI: 70,1-82,0 %) NPV: 99,4 % (2265/2279) (95%-KI: 99,0-99,7 %)			
	SA: Sensitivität: 93,3 % (585/627) (95%-KI: 91,1-95,1 %) Spezifität: 90,5 % (1683/1860) (95%-KI: 89,1-91,8 %) PPV: 76,8 % (585/762) (95%-KI: 73,6-79,7 %) NPV: 97,6 % (1683/1725) (95%-KI: 96,7-98,2 %)				

Von den bei aufnahmefähigen Patientenproben vorgenommenen Xpert SA Nasal Complete Assays waren 96,5 % (2487/2578) im ersten Versuch erfolgreich. Die übrigen 91 zeigten beim ersten Versuch ein unbestimmtes Ergebnis (31 **UNGÜLTIG [INVALID]**, 51 **FEHLER [ERROR]** und 9 **KEIN ERGEBNIS [NO RESULT]**). Entsprechend dem Studiendesign waren Wiederholungstests nicht zulässig.

17.3 Varianten mit leerer Kassette

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

Von den aufnahmefähigen Patientenproben, die in die hier vorgestellten Datenanalysen eingingen, passten insgesamt 14 Isolate zum Leerkassetten-Profil und zeigten positive *spa*- und *SCCmec*-Testergebnisse, jedoch keinen Nachweis von *mecA* (Ct = 0), wie in Tabelle 3 dargestellt. Alle 14 Patientenproben wurden als richtig negative MRSA-Isolate und richtig positive SA-Isolate im Vergleich zur Referenzkultur verifiziert.

Tabelle 3. Leistung des SA Nasal Complete gegenüber der Referenzkultur – Varianten mit leerer Kassette

Proband Nr.	XpertErg ebnis	spa (Ct)	mecA (Ct)	SCCmec (Ct)	Kultur	Xpert gegenüber Kultur	
						MRSA	SA
1	SA	34,2	0	36,2	SA	RN	RP
2	SA	32,4	0	34,3	SA	RN	RP
3	SA	24,6	0	26,3	SA	RN	RP
4	SA	26,9	0	29,0	SA	RN	RP
5	SA	29,1	0	31,1	SA	RN	RP
6	SA	24,4	0	26,8	SA	RN	RP
7	SA	31,8	0	33,6	SA	RN	FP
8	SA	32,3	0	34,7	SA	RN	RP
9	SA	28,5	0	31,1	SA	RN	RP
10	SA	25,8	0	27,5	SA	RN	RP
11	SA	17,4	0	19,7	SA	RN	RP
12	SA	17,4	0	18,9	SA	RN	RP
13	SA	26,9	0	29,7	SA	RN	RP
14	SA	22,6	0	24,6	SA	RN	RP

18. Analytische Leistungsdaten

18.1 Analytische Spezifität (Exklusivität)

Kreuzreaktivitätsstudie

Einhundertundvierzehn (114) phylogenetisch mit *Staphylococcus aureus* verwandte Stämme bzw. potenziell in der Nasen-Rachen-Flora vorkommende Spezies wurden mit dem Xpert SA Nasal Complete Assay getestet. Von diesen wurden 103 von der American Type Culture Collection (ATCC), 2 von der Kultursammlung (Culture Collection) der Universität Göteborg in Schweden (CCUG), 1 von der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ), 1 von Teruyo Ito, Juntendo-Universität in Tokio (Japan) und 7 vom Network on Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus* (NARSA) bezogen.

Die getesteten Organismen wurden entweder als grampositiv (83), gramnegativ (28) oder Hefen (3) identifiziert. Von diesen wurden Methicillin-sensible, Koagulase-negative Staphylokokken (MSCoNS; 34) und Methicillin-resistente, Koagulase-negative Staphylokokken (MRCoNS; 12) aufgenommen. Die Organismen wurden darüber hinaus als entweder aerob (106) oder anaerob (8) klassifiziert.

Drei (3) Replikate für jedes Isolat wurden bei $4,5$ bis $9,5 \times 10^8$ CFU/ml oder $1,7 - 3,2$ McFarland-Einheiten getestet. Unter den Bedingungen dieser Studie wurden alle Isolate vom Xpert SA Nasal Complete Assay als **MRSA NEGATIV; SA NEGATIV (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE)** ausgegeben. Die analytische Spezifität des Xpert SA Nasal Complete Assays betrug 100 %. Diese Ergebnisse bestätigen, dass eine Probe, die Nicht-*Staphylococcus-aureus*-Spezies ($>1 \times 10^8$ CFU/ml) enthält, bei Verwendung des Xpert SA Nasal Complete Assays kein falsch positives MRSA/SA-Testergebnis auslöst.

Bewertung von BORSA-Stämmen

Sieben (7) gut beschriebene, grenzwertig Oxacillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme (BORSA) wurden getestet, darunter eine anscheinend „leere Kassette“ (siehe oben). Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* ist resistent gegenüber allen β -Lactamase-Wirkstoffen aufgrund des alternativen Penicillin bindenden Proteins PBP2a, für das *mecA* kodiert. BORSA-Stämme sind *mecA*-negativ, weisen aber eine minimale Hemmkonzentration (MHK) gegenüber Oxacillin von ≥ 1 und ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$ auf. Es ist besonders wichtig, MRSA von BORSA zu unterscheiden, um die Einleitung von geeigneten Management- und Isolationsmaßnahmen bei Patienten zu unterstützen, die mit Methicillin-sensiblen Stämmen von *S. aureus* infiziert sind.

Unter den Bedingungen dieser Studie wurden alle 7 BORSA-Isolate (einschließlich des scheinbaren „Leerkassetten“-Isolats) vom Xpert SA Nasal Complete Assay sowohl bei hoher als auch bei niedriger Zellkonzentration als **MRSA NEGATIV; SA POSITIV (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)** ausgegeben. Es wurden keine *mecA*-Signale ausgegeben. Diese Ergebnisse bestätigen, dass ein BORSA-Stamm bei Verwendung des Xpert SA Nasal Complete Assays korrekt als **MRSA NEGATIV; SA POSITIV (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)** identifiziert wird und kein falsch positives MRSA-Testergebnis auslöst.

18.2 Analytische Sensitivität Studien zur Nachweisgrenze

Es wurden Studien zur Feststellung der 95%-Konfidenzintervalle für die analytische Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) für Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus*-Zellen und Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*- (MRSA-) Zellen nach Verdünnung in einer simulierten Nasalmatrix durchgeführt. Die Nasalmatrix bestand aus Mucin und Blut in PBS mit 15 % Glycerol. Die Nachweisgrenze ist definiert als die niedrigste Anzahl koloniebildender Einheiten (Colony Forming Units, CFU) pro Probe, die sich mit einer Konfidenz von 95 % reproduzierbar von negativen Proben unterscheiden lässt, bzw. als die niedrigste Konzentration, bei der 19 von 20 Replikaten positiv waren.

Für SA wurden jeweils 20 Replikate bei verschiedenen Konzentrationen für drei (3) Einzelisolate bewertet. Die USA-Typen USA900 und USA1200 waren vertreten.

Für MRSA wurden jeweils 20 Replikate bei verschiedenen Konzentrationen für zehn (10) Einzelisolate, die repräsentativ für die SCCmec-Typen I, II, III, IVa, IVd, V, VI, VII und VIII waren, bewertet. Bei Darstellung mittels Pulsed-Field-Gelelektrophorese (PFGE) sind USA100, der häufigste in medizinischen Einrichtungen erworbene Stamm, und USA400, einer der häufigsten Stämme in der nicht hospitalisierten Bevölkerung, vertreten. Es wurden Isolate aufgenommen, die den Angaben zufolge hinsichtlich ihres Oxacillinresistenz-Phänotyps heterogene Subpopulationen enthielten.

Schätzwert und Konfidenzintervalle wurden mittels logistischer Regression anhand von Daten (Anzahl der positiven Ergebnisse pro Anzahl der Replikate bei jeder Konzentration) über den getesteten Bereich von CFU/Tupfer bestimmt. Die Konfidenzintervalle wurden mittels Maximum-Likelihood-Schätzern zu den logistischen Modellparametern und der Varianz-Kovarianzmatrix für große Proben bestimmt. Die LoD-Punkt-Schätzwerte und das obere und untere 95%-Konfidenzintervall für jeden getesteten SA- und MRSA-SCCmec-Typ sind in Tabelle 4 und Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 4. 95%-Konfidenzintervalle für die analytische LoD – SA

ID des SA-Stamms	PFGE	LoD-Schätzw. (CFU/Tupfer)	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
N7129	USA900	154	132	197
102-04	USA1200	128	109	177
29213	unbekannt	94	76	138

Tabelle 5. 95%-Konfidenzintervalle für die analytische LoD – MRSA

ID des MRSA-Stamms	SCCmec-Typ	PFGE	LoD-Schätzw. (CFU/Tupfer)	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
64/4176	I	USA500	79	64	119
N315	II	USA100	94	76	131
BK2464	II	USA100	143	116	212
11373	III	unbekannt	52	42	77
MW2	IVa	USA400	85	69	130
BK2529 ¹	IVd	USA500	256	216	334
ST59-MRSA-V	V	USA1000	127	105	170
HDE288 ¹	VI	USA800	97	78	141
JCSC6082	VII	unbekannt	214	182	276
WA MRSA-16	VIII	unbekannt	292	259	384

¹ Heterogene Oxacillin-resistente Isolate.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der Xpert SA Nasal Complete Assay für einen Nasenabstrich mit 175 CFU in 95 % der Fälle mit 95 % Konfidenz ein positives SA-Ergebnis und für einen Nasenabstrich mit 300 CFU in 95 % der Fälle mit 95 % Konfidenz ein positives MRSA-Ergebnis produziert.

18.3 Analytische Reaktivität (Inklusivität)

Zweihundertachtundvierzig (248) *Staphylococcus-aureus*-Stämme wurden mit dem Xpert SA Nasal Complete Assay getestet. Alle Stämme wurden in drei Replikaten sowie unter Verwendung von auf Konzentrationen am oder nahe am Cut-Off-Wert des Assays verdünnten Zellstämmen getestet. Die Anzahl der koloniebildenden Einheiten pro Test wurde anhand von Plattenzählungen des gleichen Volumens bei gleicher Verdünnung ermittelt.

MRSA (199) und Methicillin-sensible *Staphylococcus-aureus*-Stämme (49) wurden ausgewählt, um das Spektrum der bei der Spezies *Staphylococcus aureus* vorzufindenden genetischen Vielfalt anhand der phylogenetischen Struktur möglichst breit abzubilden. Die ausgewählten Stämme repräsentieren primäre Linien mit einer Betonung der spezifischen klonalen Komplexe, in denen MRSA vorwiegend beobachtet wird. Linien, die sowohl MRSA als auch Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus* enthielten, wurden ebenso aufgenommen wie solche, die ausschließlich Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus* enthielten.

Der Xpert SA Nasal Complete Assay konnte alle 248 *Staphylococcus-aureus*-Stämme korrekt identifizieren: 49 als **MRSA NEGATIV, SA POSITIV (MRSA NEGATIVE, SA POSITIVE)**; 199 als **MRSA POSITIV, SA POSITIVE (MRSA POSITIVE, SA POSITIVE)**. Die Stämme entsprechen den Gruppen 1A, 1B und 2 nach Cooper und Feil, 12 *SCCmec*-Typen und -Subtypen (I, II, III, IV, IVa, IVb, IVc, IVd, V, VI, VII und VIII), 24 Sequenztypen (STs), 75 *spa*-Typen, 13 PFGE-Typen und 18 klonalen Komplexen (Clonal Complexes, CC).

Alle 39 bekannten USA300-Isolate wurden korrekt als **MRSA POSITIV, SA POSITIV (MRSA POSITIVE, SA POSITIVE)** ausgegeben. Varianten mit leerer Kassette, BORSA-Stämme und heteroresistente Stämme wurden mit dem Xpert SA Nasal Complete Assay allesamt korrekt identifiziert.

18.4 Störsubstanzen

In der Forschungsstudie zum Xpert SA Nasal Complete Assay wurden in 63 der 2487 Patientenproben Schleim, in 32 Blut und in 7 sonstige unspezifische Substanzen gefunden, die den Assay potenziell stören können (zu beachten ist, dass manche Patientenproben mehr als eine potenzielle kontaminierende Substanz aufwiesen). Exakte Chi-Quadrat-Tests, die an den Daten von Tupfern mit und ohne diese potenzielle Störsubstanzen vorgenommen wurden, ergaben, dass das Vorhandensein der Substanzen keinen Einfluss auf MRSA-Sensitivität, SA-Sensitivität und SA-Spezifität hatte. Hinsichtlich der MRSA-Spezifität ergab sich eine geringfügig höhere Rate falsch positiver Ergebnisse bei Patientenproben mit Blut, als erwartet wurde.

In einer nicht klinischen Studie wurden potenzielle Störsubstanzen, die in klinischen nasalen Proben vorhanden sein können, direkt im Vergleich zur Leistung des Xpert SA Nasal Complete Assays bewertet. Potenzielle Störsubstanzen in nasalen Proben sind insbesondere: Nasensprays, Kochsalzlösung, abschwellende Mittel und Antihistaminika (darunter durch Inhalation eingenommene nasale Steroide), Humanblut und Mucus. Die getesteten Substanzen mit den zugehörigen Wirkstoffen und Konzentrationen gehen aus Tabelle 6 hervor.

Unter den Bedingungen dieser Studie wurden keine statistisch signifikanten Hemmwirkungen bei positiven oder negativen Proben durch das Vorhandensein von Humanblut, Mucus sowie der folgenden Nasensprays bei einer Konzentration von 100 Vol.-% beobachtet: Anefrin, NasalCrom, Neo-Synephrin, Kochsalzlösung, Rhinolast (Astelin) und Zicam Gel. Die positiven Proben bestanden aus jeweils zwei klinischen Isolaten von SA (N7129 und 102-04) und MRSA *SCCmec* der Typen II (N315) und IVa (MW2), die in Konzentrationen in der Nähe der für jedes Isolat bestimmten analytischen LoD zugesetzt wurden.

Hemmwirkungen auf den SA Nasal Complete Assay, die zum Testergebnis „Ungültig“ (Invalid) führten, wurden bei Vorhandensein der durch Inhalation eingenommenen nasalen Steroide Flonase und Nasonex bei negativen Proben in Konzentrationen über 5 Vol.-% bzw. 10 Vol.-% beobachtet. Hemmwirkungen auf den SA Nasal Complete Assay, die zu falsch negativen Testergebnissen führten, wurden bei Vorhandensein der durch Inhalation eingenommenen nasalen Steroide Flonase und Nasonex in allen MRSA-Isolaten in Konzentrationen über 1 Vol.-% bzw. 5 Vol.-% beobachtet.

Tabelle 6. Getestete potenzielle nasale Störsubstanzen

Substanz	Wirkstoff	Getestete Konz. in %
TET-Puffer (Kontrolle)	Kontrolle	Kontrolle
Mucus (Mucin)	Schweinemucin, repräsentativ für dicht glykosylierte Proteine (Mucus)	5 Gew.- %
Anefrin Spray (abschwellendes Mittel)	0,05 % Oxymetazolin-Hydrochlorid	100 Vol.- %
Blut	N. zutr.	100 Vol.- %
NasalCrom (Mittel zur Symptombeherrschung bei nasalen Allergien)	5,2 mg Cromolyn-Natrium	100 Vol.- %
Neo-Synephrin (nasales abschwellendes Mittel)	0,5 % Phenylephrin-Hydrochlorid	100 Vol.- %
Kochsalzlösung in Sprayform zur Befeuchtung der Nase	0,65 % Natriumchlorid	100 Vol.- %
Zicam Nasengel (zur Linderung der Symptome von Allergien der oberen Atemwege)	4x, 12x, 30x Luffa operculata 12x, 30x Galphimia glauca 12x, 30x, 200x Histaminum hydrochloricum 12x, 30x, 200x Schwefel	100 Vol.- %
Nasonex (Mittel zur Symptombeherrschung bei nasalen Allergien, durch Inhalation eingenommenes nasales Steroid)	0,05 % Mometason-Furoat-Monohydrat (anti-inflammatorisches Kortikosteroid)	100 Vol.- % 50 Vol.- % 25 Vol.- % 10 Vol.- % 5 Vol.- %
Flonase (durch Inhalation eingenommenes nasales Steroid)	0,05 % Flutikason-Propionat (Kortikosteroid)	100 Vol.- % 50 Vol.- % 25 Vol.- % 10 Vol.- % 5 Vol.- % 1 Vol.- %
Rhinolast (Astelin Antihistamin-Nasenspray)	0,1 % Azelastin-Hydrochlorid	100 Vol.- %

18.5 Bewertung der Varianten mit leerer Kassette

Zweiundzwanzig (22) als Varianten mit leerer Kassette identifizierte *Staphylococcus-aureus*-Isolate wurden mit dem Xpert SA Nasal Complete Assay getestet. Über Nacht angereicherte Kulturen wurden auf 0,5 McFarland-Einheiten (~3×10⁸ CFU/ml) eingestellt. Die Kulturen wurden 100.000-fach (d. h. ~3000 CFU/ml) weiter verdünnt. Jedes Isolat wurde in einer Konzentration von ~300 CFU/Test (nahe der LoD des Tests) und ~3×10⁵ CFU/Test zum Elutions-Pufferreagenz des Xpert SA Nasal Complete Assays zugegeben.

Alle 22 Isolate wurden bei beiden Zellkonzentrationen korrekt als **MRSA NEGATIV; SA POSITIV (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)** ausgegeben. Es wurden keine *mecA*-Signale ausgegeben. Diese Ergebnisse bestätigen, dass eine Variante mit leerer Kassette bei Verwendung des Xpert SA Nasal Complete Assays korrekt als **MRSA NEGATIV; SA POSITIV (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)** identifiziert wird und kein falsch positives MRSA-Testergebnis auslöst.

18.6 Studie zur Kontamination durch Verschleppung

Es wurde eine Studie durchgeführt, um nachzuweisen, dass die abgeschlossenen GeneXpert-Einwegkartuschen eine Kontamination durch Verschleppung bei negativen Proben, die im Anschluss an stark positive Proben im gleichen GeneXpert-Modul bearbeitet werden, verhindern. Die Studie bestand daraus, dass eine negative Probe im gleichen GeneXpert-Modul unmittelbar im Anschluss an eine sehr hoch MRSA-positive Probe (ungefähr 10⁷ CFU/Test) bearbeitet wurde. Dies wurde auf 2 GeneXpert-Modulen 20 Mal wiederholt, was insgesamt 42 Testläufe ergibt. Es ergaben sich keinerlei Anzeichen einer Kontamination durch Verschleppung. Von den 20 negativen Proben, die unmittelbar im Anschluss an sehr hoch positive Proben bearbeitet wurden, wurden alle korrekt als **MRSA NEGATIV; SA NEGATIV (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE)** ausgegeben. Alle 20 positiven Proben wurden korrekt als **MRSA POSITIV; SA POSITIV (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)** ausgegeben.

19. Reproduzierbarkeit

Ein Panel aus 10 Proben mit unterschiedlichen Konzentrationen von SA, MRSA und *Staphylococcus epidermidis* (negativ) wurde zweifach an 10 verschiedenen Tagen an den drei Zentren getestet (10 Proben x 2 Mal/Tag x 10 Tage x 3 Zentren). An jedem der 3 Testzentren wurde jeweils eine Charge des Xpert SA Nasal Complete Kits verwendet. Die Xpert SA Nasal Complete Assays wurden entsprechend der Xpert SA Nasal Complete-Vorgehensweise durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 zusammengefasst. Zu beachten ist, dass aufgrund der Konzentrationen von hoch negativen Proben in der Nähe der LoD einige positive Ergebnisse erwartet wurden.

Tabelle 7. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsergebnisse (alle)¹

Proben-ID	Zentrum 1	Zentrum 2	Zentrum 3	Gesamtübereinstimmung
Neg (MSSE)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
SA – Hoch neg.	95,0 % (19/20)	95,0 % (19/20)	95,0 % (19/20)	95,0 % (57/60)
SA – Niedrig pos.	85,0 % (17/20)	95,0 % (19/20)	100 % (20/20)	93,3 % (56/60)
SA – Gem. pos.	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
MRSA1 – Hoch neg.	100 % (20/20)	95,0 % (19/20)	85,0 % (17/20)	93,3 % (56/60)
MRSA1 – Niedrig pos.	95,0 % (19/20)	95,0 % (19/20)	100 % (20/20)	96,7 % (58/60)
MRSA1 – Gem. pos.	95,0 % (19/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	98,3 % (59/60)
MRSA2 – Hoch neg.	60,0 % (12/20)	60,0 % (12/20)	50,0 % (10/20)	56,7 % (34/60)
MRSA2 – Niedrig pos.	95,0 % (19/20)	95,0 % (19/20)	95,0 % (19/20)	95,0 % (57/60)
MRSA2 – Gem. pos.	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Gesamtübereinstimmung nach Zentren in %	92,5 % (185/200)	93,5 % (187/200)	92,5 % (185/200)	92,8 % (557/600)

¹ Für negative und hoch negative Proben gilt: Übereinstimmung in % = (Anzahl der negativen Ergebnisse/Gesamtzahl der bearbeiteten Proben); für niedrig und gemäßigt positive Proben gilt: Übereinstimmung in % = (Anzahl der positiven Ergebnisse/Gesamtzahl der bearbeiteten Proben).

Tabelle 8. Zusammenfassung der Ct-Wert-Ergebnisse nach Probenkonzentration und Zielsequenz

SPC			
Konzentration	Mittel	Std.-Abw.	%VK
Neg (MSSE)	34,3	0,72	2,1
SA hoch neg.	34,3	0,75	2,2
MRSA1 hoch neg.	34,6	0,86	2,5
MRSA2 hoch neg.	34,6	0,75	2,2
Spa			
Konzentration	Mittel	Std.-Abw.	%VK
SA niedrig pos.	33,7	0,91	2,7
SA gemäßigt pos.	31,6	0,71	2,2
MRSA1 niedrig pos.	32,6	1,53	4,7
MRSA1 gemäßigt pos.	31,7	0,79	2,5
MRSA2 niedrig pos.	32,7	0,97	3,0
MRSA2 gemäßigt pos.	30,6	0,85	2,8
mecA			
Konzentration	Mittel	Std.-Abw.	%VK
MRSA1 niedrig pos.	33,3	0,88	2,6
MRSA1 gemäßigt pos.	32,2	0,82	2,5
MRSA2 niedrig pos.	33,4	1,02	3,1
MRSA2 gemäßigt pos.	31,1	0,75	2,4
SCCmec			
Konzentration	Mittel	Std.-Abw.	%VK
MRSA1 niedrig pos.	34,1	0,86	2,5
MRSA1 gemäßigt pos.	32,9	0,79	2,4
MRSA2 niedrig pos.	34,6	1,19	3,4
MRSA2 gemäßigt pos.	32,5	0,80	2,5

20. Literatur

1. Bode LGM, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med. 2010;362(1):9-17.
2. Wenzel, RP. Editorial: Minimizing Surgical-Site Infections. N Engl J Med. 2010;362(1):75-77.
3. Bannerman TL. Chapter 28: *Staphylococcus*, Micrococcus, and Other Catalase-Positive Cocci that Grow Aerobically. Manual of Clinical Microbiology, 8th ed. ASM Press Washington, D.C. 2003; 384-404.
4. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004. Am J Infect Control 2004; 32:470-485.
5. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. Control of endemic methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Am Medical Assoc. 1999; 282(19):1745-1751.
6. Das I, O'Connell N, Lambert P. Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a university hospital in UK. 1: J Hosp Infect. 2007 Feb;65(2):117-23.
7. Shopsin B, Kreiswirth BN. 2001. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis. 7(2):323-326.
8. Padmanabhan RA, Fraser TG. 2005. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. Cleveland Clinic J Med. 72(3):235-241.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
11. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC)).
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

21. Standorte der Cepheid-Zentralen

Konzernzentrale

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Vereinigte Staaten
Telefon: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Konzernzentrale in Europa

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

22. Technische Unterstützung

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

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

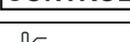
Kontaktdaten

Vereinigte Staaten
Telefon: + 1 888 838 3222
E-Mail: techsupport@cepheid.com

Frankreich
Telefon: + 33 563 825 319
E-Mail: support@cepheideurope.com

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

23. Symbolerklärung

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



Cepheid
 904 Caribbean Drive
 Sunnyvale, CA 94089-1189
 USA
 Telefon: + 1 408 541 4191
 Fax: + 1 408 541 4192

Cepheid Europe S.A.S.
 Vira Solelh
 81470 Maurens-Scopont
 Frankreich
 Tel.: + 33 563 82 53 00
 Fax: + 33 563 82 53 01



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



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

