

Xpert[®] Xpress GBS

REF XPRSGBS-CE-10

Gebrauchsanweisung

CE **IVD**

Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben

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

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

© 2022-2023 Cepheid.

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

Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

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

© 2022-2023 Cepheid.

Beschreibung der Änderungen siehe Abschnitt 27, Revisionsverlauf.

Xpert[®] Xpress GBS

Nur zum Gebrauch als In-vitro-Diagnostikum

1 Markenname

Xpert[®] Xpress GBS

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert Xpress GBS

3 Zweckbestimmung

3.1 Verwendungszweck

Der Xpert[®] Xpress GBS-Test, der auf dem GeneXpert Instrument Systems durchgeführt wird, ist ein automatisierter, qualitativer diagnostischer *In-vitro*-Test zum Nachweis von DNA von *Gruppe-B-Streptokokken* (GBS) mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in Echtzeit. Der Test wird mit einer dualen vaginalen/rektalen Tupferprobe durchgeführt, die von schwangeren Frauen antepartal oder intrapartal entnommen wird.

Der Xpert Xpress GBS-Test ist als Hilfsmittel bei der Diagnostizierung einer GBS-Kolonisation bestimmt, um Kandidaten für die Antibiotikaprophylaxe zu identifizieren.

Der Xpert Xpress GBS-Test liefert keine Testergebnisse zur Sensitivität gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen. Zur Durchführung eines Sensitivitätstests gemäß den Empfehlungen für Frauen mit Penicillinallergie ist eine Kultur erforderlich.

3.2 Vorgesehene Anwender/Umgebung

Der Xpert Xpress GBS-Test ist zur Durchführung durch geschultes Personal sowohl im Labor als auch in patientennahen Testumgebungen bestimmt.

4 Zusammenfassung und Erklärung

Eine bakterielle Infektion mit GBS ist bei Neugeborenen, deren Mütter mit dem Mikroorganismus besiedelt sind, mit schwerwiegenden Erkrankungen assoziiert. GBS-Infektionen sind die häufigste Todesursache bei Neugeborenen, die an Sepsis, Lungenentzündung oder Meningitis erkranken (1, 2). Etwa die Hälfte der mit GBS besiedelten Frauen übertragen die Bakterien auf ihre Neugeborenen. Die Übertragung von GBS erfolgt normalerweise während der Wehen oder nach einem Blasensprung.

Der aktuelle Versorgungsstandard für die Prävention von GBS-Erkrankungen bei Neugeborenen sieht zur Bestimmung ihres GBS-Kolonisationsstatus entweder ein antepartales Screening der schwangeren Frauen in den Schwangerschaftswochen 36 0/7 und 37 6/7 oder ein intrapartales Screening während der Wehen vor (1, 2). Die meisten antepartalen GBS-Tests werden anhand einer Kultur oder eines Nukleinsäureamplifikationstests (NAAT) durchgeführt, der nach 18- bis 24-stündiger Inkubation (3) an einer Anreicherungsbouillonkultur durchgeführt wird (3) und typischerweise für das endgültige Ergebnis ein bis drei Tage benötigt. Dieser Zeitplan für die Ermittlung antepartaler GBS-Ergebnisse ist bei der Mehrzahl der Schwangeren durchaus adäquat, jedoch liegen für manche Frauen beim Einsetzen der Wehen eventuell keine GBS-Ergebnisse vor. Bei Frauen, die keine pränatale Versorgung erhalten haben oder vor dem Termin entbinden, oder deren GBS-Testergebnisse zum Entbindungszeitpunkt unbekannt sind, kann ein intrapartaler Test einer nicht angereicherten Tupferprobe rechtzeitig Ergebnisse liefern, um vor der Entbindung ggf. Antibiotika zu verabreichen.

Die potenziellen Auswirkungen des intrapartalen Tests sind reduzierter Einsatz unnötiger Antibiotika bei Frauen ohne sonstige Indikation einer Prophylaxe sowie die potenzielle Wirkung auf die Darmmikrobiota von Säuglingen (4) bei einer adäquaten Behandlung von GBS-befallenen Frauen und im Gefolge ein reduziertes Risiko für neonatale Sepsis oder Meningitis. (5) Voraussetzungen für einen effektiven intrapartalen GBS-Test bei Schwangeren, deren Wehen einsetzen und deren Entbindung beginnt, ohne dass der GBS-Status bekannt ist, sind prompte Probenentnahme und die Fähigkeit, schnell genug Ergebnisse zu liefern, sodass vor der Entbindung eine Antibiotikaprophylaxe über die empfohlene Dauer eingeleitet werden kann.

5 Verfahrensprinzip

Der Xpert Xpress GBS-Test ist ein automatisierter diagnostischer *In-vitro*-Test für den qualitativen Nachweis von DNA von *Gruppe-B-Streptokokken* (GBS). Der Assay wird auf dem Cepheid GeneXpert Instrument Systems durchgeführt.

Die GeneXpert Instrument Systems automatisieren und integrieren die Probenvorbereitung, Nukleinsäurereinigung und -amplifikation sowie den Nachweis der Zielsequenz in klinischen Proben mittels Echtzeit-Polymerasekettenreaktion (PCR).

Die Primer und Sonden im Xpert Xpress GBS-Test wurden für die Amplifikation und den Nachweis eindeutiger Sequenzen in zwei chromosomalen GBS-Zielsequenzen entwickelt, von denen eine Zielsequenz innerhalb einer codierenden Region für ein Protein der Glycosyltransferase-Familie und die andere Zielsequenz innerhalb einer codierenden Region für einen Transkriptionsregulator der *LysR*-Familie der *S. agalactiae*-DNA liegt. Ein positives Ergebnis wird generiert, wenn eine oder beide Zielsequenzen nachgewiesen werden.

Die GeneXpert-Systeme bestehen aus einem Instrument, einem Computer und einer vorinstallierten Software zur Durchführung der Tests und zum Anzeigen der Ergebnisse. Die Systeme sehen die Verwendung von Einweg-Kartuschen vor, die die PCR-Reagenzien enthalten und in denen der PCR-Prozess abläuft. Da die Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, wird die Kreuzkontamination zwischen Proben minimiert. Eine vollständige Beschreibung des Systems finden Sie im entsprechenden Benutzerhandbuch für das GeneXpert-Instrumentensystem.

Der Xpert Xpress GBS-Test enthält Reagenzien für den gleichzeitigen Nachweis der GBS-Ziel-DNA, eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) für die genaue Überwachung der Bearbeitungsbedingungen und Probenhemmung sowie eine Probenadäquanzkontrolle (Sample Adequacy Control, SAC). Die SAC weist die Anwesenheit einer einzigen Kopie eines humanen Gens nach und stellt sicher, dass die Probe ordnungsgemäß entnommen wird und ausreichend menschliche DNA enthält. Mit der Sondenprüfungsfunktion werden die Rehydrierung der Reagenzien, die Befüllung des PCR-Gefäßes in der Kartusche, die Sondenintegrität und die Farbstoffstabilität überprüft.

Nach der Entnahme und dem Transport einer Tupferprobe zum GeneXpert-Testbereich wird der Tupfer in die Xpert Xpress GBS-Kartusche gesteckt. Das GeneXpert-Instrumentensystem führt die Probenvorbereitung durch, indem es das Probenmaterial vom Tupfer eluiert, die SPC (*Bacillus globigii* als Kügelchen in der Kartusche) mit Reagenz 1 resuspendiert, Probe, SPC und Reagenz 2 vermischt, Zellmaterial auf einem Filter auffängt, die Zellen lysiert und die DNA eluiert. Die eluierte DNA wird anschließend mit trockenen PCR-Reagenzien vermischt und in den integrierten Reaktionsbehälter für die Echtzeit-PCR und den Nachweis transferiert.

Der Xpert Xpress GBS verfügt über die EAT-Funktion (Early Assay Termination, vorzeitiger Abbruch des Assays), die eine vorzeitige Ergebnisausgabe ermöglicht. EAT wird aktiviert, wenn vor Abschluss der vollen Anzahl von PCR-Zyklen ein zuvor festgelegter Schwellenwert für ein positives Testergebnis erreicht wird.

Das GeneXpert-System interpoliert die Probenergebnisse anhand der gemessenen Fluoreszenzsignale und eingebauten Berechnungsalgorithmen, die dann im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** als Tabelle und Grafik angezeigt werden. Die Ergebnisse können betrachtet und ausgedruckt werden. Darüber hinaus sind die Testergebnisse „Ungültig (Invalid)“, „Fehler (Error)“ und „Kein Ergebnis (No Result)“ möglich.

6 Enthaltene Materialien

Das Xpert Xpress GBS-Kit (XPRSGBS-CE-10) enthält genügend Reagenzien zur Bearbeitung von 10 Patienten- oder Qualitätskontrollproben. Das Kit enthält die folgenden Materialien:

| Xpert Xpress GBS mit integrierten Reaktionsbehältern | | 10 pro Kit |
|--|--|----------------------|
| Komponente/Reagenz | Bestandteil | Menge |
| Kügelchen 1 (gefrieretrocknet) | Enzym: Taq DNA-Polymerase < 80 E/ Kügelchen | 1 pro Kartusche |
| | dNTPs < 0,05 %, Sonde < 0,005 % | |
| Kügelchen 2 | Primer und Sonden < 0,005 % | 1 pro Kartusche |
| Kügelchen 3 | Bg(Bacillus globigii)-Sporen <1e5 Sporen/ Kügelchen | 1 pro Kartusche |
| Reagenz 1 | Trizma-Base < 0,3 % | 3 ml pro Kartusche |
| | EDTA < 0,04 % | |
| | Trizma Hydrochlorid < 0,4 % | |
| | Tween-20 < 1 % | |
| Reagenz 2 | Natriumhydroxid < 2 % | 1,5 ml pro Kartusche |

CD-1 pro Kit

- Assay-Definitionsdatei (ADF)
- Anweisungen zum Importieren der ADF in die Software
- Gebrauchsanweisung (Packungsbeilage)

Anmerkung

Sicherheitsdatenblätter (SDB) sind auf den Webseiten www.cepheid.com oder www.cepheidinternational.com unter dem Register **SUPPORT** erhältlich.

Anmerkung

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

7 Aufbewahrung und Handhabung

- Die Xpert Xpress GBS-Kartuschen bei 2–28 °C aufbewahren.
- Keine Kartuschen mit abgelaufenem Verfallsdatum verwenden.
- Keine auslaufenden Kartuschen verwenden.
- Öffnen Sie den Deckel der Kartusche erst, wenn Sie bereit sind, die Testung durchzuführen.

8 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- Cepheid Probenentnahmeprodukt (Artikelnummer 900-0370)
- GeneXpert Dx System oder GeneXpert Infinity System (verschiedene Bestellnummern, je nach Konfiguration):
GeneXpert Instrument, Computer, Barcodescanner und Benutzerhandbuch
 - Thema *GeneXpert Dx System*: GeneXpert Dx-Software ab Version 5.3
 - Für die Systeme *GeneXpert Infinity-80* und *Infinity-48s*: Xpertise-Software ab Version 6.8

9 Erhältliche, jedoch nicht enthaltene Materialien

- Drucker: Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.

10 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.
- Alle biologischen Proben und auch die gebrauchten Kartuschen und Reagenzien sind als potenziell infektiös zu behandeln. Da es oft unmöglich ist, potenziell infektiöse Proben zu erkennen, sind alle biologischen Proben gemäß den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu behandeln. Richtlinien für den Umgang mit Proben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention⁶ und dem Clinical and Laboratory Standards Institute⁷ erhältlich.
- Es sind die Sicherheitsverfahren der jeweiligen Institution für den Umgang mit Chemikalien und die Handhabung von biologischen Proben zu beachten.
- Gute Laborpraxis befolgen. Um eine Kontamination von Patientenproben oder Reagenzien zu vermeiden, sollten nach jeder Patientenprobe die Handschuhe gewechselt werden. Die Arbeitsfläche/den Arbeitsbereich regelmäßig reinigen.
- Beim Umgang mit Proben und Reagenzien sind Einweg-Schutzhandschuhe, Laborschutzbekleidung und Augenschutz zu tragen. Nach dem Umgang mit Proben und Testreagenzien sind die Hände gründlich zu waschen.
- Der Deckel der Xpert Xpress GBS-Kartusche darf nur für die Zugabe der Probe geöffnet werden.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach der Entnahme aus der Verpackung fallen gelassen wurden.
- Die Kartusche nicht schütteln. Wenn die Kartusche nach dem Öffnen des Deckels geschüttelt oder fallen gelassen wird, sind die Ergebnisse möglicherweise fehlerhaft.
- Verwenden Sie keine Kartusche, die sichtbar beschädigt ist.
- Das Etikett mit der Proben-ID nicht auf den Kartuschendeckel oder über das Barcode-Etikett kleben.
- Jede Xpert Xpress GBS-Einweg-Kartusche dient zur Durchführung eines einzigen Tests. Kartuschen dürfen nicht wiederverwendet werden.
- Die Arbeitsfläche/-bereiche vor und nach der Bearbeitung von Xpert Xpress GBS-Proben mit 10%iger Bleichlösung reinigen.
- In den Proben können hohe Konzentrationen von Organismen vorhanden sein. Es muss dafür gesorgt werden, dass die Behälter mit Patientenproben einander nicht berühren. Um eine Kontamination von anderen Patientenproben zu vermeiden, müssen die Handschuhe gewechselt werden, wenn sie in direkten Kontakt mit der Patientenprobe gekommen sind, sowie nach der Bearbeitung jeder einzelnen Patientenprobe.
- 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.
- Verlässliche Ergebnisse hängen vom sachgemäßen Vorgehen bei Entnahme, Transport, Aufbewahrung und Bearbeitung der Probe ab. Falsche Testergebnisse können bei unsachgemäßer Entnahme, Handhabung oder Lagerung der Patientenprobe, technischen Fehlern oder Probenverwechslung ausgegeben werden, oder weil die Anzahl der Organismen in der Patientenprobe unter der Nachweisgrenze des Tests liegt. Die Gebrauchsanweisung und *GeneXpert Dx System Operator Manual* oder *GeneXpert Infinity System Operator Manual* müssen sorgfältig eingehalten werden, um fehlerhafte Ergebnisse zu vermeiden.

11 Probenentnahme und -transport

Zur Gewinnung adäquater Proben müssen die Anweisungen in diesem Abschnitt genau befolgt werden.

Vaginale/rektale Tupferproben gemäß ACOG oder den europäischen oder örtlichen Empfehlungen^{1, 2, 3} mit dem Cepheid Probenentnahmeprodukt (Artikelnummer 900-0370) entnehmen.

1. Überschüssiges Sekret bzw. Ausfluss vom Vaginal-/Rektalbereich mit Gaze abwischen.
2. Das Probenentnahmeprodukt, einen Doppeltupfer, aus dem Beutel nehmen.
3. Den Doppeltupfer vorsichtig in die Vagina der Patientin einführen. Proben des Schleimhautsekrets aus dem unteren Vaginadrittel der Patientin entnehmen. Den Tupfer drei Mal drehen, sodass das Probenmaterial auf beiden Tupfern gleichförmig verteilt wird. Keine zervikale Probe entnehmen.
4. Den Doppeltupfer vorsichtig etwa 2,5 cm über den Afterschließmuskel hinaus einführen und behutsam drehen, um Abstriche von den Analkrypten abzunehmen.

Wichtig Die Tupfer müssen über das gesamte Verfahren mit dem roten Deckel verbunden bleiben.

5. Den Deckel vom Transportröhrchen entfernen und entsorgen und die Tupfer in das mit der Proben-ID beschrifteten Röhrchen geben. Den roten Deckel ganz nach unten drücken.
6. Wenn die Proben nicht gerade bearbeitet werden, falls möglich bei 2–8 °C aufbewahren.
 - Werden die Proben *innerhalb von 24 Stunden* bearbeitet, können sie bei einer Temperatur von bis zu 25 °C aufbewahrt werden.
 - Falls die Proben erst *nach Ablauf von 24 Stunden* bearbeitet werden, bis zum Test gekühlt lagern. Die Proben können bei 2–8 °C bis zu sechs Tage aufbewahrt werden.

12 Chemische Gefahren^{7,8}

Reagenz 2 (Natriumhydroxid)

- **UN-GHS-Signalwort:** ACHTUNG
- **UN-GHS-Gefahrenpiktogramm(e):** 
- **UN-GHS-Gefahrenhinweis(e)**
 - Verursacht Hautreizungen.
 - Verursacht schwere Augenreizung.
- **UN-GHS-Sicherheitshinweis(e)**
 - **Prävention**
 - Nach Gebrauch gründlich waschen.
 - 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.
 - 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
 - **Lagerung/Entsorgung**
 - Entsorgen von Inhalten und/oder Behälter in Übereinstimmung mit den örtlichen, regionalen, nationalen und/oder internationalen Vorschriften.

13 Verfahren

13.1 Vorbereitung der Kartusche

Wichtig Der Test muss innerhalb von 30 Minuten nach Zugabe der Probe in die Kartusche begonnen werden.

Anmerkung Nur ein Tupfer ist erforderlich. Der zweite Tupfer ist überzählig und kann für einen Sensitivitätstest oder eine Testwiederholung verwendet werden. Zur Durchführung von Sensitivitätstests gemäß den Empfehlungen für Frauen mit Penicillinallergie sind Kulturisolate erforderlich. Keinesfalls 2 Tupfer in eine Kartusche geben.

Zugabe der Probe in die -Kartusche:

1. Einweg-Schutzhandschuhe tragen.
2. Die Kartusche aus der Verpackung nehmen.
3. Die Testkartusche auf Beschädigungen überprüfen. Falls die Kartusche beschädigt ist, darf sie nicht verwendet werden.
4. Wenn die Kartusche gekühlt gelagert wurde, sicherstellen, dass sie vor Gebrauch auf Raumtemperatur äquilibriert.
5. Die Kartusche mit der Probenidentifikation beschriften.

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.

6. Öffnen Sie den Kartuschendeckel, indem Sie die Vorderseite des Kartuschendeckel anheben.
7. Den Deckel vom Probentransportröhrchen abnehmen.
8. Die Tupfer aus dem Transportröhrchen nehmen.
9. Einen Tupfer vom Deckel entfernen und die beiden Tupfer vorsichtig fünf Sekunden lang mit einer Drehbewegung gegeneinander reiben (siehe Abbildung 1).

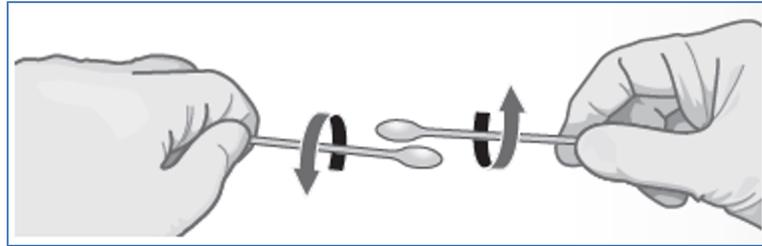


Abbildung 1. Drehbewegung des Tuffers

10. Den zweiten immer noch am Deckel befestigten Tupfer zurück in das Transportröhrchen geben.
11. Den für den Test zu verwendenden Tupfer mit einer Gaze oder Ähnlichem über die Sollbruchstelle halten (siehe Abbildung 2).



Abbildung 2. Xpert Xpress GBS Entnahmetupfer

12. Den Tupfer in die Probenkammer der Xpert Xpress GBS-Kartusche einführen (siehe Abbildung 3).



Abbildung 3. Xpert Xpress GBS-Kartusche (Draufsicht)

13. Den Tupfer anheben, sodass die Sollbruchstelle in der Aussparung zentriert ist.
14. Den Tupfer durch scharfes Biegen des Stiels nach rechts abbrechen.
15. Stellen Sie sicher, dass der Tupfer in der Kartusche richtig positioniert ist und das Ende des Tuffers nicht in der Aussparung der Probenkammeröffnung steckt und nicht das Schließen des Deckels verhindert. Wenn der Tupfer in der Aussparung feststeckt, verwenden Sie ein flusenfreies Wischtuch/eine fusselfreie Gaze oder das verbleibende Ende des Tuffers, um ihn aus der Aussparung zu lösen und so das Kontaminationsrisiko zu minimieren.
16. Den Kartuschendeckel schließen. Den Test innerhalb von 30 Minuten beginnen.

13.2 Externe Kontrollen

Zur Einhaltung von lokalen, bundesstaatlichen und bundesweiten Akkreditierungsvorschriften können ggf. externe Kontrollen verwendet werden.

14 Durchführung des Tests

- Bei Verwendung des weiter mit Abschnitt 14.1.
- Bei Verwendung des weiter mit Abschnitt 14.2.

14.1 GeneXpert Dx System

14.1.1 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-Serienr. (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.

14.1.2 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.

14.2 GeneXpert Infinity System

14.2.1 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.

14.2.2 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 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.

15 Qualitätskontrolle

Jeder Test enthält eine Probenbearbeitungskontrolle (SPC), eine Probenadäquanzkontrolle (SAC) sowie eine Sondenprüfungskontrolle (PCC).

- **Probenadäquanzkontrolle (Sample Adequacy Control, SAC):** Stellt sicher, dass die Probe humane Zellen bzw. humane DNA enthält. Dieser Multiplex-Assay enthält Primer und Sonden zum Nachweis einer einzigen Kopie eines humanen Gens. Das SAC-Signal ist nur in einer für den Analyt negativen Probe zu berücksichtigen, da es als Kontrolle für eine sachgemäße Probenentnahme und Probenstabilität dient, um das Risiko eines falsch negativen Ergebnisses zu minimieren. Eine negative SAC bedeutet, dass aufgrund einer unsachgemäßen Probenentnahme oder einer unzureichenden Probenmenge auf dem Tupfer keine humanen Zellen in der Probe vorliegen. Die SAC muss bei einer negativen Probe auf „Bestanden (Pass)“ lauten – d. h. einen gültigen Schwellenwertzyklus (Ct) aufweisen – und wird bei einer hoch positiven Probe eventuell nicht amplifiziert. Die SAC gilt als bestanden, wenn sie die zugewiesenen Akzeptanzkriterien erfüllt und für ein gültiges GBS-negatives Ergebnis benötigt wird. Andernfalls würde ein ungültiges Ergebnis gemeldet werden.
- **Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC):** Stellt sicher, dass die Probe korrekt bearbeitet wurde. Die SPC enthält *B. globigii* in Form eines trockenen Kügelchens und ist in jeder Kartusche enthalten. Die SPC dient der genauen Überwachung der Bearbeitungsbedingungen der Probe, Probenhemmung, Lyse und Elutionsbearbeitung. Die SPC muss bei einer negativen Probe auf „Bestanden (Pass)“ lauten – d. h. einen gültigen Schwellenwertzyklus (Ct) aufweisen – und wird bei einer hoch positiven Probe eventuell nicht amplifiziert. Die SPC gilt als bestanden, wenn sie die zugewiesenen Akzeptanzkriterien erfüllt. Andernfalls würde ein ungültiges Ergebnis gemeldet werden.
- **Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC):** Vor Beginn der PCR-Reaktion misst das GeneXpert-Instrumentensystem das Fluoreszenzsignal der Sonden, um die Rehydrierung der Kügelchen, Füllung des Reaktionsbehälters, Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs zu überprüfen. Die Sondenprüfung gilt als bestanden, wenn die festgelegten Akzeptanzkriterien erfüllt sind. Andernfalls wird ein Fehler angezeigt.

16 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden vom GeneXpert Instrument Systems anhand der gemessenen Fluoreszenzsignale und der integrierten Berechnungsalgorithmen ausgewertet und im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** angezeigt. Die möglichen Ergebnisse zeigt Tabelle 1. Beispiele für Ergebnisse des Xpert Xpress GBS-Assays sind in Abbildung 4, Abbildung 5, Abbildung 6, Abbildung 7 und Abbildung 8 zu sehen.

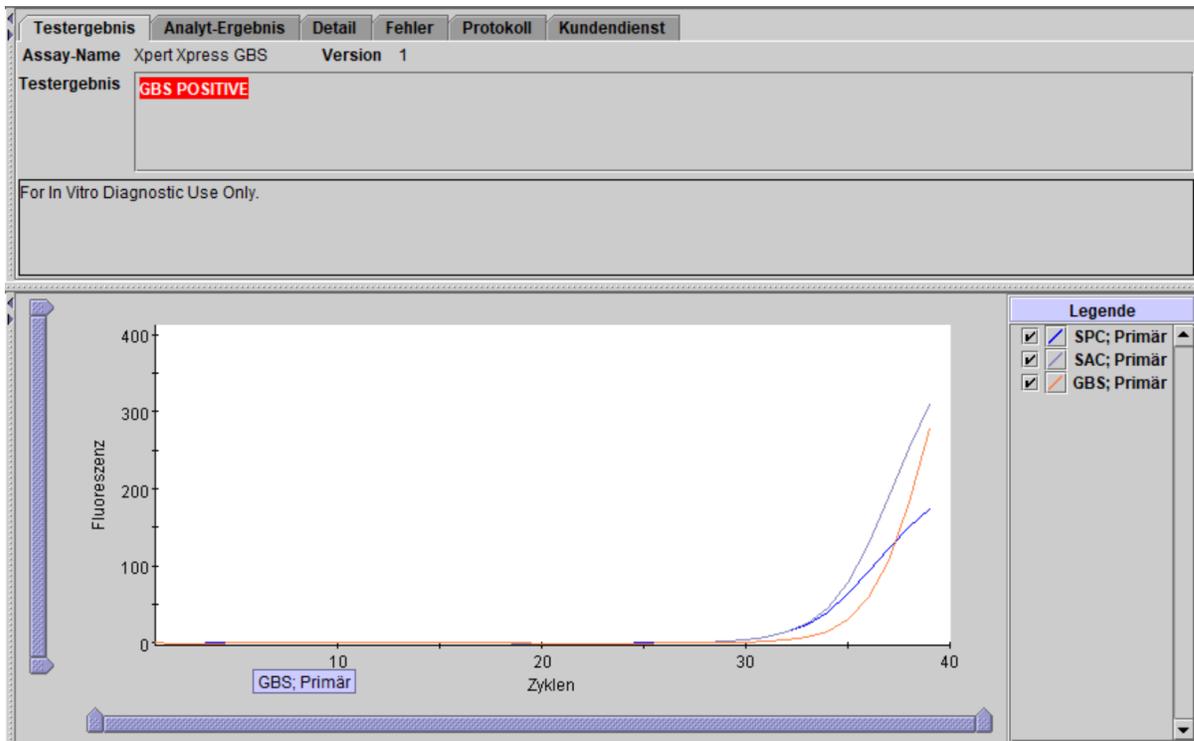


Abbildung 4. Beispiel für das Ergebnis „GBS-POSITIV (GBS POSITIVE)“

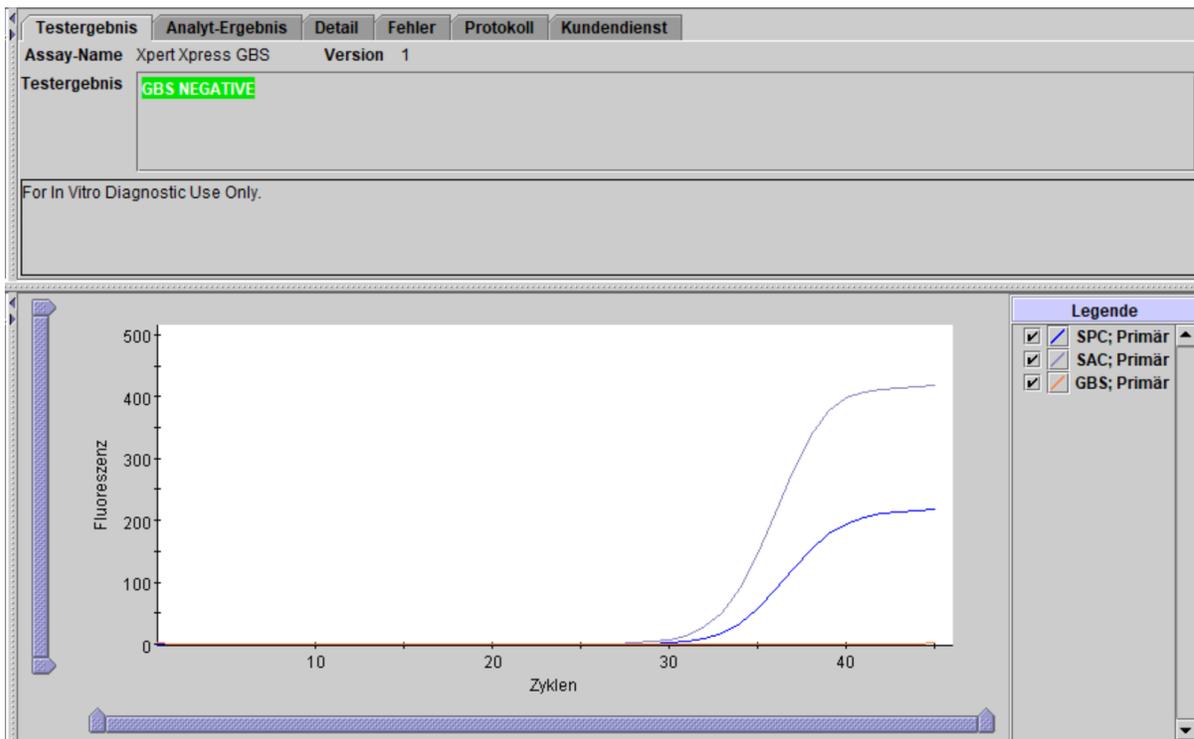


Abbildung 5. Beispiel für das Ergebnis „GBS-NEGATIV (GBS NEGATIVE)“

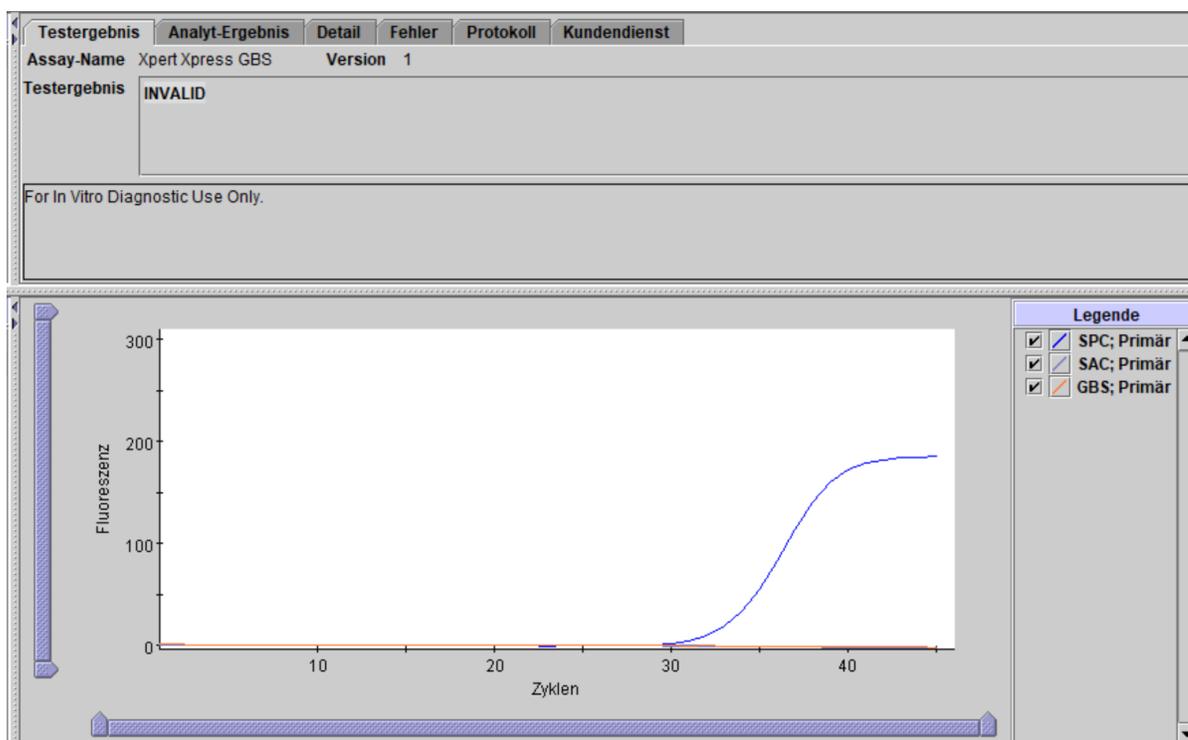


Abbildung 6. Beispiel für das Ergebnis „UNGÜLTIG (INVALID)“

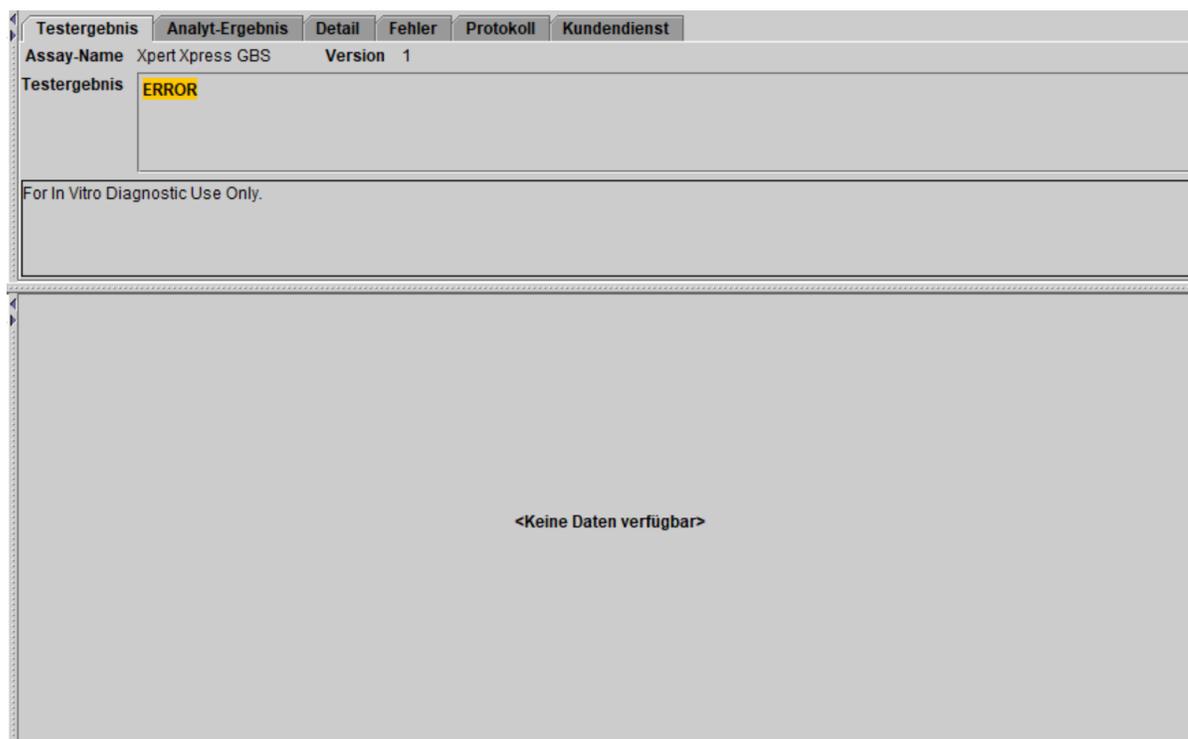


Abbildung 7. Beispiel für das Ergebnis „FEHLER (ERROR)“

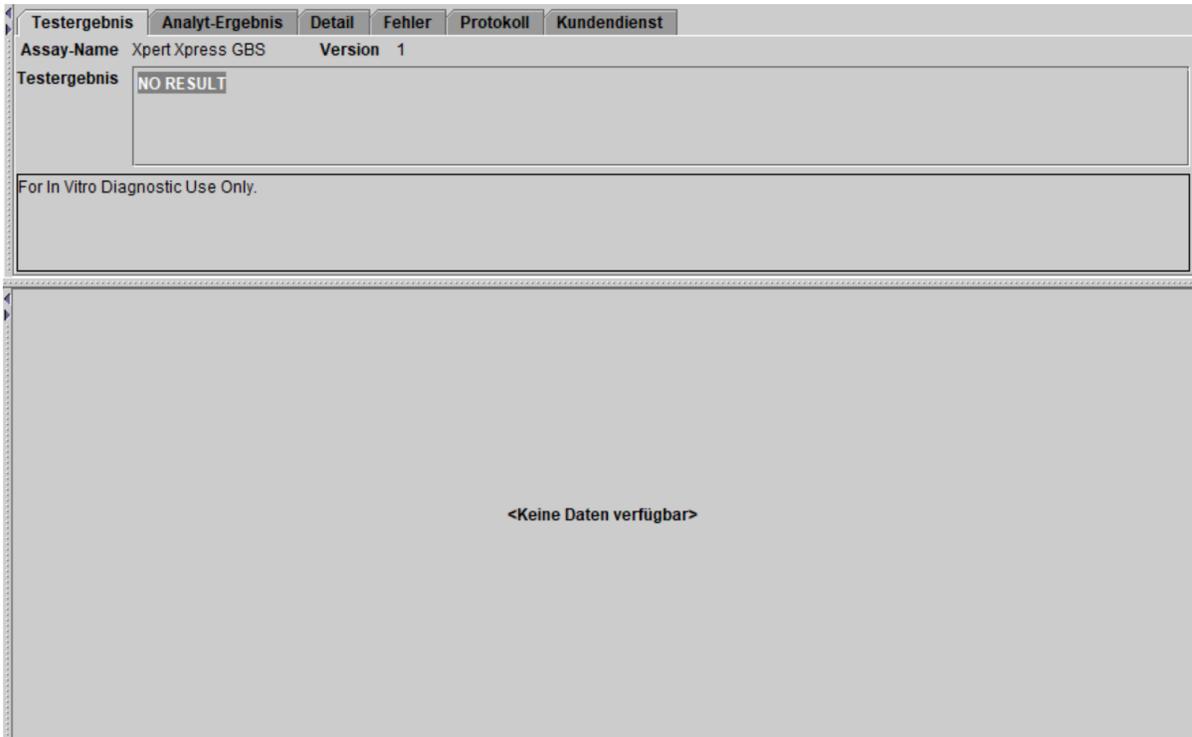


Abbildung 8. Beispiel für das Ergebnis „KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)“

Tabelle 1. Ergebnisse und Interpretation beim GBS-Test

| Ergebnis | Interpretation |
|---|--|
| GBS-POSITIV (GBS POSITIVE)^a Siehe Abbildung 4. | GBS-Ziel-DNA nachgewiesen – vermutlich mit GBS besiedelt. <ul style="list-style-type: none"> • GBS – POSITIV (POSITIVE) • SPC – KA (NA) (keine Angabe). Die SPC wird ignoriert, da die Amplifikation der GBS-Zielsequenz mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. • Sondenprüfungskontrollen – BEST. (PASS) • SAC – KA (NA) (keine Angabe) |
| GBS-NEGATIV (GBS NEGATIVE) Siehe Abbildung 5. | GBS-Ziel-DNA nicht nachgewiesen – vermutlich nicht mit GBS besiedelt. <ul style="list-style-type: none"> • GBS-NEGATIV (GBS NEGATIVE) • SPC – BEST. (PASS) • Sondenprüfungskontrollen – BEST. (PASS) • SAC – BEST. (PASS) |
| UNGÜLTIG (INVALID)^b Siehe Abbildung 6. | An- oder Abwesenheit der GBS-Ziel-DNA kann nicht bestimmt werden. SAC und/oder SPC erfüllen/erfüllt die Akzeptanzkriterien nicht. <ul style="list-style-type: none"> • GBS – UNGÜLTIG (INVALID) • SPC – DEFEKT (FAIL)^c • Sondenprüfungskontrollen – BEST. (PASS) • SAC – DEFEKT (FAIL)^c |
| FEHLER (ERROR)^b Siehe Abbildung 7. | An- oder Abwesenheit der GBS-Ziel-DNA kann nicht bestimmt werden. Eine Systemkomponente ist ausgefallen, die Druckobergrenze wurde überschritten oder die Sondenprüfung ist fehlgeschlagen. <ul style="list-style-type: none"> • GBS – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SPC – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Sondenprüfungskontrollen – NICHT BEST. (FAIL)^d • SAC – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) |
| KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)^b Siehe Abbildung 8. | Es wurden nicht genügend Daten erhoben. An- oder Abwesenheit der GBS-Ziel-DNA kann nicht bestimmt werden. Der Benutzer hat den Test gestoppt oder während des Tests ist der Strom ausgefallen. <ul style="list-style-type: none"> • GBS – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SPC – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Sondenprüfungskontrollen – KA (NA) (keine Angabe) • SAC – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) |

^a Ein vorzeitiger Abbruch des Assays kann die Testzeit für positive Ergebnisse auf etwa 30 Minuten verkürzen. Bei GBS-negativen Proben liefert der Test die Ergebnisse innerhalb von 42 Minuten.

^b Falls das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)**, **FEHLER (ERROR)** oder **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** lautet, wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 17.2.

^c Die SPC und/oder die SAC ist fehlgeschlagen.

^d Wenn die Sondenprüfung bestanden wurde, wurde der Fehler durch den Ausfall einer Systemkomponente oder ein Überschreiten des maximalen Druckgrenzwerts verursacht.

17 Testwiederholung

17.1 Gründe für eine Testwiederholung

Falls es zu einem der nachstehend genannten Testergebnisse kommt, ist der Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 17.2 zu wiederholen.

- Ein Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** bedeutet, dass keine GBS nachgewiesen wurde und die SPC- und/oder SAC-Kontrollen in einem oder mehreren der folgenden Fälle fehlgeschlagen ist:

- Die Probe wurde nicht ordnungsgemäß entnommen oder bearbeitet.
- Die Probe wurde nicht der Kartusche hinzugefügt.
- Die PCR war gehemmt.
- Das Ergebnis **FEHLER (ERROR)** bedeutet, dass der Assay abgebrochen wurde. Mögliche Gründe hierfür sind: Der Reaktionsbehälter wurde unsachgemäß befüllt; es wurde ein Problem mit der Integrität der Reagenziensonde festgestellt; eine Systemkomponente ist ausgefallen oder der Grenzwert für den Maximaldruck wurde überschritten.
- **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.

17.2 Testwiederholung

Verwenden Sie für den Wiederholungstest aufgrund eines auf **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)**, **UNGÜLTIG (INVALID)**, oder **FEHLER (ERROR)** lautenden Ergebnisses eine neue Kartusche (verwenden Sie die alte Kartusche nicht nochmals). Den verbleibenden Proben tupfer für die Testwiederholung verwenden.

1. Die Kartusche aus der Verpackung nehmen. Öffnen Sie die Kartusche, indem Sie den Kartuschendeckel anheben.
2. Den verbleibenden Tupfer aus dem Entnahmetransportröhrchen entfernen.
3. Einen Tupfer in die Probenkammer einer neuen Xpert Xpress GBS-Kartusche einführen.
4. Den Tupfer anheben, sodass die Sollbruchstelle in der Aussparung zentriert ist.
5. Den Tupfer durch scharfes Biegen des Stiels nach rechts abbrechen.
6. Stellen Sie sicher, dass der Tupfer in der Kartusche richtig positioniert ist und das Ende des Tupfers nicht in der Aussparung der Probenkammeröffnung steckt und nicht das Schließen des Deckels verhindert. Wenn der Tupfer in der Aussparung feststeckt, verwenden Sie ein flusenfreies Wischtuch/eine fusselfreie Gaze oder das verbleibende Ende des Tupfers, um ihn aus der Aussparung zu lösen und so das Kontaminationsrisiko zu minimieren.
7. Den Kartuschendeckel schließen.
8. Zum Starten des Tests das Verfahren befolgen.
 - Für *GeneXpert Dx System* siehe Abschnitt 14.1.
 - Für *GeneXpert Infinity System* siehe Abschnitt 14.2.

Bei einer Testdurchführung während der Entbindung ist eine Testwiederholung u. U. nicht möglich und von den Vorgehensweisen und Richtlinien der jeweiligen Einrichtung abhängig. Die Koordination zwischen den Ärzten und dem Testlabor ist wichtig, um zu verhindern, dass die Verabreichung von Antibiotika verzögert werden, solange die Ergebnisse noch ausstehen.

18 Einschränkungen

- Zu fehlerhaften Testergebnissen kann es kommen, wenn die Probe unsachgemäß entnommen, gehandhabt oder gelagert wurde, wenn technische Fehler aufgetreten sind oder Proben verwechselt wurden. Die sorgfältige Einhaltung der Anweisungen in dieser Packungsbeilage ist wichtig, um fehlerhafte Ergebnisse zu vermeiden.
- Die Leistungsfähigkeit des Xpert Xpress GBS-Tests wurde ausschließlich anhand der Verfahren evaluiert, die in dieser Gebrauchsanweisung beschrieben sind. Änderungen an diesen Vorgehensweisen können die Leistung des Tests beeinträchtigen.
- Der Xpert Xpress GBS-Test wurde nur mit vaginalen/rektalen Tupferproben validiert, die mit dem Cepheid Entnahmekit verwendet werden (in Abschnitt 8 aufgeführt).
- Ein negatives Ergebnis schließt die Möglichkeit einer GBS-Besiedlung nicht aus. Falsch negative Ergebnisse sind möglich, wenn der Organismus in einer Konzentration unterhalb der analytischen Nachweisgrenze vorliegt.
- Der Xpert Xpress GBS-Test liefert keine Ergebnisse zur Antibiotikasensitivität. Zur Durchführung von Sensitivitätstests gemäß den Empfehlungen für Frauen mit Penicillinallergie sind Kulturoisolate erforderlich.
- Eine gleichzeitige Antibiotikatherapie kann die Testergebnisse beeinflussen. GBS-DNA kann auch nach einer antimikrobiellen Therapie nachgewiesen werden.
- Wirkungen störender Substanzen wurden nur für die in der Kennzeichnung aufgelisteten Substanzen geprüft. Störungen durch hier nicht beschriebene Substanzen können zu falschen Ergebnissen führen.
- Ein positives Ergebnis weist nicht zwingend auf die Anwesenheit lebensfähiger Organismen hin.

- Mutationen in Primer oder Sonden bindenden Regionen können sich auf den Nachweis von neuen oder unbekanntem Varianten auswirken und falsch negative Ergebnisse verursachen.
- Dieser Test wurde für vaginale/rektale Tupferproben validiert, die antepartal oder intrapartal von antibiotikanaiven schwangeren Frauen entnommen wurden. Dieser Test wurde nicht bei schwangeren Frauen validiert, die in einem Zeitraum von 14 Tagen vor der Probenentnahme Antibiotika erhalten hatten.
- Die klinischen Daten umfassen antibiotikanaive Studienteilnehmer ab einem Alter von 14 Jahren ein. Die Altersgruppe der 14- bis 17-Jährigen der antibiotikanaiven Teilnehmer enthält zwei intrapartale vaginale/rektale Proben und keine antepartalen vaginalen/rektalen Proben.

19 Erwartete Werte

Die klinische Studie Xpert Xpress GBS umfasste vaginale/rektale Proben, die von antibiotikanaiven schwangeren Teilnehmerinnen entnommen wurden. Die Anzahl und der Prozentsatz der durch den Xpert Xpress GBS-Test bestimmten GBS-positiven Proben sind in Tabelle 2 nach Probenentnahmeart aufgeführt.

Tabelle 2. Positivitätsrate gemäß Xpert Xpress GBS-Test bei Teilnehmern mit antepartalen und intrapartalen Entnahme

| Probenentnahmeart | Anzahl Proben | Anzahl der positiven Proben | Positivität |
|----------------------------|---------------|-----------------------------|-------------|
| Antepartal vaginal/rektal | 661 | 128 | 19,4 % |
| Intrapartal vaginal/rektal | 899 | 109 | 12,1 % |

20 Klinische Leistung

Die Leistungsmerkmale des Xpert Xpress GBS-Tests wurden in einer multizentrischen, vergleichenden Beobachtungsstudie unter Verwendung der Instrumentensysteme GeneXpert und GeneXpert Xpress evaluiert. Die Studie wurde zwischen Juli 2020 und November 2021 an dreizehn (13) Standorten in den Vereinigten Staaten durchgeführt (10 Standorte für Aufnahme und Xpert-Tests; 1 Standort nur für die Aufnahme; 1 Standort als Referenzlabor, der Xpert-Tests und Tests mit Vergleichsmethoden durchführte; 1 Referenzlabor, das Tests mit diskrepanten Ergebnissen mit einem NAAT mit FDA-Freigabe durchführte). Der Xpert Xpress GBS-Test wurde mit einer Vergleichsmethode verglichen, die die Speziesidentifizierung einer angereicherten Bakterienkultur mittels MALDI-TOF-MS umfasste. Die Abweichungen der Ergebnisse zwischen dem Xpert Xpress GBS-Test und der Vergleichsmethode wurden mit einem NAAT mit FDA-Freigabe untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchung der diskrepanten Testergebnisse sind lediglich zu Informationszwecken als Fußnoten in Tabelle 3 aufgeführt.

Die Studie umfasste das Testen von vaginalen/rektalen Tupferproben, die von schwangeren Teilnehmerinnen der Studie antepartal und intrapartal entnommen wurden, die keine kürzliche Behandlung mit Antibiotika erhalten hatten. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Teilnehmerinnen eine schriftliche Einwilligung erteilen, 14 Jahre oder älter sein, sich bereit erklären, zwei duale vaginale/rektale Tupferproben bereitzustellen, und eine geeignete Kandidatin für die Probenentnahme sein, die die von der Studienleitung festgelegten Kriterien erfüllte. Es wurden von jeder geeigneten Teilnehmerin unter Verwendung von zwei (2) Doppeltupfersets vaginale/rektale Proben entnommen. Das erste Set von Tupfern wurde aufgeteilt: ein Tupfer wurde für den Xpert Xpress GBS-Test verwendet, der andere wurde bei gültigem Xpert Xpress GBS-Test für die Kultur verwendet. Wenn der Xpert Xpress GBS-Test ein unbestimmtes Ergebnis ergab, wurde das zweite Set von markierten Tupfern aufgeteilt: ein Tupfer wurde zur Wiederholung des Xpert Xpress GBS-Tests verwendet, der andere für den Kulturtest.

Leistung des Xpert Xpress GBS-Tests vs. Kultur

Es wurden Proben von insgesamt 1579 geeigneten Teilnehmerinnen entnommen: 667 antepartal und 912 intrapartal. Sechs antepartal entnommene Proben wurden aufgrund nicht durchgeführter Testwiederholungen oder der unbestimmten Ergebnisse der Xpert Xpress GBS-Testwiederholungen von den Analysen ausgeschlossen. In die Analyse wurden insgesamt 661 antepartal entnommene vaginale/rektale Proben aufgenommen. Dreizehn intrapartal entnommene Proben wurden aufgrund unbestimmter Xpert Xpress-Ergebnisse nach der Testwiederholung oder aufgrund fehlender Kulturergebnisse von den Analysen ausgeschlossen. In die Analyse wurden insgesamt 899 intrapartal entnommene vaginale/rektale Proben aufgenommen.

Von den 1579 in der klinischen Studie durchgeführten Xpert Xpress GBS-Tests ergaben 78 beim ersten Versuch ein unbestimmtes Ergebnis (**Fehler [Error]**, **Ungültig [Invalid]**, **Kein Ergebnis [No Result]**, **Instrumentenfehler [Instrument Error]** oder **Kein Ergebnis – Test wiederholen [No Result-Repeat Test]**). Von diesen 78 Proben wurden per Protokoll 76 erneut getestet. Ein erneutes Testen lieferte bei 18 Proben ein unbestimmtes Ergebnis. Die Anfangsquote der unbestimmten Ergebnisse lag bei insgesamt 4,9 % (78/1579). Nach der Testwiederholung lag die Endquote der unbestimmten Ergebnisse bei insgesamt 1,1 % (18/1579).

Die Anfangsquote der unbestimmten Ergebnisse für antepartale Proben lag bei 3,4 % (23/667) und die Endquote der unbestimmten Ergebnisse bei 0,9 % (6/667). Die Anfangsquote der unbestimmten Ergebnisse für intrapartale Proben lag bei 6,0 % (55/912) und die Endquote der unbestimmten Ergebnisse bei 1,3 % (12/912).

Wie in Tabelle 3 dargestellt, lag die Sensitivität und Spezifität des Xpert Xpress GBS-Tests im Vergleich zur Vergleichsmethode bei antepartal entnommenen vaginalen/rektalen Tupferproben bei 88,1 % bzw. 95,6 % und bei intrapartal entnommenen vaginalen/rektalen Tupferproben bei 93,5 % und 95,5 %.

Tabelle 3. Xpert Xpress GBS-Ergebnisse und Leistungsschätzwerte nach Probenentnahmeart

| Probenentnahmeart | Ergebnisse | Insgesamt | Kultur positiv | Kultur negativ | Sensitivität | Spezifität | PPV | NPV |
|----------------------------|--------------------------|-----------|-----------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | | | | (95%- Konfidenzintervall) | (95%- Konfidenzintervall) | (95%- Konfidenzintervall) | (95%- Konfidenzintervall) |
| Antepartal vaginal/rektal | Xpert Xpress GBS Positiv | 128 | 104 | 24 ^a | 88,1 % (81,1–92,8) | 95,6 % (93,5–97,0) | 81,3 % (73,6–87,1) | 97,4 % (95,6–98,4) |
| | Xpert Xpress GBS Negativ | 533 | 14 ^b | 519 | | | | |
| | Insgesamt | 661 | 118 | 543 | | | | |
| Intrapartal vaginal/rektal | Xpert Xpress GBS Positiv | 109 | 72 | 37 ^c | 93,5 % (85,7–97,2) | 95,5 % (93,9–96,7) | 66,1 % (56,8–74,3) | 99,4 % (98,5–99,7) |
| | Xpert Xpress GBS Negativ | 790 | 5 ^d | 785 | | | | |
| | Insgesamt | 899 | 77 | 822 | | | | |

- a Diskrepanze Testergebnisse basierend auf einem von der FDA zugelassenen NAAT: 14/24 GBS-positiv; 7/24 GBS-negativ; 3/24 ohne gültiges Ergebnis
- b Diskrepanze Testergebnisse basierend auf einem von der FDA zugelassenen NAAT: 11/14 GBS-positiv; 3/14 ohne gültiges Ergebnis
- c Diskrepanze Testergebnisse basierend auf einem von der FDA zugelassenen NAAT: 13/37 GBS-positiv; 15/37 GBS-negativ; 9/37 ohne gültiges Ergebnis
- d Diskrepanze Testergebnisse basierend auf einem von der FDA zugelassenen NAAT: 4/5 GBS-positiv; 1/5 GBS-negativ

21 Analytische Leistungsdaten

21.1 Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze) und analytische Reaktivität (Inklusivität)

Die analytische Reaktivität und die Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) des Xpert Xpress GBS-Tests wurden für 12 verschiedene Stämme bestimmt, die 12 bekannten GBS-Serotypen entsprechen, von denen 2 als nichthämolytisch charakterisiert wurden (Tabelle 4). In einer simulierten Probenmatrix wurden Serienverdünnungen jedes Serotyps hergestellt. Die Serotypen Ia, III und V wurden mit 24 Replikaten pro Verdünnungsstufe für jede der zwei Reagenzienchargen über drei Tage getestet. Die Serotypen Ib, Ic, II, IV und VI-X wurden mit einer Reagenziencharge für insgesamt 24 Replikate jeder Verdünnungsstufe über drei Tage getestet. Die LoD wurde für jeden Serotyp und jede Reagenziencharge durch logistische Probit-Regressionsanalyse ermittelt.

Die LoD für jeden Serotyp wurde durch Testen von 20 Replikaten am oberen Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls mit einer Reagenziencharge über drei Tage in einer simulierten Probenmatrix verifiziert. Die Serotypen Ia, III und V wurden ebenfalls in einer klinischen Matrix verifiziert. Die Ergebnisse aller Serotypen mit Ausnahme von Serotyp V und VI wurden mit einer prozentualen Übereinstimmung von $\geq 95\%$ ($\geq 19/20$) nachgewiesen. Das Ergebnis für die Serotypen V und VI wurde mit einer prozentualen Übereinstimmung von 85% ($17/20$) nachgewiesen, wobei die angegebene LoD auf dem oberen Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls basierte.

Tabelle 4. GBS-Nachweisgrenze (LoD)

| Serotyp | LoD (CFU/ mL) Probit- Ergebnis | 95%-KI | Prozentsatz nachgewiesen | LoD (CFU/mL) Angegebene LoD | LoD (CFU/ Tupfer) Angegebene LoD |
|-----------------|--------------------------------------|---------|-----------------------------|-----------------------------------|---|
| Ia | 663 | 492–835 | 100 % | 663 | 50 |
| Ib | 40 | 32–49 | 95 % | 40 | 3 |
| Ic ^a | 301 | 231–370 | 100 % | 301 | 23 |
| II ^a | 173 | 132–213 | 100 % | 173 | 13 |
| III | 540 | 409–670 | 100 % | 540 | 41 |

| Serotyp | LoD (CFU/mL) Probit-Ergebnis | 95%-KI | Prozentsatz nachgewiesen | LoD (CFU/mL) Angegebene LoD | LoD (CFU/Tupfer) Angegebene LoD |
|---------|------------------------------|---------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| IV | 429 | 324–533 | 95 % | 429 | 32 |
| V | 618 | 384–618 | 85 % | 618 ^b | 46 |
| VI | 544 | 353–544 | 85 % | 544 ^b | 41 |
| VII | 620 | 512–728 | 100 % | 620 | 47 |
| VIII | 682 | 509–855 | 100 % | 682 | 51 |
| IX | 465 | 354–575 | 100 % | 465 | 35 |
| X | 677 | 525–829 | 95 % | 677 | 51 |

^a Nichthämolytischer Stamm

^b Angegebene LoD entspricht dem oberen Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls

21.2 Analytische Reaktivität mit GBS-CFB-Mutanten

Es wurde eine Studie durchgeführt, um die analytische Reaktivität des Xpert Xpress GBS-Tests unter Verwendung von GBS-Stämmen zu evaluieren, die Deletionen in oder in der Nähe der Region des Chromosoms enthielten, das für das Hämolysegen *CFB* den *CAMP*-Faktor kodiert. Es wurden zehn eindeutige, gut charakterisierte klinische GBS-Isolate bei 833 CFU/ml getestet, die verschiedene *CFB*-Mutationen repräsentierten. Alle Stämme mit *CFB*-Mutationen wurden mit einer Positivitätsrate von 100 % nachgewiesen.

21.3 Analytische Spezifität (Exklusivität) und mikrobielle Störungen

Die analytische Spezifität des Xpert Xpress GBS-Tests wurde durch Testen eines Panels von 129 Stämmen evaluiert, die Bakterien-, Virus-, Parasiten- und Hefestämme enthielten, welche häufig in der vaginal-/Rektalflora vorkommen oder phylogenetisch mit GBS verwandt sind (Tabelle 5). Sofern nicht anders angegeben, wurden Bakterien mit $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml und Viren sowie Parasiten mit einer Konzentration von $\geq 1 \times 10^5$ Organismen, Hefestämmen, IE oder Kopien/ml getestet. Alle 129 Stämme wurden in einer simulierten Probenmatrix sowohl in Anwesenheit von GBS bei 3-facher LoD als auch in Abwesenheit von GBS getestet.

Eine Kreuzreaktivität oder Störung des GBS-Nachweises mit einem der getesteten klinisch relevanten Pathogene wurde weder *in silico* noch *in vitro* beobachtet.

Tabelle 5. Analytische Spezifität von Xpert Xpress GBS

| Organismus | | |
|---|--|---|
| <i>Arcanobacterium (Trueperella) pyogenes</i> | <i>Haemophilus influenzae</i> | <i>Serratia marcescens</i> |
| <i>Atopobium (Fannyhessea) vaginae</i> | <i>Hafnia alvei</i> | <i>Shigella flexneri</i> |
| <i>Abiotrophia defectiva</i> | Hepatitis-B-Virus | <i>Shigella sonnei</i> |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | Hepatitis-C-Virus | <i>Staphylococcus aureus</i> ^a |
| <i>Acinetobacter Iwoffii</i> | Humanes Immundefizienzvirus | <i>Staphylococcus epidermidis</i> |
| <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> | Humanes Papillomavirus 18 ^b | <i>Staphylococcus haemolyticus</i> |
| <i>Aeromonas hydrophila</i> | <i>Klebsiella (Enterobacter) aerogenes</i> | <i>Staphylococcus intermedius</i> |
| <i>Alcaligenes faecalis</i> | <i>Klebsiella oxytoca</i> | <i>Staphylococcus lugdunensis</i> |
| <i>Anaerococcus lactolyticus</i> | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> |
| <i>Anaerococcus prevotii</i> ^b | <i>Lactobacillus acidophilus</i> | <i>Staphylococcus simulans</i> |
| <i>Anaerococcus tetradius</i> | <i>Lactobacillus casei</i> | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <i>Bacillus cereus</i> | <i>Lactobacillus delbrueckii lactis</i> | <i>Streptococcus acidominimus</i> |
| <i>Bacillus coagulans</i> | <i>Lactobacillus gasseri</i> | <i>Streptococcus anginosus</i> |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | <i>Lactobacillus plantarum</i> | <i>Streptococcus bovis</i> |
| <i>Bifidobacterium adolescentis</i> Reuter | <i>Lactobacillus reuteri</i> | <i>Streptococcus canis</i> |
| <i>Bifidobacterium brevis</i> | <i>Listeria monocytogenes</i> | <i>Streptococcus constellatus</i> |
| BK-Virus | <i>Micrococcus luteus</i> | <i>Streptococcus criceti</i> |
| <i>Blastocystis hominis</i> ^b | <i>Mobiluncus curtisii</i> subsp. <i>Curtisii</i> ^b | <i>Streptococcus cristatus</i> |
| <i>Bordetella pertussis</i> | <i>Moraxella atlantae</i> | <i>Streptococcus downei</i> |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | <i>Moraxella catarrhalis</i> | <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>dysgalactiae</i> |
| <i>Campylobacter jejuni</i> | <i>Morganella morganii</i> | <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> |
| <i>Candida albicans</i> | <i>Mycoplasma genitalium</i> ^b | <i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>equi</i> |
| <i>Candida glabrata</i> | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | <i>Streptococcus gordonii</i> |
| <i>Candida tropicalis</i> | Norovirus | <i>Streptococcus intermedius</i> |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | <i>Pantoea agglomerans</i> | <i>Streptococcus mitis</i> |
| <i>Citrobacter freundii</i> | <i>Pasteurella aerogenes</i> | <i>Streptococcus mutans</i> |
| <i>Clostridium difficile</i> | <i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> | <i>Streptococcus oralis</i> |
| Cytomegalovirus | <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> | <i>Streptococcus parasanguinis</i> |
| <i>Corynebacterium accolens</i> | <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> | <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Corynebacterium sp. (genitalium)</i> | <i>Prevotella bivia</i> | <i>Streptococcus pseudoporcinus</i> |
| <i>Corynebacterium urealyticum</i> | <i>Prevotella melaninogenica</i> | <i>Streptococcus pyogenes</i> ^b |

| Organismus | | |
|------------------------------------|---|-----------------------------------|
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | <i>Prevotella oralis</i> | <i>Streptococcus rattii</i> |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | <i>Propionibacterium acnes</i> | <i>Streptococcus salivarius</i> |
| <i>Enterococcus durans</i> | <i>Proteus mirabilis</i> | <i>Streptococcus sanguinis</i> |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | <i>Proteus vulgaris</i> | <i>Streptococcus sobrinus</i> |
| <i>Enterococcus faecium</i> | <i>Providencia stuartii^b</i> | <i>Streptococcus suis</i> |
| <i>Enterococcus gallinarum</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Streptococcus uberis</i> |
| Epstein-Barr-Virus | <i>Pseudomonas fluorescens</i> | <i>Streptococcus vestibularis</i> |
| <i>Escherichia coli</i> | <i>Rhodococcus equi</i> | <i>Toxoplasma gondii</i> |
| <i>Finegoldia magna</i> | Rubella virus | <i>Trichomonas vaginalis</i> |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> | <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> ser. <i>Dublin</i> (Gruppe D) | <i>Vibrio cholerae</i> |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>typhimurium</i> | <i>Yersinia enterocolitica</i> |
| <i>Giardia lamblia^b</i> | <i>Serratia liquefaciens</i> | <i>Providencia</i> sp. |

^a Getestet < 1 x 10⁶ (2 x 10⁵ CFU/ml)

^b Evaluiert mit DNA

21.4 Studie zu potenziellen Störsubstanzen

Es wurden Störsubstanzen untersucht, die in vaginalen/rektalen Proben vorhanden sein können und potenziell die Leistung des Xpert Xpress GBS-Tests stören können. Zu den potenziell störenden endogenen und exogenen Substanzen gehören humanes Fruchtwasser, Mekonium, Urin, Fäkalien, menschliches Blut, Gleitgel, vaginale Anti-Juckreiz-Medikamente, vaginale antimykotische Medikamente, Medikamente gegen Durchfall, Abführmittel, Stuhlweichmacher, topische Hämorrhoidensalben, Körperöl, Körperpuder, Deodorantsprays, Einlaufösungen und Spermizidschaum.

Diese Substanzen sind in Tabelle 6 aufgeführt. Der Test aller flüssigen Substanzen erfolgte, indem 100 % der Substanz dem Tupfer hinzugefügt wurden, der festen Substanzen, indem 75 % des Tupferkopfs bedeckt wurden, und Tabletten bis zu ihrer höchsten löslichen Konzentration in simulierter Probenmatrix aufgelöst und dem Tupfer hinzugefügt wurden. Es wurden fünf exogene Substanzen (Aquasonic® Gel, Floraplus, Pepto Bismol®, Hautöl und Xyloproct) in geringerer Konzentration getestet, um die höchsttolerierbare Menge auf dem Tupfer (Tabelle 6) zu bestimmen. Die Störsubstanzen wurden auf jedem Tupfer in An- und Abwesenheit von GBS bei 3-facher LoD getestet. Das Vorliegen der Substanzen in den im Rahmen dieser Studie getesteten Konzentrationen ergab keine Störungen des Assays. Alle positiven und negativen Proben wurden mit dem Xpert Xpress GBS-Test korrekt identifiziert.

Tabelle 6. Getestete potenzielle Störsubstanzen

| Substanz | Substanzform | Konzentration auf dem Tupfer |
|--|--------------|------------------------------|
| Humanes Fruchtwasser | Flüssigkeit | 60 Vol.-% |
| Humanurin | Flüssigkeit | 60 Vol.-% |
| Humanes Vollblut – EDTA | Flüssigkeit | 80 Vol.-% |
| Humanes Vollblut – Natriumcitrat | Flüssigkeit | 80 Vol.-% |
| Leukozyten, Buffy-Coat, 2 x 10 ⁷ WBZ/ml | Flüssigkeit | 80 Vol.-% |
| Mekonium | Fest | 100 % |
| Schleim | Fest | 30 Gew.-% |

| Substanz | Substanzform | Konzentration auf dem Tupfer |
|--|--------------------------|--|
| Humanfäzes – Pool von 10 Spendern | Fest | 100 % |
| Medikamente gegen Durchfall – Pepto Bismol | Flüssigkeit ^a | 40 Vol.-% |
| Medikamente gegen Durchfall – Dimor Comp [Dimeticone] | Tablette | 0,03 % Loperamid + 1,7 Gew.-% Dimetikon |
| Gleitgel – RFSU Klick Ultra Glide | Fest | 100 % |
| Gleitgel – Sense Me Aqua Glide | Fest | 100 % |
| Gleitgel – KY-Jelly | Fest | 100 % |
| Körperöl – ACO Reparatur-Hautöl | Fest ^b | 100 % |
| Dialon Baby – Dialon Babypuder | Fest | 100 % |
| Deodorantpuder – Vagisil® Deodorantpuder | Fest | 100 % |
| Deodorantspray – LN Intimate Deo | Flüssigkeit | 60 Vol.-% |
| Deodoranzäpfchen – Norforms Vaginal-Deodoranzäpfchen | Tablette | 46,4 Mas.-% |
| Einlauflösung – Microlax mikrolavemang | Fest | 100 % |
| Orales Laxativ – Mylan | Fest | 25 Gew.-% |
| Orales Laxativ – Phillips Milk of Magnesia | Flüssigkeit | 60 Vol.-% |
| Orales Laxativ – Pursennid Ex-Lax | Tablette | 0,64 Gew.-% |
| Spermizidschaum – Caya preventivgel | Fest | 100 % |
| Stuhlweichmacher – Laktulos - Meda | Flüssigkeit | 60 Vol.-% |
| Stuhlweichmacher – Movicol | Tablette | 9 Gew.-% |
| Topische Hämorrhoidensalbe – Xyloproct Rektalsalbe | Flüssigkeit ^c | 8 Vol.-% |
| Topische Hämorrhoidensalbe – Scheriproct rektalsalva / Prednisolon-Salbe | Fest | 100 % |
| Ultraschallgel – Aquasonic Gel | Flüssigkeit | 20 Vol.-% |
| Antimykotisches Vaginalgel – Multi-Gyn Actigel | Fest ^c | 100 % |
| Antimykotisches Vaginalgel – Multi-Gyn Floraplus | Fest | 75 Gew.-% |
| Vaginale Anti-Juckreiz-Creme – Ellen Probiotisk Utvärtes Intim Creme | Fest | 100 % |
| Antimykotische Vaginalcreme – Canesten | Fest | 100 % |
| Antimykotische Vaginalcreme – Daktar | Fest | 100 % |

^a In simulierter Hintergrundmatrix auf 40 % verdünntes Pepto Bismol, ohne beobachtete Störungen.

^b Hautöl wurde toleriert, wenn 2/3 des Tupferkopfes bedeckt wurden (getestet als feste Substanz).

^c Vor dem Test wurden die Substanzen in einer simulierten Hintergrundmatrix verdünnt: Xyloproct Rektalsalbe wurde bei 8 % getestet, Aquasonic Gel wurde bei 20 % getestet und MultiGyn Floraplus wurde bei 75 % getestet. Nach der Verdünnung wurden keine Störungen nachgewiesen.

21.5 Studie zur Kontamination durch Verschleppung

Es wurde eine Studie durchgeführt, um nachzuweisen, dass die abgeschlossenen GeneXpert-Einmalkartuschen eine Kontamination durch Verschleppung zwischen Kartuschen, die nacheinander im selben GeneXpert-Modul bearbeitet werden, verhindern. Die Studie bestand aus einer negativen Probe, die unmittelbar im Anschluss an eine sehr hoch positive

GBS-Probe im selben GeneXpert-Modul bearbeitet wurde. Es wurden auf zwei GeneXpert-Modulen einundzwanzig Läufe mit abwechselnd GBS-positiven und GBS-negativen Proben mit hohem Titer nacheinander durchgeführt, so dass für die Studie insgesamt 42 Läufe durchgeführt wurden. Alle 20 positiven Proben wurden korrekt als GBS-positiv ausgegeben. Alle 22 negativen Proben wurden korrekt als GBS-negativ ausgegeben.

22 Reproduzierbarkeit und Genauigkeit

Zwei Panels mit insgesamt zehn Proben mit unterschiedlichen Konzentrationen von vier verschiedenen GBS-Stämmen wurden dreifach von zwei Benutzern an sechs verschiedenen Tagen an drei Zentren getestet (10 Proben × 2 Benutzer × 3 Mal/Tag × 6 Tage × 3 Zentren). An jedem der drei Testzentren wurden drei Chargen des Xpert Xpress GBS-Tests verwendet. Die Panels bestanden aus drei GBS-Stämmen, die hämolytischen Phänotypen (Serotyp Ia, III, IV) entsprachen, und einem Stamm (Serotyp Ic), der einem nichthämolytischen Phänotyp entsprach. Die Panelproben lagen die vorgesehenen Zielsequenztypen betreffend im relevanten Nachweisgrenzbereich (LoD) (negativ, bei ~1x oder ~1,5x und ~3x LoD).

Der Xpert Xpress GBS-Test wurde auf GeneXpert Instrument Systems entsprechend dem Xpert Xpress GBS-Testverfahren durchgeführt. Die prozentuale Übereinstimmung der qualitativen Ergebnisse für den GBS-Nachweis für jede Probe, die von jedem der sechs Benutzer und von jedem Zentrum analysiert wurde, ist in Tabelle 7 dargestellt. Zusätzlich werden in der letzten Spalte die prozentuale Gesamtübereinstimmung für jede Probe (Gesamtübereinstimmung) und das zweiseitige Wilson-Score-95%-Konfidenzintervall angezeigt.

Tabelle 7. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeits- und Genauigkeitsergebnisse – Prozentuale Übereinstimmung

| Panelprobe | Probe | Konzentration | Zentrum 1 | | | Zentrum 2 | | | Zentrum 3 | | | Gesamtübereinstimmung (95%-KI) |
|------------|------------------------------------|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---|
| | | | Ben. 1 | Ben. 2 | Zentrum | Ben. 1 | Ben. 2 | Zentrum | Ben. 1 | Ben. 2 | Zentrum | |
| 1 | Negativ | Negativ | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 94,1 % (16/17) | 100,0 % (18/18) | 97,1 % (34/35) | 99,1 % (106/107) (94,9 %– 100,0 %) |
| 2 | GBS- Serotyp Ia Niedr. Pos. | ~1 x LoD | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (108/108) (96,6 %– 100,00 %) |
| 3 | GBS- Serotyp III Niedr. Pos. | ~1 x LoD | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 83,3 % (15/18) | 100,0 % (17/17) | 91,4 % (32/35) | 97,2 % (104/107) (92,1 %– 99,0 %) |
| 4 | GBS- Serotyp IV Niedr. Pos. | ~1 x LoD | 94,4 % (17/18) | 88,9 % (16/18) | 91,7 % (33/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 88,9 % (16/18) | 94,4 % (34/36) | 95,4 % (103/108) (89,6 %– 98,0 %) |

| Panelprobe | Probe | Konzentration | Zentrum 1 | | | Zentrum 2 | | | Zentrum 3 | | | Gesamtübereinstimmung (95%-KI) |
|------------|----------------------------|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--|
| | | | Ben. 1 | Ben. 2 | Zentrum | Ben. 1 | Ben. 2 | Zentrum | Ben. 1 | Ben. 2 | Zentrum | |
| 5 | GBS-Serotyp Ia Mod. Pos. | ~3 x LoD | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (108/108) (96,6 %– 100,0 %) |
| 6 | GBS-Serotyp III Mod. Pos. | ~3 x LoD | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100 % (108/108) (96,6 %– 100,0 %) |
| 7 | GBS-Serotyp IV Mod. Pos. | ~3 x LoD | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100 % (108/108) (96,6 %– 100,0 %) |
| 8 | Negativ 2 | Negativ | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (108/108) (96,6 %– 100,0 %) |
| 9 | GBS-Serotyp Ic Niedr. Pos. | ~1,5 x LoD | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (108/108) (96,6 %– 100,0 %) |
| 10 | GBS-Serotyp Ic Mod. Pos. | ~3 x LoD | 94,4 % (17/18) | 100,0 % (18/18) | 97,2 % (35/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (18/18) | 100,0 % (36/36) | 99,1 % (107/108) (94,9 %– 100,0 %) |

Es wurde die Bewertung der Wiederholbarkeit und der laborinternen Genauigkeit der zugrunde liegenden, im Xpress GBS-Test erhaltenen Ct-Werte analysiert. Mittelwert, Standardabweichung (SA) und Variationskoeffizient (VK) zwischen Zentren, zwischen Chargen, zwischen Tagen und zwischen Tests sind für jede Panelprobe in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsdaten

| Panelprobe | N ^a | Mittel | Zentrum | | Ben. | | Charge | | Tag | | Innerhalb des Assays | | Insgesamt | |
|---|------------------|--------|---------|--------|------|--------|--------|--------|-----|--------|----------------------|--------|-----------|--------|
| | | | SA | VK (%) | SA | VK (%) | SA | VK (%) | SA | VK (%) | SA | VK (%) | SA | VK (%) |
| Negativ ^b | 107 ^c | 32,4 | 0,1 | 0,5 | 0,0 | 0,0 | 0,5 | 27,0 | 0,2 | 5,9 | 0,8 | 66,6 | 1,0 | 2,9 |
| Niedr. pos. GBS-Serotyp Ia ~1 x LoD | 108 | 34,7 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 7,0 | 0,2 | 2,1 | 1,2 | 90,9 | 1,2 | 3,5 |
| Niedr. pos. GBS-Serotyp III ~1 x LoD | 104 ^d | 34,8 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,4 | 7,9 | 0,0 | 0,0 | 1,3 | 92,1 | 1,4 | 3,9 |
| Niedr. pos. GBS-Serotyp IV ~1 x LoD | 103 ^e | 35,2 | 0,2 | 2,1 | 0,0 | 0,0 | 0,5 | 20,4 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 77,6 | 1,1 | 3,1 |
| Mod. pos. GBS-Serotyp Ia ~3 x LoD | 108 | 33 | 0,3 | 10,2 % | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 89,8 % | 1,1 | 3,3 |
| Mod. pos. GBS-Serotyp III ~3 x LoD | 108 | 33,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 11 | 0,3 | 11,6 | 0,8 | 77,4 | 1,0 | 2,9 |
| Mod. pos. GBS-Serotyp IV ~3 x LoD | 108 | 33,7 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 13,7 | 0,3 | 10,3 | 0,1 | 1,3 | 0,8 | 74,7 | 0,9 | 2,7 |
| Negativ 2 ^b | 108 | 32,5 | 0,2 | 3,6 | 0,0 | 0,0 | 0,5 | 31 | 0,2 | 6,4 | 0,6 | 58,9 | 0,8 | 2,6 |
| Niedr. pos. GBS-Serotyp Ic ~1,5 x LoD | 108 | 34,7 | 0,1 | 0,6 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 3,3 | 0,5 | 13,6 | 1,1 | 82,5 | 1,2 | 3,5 |
| Mod. pos. GBS-Serotyp Ic ~3 x LoD | 107 ^f | 33,8 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 4,7 | 0,1 | 1,7 | 0,4 | 25,5 | 0,7 | 68,1 | 0,8 | 2,4 |

^a Ergebnisse von 108 mit Ct-Werten ungleich null

^b Zur Durchführung der ANOVA-Analyse für negative Proben wurden SPC-Ct-Werte verwendet.

^c Eine Probe lieferte ein unbestimmtes Ergebnis.

^d Drei Proben mit einem GBS-Ct-Wert = 0 und eine Probe mit einem unbestimmten Ergebnis wurden von der ANOVA-Analyse ausgeschlossen.

^e Fünf Proben mit einem GBS-Ct-Wert = 0 wurde von der ANOVA-Analyse ausgeschlossen.

^f Eine Probe mit einem GBS-Ct-Wert = 0 wurde von der ANOVA-Analyse ausgeschlossen.

23 Literatur

1. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 May;28(7):766-82.
2. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 782. *Obstet Gynecol.* 2019 Jul;134(1):1.doi: 10.1097/AOG.0000000000003334.

3. Filkins, L, Hauser, J, Robinson-Dunn, B et al. Guidelines for the Detection and Identification of Group B *Streptococcus*. American Society for Microbiology, March 2020. <https://asm.org/Guideline/Guidelines-for-the-Detection-and-Identification-of> accessed Dec 1, 2021.
4. Zimmermann P and Curtus N. Effect of intrapartum antibiotics on the intestinal microbiota of infants: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. Mrz. 2020;105(2):201-208
5. Melin P. Neonatal group B streptococcal disease: from pathogenesis to preventive strategies. Clin Microbiol Infect. 2011 Sep;17(9):1294-303.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories, 5th Edition, HHS Publication no. (CDC) 21-1112, Dec. 2009
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections, Approved Guideline. Document M29-A4, Fourth Edition, May 2014.
8. Die in der 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 bzw. Aufhebung der Verordnungen 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006) und in den Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z) festgelegten chemischen Gefahren sind dem Sicherheitsdatenblatt zu entnehmen, das auf www.cepheid.com und www.cepheidinternational.com unter der Registerkarte SUPPORT verfügbar ist.

24 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

25 Technische Unterstützung

Bevor Sie uns kontaktieren

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

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

Vereinigte Staaten von Amerika

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

Frankreich

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

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

26 Symbolerklärung

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



27 Revisionsverlauf

Beschreibung der Änderung: 302-7665, Rev. C zu Rev. D

Zweck: Tabelle überarbeitet.

| 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. |