

Xpert[®] MRSA/SA Blood Culture

REF GXMRSA/SABC-CE-10

Gebrauchsanweisung

CE **IVD**

Trademark, Patents and Copyright Statements

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.

© 2019–2023 Cepheid.

See Revision History, for a description of changes.

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.

Der Erwerb dieses Produkts umfasst eine eingeschränkte, nicht übertragbare Lizenz unter US-Patent Nr. 7,449,289 (und seinen internationalen Entsprechungen) im Besitz von GeneOhm Sciences Canada, Inc (einem Tochterunternehmen von Becton, Dickinson and Company) zur Verwendung des besagten Produkts in der humanen IVD mit einem GeneXpert®-Instrument. Es wird kein Recht unter US-Patent Nr. 7,449,289 zur Verwendung dieses Produkts für jegliche andere Zwecke übertragen, weder ausdrücklich noch stillschweigend oder duldend.

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

© 2019–2023 Cepheid.

Siehe Abschnitt 23 , für eine Beschreibung der Änderungen.

Xpert[®] MRSA/SA Blood Culture

Nur zum Gebrauch als In-vitro-Diagnostikum

1 Markenname

Xpert[®] MRSA/SA Blood Culture

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert MRSA/SA Blood Culture oder Xpert MRSA/SA BC

3 Verwendungszweck

Der Cepheid Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test zur Durchführung auf den GeneXpert[®]-Instrumentensystemen ist ein qualitativer diagnostischer *In-vitro*-Test für den schnellen und gleichzeitigen Nachweis von *Staphylococcus aureus* (SA) und Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) bei Patient/innen mit positiver Blutkultur. Der Test verwendet das Prinzip der automatisierten Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) in Echtzeit (Real-Time, RT) zum Nachweis von MRSA-/SA-DNA. Der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test ist zur Verwendung als Hilfsmittel für den Nachweis und die Identifikation von MRSA/SA aus positiven Blutkulturfläschchen bestimmt. Der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test ist in Verbindung mit anderen Labortests, z. B. einer Kultur, sowie dem Arzt vorliegenden klinischen Daten indiziert zur Anwendung als Hilfsmittel beim Nachweis von MRSA/SA aus positiven Patientenblutkulturen. Subkulturen von positiven Blutkulturen sind erforderlich, um Organismen für Sensitivitätstests oder eine epidemiologische Typisierung zu gewinnen. Der Cepheid Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test ist nicht zur Überwachung von Behandlungen bei MRSA/SA-Infektionen bestimmt.

4 Zusammenfassung und Erklärung

Staphylococcus aureus (SA) ist ein humaner Krankheitserreger, der eine Reihe von Krankheiten wie z. B. Bakteriämie, Endokarditis, Osteomyelitis, toxisches Schock-Syndrom, Lebensmittelvergiftungen, Karbunkel und Furunkel verursacht. In den frühen 1950er Jahren vereitelte die Akquisition und Verbreitung von β -Lactamasen produzierenden Plasmiden die Wirksamkeit von Penicillin für die Behandlung von Infektionen mit SA. 1959 wurde Methicillin, ein halbsynthetisches Penicillin, eingeführt; bereits kurz darauf wurden Methicillin-resistente SA-Stämme (MRSA) identifiziert. Heute ist bekannt, dass die Resistenz übertragen wird, wenn SA den *mec*-Genkomplex akquiriert, der das Gen *mecA* sowie potenziell weitere *mecA*-Varianten wie z. B. *mecA*_{LG251} (als *mecC* bezeichnet) enthält. Heute ist MRSA in den USA für etwa 25 % der nosokomialen Infektionen verantwortlich und führt zu einer signifikanten Morbidität und Mortalität.

Für auf MRSA und Methicillin-sensible SA (MSSA) zurückgehende Bakteriämien wird eine signifikante zuschreibbare Mortalität angegeben. Zurzeit ist die Standardmethode für den Nachweis von SA einschließlich MRSA aus Blutkulturfläschchen die *In-vitro*-Kultur. Die öffentliche Gesundheitsversorgung könnte von einer schnellen und sensitiven Testmethode für SA einschließlich MRSA profitieren.^{1,2,3,4,5,6}

5 Verfahrensprinzip

Die GeneXpert Instrumentensysteme automatisieren und integrieren die Probenvorbereitung, die Nukleinsäureaufreinigung und -amplifikation sowie den Nachweis der Zielsequenz in einfachen oder komplexen Proben mithilfe von Echtzeit-PCR-RT-PCR-Assays. Die Systeme bestehen aus einem Instrument, einem Computer und einer vorinstallierten Software zur Durchführung der Tests und zum Anzeigen der Ergebnisse. Die Systeme sehen die Verwendung von Einweg-Kartuschen

vor, die die PCR-Reagenzien enthalten und in denen der PCR-Prozess abläuft. Da die Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, wird die Kreuzkontamination zwischen Proben minimiert. Eine vollständige Beschreibung des Systems findet sich im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* oder dem *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*.

Der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test enthält Reagenzien für den Nachweis von MRSA und SA sowie eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) für die Kontrolle der adäquaten Bearbeitung der Zielbakterien sowie die Anzeige von vorhandenen Hemmsubstanzen in der PCR-Reaktion. Darüber hinaus stellt die SPC sicher, dass die Bedingungen der PCR-Reaktion (Temperatur und Zeit) für die Amplifikationsreaktion geeignet sind und dass die PCR-Reagenzien funktionstüchtig sind. Mit einer weiteren internen Kontrolle, der Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC), werden die Rehydrierung der Reagenzien, die Befüllung des PCR-Gefäßes in der Kartusche, die Unversehrtheit der Sonde und die Farbstoffstabilität überprüft.

Die Primer und Sonden im Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test weisen proprietäre Sequenzen für das Staphylokokken-Protein A (*spa*), das Gen für Methicillin-Resistenz (*mecA*) und das am Situs *attB* in das SA-Chromosom eingebaute Staphylokokken-Kassettenchromosom *mec* (*SCCmec*) nach. Die Zielsequenzen dienen einzeln oder in Kombination zur Identifikation und Differenzierung von SA und MRSA.

Sollten in einem Blutkulturfläschchen MRSA vorliegen, jedoch keine anderen bakteriellen Spezies, verwendet der Assay auf Regeln basierende Algorithmen, die die Schwellenwert-Zyklen (Cycle threshold, Ct-Wert) der drei Zielsequenzen (*spa*, *mecA* und *SCCmec*) vergleicht, um zu bestimmen, ob die Zielsequenzen vom gleichen MRSA-Organismus stammen. MRSA gilt als vorhanden, wenn: 1) alle drei Zielsequenzen einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung aufweisen, 2) wenn bei Abwesenheit von *SCCmec* die Bedingungen der auf Regeln basierenden Algorithmen für die Ct-Werte von *mecA* und *spa* erfüllt sind oder 3) wenn bei Abwesenheit von *spa* die Bedingungen der auf Regeln basierenden Algorithmen für die Ct-Werte von *mecA* und *SCCmec* erfüllt sind.

6 Reagenzien und Instrumente

6.1 Im Lieferumfang enthaltenes Material

Das Xpert MRSA/SA Blood Culture-Testkit enthält genügend Reagenzien zur Bearbeitung von 10 Patienten- oder Qualitätskontrollproben. V Das Kit enthält die folgenden Materialien:

Xpert MRSA/SA Blood Culture-Testkartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern	10
<ul style="list-style-type: none"> • Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefrieretrocknet) • Reagenz 1 • Reagenz 2 (Natriumhydroxid) 	Je 1 pro Kartusche 3 ml pro Kartusche 3 ml pro Kartusche 10 x 2,0 ml
Xpert MRSA/SA Blood Culture-Elutionsreagenz (Guanidinhydrochlorid und Tenside)	12
Einweg-Transferringpipetten mit festem Volumen (50 µl) CD	1 pro Kit
<ul style="list-style-type: none"> • Assay-Definitionsdatei (ADF) • Anweisungen zum Importieren der ADF in die GeneXpert 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.

6.2 Aufbewahrung und Handhabung

- Xpert MRSA/SA Blood Culture-Testkartuschen und -Reagenzien bei 2–28 °C aufbewahren.
- Reagenzien, Pipetten oder Kartuschen nicht nach Ablauf des Verfallsdatums verwenden.
- Die Pipetten oder Kartuschen erst dann öffnen, wenn die Testdurchführung unmittelbar bevorsteht.

6.3 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- GeneXpert Dx-System oder GeneXpert Infinity-System (Bestellnummer variiert abhängig von der Konfiguration): GeneXpert-Instrument, Computer, Hand-Strichcodescanner und Benutzerhandbuch
 - Für das 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
- Drucker: Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.
- Vortex-Mixer
- Sterile Einweg-Transferpipetten (für die Überführung der Probe in die Kartusche)

6.4 Erhältliche, jedoch nicht enthaltene Materialien

KWIK-STIKS™ von Microbiologics, Bestellnr. 0158MRSA (SCCmec Typ II) und Bestellnr. 0360MSSA (*Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*), können als externe Positivkontrollen und Bestellnr. 0371MSSE (Methicillin-sensible *Staphylococcus epidermidis*) als externe Negativkontrolle verwendet werden.

7 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.
- Alle biologischen Proben und auch die gebrauchten Kartuschen sind als potenziell infektiös zu behandeln. Da es oft unmöglich ist, potenziell infektiöse Proben zu erkennen, sind alle biologischen Proben gemäß den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu behandeln. Richtlinien für den Umgang mit Patientenproben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention⁸ und vom Clinical and Laboratory Standards Institute erhältlich.⁸
- Biologische Proben, Transfervorrichtungen und gebrauchte Kartuschen sind als potenziell 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. Befragen Sie bezüglich der ordnungsgemäßen Entsorgung gebrauchter Kartuschen und nicht verwendeter Reagenzien das für Sondermüll zuständige Personal Ihrer Einrichtung.⁹
- Die Sicherheitsvorkehrungen der jeweiligen Einrichtung für den Umgang mit Chemikalien und biologischen Proben sind zu befolgen.
- Der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test liefert keine Testergebnisse zur Sensitivität gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen. Für Sensitivitätstests sollten weitere Subkulturen aller positiven Blutkulturen angelegt werden.
- 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.
- Das Xpert MRSA/SA Blood Culture-Elutionsreagenz nicht durch andere Reagenzien ersetzen.
- Keine Kartuschen verwenden, die fallen gelassen oder geschüttelt wurden.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- Keine Reagenzien verwenden, die trübe geworden sind oder sich verfärbt haben.
- Keine undichten neuen Kartuschen verwenden. Flüssigkeit an der Außenseite einer benutzten Kartusche kann auf ein Problem hindeuten.
- Jede Xpert MRSA/SA Blood Culture-Testkartusche dient zur Durchführung eines einzigen Tests (Einwegartikel). Benutzte Kartuschen dürfen nicht wiederverwendet werden.
- Die folgenden Blutkulturmedien können mit dem Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test verwendet werden:

- BACTEC™ PEDS PLUS™/F Medium
- BACTEC™ Plus aerob/F Medium
- BACTEC™ Plus anaerob/F Medium
- BACTEC™ Standard anaerob/F Medium
- BACTEC™ Standard/10 aerob/F Medium
- BACTEC™ LYTIC/10 anaerob/F Kulturfläschchen
- bioMérieux BacT/ALERT® SA Standard aerob
- bioMérieux BacT/ALERT® SN Standard anaerob
- VersaTREK™ REDOX™ 1R (aerob)
- VersaTREK™ REDOX™ 2R (anaerob)
- Blutkulturmedien, die Aktivkohle enthalten, können nicht mit dem Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test verwendet werden.
- Mit dem Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test dürfen nur Blutkulturfläschchen getestet werden, die positiv für ein mikrobielles Wachstum sind und in denen mittels Gram-Färbung grampositive Haufenkokken (Gram Positive Cocci in Clusters, GPCC) oder grampositive einzelne Kokken (Gram Positive Cocci in singles, GPC) nachgewiesen wurden.

8 Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Proben

Die Ergebnisse der Blutkulturen sind von entscheidender Bedeutung für die Behandlung des Patienten.

Anmerkung Die bestehenden Richtlinien und Vorschriften des jeweiligen Labors/Instituts für die Meldung von positiven Blutkulturergebnissen (mündlich, schriftlich oder elektronisch) an die Gesundheitseinrichtungen sind zu beachten.

- Blutkulturfläschchen aus der Inkubation nehmen, sobald das Wachstum positiv festgestellt wurde. Gemäß der im Labor üblichen Vorgehensweise eine Gram-Färbung an der positiven Blutkultur vornehmen.
- Von positiven Blutkulturfläschchen, in denen mittels Gram-Färbung grampositive Haufenkokken (Gram Positive Cocci in Clusters, GPCC) oder grampositive einzelne Kokken (Gram Positive Cocci in singles, GPC) nachgewiesen wurden, ungefähr 1 ml der positiven Blutkulturprobe nehmen und mit der Proben-ID beschriften.
- Falls die Probe innerhalb von 24 Stunden getestet werden soll, bei 2–8 °C gekühlt oder bei Raumtemperatur lagern. Falls die Probe erst nach Ablauf von 24 Stunden getestet werden soll, bis zu drei Tage lang bei 2–8 °C gekühlt lagern. Proben, die länger als 24 Stunden bei Raumtemperatur bzw. länger als drei Tage bei 2–8 °C gekühlt gelagert wurden, sollten nicht mit dem Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test getestet werden.

9 Chemische Gefahren^{10,11}

- 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.
 - Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen
 - **Reaktion**
 - BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen.
 - Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen.
 - Besondere Behandlung: Siehe zusätzliche Erste-Hilfe-Informationen.
 - Bei Hautreizung: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.
 - BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen.

- Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen
- BEI VERSCHLUCKEN: Bei Unwohlsein umgehend GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.
- Mund ausspülen.
- **Lagerung/Entsorgung**
 - Entsorgen von Inhalten und/oder Behälter in Übereinstimmung mit den örtlichen, regionalen, nationalen und/oder internationalen Vorschriften.

10 Verfahren

10.1 Vorbereitung der Kartusche

Wichtig Bei Verwendung eines GeneXpert Dx-Instruments muss der Test innerhalb von 3 Stunden nach der Zugabe der vorbereiteten Probe zur Kartusche gestartet werden. Bei Verwendung eines GeneXpert Infinity-Systems muss der Test innerhalb von 30 Minuten nach der Zugabe der Probe zur Kartusche gestartet und die Kartusche auf das Förderband gestellt werden. Das System verfolgt die verbleibende Haltbarkeit im System über die Xpertise Software, sodass Tests vor dem Ablauf des Verfallsdatums (nach drei Stunden im System) gestartet werden.

Zugabe von Probe und Elutionsreagenz in die Kartusche:

1. Kartusche und Elutionsreagenz aus der Packung nehmen.
2. Die Blutkulturprobe vorsichtig von Hand mischen. Nicht im Vortex mischen.
3. Mithilfe der mitgelieferten Pipette mit festem Volumen (50 µl) den Inhalt der Pipette mit festem Volumen, in der sich die positive Blutkulturprobe befindet, wie in den folgenden Schritten angegeben in das Fläschchen mit Elutionsreagenz transferieren:
 - a. Den oberen Ballon der Pipette fest drücken.
 - b. Den Ballon weiter drücken und die Spitze der Pipette in die Probe senken.
 - c. Während sich die Spitze noch in der Probe befindet, den Ballon loslassen, sodass sich die Pipette füllt.
 - d. Die Pipettenspitze über die Mündung des Fläschchens mit Elutionsreagenz halten.
 - e. Den oberen Ballon fest drücken, um den Inhalt der Pipette in das Fläschchen mit Elutionsreagenz zu entleeren. Es ist normal, dass Flüssigkeitsreste im Überlaufballon zurückbleiben.

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

4. Das Elutionsreagenz mit dem Deckel verschließen und 10 Sekunden lang bei hoher Geschwindigkeit im Vortex mischen.
5. Den Kartuschendeckel öffnen. Mit einer Transferpipette (nicht mitgeliefert) den gesamten Inhalt des Elutionsreagenzes in die Probenkammer der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Kartusche transferieren. Siehe Abbildung 1.
6. Die Kartusche mit dem Deckel verschließen und mit dem Test beginnen.



Abbildung 1. MRSA/SA Blood Culture-Kartusche (Ansicht von oben)

10.2 Testbeginn

Wichtig Stellen Sie bei Verwendung eines *GeneXpert Dx Systems* vor Beginn des Tests sicher, dass auf dem System die GeneXpert Dx-Softwareversion 4.7b oder höher läuft und dass die richtige Assay-Definitionsdatei in die Software importiert wurde.

Wichtig Stellen Sie bei Verwendung eines *GeneXpert Infinity Systems* vor Beginn des Tests sicher, dass auf dem System die Xpertise-Softwareversion 6.4b oder höher läuft und dass die richtige Assay-Definitionsdatei in die Software importiert wurde.

In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte der Testdurchführung beschrieben. Detaillierte Anweisungen finden Sie, abhängig vom benutzten Modell, im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* oder im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*.

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

1. Schalten Sie das GeneXpert-Instrument ein:
 - Schalten Sie bei Verwendung des *GeneXpert Dx-Instruments* zuerst das GeneXpert Dx-Instrument und dann den Computer ein. Die GeneXpert Software startet automatisch. Falls nicht, doppelklicken Sie auf das Verknüpfungssymbol für die GeneXpert Dx-Software auf dem Windows®-Desktop.
 - oder
 - Bei Verwendung des *GeneXpert Infinity-Instruments* das Instrument hochfahren. Die Xpertise-Software startet automatisch. Falls nicht, doppelklicken Sie auf das Verknüpfungssymbol für die Xpertise-Software auf dem Windows®-Desktop.
2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort bei der Software des GeneXpert-Instrumentensystems an.
3. Klicken Sie im GeneXpert-System-Fenster auf **Test erstellen (Create Test)** (GeneXpert Dx) bzw. **Anforderungen (Orders)** und **Test anfordern (Order Test)** (Infinity). Das Fenster **Test erstellen (Create Test)** erscheint. Das Dialogfeld **Patienten-ID-Barcode scannen (Scan Patient ID Barcode)** öffnet sich.
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. Sie wird im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** angezeigt und ist in allen Berichten enthalten. Das Dialogfeld **Proben-ID-Barcode scannen (Scan Sample ID Barcode)** öffnet sich.
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)** öffnet sich.
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 nicht verfügbar ist, erscheint ein Bildschirm mit der Meldung, 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)** (GeneXpert Dx) bzw. **Einreichen (Submit)** (Infinity). Geben Sie im Dialogfeld, das sich daraufhin öffnet, falls erforderlich Ihr Kennwort ein.
 8. Bei Verwendung des *GeneXpert Infinity Systems* stellen Sie die Kartusche auf das Förderband. Die Kartusche wird automatisch geladen, der Test wird ausgeführt, und die benutzte Kartusche wird in den Abfallbehälter gelegt.
- oder
- Bei Verwendung des *GeneXpert Dx-Instruments*:
- a) Öffnen Sie die Klappe des Instrumentenmoduls mit der grün blinkenden Leuchte und laden Sie die Kartusche.
 - b) Schließen Sie die Klappe. Der Test beginnt und die grüne Leuchte hört auf zu blinken. Wenn der Test abgeschlossen ist, erlischt die Leuchte.
 - c) Warten Sie, bis das System die Klappenverriegelung freigegeben hat, und öffnen Sie anschließend die Modulklappe. Entfernen Sie dann die Kartusche.
 - d) Verbrauchte Kartuschen müssen entsprechend den üblichen Praktiken der jeweiligen Einrichtung in einem geeigneten Proben-Abfallbehälter entsorgt werden.

10.3 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

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

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

11 Qualitätskontrolle

11.1 Eingebaute Qualitätskontrollen

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

- **Probenbearbeitungskontrolle (SPC)** – Die SPC soll anzeigen, ob die Probe innerhalb der angegebenen Betriebsbedingungen bearbeitet wurde. Die SPC enthält Sporen von *Bacillus globigii* in Form eines trockenen Sporenkügelchens und ist in jeder Kartusche enthalten, um die sachgemäße Bearbeitung der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Probe zu verifizieren. Die SPC verifiziert, dass die Lyse von SA eingetreten ist, sofern diese Organismen vorhanden sind, und dass die Bearbeitung der Patientenprobe adäquat ist. Ferner wird mit dieser Kontrolle auch eine durch die Probe verursachte Inhibition der Echtzeit-PCR-Reaktionen detektiert und sie dient als interne Positivkontrolle. Bei einer negativen Probe sollte das SPC-Signal positiv sein; bei einer positiven Probe kann es negativ oder positiv sein. Die SPC hat den Test „bestanden“, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt. Das Testergebnis ist Ungültig (Invalid), wenn die SPC bei einer negativen Probe nicht nachgewiesen wurde.
- **Sondenprüfungskontrolle (PCC)** – Vor Beginn der PCR-Reaktion verifizieren die GeneXpert-Systeme anhand des gemessenen Fluoreszenzsignals der Sonden die Rehydrierung der Kügelchen, Füllung des Reaktionsbehälters, Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs. Die Sondenprüfung gilt als bestanden, wenn die festgelegten Akzeptanzkriterien erfüllt sind.

11.2 Externe Kontrollen:

Externe Kontrollen müssen in Übereinstimmung mit lokalen, bundesstaatlichen und bundesweiten Akkreditierungsvorschriften verwendet werden.

KWIK-STIKs (Microbiologics, Bestellnr. 0158 MRSA [SCC_{mec} Typ II] und Bestellnr. 0360 MSSA, als Positivkontrollen und Bestellnr. 0371 MSSE als Negativkontrolle) können für Schulungszwecke und zur externen QK des GeneXpert-Instrumentensystems eingesetzt werden. Dazu ist die nachstehend beschriebene Vorgehensweise für Microbiologics externe Kontrollen zu befolgen:

1. Den Beutel an der Kerbe aufreißen und den KWIK-STIK entnehmen.
2. Zur Freisetzung der Hydrierungsflüssigkeit den Boden der Ampulle im Deckel zusammendrücken.
3. Senkrecht halten und leicht anklopfen, damit die Flüssigkeit leichter durch den Schaft zum Boden der Einheit fließen kann, in dem das Pellet enthalten ist.
4. Damit das gefriergetrocknete Pellet sich leichter auflöst, sollte es zerdrückt und die Flüssigkeit durch Zusammendrücken untergemischt werden. Die Seiten des KWIK-STIK abtasten, um zu bestätigen, dass das Pellet nicht mehr tastbar ist.
5. Den KWIK-STIK auseinanderziehen, um den Tupfer freizugeben. Anschließend den Tupfer im Röhrchen mit Elutionsreagenz abbrechen (Schraubdeckel).
6. Das Röhrchen mit Elutionsreagenz mit dem Deckel verschließen und 10 Sekunden lang bei hoher Geschwindigkeit im Vortex mixen.
7. Anschließend die Testschritte ab Schritt 5 in Abschnitt 10.1, Vorbereitung der Kartusche, ausführen.
8. Falls die externe QK nicht die erwarteten Ergebnisse bringt, sollte der Test mit der externen Kontrolle wiederholt und/oder Kontakt mit Cepheid aufgenommen werden.

12 Interpretation der Ergebnisse

Die GeneXpert-Systeme erzeugen die Ergebnisse ausgehend von den gemessenen Fluoreszenzsignalen und den in der Software des GeneXpert-Systems verwendeten Berechnungsalgorithmen. Die Ergebnisse können im Fenster „Ergebnisse anzeigen (View Results)“ angezeigt werden. Siehe Tabelle 1 und Abbildung 2, Abbildung 3, Abbildung 4 und Abbildung 5.

Sollten in einem Blutkulturfläschchen MRSA vorliegen, jedoch keine anderen bakteriellen Spezies, verwendet der Assay auf Regeln basierende Algorithmen, die die Schwellenwert-Zyklen (Cycle threshold, Ct-Wert) der drei Zielsequenzen (*spa*, *mecA* und *SCCmec*) vergleicht, um zu bestimmen, ob die Zielsequenzen vom gleichen MRSA-Organismus stammen.

Tabelle 1. Ergebnisse und Interpretation beim Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test

Ergebnis	Interpretation
MRSA POSITIV/SA POSITIV (MRSA POSITIVE/SA POSITIVE) (Abbildung 2)	MRSA POSITIV/SA POSITIV (MRSA POSITIVE/SA POSITIVE) – Falls eine der folgenden Bedingungen eintritt: <ul style="list-style-type: none"> • alle MRSA-Zielsequenzen (<i>spa</i>, <i>mecA</i> und <i>SCCmec</i>) sind vorhanden oder • <i>SCCmec</i> ist nicht vorhanden, die Bedingungen der auf Regeln basierenden Algorithmen für die Ct-Werte von <i>mecA</i> und <i>spa</i> sind erfüllt oder • <i>spa</i> ist nicht vorhanden, die Bedingungen der auf Regeln basierenden Algorithmen für die Ct-Werte von <i>mecA</i> und <i>SCCmec</i> sind erfüllt. • SPC – KA (NA) (keine Angabe); das SPC-Signal geht in diesem Fall nicht in die Ergebnisauswertung ein, da die MRSA-Amplifikation eventuell mit dieser Kontrolle konkurriert. • Sondenprüfung — BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
MRSA NEGATIV/SA POSITIV (MRSA NEGATIVE/SA POSITIVE) (Abbildung 3)	MRSA NEGATIV/SA POSITIV (MRSA NEGATIVE/SA POSITIVE) – Falls eine der folgenden Bedingungen eintritt: <ul style="list-style-type: none"> • <i>spa</i> ist vorhanden und <i>mecA</i> ist nicht vorhanden oder • <i>spa</i> ist nicht vorhanden, die Bedingungen der auf Regeln basierenden Algorithmen für die Ct-Werte von <i>mecA</i> und <i>SCCmec</i> sind nicht erfüllt oder • <i>SCCmec</i> ist nicht vorhanden, die Bedingungen der auf Regeln basierenden Algorithmen für die Ct-Werte von <i>mecA</i> und <i>spa</i> sind nicht erfüllt. • SPC – KA (NA) (keine Angabe); das SPC-Signal geht in diesem Fall nicht in die Ergebnisauswertung ein, da die SA-Amplifikation eventuell mit dieser Kontrolle konkurriert. • Sondenprüfung — BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
MRSA NEGATIV/SA NEGATIV (MRSA NEGATIVE/SA NEGATIVE) (Abbildung 4)	<ul style="list-style-type: none"> • MRSA NEGATIV/SA NEGATIV (MRSA NEGATIVE/SA NEGATIVE) – Die SA-Zielsequenz (<i>spa</i>) ist nicht vorhanden und falls eine der folgenden Bedingungen eintritt: <ul style="list-style-type: none"> • <i>mecA</i> ist nicht vorhanden oder • <i>SCCmec</i> ist nicht vorhanden oder • Sowohl <i>mecA</i> als auch <i>SCCmec</i> sind vorhanden, die Bedingungen der auf Regeln basierenden Algorithmen für die Ct-Werte von <i>mecA</i> und <i>SCCmec</i> sind nicht erfüllt. • SPC – BEST. (PASS); die SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. Oder, falls ein Zielanalyt positiv ist, wird die SPC ignoriert. • Sondenprüfung — BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.

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

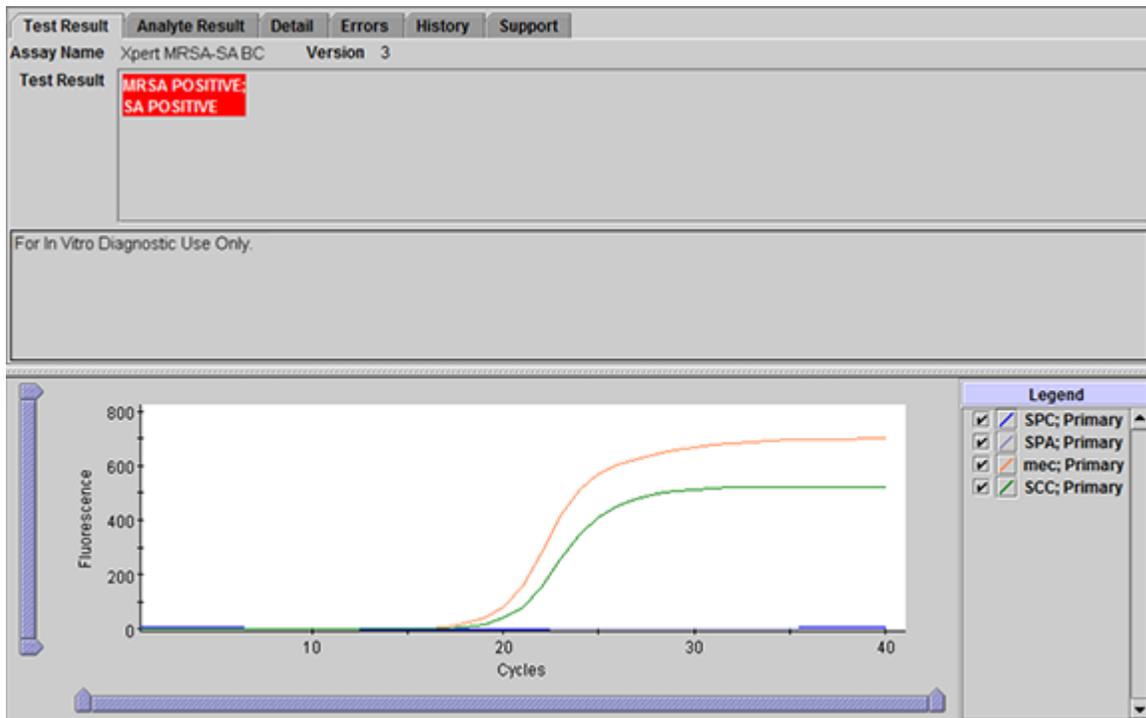


Abbildung 2. Beispiel für ein MRSA-positives Ergebnis

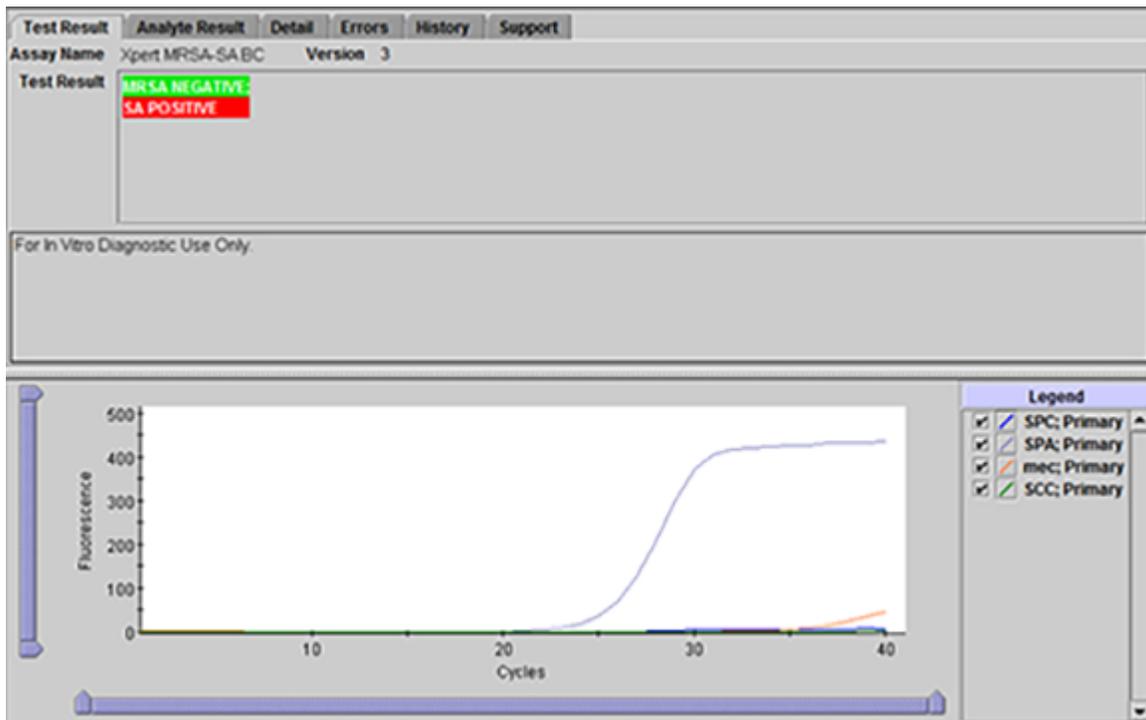


Abbildung 3. Beispiel für das Ergebnis „SA positiv“ (SA Positive)

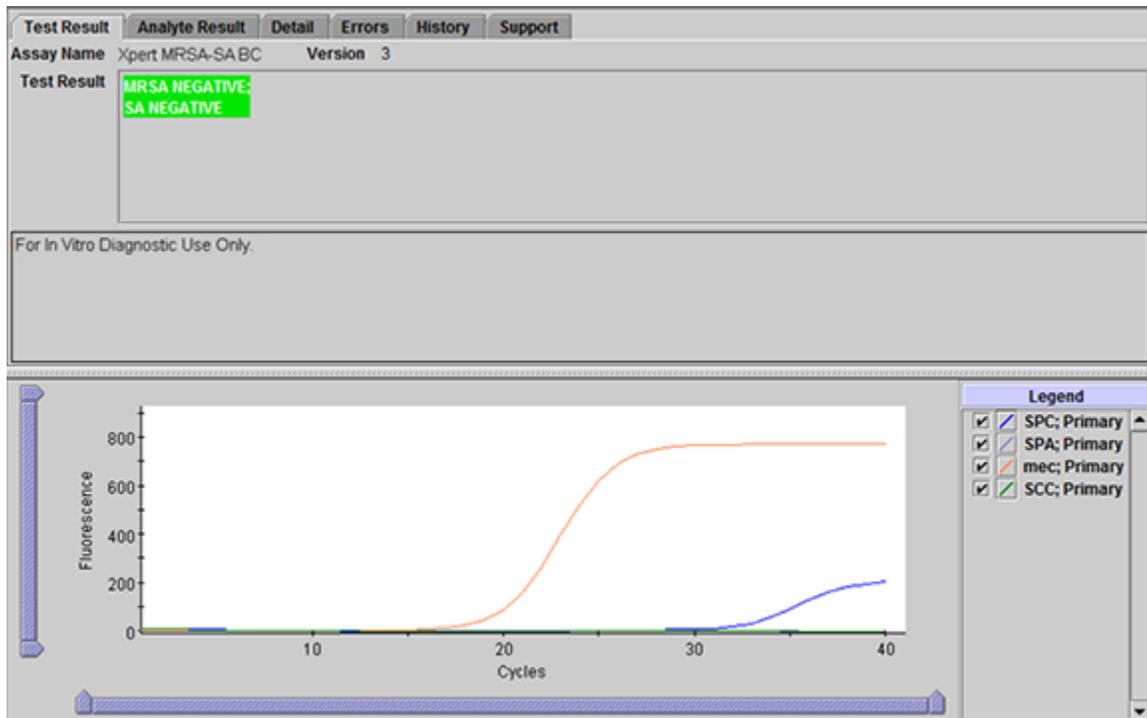


Abbildung 4. Beispiel für ein negatives Ergebnis

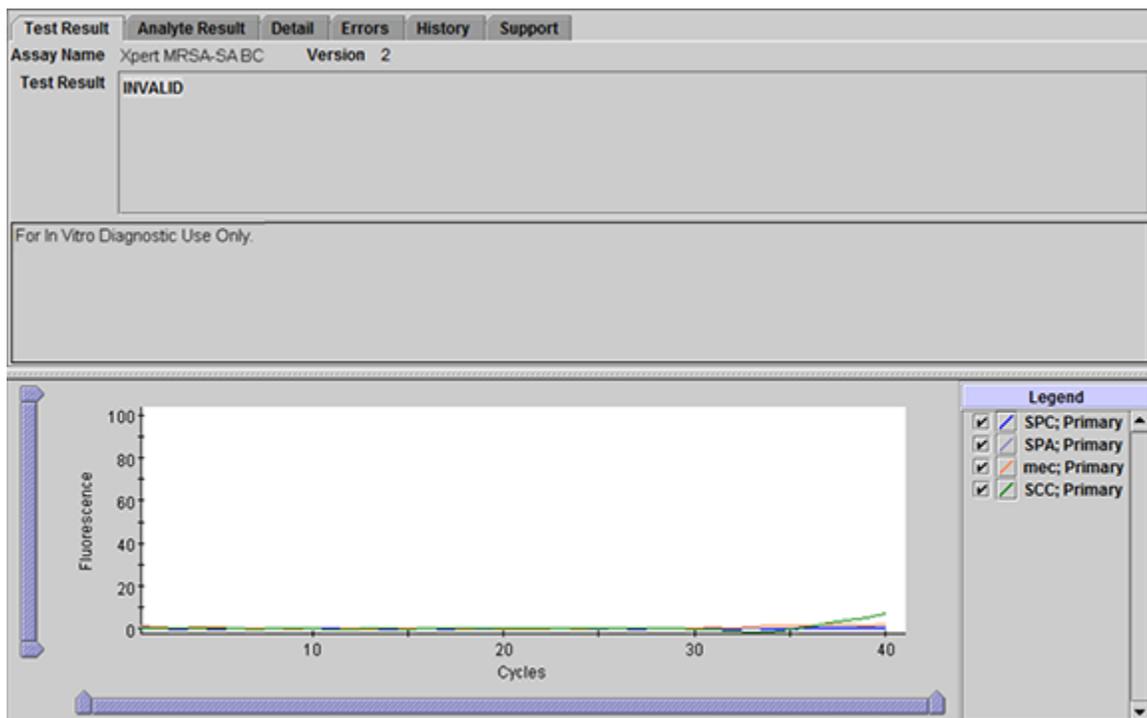


Abbildung 5. Beispiel für das Ergebnis „UNGÜLTIG (INVALID)“

12.1 Gründe für eine Testwiederholung

Die Probe muss erneut getestet werden, wenn ein oder mehrere der folgenden Ergebnisse beim ersten Test erhalten werden.

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

12.2 Testwiederholung

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

Bei Verwendung eines GeneXpert Dx-Instruments muss der Test innerhalb von 3 Stunden nach der Zugabe der vorbereiteten Probe zur Kartusche gestartet werden. Bei Verwendung eines GeneXpert Infinity-Systems muss der Test innerhalb von 30 Minuten nach der Zugabe der Probe zur Kartusche gestartet und die Kartusche auf das Förderband gestellt werden. Das System verfolgt die verbleibende Haltbarkeit im System über die Xpertise Software, sodass Tests vor dem Ablauf des Verfallsdatums (nach drei Stunden im System) gestartet werden.

1. Kartusche und Elutionsreagenz aus der Packung nehmen.
2. Die Blutkulturprobe vorsichtig von Hand mischen. Nicht im Vortex mischen.
3. Mithilfe der mitgelieferten Pipette mit festem Volumen (50 µl) den Inhalt der Pipette mit festem Volumen, in der sich die positive Blutkulturprobe befindet, wie in den folgenden Schritten angegeben in das Fläschchen mit Elutionsreagenz transferieren:
 - a. Den oberen Ballon der Pipette fest drücken.
 - b. Den Ballon weiter drücken und die Spitze der Pipette in die Probe senken.
 - c. Während sich die Spitze noch in der Probe befindet, den Ballon loslassen, sodass sich die Pipette füllt.
 - d. Die Pipettenspitze über die Mündung des Fläschchens mit Elutionsreagenz halten.
 - e. Den oberen Ballon fest drücken, um den Inhalt der Pipette in das Fläschchen mit Elutionsreagenz zu entleeren. Es ist normal, dass Flüssigkeitsreste im Überlaufballon zurückbleiben.
4. Das Elutionsreagenz mit dem Deckel verschließen und 10 Sekunden lang bei hoher Geschwindigkeit im Vortex mischen.
5. Den Kartuschendeckel öffnen. Mit einer Transferpipette (nicht mitgeliefert) den gesamten Inhalt des Fläschchens mit Elutionsreagenz in die Probenkammer der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Kartusche transferieren. Siehe Abbildung 1.
6. Die Kartusche mit dem Deckel verschließen und mit dem Test beginnen.

13 Einschränkungen

- Die Leistungsdaten für den Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test wurden ausschließlich anhand der in dieser Packungsbeilage angegebenen Vorgehensweisen validiert. Änderungen an diesen Vorgehensweisen können die Leistung des Tests beeinträchtigen. Die mit dem Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test erzielten Ergebnisse müssen in Verbindung mit anderen dem Arzt vorliegenden Labordaten und klinischen Daten interpretiert werden.
- Die Leistungsdaten für den Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test bei Verwendung von anderen Blutkulturfläschchen als den BD BACTEC PEDS PLUS/F, BACTEC Plus aerob/F, BD BACTEC Plus anaerob/F, BD BACTEC Standard anaerob/F, BD BACTEC Standard/10 aerob/F, BD BACTEC LYTIC/10 anaerob/F, BacT/ALERT SA (Standard aerob), BacT/ALERT SN (Standard anaerob), VersaTREK REDOX 1 (aerob) und VersaTREK REDOX 2 (anaerob) Blutkulturfläschchen wurden nicht ermittelt.
- Blutkulturmedien, die Aktivkohle enthalten, können nicht mit dem Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test verwendet werden (z. B. BacT/ALERT FAN aerob).
- Die Tests mit dem Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test sollten als Ergänzung zu anderen verfügbaren Methoden eingesetzt werden.
- Mutationen oder Polymorphismen in Primer oder Sonden bindenden Regionen wirken sich eventuell auf den Nachweis von neuen oder unbekanntenen MRSA-Varianten aus, sodass es zu falsch negativen Ergebnissen kommt.
- 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.

- Die Ergebnisse mit dem Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test können bisweilen UNGÜLTIG (INVALID), FEHLER (ERROR) oder KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) sein, was eine Testwiederholung erforderlich macht, die eine Verzögerung der endgültigen Ergebnisse verursacht.
- Konzentrationen der Zielsequenzen unterhalb der LoD des Assays können zwar nachgewiesen werden, doch sind die Ergebnisse eventuell nicht reproduzierbar.
- Der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test kann falsch negative MRSA-Ergebnisse ausgeben, wenn grenzwertig Oxacillin-resistente (borderline oxacillin resistant) SA (BORSA) getestet werden. Der Mechanismus der Oxacillin-Resistenz bei BORSA-Stämmen beruht eventuell auf anderen Faktoren (z. B. einer erhöhten Produktion von β -Lactamasen), nicht auf der Anwesenheit des *mecA*-Gens. BORSA mit einer Oxacillin-MHK von 4–8 $\mu\text{g/ml}$ gelten als grenzwertig resistent, werden aber vom Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test eventuell als MRSA-negativ ausgegeben.
- Der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test kann falsch negative MRSA-Ergebnisse ausgeben, wenn modifizierte SA (MOD-SA) getestet werden. Der Mechanismus der Oxacillin-Resistenz bei MOD-SA-Stämmen beruht auf anderen Faktoren (z. B. einer veränderten Affinität der Penicillin bindenden Proteine für Oxacillin), nicht auf der Anwesenheit des *mecA*-Gens. MOD-SA mit einer Oxacillin-MHK von 4–8 $\mu\text{g/ml}$ gelten als grenzwertig resistent, würden aber vom Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test als MRSA-negativ ausgegeben.
- Der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test erzeugt ein falsch negatives MRSA-Ergebnis, wenn ein Stamm getestet wird, der das als *mecC* bezeichnete *mecA*-Homolog enthält, z. B. SA LGA251.
- Der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test kann ein falsch positives MRSA-Ergebnis erzeugen, wenn eine Probe getestet wird, in der sowohl Methicillin-resistente, Koagulase-negative Staphylokokken (MRCNS) als auch Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus* enthalten sind.
- Der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test erzeugt eventuell ein falsch negatives MRSA-Ergebnis, wenn eine Blutkulturprobe mit mehreren Stämmen getestet wird.
- Ein positives Testergebnis weist nicht zwingend auf die Anwesenheit lebensfähiger Organismen hin. Jedoch muss vermutet werden, dass MRSA bzw. SA vorhanden sind.

14 Erwartete Werte

In der klinischen Studie zum Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test wurden insgesamt 792 Blutkulturproben von acht Zentren aus den gesamten USA getestet. Anzahl und Prozentanteil der positiven Proben gemäß Feststellung mit der Referenzkulturmethode wurden nach Altersgruppen berechnet und gehen aus Tabelle 2 hervor.

Tabelle 2. Beobachtete Prävalenz von MRSA und SA gemäß Kultur

Altersgruppe	Gesamt N	MRSA nach Kultur		SA nach Kultur	
		Anzahl positiv	Beobachtete Prävalenz	Anzahl positiv	Beobachtete Prävalenz
0–20 Jahre	22	2	9,1 %	7	31,8 %
21–30 Jahre	43	8	18,6 %	10	23,3 %
31–40 Jahre	65	8	16,9 %	25	38,5 %
41–50 Jahre	124	22	17,7 %	45	36,3 %
51–60 Jahre	154	23	14,9 %	48	31,8 %
61–70 Jahre	165	15	19,1 %	46	27,9 %
>70 Jahre	219	24	11,0 %	54	24,7 %
Insgesamt	792	105	13,3 %	236	29,8 %

15 Leistungsmerkmale

Die aktualisierte Assay-Definitionsdatei mit auf Regeln basierenden Algorithmen und die Release der neuen GeneXpert Software, die diese Aktualisierung unterstützt, wurden durch erneute Analyse der ursprünglichen klinischen Leistungsdaten und einer Auswahl der ursprünglichen analytischen Leistungsdaten, einschließlich LoD, Inklusivität, Exklusivität, potenzielle Störsubstanzen, Reproduzierbarkeit und Präzision, validiert. Die erneuten Analysen ergaben, dass die Produkte im Wesentlichen gleichwertig waren.

15.1 Klinische Leistung

Die Leistungsmerkmale des Xpert MRSA/SA Blood Culture-Tests wurden in einer multizentrischen, prospektiven Studie an acht Einrichtungen in den USA durch Vergleich des Xpert MRSA/SA Blood Culture-Tests mit der Kultur ermittelt.

Die Probanden waren Personen, deren routinemäßige Versorgung einen Blutkulturtest erforderlich machte. Falls die Blutkulturprobe positiv für mikrobielles Wachstum war und die Gram-Färbung grampositive Kokken (einzeln oder in Haufen) ergab, kam die Probe für die Aufnahme in die klinische Studie infrage. Es wurden dann Aliquots von Kulturmaterialresten für den Test mit dem Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test entnommen. Kultur und Gram-Färbung sowie die Behandlung des Patienten liefen entsprechend der üblichen Praxis an der jeweiligen Einrichtung weiter.

Sensitivitätstests wurden gemäß den CLSI-Dokumenten M2-A11 und M100-S22 durchgeführt.^{12,13} Als Surrogat für den Nachweis einer Methicillin-/Oxacillin-Resistenz wurden die Ergebnisse eines Cefoxitin-Scheibendiffusionstests verwendet.

Die Leistungsfähigkeit des Xpert MRSA/SA Blood Culture-Tests wurde als prozentuale Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Referenzkultur berechnet.

15.2 Gesamtergebnisse

Insgesamt 792 Proben wurden mit dem Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test und der Kultur auf MRSA und SA getestet.

Im Vergleich zur Referenzkulturmethode identifizierte der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test 98,1% der MRSA-positiven Proben und 99,6% der MRSA-negativen Proben.

Im Vergleich zur Referenzkulturmethode identifizierte der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test 99,6% der SA-positiven Proben und 99,5% der SA-negativen Proben.

Die Leistungsdaten des Xpert MRSA/SA Blood Culture-Tests sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3. Leistung des Xpert MRSA/SA BC im Vergleich zur Referenzkultur

		Kultur			Insgesamt
		MRSA+	SA+/MRSA-	Neg./Kein Wachstum	
Xpert	MRSA+	103	2	1	106
	SA+/MRSA-	2	128	2	132
	SA-	0	1	553	554
	Insgesamt	105	131	556	792
Leistung des Xpert	MRSA	PPA: 98,1% (103/104/105, 95%-KI: 93,3–99,8)			
		NPA: 99,6% (684/687, 95%-KI: 98,7–99,9)			
	SA	PPA ^a : 99,6% (235/236, 95%-KI 97,7–99,9)			
		NPA ^b : 99,5% (553/556, 95%-KI ^c : 98,4–99,9)			

^a Positive prozentuale Übereinstimmung

^b Negative prozentuale Übereinstimmung

^c Konfidenzintervall

Von den an geeigneten Patientenproben durchgeführten Xpert MRSA/SA Blood Culture-Testdurchläufen waren 96,1 % (764/795) im ersten Versuch erfolgreich. Die verbleibenden 31 Durchläufe ergaben beim ersten Versuch unbestimmte Ergebnisse. . UNGÜLTIG (INVALID), 22: FEHLER (ERROR) und 8: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)). Für 30 der 31 unbestimmten Fälle wurde der Test wiederholt; eine Probe wurde nicht erneut getestet. Bei 28 der 30 erneut getesteten unbestimmten Fälle ergab der Wiederholungsassay gültige Ergebnisse. Die Gesamterfolgsquote des Assays betrug 99,6 % (792/795)..

16 Analytische Leistungsdaten

16.1 Nachweisgrenze

Es wurden Studien zur Feststellung der Punkt-Schätzwerte und zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalle für die analytische Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) für SA-Zellen und Methicillin-resistente SA(MRSA)-Zellen nach Verdünnung in einer mit dem Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test nachweisbaren simulierten negativen Blutkulturmatrix durchgeführt. Die Matrix bestand aus SA-freiem Vollblut mit MSSE-Zellen (Methicillin-sensible Staphylococcus epidermidis) bei 10⁶ CFU/ml, das zu einem Blutkulturmedium zugegeben wurde. Die Nachweisgrenze ist definiert als die niedrigste Anzahl koloniebildender Einheiten (Colony Forming Units, CFU) pro Probe, die sich mit einer Konfidenz von 95 % reproduzierbar von negativen Proben unterscheiden lässt, bzw. als die niedrigste Konzentration, bei der 19 von 20 Replikaten positiv waren.

Für MRSA wurden jeweils 20 Replikate bei jeder getesteten MRSA-Konzentration (CFU/Test) für 10 Einzelisolate, die repräsentativ für die SCC_{mec}-Typen I, II, III, IVa, IVd, V, VI, VII und VIII waren, bewertet. Bei Darstellung mittels Pulsed-Field-Gelelektrophorese (PFGE) waren USA100, der häufigste in medizinischen Einrichtungen erworbene Stamm, und USA400, einer der häufigsten Stämme in der nicht hospitalisierten Bevölkerung, vertreten.

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

Punkt-Schätzwerte und Konfidenzintervalle wurden mittels Probit-Regression anhand von Daten (d. h. Anzahl der positiven Ergebnisse pro Anzahl der Replikate bei jeder Konzentration) über eine Reihe von CFU/Testlasten bestimmt. Die Konfidenzintervalle wurden mittels Maximum-Likelihood-Schätzern zu den Probit-Modellparametern und der Varianz-Kovarianzmatrix für große Probenzahlen bestimmt. Die LoD-Punkt-Schätzwerte und das obere und untere 95%-Konfidenzintervall für jeden getesteten SA- und MRSA-SCC_{mec}-Typ sind in Tabelle 4 und Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 4. LoD und 95%-Konfidenzintervalle – SA

SA-Stamm	PFGE-ID	Bestätigte LoD (CFU/Test) (mindestens 19/20 positiv)	LoD-Schätzwert (Probit-Regressionsanalyse) (CFU/Test)		
			Unteres 95%-KI	LoD-Schätzwert	Oberes 95%-KI
102-04 ^a	USA1200	100 (19/20)	60,4	74,5	101,6
29213 ^b	unbekannt	150 (19/20)	120,1	138,2	172,7
N129 ^a	USA900	300 (19/20)	224,2	255,2	314,8

^a Bezugsquelle des Stamms: American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, VA, USA

^b Bezugsquelle des Stamms: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, GA, USA

Tabelle 5. LoD und 95%-Konfidenzintervalle – MRSA

ID des MRSA-Stamms	PFGE-ID	Bestätigte LoD (CFU/Test) (mindestens 19/20 positiv)	LoD-Schätzwert (Probit-Regressionsanalyse) (CFU/Test)		
			Unteres 95%-KI	LoD-Schätzwert	Oberes 95%-KI
Typ I (64/4176) ^a	USA500	350 (19/20)	332,3	366,8	433,5
Typ II (N315) ^b	USA100 ^c	175 (19/20)	113,7	137,0	178,1
Typ III (11373) ^b	unbekannt	225 (19/20)	191,9	222,6	273,9
Typ IVa (MW2) ^b	USA400 ^c	350 (19/20)	313,1	356,1	427,0
Typ V (ST59) ^d	USA1000 ^c	250 (19/20)	218,2	243,1	282,3
Typ VI (HDE288) ^{ef}	USA800 ^c	250 (19/20)	222,2	246,0	385,0
Typ VII (JCSC6082) ^a	unbekannt	300 (19/20)	264,1	288,0	347,1
Typ VIII (WA MRSA-16) ^d	unbekannt	400 (19/20)	48,7	386,7	499,1
Typ II (BK2464) ^b	USA100 ^g	125 (19/20)	94,3	116,1	162,0
Typ IVd (BK2529) ^{bf}	USA500 ^g	200 (19/20)	120,8	148,8	202,5

^a Teruyo Ito, Abteilung für Bakteriologie, Medizinische Fakultät der Juntendo-Universität, Tokio, Japan

^b Barry Kreiswirth, Leiter des Public Health Research Institute (PHRI), Newark, NJ, USA

^c K. Bonnstetter et al., J Clin Micro 2007, p. 141-146; L. McDougal et al., J Clin Micro 2003, p. 5113–5120

^d Geoffrey Coombs, Abteilung für Mikrobiologie und Infektionskrankheiten, Royal Perth Hospital, Perth, WA, Australien

^e Hermina deLencastre, Labor für Molekulargenetik, Instituto de Tecnologia Quimica e Biologica (ITQB), Universidade Nova de Lisboa, Oeiras, Portugal

^f Heterogene Oxacillin-resistente Isolate

^g Barry Kreiswirth, persönliche Korrespondenz

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test für ein Aliquot einer positiven Blutkultur (50 µl) mit 300 CFU in 95 % der Fälle ein positives SA-Ergebnis und für ein Aliquot einer positiven Blutkultur (50 µl) mit 400 CFU in 95 % der Fälle ein positives MRSA-Ergebnis produziert.

16.2 Studie zur analytischen Inklusivität (Reaktivität)

Zweihundertfünfzig (250) SA-Stämme (47 MSSA und 203 MRSA) von mehreren Bezugsquellen wurden mit dem Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test getestet. Die ausgewählten Stämme repräsentieren die primären Linien mit einer Betonung der spezifischen klonalen Komplexe, in denen MRSA vorwiegend beobachtet wird. Linien, die sowohl MRSA als auch MSSA enthielten, wurden ebenso aufgenommen wie solche, die ausschließlich MSSA enthielten. Bei Darstellung mittels Pulsed-Field-Gelelektrophorese (PFGE) waren zahlreiche USA-Typen einschließlich USA100, dem häufigsten in medizinischen Einrichtungen erworbenen Stamm, sowie USA300 und USA400, den häufigsten Stämmen in der nicht hospitalisierten Bevölkerung, vertreten.¹⁴ Stämme, die Varianten mit leerer Kassette repräsentieren, sowie heterogene Stämme, die als grenzwertig Oxacillin-resistente SA (z. B. Oxacillin-MHK-Werte von 4–8 µg/ml) oder BORSA identifiziert wurden, wurden ebenfalls getestet.

Alle Stämme wurden unter Verwendung von 10 µl einer Zellsuspension in der stationären Phase nach 1-millionenfacher Verdünnung dreifach getestet. Die koloniebildenden Einheiten pro Assay (CFU/Test) wurden durch dreifache Plattenzählung ermittelt. Alle Ergebnisse mit Ausnahme einer Probe wurden vom Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test korrekt ausgegeben. Der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test identifizierte einen (1) SA-Stamm (LGA251) fälschlich als MSSA anstelle von MRSA. LGA251 enthält ein neuartiges *mecA*-Gen, das ein abweichendes *mecA*-Homolog *mecC* darstellt (d. h. *mecA*_{LGA251}) und das in einem neuartigen *mec*-Element des Staphylococcus-Chromosoms mit der Bezeichnung SCC*mec* Typ XI lokalisiert ist. Die *mecA*-Primer und -Sonden im MRSA/SA Blood Culture-Test können das *mecC*-Gen in diesem Stamm aufgrund von Mutationen in den Primer/Sonden bindenden Regionen nicht nachweisen. Das *mecC*-Gen weist gegenüber dem *mecA*-Gen in anderen, nicht variierenden MRSA-Stämmen erhebliche und signifikante Differenzen bezüglich der Homologie auf.

16.3 Analytische Spezifität (Exklusivität)

Einhundertundeins (101) Organismen/Stämme wurden gewonnen, quantifiziert und mit dem Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test getestet. Die 101 getesteten Stämme wurden von den folgenden Quellen bezogen: 91 Kulturen von der American Type Culture Collection (ATCC), 1 von der Culture Collection der Universität Göteborg, Schweden (CCUG), 1 von Teruyo Ito, Juntendo-Universität, Tokio, Japan, 1 Carbapenemase(KPC)-produzierender *Klebsiella-pneumoniae*-Stamm wurde von der National Collection of Type Cultures (NCTC), UK, bezogen und 7 Stämme vom Network on Antimicrobial Resistance in SA (NARSA). Diese Stämme repräsentieren Spezies, die entweder mit SA phylogenetisch verwandt oder potenziell in der Krankenhausumgebung anzutreffen sind.

Die getesteten Organismen wurden entweder als grampositiv (74), gramnegativ (24) oder Hefen (3) identifiziert. Methicillin-sensible, Koagulase-negative Staphylokokken (MSCoNS; 27) und Methicillin-resistente, Koagulase-negative Staphylokokken (MRCoNS; 12) wurden aufgenommen. Die Organismen wurden darüber hinaus als entweder aerob (94) oder anaerob (7) klassifiziert.

Drei Replikate für jedes Isolat wurden bei 1,7–3,2 McFarland-Einheiten getestet. Unter den Bedingungen dieser Studie wurden alle Isolate als **MRSA NEGATIV; SA NEGATIV (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE)** ausgegeben; keines der Isolate wurde vom Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test nachgewiesen. Die analytische Spezifität betrug 100 %.

16.4 Studie zu Störsubstanzen

Substanzen, die in Blutkulturen vorkommen und den Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test potenziell stören können, wurden in der Studie zu Störsubstanzen getestet. Als potenzielle Störsubstanzen bewertet wurden insbesondere antikoagulierendes Vollblut mit ACD, EDTA, Heparin und Natriumcitrat, humanes Plasma, drei Blutkulturmedien-Fläschchen (Becton Dickinson BACTEC Plus aerob/F, bioMérieux BacT/ALERT SA (Standard aerob) und TREK Diagnostics VersaTREK REDOX1 (aerob)), Bilirubin, γ-Globulin, Hämoglobin, Triglyceride und Natrium-Polyanetholsulfonat (SPS).

Bilirubin, γ-Globulin, Hämoglobin und Triglyceride wurden bei Konzentrationen getestet, die ungefähr eine Logarithmenstufe über den Referenzspiegeln lagen. SPS wurde bei einer gegenüber Blutkulturmedien 10-fach höheren Konzentration getestet. Negative Proben (n=8) wurden in jeder Substanz getestet, um die Auswirkungen auf die Leistung der Probenbearbeitungskontrolle (SPC) zu ermitteln. Pro Substanz wurden positive Proben (n=8) aus jeweils zwei klinischen Isolaten von MSSA (29213 und 102-04) und MRSA (SCC*mec* der Typen II und III) getestet, die in Konzentrationen in der Nähe der für jedes Isolat bestimmten analytischen LoD zugesetzt wurden. Alle Ergebnisse wurden mit Positiv- und Negativkontrollen mit Pufferlösung verglichen. Alle negativen Proben wurden vom Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test korrekt als **MRSA NEGATIV; SA NEGATIV (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE)** ausgegeben.

Keine der potenziellen Störsubstanzen hatte eine statistisch signifikante Hemmwirkung auf die SPC-Leistung bei negativen Proben (p-Wert = >0,05). Alle positiven MSSA-Proben wurden vom Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test korrekt als **MRSA NEGATIV; SA POSITIV (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)** ausgegeben. Alle positiven MRSA-Proben

wurden vom Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test korrekt als **MRSA POSITIV; SA POSITIV (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)** ausgegeben. Keine der potenziellen Störsubstanzen führte zu einer Ct-Differenz von ≥ 1 Zyklus bezogen auf die Pufferkontrollen und es wurden keine falsch negativen Ergebnisse ausgegeben.

16.5 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 aus einer negativen Probe, die unmittelbar im Anschluss an eine sehr hoch positive Probe (6×10^7 MSSA- bzw. MRSA-Zellen) im gleichen GeneXpert-Modul bearbeitet wurde. Dies wurde auf 2 GeneXpert-Modulen 40 Mal wiederholt. Insgesamt wurden 84 Durchläufe pro Stamm getestet (40 positive Proben pro System und Stamm und 44 negative Proben pro System und Stamm). Es ergaben sich keinerlei Anzeichen einer Kontamination durch Verschleppung. Alle 40 MRSA-positiven Proben wurden korrekt als **MRSA POSITIV; SA POSITIV (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)** ausgegeben. Alle 40 MSSA-positiven Proben wurden korrekt als **MRSA NEGATIV; SA POSITIV (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE)** ausgegeben. Alle 88 negativen Proben wurden korrekt als **MRSA NEGATIV; SA NEGATIV (MRSA NEGATIVE; SA NEGATIVE)** ausgegeben.

16.6 Validierung der Blutkulturfläschchen

Die Leistung des Xpert MRSA/SA Blood Culture-Tests wurde mit sieben weiteren Blutkulturmedien-Typen bewertet. Die folgenden Fläschchentypen wurden sowohl für MRSA als auch für MSSA bewertet. Siehe Tabelle 6.

Tabelle 6. Blutkulturfläschchen

BD BACTEC™ PEDS PLUS™/F
BD BACTEC™ Plus anaerob/F
BD BACTEC™ Standard anaerob/F
BD BACTEC™ Standard/10 aerob/F
BD BACTEC™ LYTIC/10 anaerob/F
BacT/ALERT® SN Standard anaerob
VersaTREK™ REDOX™ 2 (anaerob)

Für jeden Fläschchentyp wurden positive Blutkulturproben erzeugt, indem negatives humanes Vollblut sowie ein MRSA- und ein MSSA-Stamm einzeln auf eine Bakterien-Endkonzentration von 10 CFU/ml pro Fläschchen zugegeben wurden. Die Blutkulturfläschchen wurden inkubiert, bis sie positiv für Wachstum waren. Nach Erreichen der Positivität eines Fläschchens wurde ein Aliquot jeder Probe bei 1500 CFU/Test in sechs Replikaten für jeden Fläschchentyp getestet. Alle positiven Replikate erzielten das erwartete positive Ergebnis für die in der Probe vorhandenen Zielanalyten.

Für jeden Fläschchentyp wurden negative Blutkulturproben erzeugt, indem negatives Vollblut zugegeben und vor dem Test mit dem Xpert MRSA/SA Blood Culture-Test 24 Stunden lang inkubiert wurde. Alle negativen Replikate erzielten das erwartete negative Ergebnis.

17 Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit des Xpert MRSA/SA Blood Culture-Tests wurde an drei Zentren mithilfe von Proben bewertet, die aus einer simulierten Matrix mit zugesetztem Kulturmaterial bestanden. Die Proben wurden bei Konzentrationsstufen angesetzt, die hoch negativ (unterhalb der LoD), niedrig positiv ($\sim 1 \times$ LoD) und moderat positiv ($\sim 2-3 \times$ LoD) entsprachen, und zwar jeweils für MRSA und MSSA. Es wurden zwei verschiedene MRSA-Stämme verwendet. Außerdem wurden negative Panelproben eingeschlossen, die aus einer simulierten Matrix mit zugesetztem *Staphylococcus epidermidis* bestanden. Ein Panel aus 11 Proben wurde an fünf verschiedenen Tagen von zwei verschiedenen Benutzern drei Mal täglich an drei Zentren getestet (11 Proben x 2 Benutzer x 5 Tage x 3 Replikate pro Tag x 3 Zentren). Die Studie umfasste eine einzige Charge von Xpert MRSA/SA BC-Reagenzien.

Die Xpert MRSA/SA Blood Culture-Tests wurden entsprechend der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Vorgehensweise durchgeführt. Die Übereinstimmungsrate für jede Panelprobe geht aus Tabelle 7 hervor.

**Tabelle 7. Zusammenfassung der Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsstudie
– Prozentuale Übereinstimmung nach Studienzentrum/Instrument**

Probe	Zentrum 1/ GX Dx	Zentrum 2/ Inf-80	Zentrum 3/ Inf-48	% Gesamtübereinstimmung in
MRSA-1 hoch neg. (unterhalb der LoD)	56,7 % (17/30)	60,0 % (18/30)	66,7 % (20/30)	61,1 % (55/90)
MRSA-1 niedrig pos. (~1x LoD)	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (90/90)
MRSA-1 mod. pos. (~2-3x LoD)	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (29/29)	100,0 % (89/89) ^a
MRSA-2 hoch neg. (unterhalb der LoD)	43,3 % (13/30)	53,3 % (16/30)	70,0 % (21/30)	55,6 % (50/90)
MRSA-2 niedrig pos. (~1x LoD)	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (90/90)
MRSA-2 mod. pos. (~2-3x LoD)	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (90/90)
MSSA hoch neg. (unterhalb der LoD)	60,0 % (18/30)	48,3 % (14/29)	70,0 % (21/30)	59,6 % (53/89) ^b
MSSA niedrig pos. (~1x LoD)	96,7 % (29/30)	100,0 % (30/30)	96,7 % (29/30)	97,8 % (88/90)
MSSA mod. pos. (~2-3x LoD)	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (90/90)
Negativ-1	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (90/90)
Negativ-2	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (30/30)	100,0 % (90/90)

^a Eine Probe war nach dem ersten Test und dem Wiederholungstest nicht feststellbar.

^b Eine Probe wurde versehentlich nicht analysiert.

Die Reproduzierbarkeit des Xpert MRSA/SA Blood Culture-Tests wurde außerdem in Bezug auf das Fluoreszenzsignal, ausgedrückt in Schwellenzyklus(Ct)-Werten für jede nachgewiesene Zielsequenz, beurteilt. Mittelwert, Standardabweichung (SA) und Variationskoeffizient (VK) zwischen Zentren, zwischen Chargen, zwischen Tagen und zwischen Durchläufen für jede Panelprobe gehen aus Tabelle 8 hervor.

Tabelle 8. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsdaten

Zielsequenz	Probe	Konz	Übereinst. N	Übereinst. (%)	Mittlerer Ct-Wert	Zwischen Instrumenten		Zwischen Tagen		Zwischen Durchläufen ^a		Innerhalb eines Durchlaufs		Insgesamt	
						SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)
spa	MRSA-1	Hoch neg.	55/90	61,1	35,6	0,18	0,5	0,21	0,6	0,00	0,0	0,95	2,7	0,99	2,8
	MRSA-1	Niedr. pos.	90/90	100,0	32,8	0,27	0,8	0,00	0,0	0,00	0,0	0,62	1,9	0,67	2,1
	MRSA-1	Mod. pos.	89/89	100,0	31,2	0,11	0,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,58	1,9	0,59	1,9
	MRSA-2	Hoch neg.	50/90	55,6	35,3	0,15	0,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,99	2,8	1,00	2,8

Zielsequenz	Probe	Konz	Übereinst. N	Übereinst. (%)	Mittlerer Ct-Wert	Zwischen Instrumenten		Zwischen Tagen		Zwischen Durchläufen ^a		Innerhalb eines Durchlaufs		Insgesamt		
						SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	
	MRSA-2	Niedr. pos.	90/90	100,0	32,3	0,11	0,4	0,00	0,0	0,13	0,4	0,63	1,9	0,65	2,0	
	MRSA-2	Mod. pos.	90/90	100,0	30,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,55	1,8	0,55	1,8	
	MSSA	Hoch neg.	53/89	59,6	36,3	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	1,26	3,5	1,26	3,5	
	MSSA	Niedr. pos.	88/90	97,8	33,5	0,07	0,2	0,18	0,5	0,00	0,0	0,89	2,7	0,91	2,7	
	MSSA	Mod. pos.	90/90	100,0	31,7	0,08	0,2	0,20	0,6	0,17	0,6	0,48	1,5	0,56	1,8	
	NEG-1	Neg.	90/90	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	NEG-2	Neg.	90/90	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
<i>mec</i>	MRSA-1	Hoch neg.	55/90	61,1	35,8	0,00	0,0	0,36	1,0	0,00	0,0	0,83	2,3	0,91	2,5	
	MRSA-1	Niedr. pos.	90/90	100,0	33,4	0,12	0,4	0,19	0,6	0,00	0,0	0,55	1,6	0,59	1,8	
	MRSA-1	Mod. pos.	89/89	100,0	31,9	0,08	0,2	0,00	0,0	0,00	0,0	0,46	1,4	0,47	1,5	
	MRSA-2	Hoch neg.	50/90	55,6	35,8	0,00	0,0	0,34	0,9	0,00	0,0	1,03	2,9	1,08	3,0	
	MRSA-2	Niedr. pos.	90/90	100,0	32,8	0,11	0,3	0,00	0,0	0,16	0,5	0,51	1,6	0,54	1,7	
	MRSA-2	Mod. pos.	90/90	100,0	31,5	0,00	0,0	0,16	0,5	0,00	0,0	0,49	1,5	0,51	1,6	
	MSSA	Hoch neg.	53/89	59,6	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	MSSA	Niedr. pos.	88/90	97,8	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	MSSA	Mod. pos.	90/90	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	NEG-1	Neg.	90/90	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	NEG-2	Neg.	90/90	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
SCC	MRSA-1	Hoch neg.	55/90	61,1	37,2	0,20	0,5	0,37	1,0	0,35	1,0	0,82	2,2	0,98	2,6	
	MRSA-1	Niedr. pos.	90/90	100,0	34,5	0,19	0,5	0,23	0,7	0,00	0,0	0,59	1,7	0,66	1,9	
	MRSA-1	Mod. pos.	89/89	100,0	33,0	0,16	0,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,45	1,4	0,48	1,5	
	MRSA-2	Hoch neg.	50/90	55,6	36,8	0,23	0,6	0,24	0,6	0,10	0,3	1,00	2,7	1,06	2,9	
	MRSA-2	Niedr. pos.	90/90	100,0	33,7	0,11	0,3	0,00	0,0	0,26	0,8	0,57	1,7	0,64	1,9	
	MRSA-2	Mod. pos.	90/90	100,0	32,4	0,00	0,0	0,09	0,3	0,00	0,0	0,45	1,4	0,46	1,4	
	MSSA	Hoch neg.	53/89	59,6	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	MSSA	Niedr. pos.	88/90	97,8	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	MSSA	Mod. pos.	90/90	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	NEG-1	Neg.	90/90	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
NEG-2	Neg.	90/90	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	
SPC	MRSA-1	Hoch neg.	55/90	61,1	32,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,20	0,6	0,65	2,0	0,68	2,1	

Zielsequenz	Probe	Konz	Übereinst. N	Übereinst. (%)	Mittlerer Ct-Wert	Zwischen Instrumenten		Zwischen Tagen		Zwischen Durchläufen ^a		Innerhalb eines Durchlaufs		Insgesamt	
						SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)
	MRSA-1	Niedr. pos.	90/90	100,0	33,0	0,00	0,0	0,16	0,5	0,10	0,3	0,61	1,8	0,63	1,9
	MRSA-1	Mod. pos.	89/89	100,0	33,0	0,27	0,8	0,00	0,0	0,00	0,0	0,83	2,5	0,87	2,6
	MRSA-2	Hoch neg.	50/90	55,6	33,1	0,23	0,7	0,00	0,0	0,10	0,3	0,85	2,6	0,89	2,7
	MRSA-2	Niedr. pos.	90/90	100,0	32,9	0,15	0,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,78	2,4	0,79	2,4
	MRSA-2	Mod. pos.	90/90	100,0	32,8	0,00	0,0	0,23	0,7	0,00	0,0	0,66	2,0	0,70	2,1
	MSSA	Hoch neg.	53/89	59,6	32,8	0,18	0,5	0,15	0,5	0,00	0,0	0,74	2,2	0,77	2,4
	MSSA	Niedr. pos.	88/90	97,8	32,9	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,72	2,2	0,72	2,2
	MSSA	Mod. pos.	90/90	100,0	33,0	0,00	0,0	0,31	0,9	0,00	0,0	0,69	2,1	0,76	2,3
	NEG-1	Neg.	90/90	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	NEG-2	Neg.	90/90	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Übereinst.=Übereinstimmung, Konz.=Konzentration, VK=Variationskoeffizient, n. a.=nicht anwendbar für negative Proben, SD=Standardabweichung.															

^a Ein Durchlauf ist definiert als Testung der drei Proben pro Panelprobe durch einen Benutzer an einem Zentrum und einem Tag.

Anmerkung Die Varianzschätzung von manchen Faktoren kann numerisch negativ sein, und zwar dann, wenn die Variabilität aufgrund dieser Faktoren sehr gering ist. In einem solchen Fall wird die mit SD und VK gemessene Variabilität auf 0 gesetzt.

18 Präzisionsstudie der Instrumentensysteme

Eine hausinterne Präzisionsstudie wurde durchgeführt, um die Leistung der Instrumentensysteme GeneXpert Dx, Infinity-48 und Infinity-80 anhand von Proben zu vergleichen, die aus einer simulierten Matrix mit zugesetztem Kulturmaterial bestanden. Die Proben wurden bei Konzentrationsstufen angesetzt, die hoch negativ (unterhalb der LoD), niedrig positiv (~1x LoD) und moderat positiv (~2–3x LoD) entsprachen, und zwar jeweils für MRSA und MSSA. Es wurden zwei verschiedene MRSA-Stämme verwendet. Außerdem wurden negative Panelproben eingeschlossen, die aus einer simulierten Matrix mit zugesetztem *Staphylococcus epidermidis* bestanden. Ein Panel aus 11 Proben wurde an 12 verschiedenen Tagen von zwei verschiedenen Benutzern vier Mal täglich pro Instrument getestet (11 Proben x 2 Benutzer x 12 Tage x 4 Replikate pro Tag x 3 Instrumente). Die Studie umfasste eine einzige Charge von Xpert MRSA/SA BC-Reagenzien. Die Xpert MRSA/SA Blood Culture-Tests wurden entsprechend der Xpert MRSA/SA Blood Culture-Vorgehensweise durchgeführt. Die Übereinstimmungsrate für jede Panelprobe geht aus Tabelle 9 hervor.

Tabelle 9. Zusammenfassung der Ergebnisse der Präzisionsstudie – Übereinstimmung nach Instrument

Probe	GX Dx	Inf-48	Inf-80	%Gesamtübereinstimmung in
MRSA-1 hoch neg. (unterhalb der LoD)	50,0 % (48/96)	51,6 % (49/95)	35,4 % (34/96)	45,6 % (131/287) ^a
MRSA-1 niedrig pos. (~1x LoD)	96,9 % (93/96)	99,0 % (95/96)	99,0 % (95/96)	98,3 % (283/288)
MRSA-1 mod. pos. (~2-3x LoD)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	99,0 % (95/96)	99,7 % (287/288)

Probe	GX Dx	Inf-48	Inf-80	%Gesamtübereinstimmung in
MRSA-2 hoch neg. (unterhalb der LoD)	80,2 % (77/96)	78,1 % (75/96)	80,2 % (77/96)	79,5 % (229/288)
MRSA-2 niedrig pos. (~1x LoD)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (288/288)
MRSA-2 mod. pos. (~2-3x LoD)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	99,0 % (95/96)	99,7 % (287/288)
MSSA hoch neg. (unterhalb der LoD)	76,0 % (73/96)	71,9 % (69/96)	81,3 % (78/96)	76,4 % (220/288)
MSSA niedrig pos. (~1x LoD)	96,9 % (93/96)	99,0 % (95/96)	100,0 % (96/96)	98,6 % (284/288)
MSSA mod. pos. (~2-3x LoD)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (288/288)
Negativ-1	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (288/288)
Negativ-2	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (288/288)

^a Eine Probe war nach dem ersten Test und dem Wiederholungstest nicht feststellbar.

Die Ergebnisse der Präzisionsstudie wurden außerdem in Bezug auf das Fluoreszenzsignal, ausgedrückt in Ct-Werten für jede ermittelte Zielsequenz, bewertet. Mittelwert, Standardabweichung (SD) und Variationskoeffizient (VK) zwischen Instrumenten, zwischen Tagen und zwischen Durchläufen für jede Panelprobe gehen aus Tabelle 10 hervor.

Tabelle 10. Zusammenfassung der Präzisionsdaten

Zielsequenz	Probe	Konz	Übereinst./N	Übereinst. (%)	Mittlerer Ct-Wert	Zwischen Instrumenten		Zwischen Tagen		Zwischen Durchläufen ^a		Innerhalb eines Durchlaufs		Insgesamt	
						SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)
spa	MRSA-1	Hoch neg.	131/287	45,6	34,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	1,09	3,2	1,09	3,2
	MRSA-1	Niedr. pos.	283/288	98,3	32,9	0,02	0,1	0,16	0,5	0,00	0,0	0,78	2,4	0,80	2,4
	MRSA-1	Mod. pos.	287/288	99,7	32,0	0,06	0,2	0,10	0,3	0,00	0,0	0,62	1,9	0,63	2,0
	MRSA-2	Hoch neg.	229/288	79,5	36,2	0,14	0,4	0,00	0,0	0,00	0,0	1,19	3,3	1,35	3,7
	MRSA-2	Niedr. pos.	288/288	100,0	32,4	0,03	0,1	0,00	0,0	0,00	0,0	0,57	1,8	0,62	1,9
	MRSA-2	Mod. pos.	287/288	99,7	31,1	0,12	0,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,49	1,6	0,51	1,7
	MSSA	Hoch neg.	220/288	76,4	36,4	0,21	0,6	0,00	0,0	0,00	0,0	1,36	3,7	1,59	4,4
	MSSA	Niedr. pos.	284/288	98,6	33,8	0,09	0,3	0,18	0,5	0,00	0,0	0,87	2,6	0,90	2,7

Zielse- quenz	Probe	Konz	Übereinst./ N	Übereinst. (%)	Mittlere Ct- Wert	Zwischen Instrumenten		Zwischen Tagen		Zwischen Durchläufen ^a		Innerhalb eines Durchlaufs		Insgesamt		
						SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	
	MSSA	Mod. pos.	288/288	100,0	32,2	0,08	0,3	0,00	0,0	0,00	0,0	0,70	2,2	0,74	2,3	
	NEG-1	Neg.	288/288	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	
	NEG-2	Neg.	288/288	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	
mec	MRSA-1	Hoch neg.	131/287	45,6	34,5	0,00	0,0	0,11	0,3	0,00	0,0	0,86	2,5	0,87	2,5	
	MRSA-1	Niedr. pos.	283/288	98,3	33,4	0,07	0,2	0,14	0,4	0,00	0,0	0,61	1,8	0,63	1,9	
	MRSA-1	Mod. pos.	287/288	99,7	32,5	0,08	0,2	0,00	0,0	0,00	0,0	0,55	1,7	0,56	1,7	
	MRSA-2	Hoch neg.	229/288	79,5	35,9	0,00	0,0	0,28	0,8	0,00	0,0	1,02	2,8	1,06	2,9	
	MRSA-2	Niedr. pos.	288/288	100,0	32,8	0,06	0,2	0,00	0,0	0,00	0,0	0,49	1,5	0,53	1,6	
	MRSA-2	Mod. pos.	287/288	99,7	31,5	0,14	0,5	0,05	0,2	0,00	0,0	0,45	1,4	0,47	1,5	
	MSSA	Hoch neg.	220/288	76,4	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	MSSA	Niedr. pos.	284/288	98,6	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	MSSA	Mod. pos.	288/288	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	MSSA	Neg.	288/288	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
SCC	MRSA-1	Hoch neg.	131/287	45,6	36,7	0,18	0,5	0,00	0,0	0,00	0,0	1,51	4,1	1,52	4,1	
	MRSA-1	Niedr. pos.	283/288	98,3	34,7	0,00	0,0	0,20	0,6	0,00	0,0	1,11	3,2	1,13	3,2	
	MRSA-1	Mod. pos.	287/288	99,7	33,7	0,12	0,3	0,00	0,0	0,00	0,0	0,78	2,3	0,78	2,3	
	MRSA-2	Hoch neg.	229/288	79,5	37,3	0,00	0,0	0,32	0,8	0,00	0,0	1,03	2,8	1,17	3,1	
	MRSA-2	Niedr. pos.	288/288	100,0	34,2	0,02	0,1	0,00	0,0	0,00	0,0	0,44	1,3	0,50	1,5	
	MRSA-2	Mod. pos.	287/288	99,7	33,0	0,12	0,4	0,03	0,1	0,00	0,0	0,49	1,5	0,50	1,5	
	MSSA	Hoch neg.	220/288	76,4	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	MSSA	Niedr. pos.	284/288	98,6	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	MSSA	Mod. pos.	288/288	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
	MSSA	Neg.	288/288	100,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
SPC	MRSA-1	Hoch neg.	131/287	45,6	33,4	0,00	0,0	0,17	0,5	0,00	0,0	0,84	2,5	0,86	2,6	
	MRSA-1	Niedr. pos.	283/288	98,3	33,4	0,10	0,3	0,21	0,6	0,00	0,0	0,77	2,3	0,80	2,4	

Zielse- quenz	Probe	Konz	Übereinst./ N	Übereinst. (%)	Mittlere Ct- Wert	Zwischen Instrumenten		Zwischen Tagen		Zwischen Durchläufen ^a		Innerhalb eines Durchlaufs		Insgesamt	
						SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)
	MRSA-1	Mod. pos.	287/288	99,7	33,4	0,08	0,2	0,15	0,5	0,00	0,0	0,72	2,2	0,74	2,2
	MRSA-2	Hoch neg.	229/288	79,5	33,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,82	2,4	0,82	2,4
	MRSA-2	Niedr. pos.	288/288	100,0	33,4	0,02	0,1	0,00	0,0	0,00	0,0	0,73	2,2	0,77	2,3
	MRSA-2	Mod. pos.	287/288	99,7	33,3	0,00	0,0	0,09	0,3	0,00	0,0	0,74	2,2	0,75	2,2
	MSSA	Hoch neg.	220/288	76,4	33,4	0,00	0,0	0,20	0,6	0,00	0,0	0,83	2,5	0,85	2,6
	MSSA	Niedr. pos.	284/288	98,6	33,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,86	2,6	0,87	2,6
	MSSA	Mod. pos.	288/288	100,0	33,1	0,11	0,3	0,00	0,0	0,00	0,0	0,75	2,2	0,77	2,3
	NEG-1	Neg.	288/288	100,0	33,4	0,00	0,0	0,13	0,4	0,00	0,0	0,85	2,6	0,87	2,6
	NEG-2	Neg.	288/288	100,0	33,5	0,00	0,0	0,02	0,1	0,00	0,0	0,84	2,5	0,84	2,5
Übereinst.=Übereinstimmung, Konz.=Konzentration, VK=Variationskoeffizient, n. a.=nicht anwendbar für negative Proben, SD=Standardabweichung.															

^a Ein Durchlauf ist definiert als Testung der vier Proben pro Panelprobe durch einen Benutzer an einem Zentrum und einem Tag.

Anmerkung

Die Varianzschätzung von manchen Faktoren kann numerisch negativ sein, und zwar dann, wenn die Variabilität aufgrund dieser Faktoren sehr gering ist. In einem solchen Fall wird die mit SD und VK gemessene Variabilität auf 0 gesetzt.

19 Literatur

1. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollack DA, Fridkin SK. 2008. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections; annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Nov; 29(11):996-1011. doi: 10.1086/591861. Erratum in: *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Jan; 30(1):107
2. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. 1999. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *JAMA.* 282(19):1745-51
3. Shopsin B, Kreiswirth BN. 2001. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases.* 7(2):323-6.
4. Padmanabhan RA, Fraser TG. 2005. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. *Cleveland Clinic J Med.* 72 (3): 235–241.
5. Das I, O'Connell N, Lambert P. 2007. Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a university hospital in UK. *J Hosp Infect.* 65(2): 117–123.
6. Anderson DJ *et al.* 2009. Clinical and Financial Outcomes Due to Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Surgical Site Infection: A Multi-Center Matched Outcomes Study. *PLoS ONE* 4(12): e8305. doi:10.1371/journal.pone.0008305.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories (refer to latest edition). U.S. Department of Health and Human Services.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. CLSI Document M29 (refer to latest edition). Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
9. Chartier Y, et al. Safe management of wastes from health care activities. *Bulletin of the World Health Organization* (siehe aktuellste Ausgabe).
10. Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006.
11. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
12. CLSI M2-A11. 2012. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. Eleventh Edition. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
13. CLSI M100-S22. 2012. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second Informational Supplement, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA.
14. Cooper, J E, Feil, E J. 2006. The phylogeny of *Staphylococcus aureus* – which genes make the best intra-species markers? *Microbiology* 152:1297–1305.

20 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

21 Technische Unterstützung

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

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

Vereinigte Staaten von Amerika

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

Frankreich

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

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

22 Symbolerklärung

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



23 Revisionsverlauf

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
Symbolerklärung	Symbole „CH REP“ und „Importeur“ sowie die entsprechenden Definitionen zur Symbolerklärung hinzugefügt. Angaben zum CH REP und Importeur mit Adresse für die Schweiz hinzugefügt.
Revisionsverlauf	Tabelle mit Revisionsverlauf aktualisiert.