

Xpert[®] GBS

REF GXGBS-100N-10

For Information Only - Not a Controlled Copy

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®] and Xpert[®] are trademarks of Cepheid.

KWIK-STIK[™] is a trademark of Microbiologics, Inc.

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

Copyright © Cepheid 2018-2023. All rights reserved.

Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben

Cepheid[®], das Cepheid-Logo, GeneXpert[®] und Xpert[®] sind Marken von Cepheid.

KWIK-STIK[™] ist eine Marke von Microbiologics, Inc.

MIT DEM ERWERB DIESES PRODUKTS WIRD DEM KÄUFER DAS NICHT ÜBERTRAGBARE RECHT ZU SEINER VERWENDUNG ENTSPRECHEND DER VORLIEGENDEN PACKUNGSBEILAGE 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.

Copyright © Cepheid 2018-2023. Alle Rechte vorbehalten.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

In-vitro-Diagnostikum

1 Markenname

Xpert® GBS

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert GBS Assay

3 Verwendungszweck

Der Cepheid Xpert GBS zur Durchführung auf dem GeneXpert® Dx System ist ein qualitativer *In-vitro*-Diagnostiktest, der für den Nachweis der DNA von Gruppe-B-Streptokokken (GBS) in Vaginal-/Rektalabstrichen nach dem Prinzip der vollautomatisierten Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) in Echtzeit mit fluorogener Detektion der amplifizierten DNA ausgelegt ist. Der Test mit dem Xpert GBS Assay ist indiziert für die schnelle Feststellung einer ante- und intrapartalen GBS-Besiedlung.

- Der Einsatz des Xpert GBS für das intrapartale Screening darf die Verwendung anderer Strategien (z. B. antepartale Tests) nicht ausschließen. Intrapartale Xpert GBS-Ergebnisse sind nützlich, um Kandidatinnen für eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe zu identifizieren, sofern die Verabreichung von intravenösen Antibiotika nicht durch das Abwarten auf die Ergebnisse verzögert wird.
- Der Xpert GBS Assay liefert keine Ergebnisse zur Antibiotikasensitivität. Zur Durchführung von Sensitivitätstests gemäß den Empfehlungen bei auf Penicillin allergischen Frauen sind Kulturisolate erforderlich.

4 Zusammenfassung und Erklärung

Eine bakterielle Infektion mit GBS ist bei Neugeborenen, deren Mütter mit dem Mikroorganismus besiedelt sind, mit schwerwiegenden Erkrankungen assoziiert. Dabei wird GBS vor (antepartal) oder während der Entbindung (intrapartal) von der GBS-befallenen Mutter auf das Neugeborene übertragen. In den USA sind GBS-Infektionen die häufigste Todesursache bei Neugeborenen, die an Sepsis, Lungenentzündung oder Meningitis erkranken.^{1,2,3}

Der aktuelle Versorgungsstandard für die Prävention von neonatalen GBS-Erkrankungen sieht ein Screening der Schwangeren in der 35. bis 37. Schwangerschaftswoche (SSW) zur Bestimmung ihres GBS-Besiedlungsstatus vor.² In den meisten Fällen erfolgt der antepartale GBS-Test mittels Kultur und benötigt typischerweise zwei bis drei Tage bis zum endgültigen Ergebnis. Dieser Zeitplan für die Ermittlung antepartaler GBS-Kulturergebnisse ist bei der Mehrzahl der Schwangeren durchaus adäquat, jedoch liegen für manche Frauen beim Einsetzen der Wehen eventuell keine GBS-Ergebnisse vor. Der von Cepheid entwickelte Xpert GBS für den Nachweis von GBS direkt aus Vaginal-/Rektalabstrichen benötigt ab dem Beginn des Tests ungefähr 50 Minuten oder weniger.

Bei unbekanntem GBS-Status beim Einsetzen der Wehen ist der risikobasierte Ansatz zur Identifikation von besiedelten Frauen weniger effektiv als das antepartale Screening, während ein Sensitivitätstest bei auf Penicillin allergischen Frauen überhaupt nicht durchführbar ist. Bei Frauen, die keine pränatale Versorgung erhalten haben oder vor dem Termin entbinden, oder deren GBS-Testergebnisse zum Entbindungszeitpunkt nicht vorliegen, kann ein intrapartaler Test rechtzeitig Ergebnisse ausgeben, um vor der Entbindung ggf. Antibiotika zu verabreichen. Der Xpert GBS-Test kann rund um die Uhr und jeden Tag erfolgen und ist praktisch in der Durchführung. Die potenziellen Auswirkungen des intrapartalen Tests sind reduzierter Einsatz unnötiger Antibiotika bei Frauen ohne sonstige Indikation einer Prophylaxe sowie adäquate Behandlung von GBS-befallenen Frauen und im Folge 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, dass vor der Entbindung eine Antibiotikaprophylaxe über die empfohlene Dauer eingeleitet werden kann.

5 Verfahrensprinzip

Das GeneXpert Dx System automatisiert und integriert Probenlyse, Nukleinsäurereinigung und -amplifikation und Nachweis der Zielsequenz in komplexen Proben mithilfe von Echtzeit- und Reverse-Transkription-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR). Das System besteht aus einem Instrument, einem PC und einer bereits vorgeladenen Software zur Durchführung von Tests an entnommenen Proben und zum Anzeigen der Ergebnisse. Das System sieht die Verwendung von GeneXpert-Einwegkartuschen vor, die die PCR-Reagenzien enthalten und in denen der PCR-Prozess abläuft. Da die Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, werden Probleme durch Kreuzkontamination minimiert. Eine vollständige Beschreibung des Systems ist im *Benutzerhandbuch zum GeneXpert Dx System* zu finden.

Der Xpert GBS Assay enthält Reagenzien für den gleichzeitigen Nachweis der GBS-Ziel-DNA, eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) für die Überwachung der Bearbeitungsbedingungen und eine interne Kontrolle (IC) für die Überwachung der PCR-Bedingungen und den Ausschluss einer Reaktionshemmung. Mit der Sondenprüfungsfunktion werden die Rehydratierung der Reagenzien, die Befüllung des PCR-Gefäßes in der Kartusche, die Sondenintegrität und die Farbstoffstabilität überprüft. Die GBS-Primer und die Sonde dienen zum Nachweis einer Zielsequenz innerhalb einer 3'-DNA-Region neben dem *cfb*-Gen von *S. agalactiae*.

Nach der Entnahme und dem Transport einer Abstrichprobe zum GeneXpert-Testbereich wird der Tupfer in die Xpert GBS-Kartusche gesteckt. Das GeneXpert Dx System führt die Probenvorbereitung durch, indem es das Probenmaterial aus dem Tupfer eluiert, das Probenreagenz mit der SPC (*Bacillus globigii* als Kügelchen in der Kartusche) und dem Behandlungsreagenz vermischt, Zellmaterial auf einem Filter auffängt, die Zellen lysiert und die DNA eluiert. Die DNA-Lösung wird anschließend mit trockenen PCR-Reagenzien gemischt und in den Reaktionsbehälter für die Echtzeit-PCR und den Nachweis überführt. Die Ergebnisse werden vom GeneXpert Dx System ausgehend von gemessenen Fluoreszenzsignalen und eingebetteten Berechnungsalgorithmen automatisch ausgewertet. Die Ergebnisse können betrachtet und ausgedruckt werden. Das Testverfahren dauert etwa 50 Minuten oder weniger.

6 Reagenzien

6.1 Enthaltene Materialien



Das Xpert GBS-Kit (GXGBS-100N-10) enthält genügend Reagenzien zur Bearbeitung von 10 Patienten- oder Qualitätskontrollproben.

Das Kit enthält die folgenden Materialien:

| | |
|---|----------------------|
| Xpert GBS Assay-Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern | 10 |
| • Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefriergetrocknet) | Je 1 pro Kartusche |
| • Reagenz 1 | 3,0 ml pro Kartusche |
| • Reagenz 2 (Natriumhydroxid) | 3,0 ml pro Kartusche |
| CD | 1 pro Kit |
| • Assay-Definitionsdatei (Assay Definition File, ADF) | |
| • Anweisungen zum Importieren der ADF in die GX-Software | |
| • Gebrauchsanweisung (Packungsbeilage) | |

Hinweis

Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDS) sind auf den Webseiten www.cephid.com oder www.cephidinternational.com unter dem Register **SUPPORT** erhältlich.

Hinweis

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

7 Aufbewahrung und Handhabung



- Das Xpert GBS-Kit bei 2–28 °C aufbewahren.
- Reagenzien oder Kartuschen nicht nach Ablauf des Verfallsdatums verwenden.

8 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- GeneXpert Dx-System (Bestellnummer hängt von der Konfiguration ab): GeneXpert Instrument, Computer, Hand-Strichcodescanner und Benutzerhandbuch
- Drucker: Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.
- Cepheid Probenentnahmeprodukt (Artikelnummer 900-0370)
- Sterile Einweg-Transferpipette (nur für die Testwiederholung)

9 Erhältliche, jedoch nicht enthaltene Materialien

- KWIK-STIK™ (Microbiologics, Best.-Nr. 8164: jeweils eine Positivkontrolle mit niedriger, moderater und hoher Konzentration von Streptococcus-Spezies (Gruppe B) sowie L. acidophilus als Negativkontrolle)

10 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen



- Alle biologischen Patientenproben und auch die gebrauchten Kartuschen sind als potenziell infektiös zu behandeln. Da es oft unmöglich ist, potenziell infektiöse Patientenproben zu erkennen, sind alle biologischen Proben gemäß den universellen Vorsichtsmaßnahmen zu behandeln. Richtlinien für den Umgang mit Patientenproben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention⁶ und vom 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.
- Der Xpert GBS Assay liefert keine Ergebnisse zur Antibiotikasensitivität. Zur Durchführung von Sensitivitätstests gemäß den Empfehlungen bei auf Penicillin allergischen Frauen sind Kulturisolate erforderlich.
- Der Deckel der Xpert GBS-Kartusche darf nur für die Zugabe der Probe geöffnet werden.
- Keine Kartuschen laden, die nach der Zugabe der Probe fallen gelassen oder geschüttelt wurden.
- Gebrauchte Kartuschen nicht öffnen, außer zur Testwiederholung, und dann auch nur zur Entnahme von eluierter Probe aus der Probenkammer mit einer Pipette.
- Jede Xpert GBS-Einwegkartusche wird für die Bearbeitung eines Einzeltests verwendet. Benutzte Kartuschen dürfen nicht wiederverwendet werden.
- Biologische Proben, Transfervorrichtungen und gebrauchte Kartuschen sind als infektiös anzusehen und mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Halten Sie sich bezüglich der angemessenen Entsorgung gebrauchter Kartuschen und nicht verwendeter Reagenzien an die Umweltschutzvorschriften Ihrer Einrichtung. Diese Materialien können chemischen Sondermüll darstellen, der gemäß bestimmten nationalen oder regionalen Vorgehensweisen entsorgt werden muss. Falls die Vorschriften des jeweiligen Landes bzw. der jeweiligen Region keine klaren Anweisungen zur ordnungsgemäßen Entsorgung enthalten, sollten biologische Proben und gebrauchte Kartuschen gemäß den Richtlinien zur Handhabung und Entsorgung von medizinischen Abfällen der WHO (Weltgesundheitsorganisation) entsorgt werden.
- Das Xpert GBS-Kit bei 2–28 °C aufbewahren.



11 Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Patientenproben


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



Proben mit dem Cepheid Probenentnahmeprodukt gemäß den Empfehlungen der CDC entnehmen.² Dabei sollte wie folgt vorgegangen werden:

1. Überschüssiges Sekret bzw. Ausfluss abwischen.
2. Beide markierte Tupfer aus dem Transportbehälter nehmen.
3. Beide markierte Tupfer vorsichtig in die Scheide 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.
4. Die gleichen markierten Tupfer vorsichtig etwa 2,5 cm über den Afterschließmuskel hinaus einführen und behutsam drehen, um Abstriche von den Analkrypten abzunehmen.
5. Beide markierte Tupfer in den Transportbehälter stecken.
6. Falls die Proben innerhalb von 24 Stunden bearbeitet werden, bei Raumtemperatur lagern. Falls die Proben erst nach Ablauf von 24 Stunden bearbeitet werden, bis zum Test gekühlt lagern. Bei 2–8 °C gelagerte Proben sind bis zu sechs Tage stabil.

12 Chemische Gefahren^{10,11}

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

13 Verfahren

13.1 Vorbereitung der Kartusche

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

Hinweis Nur ein Tupfer ist erforderlich. Der zweite Tupfer ist überzählig und kann für Sensitivitätstests verwendet werden. Zur Durchführung von Sensitivitätstests gemäß den Empfehlungen bei auf Penicillin allergischen Frauen sind Kulturisolate erforderlich. Keinesfalls 2 Tupfer in eine Kartusche geben.

Zugabe der Probe in die Kartusche (Xpert GBS):

1. Die Kartusche aus der Verpackung nehmen.
2. Den Kartuschendeckel öffnen.
3. Die markierten Tupfer aus dem Behälter nehmen. Die Tupfer mit einer drehenden Bewegung vorsichtig aneinander reiben, um die Probe gleichmäßig auf beiden Tupfern zu verteilen.
4. Einen der Tupfer in die Xpert GBS Probenkammer stecken. Siehe Abbildung 1.
 - Nicht beide Tupfer in die Kartusche stecken.
 - Den zweiten Tupfer wieder in das Entnahme-/Transportröhrchen stecken, um bei GBS-positiver Patientin einen Sensitivitätstest im mikrobiologischen Labor durchführen zu können. Zur Durchführung von Sensitivitätstests gemäß den Empfehlungen bei auf Penicillin allergischen Frauen sind Kulturisolate erforderlich.

5. Den Tupfer anheben, sodass die Sollbruchstelle in der Aussparung zentriert ist.
6. Den Tupfer durch scharfes Biegen des Stiels nach rechts abbrechen.
7. Den Kartuschendeckel schließen.

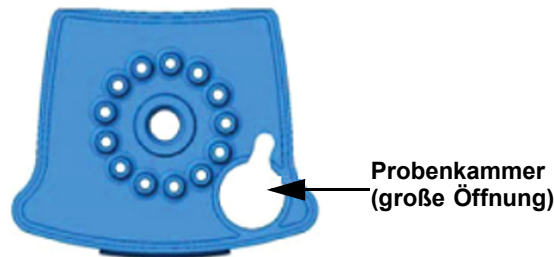


Abbildung 1. Xpert GBS-Kartusche (Draufsicht)

13.2 Testbeginn

In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte der Testdurchführung beschrieben. Genauere Anweisungen entnehmen Sie bitte dem *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System*.

1. Schalten Sie das GeneXpert Dx System ein und anschließend den Computer. Die GeneXpert Software startet automatisch.
2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort bei der GeneXpert Dx-Systemsoftware an.
3. Klicken Sie im GeneXpert Dx-Systemfenster auf **Test erstellen (Create Test)**. Das Dialogfenster „Kartuschen-Barcode scannen“ (Scan Cartridge Barcode) erscheint.
4. Scannen Sie den Strichcode der Xpert GBS-Kartusche ein. Das Fenster „Test erstellen“ (Create Test) erscheint. Anhand der über den Strichcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: „Assay auswählen“ (Select Assay), „Chargen-ID“ (Reagent Lot ID), „Kartuschen-Seriennr.“ (Cartridge SN) und „Verfallsdatum“ (Expiration Date).
5. Die ID der Probe in das Feld „Proben-ID“ (Sample ID) einscannen oder eintippen. Vergewissern Sie sich, dass Sie die korrekte Proben-ID eingeben. Die Proben-ID ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster „Ergebnisse anzeigen“ (View Results) sowie in allen Berichten.
6. Klicken Sie auf **Test starten (Start Test)**. Tippen Sie im Dialogfenster, das sich daraufhin öffnet, Ihr Kennwort ein.
7. Öffnen Sie die Klappe des Instrumentenmoduls mit der grün blinkenden Anzeige und laden Sie die Kartusche.
8. Schließen Sie die Klappe. Der Test beginnt und die grüne Anzeige hört auf zu blinken. Wenn der Test abgeschlossen ist, geht die Lampe aus.
9. Warten Sie ab, bis das System die Klappenverriegelung freigibt. Öffnen Sie anschließend die Modulklappe und entnehmen Sie die Kartusche.

Hinweis

Falls unbedingt erforderlich, kann das Probeneluat mit einer Transferpipette aus der Probenkammer der Kartusche entnommen werden. Dieses Eluat kann als Reserve für den von der Patientin entnommenen, gepaarten zweiten Tupfer für Sensitivitätstests im mikrobiologischen Labor verwendet werden. Kulturen von Xpert GBS Reagenz 1 wurden bislang nicht validiert. Jedes Labor muss eigene Kulturverfahren validieren oder den zweiten entnommenen Tupfer für die kulturbasierte Identifikation und Sensitivitätstests verwenden.

10. Verbrauchte Kartuschen müssen entsprechend den üblichen Praktiken Ihrer Einrichtung in einem geeigneten Proben-Abfallbehälter entsorgt werden. Siehe Abschnitt 10, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.

14 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

Genaue Informationen zum Anzeigen und Drucken der Ergebnisse finden Sie im *GeneXpert Dx System-Benutzerhandbuch*.

15 Qualitätskontrolle

CONTROL

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

- **Probenbearbeitungskontrolle (SPC)** – Stellt sicher, dass die Probe ordnungsgemäß bearbeitet wurde. Die SPC enthält *B. globigii* in Form eines trockenen Kügelchens und ist in jeder Kartusche enthalten. Die SPC überwacht die 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 ist erfolgreich, wenn sie die zugewiesenen Akzeptanzkriterien erfüllt.
- **Interne Kontrolle (IC)** – Verifiziert funktionsfähige PCR-Reagenzien und die Abwesenheit einer Hemmung, die die PCR-Amplifikation verhindern könnte. Die IC muss bei einer negativen Probe auf „Bestanden“ (Pass) lauten – d. h. einen gültigen Ct-Wert aufweisen – und wird bei einer hoch positiven Probe eventuell nicht amplifiziert. Die IC ist erfolgreich, wenn sie die zugewiesenen Akzeptanzkriterien erfüllt.
- **Sondenprüfungskontrolle (PCC)** – Vor Beginn der PCR-Reaktion verifiziert das GeneXpert Dx System anhand des gemessenen Fluoreszenzsignals der Sonden die Rehydrierung der Kügelchen, die Füllung des Reaktionsbehälters, die Unversehrtheit der Sonde und die Stabilität des Farbstoffs. Die Sondenprüfung gilt als bestanden, wenn die festgelegten Akzeptanzkriterien erfüllt sind.
- **Externe Kontrollen** – KWIK-STIK™ (Microbiologics, Bestellnr. 8164) können für Schulungszwecke, Fähigkeitstests und zur externen QK des GeneXpert Dx Systems eingesetzt werden. Zur Einhaltung von lokalen, bundesstaatlichen und bundesweiten Akkreditierungsvorschriften können ggf. externe Kontrollen verwendet 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 Bodenkammer vorsichtig zusammengedrückt werden.
 5. Den KWIK-STIK auseinanderziehen, um den Tupper freizugeben, und den Tupper in die Probenkammer der Xpert GBS-Kartusche stecken.
 6. Der KWIK-STIK-Tupper ist nun bereit für den Test mit dem Xpert GBS.

Die niedrige Positivkontrolle enthält ca. 620 CFU/Tupper (~36 Ct) GBS und die Negativkontrolle enthält ca. 17.000 CFU/Tupper *Lactobacillus acidophilus* (0 Ct oder >42 Ct).

16 Interpretation der Ergebnisse

Das GeneXpert Dx System interpoliert die Ergebnisse anhand der gemessenen Fluoreszenzsignale und eingebauten Berechnungsalgorithmen. Die Ergebnisse werden im Fenster „Ergebnisse anzeigen“ (View Results) angezeigt. Die möglichen Ergebnisse zeigt Tabelle 1. Beispiele für Ergebnisse des Xpert GBS Assays werden in Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4 gezeigt.

Tabelle 1. Ergebnisse und Interpretation beim GBS-Test

| Ergebnis | Interpretation |
|---|--|
| POSITIV (POSITIVE) Siehe Abbildung 2. | <p>Nukleinsäure der GBS-Zielsequenz wurde nachgewiesen. Es muss vermutet werden, dass eine Besiedlung mit GBS vorliegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC – KA (keine Angabe) • IC – KA (keine Angabe) • Sondentest – BEST. (PASS) <p>Die zweite, identische Probe der Patientin im Entnahme-/Transportröhrchen kann für antimikrobielle Sensitivitätstests verwendet werden. Bei Bedarf kann die gebrauchte Kartusche für einen Reserve-Sensitivitätstest an das mikrobiologische Labor geschickt werden.</p> |

Tabelle 1. Ergebnisse und Interpretation beim GBS-Test (Fortsetzung)

| Ergebnis | Interpretation |
|---|---|
| NEGATIV (NEGATIVE) Siehe Abbildung 3. | Nukleinsäure der GBS-Zielsequenz wurde nicht nachgewiesen. Vermutlich liegt keine Besiedlung mit GBS vor. <ul style="list-style-type: none"> • GBS – NEG • SPC – BEST. (PASS) • IC – BEST. (PASS) • Sondentest – BEST. (PASS) |
| UNGÜLTIG (INVALID) Siehe Abbildung 4. | An- oder Abwesenheit von GBS kann nicht bestimmt werden. Die IC und/oder SPC erfüllt die Akzeptanzkriterien nicht oder es haben sich Luftbläschen im Reaktionsbehälter gebildet. <ul style="list-style-type: none"> • GBS – UNGÜLTIG (INVALID) • SPC – DEFEKT (FAIL)* • IC – DEFEKT (FAIL)* • Sondentest – BEST. (PASS) <p>* Die SPC und/oder die IC ist fehlgeschlagen.</p> |
| FEHLER (ERROR) | An- oder Abwesenheit von GBS 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) • IC – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Sondentest – DEFEKT (FAIL)* <p>* Wenn die Sondenprüfung bestanden wurde, wurde der Fehler durch den Ausfall einer Systemkomponente verursacht.</p> |
| KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) | An- oder Abwesenheit von GBS kann nicht bestimmt werden. Der Bediener hat den Test gestoppt, während des Tests ist der Strom ausgefallen oder es wurden Probleme mit der Kartusche festgestellt. <ul style="list-style-type: none"> • GBS – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SPC – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • IC – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) <p>Sondentest – KA (keine Angabe)</p> |

Hinweis

Falls das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)**, **FEHLER (ERROR)** oder **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** lautet, können der Test wiederholt oder andere Methoden angewendet werden.

- Falls als Ergebnis **FEHLER (ERROR)** angezeigt wird (Abbruch bei Maximaldruck oder Sondenprüfung nicht bestanden), ist unverzüglich eine Testwiederholung oder ein Test mit dem zweiten Abstrichtupfer durchzuführen oder es sind andere Methoden anzuwenden. Das Ergebnis **FEHLER (ERROR)** kann in den ersten 30 Minuten des Tests auftreten.
- 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, damit Antibiotikagaben, solange die Ergebnisse noch ausstehen, nicht verzögert werden.

Abbildung 2 zeigt das Fenster „Ergebnisse anzeigen“ (View Results) des GeneXpert Dx Systems. Auf die Registerkarte **Fehler (Errors)** klicken, um die Fehlerbeschreibungen anzeigen zu lassen.

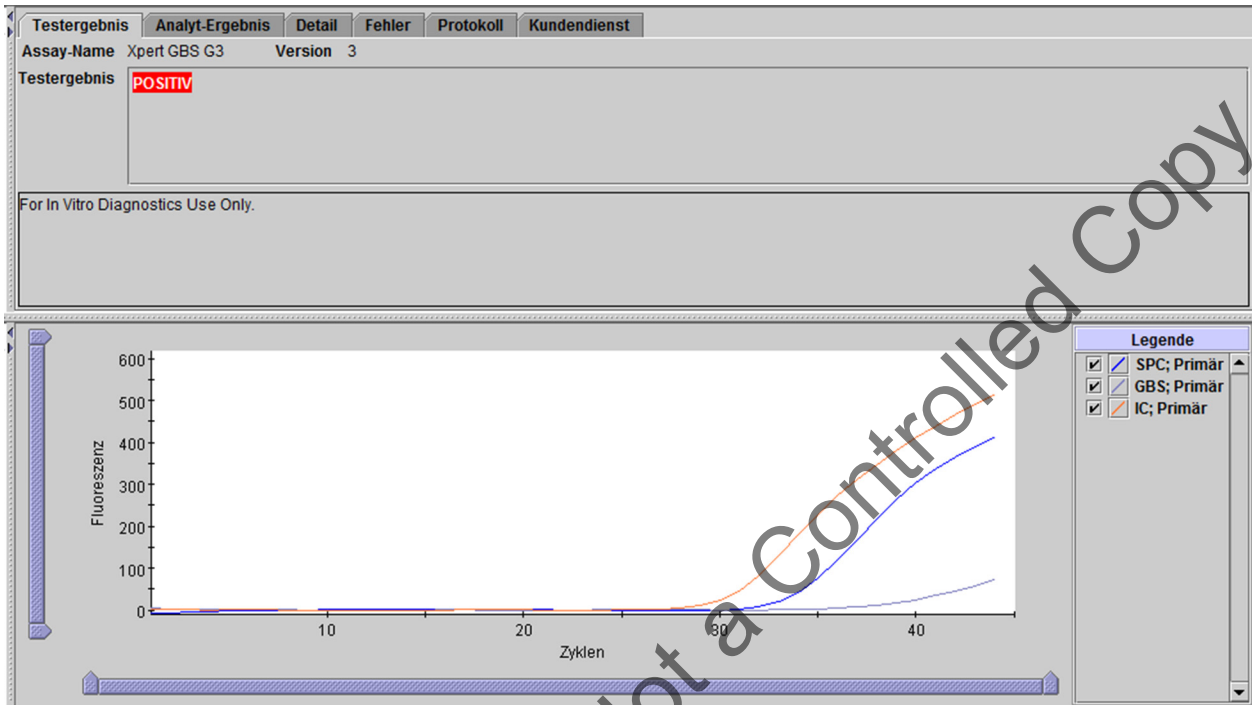


Abbildung 2. GeneXpert Dx System – Fenster „Ergebnisse anzeigen“ mit positivem Ergebnis

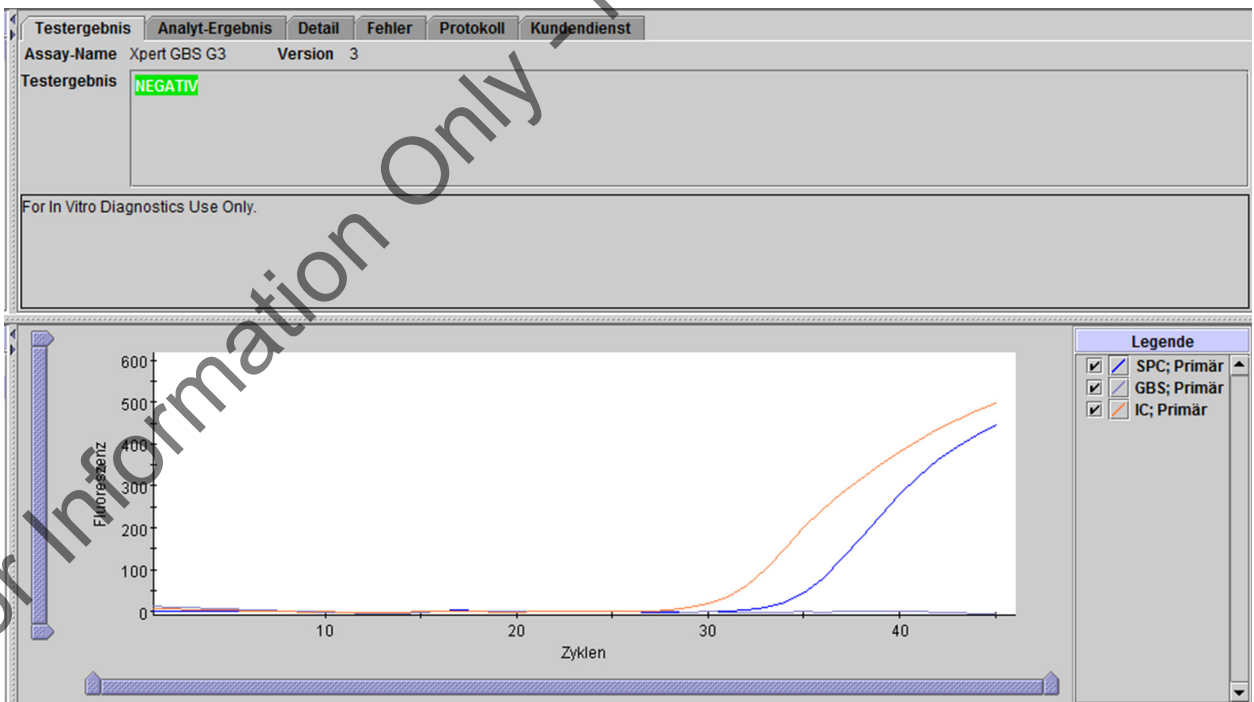


Abbildung 3. GeneXpert Dx System – Fenster „Ergebnisse anzeigen“ mit negativem Ergebnis

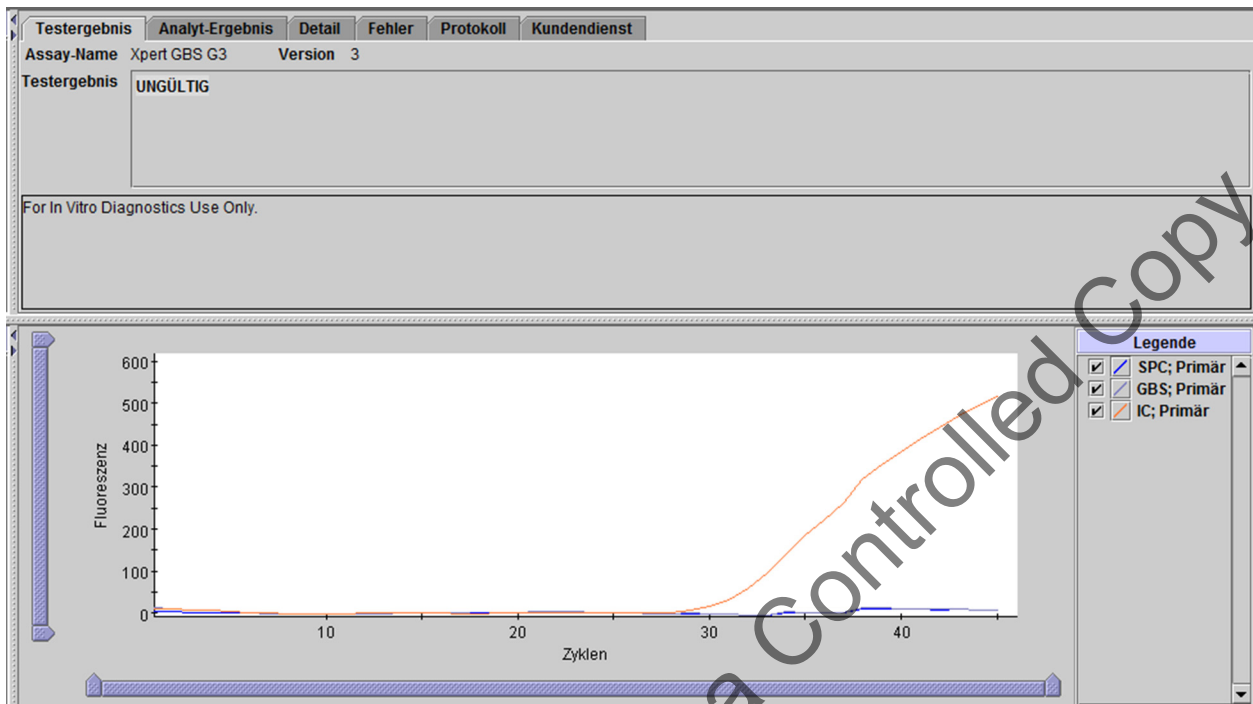


Abbildung 4. GeneXpert Dx System – Fenster „Ergebnisse anzeigen“ mit ungültigem Ergebnis

17 Gründe für eine Wiederholung des Assays

Den Test wiederholen oder andere Methoden anwenden, falls eines der folgenden Testergebnisse eintritt:

- **FEHLER (ERROR)** – Eine Systemkomponente ist ausgefallen, die Druckobergrenze wurde überschritten oder die Sondenprüfung ist fehlgeschlagen.
- **UNGÜLTIG (INVALID)** – Die SPC und/oder die IC ist fehlgeschlagen, wenn GBS negativ ist. Ein ungültiges Ergebnis kann auch durch Luftbläschen im Reaktionsbehälter verursacht werden.
- **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** – Der Bediener hat den Test gestoppt, während des Tests ist der Strom ausgefallen oder es wurden Probleme mit der Kartusche festgestellt.

Wenn die Probenkammer der Kartusche Flüssigkeit enthält, mit einer Transferpipette die gesamte Flüssigkeit in die Probenkammer einer neuen Kartusche transferieren und den Test erneut durchführen. Ist keine Flüssigkeit vorhanden, den Abstrichupfer mit einer sterilen Pinzette in eine neue Kartusche transferieren und den Test erneut durchführen. Alternativ mit dem zweiten Abstrichupfer eine neue Kartusche vorbereiten und den Test erneut durchführen.

18 Einschränkungen

- Die Leistung des Xpert GBS Assays wurde mit dem Cepheid GeneXpert Dx System und mit vaginalen/rektalen Proben von antepartalen und intrapartalen Patientinnen, die mit dem Cepheid Probenentnahmeprodukt (Artikelnummer 900-0370) entnommen wurde, ermittelt. Dieses Produkt kann nur mit dem GeneXpert Dx System verwendet werden. Die Verwendung anderer Probenentnahme- und Transportsysteme als der in Abschnitt 8, Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien aufgeführten wird nicht empfohlen. Die Verwendung des Xpert GBS Assays mit Proben anderer klinischer Herkunft wurde nicht beurteilt und die Leistungsmerkmale dieses Tests für andere Probentypen sind unbekannt.
- Fehlerhafte Testergebnisse können bei unsachgemäßer Probenentnahme, technischen Fehlern oder Probenverwechslung ausgegeben werden oder weil die Anzahl der Organismen in der Probe vom Test nicht nachgewiesen wird. Die sorgfältige Befolgung der Anweisungen in dieser Packungsbeilage und des *Protokolls für die Entnahme von vaginalen/rektalen Proben* ist zur Vermeidung fehlerhafter Ergebnisse unabdingbar. Indem der Abstrich sowohl aus der unteren Vagina als auch aus dem Rektum entnommen wird, ergibt sich eine erheblich höhere Ausbeute im Vergleich zur Probenentnahme an der Zervix oder nur aus der Vagina ohne rektalen Abstrich.
- Da der Nachweis von Gruppe-B-Streptokokken von der Anzahl der Organismen in der Probe abhängig ist, ist die ordnungsgemäße Entnahme, Handhabung und Lagerung der Proben zur Erzielung verlässlicher Ergebnisse unverzichtbar. Empfohlen wird, den Test in der 35. bis 37. SSW durchzuführen, um eine höhere Sensitivität und Spezifität für den Nachweis bei Schwangeren zu erzielen, die zum Entbindungszeitpunkt noch befallen sind.
- Die Schulung für das Bedienpersonal des GeneXpert Dx Systems ist wichtig, um genaue und zeitnahe Ergebnisse zu gewährleisten.
- Eine Wiederholung des Xpert GBS Assays bei den Ergebnissen **UNGÜLTIG (INVALID)**, **FEHLER (ERROR)** und **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** richtet sich nach den Praktiken und Vorschriften der jeweiligen Einrichtung. Andere Verfahren (z. B. Kultur entsprechend der Empfehlung mit selektiver Anreicherungsbouillon für 18–24 h) sollten zur Verfügung stehen. Zur Durchführung von Sensitivitätstests gemäß den Empfehlungen bei auf Penicillin allergischen Frauen sind Kulturoisolate erforderlich. Für die Kultur sollten die verbleibenden Tupfer mit Abstrichproben in geeignete Transportbehälter gesteckt und innerhalb von 4 Tagen zur Beimpfung der Kultur verwendet werden. Kulturen von Xpert GBS Reagenz 1 wurden bislang nicht validiert. Jedes Labor muss eigene Kulturverfahren validieren oder den zweiten entnommenen Tupfer für die kulturbasierte Identifikation und Sensitivitätstests verwenden.
- Ein positives Testergebnis deutet nicht notwendigerweise auf das Vorhandensein von lebensfähigen Organismen hin. Jedoch muss vermutet werden, dass Gruppe-B-Streptokokken vorhanden sind.
- Intrapartale Tests mit dem Xpert GBS Assay sollten als Ergänzung zu anderen verfügbaren Methoden und nicht als Ersatz für antepartale Tests (in der 35. bis 37. SSW) eingesetzt werden. Der Test ist nicht dazu bestimmt, zwischen Trägerinnen von Gruppe-B-Streptokokken und Patientinnen mit einer Streptokokken-Infektion zu unterscheiden.
- Darüber hinaus kann eine gleichzeitige Antibiotikagabe die Testergebnisse beeinflussen. Der Therapieerfolg bzw. das Therapieversagen kann daher nicht mit diesem Test bewertet werden, da die DNA nach einer antimikrobiellen Therapie u. U. weiterhin vorhanden ist.
- Um eine Kontamination von Patientenproben oder Reagenzien zu vermeiden, werden die Einhaltung der Guten Laborpraxis und Handschuhwechsel nach jeder Patientenprobe empfohlen.
- Mutationen oder Polymorphismen in Primer oder Sonden bindenden Regionen wirken sich eventuell auf den Nachweis von neuen oder unbekanntem Varianten aus und können falsch negative Ergebnisse verursachen.
- Ein negatives Ergebnis schließt die Möglichkeit einer GBS-Besiedlung nicht aus. Falsch negative Ergebnisse können vorkommen, wenn die GBS-Konzentration in der Probe unterhalb der Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) liegt.

19 Erwartete Werte

Ungefähr 10–30 % der Schwangeren sind mit GBS in Vagina oder Rektum besiedelt. Eine Besiedlung mit GBS kann vorübergehend, chronisch oder intermittierend sein. Ein im Rahmen der vorgeburtlichen Betreuung durchgeführtes Kulturscreening von Vagina und Rektum auf GBS im Spätstadium der Schwangerschaft kann Schwangere ermitteln, die zum Entbindungszeitpunkt wahrscheinlich mit GBS besiedelt sind.^{2,3} In verschiedenen Studien wird für die späte pränatale Kultur zur Identifikation des Besiedlungsstatus bei der Entbindung eine Sensitivität von 87 % (83–92 % KI) und 69 % (57–79 % KI) und eine Spezifität von 96 % (95–98 % KI) und 92 % (89–94 % KI) angegeben.⁸ Während der klinischen Bewertung des Xpert GBS Assays waren laut Kulturmethoden 25,4 % (201 von 791) der Frauen mit GBS besiedelt.

20 Leistungsmerkmale

20.1 Klinische Leistungsfähigkeit

Die Leistungsmerkmale des Xpert GBS Assays wurden in einer multizentrischen prospektiven Forschungsstudie an sechs Einrichtungen mit Entbindungsstationen in den USA ermittelt. An den Einrichtungen war jeweils ein Screeningprogramm auf der Basis von Nukleinsäureamplifikationstests (NAAT) oder Kultur verfügbar. Die Tests wurden in der jeweiligen Einrichtung angegliederten klinischen Labors sowie auf der Entbindungsstation durchgeführt. In die Studie wurden sowohl intrapartale als auch antepartale Teilnehmerinnen aufgenommen. Voraussetzungen für die Aufnahme in den intrapartalen Teil der Studie waren Vorliegen der schriftlichen Einwilligung der Schwangeren, Einsetzen der Wehen und keine Kontraindikation gegen eine vaginale Untersuchung (z. B. Blutungen). Voraussetzungen für die Aufnahme in den antepartalen Teil der Studie waren Vorliegen der schriftlichen Einwilligung der Schwangeren, 35. bis 37. SSW und keine Kontraindikation gegen eine vaginale Untersuchung (z. B. Blutungen). Außerdem galt Folgendes für alle Teilnehmerinnen: keine Anzeichen einer Placenta praevia, keine dringende Indikation zur Geburtseinleitung und keine Antibiotikagabe in der Woche vor der Aufnahme.

Von allen 794 infrage kommenden Teilnehmerinnen wurden mit jeweils zwei Sets markierter Tupfer (Cepheid Probenentnahmeprodukte) vaginale/rektale Proben genommen. Ein Tupfer aus dem ersten Set wurde zum Anlegen einer Kultur verwendet. Das zweite Set markierter Tupfer wurde getrennt: ein Tupfer wurde im Xpert GBS Assay auf dem GeneXpert Dx System verwendet und der andere im 2. NAAT-Assay. Der 2. NAAT-Assay zielt auf eine Sequenz im *cfb*-Gen und war von der FDA zugelassen. Die Ergebnisse dieses Tests gingen nicht in die Leistungsschätzungen ein. Nach der Verwendung in diesen Tests wurden alle Tupfer auch jeweils in LIM-Kulturbouillon gelegt, inkubiert, auf einer Blutagarplatte (BAP) subkultiviert und auf GBS untersucht.

Die Einrichtungen befolgten jeweils die in den CDC-Leitlinien von 2002 empfohlene Kulturtechnik:² mikrobiologische Kultur in selektivem Bouillonmedium (LIM-Bouillon, d. h. eine mit 15 µg/ml Nalidixinsäure und 10 µg/ml Colistin ergänzte Todd-Hewitt-Bouillon) mit anschließender Inkubation über 18–24 h und Subkultur auf BAP. Die spezifische Identifikation von GBS-verdächtigen Kolonien erfolgte mittels Objektträger-Agglutinationstests.

20.2 Gesamtergebnisse

Die Leistungsmerkmale des Xpert GBS Assays wurden anhand einer Bewertung von Labortests an Proben von 794 Schwangeren bzw. Gebärenden ermittelt (373 antepartale und 421 intrapartale). Für drei der Patientinnen lagen keine Kulturergebnisse vor, weshalb sie aus den Analysen ausgeschlossen wurden (0 waren positiv im Xpert GBS und 3 waren negativ im Xpert GBS). Somit verblieben 791 bewertungsfähige Kulturergebnisse. Bei allen Teilnehmerinnen erfolgte eine Kultur, wie oben beschrieben, und bei den meisten auch ein 2. GBS-NAAT. Der 2. NAAT zielt auf eine Sequenz im *cfb*-Gen und war von der FDA zugelassen. Die Ergebnisse dieses Tests gingen nicht in die Leistungsschätzungen ein. Von den 791 Fällen gab der Xpert GBS Assay 726 berichts-fähige Ergebnisse im ersten Versuch aus (91,8 %). Es gab 65 nicht berichts-fähige Ergebnisse (d. h. ungültig, Fehler oder kein Ergebnis); 55 dieser Fälle wurden im Wiederholungstest aufgelöst. Insgesamt war bei 201 Teilnehmerinnen die Kultur positiv für GBS, entweder aus dem für die Kultur verwendeten Einzeltupfer oder aus den eluierten Tupfern der Tests mit dem Xpert GBS und dem 2. NAAT. Der Xpert GBS Assay erbrachte zunächst 168 positive Ergebnisse (168/201, 83,6 %). Nach dem Wiederholungstest stiegen die positiven Ergebnisse auf 178/201 entsprechend 88,6 % an. Bei 590 Teilnehmerinnen war die Kultur negativ; 520 waren zunächst negativ im Xpert GBS-Test (88,1 %) und 561 nach dem Wiederholungstest (95,1 %).

In Tabelle 2 sind die Xpert GBS-Tests nach positivem und negativem GBS-Kulturbefund für 791 Teilnehmerinnen aufgeführt (bei 3 Teilnehmerinnen war die Kultur überwuchert oder aus anderen Gründen nicht auswertbar). Die angegebenen Schätzwerte für Sensitivität, Spezifität, negativen und positiven prädiktiven Wert beruhen auf den Ergebnissen nach dem Wiederholungstest. Nach dem Wiederholungstest blieben 10 Fälle weiterhin ungelöst (n = 781).

Tabelle 2. Ergebnisse mit dem Xpert GBS und Leistungsschätzwerte nach Patientinnenkategorien

| Patientinnen-kategorie | Ergebnisse | Insgesamt N ¹ | Kultur-positive Patientinnen ¹ | Kultur-negative Patientinnen ¹ | Sensitivität nach dem Wiederholungstest [95 % Konfidenz] | Spezifität nach dem Wiederholungstest [95 % Konfidenz] | PPV ⁷ nach dem Wiederholungstest [95 % Konfidenz] | NPV ⁸ nach dem Wiederholungstest [95 % Konfidenz] |
|------------------------|----------------------------|--------------------------|---|---|--|--|--|--|
| Alle Patientinnen | Xpert GBS Pos | 197 (186) | 178 (168) | 19 (18) | 88,6 % [83,3 %-92,6 %] | 96,7 % [94,9 %-98,0 %] | 90,4 % [85,4 %-94,1 %] | 96,1 % [94,2 %-97,9 %] |
| | Xpert GBS Neg | 584 (540) | 23 (20) | 561 (520) | | | | |
| | Kein Ergebnis ² | 10 (65) | 0 (13) | 10 (52) | | | | |
| | Insgesamt | 791 ³ | 201 ⁴ | 590 | | | | |
| Antepartal | Xpert GBS Pos | 92 (88) | 87 (83) | 5 (5) | 85,3 % [76,9 %-91,5 %] | 98,1 % [95,6 %-99,4 %] | 94,8 % [87,8 %-98,2 %] | 94,5 % [94,1 %-96,9 %] |
| | Xpert GBS Neg | 274 (253) | 15 (13) | 259 (240) | | | | |
| | Kein Ergebnis ² | 7 (32) | 0 (6) | 7 (26) | | | | |
| | Insgesamt | 373 | 102 | 271 | | | | |
| Intrapartal | Xpert GBS Pos | 105 (98) | 91 (85) | 14 (13) | 91,9 % [84,7 %-96,5 %] | 95,6 % [92,7 %-97,6 %] | 86,7 % [78,6 %-92,5 %] | 97,4 % [95,0 %-98,9 %] |
| | Xpert GBS Neg | 310 (287) | 8 (7) | 302 (280) | | | | |
| | Kein Ergebnis ² | 3 (33) | 0 (7) | 3 (26) | | | | |
| | Insgesamt | 418 | 99 | 319 | | | | |
| BS ⁵ | Xpert GBS Pos | 27 (24) | 21 (19) | 6 (5) | 91,3 % [72,0 %-98,9 %] | 94,3 % [88,1 %-97,9 %] | 77,8 % [57,7 %-91,4 %] | 98,0 % [93,1 %-99,8 %] |
| | Xpert GBS Neg | 102 (92) | 2 (2) | 100 (90) | | | | |
| | Kein Ergebnis ² | 0 (13) | 0 (2) | 0 (11) | | | | |
| | Insgesamt | 129 | 23 | 106 | | | | |
| Kein BS ⁶ | Xpert GBS Pos | 78 (74) | 70 (66) | 8 (8) | 92,1 % [83,6 %-97,1 %] | 96,2 % [92,6 %-98,3 %] | 89,7 % [80,8 %-95,5 %] | 97,1 % [93,8 %-98,9 %] |
| | Xpert GBS Neg | 208 (195) | 6 (5) | 202 (190) | | | | |
| | Kein Ergebnis ² | 3 (20) | 0 (5) | 3 (15) | | | | |
| | Insgesamt | 289 | 76 | 213 | | | | |

¹ Alle Ergebnisse für den Xpert GBS sind nach dem Wiederholungstest angegeben. Die Ergebnisse des ersten Tests stehen in Klammern.

² „Kein Ergebnis“ im Xpert GBS-Test kann durch einen ungültigen Test, einen Systemfehler oder ein auf „Kein Ergebnis“ lautendes Ergebnis (d. h. Anwesenheit oder Abwesenheit von GBS-DNA kann nicht ausgegeben werden) zurückgehen.

³ Drei intrapartale Teilnehmerinnen ohne Kulturergebnisse wurden von den Analysen ausgeschlossen.

⁴ Die Gesamtprävalenz der GBS-Besiedlung gemäß Bestimmung mittels Kultur beträgt 25,3 %.

⁵ Untergruppe der intrapartalen Teilnehmerinnen, bei denen die Probe nach dem Blasensprung (BS) entnommen wurde.

⁶ Untergruppe der intrapartalen Teilnehmerinnen, bei denen die Probe vor dem Blasensprung (BS) entnommen wurde. Zwischen diesen intrapartalen Proben und antepartal entnommenen Proben sind keine biologischen Unterschiede zu erwarten.

⁷ Positiver prädiktiver Wert.

⁸ Negativer prädiktiver Wert.

Tabelle 3. Leistung des Xpert GBS und des 2. NAAT¹ relativ zur Kultur

| Kategorie | Xpert GBS | | | | | | 2. NAAT ¹ | | | | | |
|----------------------------|---------------------|------------|-----------|---------------------|------------|-----------|----------------------|------------|-----------|---------------------|------------|-----------|
| | Sensitivität | Unteres KI | Oberes KI | Spezifität | Unteres KI | Oberes KI | Sensitivität | Unteres KI | Oberes KI | Spezifität | Unteres KI | Oberes KI |
| Gesamt | 88,6 % (178/201) | 83,3 % | 92,6 % | 96,7 % (561/580) | 94,9 % | 98,0 % | 77,9 % (155/199) | 71,5 % | 83,5 % | 96,3 % (567/589) | 94,4 % | 97,6 % |
| Antepartal | 85,3 % (87/102) | 76,9 % | 91,5 % | 98,1 % (259/264) | 95,6 % | 99,4 % | 74,5 % (76/102) | 64,9 % | 82,6 % | 97,0 % (263/271) | 94,3 % | 98,7 % |
| Intrapartal | 91,9 % (91/99) | 84,7 % | 96,4 % | 95,6 % (302/316) | 92,7 % | 97,6 % | 81,4 % (79/97) | 72,3 % | 88,6 % | 95,6 % (304/318) | 92,7 % | 97,6 % |
| BS² | 91,3 % (21/23) | 72,0 % | 98,9 % | 94,3 % (100/106) | 88,1 % | 97,9 % | 90,9 % (20/22) | 70,8 % | 98,9 % | 95,2 % (100/105) | 89,2 % | 98,4 % |
| Kein BS³ | 92,1 % (70/76) | 83,6 % | 97,0 % | 96,2 % (202/210) | 92,6 % | 98,3 % | 78,7 % (59/75) | 67,7 % | 87,3 % | 95,8 % (204/213) | 92,1 % | 98,0 % |

¹ Der 2. NAAT zielt auf eine Sequenz im cfb-Gen und war von der FDA zugelassen.

² Untergruppe der intrapartalen Teilnehmerinnen, bei denen die Probe nach dem Blasensprung (BS) entnommen wurde.

³ Untergruppe der intrapartalen Teilnehmerinnen, bei denen die Probe vor dem Blasensprung (BS) entnommen wurde.

Die nachstehende Tabelle enthält einen direkten Vergleich der beiden PCR-Tests (Xpert GBS und 2. NAAT):

Tabelle 4. Direkter Vergleich der beiden PCR-Tests

| | Kultur pos | | | Kultur neg | | | Kultur unbestimmt | | | Insgesamt Xpert GBS |
|-----------------------------------|-------------|-------------|----------|-------------|-------------|----------|-------------------|-------------|----------|---------------------|
| | 2. NAAT pos | 2. NAAT neg | Ungelöst | 2. NAAT pos | 2. NAAT neg | Ungelöst | 2. NAAT pos | 2. NAAT neg | Ungelöst | |
| Xpert GBS Pos | 149 | 27 | 2 | 10 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 197 |
| Xpert GBS Neg | 6 | 17 | 0 | 11 | 549 | 1 | 0 | 3 | 0 | 587 |
| Ungültig/Fehler/ Kein Ergebnis | 0 | 0 | 0 | 1 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| Insgesamt 2. NAAT | 165 | 44 | 2 | 22 | 567 | 1 | 0 | 3 | 0 | 794 |

Tabelle 5 enthält die Anzahl der an den sechs an der Bewertung teilnehmenden klinischen Laborzentren jeweils getesteten Patientinnen sowie die geschätzte Leistung des Xpert GBS-Tests (im Vergleich zum Kulturbefund).

Tabelle 5. Vergleich zwischen Zentren

| Klinisches Testzentrum | Antepartale Patientinnen | Intrapartale Patientinnen | Patientinnen insgesamt | Kultur positiv | Prävalenz | Xpert GBS mit „Kein Ergebnis“ | | Sensitivität | | | Spezifität | | |
|------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------|----------------|---------------|-------------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | | | | | | Erster Test | Wiederholung | Schätzung | Untere 95 % | Obere 95 % | Schätzung | Untere 95 % | Obere 95 % |
| 1 | 0 | 51 | 51 | 11 | 21,6 % | 4 | 1 | 72,7 % | 39,0 % | 94,0 % | 92,3 % | 79,1 % | 98,4 % |
| 2 | 113 | 5 | 118 | 31 | 26,3 % | 12 | 2 | 90,3 % | 74,2 % | 98,0 % | 97,6 % | 91,8 % | 99,7 % |
| 3 | 94 | 0 | 94 | 17 | 18,1 % | 9 | 1 | 76,5 % | 50,1 % | 93,2 % | 100,0 % | 95,3 % | 100,0 % |
| 4 | 64 | 175 | 239 | 75 | 31,4 % | 13 | 2 | 85,3 % | 75,3 % | 92,4 % | 96,3 % | 92,1 % | 98,6 % |
| 5 | 22 | 152 | 174 | 38 | 21,8 % | 16 | 1 | 97,4 % | 86,2 % | 99,9 % | 94,8 % | 89,6 % | 97,9 % |
| 6 | 80 | 35 | 115 | 29 | 25,2 % | 11 | 3 | 96,6 % | 82,2 % | 99,9 % | 98,8 % | 93,5 % | 100,0 % |
| Insgesamt | 373 | 418 | 791 | 201 | 25,4 % | 65 | 10 | 88,6 % | 83,3 % | 92,6 % | 96,7 % | 94,9 % | 98,0 % |

Hinweis An Zentrum 6 fehlten 3 intrapartale BAP-Kulturergebnisse.

21 Laufzeitanalyse

Die Laufzeit für die 390 intrapartalen Teilnehmerinnen der klinischen Studie ist nachstehend beschrieben. Die mittlere Laufzeit vom ersten Start des Laufs mit dem Xpert GBS bis zur Ergebnisausgabe betrug 1,84 Stunden (alle 390 Teilnehmerinnen). Die mittlere Laufzeit für die 360 Teilnehmerinnen, die im ersten Versuch gültige Ergebnisse erzielten, betrug 1,76 Stunden. Die mittlere Laufzeit für die 30 Teilnehmerinnen, die im zweiten Versuch gültige Ergebnisse erzielten, betrug 2,74 Stunden. Die mediane Laufzeit betrug 1,47 Stunden für die 360 Proben, die im ersten Versuch gültige Ergebnisse erzielten, und 2,44 Stunden für die 30 Teilnehmerinnen, die im zweiten Versuch gültige Ergebnisse erzielten.

Tabelle 6. Laufzeit vom ersten Start des Laufs bis zur GBS-Ergebnisausgabe (390 intrapartale Teilnehmerinnen)

| | Gesamt | Ergebnis im ersten Versuch | Ergebnis im zweiten Versuch |
|-------------------------|--------|----------------------------|-----------------------------|
| Mittel (Stunden) | 1,84 | 1,76 | 2,74 |
| Median (Stunden) | 1,48 | 1,47 | 2,44 |

22 Analytische Spezifität

Im Handel beschaffte, gereinigte genomische DNA von 101 Stämmen, die 28 Streptokokken, 73 andere Spezies einschließlich phylogenetisch mit *S. agalactiae* verwandte Stämme, sonstige häufig in der Vaginal- und Analfloora vorkommende Mikroflora (Bakterien und Hefen) sowie humane DNA repräsentierten, wurden getestet. Drei Replikate wurden bei 1,5 ng/25-µl-Reaktion ($\sim 2 \times 10^5$ äquivalente Genomkopien pro Reaktion) getestet. Keines der 28 Streptokokkenisolate (Nicht-GBS) war im Test positiv. Von den übrigen 73 Stämmen waren vier (*Enterococcus gallinarum*, *Staphylococcus simulans*, *Micrococcus luteus* und *Propionibacterium acnes*) in einem von sechs Replikaten schwach positiv.

23 Analytische Sensitivität

Die analytische Sensitivität bzw. Nachweisgrenze (LoD), wurde anhand von 11 *S.-agalactiae*-Stämmen ermittelt. Neun verschiedene GBS-Serotypen sind identifiziert worden (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII und VIII). Die meisten von GBS verursachten Fälle von neonataler Sepsis werden einem der 4 Serotypen Ia, Ib, II oder III zugeschrieben. GBS Typ V hat sich zu einer bedeutenden Ursache für GBS-Infektionen in den USA entwickelt, während Stämme der Typen VI und VIII unter Frauen in Japan prävalent geworden sind.⁹ Quantifizierte Kulturen wurden in vier Replikaten getestet. In Tabelle 7 ist die niedrigste Konzentration der einzelnen Subtypen aufgeführt, die ein positives Ergebnis für alle vier Replikate erzielte.

Tabelle 7. Erhaltene Nachweisgrenze für alle getesteten Serotypen

| Serotyp | CFU/Tupfer |
|-----------------|------------|
| ATCC 12973 (II) | 250 |
| Ia/c | 250 |
| Ib/c | 250 |
| II | 250 |
| III | 250 |
| IV | 250 |
| IVc | 250 |
| V | 250 |
| VI | 250 |
| VII | 250 |
| VIII | 250 |

24 Reproduzierbarkeit

Ein Panel aus Proben mit unterschiedlichen Konzentrationen von GBS und *Lactobacillus acidophilus* (negativ) wurde dreifach an 10 verschiedenen Tagen an den drei Zentren getestet (4 Proben × 3 × 10 Tage × 3 Zentren). An allen 3 Testzentren wurde eine Charge Xpert GBS-Kits entsprechend dem Xpert GBS-Verfahren verwendet.

Tabelle 8. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsergebnisse

| Probe CFU/Tupfer | Zentrum 1 | Zentrum 2 | Zentrum 3 | Erwartete Ergebnisse (Ct-Bereich) ¹ | Gesamtübereinstimmung | Gesamtübereinstimmung in % |
|--|-----------|-----------|-----------|--|-----------------------|----------------------------|
| GBS-negativ <i>L. acidophilus</i> $1,7 \times 10^4$ CFU/Tupfer | 30/30 | 30/30 | 30/30 | Negativ (0 oder >42) | 90/90 | 100 % |
| GBS niedrig $6,2 \times 10^2$ CFU/Tupfer | 30/30 | 30/30 | 30/30 | Positiv (31 bis 41) | 90/90 | 100 % |
| GBS moderat $8,3 \times 10^3$ CFU/Tupfer | 30/30 | 30/30 | 30/30 | Positiv (27 bis 37) | 90/90 | 100 % |
| GBS hoch $1,3 \times 10^6$ CFU/Tupfer | 30/30 | 30/30 | 30/30 | Positiv (19 bis 29) | 90/90 | 100 % |
| Gesamtübereinstimmung | 120/120 | 120/120 | 120/120 | | 360/360 | 100 % |
| Übereinstimmung in % | 100 % | 100 % | 100 % | | 100 % | 100 % |

¹ Erwarteter Bereich der Ct-Werte; alle Werte lagen in den erwarteten Bereichen.

25 Literatur

- Schrag et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *NEJM*. 2002; 247(4): 233-239.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. *MMWR* 2002; 51 (No. RR-11): 1-26.
- Schuchat A. Epidemiology of Group B Streptococcal Disease in the United States: Shifting Paradigms. *Clin Micro Rev*. 1998; 11(3): 497-513.
- Davis et al. Multicenter Study of a Rapid Molecular-Based Assay for the Diagnosis of Group B Streptococcus Colonization in Pregnant Women. *C. Infectious Disease*. 2004; 30: 1129-35.
- Puopolo et al. Early-Onset Group B Streptococcal Disease in the Era of Maternal Screening. *Pediatrics*. 2005; 115:1240-1246.
- Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
- Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 811-15.
- Paoletti, Lawrence C., Ph.D. Research Interests. Accessed 07/19/2006. < <http://www.channing.harvard.edu/paoletti.htm>>.
- REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
- REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
- Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

26 Standorte der Cepheid-Zentralen

| Konzernzentrale | Konzernzentrale in Europa |
|--|--|
| Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089 USA | Cepheid Europe SAS Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont Frankreich |
| Telefon: + 1 408 541 4191 | Telefon: + 33 563 825 300 |
| Fax: + 1 408 541 4192 | Fax: + 33 563 825 301 |
| www.cepheid.com | www.cepheidinternational.com |

27 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) des Computers

| Region | Telefon | E-Mail |
|--|--------------------------------------|------------------------------|
| USA | + 1 888 838 3222 | techsupport@cepheid.com |
| Australien und Neuseeland | + 1800 130 821 + 0800 001 028 | techsupportANZ@cepheid.com |
| Belgien, Niederlande und Luxemburg | + 33 563 825 319 | support@cepheideurope.com |
| Brasilien und Lateinamerika | + 55 11 3524 8373 | latamsupport@cepheid.com |
| China | + 86 021 5406 5387 | techsupportchina@cepheid.com |
| Frankreich | + 33 563 825 319 | support@cepheideurope.com |
| Deutschland | + 49 69 710 480 480 | support@cepheideurope.com |
| Indien, Bangladesch, Bhutan, Nepal und Sri Lanka | + 91 11 48353010 | techsupportindia@cepheid.com |
| Italien | + 39 800 902 567 | support@cepheideurope.com |
| Portugal | + 351 800 913 174 | support@cepheideurope.com |
| Spanien | + 34 919 90 67 62 | support@cepheideurope.com |
| Südafrika | + 27 861 22 76 35 | support@cepheideurope.com |
| Großbritannien | + 44 3303 332 533 | support@cepheideurope.com |
| Andere Länder in Europa, im Nahen Osten und in Afrika | + 33 563 825 319 + 971 4 253 3218 | support@cepheideurope.com |
| Andere, oben nicht aufgeführte Länder | + 1 408 400 8495 | techsupport@cepheid.com |

Die Kontaktinformationen weiterer Geschäftsstellen von <Default ? Font>Cepheid finden Sie auf unserer Website www.cepheid.com oder www.cepheidinternational.com unter dem Register **SUPPORT**. Wählen Sie die Option **Kontaktaufnahme (Contact Us)**.

28 Symbolerklärung

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



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



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Frankreich
Tel.: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301



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



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



For Information Only - Not a Controlled Copy