

QIAstat-Dx®

Meningitis/Encephalitis (ME)

Panel – Kurzbericht über Sicherheit und Leistung



Version 1



In-vitro-Diagnostikum

Zur Verwendung mit dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 und QIAstat-Dx Analyzer 2.0



691612



QIAGEN GmbH, QIAGEN Straße 1, 40724 Hilden, DEUTSCHLAND

R1

Kurzbericht über Sicherheit und Leistung

Dieser Kurzbericht über Sicherheit und Leistung (SSP) soll der Öffentlichkeit eine aktualisierte Zusammenfassung der wichtigsten Aspekte der Sicherheit und Leistung des Produkts zugänglich machen.

Der SSP ist weder dazu vorgesehen, die Gebrauchsanweisung als wesentliches Dokument zur Sicherstellung der sicheren Anwendung des Produkts zu ersetzen, noch soll er bestimmungsgemäßen Anwendern diagnostische oder therapeutische Vorschläge bieten.

Die nachfolgenden Informationen richten sich an berufsmäßige Anwender.

Dokumentenrevision: 01

Erstellungsdatum: Juli 2025

Referenznummer des Herstellers für den SSP: HB-3697-SPR

1. Produktidentifikation und allgemeine Informationen	
1.1 Handelsname(n) des Produkts	QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel
1.2 Hersteller (Name und Adresse)	QIAGEN GmbH, QIAGEN Straße 1, 40724 Hilden, Deutschland
1.3 Einmalige Registrierungsnummer (SRN) des Herstellers	DE-MF-000004949
1.4 Basis-UDI-DI	4053228RMEQSTA000000001ML
1.5 Europäische Nomenklatur für Medizinprodukte (EMDN) – Beschreibung/Text	W0105070505 Meningitis / Encephalitis Infections - Multiplex NA Reagents
1.6 Risikoklasse des Produkts	Klasse C
1.7 Jahr der Ausstellung der ersten Bescheinigung für das Produkt gemäß Verordnung (EU) 2017/746	2025
1.8 Bevollmächtigter (falls zutreffend), Name und SRN	Nicht zutreffend
1.9 Benannte Stelle und einmalige Kennnummer (SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH, Tillystraße 2 90431 Nürnberg, DEUTSCHLAND 0197
2. Zweckbestimmung und weitere Angaben	
2.1 Zweckbestimmung	Das QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel ist ein qualitativer in-vitro-diagnostischer Multiplex-Real-time PCR-Test auf Nukleinsäurebasis zur Verwendung mit dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 und QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Das QIAstat-Dx ME Panel ermöglicht die gleichzeitige Detektion und die Identifikation mehrerer bakterieller, viraler und Hefe-Nukleinsäuren in Liquorproben, die durch Lumbalpunktion von Patienten mit Anzeichen und/oder Symptomen einer Meningitis und/oder Enzephalitis gewonnen wurden.

Die folgenden Organismen können mit dem QIAstat-Dx ME Panel nachgewiesen und differenziert* werden: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* (bekapselt), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, Zytomegalievirus, Herpes-Simplex-Virus 1, Herpes-Simplex-Virus 2, Humanes Herpesvirus 6, Enterovirus, Humanes Parechovirus, Varicella-Zoster-Virus und *Cryptococcus neoformans/gattii**

Das QIAstat-Dx ME Panel ist als Unterstützung bei der Diagnostik spezifischer-Meningitis- und/oder Enzephalitiserreger indiziert, wobei die Ergebnisse im Zusammenhang mit anderen klinischen, epidemiologischen und Labordaten gesehen werden müssen. Die Ergebnisse des QIAstat-Dx ME Panel sind nicht als alleinige Grundlage für die Diagnose, Behandlung oder andere Entscheidungen des Patientenmanagements vorgesehen. Positive Ergebnisse schließen eine Koinfektion mit Erregern, die nicht im QIAstat-Dx ME Panel enthalten sind, nicht aus. Mit diesem Test werden nicht alle Erreger einer ZNS-Infektion erkannt. Der bzw. die nachgewiesene(n) Erreger ist/sind möglicherweise nicht die maßgebliche Ursache der Erkrankung. Negative Ergebnisse schließen einen Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) nicht aus.

Das QIAstat-Dx ME Panel ist nicht für die Untersuchung von Proben gedacht, die ZNS-Verweilkathetern entnommen wurden.

Das QIAstat-Dx ME Panel ist für die Verwendung in Verbindung mit Standardkulturen für den Keimnachweis, die Serotypisierung und für Antibiotika-Suszeptibilitätstests vorgesehen.

Das QIAstat-Dx ME Panel ist nur für den in-vitro-diagnostischen Gebrauch durch geschultes Labor-Fachpersonal vorgesehen.

* *Cryptococcus neoformans* und *Cryptococcus gattii* werden nicht differenziert.

2.2 Indikation(en) und Zielpopulation(en)	<p>Das QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel ist ein Real-time PCR-Test zum Nachweis mehrerer bakterieller, viraler und Hefe-Nukleinsäuren in Liquorproben, die durch Lumbalpunktion von Patienten mit Anzeichen und/oder Symptomen einer Meningitis und/oder Enzephalitis gewonnen wurden. Das QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel ist nur für den in-vitro-diagnostischen Gebrauch vorgesehen.</p>
2.3 Angabe, ob es sich um ein Produkt für patientennahe Tests und/oder ein therapiebegleitendes Diagnostikum handelt	<p>Das Produkt ist nicht für patientennahe Tests vorgesehen. Das Produkt ist kein therapiebegleitendes Diagnostikum.</p>
2.4 Einschränkungen und/oder Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse des QIAstat-Dx ME Panel sind nicht als alleinige Grundlage für die Diagnose, Behandlung oder andere Entscheidungen des Patientenmanagements vorgesehen. Positive Ergebnisse schließen eine Koinfektion mit Erregern, die nicht im QIAstat-Dx ME Panel enthalten sind, nicht aus. Der bzw. die nachgewiesene(n) Erreger ist/sind möglicherweise nicht die maßgebliche Ursache der Erkrankung. Nicht alle Erreger von ZNS-Infektionen werden mit diesem Test nachgewiesen und die Sensitivität kann in einigen klinischen Verwendungen von der in der Packungsbeilage beschriebenen Sensitivität abweichen. Das QIAstat-Dx ME Panel ist nicht für die Untersuchung von Proben gedacht, die ZNS-Verweilkathetern entnommen wurden. Ein negatives Ergebnis mit dem QIAstat-Dx ME Panel schließt die infektiöse Natur des Syndroms nicht aus. Negative Assay-Ergebnisse können auf mehrere Faktoren bzw. eine Kombination aus verschiedenen Faktoren zurückzuführen sein, unter anderem Fehler bei der Probenhandhabung, Variationen in den Nukleinsäuresequenzen, auf die der Assay abzielt, Infektionen durch Organismen, die nicht im Assay enthalten sind, bzw. durch Organismen, deren

	<p>Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze für den Assay liegt, und die Verwendung bestimmter Medikamente, Therapien oder Wirkstoffe.</p> <ul style="list-style-type: none"> Das QIAstat-Dx ME Panel ist nicht für die Untersuchung anderer als die in dieser Gebrauchsanweisung beschriebenen Proben vorgesehen. Die Leistungsmerkmale des Tests wurden nur mit Liquor ermittelt. Das QIAstat-Dx ME Panel ist für die Verwendung in Verbindung mit Standardkulturen für den Keimnachweis, die Serotypisierung und für Antibiotika-Suszeptibilitätstests vorgesehen. Die mit dem QIAstat-Dx ME Panel erhaltenen Ergebnisse müssen von geschultem medizinischen Personal im Rahmen aller relevanten klinischen, labortechnischen und epidemiologischen Befunde interpretiert werden. Das QIAstat-Dx ME Panel kann nur in Verbindung mit dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder dem QIAstat-Dx Analyzer 2.0 verwendet werden.* * Als Alternative zum QIAstat-Dx Analyzer 1.0 kann ein DiagCORE Analyzer verwendet werden, auf dem die QIAstat-Dx Softwareversion 1.4 oder 1.5 ausgeführt wird. Das QIAstat-Dx ME Panel ist ein qualitativer Assay und liefert keinen quantitativen Wert für nachgewiesene Erreger. Parasitäre, virale und bakterielle Nukleinsäuren können <i>in vivo</i> persistieren, auch wenn der Erreger nicht lebensfähig oder infektiös ist. Der Nachweis eines Zielmarkers bedeutet nicht, dass der betreffende Organismus der Verursacher der Infektion oder der klinischen Symptome ist. Der Nachweis von bakteriellen, viralen und fungalen Nukleinsäuren setzt voraus, dass Probenentnahme, Handhabung, Transport, Lagerung und Laden in die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge korrekt erfolgt sind. Unsachgemäße Arbeitsabläufe können bei allen oben erwähnten Prozessen zu falschen Ergebnissen führen, einschließlich falsch positiver oder falsch negativer Ergebnisse.
--	---

- Sensitivität und Spezifität des Assays für die spezifischen Organismen und für alle Organismen zusammen sind intrinsische Leistungsparameter eines bestimmten Assays und variieren nicht je nach Prävalenz. Im Gegensatz dazu sind sowohl die negativen als auch die positiven Vorhersagewerte eines Testergebnisses von der Prävalenz der Krankheit/Organismen abhängig. Bitte beachten Sie, dass eine höhere Prävalenz den positiven Vorhersagewert eines Testergebnisses begünstigt, während eine niedrigere Prävalenz den negativen Vorhersagewert eines Testergebnisses begünstigt.
- Die versehentliche Kontamination der Liquorprobe mit *Propionibacterium acnes* – einem weit verbreiteten commensalen Organismus der Hautflora – kann ein unerwartetes Signal (schwach positiv) für *Mycoplasma pneumoniae* im QIAstat-Dx ME Panel auslösen. Die standardmäßige Handhabung von Liquorproben sollte diese potenzielle Kontamination verhindern.
- Wie die Ergebnisse der Koinfektionsstudie bei der analytischen Überprüfung belegen, wird bei Vorliegen von *S. pneumoniae* in derselben Probe der Nachweis von HSV1 möglicherweise gehemmt. Da sich dieser Effekt auch bei geringen Konzentrationen von *S. pneumoniae* einstellte, sollten negative Ergebnisse für HSV1 in *S. pneumoniae*-positiven Proben mit Vorsicht interpretiert werden. Der gegenteilige Effekt (Hemmung von *S. pneumoniae* bei Vorliegen von HSV1 in derselben Probe) wurde bei der höchsten getesteten HSV1-Konzentration (1,00E+05 TCID₅₀/ml) nicht beobachtet.
- Aufgrund der sensitiven Natur des Erregernachweises durch das QIAstat-Dx ME Panel und zur Vermeidung einer Probenkontamination müssen die Standardverfahren für Mikrobiologielabors unbedingt befolgt werden. Klinisches Laborpersonal könnte selbst die Quelle der mit dem QIAstat-Dx ME Panel nachweisbaren Pathogene sein (z. B. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* usw.).

	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Kontamination könnte bei der Entnahme, dem Transport oder dem Testen einer Probe auftreten. Es empfiehlt sich, die bewährten Vorgehensweisen für Probenhandhabung und Testverfahren zu befolgen, um das Risiko einer Kontamination, die zu falsch positiv Ergebnissen führen könnte, zu minimieren. Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen können ergänzende PSA wie z. B. eine Gesichtsmaske umfassen, insbesondere dann, wenn Anzeichen oder Symptome einer Atemwegsinfektion beobachtet werden. • Es werden nur <i>E. coli</i>-Stämme nachgewiesen, die das Kapselantigen K1 aufweisen. Alle anderen <i>E. coli</i>-Stämme/Serotypen werden nicht erkannt. • Es werden nur bekapselte <i>N. meningitidis</i>-Stämme nachgewiesen. Nicht bekapselte <i>N. meningitidis</i> werden nicht erkannt.
3. Produktbeschreibung	
3.1 Beschreibung des Produkts, einschließlich der Bedingungen für die Nutzung des Produkts	<p>a) Allgemeine Beschreibung des Produkts, einschließlich Zweckbestimmung und vorgesehener Anwender</p> <p>Bei der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge handelt es sich um ein Einweg-Kunststoffprodukt, das vollautomatische molekulare Assays zur Detektion und Identifikation von Nukleinsäuren mehrerer Erreger direkt in Liquorproben ermöglicht. Zu den Hauptmerkmalen der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge gehören die Kompatibilität mit Flüssigproben, die hermetische Kapselung der für den Test notwendigen Fertigreagenzien und ein vollautomatischer Betrieb ohne erforderliche Anwesenheit eines Bedieners. Alle Schritte der Probenvorbereitung und des Assay-Tests werden innerhalb der Kartusche durchgeführt.</p> <p>Alle Reagenzien, die für die vollständige Durchführung eines Testlaufs benötigt werden, sind in der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge in geschlossenen Kammern vorbefüllt. Der Benutzer kommt nicht mit den Reagenzien in Kontakt bzw. muss diese nicht handhaben. Während des Tests werden die Reagenzien in</p>

der Kartusche im Analysemodul des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder des QIAstat-Dx Analyzer 2.0 durch pneumatisch betriebene Mikrofluidik verarbeitet und haben keinen direkten Kontakt zu den Aktuatoren. Der QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder der QIAstat-Dx Analyzer 2.0 verfügt über Luftfilter für Zu- und Abluft, was die Umgebung zusätzlich schützt. Nach dem Testen bleibt die Kartusche jederzeit hermetisch verschlossen, was ihre sichere Entsorgung erheblich erleichtert.

In der Kartusche werden automatisch mehrere Schritte nacheinander mittels pneumatischem Druck durchgeführt, um Proben und Flüssigkeiten über die Transferkammer an ihre Bestimmungsorte zu befördern.

Das QIAstat-Dx ME Panel ist für die Verwendung mit Liquor vorgesehen. Alle Proben sind als potenziell gefährlich zu behandeln. Die Liquorprobe sollte durch Lumbalpunktion entnommen und nicht zentrifugiert oder verdünnt werden. Liquorproben sollten entsprechend den vom Hersteller empfohlenen Verfahren entnommen und gehandhabt werden.

Das QIAstat-Dx ME Panel ist nur für den in-vitro-diagnostischen Gebrauch durch geschultes Labor-Fachpersonal vorgesehen.

b) Beschreibung des Testprinzips des Assays oder des Funktionsprinzips des Geräts

Nachdem die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge mit der Probe in den QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder den QIAstat-Dx Analyzer 2.0 eingeführt wurde, werden die folgenden Assay-Schritte automatisch durchgeführt:

- Resuspension der internen Kontrolle;
- Zellyse mit mechanischen und chemischen Mitteln;
- Membranbasierte Nukleinsäureaufreinigung;
- Mischen der gereinigten Nukleinsäure mit lyophilisierten Master-Mix-Reagenzien;
- Transfer von definierten Aliquoten des Eluat/Master-Mix in verschiedene Reaktionskammern;

	<ul style="list-style-type: none"> • Durchführung von Multiplex-Real-time-RT-PCR-Tests in den einzelnen Reaktionskammern. <p>Hinweis: Ein Anstieg der Fluoreszenz, der den Nachweis des Ziel-Analyten anzeigen, wird direkt in jeder Reaktionskammer nachgewiesen.</p>								
<p>3.2 Wenn es sich bei dem Produkt um ein Kit handelt, Beschreibung der Komponenten (einschließlich Zulassungsstatus von Komponenten, z. B. IVD, Medizinprodukte und ggf. Basis-UDI-DIs)</p>	<p>Der Inhalt des Kits ist wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 einzeln verpackte Kartuschen mit allen Reagenzien für die Probenvorbereitung und Multiplex-Real-time-RT-PCR plus interne Kontrolle • 6 einzeln verpackte Transferpipetten zur Dispensierung der Flüssigprobe in die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge <p>Der Inhalt des Kits wird nicht separat verkauft.</p> <p>Das QIAstat-Dx ME Panel erfüllt die Definition eines In-vitro-Diagnostikums (Artikel 2(2) IVDR), da es für den Nachweis und die Identifizierung von Erregern im Zusammenhang mit Meningitis-/Enzephalitis-Erkrankungen vorgesehen ist und somit Informationen über den physiologischen Zustand liefert.</p> <p>Risikoklasse C (Anhang VIII, Regel 3 (c))</p>								
<p>3.3 Hinweis auf frühere Generationen oder Varianten des Produkts, wenn diese vorhanden sind, und Beschreibung der Unterschiede</p>	<p>Die Unterschiede zwischen dem gegenständlichen Produkt, dem QIAstat-Dx ME Panel (IVDR), und der vorherigen Version, dem QIAstat-Dx ME Panel (IVDD), sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.</p> <table border="1" data-bbox="344 1129 1046 1394"> <thead> <tr> <th data-bbox="344 1129 535 1271"></th><th data-bbox="535 1129 759 1271">QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) (Kat.-Nr. 691612)</th><th data-bbox="759 1129 983 1271">QIAstat-Dx ME Panel (IVDD) (Kat.-Nr. 691611)</th><th data-bbox="983 1129 1046 1271"></th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="344 1271 535 1394">Lagerung und Handhabung der Proben</td><td data-bbox="535 1271 759 1394">Sollte ein sofortiges Testen nicht möglich sein, werden für</td><td data-bbox="759 1271 983 1394">Liquor kann bei Raumtemperatur (15-25 °C) bis zu 12 Stunden</td><td data-bbox="983 1271 1046 1394"></td></tr> </tbody> </table>		QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) (Kat.-Nr. 691612)	QIAstat-Dx ME Panel (IVDD) (Kat.-Nr. 691611)		Lagerung und Handhabung der Proben	Sollte ein sofortiges Testen nicht möglich sein, werden für	Liquor kann bei Raumtemperatur (15-25 °C) bis zu 12 Stunden	
	QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) (Kat.-Nr. 691612)	QIAstat-Dx ME Panel (IVDD) (Kat.-Nr. 691611)							
Lagerung und Handhabung der Proben	Sollte ein sofortiges Testen nicht möglich sein, werden für	Liquor kann bei Raumtemperatur (15-25 °C) bis zu 12 Stunden							

		<p>Liquorproben die nachstehend aufgeführten Lagerbedingungen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raumtemperatur (15–25 °C) bis zu 24 Stunden • Gekühlt (2–8 °C) bis zu 7 Tage 	gelagert werden.	
	Zieldifferenzierung	Das Panel erkennt und meldet den Zytomegalievirus (CMV).	Das Panel meldet keinen Zytomegalievirus (CMV).	
	Inklusivität	<p>Die Inklusivität einiger Ziele wurde erweitert, um ein breiteres Spektrum genetischer Variabilität abzudecken.</p> <p>Alle getesteten Stämme wurden nachgewiesen.</p>	<p>Aufgrund der geringeren Anzahl abgedeckter Stämme war die Inklusivität einiger Ziele eingeschränkt.</p> <p>Fünf Stämme wurden als nicht nachgewiesen gemeldet.</p>	
3.4 Beschreibung des Zubehörs, das für eine Verwendung in Kombination mit dem Produkt bestimmt ist	Nicht zutreffend.			

3.5 Beschreibung anderer Geräte und Produkte, die für eine Verwendung in Kombination mit dem Produkt bestimmt sind	<p>Das QIAstat-Dx ME Panel ist zur Verwendung mit dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder dem QIAstat-Dx Analyzer 2.0 vorgesehen.</p> <p>Bitte beachten Sie, dass die QIAGEN-Kit Gebrauchsanweisung und die Assay-Definitionsdatei (ADF) für das QIAstat-Dx ME Panel unter www.qiagen.com verfügbar sind.</p>
4. Verweis auf angewendete harmonisierte Normen und GS	
4 Angewendete harmonisierte Normen und gemeinsame Spezifikationen (GS)	<p>Harmonisierte Normen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EN ISO 13485:2016+AC:2018+A11:2021 – Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke (ISO 13485:2016) • EN ISO 14971:2019+A11:2021 – Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte • EN ISO 15223-1:2021 – Medizinprodukte – Bei Aufschriften von Medizinprodukten zu verwendende Symbole, Kennzeichnung und zu liefernde Informationen – Teil 1: Allgemeine Anforderungen • EN ISO 20916:2024 – <i>In-vitro-Diagnostika</i> – Klinische Leistungsstudien unter Verwendung von menschlichem Untersuchungsmaterial – Gute Studienpraxis (ISO 20916:2019) <p>Es gibt keine gemeinsamen Spezifikationen der Europäischen Kommission, die auf das QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel anwendbar sind.</p>
5. Risiken und Warnhinweise	
5.1 Restrisiken und unerwünschte Wirkungen	<p>Die Risiken wurden soweit wie möglich gemindert und als annehmbar erachtet, die Verwendung des Produkts wird als sicher beurteilt. Es gibt keine unerwünschten Wirkungen.</p>
5.2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	<p>Bitte beachten Sie, dass Sie ggf. verpflichtet sind, Ihre lokalen Vorschriften zur Meldung schwerwiegender Vorfälle, die im Zusammenhang mit dem Produkt aufgetreten sind, an den Hersteller und die Regulierungsbehörde, welcher der Anwender und/oder der Patient unterliegt, zu konsultieren.</p>

- Das QIAstat-Dx ME Panel ist nur für den in-vitro-diagnostischen Gebrauch vorgesehen.
- Das QIAstat-Dx ME Panel ist zur Verwendung durch Laborfachkräfte vorgesehen, die im Umgang mit dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder dem QIAstat-Dx Analyzer 2.0 geschult sind.

Sicherheitshinweise

- Tragen Sie beim Umgang mit Chemikalien stets einen geeigneten Laborkittel, Einmal-Laborhandschuhe und eine Schutzbrille. Weitere Informationen sind den entsprechenden Sicherheitsdatenblättern (Safety Data Sheets, SDS) zu entnehmen. In unserer Online-Sammlung der Sicherheitsdatenblätter unter www.qiagen.com/safety finden Sie zu jedem QIAGEN Kit und jeder Kit-Komponente das jeweilige SDB als praktische und kompakte PDF-Datei, die Sie einsehen und ausdrucken können.
- Beachten Sie die üblichen Laborverfahren, um Ihren Arbeitsbereich sauber und kontaminationsfrei zu halten. Diesbezügliche Richtlinien werden in Publikationen wie *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* des European Center for Disease Control and Prevention (www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-and-laboratory-networks/erlinet-biosafety) beschrieben.
- Die Proben sind potenziell infektiös. Befolgen Sie die in Ihrer Einrichtung geltenden Sicherheitsvorschriften für die Handhabung biologischer Proben. Proben- und Assay-Abfälle sind gemäß den örtlichen Sicherheitsbestimmungen zu entsorgen.
- Tragen Sie immer eine geeignete persönliche Schutzausrüstung und befolgen Sie die in Ihrer Einrichtung geltenden Sicherheitsvorschriften für die Handhabung biologischer Proben. Behandeln Sie alle Proben, Kartuschen und Transferpipetten so, als könnten sie Infektionserreger übertragen.

- Behandeln Sie alle Proben, Kartuschen und Transferpipetten so, als könnten sie Infektionserreger übertragen. Beachten Sie stets die in einschlägigen Richtlinien beschriebenen Sicherheitsvorkehrungen, wie z. B. in „Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI) Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline (M29)“, oder in anderen von lokalen Behörden bereitgestellten Dokumenten.
- Die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ist ein geschlossenes Einwegprodukt, das alle Reagenzien für die Probenvorbereitung und Multiplex Real-time RT-PCR im QIAstat-Dx Analyzer 1.0 und QIAstat-Dx Analyzer 2.0 enthält. Verwenden Sie die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge nicht, wenn das Verfallsdatum überschritten ist, sie beschädigt erscheint oder wenn Flüssigkeit daraus austritt.
- Entsorgen Sie Proben, gebrauchte oder beschädigte Kartuschen und Transferpipetten in Übereinstimmung mit allen Gesundheits- und Sicherheitsvorschriften und -gesetzen auf Bundes-, Landes- und kommunaler Ebene.

Notfallinformationen

CHEMREC

Außerhalb der USA und Kanadas: +1 703 527 3887

Für die Komponenten des QIAstat-Dx ME Panel gelten die folgenden Gefahren- und Sicherheitshinweise.



Enthält: Ethanol, Guanidinhydrochlorid, Guanidinthiocyanat, Isopropanol, Proteinase K, t-Octylphenoxypropoxyethanol.
Gefahr! Flüssigkeit und Dampf hochentzündlich. Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Einatmen.

Gesundheitsschädlich bei Hautkontakt. Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden. Kann bei Einatmen Allergie, asthmatige Symptome oder Atembeschwerden verursachen. Kann Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen. Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase. Wirkt ätzend auf die Atemwege. Von Hitze/Funken/offenen Flammen/heißen Oberflächen fernhalten. Nicht rauchen. Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. Atemschutz tragen. BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen. Bei Exposition oder falls betroffen: Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. Mund ausspülen. KEIN Erbrechen herbeiführen. Die betroffene Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. Kontaminierte Kleidung vor erneutem Tragen waschen. Gut belüftet lagern. Behälter dicht verschlossen halten. Inhalt/Behälter unter Beachtung der örtlichen, regionalen, nationalen und internationalen Vorschriften bei einer zugelassenen Einrichtung entsorgen.

Vorsichtsmaßnahmen im Labor

Zum Schutz vor einer möglichen Kontamination der Probe und des Arbeitsbereichs sollten die üblichen Sicherheits- und Reinigungsverfahren des Labors angewendet werden, einschließlich der folgenden Vorsichtsmaßnahmen:

- Zum Schutz der Anwender sollten die Proben auf einer Biosicherheitswerkbank oder ähnlich sauberen Umgebung verarbeitet werden. Wenn keine Biosicherheitswerkbank verwendet wird, sollte bei der Probenvorbereitung eine Totraumbox (z. B. AirClean PCR-Arbeitsplatz), ein Spritzschutz (z. B. Bel-Art Scienceware Splash Shields) oder ein Gesichtsschutz verwendet werden.

- Eine Biosicherheitswerkbank, die zur Durchführung von Erreger nachweisen (z. B. Kulturen) zum Einsatz kommt, sollte nicht zur Probenvorbereitung oder zum Beschicken der Kartuschen verwendet werden.
- Reinigen Sie den Arbeitsbereich vor der Bearbeitung der Proben gründlich mit einem geeigneten Reinigungsmittel, z. B. einer frisch zubereiteten 10%igen Bleichlösung oder einem ähnlichen Desinfektionsmittel. Wischen Sie desinfizierte Oberflächen mit Wasser ab, um Rückstände und mögliche Schäden an der Probe oder Interferenzen mit Desinfektionsmitteln zu vermeiden.
- Proben und Kartuschen sollten einzeln gehandhabt werden.
- Verwenden Sie saubere Handschuhe, um das Material aus den Großpackungen zu entnehmen, und verschließen Sie diese wieder, wenn sie nicht in Gebrauch sind.
- Wechseln Sie zwischen den einzelnen Proben die Handschuhe und reinigen Sie den Arbeitsbereich.
- Entsorgen Sie gebrauchte Kartuschen sofort nach Beendigung des Laufs in einem geeigneten Behälter für biologische Gefahrstoffe.
- Vermeiden Sie eine übermäßige Handhabung der Kartuschen nach den Prüfläufen.
- Vermeiden Sie eine Beschädigung der Kartusche (siehe Sicherheitshinweise zum Umgang mit beschädigten Kartuschen).
- Benutzen Sie saubere Handschuhe, um Materialien aus Großpackungen zu entnehmen, und verschließen Sie diese, wenn sie nicht gebraucht werden.

Aufgrund der sensitiven Natur des Pathogennachweises durch das QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel und zur Vermeidung einer Probenkontamination müssen die Standardverfahren für Mikrobiologielabore unbedingt befolgt werden. Klinisches Laborpersonal könnte selbst die Quelle der

	<p>mit dem QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel nachweisbaren Pathogene sein (z. B. <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, HSV-1 usw.). Eine Kontamination könnte bei der Entnahme, dem Transport oder dem Testen einer Probe auftreten. Es empfiehlt sich, die bewährten Vorgehensweisen für Probenhandhabung und Testverfahren zu befolgen, um das Risiko einer Kontamination, die zu falsch positiv Ergebnissen führen könnte, zu minimieren. Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen können ergänzende PSA wie z. B. eine Gesichtsmaske umfassen, insbesondere dann, wenn Anzeichen oder Symptome einer Atemwegsinfektion oder ein aktives Herpes-Zoster-/Fieberbläschen beobachtet werden.</p> <p>Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der Berichterstattung für die öffentliche Gesundheit</p> <p>Zur Festlegung der erforderlichen Maßnahmen hinsichtlich der Überprüfung der Ergebnisse zur Identifizierung und Verfolgung von Ausbrüchen sowie für epidemiologische Untersuchungen haben Landes- und kommunale Gesundheitsbehörden Leitlinien zur Meldung von meldepflichtigen Krankheiten in ihren Zuständigkeitsbereichen veröffentlicht (z. B. umfasst die Liste gemäß dem Amtsblatt der Europäischen Union vom 6. Juli 2018 L 170/1 Listeriose sowie invasive Erkrankungen durch <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> und <i>Streptococcus pneumoniae</i>). Die Labore sind dafür verantwortlich, ihre auf Bundes- und Landesebene geltenden Vorschriften für die Übermittlung von klinischem Material oder Isolaten positiver Proben an ihre Landes- und kommunalen Gesundheitslabore einzuhalten.</p>
<p>5.3 Weitere sicherheitsrelevante Aspekte, einschließlich einer Zusammenfassung jeglicher Korrekturmaßnahmen im Feld (FSCA einschließlich FSN), falls zutreffend</p>	<p>Nicht zutreffend.</p>

6. Zusammenfassung der Leistungsbewertung und Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehrbringen

6.1 Bericht über die wissenschaftliche Validität des Produkts

Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS), die sich als Meningitis oder Enzephalitis manifestieren, sind kritische Erkrankungen mit potenziell schwerwiegenden Folgen. Bei einer Meningitis kommt es zu einer Entzündung der Hirnhäute, die das Gehirn und das Rückenmark umgeben, während bei einer Enzephalitis eine Entzündung des Hirnparenchyms auftritt, die oft mit verändertem mentalem Zustand und anderen neurologischen Symptomen einhergeht.

Eine infektiöse Meningitis ist mit einer hohen Sterblichkeitsrate und langfristigen Komplikationen verbunden, darunter neurologische Defizite und kognitive Beeinträchtigungen. Obwohl sowohl parasitäre als auch nichtinfektiöse Meningitis auftreten kann, sind Bakterien, Viren und Pilze die häufigsten Ursachen einer Meningitis. *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* und *S. agalactiae* sind insgesamt die wichtigsten bakteriellen Ätiologien. Bei Neugeborenen werden auch häufig *L. monocytogenes*, *S. agalactiae* und *E. coli* beobachtet. Eine virale Meningitis präsentiert sich klinisch wie eine bakterielle Meningitis, mit den üblichen Symptomen wie Fieber, Nackensteifheit, Kopfschmerzen, Photophobie und verändertem mentalem Zustand. Allerdings ist die Sterblichkeit bei viraler Meningitis im Vergleich zu anderen Meningitisarten deutlich geringer. Bei immunkompetenten Patienten treten keine Folgeerscheinungen auf und die Behandlung beschränkt sich in den meisten Fällen auf unterstützende Maßnahmen. Die häufigsten Ursachen einer viralen Meningitis sind Enteroviren, HSV-1, HSV-2 und VZV, obwohl sonstige virale Ursachen einer Meningitis das Mumpsvirus, das West-Nil-Virus, CMV und HIV umfassen können. Die vorherrschende Ursache einer Pilzmeningitis ist *Cryptococcus*, gefolgt von *Coccidioides*, *Histoplasma* und *Candida*. *C. neoformans*-Infektionen des zentralen Nervensystems betreffen meist Personen mit geschwächter Immunabwehr, während *C. gattii*-Infektionen auch bei scheinbar immunkompetenten Personen auftreten. Meningitis kann als akut (< 5 Tage), subakut (5–30 Tage) oder chronisch (> 30 Tage) klassifiziert werden. Eine bakterielle Meningitis

verläuft häufig akut mit schnell einsetzenden Symptomen, in diesem Fall ist eine sofortige medizinische Versorgung unerlässlich. Eine subakute oder chronische Meningitis wird typischerweise durch Viren, Pilze oder Mykobakterien verursacht.

Bei Enzephalitis stellen Viren die häufigste Ursache dar, obwohl die Erkrankung auch mit einer bakteriellen oder Pilzmeningitis mit sekundären enzephalitischen Merkmalen oder mit nichtinfektiösen Ursachen (z. B. Autoimmunerkrankung, Enzephalitis unbekannter Ursache) verbunden sein kann. Von den über 40 Viren, die mit Enzephalitis in Zusammenhang stehen, sind HSV (HSV-1 und HSV-2), VZV, Enterovirus und durch Zecken übertragene Enzephalitis die häufigsten Ursachen. Weitere Herpesviren, die für Enzephalitis verantwortlich sein können, umfassen HHV-6, CMV, EBV und selten HHV-7 oder HHV-8. Zu den seltenen Erregern, die eine Enzephalitis verursachen, zählen bestimmte Pilze (z. B. *C. neoformans*, *Candida* spp.) und Parasiten (z. B. *Plasmodium* spp.).

Aufgrund der hohen Sterblichkeit bei bestimmten Formen von Meningitis und Enzephalitis ist es wichtig, die Einleitung der Behandlung und die Diagnosemaßnahmen gleichzeitig durchzuführen. Die Unterscheidung zwischen bakteriellen, viralen oder anderen Ursachen ist wichtig, um die notwendigen Therapieanpassungen sicherzustellen und den unnötigen Einsatz von Antibiotika zu vermeiden. Die ärztliche Diagnose muss auf Grundlage von historischen Informationen (z. B. Dauer der Symptome, Reise und Herkunftsland) und dem Verständnis der geeigneten diagnostischen Tests basierend auf der wahrscheinlichen zugrunde liegenden Ursache gestellt werden.

Die Entnahme einer Liquorprobe mittels Lumbalpunktion spielt eine zentrale Rolle bei der Diagnose einer Meningitis und kann zur Beurteilung physikalischer, zytologischer, biochemischer, mikrobiologischer und immunologischer Parameter verwendet werden. Grundlegende Merkmale des Liquors wie Aussehen, Öffnungsdruck, Leukozytenzahl sowie der Protein- und Glukosespiegel geben Aufschluss darüber, ob die Meningitis des Patienten bakteriellen, viralen oder Pilzursprungs ist. Eine

genauere Ätiologie kann mittels Liquorkultur, Gramfärbung (für Bakterien), Antigentests oder mit molekularen Werkzeugen sowie spezifischeren Tests (z. B. Tuschefärbung, Burgdorferi-Antikörpertest) bestimmt werden. Molekulare Werkzeuge, die auf genetisches Material von Pathogenen abzielen, wie die PCR, haben sich als schnell, kostengünstig und effizient bei der Identifizierung verschiedener Ursachen von infektiöser Meningitis, wie Bakterien, Viren oder Pilze, erwiesen. Bei bestimmten Viren wie HSV-2, Enteroviren, HPeV, VZV und CMV ist die Liquor-PCR die beste Wahl, bei anderen (z. B. West-Nil-Virus, La-Crosse-Enzephalitis-Virus und Mumps-Virus) ist die PCR-Serologie die bevorzugte Option. Ähnlich wie bei Meningitis ist die molekulare Auswertung von Liquorproben ein zentrales Instrument für die ätiologische Diagnostik von Enzephalitis. Eine PCR-Analyse zum Nachweis von HSV, VZV und Enterovirus ist obligatorisch und je nach epidemischem Kontext, geografischer Region, Jahreszeit und Patientenmerkmalen (z. B. Immunsuppression) können zusätzliche virologische Untersuchungen erforderlich sein. Bei immungeschwächten Patienten lässt sich nur eine minimale Liquorpleozytose beobachten, weshalb andere Diagnoseverfahren, einschließlich der PCR, besonders wichtig sind. Syndromische Tests (d. h. Tests auf mehrere Pathogene gleichzeitig) werden durch die Einführung von Multiplex-PCR-Panels ermöglicht, die kommerzialisiert wurden und häufige Quellen von ZNS-Infektionen erkennen können. Das QIAstat-Dx ME Panel, das mit diesem Bericht verbundene Produkt, kann 16 Pathogene nachweisen: 7 Viren (CMV, HSV [HSV-1 und HSV-2], HHV-6, Enterovirus, HPeV und VZV), 8 Bakterien (*E. coli* K1, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *S. pyogenes*) und 1 Pilz (*C. neoformans/gattii*). Diese Pathogene spielen gut erforschte Rollen als Auslöser von ZNS-Infektionen und zählen zu den häufigsten Ursachen von Meningitis und Enzephalitis.

Zusammenfassend handelt es sich bei infektiöser Meningitis und Enzephalitis um schwerwiegende Erkrankungen, bei denen häufig die Identifizierung der zugrunde liegenden Ursache erforderlich ist, um eine adäquate Behandlung des Patienten

	sicherzustellen. Das QIAstat-Dx ME Panel zielt auf 16 Pathogene ab, die jeweils zur Entwicklung einer Meningitis oder Enzephalitis führen können.
6.2 Zusammenfassung der Leistungsdaten des gleichartigen Produkts (falls zutreffend)	Nicht zutreffend
6.3 Zusammenfassung der Leistungsdaten für das Produkt aus vor der CE-Kennzeichnung durchgeföhrten Studien	Siehe Anhang 01 (Analytisch), Anhang 02 (Klinisch) – Auszug aus der Gebrauchsanweisung
6.4 Zusammenfassung der Leistungsdaten aus anderen Quellen (falls zutreffend)	Nicht zutreffend
6.5 Gesamtzusammenfassung der Leistung und Sicherheit	<p>Die Gesamtleistung und -sicherheit des QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) basiert auf Folgendem:</p> <p>Wissenschaftliche Validität</p> <p>Die Bewertung der wissenschaftlichen Validität basierend auf einer systematischen Literaturrecherche sowie eine Bewertung von für das QIAstat-Dx ME Panel und seinen Verwendungszweck relevanten verfügbaren/abgerufenen/neuen Daten demonstrierten die wissenschaftliche Validität des QIAstat-Dx ME Panel für seinen Verwendungszweck.</p> <p>Analytische Leistung</p> <p>Die Auswertung dieser Studien ergab, dass die analytische Leistung des QIAstat-Dx ME Panel für den Verwendungszweck adäquat ist.</p> <p>Klinische Leistung</p> <p>Die klinische Leistung wurde durch eine Studie mit klinischen Leistungsindikatoren [Positive prozentuale Übereinstimmung (PPA), negative prozentuale Übereinstimmung (NPA)]</p>

	<p>nachgewiesen. Es wurde eine Literaturoauswertung durchgeführt, um Publikationen zur Beurteilung der klinischen Leistung des Geräts zu identifizieren, die die akzeptable Leistung des QIAstat-Dx ME Panel für den Verwendungszweck im Vergleich zum Stand der Technik in der Medizin bestätigten.</p> <p>Die Beurteilung der wissenschaftlichen Validität, der analytischen Leistung und der klinischen Leistung belegt die klinische Evidenz für das QIAstat-Dx ME Panel.</p> <p>Die Nutzen-Risiko-Bewertung auf Grundlage einer systematischen Literatur- und Datenbankrecherche sowie von Risikobewertungsmaßnahmen (medizinische Risikobewertung, Risikobewertung des Produkts und des Herstellungsprozesses), durchgeführten Vigilanzmaßnahmen und den Erfahrungen, die durch Routinediagnosetests gewonnen wurden, stützte ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für das QIAstat-Dx ME Panel.</p>
6.6 Fortlaufende oder geplante Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehrbringen	<p>Auf Grundlage der zusammengetragenen Evidenz wurde der Schluss gezogen, dass das QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel für den vorgesehenen Gebrauch sicher und wirksam ist und keine unannehbaren Restrisiken verbleiben. Es wird jedoch eine zusätzliche Studie zur Haltbarkeitsdauer durchgeführt, um die Obergrenze ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) für die beabsichtigte Angabe zur Lagerung bei Raumtemperatur ($15-25^\circ\text{C}$) zu testen und die derzeit angegebene Haltbarkeitsdauer von 9 Monaten zu stützen.</p>
7. Metrologische Rückverfolgbarkeit der zugewiesenen Werte	
7.1 Erklärung der Maßeinheit (falls zutreffend)	<p>Nicht zutreffend.</p>
7.2 Identifizierung übergeordneter Referenzmaterialien und/oder Referenzmessverfahren, die vom Hersteller für die Kalibrierung des Produkts verwendet werden	<p>Nicht zutreffend.</p>

8. Vorgeschlagenes Profil und Schulung der Anwender

8.1 Vorgeschlagenes Profil und Schulung der Anwender	<p>Das QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel ist ein qualitativer <i>in-vitro</i>-diagnostischer Multiplex-Real-time PCR-Test auf Nukleinsäurebasis zur Verwendung mit dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 und QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Das QIAstat-Dx ME Panel ermöglicht die gleichzeitige Detektion und die Identifikation mehrerer bakterieller, viraler und Hefen-Nukleinsäuren in Liquorproben, die durch Lumbalpunktion von Patienten mit Anzeichen und/oder Symptomen einer Meningitis und/oder Enzephalitis gewonnen wurden.</p> <p>Das QIAstat-Dx ME Panel ist nur für den <i>in-vitro</i>-diagnostischen Gebrauch durch geschultes Labor-Fachpersonal vorgesehen.</p>
---	--

Bearbeitungsverlauf

SSP- Revisionsnummer	Erstellungsdatum	Beschreibung der Änderung	Revision von der benannten Stelle validiert
01	Juli 2025	1. Revision	<input type="checkbox"/> Ja Validierungssprache: Englisch <input checked="" type="checkbox"/> Nein (gilt nur für Klasse C [IVDR, Artikel 48 (7)], für die der SSP noch nicht von der benannten Stelle validiert wurde)

Anhang

Anhang 1: Analytische Leistung

Die nachstehend aufgeführte analytische Leistung wurde unter Verwendung des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 demonstriert. Der QIAstat-Dx Analyzer 2.0 arbeitet mit dem gleichen Analysemodul wie der QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Daher wird die Leistung durch Verwendung des QIAstat-Dx Analyzer 2.0 nicht beeinträchtigt.

Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) ist definiert als die niedrigste Konzentration, bei der $\geq 95\%$ der getesteten Proben ein positives Ergebnis liefern.

Die LoD für jedes Pathogen des QIAstat-Dx ME Panel wurde durch Analyse von Verdünnungen analytischer Proben ermittelt, die aus Stammlösungen von kommerziellen Anbietern (ZeptoMetrix® und ATCC®) gewonnen wurden.

Die LoD-Konzentration wurde für insgesamt 40 Erregerstämme bestimmt. Das LoD des QIAstat-Dx ME Panel wurde je Analyt mit ausgewählten Stämmen bestimmt, die die einzelnen mit dem QIAstat-Dx ME Panel nachweisbaren Pathogene repräsentieren. Alle Probenverdünnungen wurden unter Verwendung künstlicher Liquor hergestellt. Die erforderliche Nachweisrate aller Replikate zur Bestätigung der ermittelten LoD-Konzentration lag bei $\geq 95\%$. Zur Beurteilung der Gleichwertigkeit wurden zusätzliche Tests von Proben durchgeführt, die mit einem negativen klinischen Liquor hergestellt wurden.

Mindestens 4 verschiedene Kartuschenchargen und mindestens 3 verschiedene QIAstat-Dx Analyzer wurden zur LoD-Bestimmung für jedes Pathogen eingesetzt.

Die LoD-Werte für die einzelnen Ziele des QIAstat-Dx ME Panel sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Nachweisgrenze – Ergebnisse

Pathogen	Stamm	Anbieter	LoD-Konzentration*	Einheiten	Nachweisrate
HSV1	HF	ATCC	2,81E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV1	MacIntyre	ZeptoMetrix	3,38E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV2	G	ATCC	2,81E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV2	HSV-2. (Stamm: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	TCID ₅₀ /ml	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Stamm C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	3,48E+02	CFU/ml	30/30
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	7,86E+02	CFU/ml	30/30
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ b (bekapselt)	ATCC	3,16E+02	CFU/ml	32/32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ e [Stamm AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 4b. Stamm Li 2	ATCC	2,10E+04**	CFU/ml	20/20
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	Serotyp B. M2092	ATCC	8,28E-02	CFU/ml	31/32
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	Serotyp Y. M-112 [BO-6]	ATCC	1,33E+01	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	1,75E+03	CFU/ml	31/31
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 Gruppe B	ATCC	3,38E+03	CFU/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	7,14E+02	CFU/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotyp 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E-01	CFU/ml	29/29
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotyp M1	ZeptoMetrix	1,80E+03	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	9,10E+01	CFU/ml	31/31

Pathogen	Stamm	Anbieter	LoD-Konzentration*	Einheiten	Nachweisrate
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	9,48E+01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	9,99E+01	CCU/ml	30/30
Zytomegalievirus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Zytomegalievirus	Davis	ATCC	1,00E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus A	Coxsackie-Virus A16	ZeptoMetrix	3,79E+00	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus A	A6, Spezies A. Stamm Gdula	ATCC	1,60E+02	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus B	Coxsackie-Virus B5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus B	Coxsackie-Virus A9, Spezies B	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID ₅₀ /ml	28/29
Enterovirus C	Coxsackie-Virus A17, Spezies C. Stamm G-12	ATCC	1,58E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus C	Coxsackie-Virus A24. Stamm DN-19	ATCC	4,99E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus D	EV 70, Spezies D, Stamm J670/71	ATCC	4,99E+01	TCID ₅₀ /ml	30/31
Enterovirus D	Enterovirus D68. Stamm US/MO/14-18947	ATCC	5,06E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HHV-6	HHV-6A. (Stamm: GS) Lysat	ZeptoMetrix	3,13E+04	Kp/ml	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Stamm: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E+04	Kp/ml	30/30
HPeV	Serotyp 1. Stamm Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	TCID ₅₀ /ml	31/31
HPeV	Serotyp 3	ZeptoMetrix	3,38E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	1,71E+03	Kp/ml	30/30
VZV	Oka	ATCC	5,00E-02	TCID ₅₀ /ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotyp D, Stamm WM629, Typ VNIV	ATCC	2,21E+03	CFU/ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>C. neoformans</i> H99	ATCC	1,64E+02	CFU/ml	31/31

Pathogen	Stamm	Anbieter	LoD-Konzentration*	Einheiten	Nachweisrate
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotyp B, Stamm R272, Typ VGIIb	ATCC	1,32E+04	CFU/ml	30/30
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E+03	CFU/ml	29/29

* Es wird die höchste LoD gemeldet.

** Die höchste LoD wurde in künstlichem Liquor erreicht.

Inklusivität (analytische Reaktivität)

In der Studie zur Inklusivität (analytischen Reaktivität) wurde die Liste der im Rahmen der Ermittlung der Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) für das QIAstat-Dx ME Panel getesteten Pathogenstämme erweitert, um die Reaktivität des Nachweissystems in Gegenwart anderer Stämme des gleichen Organismus in einer Konzentration nahe der entsprechenden Nachweisgrenze zu bestätigen.

Eine Vielzahl klinisch relevanter Stämme jedes Zielorganismus des QIAstat-Dx ME Panel (Inklusivitätsstämme), die Subtypen, Stämme und Serotypen von Organismen mit unterschiedlicher zeitlicher und geografischer Verteilung für jeden Analyten repräsentieren, wurden in die Studie aufgenommen. Die Studie zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) wurde in zwei Schritten durchgeführt:

- In-vitro-Tests: Zur Bewertung der Assayreakтивität wurden analytische Proben von jedem im QIAstat-Dx ME Panel enthaltenen Ziel getestet. In die Studie wurde eine Zusammenstellung von 187 repräsentativen Proben für relevante Stämme, Subtypen, Serotypen und Genotypen für die verschiedenen Organismen (z. B. eine Reihe verschiedener Meningitis-/Enzephalitis-Stämme, die weltweit und in verschiedenen Kalenderjahren isoliert wurden) aufgenommen (Tabelle 2). Alle im Rahmen der Studie getesteten Inklusivitätsstämme wurden von dem Panel nachgewiesen.
- In-silico-Analyse: Zur Vorhersage der Assay-Reaktivität aller im Panel enthaltenen Primer-Sonden-Oligonukleotidsequenzen im Vergleich zu öffentlich zugänglichen Sequenzdatenbanken wurde, um mögliche Kreuzreaktionen oder unerwartete Nachweise von Primer-Sets zu erkennen, eine In-silico-Analyse durchgeführt.

Außerdem wurden Stämme, die für In-vitro-Tests nicht verfügbar waren, in die In-silico-Analyse aufgenommen, um die vorhergesagte Inklusivität der verschiedenen Stämme der gleichen Organismen zu bestätigen (Tabelle 3). Die In-silico-Analyse bestätigte die Inklusivität (keine kritischen Muster mit negativen Auswirkungen) für alle vorhandenen Stämme der QIAstat-Dx ME Panel-Ziele, einschließlich aller relevanten, durch die vom Panel abgedeckten Organismen definierten Subtypen.

Auf der Grundlage von In-vitro- und In-silico-Analysen sind die Primer und Sonden des QIAstat-Dx ME Panel für klinisch verbreitete und relevante Stämme jedes Erregers umfassend. Alle im Rahmen der Studie getesteten Inklusivitätsstämme wurden von dem Panel nachgewiesen. Die Inklusivität wurde für alle vorhandenen Stämme der QIAstat-Dx ME Panel-Ziele durch eine In-silico-Analyse bestätigt (keine kritischen Muster mit negativen Auswirkungen).

Tabelle 2. Ergebnisse des In-vitro-Inklusivitätstests für alle Erreger, die mit dem QIAstat-Dx ME Panel Assay getestet wurden. Fettgedruckte Stämme wurden in den LoD-Studien getestet.

Pathogen	Stamm/Subtyp	Anbieter	Katalog-ID	Vielfaches der LoD
<i>Escherichia coli</i> K1	Stamm C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	700973	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	11775	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Sc15 02:K1:H6	ATCC	11101	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	O-16, F1119-41. Serotyp O15:K1:H-	BEI Resources	NR-17674	0,3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O-2, U9.41	BEI Resources	NR-17666	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Stamm Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9007	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Stamm H61; O45:K1:H10	NCTC	9045	0,3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O.1285; O18:H7:K1	ZeptoMetrix	0804140	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	NCDC F 11119-41	ATCC	23511	3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O7:K1:H-	CCUG	28	3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ e [Stamm AMC 36-A-7]	ATCC	8142	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ b (bekapselt)	ATCC	10211	1x

Pathogen	Stamm/Subtyp	Anbieter	Katalog-ID	Vielfaches der LoD
<i>Haemophilus influenzae</i>	L-378	ATCC	49766	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Nicht typisierbar [Stamm Rd KW20]	ATCC	51907	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Nicht typisierbar [Stamm 180-a]	ATCC	11116	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ a [Stamm AMC 36-A-3]	ATCC	9006	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ d [Stamm AMC 36-A-6]	ATCC	9008	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ f [Stamm GA-1264]	ATCC	700223	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ c [Stamm C 9007]	ATCC	49699	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Rab-Stamm	ATCC	31512	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 4b. Stamm Li 2	ATCC	19115	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ ½b	ZeptoMetrix	0801534	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 4b	ZeptoMetrix	0804339	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	FSL J2-064	BEI Resources	NR-13237	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gibson	ATCC	7644	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	1071/53. Serotyp 4b	ATCC	13932	3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 1/2a. Stamm 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotyp 4a	ZeptoMetrix	0801508	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotyp 1/2a	ATCC	19111	0,3x

Pathogen	Stamm/Subtyp	Anbieter	Katalog-ID	Vielfaches der LoD
<i>Listeria monocytogenes</i>	Li 23. Serotyp 4a	ATCC	19114	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	Serotyp Y. M-112 [BO-6]	ATCC	35561	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	Serotyp B. M2092	ATCC	13090	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	79 Eur. Serogruppe B	ATCC	23255	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	Serogruppe C, M1628	ATCC	13102	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	Sequenz mit Variante des <i>ctrA</i> -Gens	IDT	gBlock	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	Serotyp B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	Serotyp D. M158 [37A]	ATCC	13113	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	W135	ATCC	43744	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	Serogruppe A, M1027 [INCTC10025]	ATCC	13077	3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 Gruppe B	ATCC	13813	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	0801545	1x

Pathogen	Stamm/Subtyp	Anbieter	Katalog-ID	Vielfaches der LoD
<i>Streptococcus agalactiae</i>	MNZ929	BEI Resources	NR-43898	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	M-732. Serotyp III	ATCC	31475	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V/R. Serotyp V	ATCC	BAA-611	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Serotyp III. Typisierungsstamm D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82] Serotyp IV	ATCC	49446	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Typisierungsstamm H36B – Typ Ib	ATCC	12401	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	D136C(3). Lancefield's Group B Typ III	CCUG	29782	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CDC SS700 [A909; 5541], Typ 1c	ATCC	27591	0,1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	0801439	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotyp 1. NCTC 7465	ATCC	33400	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Schweden 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Diplococcus pneumoniae</i> ; Typ 3. Stamm [CIP 104225]	ATCC	6303	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotyp 19A. Ungarn 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotyp 11A. Typ 43	ATCC	10343	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Z319; Serotyp 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3x

Pathogen	Stamm/Subtyp	Anbieter	Katalog-ID	Vielfaches der LoD
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotyp 14. VH14	ATCC	700672	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotyp 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotyp 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotyp M1	ZeptoMetrix	0804351	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	19615	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 – Typ 3	ATCC	12384	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gruppe a, Typ 14	ATCC	12972	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gruppe a, Typ 23	ATCC	8133	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018; Serotyp M58	ZeptoMetrix	0801512	10x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Lancefield's Group A / C203 S	ATCC	14289	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gruppe a, Typ 12. Typisierungsstamm T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8709 (Typ 6 glänzend)	ATCC	12203	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Serotyp M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	0801579	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	29085	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	FH-Stamm des Eaton-Erregers [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1x

Pathogen	Stamm/Subtyp	Anbieter	Katalog-ID	Vielfaches der LoD
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	UTMB-10P	ATCC	49894	0,3x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MAC	ATCC	15492	0,1x
Enterovirus	A6, Spezies A. Stamm Gdula	ATCC	VR-1801	1x
Enterovirus	Coxsackie-Virus A16	ZeptoMetrix	0810107CF	1x
Enterovirus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1x
Enterovirus	A2 Fl [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0,3x
Enterovirus	A12 – Texas 12	ATCC	VR-170	1x
Enterovirus	Spezies A, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1x
Enterovirus	Spezies A, Serotyp EV-A71 (2003 Isolat)	ZeptoMetrix	0810236CF	1x
Enterovirus	Tainan/4643/1998	BEI Resources	NR-471	0,1x
Enterovirus	Enterovirus 71. Stamm H	ATCC	VR-1432	0,3x
Enterovirus	A7 – 275/58	ATCC	VR-673	0,3x
Enterovirus	Coxsackie-Virus A9, Spezies B	ZeptoMetrix	0810017CF	1x
Enterovirus	Coxsackie-Virus B5	ZeptoMetrix	0810019CF	1x
Enterovirus	Spezies B, Echovirus 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3x
Enterovirus	Spezies B, Serotyp CV-B1, Stamm Conn-5	ATCC	VR-28	1x
Enterovirus	Spezies B, Echovirus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3x
Enterovirus	Spezies B, Coxsackie-Virus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3x
Enterovirus	Echo-Virus 18. Stamm H07218 472	NCTC	0901047v	3x
Enterovirus	Coxsackie-Virus B4	ZeptoMetrix	0810075CF	1x
Enterovirus	Spezies B, Serotyp E-11	ATCC	VR-41	3x
Enterovirus	Spezies B, Serotyp CV-B2. Stamm Ohio-1	ATCC	VR-29	1x
Enterovirus	Coxsackie-Virus A17, Spezies C. Stamm G-12	ATCC	VR-1023	1x
Enterovirus	Spezies C, Coxsackie-Virus A24. Stamm DN-19	ATCC	VR-583	1x

Pathogen	Stamm/Subtyp	Anbieter	Katalog-ID	Vielfaches der LoD
Enterovirus	Spezies C, Coxsackie-Virus A21. Stamm Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3x
Enterovirus	Spezies C, A11-Belgium-1	ATCC	VR-169	0,1x
Enterovirus	Spezies C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10x
Enterovirus	Spezies C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1x
Enterovirus	Spezies C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3x
Enterovirus	Spezies C, CV-A21. Stamm H06452 472	NCTC	0812075v	0,3x
Enterovirus	Spezies C, CV-A21. Stamm H06418 508	NCTC	0812074v	0,3x
Enterovirus	Spezies C, A20 IH35	IDT	gBlock	1x
Enterovirus	Spezies D, Enterovirus D68. Stamm US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823	1x
Enterovirus	EV 70, Spezies D, Stamm J670/71	ATCC	VR-836	1x
Enterovirus	Spezies D, Enterovirus D68. USA/2018-23089	BEI Resources	NR-51998	1x
Enterovirus	Spezies D, D68. Stamm F02-3607 Corn	ATCC	VR-1197	0,3x
Enterovirus	Spezies D, Typ 68. 2007 Isolat	ZeptoMetrix	0810237CF	1x
Enterovirus	Spezies D, Enterovirus D68. Stamm US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3x
Enterovirus	Spezies D, Enterovirus D68. Stamm Fermon	ATCC	VR-1826	1x
Enterovirus	Spezies D, Typ 68 Hauptgruppe (09/2014 Isolat 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1x
Enterovirus	Spezies D, Enterovirus D68. US/MO/14-18949	BEI Resources	NR-49130	0,3x
Enterovirus	Spezies D, Enterovirus D68. Stamm US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1x
Cryptococcus gattii	Serotyp B, Stamm R272, Typ VGIIb	ATCC	MYA-4094	1x

Pathogen	Stamm/Subtyp	Anbieter	Katalog-ID	Vielfaches der LoD
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	MYA-4877	1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	R265	BEI Resources	NR-50184	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg166	BEI Resources	NR-50195	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg254	BEI Resources	NR-50198	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotyp C Stamm WM779, Typ VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3x
<i>Cryptococcus gattii</i>	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotyp B Stamm WM161, Typ VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotyp B Stamm WM179, Typ VGI	ATCC	MYA-4560	0,01x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotyp D, Stamm WM629, Typ VNIV	ATCC	MYA-4567	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	C. neoformans H99	ATCC	208821	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var. Grubii. Stamm D	ATCC	13690	3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH9hi90	BEI Resources	NR-50335	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var. grubiiYL99α	BEI Resources	NR-48776	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotyp AD Stamm WM628, Typ VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotyp A	ZeptoMetrix	0801803	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	BEI Resources	NR-50332	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Stamm, CBS 132	ATCC	32045	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotyp A Stamm WM148, Typ VNI	ATCC	MYA-4564	0,1x

Pathogen	Stamm/Subtyp	Anbieter	Katalog-ID	Vielfaches der LoD
Herpes-simplex-Virus 1	MacIntyre	ZeptoMetrix	0810005CF	1x
Herpes-simplex-Virus 1	HF	ATCC	VR-260	1x
Herpes-simplex-Virus 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3x
Herpes-simplex-Virus 1	KOS	ATCC	VR-1493	1x
Herpes-simplex-Virus 1	Isolat 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3x
Herpes-simplex-Virus 1	F	ATCC	VR-733	1x
Herpes-simplex-Virus 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1x
Herpes-simplex-Virus 1	P6	NCTC	1806147v	3x
Herpes-simplex-Virus 1	17+	NCTC	0104151v	1x
Herpes-simplex-Virus 1	P5A	NCTC	1806145v	1x
Herpes-simplex-Virus 2	HSV-2. (Stamm: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF	1x
Herpes-simplex-Virus 2	G	ATCC	VR-734	1x
Herpes-simplex-Virus 2	Isolat 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1x
Herpes-simplex-Virus 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1x
Herpes-simplex-Virus 2	Isolat 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3x
Herpes-simplex-Virus 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1x
Herpes-simplex-Virus 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1x

Pathogen	Stamm/Subtyp	Anbieter	Katalog-ID	Vielfaches der LoD
Herpes-simplex-Virus 2	Isolat 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3x
Herpes-simplex-Virus 2	131596	NCTC	0406272v	0,3x
Herpes-simplex-Virus 2	Isolat 1	ZeptoMetrix	0810006CF N	0,3x
Zytomegalievirus	Davis	ATCC	VR-807	1x
Zytomegalievirus	AD-169	ZeptoMetrix	0810003CF	1x
Zytomegalievirus	Towne	ATCC	VR-977	0,1x
Zytomegalievirus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3x
Zytomegalievirus	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1x
Zytomegalievirus	Toledo	NCTC	0302162v	0,3x
Zytomegalievirus	Merlin	ATCC	VR-1590	0,1x
Humanes Herpesvirus 6	HHV-6B. (Stamm: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF	1x
Humanes Herpesvirus 6	HHV-6A. (Stamm: GS), Lysat	ZeptoMetrix	0810529CF	1x
Humanes Herpesvirus 6	6a. Stamm U1102	NCTC	0003121v	0,3x
Humanes Herpesvirus 6	6B – Stamm SF	ATCC	VR-1480	0,3x
Humanes Herpesvirus 6	6B – Stamm HST	NCTC	0006111v	1x
Humanes Herpesvirus 6	Humanes β-lymphotropes Virus Stamm GS	ATCC	VR-2225	0,3x
Humanes Parechovirus	Serotyp 1. Stamm Harris	ZeptoMetrix	0810145CF	1x
Humanes Parechovirus	Serotyp 3	ZeptoMetrix	0810147CF	1x
Humanes Parechovirus	Serotyp 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1x
Humanes Parechovirus	Serotyp 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1x

Pathogen	Stamm/Subtyp	Anbieter	Katalog-ID	Vielfaches der LoD
Humanes Parechovirus	Typ 3. Stamm US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3x
Humanes Parechovirus	Parechovirus A3. Stamm US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1x
Humanes Parechovirus	Serotyp 2. Stamm Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1x
Humanes Parechovirus	Serotyp 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1x
Varicella-Zoster-Virus	Ellen	ZeptoMetrix	0810171CF	1x
Varicella-Zoster-Virus	Oka	ATCC	VR-1832	1x
Varicella-Zoster-Virus	Webster	ATCC	VR-916	10x
Varicella-Zoster-Virus	Isolat A	ZeptoMetrix	0810172CF	10x
Varicella-Zoster-Virus	Isolat B	ZeptoMetrix	0810173CF	1x
Varicella-Zoster-Virus	Stamm 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10x
Varicella-Zoster-Virus	Stamm 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1x
Varicella-Zoster-Virus	Stamm 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1x
Varicella-Zoster-Virus	Stamm 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1x
Varicella-Zoster-Virus	Isolat D	ZeptoMetrix	0810175CF	1x

Tabelle 3. Ergebnisse der In-silico-Inklusivitätstests.

Pathogen	Nachgewiesene klinisch relevante Stämme/Subtypen
<i>S. pneumoniae</i>	Keine biologische Unterklassifizierung – alle in Datenbanken verfügbaren genomischen Sequenzen nachgewiesen
HSV1	Keine biologische Unterklassifizierung – alle in Datenbanken verfügbaren genomischen Sequenzen nachgewiesen
<i>M. pneumoniae</i>	Keine biologische Unterklassifizierung – alle in Datenbanken verfügbaren genomischen Sequenzen nachgewiesen
<i>N. meningitidis</i>	Bekapselte Serotypen (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)
<i>C. neoformans/gattii</i>	Serotyp A (<i>C. neoformans</i> var. <i>neoformans</i>), Serotyp D (<i>C. neoformans</i> var. <i>grubii</i>), Serotypen B und C (<i>C. gattii</i> einschließlich aller VG-I-, VG-II-, VG-III-, VG-IV-Molekulartypen)
<i>S. agalactiae</i>	Keine biologische Unterklassifizierung – alle in Datenbanken verfügbaren genomischen Sequenzen nachgewiesen
CMV	Keine biologische Unterklassifizierung – alle in Datenbanken verfügbaren genomischen Sequenzen nachgewiesen
HPeV	Alle Stämme des humanen Parechovirus A mit verfügbarer 5'-UTR-Sequenz (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 und 19), einschließlich Echovirus 22 (HPeV 1) und Echovirus 23 (HPeV 2). Obwohl für die HPeV-A-Stämme 9, 10, 11, 12, 13 und 15 Polyproteinsequenzen vorhanden waren, war keine 5'-UTR-Sequenz verfügbar
<i>L. monocytogenes</i>	Serotypen 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
HHV-6	HHV-6a und HHV-6b
<i>H. influenzae</i>	Alle bekapselten Serotypen (a, b, c, d, e, f) und nicht bekapselten Stämme (nicht typisierbar, NTHi), einschließlich Var. <i>H. aegyptius</i>
HSV2	Keine biologische Unterklassifizierung – alle in Datenbanken verfügbaren genomischen Sequenzen nachgewiesen
HEV	Coxsackie-Virus A (CV-A1 bis CV-A24), Coxsackie-Virus B (CV-B1 bis CV-B6), Echovirus (E-1 bis E-33), Enterovirus A (EV-A71, EV-A76, EV-A89 bis EV-A92, EV-A119, EV-A120), Enterovirus B (EV-B69, EV-B73 bis EV-B75, EV-B79, EV-B80 bis EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), Enterovirus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, EV-C116 bis EV-C118), Enterovirus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), Poliovirus (PV-1 bis PV-3)
<i>S. pyogenes</i>	Keine biologische Unterklassifizierung – alle in Datenbanken verfügbaren genomischen Sequenzen nachgewiesen
<i>E. coli</i> K1	K1-Stämme

Pathogen	Nachgewiesene klinisch relevante Stämme/Subtypen
VZV	Keine biologische Unterklassifizierung – alle in Datenbanken verfügbaren genomischen Sequenzen nachgewiesen
	Keine biologische Unterklassifizierung – alle in Datenbanken verfügbaren genomischen Sequenzen nachgewiesen

Exklusivität (analytische Spezifität)

Die Studie zur analytischen Spezifität wurde in Form einer In-silico-Analyse und von In-vitro-Tests zur Bestimmung der potenziellen Kreuzreakтивität und Exklusivität des QIAstat-Dx ME Panel durchgeführt. Panel-Organismen wurden getestet, um das Potenzial für Intra-Panel-Kreuzreakтивität zu bewerten, und Nicht-Panel-Organismen wurden getestet, um die Kreuzreakтивität mit Organismen, die durch den Panelinhalt nicht abgedeckt sind, zu untersuchen (Exklusivität des Panels). Die Nicht-Panel-Organismen wurden ausgewählt, weil sie klinisch relevant sind (Besiedlung des zentralen Nervensystems oder Verursachung von Symptomen einer Meningitis und/oder Enzephalitis), die normale Hautflora bzw. Laborverunreinigungen bilden, genetisch den Panel-Analyten ähneln oder Mikroorganismen sind, mit denen ein großer Teil der Bevölkerung infiziert sein könnte.

In-silico-Testergebnisse

Das Ergebnis der für alle im QIAstat-Dx ME Panel enthaltenen Primer-/Sondendesigns durchgeführten In-silico-Analyse deutete auf 6 potenzielle Kreuzreaktionen mit nicht im Panel enthaltenen Zielen hin (aufgeführt in Tabelle 4).

Tabelle 4. Mögliche Kreuzreaktionen aus der In-silico-Analyse.

Nicht-Panel-Organismus	Panel-Signal
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> *	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Listeria innocua</i> *	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Cryptococcus amylorentus</i>	
<i>Cryptococcus depauperatus</i> *	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
<i>Cryptococcus wingfieldii</i>	

* Das *in silico* ermittelte Kreuzreaktivitätsrisiko wurde durch Tests *in vitro* nicht bestätigt.

In-vitro-Testergebnisse

Zum Nachweis der analytischen Spezifität des QIAstat-Dx ME Panel für Erreger, die in der klinischen Probe vorhanden sein könnten, aber nicht durch den Panelinhalt abgedeckt sind, wurde eine Auswahl potenziell kreuzreaktiver Erreger getestet (Off-Panel-Testung). Außerdem wurden die Spezifität und die Abwesenheit von Kreuzreaktivität mit Erregern, die Teil des QIAstat-Dx ME Panel sind, bei hohen Titern untersucht (On-Panel-Testung).

Zur Vorbereitung der Proben (20 On-Panel- und 109 Off-Panel-Stämme) wurden potenziell kreuzreaktive Organismen in einer Konzentration von 10^5 TCID₅₀/ml für virale Ziele, 10^5 CFU/ml für Pilz-Ziele und 10^6 CFU/ml für bakterielle Ziele oder in der je nach Stammlösung der Organismen höchstmöglichen Konzentration in eine künstliche Liquormatrix eingebbracht.

Alle auf Exklusivität getesteten Stämme sind in Tabelle 5a und Tabelle 5b aufgeführt.

Tabelle 5a. Liste der analytischen Spezifität (Exklusivität) der getesteten vom Panel abgedeckten Erreger

Typ	Pathogen	Stamm	Quelle
Bakterien	<i>Escherichia coli</i> K1	Stamm C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ e [Stamm AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 4b. Stamm Li 2	ATCC 19115
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix 0801579
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Serotyp Y. M-112 [BO-6]	ATCC 35561
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix 0801439
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix 0801545
Virus	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotyp M1	ZeptoMetrix 0804351
	Zytomegalievirus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovirus A	A6, Spezies A. Stamm Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovirus B	Coxsackie-Virus B5	ZeptoMetrix 0810019CF

Typ	Pathogen	Stamm	Quelle
Viren	Enterovirus C	Coxsackie-Virus A17, Spezies C, Stamm G-12	ATCC VR-1023
	Enterovirus D	Enterovirus D68, Stamm US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	Herpes-simplex-Virus 1	MacIntyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Herpes-simplex-Virus 2	HSV-2. (Stamm: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Humanes Herpesvirus 6	HHV-6B. (Stamm: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Humanes Parechovirus	Serotyp 3	ZeptoMetrix 0810147CF
	Varicella-Zoster-Virus	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF
Pilze (Hefen)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotyp B, Stamm R272, Typ VGIIb	ATCC MYA-4094

Tabelle 5b. Liste der analytischen Spezifität (Exklusivität) der getesteten vom Panel nicht abgedeckten Erreger

Typ	Pathogen	Stamm	Quelle
Bakterien	<i>Bacillus cereus</i>	Z091	ZeptoMetrix 0801823
	<i>Citrobacter freundii</i>	[ATCC 13316, NCTC 9750]	ATCC 8090
	<i>Corynebacterium striatum</i>	CDC F6683	ATCC 43751
	<i>Corynebacterium urealyticus</i>	3 [Garcia-Stamm]	ATCC 43044
	<i>Cronobacter (Enterobacter) sakazakii</i>	CDC 4562-70	ATCC 29544
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Z052	ZeptoMetrix 0801518
	<i>Enterobacter cloacae</i>	CDC 442-68	ATCC 13047
	<i>Escherichia coli</i> (nicht K1)	2003-3055	ATCC BAA-2212
	<i>Escherichia fergusonii</i>	Z302	ZeptoMetrix 0804113
	<i>Escherichia hermannii</i>	CDC 980-72	ZeptoMetrix 0804068

Typ	Pathogen	Stamm	Quelle
	<i>Escherichia vulneris</i>	CDC 875-72	ATCC 33821
	<i>Haemophilus ducreyi</i> **	DCC1476 [Schweden 15A-25]	ATCC BAA-661
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	NCTC 10659	ATCC 33390
	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	536 [NCTC 8479]	ATCC 10014
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	NCTC 7857	ATCC 33392
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 9633 [NCDC 298-53, NCDC 410-68]	ATCC 13883
	<i>Listeria innocua</i>	SLCC 3379	ATCC 33090
	<i>Listeria ivanovii</i>	Li 1979	ATCC 19119
	<i>Morganella morganii</i>	AM-15	ATCC 25830
	<i>Streptococcus salivarius</i>	C699	ATCC 13419
	<i>Streptococcus sanguinis</i>	DSS-10	ATCC 10556
	<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	CDC-SS-1757	ATCC BAA-960
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	M30	ATCC 49895
	<i>Neisseria lactamica</i>	NCDC A7515	ATCC 23970
	<i>Neisseria mucosa</i>	AmMS 138	ATCC 49233
	<i>Neisseria sicca</i>	AMC 14-D-1	ATCC 9913
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Z017	ZeptoMetrix 0801482
	<i>Pantoea agglomerans</i> = <i>Enterobacter agglomerans</i>	Beijerinck	ATCC 27155
	<i>Propriionibacterium acnes</i>	NCTC 737	ATCC 6919
	<i>Proteus mirabilis</i>	LRA 08 01 73 [API SA, DSM 6674]	ATCC 7002
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PRD-10 [CIP 103467, NCIB 10421, PCI 812]	ATCC 15442
	<i>Salmonella bongori</i>	CIP 82.33	ATCC 43975
	<i>Salmonella enterica</i>	CDC K-1891 [ATCC 25928]	ATCC 13076
	<i>Serratia marcescens</i>	PCI 1107	ATCC 14756
	<i>Shigella boydii</i>	CDC C-123	ATCC 12033
	<i>Shigella flexneri</i>	Z046	ZeptoMetrix 0801757
	<i>Shigella sonnei</i>	AMC 43-GG9	ATCC 9290

Typ	Pathogen	Stamm	Quelle
Virus	<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209	ATCC CRM6538
	<i>Staphylococcus capitis</i>	PRA 360 677	ATCC 35661
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	FDA-Stamm PCI 1200	ATCC 12228
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	SM 131	ATCC 29970
	<i>Staphylococcus hominis</i>	Z031	ZeptoMetrix 0801727
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	LRA 260.05.79	ATCC 49576
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	NCTC 7292	ATCC 15305
	<i>Streptococcus anginosus</i>	NCTC 10713	ATCC 33397
	<i>Streptococcus bovis</i>	Z167	ZeptoMetrix 0804015
	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Gruppenstamm C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	<i>Streptococcus mitis (fugurinus)</i>	Klinisches Isolat	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668
	Adenovirus A12	Huie	ATCC VR-863
	Adenovirus C2	Adenoïd 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
	Adenovirus D20	A.A	ATCC VR-1090
	Adenovirus E4	RI-67	ATCC VR-1572
	Adenovirus F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	BK-Polyomavirus	n. z.	ATCC VR-837
	Coronavirus 229E	229E	ATCC VR-740
	Coronavirus NL63	NL63 (Amsterdam I)	BEI Resources NR-470
	Coronavirus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Denguevirus (Typ 2)*	Neuguinea C	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Epstein-Barr-Virus	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF

Typ	Pathogen	Stamm	Quelle
	Hepatitis-B-Virus (HBV)*	n. z.	ZeptoMetrix 0810031C
	Hepatitis-C-Virus (HCV)*	n. z.	ZeptoMetrix 0810032C
	Humanes Herpesvirus 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Humanes Herpesvirus 8	n. z.	ZeptoMetrix 0810104CF
	Humanes Immundefizienz-Virus*	Quantitative synthetische RNA des humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1)	ATCC VR-3245SD
	Humanes Rhinovirus A1b	2060	ATCC VR-1559
	Humanes Rhinovirus A16	11757	ATCC VR-283
	Humanes Rhinovirus B3	FEB	ATCC VR-483
	Humanes Rhinovirus B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	Influenza A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Influenza A H1N1-2009	A/California/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Influenza A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Influenza B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	JC-Polyomavirus	MAD-4	ATCC VR-1583
	Masernvirus	Edmonston	ATCC VR-24
	Mumpsvirus	Jones	ATCC VR-1438
	West-Nil-Virus*	1986	ATCC VR-3274SD
	Parainfluenzavirus 2	Greer	ATCC VR-92
	Parainfluenzavirus 4	n. z.	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvovirus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Respiratorisches Synzytial-Virus	A2	ATCC VR-1540
	Rotavirus	RRV (Rhesus-Rotavirus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Rötelnvirus	n. z.	ZeptoMetrix 0810048CF
	St.-Louis-Enzephalitis-Virus*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI

Typ	Pathogen	Stamm	Quelle
Pilze (Hefen)	<i>Candida albicans</i>	CBS 562	ATCC 18804
	<i>Candida dubliniensis</i>	Z145	ZeptoMetrix 0801915
	<i>Candida glabrata</i>	CBS 138	ATCC 2001
	<i>Candida krusei</i>	n. z.	ATCC 14243
	<i>Candida lusitaniae</i>	Z010	ZeptoMetrix 0801603
	<i>Candida metapsilosis</i>	MCO429	ATCC 96143
	<i>Candida orthopsilosis</i>	MCO471	ATCC 96140
	<i>Candida viswanathii</i>	PK 233 [NCYC 997, pK233]	ATCC 20336
	<i>Candida parapsilosis</i>	CBS 604	ATCC 22019
	<i>Candida tropicalis</i>	Vitek #8935	ATCC 750
	<i>Cryptococcus albidus</i>	AmMS 228	ATCC 66030
	<i>Cryptococcus amylorentus</i>	NRRY Y-7784	ATCC 56469
	<i>Cryptococcus laurentii</i>	CBS 139	ATCC 18803
	<i>Cryptococcus uniguttulatus</i>	AmMS 234	ATCC 66033
Pilze	<i>Cryptococcus adeliensis</i> = <i>Cryptococcus adeliae</i> = <i>Naganishia adeliensis</i>	TAE85 [CBS8351]	ATCC 201412
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> **	<i>Cryptococcus laurentii</i> var. flavescens (Saito) Lodder et Kregervan Rij	ATCC 10668
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	OTU 26	Collection Belga CBS 7118
	<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC 22179
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC 9763
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Z014	ZeptoMetrix 0801716
	<i>Cryptococcus depauperatus</i> = <i>Aspergillus depauperatus</i> = <i>Filobasidiella depauperata</i>	K [ARSEF 2058, CBS 7842]	ATCC 64866
Parasit	<i>Naegleria fowleri</i> *	Genomische DNA von <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC 30174D
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Haplogruppe 2	ATCC 50611

* Aufgrund der Einstufung des Erregers in die Gefahrengruppe III wird quantitative synthetische DNA oder inaktiviertes Material verwendet.

** Aufgrund von Bestandsbeschränkungen höchstmögliche Konzentration.

Alle vom Panel abgedeckten Pathogene wurden spezifisch nachgewiesen, und alle getesteten vom Panel nicht abgedeckten Pathogene zeigten ein negatives Ergebnis. Im QIAstat-Dx ME Panel wurde keine Kreuzreaktivität beobachtet, mit Ausnahme der in der folgenden Tabelle aufgeführten Erreger (Tabelle 6). Die Erreger, die eine Kreuzreaktivität mit dem Panel aufwiesen, sind unter Angabe der geringsten Konzentrationen, bei denen eine Kreuzreaktivität beobachtet wurde, in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6. Proben, die mit dem QIAstat-Dx ME Panel kreuzreagieren

Ziel des QIAstat-Dx ME Panel	Potenziell kreuzreaktive Organismen	In der Gebrauchsanweisung angegebene kreuzreaktive Konzentration
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	$\geq 1,00E+04$ CFU/ml
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	$\geq 1,00E+06$ CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	$\geq 1,00E+03$ CFU/ml
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tschihiyaea wingfieldii</i>	$\geq 1,00E+01$ CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Cryptococcus flavescent</i> = <i>Papiliotrema flavescent</i>	$\geq 4,00E+03$ CFU/ml
	<i>Cryptococcus amylorentus</i>	$\geq 1,00E+01$ CFU/ml

Koinfektionen

Es wurden kombinierte Proben getestet, die eine Mischung aus zwei unterschiedlichen Zielen enthielten, die in niedrigen und hohen Konzentrationen künstlichem Liquor zugesetzt wurden. Die Auswahl und Kombinationen der getesteten Bakterien-, Viren- und Hefepathogene erfolgten auf Basis der klinischen Relevanz. Für jede Probe wurden drei Replikate getestet.

Klinisch relevante Koinfektionsstudien zeigten, dass, wenn mindestens zwei QIAstat-Dx ME Panel-Pathogene in verschiedenen Konzentrationen gleichzeitig in einer Probe vorliegen, alle Ziele vom Assay nachgewiesen werden können. Eine Zusammenfassung der finalen Koinfektionsmischungen, bei denen der hoch positive Analyt den schwach positiven Analyten nicht inhibiert, ist in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7. Getestet wurden Koinfektionsmischungen, bei denen die Konzentration des hoch positiven Analyten den schwach positiven Analyten nicht inhibiert.

Schwach positiver Analyt		Hoch positiver Analyt	
Pathogen	Konzentration	Pathogen	Konzentration
<i>Escherichia coli</i> K1	3,30E+02 CFU/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 CFU/ml	<i>Escherichia coli</i> K1	1,00E+06 CFU/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,84E+02 CFU/ml	HSV1	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+03 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 CFU/ml	HSV2	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 CFU/ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 CFU/ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+02 CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 CFU/ml	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 CFU/ml	Zytomegalievirus	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
Zytomegalievirus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 CFU/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 CFU/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 CFU/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 CFU/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	6,63E+03 CFU/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 CFU/ml	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,00E+05 CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 CFU/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 CFU/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 CFU/ml
VZV	1,62E+02 Kp/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 CFU/ml	VZV	1,00E+06 Kp/ml
Enterovirus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 CFU/ml

Schwach positiver Analyt		Hoch positiver Analyt	
Pathogen	Konzentration	Pathogen	Konzentration
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E+03 CFU/ml	Enterovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Zytomegalievirus	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
Zytomegalievirus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Enterovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
Enterovirus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E+03 CFU/ml	HSV2	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,00E+06 CFU/ml

Reproduzierbarkeit

Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit wurde ein multizentrisches Schema gewählt, bei dem sowohl negative als auch positive Proben an drei verschiedenen Prüfzentren mit unterschiedlichen Arbeitsablaufvariablen wie Standorten, Tagen, Instrumenten, Bedienern und Kartuschenchargen, die sich auf die Präzision des Systems auswirken könnten, getestet wurden. Negative Proben bestanden aus künstlichem Liquor. Positive Kombinationsproben bestanden aus künstlichem Liquor, der mit einem repräsentativen Panel versetzt war, das alle Erregertypen des QIAstat-Dx ME Panel (d. h. RNA-Viren, grampositive Bakterien, gramnegative Bakterien und Hefen) an der Nachweisgrenze (1x LoD) und am 3x LoD abdeckte. Für jeden Standort wurden die Tests je Mischung über 5 nicht aufeinanderfolgende Tage mit 6 Replikaten je Tag und je Mischung (sodass insgesamt 90 Replikate je Ziel, Konzentration und Standort erhalten wurden), mit mindestens 9 verschiedenen QIAstat-Dx Analyzern je Standort und mindestens 3 Bedienern je Testtag durchgeführt.

Die Reproduzierbarkeitstests sind dazu vorgesehen, die kritischen Variablen zu bewerten, welche die Leistung des QIAstat-Dx ME Panel im Rahmen seiner routinemäßigen und vorgesehenen Verwendung beeinflussen könnten.

Tabelle 8 fasst die Ergebnisse für Konzentrationen von 3x LoD und 1x LoD zusammen. Die Nachweisrate betrug für alle Ziele 100 % bzw. $\geq 98\%$. Alle negativen Proben ergaben in 100 % der Fälle eine negative Bestimmung.

Tabelle 8. Anteil der richtig positiven Reproduzierbarkeitsergebnisse bei 1x LoD und 3x LoD.

Ziel	Gruppierungsvariable(n)	Konzentration	Anteil		Grenzen des zweiseitigen 95%-KI	
			Standort	Anteil	Prozentsatz	Untere
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Enterovirus	1x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
<i>Escherichia coli</i> K1	1x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Ziel	Gruppierungsvariable(n)	Konzentration	Anteil		Grenzen des zweiseitigen 95 %-KI	
			Standort	Anteil	Prozentsatz	Untere
Herpes-simplex-Virus 2	3x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	1x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Listeria monocytogenes	3x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	89/90	98,89 %	93,96 %	99,97 %
	1x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Mycoplasma pneumoniae	1x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	89/90	98,89 %	93,96 %	99,97 %
	3x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Ziel	Gruppierungsvariable(n)	Konzentration	Anteil		Grenzen des zweiseitigen 95 %-KI	
			Standort	Anteil	Prozentsatz	Untere
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Wiederholbarkeit

Für die Wiederholbarkeitsstudie wurde dasselbe Probenpanel nach einem unizentrischen Schema getestet. Die Tests zur Wiederholbarkeit wurden entwickelt, um die Präzision einer QIAstat-Dx ME Panel Cartridge unter ähnlichen (laborinternen) Bedingungen zu ermitteln. Die Studie zur Wiederholbarkeit wurde anhand der an Standort 1 für Reproduzierbarkeitstests verwendeten Proben ausgewertet.

Tabelle 9 fasst die Ergebnisse für Konzentrationen von 3x LoD und 1x LoD zusammen. Die Nachweisrate betrug für alle Ziele $\geq 98\%$ bzw. $\geq 93\%$. Alle negativen Proben ergaben in 100 % der Fälle eine negative Bestimmung.

Tabelle 9. Anteil der richtig positiven Wiederholbarkeitsergebnisse bei 1x LoD und 3x LoD.

Ziel	Gruppierungsvariable(n)	Konzentration	Anteil		Grenzen des zweiseitigen 95 %-KI	
			Anteil	Prozentsatz	Untere	Obere
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %	
		3x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
<i>Enterovirus</i>	1x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %	
		3x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %

Gruppierungsvariable(n)	Ziel	Anteil		Grenzen des zweiseitigen 95 %-KI	
		Konzentration	Anteil	Prozentsatz	Untere
<i>Escherichia coli</i> K1	1x LoD	56/60	93,33 %	83,80 %	98,15 %
	3x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
<i>Herpes-simplex-Virus</i> 2	1x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3x LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	1x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3x LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3x LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
	3x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %

Verschleppung

Eine Verschleppungsstudie wurde durchgeführt, um das mögliche Auftreten von Kreuzkontaminationen zwischen aufeinanderfolgenden Läufen bei Verwendung des QIAstat-Dx ME Panel auf dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 zu untersuchen. Pathogene Liquorproben mit abwechselnd hoch positiven (10^4 – 10^6 Organismen/ml) und negativen Proben wurden auf zwei QIAstat-Dx Analyzer 1.0 Systemen durchgeführt. Im QIAstat-Dx ME Panel wurde keine Verschleppung zwischen Proben beobachtet, was belegt, dass das Systemdesign und die empfohlenen Praktiken zur Handhabung und Untersuchung der Proben unerwartete Ergebnisse aufgrund von Verschleppung oder Kreuzkontamination zwischen Proben wirksam vermeiden.

Störsubstanzen (analytische Spezifität)

Die Auswirkungen potenzieller Störsubstanzen auf die Nachweisbarkeit der Organismen des QIAstat-Dx ME Panel wurden untersucht. Zu den in der Studie getesteten Substanzen zählten sowohl endogene als auch exogene Substanzen, die häufig in Liquorproben enthalten sind und/oder bei der Probenentnahme in diese eingebracht werden.

Alle Zielorganismen des QIAstat-Dx ME Panel wurden bei 3x LoD in künstlicher Liquormatrix getestet und die Tests wurden dreifach durchgeführt. Die potenziellen Störsubstanzen wurden in einer Konzentration in die Proben eingebracht, die voraussichtlich über der in einer Liquorprobe enthaltenen Konzentration der Substanz liegt.

Alle potenziellen endogenen und exogenen Störsubstanzen wurden bewertet und es zeigte sich, dass sie bei Konzentrationen, wie sie in klinischen Proben vorkommen können, bei keinem der Zielassays des Panels stören. Dies gilt nicht für Bleichmittel und gDNA, bei denen eine Störung beobachtet wurde, sodass die niedrigste Konzentration der Störsubstanz bestimmt wurde.

Die Ergebnisse der Störsubstanzttests sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10. Zusammenfassung der Ergebnisse der Störsubstanzttests.

Getestete Substanz	Getestete Konzentration	Ergebnis
	Endogene Substanzen	
Humanes Blut	10 % (v/v)	Keine Störung
gDNA	20 µg/ml	Störung
	2,0 µg/ml	Keine Störung
D(+)Glukose	10 mg/ml	Keine Störung
L-Laktat (Na)	2,2 mg/ml	Keine Störung
Immunglobulin G (human)	20 mg/ml	Keine Störung
Albumin (human)	30 mg/ml	Keine Störung
Mononukleäre Zellen aus peripherem Blut	10.000 Zellen/µl	Keine Störung
Exogene Substanzen		
Chlorhexidin	0,4 % (w/v)	Keine Störung
Ethanol	7 % (v/v)	Keine Störung
	1 % (v/v)	Störung
Bleiche	0,1 % (v/v)	Störung
	0,01 % (v/v)	Keine Störung
Acyclovir	69 µg/ml	Keine Störung
Amphotericin B	5,1 µg/ml	Keine Störung

Getestete Substanz	Getestete Konzentration	Ergebnis
Ampicillin	210 µg/ml	Keine Störung
Ceftriaxon	840 µg/ml	Keine Störung
Cefotaxim	645 µg/ml	Keine Störung
Ganciclovir	25 µg/ml	Keine Störung
Gentamicin	30 µg/ml	Keine Störung
Meropenem	339 µg/ml	Keine Störung
Vancomycin	180 µg/ml	Keine Störung
Voriconazol	11 µg/ml	Keine Störung
Oseltamivir	0,399 µg/ml	Keine Störung

Nicht-Ziel-Mikroorganismen

Epstein-Barr-Virus	1,00E+05 Kp/ml	Keine Störung
Influenza A H1N1-2009	1,00E+05 CEID ₅₀ /ml	Keine Störung
Cutibacterium acnes	1,00E+06 CFU/ml	Keine Störung
Staphylococcus epidermidis	1,00E+06 CFU/ml	Keine Störung
Escherichia coli (nicht K1)	1,00E+06 CFU/ml	Keine Störung
Staphylococcus aureus	1,00E+06 CFU/ml	Keine Störung
Masernvirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	Keine Störung

Hinweis: Alle bei der Vorbereitung der Störsubstanz verwendeten Lösemittel oder Puffer wurden ebenfalls auf mögliche Interferenzen getestet; es wurde jedoch keine festgestellt.

Anhang 2: Klinische Leistung

Die nachstehend aufgeführten klinischen Leistungsmerkmale wurden unter Verwendung des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 demonstriert. Der QIAstat-Dx Analyzer 2.0 arbeitet mit denselben Analysemodulen wie der QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Daher wird die Leistung durch Verwendung des QIAstat-Dx Analyzer 2.0 nicht beeinträchtigt.

Die Leistungsmerkmale des QIAstat-Dx ME Panel wurden im Rahmen einer multizentrischen, prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudie zu den klinischen Leistungsmerkmalen beurteilt. Dabei wurden frische und eingefrorene Liquor-Restproben getestet, die mittels Lumbalpunktion von Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Meningitis und/oder

Enzephalitis gewonnen wurden. Die Studie wurde an 13 geografisch unterschiedlichen Prüfzentren durchgeführt: zehn (10) Prüfzentren in den USA und drei (3) Prüfzentren in Europa.

Zwischen März 2022 und März 2023 wurden insgesamt 1737 prospektive Liquor-Restproben in die klinische Studie aufgenommen. Davon wurden 205 zurückgezogen. Der häufigste Grund für das Zurückziehen der Probe war die mangelnde Eignung. Darüber hinaus konnten einige prospektive Proben aufgrund fehlender Daten nicht in die Übereinstimmungsanalyse einbezogen werden. Der endgültige Datensatz bestand aus 1526 prospektiven Proben, von denen 553 (36,2 %) vor dem Test eingefroren und 973 (63,8 %) frisch getestet wurden (Tabelle 11).

Tabelle 11. Demografische Zusammenfassung für prospektive Proben für die klinische Beurteilung des QIAstat-Dx ME Panel

Probengruppe	Variable	Untergruppe	N	%
Prospektiv – frisch	Altersgruppe	< 1 Jahr	136	14,0
		1–17 Jahre alt	87	8,9
		18–44 Jahre alt	284	29,2
		45–64 Jahre alt	267	27,4
		65–84 Jahre alt	187	19,2
		≥ 85 Jahre alt	11	1,1
		Unbekannt	1	0,1
	Geschlecht	Weiblich	498	51,2
		Männlich	475	48,8
Prospektiv – gefroren	Altersgruppe	< 1 Jahr	27	4,9
		1–17 Jahre alt	41	7,4
		18–44 Jahre alt	133	24,1
		45–64 Jahre alt	175	31,6
		65–84 Jahre alt	156	28,2
		≥ 85 Jahre alt	20	3,6
		Unbekannt	1	0,2

Probengruppe	Variable	Untergruppe	N	%
Geschlecht	Weiblich	271	49,0	
	Männlich	281	50,8	
	Nicht verfügbar	1	0,2	

Liquor-Restproben wurden mit dem QIAstat-Dx ME Panel und zwei Arten von Vergleichsmethoden (eine von der FDA zugelassene/CE-gekennzeichnete molekulare Vergleichsmethode und zwei validierte Endpunkt-PCRs mit anschließender bidirektionaler Sequenzierung (BDS) für ausgewählte Ziele) getestet. Alle Ziele wurden mit der von der FDA zugelassenen/CE-gekennzeichneten molekularen Methode verglichen, mit Ausnahme von *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* und *Mycoplasma pneumoniae*. Diese wurden mit zwei validierten Endpunkt-PCRs mit anschließender bidirektionaler Sequenzierung für ausgewählte Ziele verglichen (Tabelle 12). Die Standardverfahren (SoC, Standard of Care) für die Tests variierten über die Standorte hinweg, umfassten aber alle Bakterienkulturen, PCR, FDA-zugelassene/CE-gekennzeichnete molekulare Methoden sowie *Cryptococcus*-Antigen-Screening und -Kulturen. Um eine Bewertung der klinischen Sensitivität und Spezifität zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse für die Standardkulturen gesammelt und in Fällen unstimmiger Ergebnisse untersucht. Darüber hinaus wurden Diskrepanztests mithilfe im Labor entwickelter einzelner PCR-Assays mit anschließender bidirektionaler Sequenzierung für ausgewählte Ziele durchgeführt.

Alle Proben wurden mit der von der FDA zugelassenen/CE-gekennzeichneten molekularen Vergleichsmethode getestet. Aufgrund von Einschränkungen hinsichtlich des CSF-Volumens war die Anzahl der Proben, die mit jedem Satz von zwei validierten Endpunkt-PCRs mit anschließender bidirektionaler Sequenzierung für ausgewählte Ziele getestet wurden, jedoch geringer. Insgesamt wurden 1524 prospektiv gewonnene Proben anhand einer von der FDA zugelassenen molekularen Vergleichsmethode beurteilt. Insgesamt wurden 1372 prospektiv gewonnene Proben anhand einer validierten Endpunkt-x2-PCR für *Mycoplasma pneumoniae* mit anschließender BDS beurteilt. Insgesamt wurden 1373 prospektiv gewonnene Proben anhand einer validierten Endpunkt-x2-PCR für *Streptococcus pneumoniae* mit anschließender BDS beurteilt. Insgesamt wurden 1291 prospektiv gewonnene Proben anhand einer validierten Endpunkt-x2-PCR für *Streptococcus pyogenes* mit anschließender BDS beurteilt.

Tabelle 12. Vergleichsmethoden für die klinische Bewertung des QIAstat-Dx ME Panel

Ziele	Vergleichsmethode
<i>Escherichia coli</i> K1	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	Von der FDA zugelassener/CE-gekennzeichneter molekularer Test
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Validierte Endpunkt-x2-PCR mit anschließender BDS
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Humanes Herpesvirus 6	Von der FDA zugelassener/CE-gekennzeichneter molekularer Test
Enterovirus	
Humanes Parechovirus	
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nicht differenziert)	
Zytomegalievirus	
Herpes-simplex-Virus 1	
Herpes-simplex-Virus 2	
Varicella-Zoster-Virus	

Mehrere Analyten im QIAstat-Dx ME Panel hatten eine geringe Prävalenz und kamen während der prospektiven Studie nicht in ausreichend großer Zahl vor, um die klinische Leistung adäquat nachzuweisen. Zur Ergänzung der Ergebnisse der prospektiven klinischen Studie wurde eine Beurteilung eingefrorener, archivierter positiver retrospektiver Proben durchgeführt. Die für den Test ausgewählten Proben waren zuvor unter Verwendung der klinischen Laborstandardmethode positiv auf eines der Ziele des QIAstat-Dx ME Panel getestet worden. Um eine Verblindung sicherzustellen, wurden die Tests der archivierten Proben an den klinischen Standorten mit den Tests der prospektiven Proben vermischt. Insgesamt wurden 195 retrospektive archivierte Proben in die Studie aufgenommen. Fünfundfünfzig (55) archivierte Proben wurden von der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt wurden 140 auswertbare archivierte Proben für die Analyse verwendet, um die Leistungsbewertung des QIAstat-Dx ME Panel zu stützen. Tabelle 13 enthält eine Zusammenfassung demografischer Informationen zu den archivierten Proben.

Tabelle 13. Demografische Zusammenfassung der auswertbaren archivierten Proben für die klinische Beurteilung des QIAstat-Dx ME Panel

Probengruppe	Variable	Untergruppe	N	%
Archiviert	Altersgruppe	< 1 Jahr	13	9,3
		1–17 Jahre alt	14	10,0
		18–44 Jahre alt	34	24,3
		45–64 Jahre alt	32	22,9
		65–84 Jahre alt	39	27,9
		≥ 85 Jahre alt	8	5,7
	Geschlecht	Weiblich	78	55,7
		Männlich	62	44,3

Insgesamt wurden in der klinischen Studie 1666 Proben (1526 prospektiv gewonnene und 140 vorab ausgewählte archivierte Proben) beurteilt.

Die Sensitivität oder prozentuale positive Übereinstimmung (PPA) und die Spezifität oder prozentuale negative Übereinstimmung (NPA) wurden für die prospektive und retrospektive klinische Studie kombiniert berechnet.

Die klinische Sensitivität oder prozentuale positive Übereinstimmung (PPA) wurde als 100 % \times (TP / (TP + FN)) berechnet. Richtig positiv (True Positive, TP) bedeutet, dass sowohl das QIAstat-Dx ME Panel als auch die Vergleichsmethode ein positives Ergebnis für das spezifische Pathogen ergaben. Falsch negativ (False Negative, FN) bedeutet, dass das QIAstat-Dx-Ergebnis für das spezifische Pathogen negativ und das mit der Vergleichsmethode erhaltene Ergebnis positiv war. Die Spezifität oder prozentuale negative Übereinstimmung (NPA) wurde als 100 % \times (TN / (TN + FP)) berechnet. Richtig negativ (True Negative, TN) bedeutet, dass sowohl das QIAstat-Dx Panel als auch die Vergleichsmethode negative Ergebnisse für das spezifische Pathogen ergaben. Falsch positiv (FP) bedeutet, dass das QIAstat-Dx Panel-Ergebnis für das spezifische Pathogen positiv war, das Vergleichsergebnis jedoch negativ war. Es wurden die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle berechnet.

Die prozentuale positive und negative Übereinstimmung des QIAstat-Dx ME Panel mit den Vergleichsmethoden für klinische Proben (prospektiv und archiviert) sind in Tabelle 14 nach Analyten aufgeführt.

Tabelle 14. Leistung des QIAstat-Dx ME Panel für klinische Proben

Pathogen	Prozentuale positive Übereinstimmung			Prozentuale negative Übereinstimmung		
	TP/TP+FN	%	95 %-KI	TN/TN+FP	%	95 %-KI
Insgesamt						
Insgesamt	222/260	85,4 %	80,6 %–89,2 %	25712/25736	99,9 %	99,9 %–99,9 %
Bakterien						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/6	66,7 %	30,0 %–90,3 %	1658/1658	100,0 %	99,8 %–100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/11	90,9 %	62,3 %–98,4 %	1650/1653	99,8 %	99,5 %–99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0 %	37,6 %–96,4 %	1659/1659	100,0 %	99,8 %–100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	n. z.	n. z.	1482/1482	100,0 %	99,7 %–100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	4/4	100,0 %	51,0 %–100,0 %	1659/1660	99,9 %	99,7 %–100,0 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0 %	75,8 %–100,0 %	1652/1652	100,0 %	99,8 %–100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0 %	75,8 %–100,0 %	1463/1469	99,6 %	99,1 %–99,8 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	n. z.	n. z.	1401/1401	100,0 %	99,7 %–100,0 %
Bakterien gesamt	46/50	92,0 %	81,2 %–96,8 %	12624/12634	99,9 %	99,9 %–100,0 %
Virus						
<i>Zytomegalievirus (CMV)</i>	3/5	60,0 %	23,1 %–88,2 %	1656/1659	99,8 %	99,5 %–99,9 %
<i>Enterovirus (EV)</i>	31/33	93,9 %	80,4 %–98,3 %	1630/1631	99,9 %	99,7 %–100,0 %
<i>Herpes-simplex-Virus 1 (HSV-1)</i>	10/12	83,3 %	55,2 %–95,3 %	1652/1652	100,0 %	99,8 %–100,0 %
<i>Herpes-Simplex-Virus 2 (HSV-2)</i>	29/36	80,6 %	65,0 %–90,2 %	1627/1628	99,9 %	99,7 %–100,0 %

Pathogen	Prozentuale positive Übereinstimmung			Prozentuale negative Übereinstimmung		
	TP/TP+FN	%	95%-KI	TN/TN+FP	%	95%-KI
Humanes Parechovirus (HPeV)	4/8	50,0 %	21,5 %–78,5 %	1655/1656	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)	25/30	83,3 %	66,4 %–92,7 %	1628/1634	99,6 %	99,2 %–99,8 %
Varicella-Zoster-Virus	62/71	87,3 %	77,6 %–93,2 %	1593/1593	100,0 %	99,8 %–100,0 %
Viren gesamt	164/195	84,1 %	78,3 %–88,6 %	11441/11453	99,9 %	99,8 %–99,9 %
Pilze und Hefen						
<i>Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans</i> (nicht differenziert)	12/15	80,0 %	54,8 %–93,0 %	1647/1649	99,9 %	99,6 %–100,0 %
Pilze und Hefen insgesamt	12/15	80,0 %	54,8 %–93,0 %	1647/1649	99,9 %	99,6 %–100,0 %

Die Auflösungstests wurden an Proben durchgeführt, bei denen eine Unstimmigkeit zwischen den Ergebnissen des QIAstat-Dx ME Panel und der Vergleichsmethode bestand, wenn ausreichend Volumen für Proben übrig blieb. Die Lösungsmethode bestand in einem Vergleich mit den Testergebnissen des Standardverfahrens oder in der Verwendung von im Labor entwickelten einzelnen PCR-Assays mit anschließender bidirekionaler Sequenzierung für ausgewählte Ziele.

Die prozentuale positive Übereinstimmung und die prozentuale negative Übereinstimmung mit der Vergleichslösung des QIAstat-Dx ME Panel nach der Diskrepanzanalyse sind in Tabelle 15 nach Analyten aufgeführt.

Tabelle 15. Leistung des QIAstat-Dx ME Panel für klinische Proben nach der Diskrepanzanalyse.

Pathogen	Prozentuale positive Übereinstimmung			Prozentuale negative Übereinstimmung		
	TP/TP+FN	%	95 %-KI	TN/TN+FP	%	95 %-KI
Bakterien						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/4	100,0 %	51,0 %–100,0 %	1660/1660	100,0 %	99,8 %–100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/10	100,0 %	72,2 %–100,0 %	1651/1654	99,8 %	99,5 %–99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0 %	37,6 %–96,4 %	1659/1659	100,0 %	99,8 %–100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	n. z.	n. z.	1482/1482	100,0 %	99,7 %–100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	4/4	100,0 %	51,0 %–100,0 %	1659/1660	99,9 %	99,7 %–100,0 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0 %	75,8 %–100,0 %	1652/1652	100,0 %	99,8 %–100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0 %	75,8 %–100,0 %	1463/1469	99,6 %	99,1 %–99,8 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	n. z.	n. z.	1401/1401	100,0 %	99,7 %–100,0 %
Virus						
Zytomegalievirus (CMV)	3/3	100,0 %	43,9 %–100,0 %	1658/1661	99,8 %	99,5 %–99,9 %
Enterovirus (EV)	31/31	100,0 %	89,0 %–100,0 %	1632/1633	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Herpes-simplex-Virus 1 (HSV-1)	10/10	100,0 %	72,2 %–100,0 %	1654/1654	100,0 %	99,8 %–100,0 %
Herpes-Simplex-Virus 2 (HSV-2)	29/31	93,5 %	79,3 %–98,2 %	1632/1633	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Humanes Parechovirus (HPeV)	4/6	66,7 %	30,0 %–90,3 %	1657/1658	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)	26/28	92,9 %	77,4 %–98,0 %	1631/1636	99,7 %	99,3 %–99,9 %
Varicella-Zoster-Virus	62/66	93,9 %	85,4 %–97,6 %	1598/1598	100,0 %	99,8 %–100,0 %

Pathogen	Prozentuale positive Übereinstimmung			Prozentuale negative Übereinstimmung		
	TP/TP+FN	%	95%-KI	TN/TN+FP	%	95%-KI
Pilze und Hefen						
<i>Cryptococcus gattii/<i>Cryptococcus neoformans (nicht differenziert)</i></i>	12/12	100,0 %	75,8 %–100,0 %	1650/1652	99,9 %	99,6 %–100,0 %
Insgesamt	223/234	95,3 %	91,8 %–97,4 %	25739/25762	99,9 %	99,9 %–99,9 %

Bestimmung der klinischen Sensitivität und Spezifität anhand von Kulturen

Die Leistung bezüglich der Sensitivität und Spezifität wurde nur für Bakterien- und Pilzanalyten berechnet, für die die Goldstandard-Liquorkulturergebnisse im Standardverfahren für die klinischen prospektiven und archivierten Proben verfügbar waren. Diese Daten wurden für weitere Leistungsberechnungen verwendet, die in Tabelle 16 aufgeführt sind.

Tabelle 16. Vergleich von Bakterien- oder Pilzkulturen zur Bestimmung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität für alle klinischen Proben.

Pathogen	Sensitivität (im Vergleich zur Kultur)			Spezifität (im Vergleich zur Kultur)		
	TP/TP+FN	%	95%-KI	TN/TN+FP	%	95%-KI
Bakterien						
<i>Escherichia coli</i> K1 ^a	2/3	66,7 %	20,8 %–93,9 %	1125/1126	99,9 %	99,5 %–100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i> ^b	4/4	100,0 %	51,0 %–100,0 %	1122/1125	99,7 %	99,2 %–99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i> ^c	3/4	75,0 %	30,1 %–95,4 %	1125/1125	100,0 %	99,7 %–100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	n. z.	n. z.	1129/1129	100,0 %	99,7 %–100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt) ^d	2/2	100,0 %	34,2 %–100,0 %	1124/1127	99,7 %	99,2 %–99,9 %

Pathogen	Sensitivität (im Vergleich zur Kultur)			Spezifität (im Vergleich zur Kultur)		
	TP/TP+FN	%	95 %-KI	TN/TN+FP	%	95 %-KI
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^e	2/2	100,0 %	34,2 %– 100,0 %	1126/ 1127	99,9 %	99,5 %– 100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^f	3/3	100,0 %	43,9 %– 100,0 %	1118/ 1126	99,3 %	98,6 %– 99,6 %
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^g	0/0	n. z.	n. z.	1128/ 1129	99,9 %	99,5 %– 100,0 %

Pilze und Hefen

<i>Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans</i> (nicht differenziert) ^h	3/3	100,0 %	43,9 %– 100,0 %	155/157	98,7 %	95,5 %– 99,6 %
--	-----	---------	--------------------	---------	--------	-------------------

^a Eine falsch negative *Escherichia coli* K1-Probe wurde außerdem mit einem von der FDA zugelassenen/CE-gekennzeichneten molekularen Assay getestet und lieferte ebenfalls ein negatives Ergebnis. Es war kein Volumen mehr vorhanden, um die Probe mit der validierten PCR/BDS weiter zu testen. Eine falsch positive *Escherichia coli* K1-Probe wurde mit einem von der FDA zugelassenen/CE-gekennzeichneten molekularen Assay als positiv gemeldet.

^b Es gab drei falsch positive Ergebnisse für *Haemophilus influenzae*: Für zwei Proben ergaben sich mit einem von der FDA zugelassenen/CE-gekennzeichneten molekularen Assay und der PCR/BDS negative Ergebnisse. Für eine Probe ergab sich mit dem von der FDA zugelassenen/CE-gekennzeichneten molekularen Assay ein positives Ergebnis.

^c Das eine falsch negative *Listeria monocytogenes* ergab ein positives Ergebnis beim Test mit einem SoC LDT-Assay, jedoch ein negatives Ergebnis mit dem validierten PCR/BDS-Assay.

^d Es gab 3 falsch positive [bekapselte] *Neisseria meningitidis*-Proben, die beim Vergleich mit der Kultur ein negatives Ergebnis mit einem SoC LDT, einer von der FDA zugelassenen/CE-gekennzeichneten molekularen Methode und dem validierten PCR/BDS-Assay ergaben. Für eine Probe ergab sich mit einer von der FDA zugelassenen/CE-gekennzeichneten molekularen Methode und einem SoC LDT-Assay ein positives Ergebnis, allerdings war nicht genügend Volumen übrig, um den validierten PCR-/BDS-Assay durchzuführen. Die verbleibende Probe wurde gegen die Bakterienkultur positiv getestet, jedoch nur als gramnegative Diplokokken identifiziert. Eine von der FDA zugelassene/CE-gekennzeichnete molekulare Methode lieferte ein positives Ergebnis für dieses Pathogen, es war jedoch kein Volumen mehr vorhanden, um den validierten PCR-/BDS-Assay durchzuführen.

^e Beim Vergleich mit der Bakterienkultur gab es eine falsch positive Probe. Diese ergab mit einer von der FDA zugelassenen/CE-gekennzeichneten molekularen Methode ein positives Ergebnis, daher wurde kein PCR/BDS-Test durchgeführt.

^f Beim Vergleich mit der Bakterienkultur gab es acht falsch positive Ergebnisse. Für zwei Proben lag kein Vergleichs-PCR/BDS-Ergebnis vor. Die Tests von fünf Proben mit der validierten PCR/BDS-Vergleichsmethode ergaben ein negatives Ergebnis, eine Probe war mit der validierten PCR/BDS-Vergleichsmethode positiv.

^g Beim Vergleich mit der Bakterienkultur gab es ein falsch positives Ergebnis. Die Probe wurde mit dem validierten PCR/BDS-Vergleichsassay getestet, lieferte jedoch ein nicht eindeutiges Ergebnis.

^h Es gab zwei falsch positive Proben. Eine Probe war in der Pilzkultur negativ und wurde außerdem mit einem von der FDA zugelassenen/CE-gekennzeichneten molekularen Assay getestet, was ein positives Ergebnis ergab. Zum Zeitpunkt der Entnahme wurde für diese Probe kein Kryptokokken-Antigentest durchgeführt. Die zweite falsch positive Probe lieferte ein negatives Ergebnis beim Test mit einem von der FDA zugelassenen/CE-gekennzeichneten molekularen Assay und war auch beim SoC-Kryptokokken-Antigentest negativ.

Zusammenfassung zu den Koinfektionen

Unter den 1667 nicht zurückgezogenen Proben mit einem gültigen QIAstat-Dx-Ergebnis wiesen 245 Proben (14,7 %) positive Ergebnisse für mindestens einen Analyten auf, während die restlichen 1422 Proben (85,3 %) negativ waren. Insgesamt zeigten 6 positive Proben Mehrfachnachweise. Alle Mehrfachnachweise enthielten zwei Organismen und sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17. Koinfektionskombinationen wie durch das QIAstat-Dx ME Panel bestimmt.

QIAstat-Dx ME Ergebnis	Anzahl Proben
Herpes-simplex-Virus 2 (HSV-2) + Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)	2
Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6) + <i>Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans</i> (nicht differenziert)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i> + Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + Varizella-Zoster-Virus	1

Erfolgsquote der QIAstat-Dx ME Panel Tests

Insgesamt fielen 26 von 977 (2,7 %) prospektiven frischen Proben, 7 von 555 (1,3 %) prospektiven gefrorenen Proben und 3 von 176 (1,7 %) archivierten Proben bei den ersten Tests durch. Alle Proben bis auf 5 (3 prospektive frische und 2 prospektive eingefrorene Proben) wurden erneut getestet und waren nach dem erneuten Test erfolgreich, was eine abschließende Erfolgsrate von 99,7 % für prospektive frische, 99,6 % für prospektive eingefrorene und 100,0 % für archivierte Proben ergab.

Tests künstlicher Proben

Für alle Ziele auf dem Panel waren Tests künstlich hergestellter Proben erforderlich, da sowohl aus prospektivem als auch aus archiviertem Material nicht genügend positive Proben gewonnen wurden. Künstliche Proben wurden durch Versetzung mit fünf verschiedenen quantifizierten Stämmen hergestellt, die für die genetische Vielfalt des jeweiligen Pathogens repräsentativ waren. Für jeden Erreger wurde eine 2x-LoD-Konzentration (mindestens 50 %) hergestellt und die 5x-LoD-Konzentration gescreenten individuellen Einzelproben von negativem Liquor zugegeben. Künstliche Proben wurden zusammen mit negativen Proben verblindet getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Tabelle 18. Zusammenfassung der klinischen Leistung des QIAstat-Dx ME Panel für künstliche Proben.

Pathogen	Konzentrationsdatei	Häufigkeit positiver Ergebnisse	Anteil (%) positiver Ergebnisse	Untere 95 %-Konfidenzgrenze	Obere 95 %-Konfidenzgrenze
<i>Escherichia coli</i> K1	2x LoD	48/48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
	5x LoD	37/37	100,0 %	90,6 %	100,0 %
	Insgesamt	85/85	100,0 %	95,7 %	100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	2x LoD	57/57	100,0 %	93,7 %	100,0 %
	5x LoD	36/36	100,0 %	90,4 %	100,0 %
	Insgesamt	93/93	100,0 %	96,0 %	100,0 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	2x LoD	47/49	95,9 %	86,3 %	98,9 %
	5x LoD	38/38	100,0 %	90,8 %	100,0 %
	Insgesamt	85/87	97,7 %	92,0 %	99,4 %

Pathogen	Konzentrationsdatei	Häufigkeit positiver Ergebnisse	Anteil (%) positiver Ergebnisse	Untere 95%-Konfidenzgrenze	Obere 95%-Konfidenzgrenze
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2x LoD	46/46	100,0 %	92,3 %	100,0 %
	5x LoD	39/40	97,5 %	87,1 %	99,6 %
	Insgesamt	85/86	98,8 %	93,7 %	99,8 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	2x LoD	46/48	95,8 %	86,0 %	98,8 %
	5x LoD	39/40	97,5 %	87,1 %	99,6 %
	Insgesamt	85/88	96,6 %	90,5 %	98,8 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2x LoD	49/49	100,0 %	92,7 %	100,0 %
	5x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Insgesamt	88/88	100,0 %	95,8 %	100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2x LoD	55/57	96,5 %	88,1 %	99,0 %
	5x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Insgesamt	94/96	97,9 %	92,7 %	99,4 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2x LoD	47/49	95,9 %	86,3 %	98,9 %
	5x LoD	40/40	100,0 %	91,2 %	100,0 %
	Insgesamt	87/89	97,8 %	92,2 %	99,4 %
Zytomegalievirus (CMV)	2x LoD	46/50	92,0 %	81,2 %	96,8 %
	5x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Insgesamt	85/89	95,5 %	89,0 %	98,2 %
Enterovirus (EV)	2x LoD	48/49	98,0 %	89,3 %	99,6 %
	5x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Insgesamt	87/88	98,9 %	93,8 %	99,8 %
Herpes-simplex-Virus 1 (HSV-1)	2x LoD	50/52	96,2 %	87,0 %	98,9 %
	5x LoD	45/47	95,7 %	85,8 %	98,8 %
	Insgesamt	95/99	96,0 %	90,1 %	98,4 %
Humanes Parechovirus (HPeV)	2x LoD	46/48	95,8 %	86,0 %	98,8 %
	5x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Insgesamt	85/87	97,7 %	92,0 %	99,4 %

Pathogen	Konzentrationsdatei	Häufigkeit positiver Ergebnisse	Anteil (%) positiver Ergebnisse	Untere 95%-Konfidenzgrenze	Obere 95%-Konfidenzgrenze
<i>Cryptococcus gattii</i> /Cryptococcus <i>neoformans</i> (nicht differenziert)	2x LoD	41/41	100,0 %	91,4 %	100,0 %
	5x LoD	38/38	100,0 %	90,8 %	100,0 %
	Insgesamt	79/79	100,0 %	95,4 %	100,0 %

Der Anteil positiver Ergebnisse lag bei allen hergestellten künstlichen Proben mit 2x LoD und 5x LoD für alle getesteten Analyten bei $\geq 95\%$.

Leistung des QIAstat-Dx ME Panel über alle Probentypen hinweg

Die Ergebnisse für alle Zielpathogene, die während der Tests klinischer Proben in den prospektiven und retrospektiven Studien nach der Diskrepanzanalyse sowie mit künstlichen Proben kombiniert erhalten wurden, sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19. Leistung des QIAstat-Dx ME Panel nach Analyt über alle Probentypen hinweg.

Pathogen	Prozentuale positive Übereinstimmung			Prozentuale negative Übereinstimmung		
	TP/TP+FN	%	95%-KI	TN/TN+FP	%	95%-KI
Gesamtpanel	1356/1.388	97,7 %	96,8 %–98,4 %	42947/42997	99,9 %	99,8 %–99,9 %
Bakterien						
<i>Escherichia coli</i> K1	89/89	100,0 %	95,9 %–100,0 %	2720/2724	99,9 %	99,6 %–99,9 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	103/103	100,0 %	96,4 %–100,0 %	2703/2710	99,7 %	99,5 %–99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	89/92	96,7 %	90,8 %–98,9 %	2722/2722	100,0 %	99,9 %–100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	85/86	98,8 %	93,7 %–99,8 %	2545/2545	100,0 %	99,8 %–100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt)	89/92	96,7 %	90,8 %–98,9 %	2720/2721	100,0 %	99,8 %–100,0 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100/100	100,0 %	96,3 %–100,0 %	2710/2714	99,9 %	99,6 %–99,9 %

Pathogen	Prozentuale positive Übereinstimmung			Prozentuale negative Übereinstimmung		
	TP/TP+FN	%	95%-KI	TN/TN+FP	%	95%-KI
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	106/108	98,1 %	93,5 %–99,5 %	2516/2522	99,8 %	99,5 %–99,9 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	87/89	97,8 %	92,2 %–99,4 %	2461/2461	100,0 %	99,8 %–100,0 %
Bakterien gesamt	748/759	98,6 %	97,4 %–99,2 %	21097/21119	99,9 %	99,8 %–99,9 %
Virus						
Zytomegalievirus (CMV)	88/92	95,7 %	89,3 %–98,3 %	2718/2721	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Enterovirus (EV)	118/119	99,2 %	95,4 %–99,9 %	2690/2695	99,8 %	99,6 %–99,9 %
Herpes-simplex-Virus 1 (HSV-1)	105/109	96,3 %	90,9 %–98,6 %	2703/2705	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Herpes-Simplex-Virus 2 (HSV-2)	29/31	93,5 %	79,3 %–98,2 %	2780/2782	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Humanes Parechovirus (HPeV)	89/93	95,7 %	89,5 %–98,3 %	2719/2720	100,0 %	99,8 %–100,0 %
Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)	26/28	92,9 %	77,4 %–98,0 %	2773/2785	99,6 %	99,2 %–99,8 %
Varicella-Zoster-Virus	62/66	93,9 %	85,4 %–97,6 %	2746/2747	100,0 %	99,8 %–100,0 %
Viren gesamt	517/538	96,1 %	94,1 %–97,4 %	19129/19155	99,9 %	99,8 %–99,9 %
Pilze und Hefen						
<i>Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans</i> (nicht differenziert)	91/91	100,0 %	95,9 %–100,0 %	2721/2723	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Pilze und Hefen insgesamt	91/91	100,0 %	95,9 %–100,0 %	2721/2723	99,9 %	99,7 %–100,0 %

Die zielspezifische PPA betrug für alle Analyten des QIAstat-Dx ME Panel bei der Beurteilung der Leistung über prospektive und retrospektive archivierte und künstlich hergestellte Proben hinweg $\geq 95\%$, mit Ausnahme der PPA des Herpes-simplex-Virus 2 (HSV-2), des humanen Herpesvirus 6 (HHV-6) und des Varizella-Zoster-Virus, die 93,5 %, 92,9 % bzw. 93,9 % betrugen. Die NPA lag für alle Analyten des QIAstat-Dx ME Panel bei $\geq 98,5\%$.

Schlussfolgerung

Das QIAstat-Dx ME Panel zeigte robuste klinische Leistungsmerkmale zur Unterstützung bei der Diagnostik spezifischer Meningitis- und/oder Enzephalitiserreger. Die Ergebnisse müssen in Verbindung mit weiteren klinischen, epidemiologischen und Labordaten verwendet werden.