



Rev. 01 Juni 2025

QIAstat-Dx[®] Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Gebrauchsanweisung

IVD

Zur Verwendung in der *In-vitro*-Diagnostik
Diese Gebrauchsanweisung gilt für:



REF

Version

QIAstat-Dx[®] Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

6

691612

Version 1



0197



QIAGEN GmbH, QIAGEN Straße 1, 40724 Hilden, DEUTSCHLAND

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Verwendungszweck | 4 |
| Vorgesehene Anwender | 5 |
| Beschreibung und Prinzip | 6 |
| Angaben zum Pathogen | 6 |
| Zusammenfassung und Erläuterung | 18 |
| Verfahrensprinzip | 20 |
| Im Lieferumfang enthaltene Materialien | 24 |
| Kit-Inhalt | 24 |
| Bestandteile des Kits | 24 |
| Erforderliche, nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien | 25 |
| Plattform und Software | 25 |
| Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen | 26 |
| Sicherheitshinweise | 26 |
| Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der Berichterstattung für die öffentliche Gesundheit ... | 30 |
| Entsorgung | 31 |
| Lagerung und Handhabung der Reagenzien | 32 |
| Stabilität nach dem Öffnen | 32 |
| Lagerung und Handhabung der Proben | 33 |
| Probenentnahme | 33 |
| Protokoll | 34 |
| Qualitätskontrolle | 34 |
| Ergebnisse der externen Kontrollen | 34 |
| Vorgehensweise: Liquorproben | 34 |
| Interpretation der Ergebnisse | 48 |
| Interpretation der internen Kontrolle | 48 |
| Anzeigen von Ergebnissen mit dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 | 49 |
| Anzeigen von Amplifikationskurven | 53 |
| Anzeigen von Testdetails | 56 |
| Durchsuchen der Ergebnisse früherer Tests | 57 |

| | |
|---|-----|
| Interpretation der Pathogen-Ergebnisse | 65 |
| Anwendungseinschränkungen | 66 |
| Leistungsmerkmale | 69 |
| Analytische Leistung | 69 |
| Klinische Leistung | 109 |
| Kurzbericht über Sicherheit und Leistung | 127 |
| Literaturangaben | 128 |
| Hilfe zur Fehlerbehebung | 137 |
| Symbole | 138 |
| Kontakt | 141 |
| Anhänge | 142 |
| Anhang A: Installation der Assay-Definitionsdatei | 142 |
| Anhang B: Glossar | 146 |
| Anhang C: Gewährleistungsausschluss | 148 |
| Bestellinformationen | 149 |
| Revisionsverlauf des Dokuments | 150 |

Verwendungszweck

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.

Folgende Erreger können nachgewiesen und differenziert werden:* Mit dem QIAstat-Dx ME Panel: *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 zu betrachten sind. 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.

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

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 Standardverfahren (z. B. Kulturen für den Keimnachweis, die Serotypisierung und Antibiotika-Suszeptibilitätstests) vorgesehen.

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

Vorgesehene Anwender

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

Beschreibung und Prinzip

Angaben zum Pathogen

Meningitis und Enzephalitis sind Erkrankungen mit potenziell verheerenden Folgen und können mit erheblicher Morbidität und Mortalität einhergehen¹. Unter Meningitis versteht man eine Entzündung der Hirnhäute, unter Enzephalitis eine Entzündung des Hirnparenchyms und unter Meningoenzephalitis eine Entzündung beider Strukturen. Alle diese Erkrankungen können durch Bakterien, Viren oder Pilze verursacht werden, wobei die Enzephalitis häufiger mit einer viralen Ätiologie in Verbindung gebracht wird². Das klinische Bild ist in der Regel unspezifisch, da die Patienten häufig Kopfschmerzen, einen veränderten mentalen Status und im Falle der Meningitis eine Nackensteife aufweisen. Eine frühzeitige Diagnose ist von entscheidender Bedeutung, da die Symptome plötzlich auftreten und sich zu Hirnschäden, Hör- und/oder Sprachverlust, Blindheit oder sogar zum Tod ausweiten können. Da die Behandlung von der jeweiligen Krankheitsursache abhängt, muss ein spezifischer Erreger nachgewiesen werden, um die Behandlung entsprechend anzupassen.

Die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ermöglicht den Nachweis von 16 bakteriellen, viralen und fungalen pathogenen Zielkeimen, die Anzeichen und/oder Symptome der Meningitis und/oder Enzephalitis auslösen. Für die Überprüfung sind nur ein geringes Probenvolumen und eine minimale Bearbeitungszeit erforderlich. Die Testergebnisse liegen nach etwa 80 Minuten vor.

Erreger, die mit dem QIAstat-Dx ME Panel nachgewiesen und identifiziert werden können, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Mit dem QIAstat-Dx ME Panel nachweisbare Erreger

| Erreger | Klassifikation (Genomtyp) |
|---|---------------------------|
| <i>Escherichia coli</i> K1 | Bakterium (DNA) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Bakterium (DNA) |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Bakterium (DNA) |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt) | Bakterium (DNA) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | Bakterium (DNA) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Bakterium (DNA) |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | Bakterium (DNA) |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | Bakterium (DNA) |
| Zytomegalievirus | Herpesvirus (DNA) |
| Herpes-simplex-Virus 1 | Herpesvirus (DNA) |
| Herpes-simplex-Virus 2 | Herpesvirus (DNA) |
| Humanes Herpesvirus 6 | Herpesvirus (DNA) |
| Enterovirus | Picornavirus (RNA) |
| Humanes Parechovirus | Picornavirus (RNA) |
| Varicella-Zoster-Virus | Herpesvirus (DNA) |
| <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> | Hefe (DNA) |

Escherichia coli K1

E. coli, ein gramnegativer Bazillus der Ordnung Enterobacterales, ist einer der häufigsten Organismen im Gastrointestinaltrakt. Die meisten *E. coli* Stämme sind harmlos, jedoch können diejenigen, die das Kapselpolysaccharid K1 aufweisen, extraintestinale Infektionen verursachen^{3,4}. *E. coli* Stämme mit der K1-Kapsel sind unter den Liquorisolaten von Neugeborenen mit Meningitis vorherrschend (~80 %)⁵. Sie sind für etwa 40 % der Sepsiskfälle und etwa 80 % der Meningitisfälle in dieser Population verantwortlich, in der

sie mit einer Mortalitätsrate von 10–15 % und neurologischen Folgeerscheinungen in 30–50 % der Fälle einhergehen⁶. Die Pathogenese von *E. coli* K1 beinhaltet die Besiedlung der Schleimhaut im Gastrointestinaltrakt und die Invasion in den intravaskulären Raum⁷. Nach Erreichen eines Bakteriämieschwellenwerts durchdringt *E. coli* K1 die Blut-Hirn-Schranke (BBB) und dringt in das zentrale Nervensystem (ZNS) ein⁷. Wenn Bakterien in das ZNS eindringen, lösen sie die Freisetzung entzündungsfördernder und toxischer Verbindungen aus, was zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und einer Pleozytose führt, die wiederum eine Meningitis verursacht⁸.

Haemophilus influenzae

H. influenzae ist ein gramnegativer Kokkobazillus, der in bekapselte Stämme mit sechs verschiedene Serotypen (a bis f), die jeweils eine einzigartige Polysaccharidkapsel exprimieren, sowie in nicht bekapselte oder nicht typisierbare Stämme unterteilt werden kann⁹. Die Übertragung von *H. influenzae* erfolgt üblicherweise über Sekrettröpfchen¹⁰. Historisch war der *H. influenzae*-Serotyp B (Hib) die häufigste Ursache für bakterielle Meningitis bei Kindern unter 5 Jahren. In Ländern mit Hib-Konjugatimpfstoffen in nationalen Immunisierungsprogrammen ist die Inzidenz jedoch um über 90 % gesunken^{11–14}. Nach der Hib-Impfung verursacht nicht typisierbarer *H. influenzae* heute die Mehrheit der invasiven Erkrankungen in allen Altersgruppen¹⁰. Nicht typisierbarer *H. influenzae* kann bei Kindern Ohrinfektionen und Bronchitis verursachen, jedoch auch zu invasiven Erkrankungen führen¹⁰. Serotyp b ist beim Menschen am pathogensten und kann zu Pneumonie, Bakteriämie, Meningitis, Epiglottitis, septischer Arthritis, Zellulitis, Mittelohrentzündung, eitriger Perikarditis und seltener zu Endokarditis und Osteomyelitis führen¹⁰. Infektionen mit den übrigen Serotypen führen zu ähnlichen Krankheitsverläufen¹⁰.

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes ist ein fakultativ anaerobes, stäbchenförmiges grampositives Bakterium¹⁵. Von den 12 identifizierten *L. monocytogenes*-Serotypen lassen sich über 98 % der Isolate

menschlicher Listeriose vier Serotypen zuordnen: 1/2a, 1/2b, 1/2c und 4b^{15,16}. Die Übertragung erfolgt hauptsächlich durch kontaminierte Lebensmittel, was zu großen Ausbrüchen führen kann¹⁵, während die Übertragung von Mensch zu Mensch von der Mutter auf das Kind im Mutterleib oder bei der Geburt erfolgen kann¹⁷. Invasive Listeriose betrifft vor allem Schwangere, immungeschwächte Personen, ältere Menschen und Säuglinge und kann lebensbedrohliche Krankheiten wie Sepsis und Meningitis verursachen¹⁸. Obwohl die Zahl der Infektionen pro Jahr relativ gering ist (weltweit geschätzte 23.150 Fälle im Jahr 2010), ist die Sterblichkeit unter den Infizierten hoch (weltweit geschätzte 5.463 Todesfälle im Jahr 2010, was 26,6 % aller Fälle entspricht)¹⁹.

Mycoplasma pneumoniae

M. pneumoniae ist ein kleines Bakterium der Klasse Mollicutes, das durch das Fehlen einer Peptidoglykan-Zellwand gekennzeichnet ist, was zu einer Resistenz gegen viele antimikrobielle Therapien führt²⁰. *M. pneumoniae* ist eine wichtige Ursache für Infektionen der Atemwege und ambulant erworbene Pneumonie in allen Altersgruppen. Aufgrund der milden Symptome wird sie oft als „ambulante Pneumonie“ bezeichnet²⁰. Da *M. pneumoniae*-Infektionen unterdiagnostiziert sind, erweist sich die Schätzung der Anzahl der *M. pneumoniae*-assoziierten Fälle und Todesfälle als schwierig^{21,22}. Bei schätzungsweise 25 % der *M. pneumoniae*-Fälle handelt es sich um extrarrespiratorische Erkrankungen, wobei die Erkrankung mit Befall des Nervensystems (sowohl peripher als auch zentral) am schwerwiegendsten ist. Diese Fälle stellen einen medizinischen Notfall dar, da *M. pneumoniae*-bedingte Neuropathien des zentralen Nervensystems zum Tod oder zu anhaltenden neurologischen Problemen mit erheblichen Auswirkungen auf die Gesundheit und einer nicht unerheblichen Verringerung der Lebensqualität führen können²³. Leider lässt sich *M. pneumoniae* schwierig diagnostizieren, da die Kultivierung kompliziert und langsam ist und serologische Tests nur dann zur Identifizierung geeignet sind, wenn sowohl Serum aus der akuten Phase als auch aus der Rekonvaleszenzphase verfügbar ist²³.

Neisseria meningitidis (bekapselt)

N. meningitidis oder Meningokokkus ist ein aerober, gramnegativer Diplokokkus und ein Haupterreger der bakteriellen Meningitis²⁴. Basierend auf der Antigenität der Polysaccharidkapsel wurden dreizehn Serogruppen identifiziert; die Serogruppen A, B, C, W, Y und X sind die Ursache für die meisten Fälle invasiver Erkrankungen²⁵. Die invasivsten Stämme von *N. meningitidis* sind in der Regel bekapselt, da die Kapsel für eine Resistenz gegen Wirtsantikörper sorgt und Phagozytose verhindert^{24,26}. *N. meningitidis* wird von ~10 % der gesunden Personen asymptomatisch in der Nasen-Rachen-Schleimhaut getragen, und die Übertragung erfolgt durch Tröpfchenaerosol oder Sekrete von besiedelten Personen²⁷. Durch dieses Bakterium verursachte Infektionen können Menschen jeden Alters betreffen, die höchste Inzidenz findet sich jedoch bei Säuglingen und Jugendlichen²⁸. Die Fallsterblichkeit bei Meningokokken- Erkrankungen liegt bei 10–15 %, selbst bei entsprechender Antibiotikatherapie²⁷. Mit der Einführung von Impfstoffen sind die Meningokokken-Erkrankungsraten in einigen Ländern wie den USA und den Niederlanden zurückgegangen^{29,30}. In Ländern, in denen die multivalente Meningokokken-Impfung noch nicht eingeführt wurde, werden jedoch weiterhin sowohl sporadische als auch epidemische Fälle von *N. meningitidis* registriert³¹.

Streptococcus agalactiae

Streptococcus Gruppe B (B-Streptokokkus, GBS) gehört zu den grampositiven Kokken. Es wurden zehn polysaccharidbasierte Serotypen identifiziert, wobei 97 % der Fälle fünf Serotypen (Ia, Ib, II, III und V) zugeordnet werden können^{32,33}. GBS kann bei Neugeborenen und immungeschwächten Erwachsenen lebensbedrohliche Infektionen verursachen. Bei Neugeborenen kann sich die Krankheit früh (<7 Tage) oder spät (7–90 Tage) als Bakteriämie, Sepsis, Pneumonie und Meningitis manifestieren³⁴. Bei Erwachsenen können sich schwere Infektionen als Bakteriämie und Weichteilinfektionen manifestieren^{35,36}. GBS ist jedoch eine seltene Ursache für bakterielle Meningitis und tritt hauptsächlich bei Patienten mit Grunderkrankungen wie Immunschwäche, Liquorleckage und Endokarditis auf³⁷.

Asymptomatisches Tragen von GBS im Gastrointestinal- und im Genitaltrakt ist häufig³⁴. Da dieses Bakterium weltweit zu den Hauptursachen für unerwünschte maternale und neonatale Outcomes zählt³⁸, empfiehlt die WHO die intrapartale Antibiotikagabe bei Frauen, die während der Schwangerschaft mit GBS besiedelt sind³⁹.

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae ist ein grampositiver, bekapselter Diplokokkus mit über 90 bekannten Serotypen, die auf der Grundlage antigener Unterschiede im Kapselpolysaccharid identifiziert wurden⁴⁰. *S. pneumoniae* ist ein häufiger Kommensale der Nasenhöhle, der bei etwa 20–40 % der Kinder und 5–10 % der Erwachsenen vorkommt, aber auch eine wichtige Ursache sowohl für Schleimhauterkrankungen als auch für invasive Erkrankungen^{40,41} sowie eine der Hauptursachen für bakterielle Meningitis darstellt^{40,42}. Die WHO schätzt, dass jedes Jahr etwa 1 Million Kinder an Pneumokokkenenerkrankungen sterben⁴³. Die Einführung von Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen hat die Inzidenz invasiver Pneumokokkenenerkrankungen, einschließlich Meningitis, drastisch reduziert^{44,45,46}. Die Zunahme von Pneumokokkenmeningitis-Erkrankungen durch Serotypen, die nicht im Impfstoff enthalten sind, reduziert jedoch den Gesamtnutzen der Impfung^{46,47,48}. Besorgniserregend ist, dass bei nicht im Impfstoff enthaltenen Serotypen ein signifikanter Anstieg der Antibiotikaresistenz beobachtet wurde, unter anderem auch bei Resistenzen gegen Penicillin und Erythromycin⁴⁸. Für *Streptococcus pneumoniae* sind derzeit zwei Arten von Impfungen verfügbar: der Pneumokokken-Konjugatimpfstoff 13 und der Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff 23, empfohlen für Kinder ≤ 2 bzw. Erwachsene ≥ 65 Jahren. Darüber hinaus werden Impfungen für Hochrisikogruppen empfohlen⁴⁰.

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes ist ein grampositives Bakterium, auch als *Streptococcus* Gruppe A (GAS) bezeichnet, das schwere Erkrankungen verursachen kann, die zu hoher Morbidität und Mortalität führen⁴⁹. Die Infektion mit *S. pyogenes* kann durch Übertragung von Mensch zu

Mensch (Speichel/Nasensekret, Hautkontakt) oder direkt aus der Umgebung durch eine beeinträchtigte Barriere, wie beispielsweise eine Hautverletzung, erfolgen⁵⁰. *S. pyogenes*-Infektionen des zentralen Nervensystems sind relativ selten⁵¹, wobei Studien von etwa 1 % aller Fälle bakterieller Meningitis berichten, die durch *S. pyogenes*^{52–55} verursacht wurden. Sie sind jedoch mit erhöhter Mortalität und Morbidität verbunden⁵⁴. In einer von 2006 bis 2013 durchgeführten niederländischen Studie verursachte GAS bei 26 von 1322 Patienten mit ambulant erworbener bakterieller Meningitis eine Meningitis. Von diesen 26 Patienten verstarben 5 (19 %) und 11 (52 %) der 21 überlebenden Patienten erlitten neurologische Folgeschäden⁵⁴. Eine brasilianische Studie berichtete von einer geringen Inzidenz von GAS-Meningitis bei Kindern, aber einer Fallsterblichkeit von 43 % zwischen 2003 und 2011⁵⁵. Eine *S. pyogenes*-Infektion kann sowohl lokalisierte, nichtinvasive Erkrankungen wie Pharyngitis und Impetigo als auch invasive Erkrankungen wie nekrotisierende Faszitis und das toxische Schocksyndrom verursachen^{49,50}. Eine inadäquate Antibiotikabehandlung von *S. pyogenes* kann zur Entwicklung von akutem rheumatischem Fieber führen⁵⁰. Die Prävalenz der Infektion ist bei Kindern höher als bei Erwachsenen, Erkrankungen bei Neugeborenen sind jedoch selten⁵⁶. Derzeit gibt es keinen Impfstoff gegen *S. pyogenes*, aber seine Entwicklung wurde von der WHO-Initiative für Impfstoffforschung als Priorität eingestuft⁵⁷.

Zytomegalievirus

CMV, auch als humanes Herpesvirus Typ 5 bezeichnet, ist ein lineares, behülltes doppelsträngiges DNA-Virus, das zur Beta-Unterfamilie der Herpesviridae gehört^{58,59}. CMV ist ein weit verbreiteter menschlicher Krankheitserreger, der bis zum Alter von 40 Jahren mindestens 50–80 % der Erwachsenen infiziert und durch direkten Kontakt mit infektiösen Körperflüssigkeiten übertragen wird⁶⁰. Eine CMV-Infektion verläuft bei gesunden Personen im Allgemeinen asymptomatisch oder äußert sich in Symptomen wie Fieber, Halsschmerzen, Müdigkeit, geschwollenen Drüsen und gelegentlich Mononukleose oder Hepatitis⁶⁰. Bei immungeschwächten Personen und Neugeborenen kann eine CMV-Infektion jedoch zu einer systemischen Erkrankung mit Komplikationen führen⁵⁹. CMV ist die häufigste Ursache für angeborene Infektionen und kann zu erheblicher Morbidität führen^{60,61}. Nach der

Primärinfektion geht CMV in einen Latenzzustand über, vor allem in myeloischen Zellen, aus dem es durch verschiedene Reize, einschließlich Immunsuppression aufgrund von Therapien oder Krankheiten, reaktiviert werden kann^{58,59}. Während CMV eine seltene Ursache für Infektionen des zentralen Nervensystems ist^{62,63}, sind immungeschwächte Patienten (z. B. HIV-Patienten mit niedriger CD4-Zahl oder Transplantationsempfänger) für invasives CMV anfälliger, was sowohl für Primärinfektionen als auch für die Reaktivierung latenter Erkrankungen gilt⁶³.

Herpes-simplex-Virus 1/Herpes-simplex-Virus 2

HSV-1 und HSV-2 sind lineare, doppelsträngige behüllte DNA-Viren, die zur Alpha-Unterfamilie der Herpesviridae gehören⁶⁴ und eine Sequenzhomologie von etwa 50 % aufweisen⁶⁵. HSV-1 und HSV-2 können dasselbe Gewebe infizieren und ähnliche Krankheiten verursachen, jedes der Viren bevorzugt jedoch bestimmte Regionen im Körper und Krankheiten. HSV-1 wird überwiegend, aber nicht ausschließlich, mit oralen Infektionen in Verbindung gebracht, während Infektionen mit HSV-2 hauptsächlich durch Läsionen im Genitalbereich verursacht werden⁶⁶. 2020 waren schätzungsweise 3,8 Milliarden Menschen an irgendeiner Stelle mit HSV-1 infiziert, und schätzungsweise 519,5 Millionen Menschen waren von genitalem HSV-2 betroffen. Dies entspricht etwa 64,2 % der Weltbevölkerung unter 50 Jahren bzw. 13,3 % der Menschen im Alter von 15 bis 49 Jahren⁶⁶.

Bei immungeschwächten Personen kann eine HSV-Infektion zu schweren Komplikationen wie Enzephalitis, Meningitis und Meningoenzephalitis führen^{66,67}. HSV verursacht schätzungsweise 11–22 % der viralen Enzephalitisfälle⁶⁷ und ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für tödliche Enzephalitis. Die geschätzte Inzidenz der HSV-Enzephalitis beträgt 2,3 Fälle/Million Menschen jährlich, und HSV-1 macht 95 % aller Fälle aus⁶⁸. HSV kann eine Infektion entweder während der Primärinfektion oder durch Reaktivierung latenter Viren im zentralen Nervensystem verursachen^{64,69}. HSV-2 kann auch wiederkehrende Meningitisepisoden verursachen, die sogenannte Mollaret-Meningitis⁶⁹. In seltenen Fällen

können HSV-1 und HSV-2 während der Geburt von der Mutter auf das Kind übertragen werden und Neugeborenenherpes verursachen⁶⁶.

Angesichts der Schwere der HSV-Enzephalitis und der HSV-Infektionen bei Neugeborenen weisen die Leitlinien darauf hin, dass negative PCR-Ergebnisse im Zusammenhang mit dem gesamten klinischen Szenario, einschließlich der Ergebnisse weiterer Tests, ausgewertet werden sollten und nicht allein herangezogen werden sollten, um eine invasive Herpeserkrankung auszuschließen und die Therapie abubrechen^{70,71}.

Humanes Herpesvirus 6

HHV-6A und HHV-6B sind lineare, doppelsträngige Viren, die zur Gattung Roseolovirus der β -Unterfamilie der Herpesviren gehören^{72,73}. HHV-6 ist allgegenwärtig: Über 95 % der Weltbevölkerung sind bis zum Erwachsenenalter auf HHV-6A, HHV-6B oder beide Varianten seropositiv⁷⁴. HHV-6B-Infektionen treten in der Regel in der Kindheit auf, typischerweise vor dem vierten Lebensjahr, und führen zu im Allgemeinen leichten Symptomen wie Fieber, Aufregtheit, Durchfall, Hautausschlag und Roseola^{72,75,76}. HHV-6A ist epidemiologisch schlecht charakterisiert. Es wird jedoch allgemein angenommen, dass es Infektionen im späteren Leben verursacht. Es gibt Berichte, die es sowohl mit asymptomatischen als auch mit symptomatischen Infektionen in Verbindung bringen, mit weltweit unterschiedlichen Seroprävalenzen⁷⁴.

Wie alle Herpesviren verursacht HHV-6 bei seinen Wirten eine lebenslange latente Infektion. Im Gegensatz zu anderen humanen Herpesviren kann sich HHV-6 in Chromosomen integrieren und durch Mendelsche Vererbung übertragen werden, was dazu führt, dass sich in jeder kernhaltigen Zelle des Körpers Virus-DNA befindet. Etwa 1 % der Bevölkerung ist Träger des chromosomal integrierten HHV-6 (ciHHV-6)⁷⁷.

HHV-6 kann reaktiviert werden, am häufigsten bei immungeschwächten Personen, und wird mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems (z. B. Enzephalitis), Hepatitis, Pneumonitis und

Organabstoßung in Verbindung gebracht^{78,79}. Der Nachweis von HHV-6 in Liquor kann jedoch eine diagnostische Herausforderung darstellen, da häufig Latenz, subklinische Reaktivierung oder chromosomal integriertes HHV-6 beobachtet wurden⁸⁰. Dennoch kann die Identifizierung von HHV-6 im Labor bei immungeschwächten Personen, Patienten, die sich einer Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen unterziehen, oder immunkompetenten Kindern mit atypischen Erscheinungsformen oder Komplikationen dazu beitragen, eine endgültige Diagnose zu stellen, sofern die Diagnoseergebnisse im klinischen Kontext des Patienten interpretiert werden^{81, 82}.

Enterovirus

Enteroviren sind eine Gattung einzelsträngiger Plusstrang-RNA-Viren, die mit zahlreichen menschlichen Erkrankungen in Zusammenhang stehen⁸³. Enteroviren können über Nasen-Rachen-Sekret übertragen werden⁸⁴ und verursachen beim Menschen eine Vielzahl von Krankheiten, darunter Erkrankungen der Atemwege, des Gastrointestinaltrakts und des zentralen Nervensystems^{84,85}. Die Symptome sind in der Regel mild und können Fieber, eine laufende Nase, Husten, Niesen und Muskelschmerzen umfassen⁸⁴. Bei immungeschwächten Personen und Kindern mit Asthma besteht jedoch durch Enterovirusinfektionen ein Risiko schwerer Symptome^{84,85}. Enteroviren verursachen schätzungsweise 1–4 % der Fälle viraler Enzephalitis⁸⁶ und sind die wichtigste Ursache für virale Meningitis bei Säuglingen. Studien zeigen, dass Enteroviren für bis zu 90 % aller Fälle verantwortlich sein können, in denen ein ätiologischer Erreger identifiziert wird⁸⁷. Enterovirus D68 und Enterovirus A71 (manchmal auch als Nicht-Polio-Enterovirus bezeichnet) wurden mit schweren sekundären neurologischen Infektionsfolgen in Verbindung gebracht, darunter aseptische Meningitis, Enzephalitis, akute schlaffe Lähmung und akute schlaffe Myelitis⁸⁸. 2014 führte ein landesweiter Ausbruch des Enterovirus D68 in den Vereinigten Staaten, vorwiegend bei Kindern, zu > 1.300 im Labor bestätigten Fällen schwerer Infektionen⁸⁴. Während dieses Ausbruchs wurde bei etwa 100 Patienten eine akute schlaffe Myelitis diagnostiziert⁸⁶ und viele dieser Patienten erhielten sich nicht vollständig⁸⁹.

Humanes Parechovirus

Das humane Parechovirus (HPeV) ist ein kleines, unbehülltes RNA-Virus aus der Familie der Picornaviridae. Es wurden neunzehn Genotypen identifiziert^{90,91} und serologische Studien zeigen, dass > 90 % der Kinder im Alter von zwei Jahren mit mindestens einem HPeV-Typ infiziert sind⁹². HPeV-Genotyp 1 ist der am weitesten verbreitete Typ und verursacht in der Regel leichte Magen- Darm- und Atemwegserkrankungen⁹³, während Genotyp 3 typischerweise mit schwereren Krankheitsverläufen wie sepsisähnlichen Erkrankungen und Meningitis in Verbindung gebracht wird, insbesondere bei Kindern unter drei Monaten^{91,93}. HPeV ist einer der wichtigsten identifizierten ätiologischen Erreger der viralen Meningitis bei Säuglingen. Obwohl die Überlebensraten generell gut sind, wird berichtet, dass es mit potenziellen neurologischen Entwicklungsstörungen in Verbindung gebracht wird, die eine Nachuntersuchung erforderlich machen⁹⁴. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral sowohl von asymptomatischen als auch von symptomatischen infizierten Personen⁹¹. HPeV-Infektionen sind bei älteren Kindern und Erwachsenen selten⁹³.

Varicella-Zoster-Virus

Das Varicella-Zoster-Virus (VZV), auch als humanes Herpesvirus Typ 3 bezeichnet, ist ein lineares, doppelsträngiges behülltes DNA-Virus, das zur Alpha-Unterfamilie der Herpesviridae gehört^{95,96}. Die Primärinfektion verursacht Varizellen (Windpocken), bei denen VZV eine latente Infektion in Ganglionneuronen hervorruft^{96,97}. Bei gesunden Kindern verlaufen Varizellen in der Regel mild, selbstlimitierend und komplikationslos. Sie sind durch Fieber, Unwohlsein und juckenden Ausschlag, der von makulösen zu vesikulären Läsionen fortschreitet, gekennzeichnet⁹⁷. Säuglinge, Jugendliche, Erwachsene, immungeschwächte Personen und schwangere Frauen haben ein höheres Risiko für einen schwereren Krankheitsverlauf und eine höhere Inzidenz von Komplikationen, darunter Pneumonie, Enzephalitis und progrediente disseminierte Varizellen^{96,98}. Die Reaktivierung und Replikation von VZV infolge zunehmenden Alters oder einer Immunsuppression verursacht Herpes Zoster (HZ; Gürtelrose) in Geweben, die von den betroffenen Neuronen innerviert werden. HZ ist

durch Schmerzen und einseitigen Hautausschlag gekennzeichnet^{95–97}, wobei die häufigste Komplikation eine postherpetische Neuralgie ist. Weitere Komplikationen umfassen Augenbeteiligung, bakterielle Superinfektion von Läsionen, Hirn- /periphere Nervenlähmungen und viszerale Beteiligung wie Meningoenzephalitis, Pneumonitis, Hepatitis und akute Netzhautnekrose^{95–97}.

VZV kann eine Vielzahl unterschiedlicher Manifestationen im zentralen Nervensystem verursachen, darunter Enzephalitis, Meningitis, Zerebellitis, Myelitis und das Ramsay-Hunt-Syndrom⁹⁸. VZV verursacht schätzungsweise 4–14 % der Fälle von viraler Enzephalitis und ist nach dem Enterovirus die zweithäufigste Ursache für virale Meningitis in Industrieländern⁹⁹. VZV ist hoch ansteckend und wird durch Sekrettröpfchen, Aerosole oder direkten Kontakt übertragen.

Cryptococcus neoformans/gattii

Cryptococcus neoformans und *Cryptococcus gattii* sind natürliche Pilze und die beiden Erreger der Kryptokokkose¹⁰⁰. Die Infektion wird durch das Einatmen von getrockneten Hefezellen oder möglicherweise sexuell erzeugten Basidiosporen verursacht^{101–103}. *C. neoformans* ist weltweit verbreitet und kommt typischerweise im Boden, auf verrottendem Holz, in Baumhöhlen oder in Vogelkot vor^{101,102}. Bei immunkompetenten Personen verlaufen Infektionen minimal symptomatisch und klingen schnell ab^{101,104}. Bei immungeschwächten Personen kann sich *C. neoformans* von der Lunge aus ausbreiten, die Blut-Hirn-Schranke überwinden und zu einer Kryptokokken-Meningoenzephalitis führen¹⁰¹. Zu den Symptomen einer Kryptokokkenmeningitis zählen Kopfschmerzen, Fieber, Nackenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Photophobie und Verwirrtheit oder Verhaltensänderungen¹⁰³. *C. neoformans* ist der häufigste opportunistische Pilzerreger des zentralen Nervensystems, der bei HIV-positiven Patienten beobachtet wird, und die Kryptokokkosemeningitis gilt als Erkrankungsindikator beim Ausbruch von AIDS¹⁰⁴. Bei HIV-infizierten Patienten treten jährlich schätzungsweise 220.000 Fälle von Kryptokokkenmeningitis auf, die zu 181.000 Todesfällen führen, vor allem in Afrika südlich der Sahara¹⁰⁵.

C. gattii lebt im Boden und auf bestimmten Bäumen, vorwiegend in tropischen und subtropischen Regionen weltweit, wurde aber auch auf dem Festland von British Columbia, auf Vancouver Island, im pazifischen Nordwesten der USA (Oregon und Washington) und in Kalifornien gefunden¹⁰³. Studien aus Australien, Papua-Neuguinea, British Columbia, Kanada und dem pazifischen Nordwesten der USA zeigen, dass die Mortalität bei Patienten mit *C. gattii*-Infektionen zwischen 13 % und 33 %¹⁰⁶ liegt. *C.gattii*-Infektionen können sowohl immungeschwächte als auch immunkompetente Wirte betreffen, wobei in verschiedenen Regionen der Welt unterschiedliche damit verbundene Risikofaktoren identifiziert wurden¹⁰⁷.

Zusammenfassung und Erläuterung

Beschreibung der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

Bei der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge handelt es sich um ein Einweg-Kunststoffprodukt, das vollautomatische molekulare Assays zum Nachweis und zur 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.

Alle Reagenzien, die für die vollständige Durchführung eines Testlaufs benötigt werden, sind bereits in der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge in geschlossenen Kammern geladen. Der Benutzer kommt nicht mit den Reagenzien in Kontakt bzw. muss diese nicht handhaben. Während des Tests werden die Reagenzien in der Kartusche im Analysemodul des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 durch pneumatisch betriebene Mikrofluidik verarbeitet und haben keinen direkten Kontakt zu den Aktuatoren. Der QIAstat-Dx Analyzer 1.0 und QIAstat-Dx Analyzer 2.0 verfügen 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.

Nachdem die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge mit der Probe in den QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 eingebracht 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
- Durchführung von Multiplex-Real-time-RT-PCR-Tests in den einzelnen Reaktionskammern.

Hinweis: Ein Anstieg der Fluoreszenz, der den Nachweis des Ziel-Analyten anzeigt, wird direkt in jeder Reaktionskammer nachgewiesen.

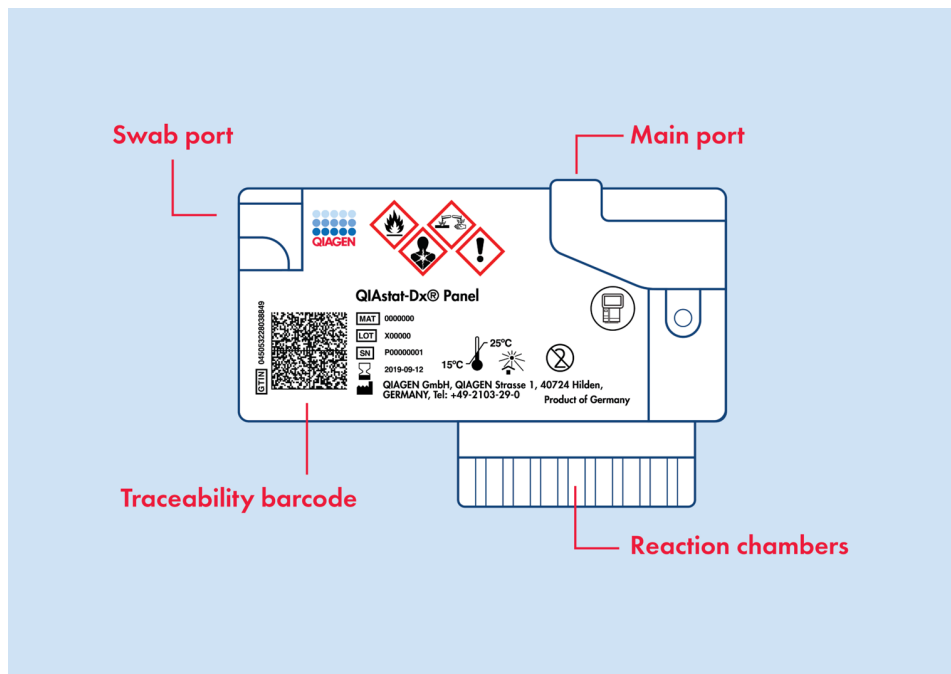


Abbildung 1. Aufbau und Merkmale der QIAstat-Dx Panel Cartridge.

Hinweis: Die Tupferöffnung wird für den QIAstat-Dx ME Panel Assay nicht verwendet.

Verfahrensprinzip

Beschreibung des Verfahrens

Diagnostetests mit dem QIAstat-Dx ME Panel werden auf dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 durchgeführt. Sämtliche Schritte der Probenvorbereitung und Analyse werden vom QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automatisch durchgeführt. Die entnommenen Proben werden manuell in die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge eingebracht.

Zur Dispensierung einer Flüssigprobe in die Hauptöffnung wird eine Transferpipette verwendet (Abbildung 2).

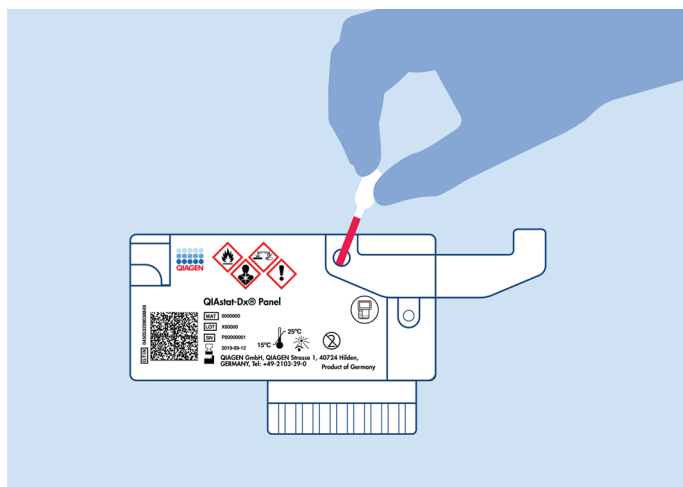


Abbildung 2. Dispensierung einer Flüssigprobe in die Hauptöffnung.

Probenentnahme und Kartuschenbeladung

Die Probenentnahme und das anschließende Einbringen in die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sollte von Personal durchgeführt werden, das im sicheren Umgang mit biologischen Proben geschult ist.

Die folgenden erforderlichen Schritte müssen vom Benutzer ausgeführt werden:

1. Entnehmen Sie eine Liquorprobe.
2. Schreiben Sie die Probeninformationen von Hand auf die Oberseite der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge oder kleben Sie ein Etikett mit den Probeninformationen auf diese Stelle.

3. Füllen Sie die Liquorprobe manuell in die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ein.

200 µl Probe werden mit Hilfe der mitgelieferten Transferpipetten in die Hauptöffnung der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge überführt. Verwenden Sie alternative sterile und graduierte Pipetten, falls alle sechs dem Kit beiliegenden Pipetten bereits verwendet wurden.

Hinweis: Beim Laden der Flüssigprobe in Transportmedium kontrolliert der Benutzer visuell durch das Probenkontrollfenster (siehe nachfolgende Abbildung), dass die Flüssigprobe geladen wurde (Abbildung 3).

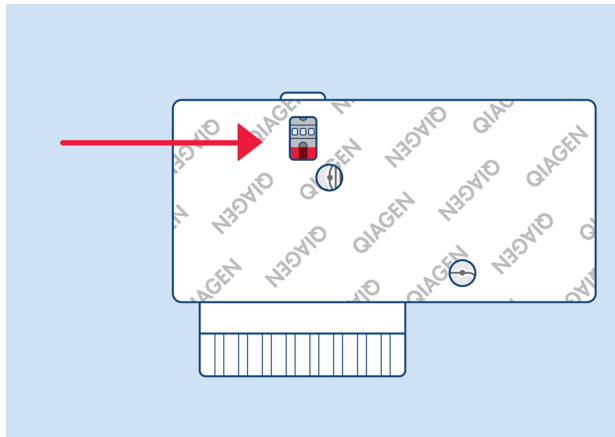


Abbildung 3. Probenkontrollfenster (roter Pfeil).

4. Scannen Sie den Barcode der Probe und den QR-Code der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge im QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Wichtig: Scannen Sie nicht den Barcode von der Kartuschenverpackung.

5. Die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge wird in den QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 eingeführt.
6. Der Test auf dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 wird gestartet.

Probenvorbereitung, Nukleinsäure-Amplifikation und Nachweis

Die Extraktion, Amplifikation und der Nachweis von Nukleinsäuren in der Probe erfolgen automatisch durch den QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

1. Die Flüssigprobe wird homogenisiert und die Zellen werden in der Lysekammer der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge lysiert. Sie enthält einen Rotor, der sich mit hoher Geschwindigkeit dreht.
2. Nukleinsäuren werden aus der lysierten Probe durch Bindung an eine Silikamembran in der Aufreinigungskammer der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge in Anwesenheit von chaotropen Salzen und Alkohol aufgereinigt.
3. Die aufgereinigten Nukleinsäuren werden aus der Membran in der Aufreinigungskammer eluiert und mit den lyophilisierten PCR-Reagenzien in der Trockenchemiekammer der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge vermischt.
4. Die Mischung aus Probe und PCR-Reagenzien wird in die PCR-Kammern der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge überführt, die lyophilisierte assayspezifische Primer und Sonden enthalten.
5. Der QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 erstellt die optimalen Temperaturprofile für eine effektive Multiplex- Echtzeit- RT- PCR und führt Echtzeit-Fluoreszenzmessungen zur Erstellung von Amplifikationskurven durch.
6. Die Software des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 wertet die gewonnenen Daten und Prozesskontrollen aus und erstellt einen Testbericht.

Im Lieferumfang enthaltene Materialien

Kit-Inhalt

| QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel | |
|---|--------|
| Katalog-Nr. | 691612 |
| Anzahl Tests | 6 |
| QIAstat-Dx ME Panel Cartridge* | 6 |
| Transferpipetten† | 6 |
| * 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. | |

Bestandteile des Kits

Die Hauptkomponenten des Kits sind im Folgenden beschrieben:

Tabelle 2. Wirkstoffe

| Reagenz | Wirkstoff | Konzentration (% w/w) |
|-------------------------------|--|-----------------------------|
| QIAstat-Dx ME Panel Cartridge | Interne Kontrolle | 40.000–60.000 CFU/Kartusche |
| | Proteinase K | ≥ 0,1 %–< 1 % |
| | Reverse Transkriptase | 20–100 Einheiten/Kartusche |
| | dNTPs | 1–5 mM |
| | DNA-Polymerase | 10–100 Einheiten/Kartusche |
| | Zielspezifische Primer | 100–1000 µM |
| | Zielspezifische mit Fluorophor markierte Detektionssonde | 100–1000 µM |
| | | |

Erforderliche, nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

Plattform und Software

Wichtig: Stellen Sie vor dem Gebrauch sicher, dass die Geräte gemäß den Empfehlungen des Herstellers geprüft und kalibriert wurden.

Das QIAstat-Dx ME Panel ist zur Verwendung mit dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 vorgesehen. Bevor Sie einen Test beginnen, stellen Sie sicher, dass die folgenden Materialien verfügbar sind:

- QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (mindestens ein Betriebsmodul und ein Analysemodul) mit Softwareversion 1.4 oder 1.5* ODER QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (mindestens ein Betriebsmodul PRO und ein Analysemodul mit Softwareversion 1.6 oder höher)
- *QIAstat-Dx Analyzer 1.0 Benutzerhandbuch* (zur Verwendung mit Softwareversion 1.4 oder 1.5) ODER *QIAstat-Dx Analyzer 2.0 Benutzerhandbuch* (zur Verwendung mit Softwareversion 1.6 oder höher)
- Neueste QIAstat-Dx Assay-Definitionsdatei-Software für das QIAstat-Dx ME Panel, installiert im Betriebsmodul oder Betriebsmodul PRO

Hinweis: Die Anwendungssoftwareversion 1.6 oder höher kann nicht auf dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 installiert 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.

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

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.

- 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 QIAstat-Dx Analyzer 2.0 geschult sind.

Sicherheitshinweise

- Tragen Sie beim Umgang mit Chemikalien immer einen geeigneten Laborkittel, Einmal-Handschuhe und eine Schutzbrille. Weitere Informationen sind den entsprechenden Sicherheitsdatenblättern (SDB) 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-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety) beschrieben.
- Die Proben sind potenziell infektiös. Befolgen Sie die Sicherheitsverfahren Ihrer Einrichtung zum Umgang mit biologischen 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 Guidelines (M29)“, oder in anderen relevanten Dokumenten, die von lokalen Behörden bereitgestellt werden.
- 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 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

CHEMTREC

Außerhalb der USA und Kanadas: +1 703 527 3887

Vorsichtsmaßnahmen

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



Enthält: Ethanol, Guanidinhydrochlorid, Guanidinthiocyanat, Isopropanol, Proteinase K, t-Octylphenoxypolyethoxyethanol. 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, asthmaartige 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/heißten 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 Erregernachweisen (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“ auf Seite 26 für Informationen 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 mit dem QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel nachweisbaren Pathogene sein (z. B. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, 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.

Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der Berichterstattung für die öffentliche Gesundheit

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 *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae*). 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.

Entsorgung

Unter Beachtung der örtlichen und nationalen Vorschriften als gefährlichen Abfall entsorgen. Dies gilt auch für ungebrauchte Produkte. Für den Fall einer beschädigten Kartusche lesen Sie bitte das Kapitel „Sicherheitshinweise“ auf Seite 26.

Empfehlungen im Sicherheitsdatenblatt (SDB) beachten.

Lagerung und Handhabung der Reagenzien

Lagern Sie die QIAstat-Dx ME Panel Cartridges in einem trockenen, sauberen Raum bei Raumtemperatur (15–25 °C). Entfernen Sie die QIAstat-Dx ME Panel Cartridges und die Transferpipetten erst zum eigentlichen Gebrauch aus der Einzelverpackung. Nach Entnahme der Kartusche aus dem Beutel muss die Kartusche vor Sonnenlicht geschützt werden. Unter diesen Bedingungen können QIAstat-Dx ME Panel Cartridges bis zu dem auf der Einzelverpackung aufgedruckten Verfallsdatum gelagert werden. Das Verfallsdatum ist auch im Barcode der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge enthalten und wird vom ME Panel gelesen, wenn die Kartusche in das Gerät eingesetzt wird, um einen Test durchzuführen.

Die auf der Verpackung und den Etiketten der einzelnen Komponenten aufgedruckten Verfallsdaten und Lagerungsbedingungen sind zu beachten. Abgelaufene oder falsch gelagerte Komponenten dürfen nicht verwendet werden.

Im Fall einer Beschädigung der Kartusche beachten Sie bitte den Abschnitt „Sicherheitshinweise“ auf Seite 26.

Stabilität nach dem Öffnen

Nach dem Öffnen der Kartuschenverpackung sollte die Probe innerhalb von 30 Minuten in die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge geladen werden. Mit Proben beladene Kartuschen sollten innerhalb von 90 Minuten in den QIAstat-Dx Analyzer geladen werden.

Das Produkt nicht verwenden, wenn es außerhalb der Spezifikationen gelagert wurde, die Verpackung beschädigt wurde oder andere Anzeichen eines Verderbs oder einer Fehlfunktion erkennbar sind.

Lagerung und Handhabung der Proben

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. Verwenden Sie frisch entnommene Liquorproben. Sollte ein sofortiges Testen nicht möglich sein, sind nachstehend die empfohlenen Lagerbedingungen für Liquorproben aufgeführt:

- Raumtemperatur (15–25 °C) bis zu 24 Stunden
- Gekühlt (2–8 °C) bis zu 7 Tage

Probenentnahme

Die Liquorprobe sollte durch Lumbalpunktion gewonnen und nicht zentrifugiert werden.

Protokoll

Qualitätskontrolle

Gemäß dem nach ISO zertifizierten Qualitätsmanagementsystem von QIAGEN wird jede Charge des QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel nach festgelegten Spezifikationen getestet, um eine einheitliche Produktqualität sicherzustellen.

Ergebnisse der externen Kontrollen

Alle Anforderungen an die externe Qualitätskontrolle und Tests sollten gemäß den auf Bundes-, Landes- und kommunaler Ebene geltenden Vorschriften und Akkreditierungsstellen durchgeführt werden und den Standardverfahren der Qualitätskontrolle im Labor des Benutzers folgen.

Leerwertkontrollen sind für das Produkt nicht anwendbar, da es sich um eine Einwegkartusche für einzelne Tests handelt. Der Hersteller empfiehlt das regelmäßige Testen negativer und positiver externer Kontrollen, mit dem QIAstat-Dx ME Panel werden jedoch keine Kontrollen geliefert.

Vorgehensweise: Liquorproben

Wichtige Hinweise vor Beginn

- Sicherstellen, dass alle erforderlichen, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltenen Materialien verfügbar sind.
- Die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Kat.-Nr. 691612) wählen. Die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ist mit einem grauen Balken auf dem Etikett und einem Symbol für das Gehirn (siehe „Symbole“ auf Seite 138) gekennzeichnet.

Handhabung der Reagenzien

- Die im Kit enthaltenen Transferpipetten sind für den Einmalgebrauch bestimmt. Falls Transferpipetten aufgrund eines Benutzerfehlers herunterfallen oder kontaminiert werden, verwenden Sie eine andere handelsübliche Pipette mit einem Mindestvolumen von 200 µl.

Einbringen einer Probe in die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

1. Reinigen Sie den Arbeitsbereich gründlich mit frisch zubereiteter 10%iger Bleichlösung (oder einem geeigneten Desinfektionsmittel) und spülen Sie anschließend mit Wasser nach.
2. Öffnen Sie die Verpackung einer QIAstat-Dx ME Panel Cartridge mithilfe der Einreißkerben an den Seiten der Verpackung (Abbildung 4).

Wichtig: Nach dem Öffnen der Verpackung sollte die Probe innerhalb von 30 Minuten in die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge geladen werden. Mit Proben beladene Kartuschen sollten innerhalb von 90 Minuten in den QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder den QIAstat-Dx Analyzer 2.0 geladen werden.

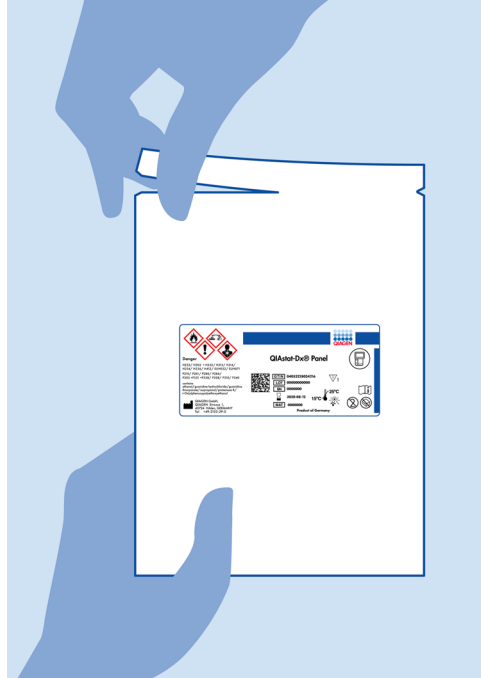


Abbildung 4. Öffnen der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

3. Nehmen Sie die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge aus der Verpackung und positionieren Sie die Kartusche so, dass der Barcode auf dem Etikett zu Ihnen weist.
4. Schreiben Sie die Probeninformationen von Hand auf die Oberseite der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge oder kleben Sie ein Etikett mit den Probeninformationen auf diese Stelle. Stellen Sie sicher, dass das Etikett richtig positioniert ist und die Deckelöffnung nicht blockiert (Abbildung 5).

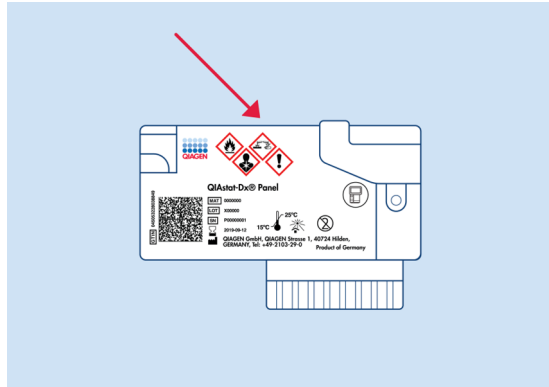


Abbildung 5. Anbringen der Probeninformationen auf der Oberseite der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

5. Öffnen Sie den Probendeckel der Hauptöffnung vorne an der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Abbildung 6).

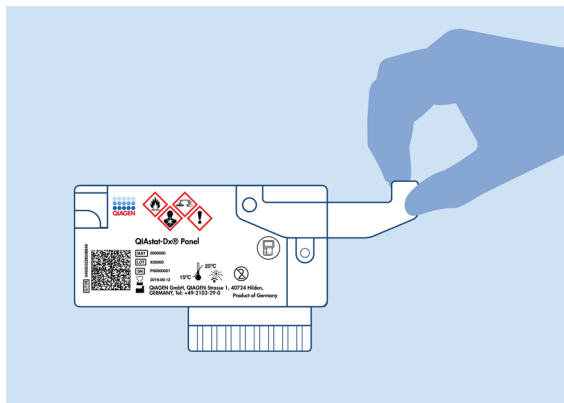


Abbildung 6. Öffnen des Probendeckels der Hauptöffnung.

6. Öffnen Sie das Röhrchen mit der zu untersuchenden Probe. Verwenden Sie die mitgelieferte Transferpipette, um die Flüssigkeit bis zur zweiten Fülllinie der Pipette (d. h. 200 µl) aufzusaugen (Abbildung 7).

Wichtig: Aspirieren Sie keine Luft in die Pipette. Falls Luft in die Pipette gesaugt wird, führen Sie die in der Pipette befindliche Probenflüssigkeit vorsichtig in das Probenröhrchen zurück und saugen Sie die Flüssigkeit erneut auf.

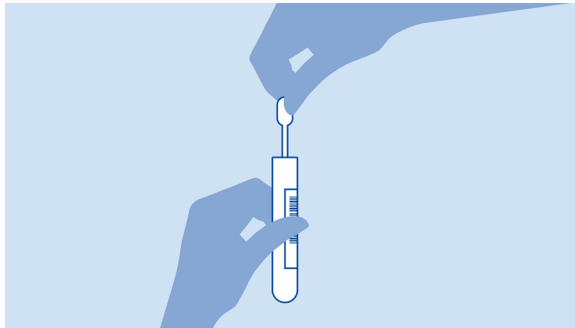


Abbildung 7. Aufziehen der Probe in die mitgelieferte Transferpipette.

7. Geben Sie 200 µl Probenvolumen mithilfe der mitgelieferten Einweg-Transferpipette vorsichtig in die Hauptöffnung der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Abbildung 8).

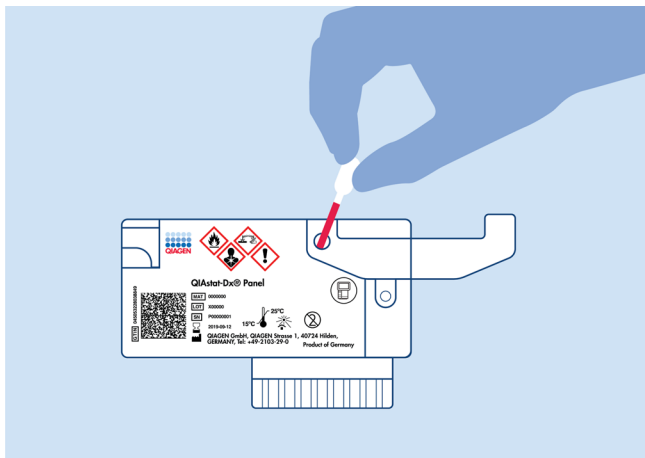


Abbildung 8. Überführen der Probe in die Hauptöffnung der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

8. Schließen Sie den Deckel der Hauptöffnung fest, bis Sie ein Klicken hören (Abbildung 9).

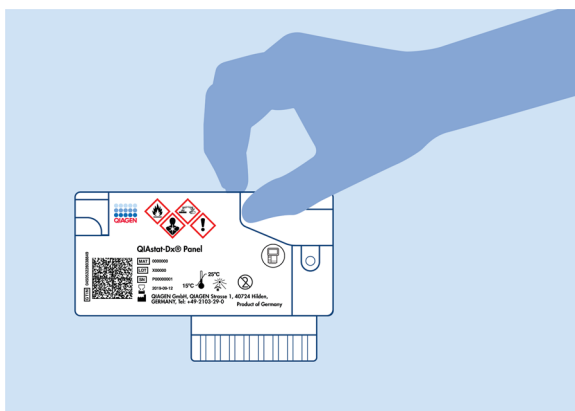


Abbildung 9. Schließen des Deckels der Hauptöffnung.

9. Vergewissern Sie sich durch Sichtprüfung des Probenkontrollfensters der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, dass die Probe geladen wurde (Abbildung 10).

Wichtig: Nachdem die Probe in die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge eingebracht wurde, muss die Kartusche innerhalb von 90 Minuten in den QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 eingelegt werden.

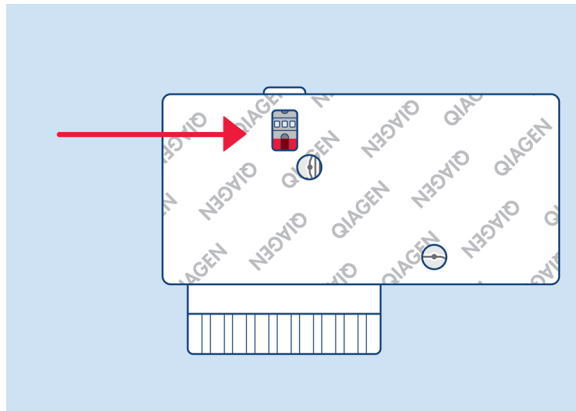


Abbildung 10. Probenkontrollfenster (roter Pfeil).

Starten des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0

1. Schalten Sie den QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 über den Schalter **On/Off** (Ein/Aus) an der Gerätevorderseite ein.

Hinweis: Der Netzschalter an der Rückseite des Analysemoduls muss auf „I“ stehen. Die Statusanzeigen des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 leuchten blau auf.

2. Warten Sie, bis der Hauptbildschirm erscheint und die Statusanzeigen des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 grün leuchten und nicht mehr blinken.

3. Geben Sie den Benutzernamen und das Passwort ein, um sich anzumelden.

Hinweis: Wenn die Funktion **User Access Control** (Benutzerzugangskontrolle) aktiviert ist, erscheint der Bildschirm „Login“ (Anmelden). Wenn **User Access Control** (Benutzerzugangskontrolle) deaktiviert ist, wird kein Benutzername/Passwort benötigt, und der Hauptbildschirm wird direkt angezeigt.

4. Wenn die Assay-Definitionsdatei-Software nicht auf dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 installiert ist, befolgen Sie vor Ausführung des Tests die Installationsanweisungen (siehe „Anhang A: Installation der Assay-Definitionsdatei“ auf Seite 142 für weitere Informationen).

Durchführung eines Tests

1. Drücken Sie auf **Run Test** (Test ausführen) in der rechten oberen Ecke des Touchscreens des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Scannen Sie auf Aufforderung den Proben-ID-Barcode am Liquor-Röhrchen mit der Probe oder scannen Sie den Probeninformations-Barcode auf der Oberseite der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (siehe Schritt 3). Verwenden Sie dazu den integrierten Barcode-Reader an der Vorderseite des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (Abbildung 11).

Hinweis: Sie können die Proben-ID auch über die virtuelle Tastatur des Touchscreens eingeben, indem Sie das Feld **Sample ID** (Proben-ID) auswählen.

Hinweis: Je nach gewählter Systemkonfiguration kann an dieser Stelle auch die Eingabe der Patienten-ID erforderlich sein.

Hinweis: Die Anweisungen des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 erscheinen in der Anweisungsleiste am unteren Rand des Touchscreens.

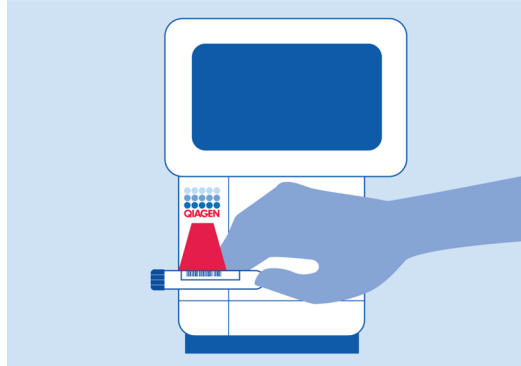


Abbildung 11. Scannen des Proben-ID-Barcodes.

3. Scannen Sie nach Aufforderung den Barcode der zu verwendenden QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ein (Abbildung 12). Der QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 erkennt den durchzuführenden Assay automatisch anhand des Barcodes der Kartusche.

Hinweis: Der QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 akzeptiert keine QIAstat-Dx ME Panel Cartridges mit abgelaufenem Verfallsdatum, bereits zuvor verwendeten Kartuschen oder Kartuschen für Assays, die nicht auf dem Gerät installiert sind. In diesen Fällen wird eine Fehlermeldung angezeigt und die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge wird abgelehnt. Weitere Details zur Installation von Assays finden Sie im *QIAstat-Dx Analyzer 1.0 Benutzerhandbuch* oder *QIAstat-Dx Analyzer 2.0 Benutzerhandbuch*.

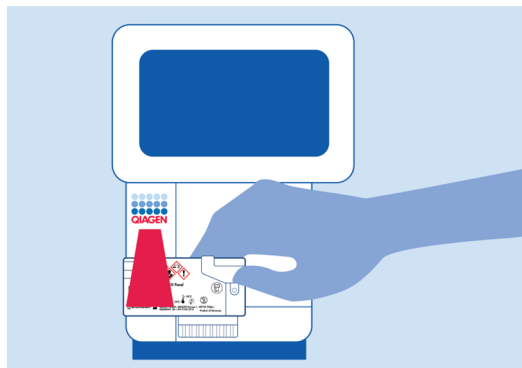


Abbildung 12. Scannen des Barcodes der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

4. Überprüfen Sie im Bildschirm „Confirm“ (Bestätigen) die eingegebenen Daten und nehmen Sie die erforderlichen Änderungen vor, indem Sie die relevanten Felder auf dem Touchscreen auswählen und die Informationen bearbeiten.
5. Drücken Sie auf **Confirm** (Bestätigen), wenn alle angezeigten Daten korrekt sind. Wählen Sie bei Bedarf das entsprechende Feld, um den Inhalt zu bearbeiten, oder drücken Sie auf **Cancel** (Abbrechen), um den Test abzubrechen (Abbildung 13).

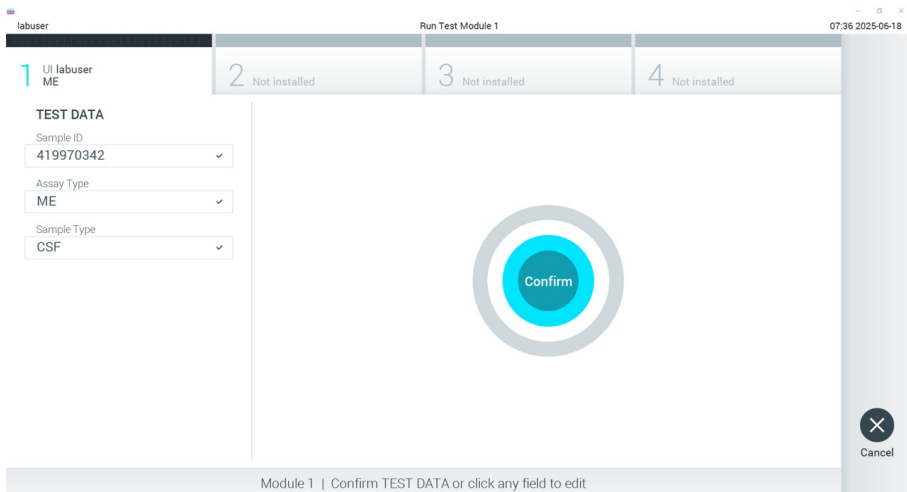


Abbildung 13. Bestätigen der Dateneingabe.

6. Stellen Sie sicher, dass die Probendeckel der Tupferöffnung und der Hauptöffnung der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge fest verschlossen sind. Sobald sich die Kartuschenöffnung an der Oberseite des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automatisch öffnet, setzen Sie die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge mit dem Barcode nach links und den Reaktionskammern nach unten ein (Abbildung 14).

Hinweis: Drücken Sie die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge nicht in den QIAstat-Dx Analyzer. Wenn Sie die Kartusche korrekt in die Kartuschenöffnung eingesetzt haben, zieht der QIAstat-Dx Analyzer die Kartusche automatisch in das Analysemodul ein.

Hinweis: Die Tupferöffnung wird für den QIAstat-Dx ME Panel Assay nicht verwendet.

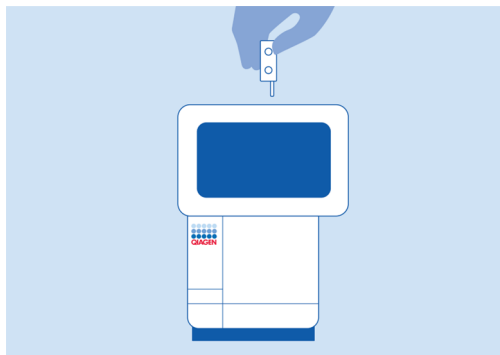


Abbildung 14. Einsetzen der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge in den QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

7. Nachdem er die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge erkannt hat, schließt der QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automatisch den Deckel der Kartuschenöffnung und startet den Testlauf. Es ist kein weiterer Bedieneingriff erforderlich, um den Lauf zu starten.

Hinweis: Der QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 akzeptiert nur die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, die während der Testvorbereitung verwendet und gescannt wurde. Wenn eine andere als die gescannte Kartusche eingesetzt wird, wird eine Fehlermeldung angezeigt und die Kartusche automatisch ausgeworfen.

Hinweis: Bis zu diesem Zeitpunkt können Sie den Testlauf durch Drücken von **Cancel** (Abbrechen) in der rechten unteren Ecke des Touchscreens abbrechen.

Hinweis: Je nach Systemkonfiguration muss der Bediener sein Benutzerpasswort ggf. erneut eingeben, um den Testlauf zu starten.

Hinweis: Der Deckel der Kartuschenöffnung schließt sich automatisch nach 30 Sekunden, wenn keine QIAstat-Dx ME Panel Cartridge in der Öffnung positioniert ist. In diesem Fall müssen Sie den Vorgang ab Schritt 1 wiederholen.

8. Während der Test läuft, wird die verbleibende Laufzeit auf dem Touchscreen angezeigt.

9. Nachdem der Testlauf abgeschlossen ist, erscheint der Bildschirm „Eject“ (Auswerfen) (Abbildung 15) und in der **Modulstatusleiste** wird das Testergebnis als eine der folgenden Optionen angezeigt:

- **TEST COMPLETED (Test abgeschlossen):** Der Test wurde erfolgreich abgeschlossen.
- **TEST FAILED (TEST FEHLGESCHLAGEN):** Während des Tests ist ein Fehler aufgetreten.
- **TEST CANCELED (TEST ABGEBROCHEN):** Der Benutzer hat den Test abgebrochen.

Wichtig: Bei einem fehlgeschlagenen Test wenden Sie sich bitte an den Technischen Service von QIAGEN.

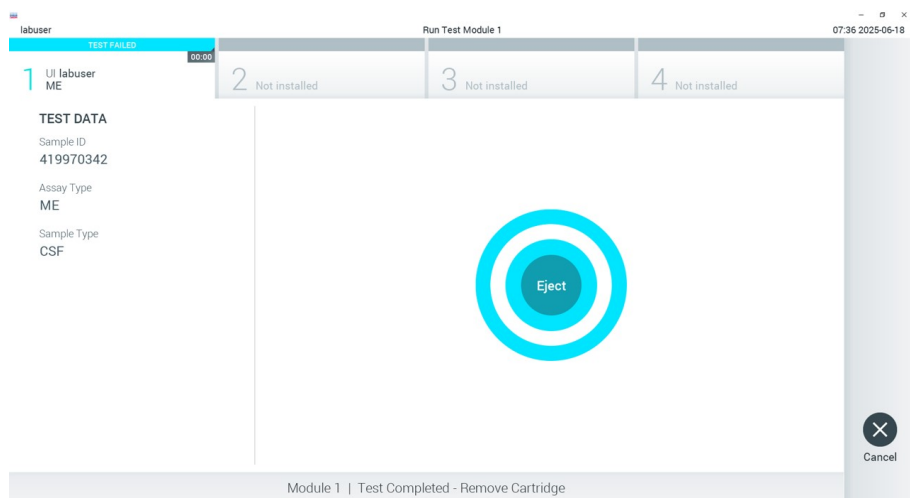



Abbildung 15. Anzeige des Bildschirms EJECT (AUSWERFEN).

10. Drücken Sie auf dem Touchscreen auf  **Eject** (Auswerfen), um die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge zu entfernen, und entsorgen Sie sie in Übereinstimmung mit allen Bundes-, Landes- und kommunalen Gesundheits- und Sicherheitsvorschriften und Gesetzen als biogefährlichen Abfall. Die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sollte entfernt werden, nachdem sich die Kartuschenöffnung geöffnet hat und die Kartusche ausgeworfen wurde. Wird die Kartusche nicht innerhalb von 30 Sekunden entfernt, wird sie automatisch in den QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 zurückgeführt und der Deckel der Kartuschenöffnung wird geschlossen. Drücken Sie in diesem Fall auf **Eject** (Auswerfen), um den Deckel der Kartuschenöffnung nochmals zu öffnen, und entnehmen Sie dann die Kartusche.

Wichtig: Gebrauchte QIAstat-Dx ME Panel Cartridges müssen entsorgt werden. Es ist nicht möglich, Kartuschen für Tests wiederzuverwenden, bei denen die Ausführung gestartet, dann aber vom Bediener abgebrochen wurde, oder bei denen ein Fehler vorlag.

11. Nachdem die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ausgeworfen wurde, erscheint der Bildschirm „Summary“ (Zusammenfassung) für die Ergebnisse. Zum Starten eines weiteren Testlaufs drücken Sie auf **Run Test** (Test ausführen).

Hinweis: Weitere Informationen zur Verwendung des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 finden Sie im *QIAstat-Dx Analyzer 1.0 Benutzerhandbuch*. Weitere Informationen zur Verwendung des QIAstat-Dx Analyzer 2.0 finden Sie im *QIAstat-Dx Analyzer 2.0 Benutzerhandbuch*.

Interpretation der Ergebnisse

Interpretation der internen Kontrolle

Die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge enthält eine interne Kontrolle, bei der es sich um *Schizosaccharomyces pombe* handelt, einen Hefepilz, der in getrockneter Form in der Kartusche vorliegt und beim Befüllen der Probe rehydriert wird. Dieses interne Kontrollmaterial verifiziert alle Schritte des Analyseprozesses, einschließlich Probenhomogenisierung, Lyse viraler und zellulärer Strukturen (mittels chemischer und mechanischer Disruption), Nukleinsäureaufreinigung, reverse Transkription und Real-time PCR.

Ein positives Signal für die interne Kontrolle gibt an, dass alle Verarbeitungsschritte der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge erfolgreich waren.

Ein negatives Signal der internen Kontrolle negiert keine positiven Ergebnisse für erkannte und identifizierte Ziele, sondern annulliert alle negativen Ergebnisse in der Analyse. Bei einem negativen Signal für die interne Kontrolle sollte der Test daher wiederholt werden.

Die Ergebnisse für die interne Kontrolle müssen gemäß Tabelle 3 interpretiert werden.

Tabelle 3. Interpretation der Ergebnisse für die interne Kontrolle

| Ergebnis der Kontrolle | Erklärung | Aktion |
|-------------------------|---|--|
| Passed (Bestanden) | Die interne Kontrolle wurde erfolgreich amplifiziert. | Der Durchlauf wurde erfolgreich abgeschlossen. Alle Ergebnisse sind gültig und können gemeldet werden. Nachgewiesene Erreger werden als positiv und nicht nachgewiesene Erreger als negativ gemeldet. |
| Failed (Fehlgeschlagen) | Die interne Kontrolle schlug fehl. | Positiv nachgewiesene Erreger werden gemeldet, aber alle negativen Ergebnisse (getestete, aber nicht nachgewiesene Erreger) sind ungültig. Wiederholen Sie den Test mit einer neuen QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge. |

Hinweis: Die Abbildungen des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 Bildschirms in diesem Abschnitt stellen Beispiele dar und entsprechen nicht unbedingt den spezifischen Erregerergebnissen, die für das QIAstat-DxME Panel bereitgestellt werden.

Anzeigen von Ergebnissen mit dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0

Der QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 interpretiert und speichert Testergebnisse automatisch. Nachdem die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ausgeworfen wurde, werden die Ergebnisse automatisch im Bildschirm „Summary“ (Zusammenfassung) angezeigt (Abbildung 16).

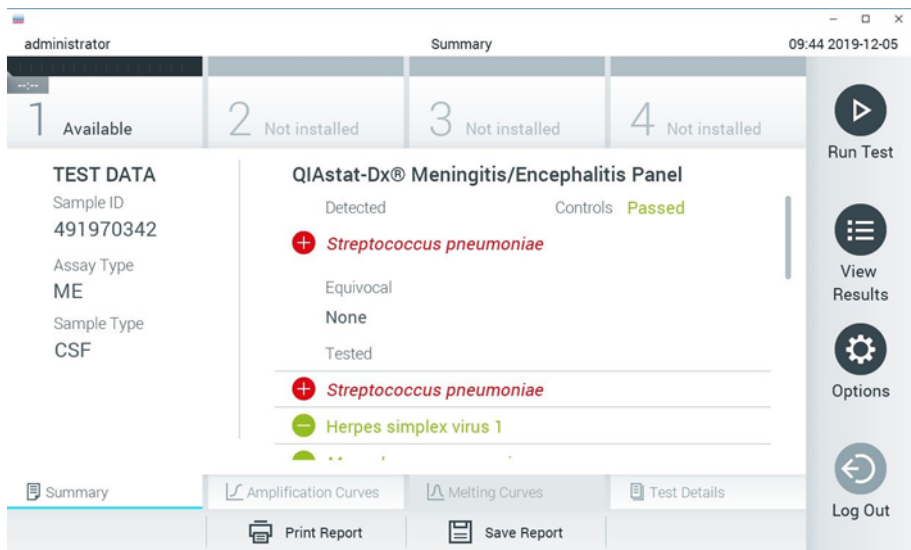


Abbildung 16. Beispielbildschirm „Summary“ (Zusammenfassung) für die Ergebnisse mit Testdaten auf der linken Seite und einer Übersicht der Testergebnisse im Hauptfenster auf dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Auf diesem Bildschirm sind weitere Registerkarten mit weiteren Informationen verfügbar. Diese Registerkarten werden in den folgenden Abschnitten erläutert:

- **Amplifikationskurven** („Anzeigen von Amplifikationskurven“ auf Seite 53)
- **Schmelzkurven** (Diese Registerkarte ist für das QIAstat-Dx ME Panel deaktiviert)
- **Testdetails** („Anzeigen von Testdetails“ auf Seite 56)

Abbildung 17 zeigt den Bildschirm für den QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

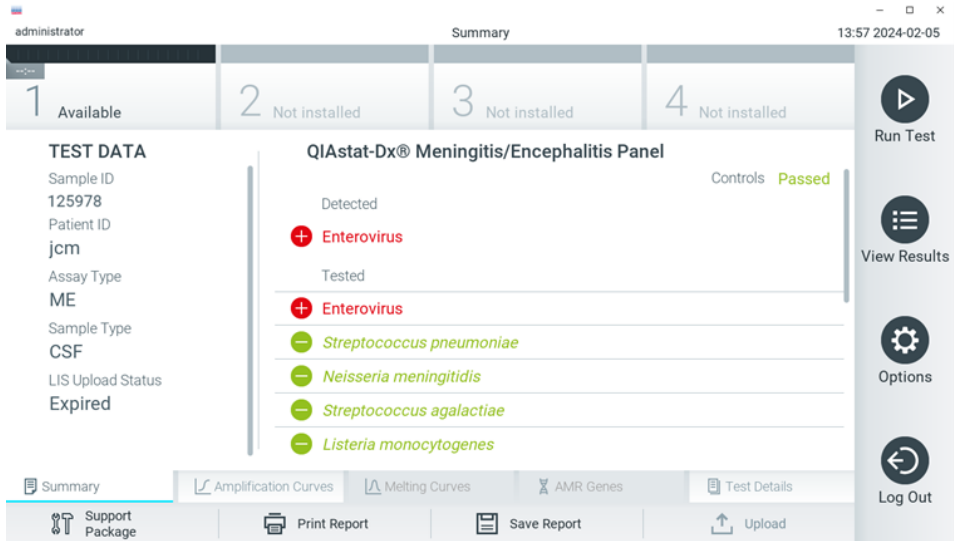


Abbildung 17. Beispielbildschirm „Summary“ (Zusammenfassung) für die Ergebnisse mit Testdaten auf der linken Seite und einer Übersicht der Testergebnisse im Hauptfenster auf dem QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Beim QIAstat-Dx Analyzer 2.0 gibt es eine zusätzliche Registerkarte:



- **AMR Genes** (AMR-Gene): Diese Registerkarte ist für das QIAstat-Dx ME Panel deaktiviert.

Hinweis: Von diesem Punkt an werden Beispiel-Screenshots verwendet, wenn auf den QIAstat-Dx Analyzer 1.0 und/oder den QIAstat-Dx Analyzer 2.0 Bezug genommen wird und die erläuterten Funktionen dieselben sind.

Der Hauptteil des Bildschirms enthält die folgenden Listen und zeigt die Ergebnisse durch Farbcodierung und Symbole an:

- Die erste Liste enthält unter der Überschrift **Detected** (Erkannt) alle in der Probe nachgewiesenen und identifizierten Erreger, denen ein **+**-Zeichen vorangestellt ist und

die rot eingefärbt sind.

- Die zweite Liste mit der Überschrift **Equivocal** (Mehrdeutig) wird nicht verwendet. Da für das QIAstat-Dx ME Panel keine mehrdeutigen Ergebnisse möglich sind, ist die Liste **Equivocal** (Mehrdeutig) immer leer.
- Die dritte Liste mit der Überschrift **Tested** (Getestet) enthält alle Erreger, auf die die Probe getestet wurde. Die in der Probe nachgewiesenen und identifizierten Erreger sind mit einem -Zeichen versehen und rot eingefärbt. Die in der Probe getesteten, aber nicht nachgewiesenen Pathogene sind mit einem -Zeichen versehen in Grün dargestellt. Außerdem werden in dieser Liste ungültige Erreger aufgeführt.

Hinweis: Die in der Probe nachgewiesenen und identifizierten Pathogene sind sowohl in der Liste **Detected** (Erkannt) als auch in der Liste **Tested** (Getestet) aufgeführt.

Wenn der Test nicht erfolgreich abgeschlossen werden konnte, erscheint die Meldung **Failed** (Fehlgeschlagen), gefolgt vom spezifischen Fehlercode.

Die folgenden Daten werden unter TEST DATA (TESTDATEN) auf der linken Seite des Bildschirms angezeigt:

- Sample-ID (Proben-ID)
- Patient ID (Patienten-ID) (sofern vorhanden)
- Assay Type (Assay-Typ)
- Sample Type (Probentyp)


Weitere Daten zum Assay sind je nach Zugriffsrechten des Bedieners über die Registerkarten am unteren Bildschirmrand verfügbar (z. B. Amplifikationsplots und Testdetails).

Ein Bericht mit den Assay-Daten kann auf ein externes USB-Speichermedium exportiert werden. Stecken Sie dazu das USB-Speichermedium in einen der USB-Anschlüsse des QIAstat-

Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 und drücken Sie in der unteren Bildschirmleiste auf **Save Report** (Bericht speichern). Dieser Bericht kann später jederzeit exportiert werden, indem Sie den Test unter **View Result List** (Ergebnisliste anzeigen) auswählen.

Durch Drücken auf **Print Report** (Bericht drucken) in der unteren Leiste des Bildschirms kann der Bericht auch an den Drucker gesendet werden.

Anzeigen von Amplifikationskurven

Um die Testamplifikationskurven der nachgewiesenen Erreger anzuzeigen, wählen Sie die Registerkarte  **Amplification Curves** (Amplifikationskurven) aus (Abbildung 18).

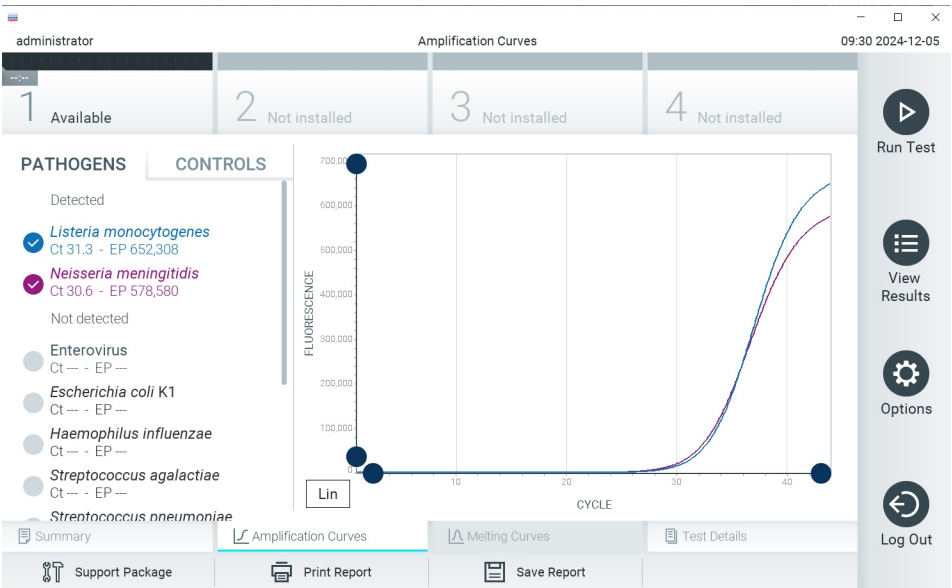


Abbildung 18. Bildschirm „Amplification Curves“ (Amplifikationskurven) (Registerkarte PATHOGENS [PATHOGENE]).

Details zu den getesteten Erregern und Kontrollen sind links dargestellt, die Amplifikationskurven in der Mitte.

Hinweis: Wenn „User Access Control“ (Benutzerzugangskontrolle) auf dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 aktiviert ist, können nur Bediener mit Zugriffsrechten auf den Bildschirm **Amplification Curves** (Amplifikationskurven) zugreifen.

Drücken Sie auf die Registerkarte **PATHOGENS** (PATHOGENE) auf der linken Seite, um die den getesteten Erregern entsprechenden Diagramme anzuzeigen. Drücken Sie auf „Pathogen Name“ (Name des Erregers), um auszuwählen, welche Erreger im Amplifikationsplot angezeigt werden sollen. Es ist möglich, einzelne, mehrere oder keine Erreger auszuwählen. Jedem Erreger in der ausgewählten Liste wird eine Farbe zugeordnet, die der Amplifikationskurve dieses Erregers entspricht. Nicht ausgewählte Erreger werden grau dargestellt.

Die entsprechenden C_T - und Endpunkt-Fluoreszenzwerte (EP) werden unter dem jeweiligen Erregernamen angegeben.

Drücken Sie auf die Registerkarte **CONTROLS** (KONTROLLEN) auf der linken Seite, um die Kontrollen im Amplifikationsplot anzuzeigen. Drücken Sie auf den Kreis neben dem Namen einer Kontrolle, um sie aus- oder abzuwählen (Abbildung 19).




Abbildung 19. Bildschirm „Amplification Curves“ (Amplifikationskurven) (Registerkarte CONTROLS (KONTROLLEN)).

Der Amplifikationsplot zeigt die Datenkurve für die ausgewählten Erreger oder Kontrollen an. Um zwischen logarithmischer und linearer Skalierung für die Y-Achse zu wechseln, drücken Sie die auf die Schaltfläche Lin oder Log in der linken unteren Ecke des Diagramms.

Die Skalierung der X-Achse und Y-Achse kann auf den beiden Achsen mit den **blauen Reglern** eingestellt werden. Halten Sie einen blauen Regler gedrückt und verschieben Sie ihn dann an die gewünschte Position auf der Achse. Verschieben Sie den blauen Regler auf den Achsenursprung, um zu den Standardwerten zurückzukehren.

Anzeigen von Testdetails

Drücken Sie auf  **Test Details** (Testdetails) in der Registerkarte Menu Bar (Menüleiste) am unteren Rand des Touchscreens, um die Ergebnisse genauer zu betrachten. Scrollen Sie nach unten, um sich den vollständigen Bericht anzusehen.

Die folgenden TEST DETAILS (TESTDETAILS) werden in der Mitte des Bildschirms angezeigt (Abbildung 20):

- User ID (Benutzer-ID)
- Cartridge SN (Kartuschenseriennummer)
- Cartridge Expiration Date (Kartuschenverfallsdatum)
- Module SN (Modul-SN)
- Test Status (Completed, Failed or Canceled by operator) (Teststatus (abgeschlossen, fehlgeschlagen oder vom Bediener abgebrochen))
- Error Code (Fehlercode) (falls vorhanden)
- Test Start Date and Time (Startdatum und -Zeit des Tests)
- Test Execution Time (Testausführungszeit)
- Assay Name (Assay-Name)
- Test ID (Test-ID)
- Test Result (Testergebnis)
 - **Positive** (Positiv) (mindestens ein Meningitis-/Enzephalitiserreger wurde erkannt/ identifiziert)
 - **Negative** (Negativ) (kein Meningitis-/Enzephalitiserreger wurde erkannt)

- **Failed** (Fehlgeschlagen) (ein Fehler ist aufgetreten oder Test wurde vom Benutzer abgebrochen)
- Liste der Analyten, die im Assay getestet wurden, mit C_T und Endpunkt-Fluoreszenz im Falle eines positiven Signals
- Interne Kontrolle mit C_T und Endpunkt-Fluoreszenz

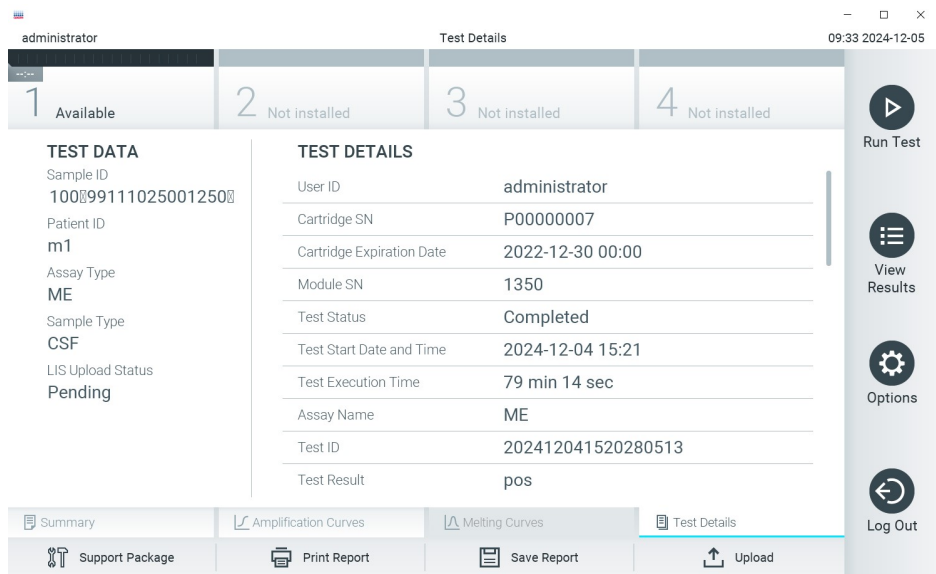



Abbildung 20. Beispielbildschirm mit TEST DATA (TESTDATEN) auf der linken Seite und TEST DETAILS (TESTDETAILS) im Hauptfenster.

Durchsuchen der Ergebnisse früherer Tests

Um die Ergebnisse früherer Tests anzuzeigen, die in der Ergebnisdatenbank gespeichert sind, drücken Sie in der Hauptmenüleiste auf  **View Results** (Ergebnisse anzeigen) (Abbildung 21).

administrator Test Results 09:34 2024-12-05

| | | | |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1 Available | 2 Not installed | 3 Not installed | 4 Not installed |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|

| Sample ID | Assay | Operator ID | Mod | Date/Time | Result |
|---------------------|-------|---------------|-----|------------------|--------|
| 0104053228034858... | ME | administrator | - | 2024-12-04 14:51 | pos |
| 0104053228034858... | ME | administrator | - | 2024-12-04 14:49 | pos |
| 0104053228034858... | ME | administrator | - | 2024-12-04 14:48 | pos |
| 0104053228034858... | ME | administrator | - | 2024-12-04 13:20 | neg |
| 0104053228034858... | ME | administrator | - | 2024-12-04 13:19 | neg |
| 542450826 | ME | administrator | - | 2024-12-04 13:17 | neg |

Page 2 of 12

Remove Filter Print Report Save Report Search Upload


Run Test View Results Options Log Out

Abbildung 21. Beispielbildschirm „View Results“ (Ergebnisse anzeigen).

Die folgenden Informationen sind für jeden ausgeführten Test verfügbar (Abbildung 21):

- Sample-ID (Proben-ID)
- Assay (Name des Testassays – „ME“ für Meningitis-/Enzephalitis Panel)
- Operator ID (Bediener-ID)
- Mod (Analysemodul, auf dem der Test durchgeführt wurde)
- Date/Time (Datum und Uhrzeit der Beendigung des Tests)
- Result (Testergebnis: positive (positiv) [pos], negative (negativ) [neg], failed (fehlgeschlagen) [fail] oder successful (erfolgreich) [suc])

Hinweis: Wenn im QIAstat-Dx Analyzer 1.0 und QIAstat-Dx Analyzer 2.0 „User Access Control“ (Benutzerzugangskontrolle) aktiviert ist, werden die Daten, für die der Benutzer keine Zugriffsrechte hat, mit Sternchen ausgeblendet.

Wählen Sie ein oder mehrere Testergebnisse aus, indem Sie auf den grauen Kreis links neben der Proben-ID drücken. Neben den ausgewählten Ergebnissen wird ein Häkchen angezeigt. Sie können Testergebnisse abwählen, indem Sie auf das Häkchen drücken. Die vollständige Ergebnisliste kann durch Drücken des  **Häkchens** in der obersten Zeile ausgewählt werden (Abbildung 22).

administrator

Test Results

09:34 2024-12-05

| | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----|--|------------------|--------|--|
| 1 Available | 2 Not installed | 3 Not installed | 4 Not installed | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Sample ID | Assay | Operator ID | Mod | | Date/Time | Result | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | 0104053228034858... | ME | administrator | - | | 2024-12-04 14:51 | pos | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | 0104053228034858... | ME | administrator | - | | 2024-12-04 14:49 | pos | |
| <input type="checkbox"/> | 0104053228034858... | ME | administrator | - | | 2024-12-04 14:48 | pos | |
| <input type="checkbox"/> | 0104053228034858... | ME | administrator | - | | 2024-12-04 13:20 | neg | |
| <input type="checkbox"/> | 0104053228034858... | ME | administrator | - | | 2024-12-04 13:19 | neg | |
| <input type="checkbox"/> | 542450826 | ME | administrator | - | | 2024-12-04 13:17 | neg | |

K < Page 2 of 12 > X

Remove Filter

Print Report

Save Report

Search

Upload

Run Test

View Results

Options

Log Out

Abbildung 22. Beispiel für die Auswahl von „Test Results“ (Testergebnisse) im Bildschirm „View Results“ (Ergebnisse anzeigen).

Drücken Sie auf eine beliebige Stelle in der Testzeile, um das Ergebnis für einen bestimmten Test anzuzeigen.

Drücken Sie auf eine Spaltenüberschrift (z. B. Sample ID [Proben-ID]), um die Liste auf- oder absteigend nach diesem Parameter zu sortieren. Die Liste kann jeweils nur anhand einer Spalte sortiert werden.

Die Spalte Result (Ergebnis) zeigt die Ergebnisse der einzelnen Tests an (Tabelle 4).

Tabelle 4. Beschreibungen der Testergebnisse im Bildschirm „View Results“ (Ergebnisse anzeigen)

| Resultat | Ergebnis | Beschreibung | Aktion |
|---------------------|---|--|--|
| Positiv |  pos | Mindestens ein Erreger ist positiv. | Die erregerspezifischen Ergebnisse finden Sie auf dem Bildschirm Summary (Zusammenfassung der Ergebnisse) oder auf dem Ergebnisausdruck. |
| Positiv mit Warnung |  !pos* | Mindestens ein Erreger ist positiv, aber die interne Kontrolle ist fehlgeschlagen | Die erregerspezifischen Ergebnisse finden Sie auf dem Bildschirm Summary (Zusammenfassung der Ergebnisse) oder auf dem Ergebnisausdruck. |
| Negativ |  neg | Es wurden keine Analyten nachgewiesen. | Die erregerspezifischen Ergebnisse finden Sie auf dem Bildschirm Summary (Zusammenfassung der Ergebnisse) oder auf dem Ergebnisausdruck. |
| Fehlgeschlagen |  fail | Der Test ist fehlgeschlagen, weil entweder ein Fehler aufgetreten ist, der Test vom Benutzer abgebrochen wurde oder weil keine Pathogene nachgewiesen wurden und die interne Kontrolle fehlgeschlagen ist. | Wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche. Akzeptieren Sie die Ergebnisse der Testwiederholung. Setzen Sie sich hinsichtlich weiterer Anweisungen mit dem Technischen Service von QIAGEN in Verbindung, falls das Problem nicht behoben werden kann. |
| Erfolgreich |  Suc | Der Test ist entweder positiv oder negativ, aber der Benutzer hat keine Zugriffsrechte auf die Testergebnisse. | Melden Sie sich mit einem Benutzerprofil an, das über die erforderlichen Rechte zur Anzeige der Ergebnisse verfügt. |

Drücken Sie auf **Save Report** (Bericht speichern), um den/die Bericht(e) für das/die ausgewählte(n) Ergebnis(se) im PDF-Format auf einem externen USB-Speichermedium zu speichern.


Wählen Sie den Berichtstyp aus: **List of Tests** (Testliste) oder **Test Reports** (Testberichte).

Drücken Sie auf **Search** (Suchen), um die Testergebnisse nach Sample ID (Proben-ID), Assay und Operator ID (Bediener-ID) zu durchsuchen. Geben Sie den Suchbegriff über die virtuelle Tastatur ein und drücken Sie **Enter** (Eingabe), um die Suche zu starten. In den Suchergebnissen werden nur die Datensätze angezeigt, die den Suchtext enthalten.

Wenn die Ergebnisliste gefiltert wurde, gilt die Suche nur für die gefilterte Liste.

Halten Sie eine Spaltenüberschrift gedrückt, um einen auf diesem Parameter basierenden Filter anzuwenden. Bei einigen Parametern, wie z. B. „Sample ID“ (Proben-ID), erscheint die Bildschirmtastatur, sodass der Suchbegriff für den Filter eingegeben werden kann.

Für andere Parameter, wie z. B. „Assay“, öffnet sich ein Dialogfeld mit einer Liste der in der Datenbank gespeicherten Assays. Wählen Sie einen oder mehrere Assays aus, um nur die Tests zu filtern, die mit den ausgewählten Assays durchgeführt wurden.






Das Symbol  links neben einer Spaltenüberschrift zeigt an, dass der Filter der Spalte aktiv ist.



Filter können durch Drücken der Schaltfläche „Remove Filter“ (Filter entfernen) in der Untermenüleiste entfernt werden.

Exportieren von Ergebnissen auf ein USB-Speichermedium

Wählen Sie auf einer beliebigen Registerkarte des Bildschirms „View Results“ (Ergebnisse anzeigen) **Save Report** (Bericht speichern), um eine Kopie der Testergebnisse im PDF-Format zu exportieren und auf einem USB-Speichermedium zu speichern (Abbildung 23 bis Abbildung 24). Der USB-Anschluss befindet sich auf der Vorderseite des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 bzw. QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Die Interpretation der Ergebnisse in der PDF-Datei wird in Tabelle 5 erläutert.

Tabelle 5. Interpretation der Testergebnisse in den PDF-Berichten

| | Resultat | Symbol | Beschreibung |
|---|--------------------------------------|---|---|
| Erregerergebnis | Detected (Nachgewiesen) |  | Erreger nachgewiesen |
| | Not Detected (Nicht nachgewiesen) | Kein Symbol | Erreger nicht nachgewiesen |
| | Invalid (Ungültig) | Kein Symbol | Die interne Kontrolle ist fehlgeschlagen, es gibt kein gültiges Ergebnis für dieses Ziel und die Probe sollte erneut getestet werden. |
| Test Status (Teststatus) | Completed (Abgeschlossen) |  | Der Test wurde abgeschlossen und die interne Kontrolle und/oder ein oder mehrere Ziele wurden nachgewiesen. |
| | Failed (Fehlgeschlagen) |  | Der Test ist fehlgeschlagen |
| Internal Controls (Interne Kontrollen) | Passed (Bestanden) |  | Die interne Kontrolle war erfolgreich |
| | Failed (Fehlgeschlagen) |  | Die interne Kontrolle schlug fehl. |


QIAstat-Dx® ME Panel


www.qiagen.com

TEST REPORT

Patient ID **mix2** Sample ID **440300360** Test Time 2024-02-21 15:50

Detected

- Human parechovirus**
- Escherichia coli K1***
- Haemophilus influenzae***
- Streptococcus pneumoniae***
- Streptococcus pyogenes***
- Cryptococcus neoformans/gattii***

User administrator **Test Status** Completed

Internal Controls Passed

RESULT DETAILS

Ct / EP

| | | | |
|--------------------------|-------------------|---------------------------------------|----------------|
| Viruses | Not detected | Cytomegalovirus | - / - |
| | Not detected | Enterovirus | - / - |
| | Not detected | Herpes simplex virus 1 | - / - |
| | Not detected | Herpes simplex virus 2 | - / - |
| | Not detected | Human herpesvirus 6 | - / - |
| | + Detected | Human parechovirus | 32.5 / 209,082 |
| | Not detected | Varicella zoster virus | - / - |
| Bacteria | + Detected | <i>Escherichia coli K1</i> | 32.5 / 417,257 |
| | + Detected | <i>Haemophilus influenzae</i> | 31.3 / 420,165 |
| | Not detected | <i>Listeria monocytogenes</i> | - / - |
| | Not detected | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | - / - |
| | Not detected | <i>Neisseria meningitidis</i> | - / - |
| | Not detected | <i>Streptococcus agalactiae</i> | - / - |
| | + Detected | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 31.2 / 451,409 |
| | + Detected | <i>Streptococcus pyogenes</i> | 32.3 / 374,213 |
| Fungi & Yeast | + Detected | <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> | 26.8 / 309,019 |
| Controls | + Detected | IC | 30.8 / 432,131 |

Abbildung 23. Muster-Testbericht.

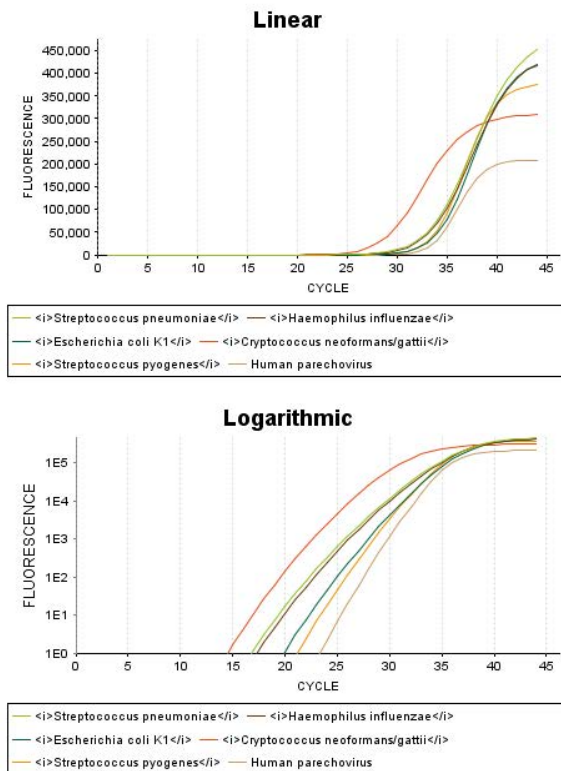


Abbildung 24. Muster-Testbericht mit Assaydaten.

Ergebnisse drucken

Stellen Sie sicher, dass ein Drucker am QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 angeschlossen und der passende Treiber installiert ist. Drücken Sie auf **Print Report** (Bericht drucken), um eine Kopie der PDF-Testergebnisse an einen Drucker zu senden.

Interpretation der Pathogen-Ergebnisse

Das Ergebnis für einen Meningitis-/Enzephalitis-Erreger wird dann als **positiv** gewertet, wenn der entsprechende PCR-Assay positiv ist.

Anwendungseinschränkungen

- 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 Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze für den Assay liegt, und die Verwendung bestimmter Medikamente, Therapien oder Wirkstoffe.
- Das QIAstat-Dx ME Panel ist nicht für die Untersuchung anderer als den 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 Standardverfahren (z. B. Kulturen für den Keimnachweis, die Serotypisierung und 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 QIAstat-Dx Analyzer 2.0 verwendet werden*.
- Das QIAstat-Dx ME Panel ist ein qualitativer Assay und liefert keinen quantitativen Wert für nachgewiesene Erreger.
- Parasitäre, virale und bakterielle Nukleinsäuren können in vivo 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 kommensalen Organismus der Hautflora – kann ein unerwartetes Signal

* 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.

(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 ($1,00\text{E}+05 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$) nicht beobachtet.
- Aufgrund der sensitiven Natur des Erregernachweises durch das QIAstat-Dx ME Panel und zur Vermeidung einer Probenkontamination ist es wichtig, die Standardverfahren für Mikrobiologielabors unbedingt zu befolgen. Klinisches Laborpersonal könnte selbst die Quelle der mit dem QIAstat-Dx ME Panel nachweisbaren Pathogene sein (z. B. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* 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 beobachtet werden.
- Es werden nur *E. coli*-Stämme nachgewiesen, die das Kapselantigen K1 aufweisen. Alle anderen *E. coli*-Stämme/Serotypen werden nicht erkannt.
- Es werden nur bekapselte *N. meningitidis*-Stämme nachgewiesen. Nicht bekapselte *N. meningitidis* werden nicht erkannt.

Leistungsmerkmale

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 ≥ 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 ≥ 95 %. Zur Beurteilung der Gleichwertigkeit wurden zusätzliche Test 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 jedes Ziel des QIAstat-Dx ME Panel sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6. Nachweisgrenze – Ergebnisse

| Erreger | Stamm | Anbieter | LoD-Konzentration* | Einheit | 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 |

Tabelle 6. Nachweisgrenze – Ergebnisse (Fortsetzung)

| Erreger | Stamm | Anbieter | LoD-Konzentration* | Einheit | Nachweisrate |
|---------------------------------|---|-------------|--------------------|------------------------|--------------|
| <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 |
| <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 | Coxsackievirus A17, Spezies C. Stamm G-12 | ATCC | 1,58E+01 | TCID ₅₀ /ml | 30/30 |

Tabelle 6. Nachweisgrenze – Ergebnisse (Fortsetzung)

| Erreger | Stamm | Anbieter | LoD-Konzentration* | Einheit | Nachweisrate |
|--------------------------------|---------------------------------------|-------------|--------------------|------------------------|--------------|
| 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 |
| <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 analytische Reaktivität (Inklusivität) wurde in zwei Schritten durchgeführt:

- *In-vitro*-Tests: Zur Bewertung der Assay-Reaktivität 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 7). 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 8). 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 7. 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.

| Erreger | Stamm/Subtyp | Anbieter | Katalog-ID | Vielfaches der LoD |
|-------------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|--------------------|
| <i>Escherichia coli</i> K1 | Stamm C5 [Bortl]; 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 | 0,1285; 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 |

Tabelle 7. 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. (Fortsetzung)

| Erreger | 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 |

Tabelle 7. 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. (Fortsetzung)

| Erreger | Stamm/Subtyp | Anbieter | Katalog-ID | Vielfaches der LoD |
|--|------------------------------------|-------------|--------------|--------------------|
| <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 |
| <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 ctrA-Gens | IDT | gBlock | 0,1x |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt) | Serotype B. M997 [S-3250-L] | ATCC | 13092 | 0,1x |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt) | Serotyp D. M158 [37A] | ATCC | 13113 | 1x |

Tabelle 7. 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. (Fortsetzung)

| Erreger | Stamm/Subtyp | Anbieter | Katalog-ID | Vielfaches der LoD |
|---|---|--------------------|----------------|--------------------|
| <i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt) | W135 | ATCC | 43744 | 0,1x |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (bekapselt) | Serogruppe A, M1027 [NCTC10025] | 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 |
| <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). Lancefields Gruppe B Typ III | CCUG | 29782 | 0,3x |

Tabelle 7. 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. (Fortsetzung)

| Erreger | Stamm/Subtyp | Anbieter | Katalog-ID | Vielfaches der LoD |
|--|---|--------------------|----------------|--------------------|
| <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> | Diplococcus pneumoniae; Typ 3. Stamm [CIP 104225] | ATCC | 6.303 | 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 |
| <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 |

Tabelle 7. 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. (Fortsetzung)

| Erreger | Stamm/Subtyp | Anbieter | Katalog-ID | Vielfaches der LoD |
|-------------------------------------|--|--------------------|----------------|--------------------|
| <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 (Type 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 |
| <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 |

Tabelle 7. 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. (Fortsetzung)

| Erreger | Stamm/Subtyp | Anbieter | Katalog-ID | Vielfaches der LoD |
|--------------------|--|--------------------|------------------|--------------------|
| 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 | Coxsackievirus 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 | Coxsackievirus A17, Spezies C. Stamm G-12 | ATCC | VR-1023 | 1x |

Tabelle 7. 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. (Fortsetzung)

| Erreger | Stamm/Subtyp | Anbieter | Katalog-ID | Vielfaches der LoD |
|--------------------|--|---------------|----------------|--------------------|
| Enterovirus | Spezies C, Coxsackie-Virus A24. Stamm DN-19 | ATCC | VR-583 | 1x |
| 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 |

Tabelle 7. 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. (Fortsetzung)

| Erreger | Stamm/Subtyp | Anbieter | Katalog-ID | Vielfaches der LoD |
|--------------------------------|--|---------------|-----------------|--------------------|
| 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 |
| Cryptococcus gattii | A6MR38 [CBS 11545] | ATCC | MYA-4877 | 1x |
| Cryptococcus gattii | A1M R265 | ATCC | MYA-4138 | 0,1x |
| Cryptococcus gattii | R265 | BEI Resources | NR-50184 | 0,1x |
| Cryptococcus gattii | Alg166 | BEI Resources | NR-50195 | 0,01x |
| Cryptococcus gattii | Alg254 | BEI Resources | NR-50198 | 0,01x |
| Cryptococcus gattii | Serotyp C Stamm WM779, Typ VGIV | ATCC | MYA-4563 | 0,3x |
| Cryptococcus gattii | 110 [CBS 883] | ATCC | 14248 | 0,01x |
| Cryptococcus gattii | Serotyp B Stamm WM161, Typ VGIII | ATCC | MYA-4562 | 0,1x |
| Cryptococcus gattii | Serotyp B Stamm WM179, Typ VGI | ATCC | MYA-4560 | 0,01x |
| Cryptococcus neoformans | Serotyp D, Stamm WM629, Typ VNIV | ATCC | MYA-4567 | 1x |
| Cryptococcus neoformans | C. neoformans H99 | ATCC | 208821 | 1x |
| Cryptococcus neoformans | var. Grubii. Stamm D | ATCC | 13690 | 3x |
| Cryptococcus neoformans | NIH9hi90 | BEI Resources | NR-50335 | 0,3x |
| Cryptococcus neoformans | Var grubiiYL99a | BEI Resources | NR-48776 | 0,1x |

Tabelle 7. 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. (Fortsetzung)

| Erreger | Stamm/Subtyp | Anbieter | Katalog-ID | Vielfaches der LoD |
|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| <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 |
| 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 |

Tabelle 7. 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. (Fortsetzung)

| Erreger | Stamm/Subtyp | Anbieter | Katalog-ID | Vielfaches der LoD |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| 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 |
| 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 | 0810006CFN | 0,3x |
| Zytomegalievirus | Davis | ATCC | VR-807 | 1x |
| Zytomegalievirus | AD-169 | ZeptoMetrix | 0810003CF | 1x |

Tabelle 7. 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. (Fortsetzung)

| Erreger | Stamm/Subtyp | Anbieter | Katalog-ID | Vielfaches der LoD |
|------------------------------|---------------------------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| 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 |

Tabelle 7. 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. (Fortsetzung)

| Erreger | 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 8. Ergebnisse der *In-silico*-Inklusivitätstests

| Erreger | 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 VGI-, VGII-, VGIII-, VGIV-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) |

Tabelle 8. Ergebnisse der In-silico-Inklusivitätstests (Fortsetzung)

| Erreger | Nachgewiesene klinisch relevante Stämme/Subtypen |
|--------------------|---|
| <i>S. pyogenes</i> | Keine biologische Unterklassifizierung – alle in Datenbanken verfügbaren genomischen Sequenzen nachgewiesen |
| <i>E. coli</i> K1 | K1-Stämme |
| VZV | 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 Kreuzreaktivität und Exklusivität des QIAstat-Dx ME Panel durchgeführt. Panel-Organismen wurden getestet, um das Potenzial für Intra-Panel-Kreuzreaktivität zu bewerten, und Nicht-Panel-Organismen wurden getestet, um die Kreuzreaktivität 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 9).

Tabelle 9. 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 amylo lentus</i> | <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> |
| <i>Cryptococcus depauperatus</i> * | |
| <i>Cryptococcus wingfieldii</i> | |

* Das *in silico* ermittelte Kreuzreaktivitätsrisiko wurde nicht durch Tests *in vitro* 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 Panel- und 109 Nicht-Panel-Stämme) wurden potenziell kreuzreaktive Organismen in einer Konzentration von 10⁵ TCID₅₀/ml für virale Ziele, 10⁵ CFU/ml für Pilz-Ziele und 10⁶ CFU/ml für bakterielle Ziele oder in der je nach Stammlösung der Organismen höchstmöglichen Konzentration in eine künstliche Liquormatrix eingebracht.

Alle auf Exklusivität getesteten Stämme sind in Tabelle 10a und Tabelle 10b aufgeführt.

Tabelle 10a. Liste der analytischen Spezifität (Exklusivität) der getesteten vom Panel abgedeckten Erreger

| Typ | Erreger | Stamm | Quelle |
|--------------|---------------------------------|---|-----------------------|
| Bakterien | <i>Escherichia coli</i> K1 | Stamm C5 [BorI]; 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 |
| | <i>Streptococcus pyogenes</i> | Z472; Serotyp M1 | ZeptoMetrix 0804351 |
| Virus | Zytomegalievirus | Davis | ATCC VR-807 |
| | Enterovirus A | A6, Spezies A. Stamm Gdula | ATCC VR-1801 |
| | Enterovirus B | Coxsackie-Virus B5 | ZeptoMetrix 0810019CF |
| | Enterovirus C | Coxsackievirus 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 (Hefe) | <i>Cryptococcus neoformans</i> | WM629 [CBS 10079] | ATCC MYA-4567 |
| | <i>Cryptococcus gattii</i> | Serotyp B, Stamm R272, Typ VGIIb | ATCC MYA-4094 |

Tabelle 10b. Liste der analytischen Spezifität (Exklusivität) der getesteten vom Panel nicht abgedeckten Erreger

| Typ | Erreger | 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 |
| | <i>Escherichia vulneris</i> | CDC 875-72 | ATCC 33821 |
| | <i>Haemophilus ducreyi</i> ** | DCC 1476 [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 |

Tabelle 10b. Liste der analytischen Spezifität (Exklusivität) der getesteten vom Panel nicht abgedeckten Erreger (Fortsetzung)

| Typ | Erreger | Stamm | Quelle |
|-----|---|---|------------------------|
| | <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>Propionibacterium 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 |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> | FDA 209 | ATCC CRM6538 |

Tabelle 10b. Liste der analytischen Spezifität (Exklusivität) der getesteten vom Panel nicht abgedeckten Erreger (Fortsetzung)

| Typ | Erreger | Stamm | Quelle |
|-----|--|--------------------|------------------------|
| | <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 (tigurinus)</i> | Klinisches Isolat | ZeptoMetrix 0801695 |
| | <i>Streptococcus mutans</i> | LRA 28 02 81 | ATCC 35668 |

Tabelle 10b. Liste der analytischen Spezifität (Exklusivität) der getesteten vom Panel nicht abgedeckten Erreger (Fortsetzung)

| Typ | Erreger | Stamm | Quelle |
|-------|-------------------------------|--|----------------------------|
| Virus | Adenovirus A12 | Huie | ATCC VR-863 |
| | Adenovirus C2 | Adenoid 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 |
| | 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 |

Tabelle 10b. Liste der analytischen Spezifität (Exklusivität) der getesteten vom Panel nicht abgedeckten Erreger (Fortsetzung)

| Typ | Erreger | Stamm | Quelle |
|-----|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| | Humanes Rhinovirus A1b | 2060 | ATCC VR-1559 |
| | Humanes Rhinovirus A16 | 11.757 | 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 |

Tabelle 10b. Liste der analytischen Spezifität (Exklusivität) der getesteten vom Panel nicht abgedeckten Erreger (Fortsetzung)

| Typ | Erreger | Stamm | Quelle |
|--------------|--|---|----------------------------|
| | Rötelnvirus | n. z. | ZeptoMetrix 0810048CF |
| | St.-Louis-Enzephalitis-Virus* | Parton | ZeptoMetrix 0810080CFHI |
| Pilze (Hefe) | <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 lusitanae</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 amyloletus</i> | NRRY Y-7784 | ATCC 56469 |
| | <i>Cryptococcus laurentii</i> | CBS 139 | ATCC 18803 |
| | <i>Cryptococcus uniguttulatus</i> | AmMS 234 | ATCC 66033 |
| | <i>Cryptococcus adeliensis</i> = <i>Cryptococcus adeliae</i> = <i>Naganishia</i> <i>adeliensis</i> | TAE85 [CBS8351] | ATCC 201412 |
| | <i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> ** | <i>Cryptococcus laurentii</i> var. <i>flavescens</i> (Saito) Lodder et Kregervan Rij | ATCC 10668 |

Tabelle 10b. Liste der analytischen Spezifität (Exklusivität) der getesteten vom Panel nicht abgedeckten Erreger (Fortsetzung)

| Typ | Erreger | Stamm | Quelle |
|----------|--|---|---------------------------|
| Pilze | <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 |
| Parasite | <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 11). Die Erreger, die eine Kreuzreaktivität mit dem Panel aufwiesen, sind unter Angabe der geringsten Konzentrationen, bei denen eine Kreuzreaktivität beobachtet wurde, in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11. Proben, die mit dem QIAstat-Dx ME Panel kreuzreagieren

| Ziel des QIAstat-Dx ME Panels | Potenziell kreuzreaktive Organismen | In der Gebrauchsanweisung angegebene kreuzreaktive Konzentration |
|---------------------------------------|---|--|
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | <i>Propionibacterium acnes</i> | ≥ 1,00E+04 CFU/ml |
| | <i>Mycoplasma genitalium</i> | ≥ 1,00E+06 CFU/ml |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | <i>Haemophilus haemolyticus</i> | ≥ 1,00E+03 CFU/ml |
| <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> | <i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i> | ≥ 1,00E+01 CFU/ml |
| | <i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> | ≥ 4,00E+03 CFU/ml |
| | <i>Cryptococcus amyloletus</i> | ≥ 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.

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 12 aufgeführt.

Tabelle 12. Getestet wurden Koinfektionsmischungen, bei denen die Konzentration des hoch positiven Analyten den schwach positiven Analyten nicht inhibiert.

| Schwach positiver Analyt | | Hoch positiver Analyt | |
|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Erreger | Konzentration | Erreger | 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 |

Tabelle 12. Getestet wurden Koinfektionsmischungen, bei denen die Konzentration des hoch positiven Analyten den schwach positiven Analyten nicht inhibiert. (Fortsetzung)

| Schwach positiver Analyt | | Hoch positiver Analyt | |
|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Erreger | Konzentration | Erreger | Konzentration |
| <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 |
| <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 Pathogen-Panel versetzt war, das alle Organismustypen des QIAstat-Dx ME Panel (d. h. RNA- Viren, DNA- 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 an 5 nicht aufeinanderfolgenden Tagen mit 6 Wiederholungen pro Tag und je Mischung (insgesamt 90 Wiederholungen je Ziel, Konzentration und Standort) 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 13 fasst die Ergebnisse für Konzentrationen von 3x LoD und 1x LoD zusammen. Die Nachweisrate betrug für alle Ziele 100 % bzw. ≥ 98 %. Alle negativen Proben ergaben in 100 % der Fälle eine negative Bestimmung.

Tabelle 13. Anteil der richtig positiven Reproduzierbarkeitsergebnisse bei 1x LoD und 3x LoD

| Gruppierungsvariable(n) | | Anteil | | | Grenzen des zweiseitigen 95%-KI | |
|---------------------------------------|---------------|----------|--------|-------------|---------------------------------|----------|
| Ziel | Konzentration | Standort | Anteil | Prozentsatz | Untere | Obere |
| <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 % |

Tabelle 13. Anteil der richtig positiven Reproduzierbarkeitsergebnisse bei 1x LoD und 3x LoD (Fortsetzung)

| Gruppierungsvariable(n) | | Anteil | | | Grenzen des zweiseitigen 95%-KI | |
|-------------------------|---------------|----------|--------|-------------|---------------------------------|----------|
| Ziel | Konzentration | Standort | Anteil | Prozentsatz | Untere | Obere |
| 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 % |
| Escherichia coli 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 % |
| | 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 % |

Tabelle 13. Anteil der richtig positiven Reproduzierbarkeitsergebnisse bei 1x LoD und 3x LoD (Fortsetzung)

| Gruppierungsvariable(n) | | Anteil | | | Grenzen des zweiseitigen 95%-KI | |
|-------------------------------|---------------|----------|--------|-------------|---------------------------------|----------|
| Ziel | Konzentration | Standort | Anteil | Prozentsatz | Untere | Obere |
| Herpes-simplex-Virus 2 | 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>Listeria monocytogenes</i> | 1x LoD | 1 | 29/30 | 96,67 % | 82,78 % | 99,92 % |
| | | 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 % |

Tabelle 13. Anteil der richtig positiven Reproduzierbarkeitsergebnisse bei 1x LoD und 3x LoD (Fortsetzung)

| Gruppierungsvariable(n) | | | Anteil | | Grenzen des zweiseitigen 95%-KI | |
|---------------------------------|---------------|----------|--------|-------------|---------------------------------|----------|
| Ziel | Konzentration | Standort | Anteil | Prozentsatz | Untere | Obere |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 1x LoD | 1 | 29/30 | 96,67 % | 82,78 % | 99,92 % |
| | | 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 % |
| <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 14 fasst die Ergebnisse für Konzentrationen von 3x LoD und 1x LoD zusammen. Die Nachweisrate betrug für alle Ziele > 98 % bzw. ≥ 93 %. Alle negativen Proben ergaben in 100 % der Fälle eine negative Bestimmung.

Tabelle 14. Anteil der richtig positiven Wiederholbarkeitsergebnisse bei 1x LoD und 3x LoD

| Gruppierungsvariable(n) | | Anteil | | Grenzen des zweiseitigen 95%-KI | |
|---------------------------------------|---------------|--------|-------------|---------------------------------|----------|
| Ziel | Konzentration | 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 % |
| Enterovirus | 1x LoD | 57/60 | 95,00 % | 86,08 % | 98,96 % |
| | 3x LoD | 60/60 | 100,00 % | 94,04 % | 100,00 % |
| <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 % |
| Herpes-simplex-Virus 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 analysiert. 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 $3 \times \text{LoD}$ 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 Ziellassays 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 Störsubstanztests sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15. Zusammenfassung der Ergebnisse der Störsubstanztests

| 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 |
| Bleiche | 1 | % (v/v) | Störung |
| | 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 |
| 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 |

Tabelle 15. Zusammenfassung der Ergebnisse der Störsubstanztests (Fortsetzung)

| Getestete Substanz | Getestete Konzentration | | Ergebnis |
|------------------------------------|-------------------------|------------------------|---------------|
| Endogene Substanzen | | | |
| 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 |
| <i>Cutibacterium acnes</i> | 1,00E+06 | CFU/ml | Keine Störung |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1,00E+06 | CFU/ml | Keine Störung |
| <i>Escherichia coli</i> (nicht K1) | 1,00E+06 | CFU/ml | Keine Störung |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 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.

Klinische Leistung

Die nachstehend aufgeführten klinischen Leistungsmerkmale wurden unter Verwendung des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 nachgewiesen. 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 16).

Tabelle 16. Demografische Zusammenfassung für prospektive Proben für die klinische Beurteilung des QIAstat-Dx ME Panel

| | | | N | % |
|-----------------------|--------------|-----------------|------|------|
| Probengruppe | Variable | Untergruppe | | |
| 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 |
| | 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 17). 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 17. Vergleichsmethoden für die klinische Bewertung des QIAstat-Dx ME Panel

| Ziele | Vergleichsmethode |
|---|---|
| Escherichia coli K1 | Von der FDA zugelassener/CE-gekennzeichneter molekularer Test |
| Haemophilus influenzae | |
| Listeria monocytogenes | |
| Neisseria meningitidis (bekapselt) | |
| Streptococcus agalactiae | |
| Streptococcus pneumoniae | Validierte Endpunkt-x2-PCR mit anschließender BDS |
| Streptococcus pyogenes | |
| Mycoplasma pneumoniae | |
| Humanes Herpesvirus 6 | Von der FDA zugelassener/CE-gekennzeichneter molekularer Test |
| Enterovirus | |
| Humanes Parechovirus | |
| Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans (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 18 enthält eine Zusammenfassung demografischer Informationen zu den archivierten Proben.

Tabelle 18. 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 19 nach Analyten aufgeführt.

Tabelle 19. Leistung des QIAstat-Dx ME Panel für klinische Proben

| Erreger | 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 % | 25.712/25.736 | 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 % |

Tabelle 19. Leistung des QIAstat-Dx ME Panel für klinische Proben (Fortsetzung)

| Erreger | Prozentuale positive Übereinstimmung (%) | | | Prozentuale negative Übereinstimmung (%) | | |
|---|--|---------|----------------|--|---------|----------------|
| | TP/TP+FN | % | 95%-KI | TN/TN+FP | % | 95%-KI |
| <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 % | 12.624/12.634 | 99,9 % | 99,9 %–100,0 % |
| Virus | | | | | | |
| Zytomegalievirus (CMV) | 3/5 | 60,0 % | 23,1 %–88,2 % | 1656/1659 | 99,8 % | 99,5 %–99,9 % |
| Enterovirus (EV) | 31/33 | 93,9 % | 80,4 %–98,3 % | 1630/1631 | 99,9 % | 99,7 %–100,0 % |
| Herpes-simplex-Virus 1 (HSV-1) | 10/12 | 83,3 % | 55,2 %–95,3 % | 1652/1652 | 100,0 % | 99,8 %–100,0 % |
| Herpes-Simplex-Virus 2 (HSV-2) | 29/36 | 80,6 % | 65,0 %–90,2 % | 1627/1628 | 99,9 % | 99,7 %–100,0 % |
| 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 (VZV) | 62/71 | 87,3 % | 77,6 %–93,2 % | 1593/1593 | 100,0 % | 99,8 %–100,0 % |

Tabelle 19. Leistung des QIAstat-Dx ME Panel für klinische Proben (Fortsetzung)

| Erreger | Prozentuale positive Übereinstimmung (%) | | | Prozentuale negative Übereinstimmung (%) | | |
|---|--|--------|-------------------|--|--------|--------------------|
| | TP/TP+FN | % | 95%-KI | TN/TN+FP | % | 95%-KI |
| Viren insgesamt | 164/195 | 84,1 % | 78,3 %– 88,6 % | 11.441/11.453 | 99,9 % | 99,8 %– 99,9 % |
| Pilze und Hefen | | | | | | |
| <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>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 bidirektionaler 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 20 nach Analyten aufgeführt.

Tabelle 20. Leistung des QIAstat-Dx ME Panel für klinische Proben nach der Diskrepanzanalyse

| Erreger | 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 % |

Tabelle 20. Leistung des QIAstat-Dx ME Panel für klinische Proben nach der Diskrepanzanalyse (Fortsetzung)

| Erreger | Prozentuale positive Übereinstimmung (%) | | | Prozentuale negative Übereinstimmung (%) | | |
|---|--|---------|--------------------|--|---------|--------------------|
| | TP/TP+FN | % | 95%-KI | TN/TN+FP | % | 95%-KI |
| 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 % |
| Pilze und Hefen | | | | | | |
| <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nicht differenziert) | 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 % | 25.739/25.762 | 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 Pilzanalysen berechnet, für die die Goldstandard-CSF-Kulturergebnisse im Standardverfahren für die klinischen prospektiven und archivierten Proben verfügbar waren. Diese Daten wurden für weitere Leistungsberechnungen verwendet, die in Tabelle 21 aufgeführt sind.

Tabelle 21. Vergleich von Bakterien- oder Pilzkulturen zur Bestimmung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität für alle klinischen Proben.

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

Tabelle 21. Vergleich von Bakterien- oder Pilzkulturen zur Bestimmung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität für alle klinischen Proben. (Fortsetzung)

^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 21 zusammengefasst.

Tabelle 22. 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</i> / <i>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 23 zusammengefasst.

Tabelle 23. Zusammenfassung der klinischen Leistung des QIAstat-Dx ME Panel für künstliche Proben

| Erreger | Konzentration | 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 % |
| | Gesamt | 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 % |
| | Gesamt | 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 % |
| | Gesamt | 85/87 | 97,7 % | 92,0 % | 99,4 % |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 2x LoD | 46/46 | 100,0 % | 92,3 % | 100,0 % |
| | 5x LoD | 39/40 | 97,5 % | 87,1 % | 99,6 % |
| | Gesamt | 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 % |
| | Gesamt | 85/88 | 96,6 % | 90,5 % | 98,8 % |

Tabelle 23. Zusammenfassung der klinischen Leistung des QIAstat-Dx ME Panel für künstliche Proben (Fortsetzung)

| Erreger | Konzentration | Häufigkeit positiver Ergebnisse | Anteil (%) positiver Ergebnisse | Untere 95%-Konfidenzgrenze | Obere 95%-Konfidenzgrenze |
|---------------------------------|---------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 2x LoD | 49/49 | 100,0 % | 92,7 % | 100,0 % |
| | 5x LoD | 39/39 | 100,0 % | 91,0 % | 100,0 % |
| | Gesamt | 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 % |
| | Gesamt | 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 % |
| | Gesamt | 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 % |
| | Gesamt | 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 % |
| | Gesamt | 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 % |
| | Gesamt | 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 % |
| | Gesamt | 85/87 | 97,7 % | 92,0 % | 99,4 % |

Tabelle 23. Zusammenfassung der klinischen Leistung des QIAstat-Dx ME Panel für künstliche Proben (Fortsetzung)

| Erreger | Konzentration | Häufigkeit positiver Ergebnisse | Anteil (%) positiver Ergebnisse | Untere 95%-Konfidenzgrenze | Obere 95%-Konfidenzgrenze |
|---|---------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nicht differenziert) | 2x LoD | 41/41 | 100,0 % | 91,4 % | 100,0 % |
| | 5x LoD | 38/38 | 100,0 % | 90,8 % | 100,0 % |
| | Gesamt | 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-DxME Panel über alle Probentypen

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 24 zusammengefasst.

Tabelle 24. Leistung des QIAstat-Dx ME Panel nach Analyt über alle Probentypen hinweg

| Erreger | Prozentuale positive Übereinstimmung (%) | | | Prozentuale negative Übereinstimmung (%) | | |
|-------------------------------|--|---------|--------------------|--|---------|--------------------|
| | TP/TP+FN | % | 95%-KI | TN/TN+FP | % | 95%-KI |
| Gesamtpanel | 1356/1388 | 97,7 % | 96,8 %– 98,4 % | 42.947/42.997 | 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 % |

Tabelle 24. Leistung des QIAstat-Dx ME Panel nach Analyt über alle Probentypen hinweg (Fortsetzung)

| Erreger | Prozentuale positive Übereinstimmung (%) | | | Prozentuale negative Übereinstimmung (%) | | |
|--|--|---------|--------------------|--|---------|--------------------|
| | TP/TP+FN | % | 95%-KI | TN/TN+FP | % | 95%-KI |
| <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 % |
| <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 % | 21.097/21.119 | 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 (VZV) | 62/66 | 93,9 % | 85,4 %– 97,6 % | 2746/2747 | 100,0 % | 99,8 %– 100,0 % |

Tabelle 24. Leistung des QIAstat-Dx ME Panel nach Analyt über alle Probentypen hinweg (Fortsetzung)

| Erreger | Prozentuale positive Übereinstimmung (%) | | | Prozentuale negative Übereinstimmung (%) | | |
|---|--|---------|--------------------|--|--------|--------------------|
| | TP/TP+FN | % | 95%-KI | TN/TN+FP | % | 95%-KI |
| Viren insgesamt | 517/538 | 96,1 % | 94,1 %– 97,4 % | 19.129/19.155 | 99,9 % | 99,8 %– 99,9 % |
| Pilze und Hefen | | | | | | |
| <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>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 bei $\geq 98,5\%$ für alle Analyten des QIAstat-Dx ME Panel.

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.

Kurzbericht über Sicherheit und Leistung

Der Kurzbericht über Sicherheit und Leistung kann von der Eudamed-Website unter folgender Adresse heruntergeladen werden:

www.ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/searchdevice

Literaturangaben

1. Meningitis and Encephalitis Fact Sheet. www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/meningitis-and-encephalitis-fact-sheet
2. Meningitis. www.cdc.gov/meningitis/index.html
3. Makvana S, Krilov LR. Escherichia coli Infections. *Pediatr Rev.* 2015;36(4):167-171. doi:10.1542/pir.36-4-167
4. Mushtaq N, Redpath MB, Luzio JP, Taylor PW. Treatment of experimental Escherichia coli infection with recombinant bacteriophage-derived capsule depolymerase. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):160-165. doi:10.1093/jac/dki177
5. Robbins JB, McCracken GH Jr, Gotschlich EC, Orskov F, Orskov I, Hanson LA. Escherichia coli K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N Engl J Med.* 1974;290(22):1216-1220. doi:10.1056/NEJM197405302902202
6. Alkeskas A, Ogrodzki P, Saad M, et al. The molecular characterisation of Escherichia coli K1 isolated from neonatal nasogastric feeding tubes. *BMC Infect Dis.* 2015;15:449. Published 2015 Oct 26. doi:10.1186/s12879-015-1210-7
7. Xie Y, Kim KJ, Kim KS. Current concepts on Escherichia coli K1 translocation of the blood-brain barrier. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;42 (3):271- 279. doi:10.1016/j.femsim.2004.09.001
8. CDC bacterial meningitis: www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html
9. Musher DM. Haemophilus Species. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 30;
10. CDC (for clinicians): www.cdc.gov/hi-disease/clinicians.html

11. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: Haemophilus Influenzae type b. Atkinson, W et al. eds. 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2015;
12. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. 2000;13(2):302-317. doi:10.1128/CMR.13.2.302
13. WHO position paper on Hib vaccination: www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1
14. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
15. CDC (for healthcare professionals): www.cdc.gov/listeria/technical.html
16. Liu D. Identification, subtyping and virulence determination of Listeria monocytogenes, an important foodborne pathogen. J Med Microbiol. 2006;55 (Pt 6):645- 659. doi:10.1099/jmm.0.46495-0
17. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Page 210–213];
18. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis
19. de Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, Verbeke G, Haagsma J, Kirk M, Havelaar A, Speybroeck N. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014 Nov;14(11):1073-1082. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25241232; PMCID: PMC4369580.
20. Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004;17(4):697-728. doi:10.1128/CMR.17.4.697-728.2004

21. Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. *Mycoplasma pneumoniae*: A Potentially Severe Infection. *J Clin Med Res*. 2018;10(7):535-544. doi:10.14740/jocmr3421w
22. CDC Disease Specifics: www.cdc.gov/pneumonia/atypical/mycoplasma/hcp/disease-specifics.html
23. D'Alonzo R, Mencaroni E, Di Genova L, Laino D, Principi N, Esposito S. Pathogenesis and Treatment of Neurologic Diseases Associated With *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Front Microbiol*. 2018;9:2751. Published 2018 Nov 20. doi:10.3389/fmicb.2018.027518.
24. Roupahel, NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol*. 2012;799:1-20. doi:10.1007/978-1-61779-346-2_1
25. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis*. 2013;19 (4):566- 573. doi:10.3201/eid1904.111799
26. Uria MJ, Zhang Q, Li Y, et al. A generic mechanism in *Neisseria meningitidis* for enhanced resistance against bactericidal antibodies. *J Exp Med*. 2008;205(6):1423-1434. doi:10.1084/jem.20072577
27. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, et al. eds: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html
28. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease–population biology and evolution. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2(4):B64-B70. doi:10.1016/j.vaccine.2009.04.061
29. CDC meningococcal surveillance: www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html
30. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774

31. GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2023;22 (8):685-711. doi:10.1016/S1474-4422(23)00195-3
32. Slotved HC, Kong F, Lambertsen L, Sauer S, Gilbert GL. Serotype IX, a Proposed New *Streptococcus agalactiae* Serotype. *J Clin Microbiol.* 2007;45 (9):2929-2936. doi:10.1128/JCM.00117-07
33. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S160-S172. doi:10.1093/cid/cix656
34. CDC (for clinicians): www.cdc.gov/groupbstrep/clinicians/index.html
35. Raabe VN, Shane AL. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). *Microbiol Spectr.* 2019;7 (2):10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018
36. CDC signs and symptoms: www.cdc.gov/groupbstrep/about/symptoms.html
37. van Kassel MN, van Haeringen KJ, Brouwer MC, Bijlsma MW, van de Beek D. Community-acquired group B streptococcal meningitis in adults. *J Infect.* 2020;80(3):255-260. doi:10.1016/j.jinf.2019.12.002
38. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, et al. Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S200-S219. doi:10.1093/cid/cix664
39. WHO recommendation (2015): apps.who.int/iris/bitstream/handle
40. ECDC factsheet: www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts
41. CDC clinical features: www.cdc.gov/pneumococcal/about/symptoms-complications.html
42. CDC. www.cdc.gov/pneumococcal/about/facts.html

43. WHO www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease
44. Iwata S, Takata M, Morozumi M, et al. Drastic reduction in pneumococcal meningitis in children owing to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines: Longitudinal analysis from 2002 to 2016 in Japan. *J Infect Chemother*. 2021;27 (4):604-612. doi:10.1016/j.jiac.2020.11.019
45. Lodi L, Ricci S, Nieddu F, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Severe Invasive Disease Caused by Serotype 3 *Streptococcus Pneumoniae* in Italian Children. *Vaccines* (Basel). 2019;7 (4):128. Published 2019 Sep 24. doi:10.3390/vaccines7040128
46. González-Díaz A, Càmarà J, Ercibengoa M, et al. Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late-PCV13 period in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26 (6):753- 759. doi:10.1016/j.cmi.2019.10.034
47. Løchen A, Croucher NJ, Anderson RM. Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency. *Sci Rep*. 2020;10(1):18977. Published 2020 Nov 4. doi:10.1038/s41598-020-75691-5
48. Lo SW, Gladstone RA, van Tonder AJ, et al. Pneumococcal lineages associated with serotype replacement and antibiotic resistance in childhood invasive pneumococcal disease in the post-PCV13 era: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(7):759-769. doi:10.1016/S1473-3099(19)30297-X
49. Kanwal S & Vaitla P. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2020;
50. CDC Diseases Caused by Group A Strep (for clinicians): www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/index.html

51. Randhawa E, Woytanowski J, Sibliss K, Sheffer I. Streptococcus pyogenes and invasive central nervous system infection. SAGE Open Med Case Rep. 2018;6:2050313X18775584. Published 2018 May 31. doi:10.1177/2050313X18775584
52. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
53. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. Clin Infect Dis. 2007;45(7):853-862. doi:10.1086/521264
54. Lucas MJ, Brouwer MC, Bovenkerk S, Man WK, van der Ende A, van de Beek D. Group A Streptococcal meningitis in adults. J Infect. 2015;71:37–42
55. De Almeida Torres RSL, Fedalto LE, de Almeida Torres RF, et al. Group A streptococcus meningitis in children. Pediatr Infect Dis J 2013; 32(2): 110–114
56. Efstratiou A & Lamagni T. In: Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center 2016
57. WHO Group A Streptococcus Vaccine Development Technology ROADMAP: www.who.int/immunization/research/development/group_a_streptococcus/en
58. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Page 426]
59. Gugliesi F, et al. Microorganisms 2020;8:685
60. CDC CMV and Congenital CMV Infection: www.cdc.gov/cytomegalovirus/about/index.html
61. Carlson A, et al. Rev Obstet Gynecol 2010;3:172–179

62. Parisi SG, et al. Int J Infect Dis 2016;44:8–10
63. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
64. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Page 426]
65. Kieff ED, et al. J Virol 1972;9:738–745
66. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus
67. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
68. Brashaw MJ, Venkatesan A. Neurotherapeutics. 2016;13:493–508
69. Jakobsen A, et al, Clin Infect Dis. 2022;75(5):753-760. doi:10.1093/cid/ciab1071
70. Ali S, et al, Clinical Guideline: Guideline for the Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection, from www.eoneonatalpccsnetwork.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/06/EOE-HSV-final-guideline.pdf
71. Tunkel AR, Clin Infect Dis. 2008;47(3):303-327. doi:10.1086/589747
72. Braun DK, et al. Clin Microbiol Rev 1997;10:521–567
73. Ablashi D, et al. Arch Virol 2014;159:863–70
74. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/
75. Zerr DM, et al. N Engl J Med 2005;352:768–776
76. HHV-6 foundation. <https://hhv-6foundation.org/what-is-hhv-6>
77. Wang X, Ther Adv Infect Dis. 2021;8:20499361211018027. Published 2021 May 24. doi:10.1177/20499361211018027
78. Caselli E, et al. New Microbiol 2007;30:173–87
79. De Bolle L, et al. Clin Microbiol Rev 2005;18:217–45

80. Wang H, Diagn Microbiol Infect Dis. 2023;107 (2):116029. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2023.116029
81. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
82. Berzero G, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(2):e942. Published 2021 Jan 12. doi:10.1212/NXI.0000000000000942
83. Royston, Léna, and Caroline Tapparel. "Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC." Viruses vol. 8,1 16. 11 Jan. 2016, doi:10.3390/v8010016
84. CDC. www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/about/ev-d68.html
85. Messacar, Kevin et al. "The Emergence of Enterovirus-D68." Microbiology spectrum vol. 4,3 (2016): 10.1128/microbiolspec.EI10-0018-2016. doi:10.1128/microbiolspec.EI10-0018-201661.
86. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
87. de Crom, S C M et al. "Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview." European journal of pediatrics vol. 175,8 (2016): 1023- 9. doi:10.1007/s00431-016-2725-763.
88. Robinson CP, Busl KM. Crit Care Explor 2020;2:e0107
89. Messacar, Kevin et al. "Acute flaccid myelitis: A clinical review of US cases 2012-2015." Annals of neurology vol. 80,3 (2016): 326-38. doi:10.1002/ana.2473065.
90. Wildenbeest JG, et al. Expert Rev. Anti Infect Ther 2010;8:1417–1429
91. Olijve L, et al. Clin Microbiol Rev 2017;15;31:e00047–17
92. Harvala H, et al. Curr Opin Infect Dis 2010;23:224–30
93. De Crom SCM, et al Eur J Pediatr 2016;175:1023–1029
94. Bozzola, E., et al. Ital J Pediatr 49, 144 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01550-4>











95. Arvin AM. Clin Microbiol Rev 1996;9:361–381
96. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Page 426]
97. Gershon AA, et al. Nat Rev Dis Primers 2015;2:15016
98. CDC chickenpox for healthcare professionals: www.cdc.gov/chickenpox/hcp/index.html
99. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
100. Kwon-Chung KJ, et al. Cold Spring Harb Perspect Med 2014;4:a019760
101. Maziarz, Eileen K, and John R Perfect. "Cryptococcosis." Infectious disease clinics of North America vol. 30,1 (2016): 179-206. doi:10.1016/j.idc.2015.10.006
102. Bose, Indrani et al. "A yeast under cover: the capsule of Cryptococcus neoformans." Eukaryotic cell vol. 2,4 (2003): 655-63. doi:10.1128/EC.2.4.655-663.2003
103. Clinical Overview of Cryptococcosis, CDC (www.cdc.gov/cryptococcosis/hcp/clinical-overview/index.html accessed December 2024)
104. Góralska, Katarzyna et al. "Neuroinfections caused by fungi." Infection vol. 46,4 (2018): 443-459. doi:10.1007/s15010-018-1152-2
105. Rajasingham, Radha et al. "Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis." The Lancet. Infectious diseases vol. 17,8 (2017): 873-881. doi:10.1016/S1473-3099(17)30243-8
106. C. gattii Infection Statistics, Fungal Disease, CDC, (archive.cdc.gov/www_cdc_gov/fungal/diseases/cryptococcosis-gattii/statistics.html accessed December 2024)
107. Chen SC, Meyer W, Sorrell TC. Cryptococcus gattii infections. Clin Microbiol Rev. 2014;27(4):980-1024. doi:10.1128/CMR.00126-13

Hilfe zur Fehlerbehebung

Für den Fall einer beschädigten Kartusche lesen Sie bitte das Kapitel „Sicherheitshinweise“ auf Seite 26. Für technische Hinweise und zusätzliche Informationen wenden Sie sich an unser technisches Support-Center unter www.qiagen.com/Support (für Kontaktinformationen besuchen Sie www.qiagen.com). Informationen zu Problemen, die mit dem QIAstat-Dx Analyzer auftreten können, finden Sie in den entsprechenden Benutzerhandbüchern, die auch unter www.qiagen.com verfügbar sind.

Symbole

Die folgenden Symbole werden in der Gebrauchsanweisung oder auf der Verpackung und Kennzeichnung verwendet:

| Symbol | Bedeutung des Symbols |
|---|--|
|  Σ | Enthält ausreichend Reagenzien für <N> Reaktionen |
|  | Verwendbar bis |
|  | In-vitro-Diagnostikum |
|  | Katalognummer |
|  | Chargenbezeichnung |
|  | Materialnummer (d. h. Kennzeichnung von Komponenten) |
|  | Internationale Artikelnummer |
|  | Einmalige Produktkennung (Unique Device Identifier) |
|  | Enthält |
|  | Komponente |

Symbol

Bedeutung des Symbols



Nummer

Rn

R steht für Revision der Gebrauchsanweisung, n ist die Revisionsnummer



Temperaturgrenzwerte



Hersteller



Gebrauchsanweisung beachten



Vor Lichteinwirkung schützen



Nicht wiederverwenden









Vorsicht



Seriennummer



Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist

| Symbol | Bedeutung des Symbols |
|--|---|
|  | Entflammbar, Brandgefahr |
|  | Ätzend, Gefahr der Verätzung |
|  | Gesundheitsschädlich, Gefahr der Sensibilisierung, Karzinogenität |
|  | Risiko einer Schädigung |
|  | Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft |
|  | Gehirnsymbol auf der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge |

Kontakt

Technische Hinweise und weitere Informationen finden Sie in unserem TechniksUPPORT-Zentrum unter www.qiagen.com/Support. Telefonisch erreichen Sie uns unter der Rufnummer 1-800-362-7737, oder wenden Sie sich an eine der Abteilungen des Technischen Services von QIAGEN oder an örtliche Händler (siehe hintere Umschlagseite oder www.qiagen.com).

Anhänge

Anhang A: Installation der Assay-Definitionsdatei

Die Assay-Definitionsdatei des QIAstat-Dx ME Panel muss vor dem Testen mit QIAstat-Dx ME Panel Cartridges auf dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 installiert werden.

Hinweis: Immer dann, wenn eine neue Version des QIAstat-Dx ME Panel Assays verfügbar wird, muss die neue Assay-Definitionsdatei für das QIAstat-Dx ME Panel installiert werden, bevor Tests durchgeführt werden.

Hinweis: Assay-Definitionsdateien sind unter www.qiagen.com verfügbar. Die Assay-Definitionsdatei (Dateityp .asy) muss vor der Installation auf dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 auf einem USB-Speichermedium gespeichert werden. Dieses USB-Speichermedium muss mit einem FAT32-Dateisystem formatiert sein.

Um Assays in den QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0 zu importieren, führen Sie die folgenden Schritte aus:

1. Stecken Sie das USB-Speichermedium mit der Assay-Definitionsdatei in einen der USB-Anschlüsse des QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Klicken Sie auf **Options** (Optionen) > **Assay Management** (Assay-Verwaltung).

Im Inhaltsbereich der Anzeige erscheint der Bildschirm „Assay Management“ (Assay-Verwaltung) (Abbildung 25).

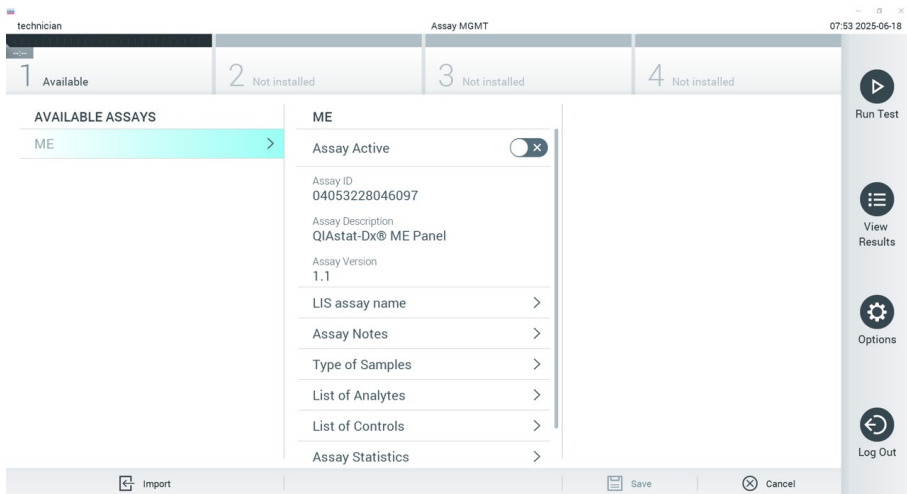


Abbildung 25. Bildschirm „Assay Management“ (Assay-Verwaltung).

3. Klicken Sie auf **Import** (Importieren) links unten auf dem Bildschirm.

4. Wählen Sie die zu importierende Assay-Datei aus.

Es erscheint ein Dialogfeld zur Bestätigung des Uploads der Datei.

5. Falls eine frühere Version des QIAstat-Dx ME Panel installiert wurde, erscheint ein Dialogfeld, um die aktuelle Version mit der neuen Version zu überschreiben. Klicken Sie zum Überschreiben auf **Yes** (Ja).

6. Aktivieren Sie die Option **Assay Active** (Assay aktiv), um den Assay zu aktivieren. (Abbildung 26).

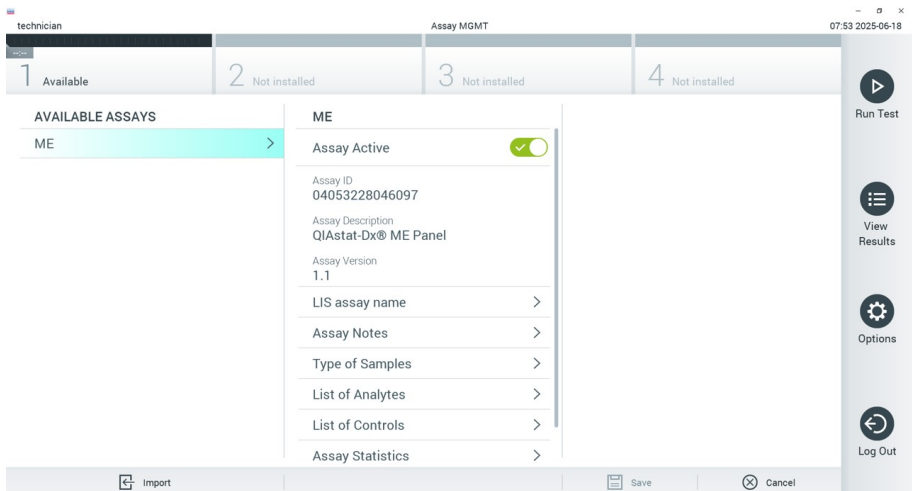


Abbildung 26. Aktivierung des Assays.

7. Um den aktiven Assay einem Benutzer zuzuweisen, führen Sie folgende Schritte aus:
 - a. Klicken Sie auf **Options** (Optionen) > **User Management** (Benutzerverwaltung).
 - b. Wählen Sie den Benutzer aus, der den Assay durchführen darf.
 - c. Wählen Sie in der Liste **User Options** (Benutzeroptionen) die Option **Assign Assays** (Assays zuweisen) aus.
 - d. Aktivieren Sie den Assay und klicken Sie auf **Save** (Speichern).

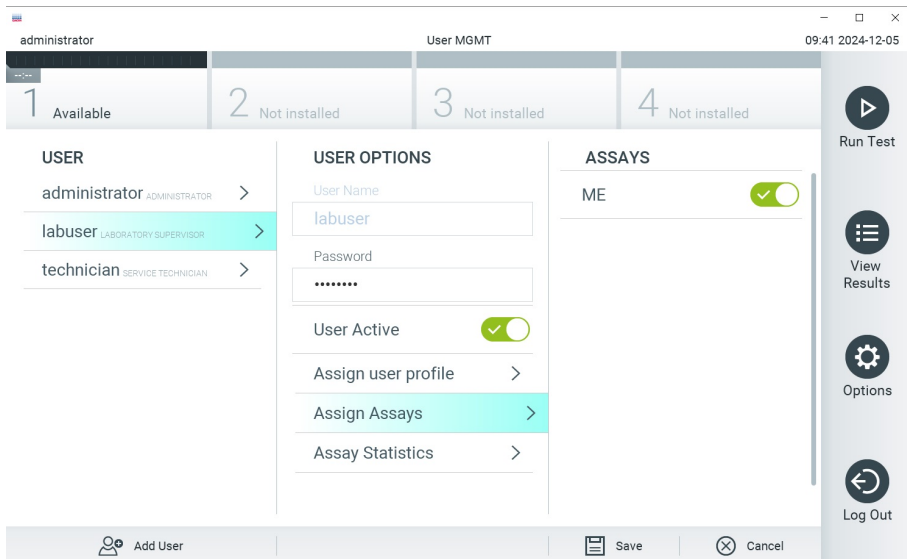


Abbildung 27. Zuweisen des aktiven Assays

Anhang B: Glossar

Amplifikationskurve: Grafische Darstellung der Amplifikationsdaten einer Multiplex Real-Time RT-PCR.

Analysemodul: Das Hardwaremodul QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oder der Analyzer 2.0 zur Ausführung von Tests mit QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridges. Es wird vom Betriebsmodul gesteuert. Es können mehrere Analysemodule an ein Betriebsmodul oder Betriebsmodul PRO angeschlossen werden.

QIAstat-Dx Analyzer 1.0: Der QIAstat-Dx Analyzer 1.0 besteht aus einem Betriebsmodul und einem Analysemodul. Das Betriebsmodul enthält Elemente, die eine Verbindung zum Analysemodul herstellen und die Benutzerinteraktion mit dem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ermöglichen. Das Analysemodul enthält die Hard- und Software zum Testen und Analysieren von Proben.

QIAstat-Dx Analyzer 2.0: Der QIAstat-Dx Analyzer 2.0 besteht aus einem Betriebsmodul PRO und einem Analysemodul. Das Betriebsmodul PRO enthält Elemente, die eine Verbindung zum Analysemodul herstellen und die Benutzerinteraktion mit dem QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ermöglichen. Das Analysemodul enthält die Hard- und Software zum Testen und Analysieren von Proben.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge: Ein abgeschlossenes Einweg-Kunststoffgerät, das mit sämtlichen Reagenzien, die für die vollständige Durchführung von vollautomatischen molekularen Assays zum Nachweis von Meningitis-/Enzephalitisserregern erforderlich sind, bereits vorbefüllt ist.

IFU (Instructions for Use): (Gebrauchsanweisung).

Hauptöffnung: Einlassöffnung in der QIAstat-Dx ME Panel Cartridge für Flüssigproben in Transportmedium.

Nukleinsäuren: Biopolymere oder kleine Biomoleküle aus Nukleotiden, bei denen es sich Monomere handelt, die aus drei Komponenten bestehen: einem 5-Kohlenstoffzucker, einer Phosphatgruppe und einer stickstoffhaltigen Base.

Betriebsmodul (Operational Module, OM): Die spezielle QIAstat-Dx Analyzer 1.0 Hardware, die die Benutzeroberfläche für ein bis vier Analysemodule (AM) bereitstellt.

Betriebsmodul PRO (OM PRO): Die spezielle QIAstat-Dx Analyzer 2.0 Hardware, die die Benutzeroberfläche für ein bis vier Analysemodule (AM) bereitstellt.

PCR: Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion).

RT: Reverse Transkription.

Benutzer: Eine Person, die den QIAstat-Dx Analyzer 1.0/QIAstat-Dx Analyzer 2.0 bzw. die QIAstat-Dx ME Panel Cartridge in der vorgesehenen Weise bedient.

Anhang C: Gewährleistungsausschluss

MIT AUSNAHME DER QIAGEN VERKAUFSBEDINGUNGEN FÜR DIE QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ÜBERNIMMT QIAGEN KEINERLEI HAFTUNG UND LEHNT JEDLICHE AUSDRÜCKLICHE ODER STILLSCHWEIGENDE GEWÄHRLEISTUNG IN BEZUG AUF DIE VERWENDUNG DER QIAstat-Dx ME Panel Cartridge AB, EINSCHLIESSLICH HAFTUNG ODER GEWÄHRLEISTUNG IN BEZUG AUF DIE MARKTGÄNGIGKEIT, EIGNUNG FÜR EINEN BESTIMMTEN ZWECK ODER VERLETZUNG VON PATENTEN, COPYRIGHT ODER ANDEREN GEISTIGEN EIGENTUMSRECHTEN WELTWEIT.

Bestellinformationen

| Produkt | Inhalt | Kat.-Nr. |
|---|--|----------|
| QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel | Für 6 Tests: 6 einzeln verpackte QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridges und 6 einzeln verpackte Transferpipetten. | 691612 |
| Verwandte Produkte | | |
| QIAstat-Dx Analyzer 1.0 | 1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module und zugehörige Hardware und Software zur Ausführung molekulardiagnostischer QIAstat-Dx Assay Cartridges. | 9002824 |
| QIAstat-Dx Analyzer 2.0 | 1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module PRO und zugehörige Hardware und Software zur Ausführung molekulardiagnostischer QIAstat-Dx Assay Cartridges. | 9002828 |

Aktuelle Lizenzinformationen und produktspezifische Haftungsausschlüsse finden Sie in der Gebrauchsanweisung für das jeweilige QIAGEN Kit. Gebrauchsanweisungen für QIAGEN Kits sind unter www.qiagen.com verfügbar oder können beim Technischen Service von QIAGEN oder Ihrem örtlichen Händler angefordert werden.

Revisionsverlauf des Dokuments

| Revision | Beschreibung |
|---------------|--------------|
| R1, Juni 2025 | Erstversion. |

Eingeschränkte Lizenzvereinbarung für das QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel

Mit der Verwendung dieses Produkts erkennt der Käufer oder Anwender des Produkts die folgenden Bedingungen an:

1. Das Produkt darf nur gemäß den mit dem Produkt und dieser Gebrauchsanweisung bereitgestellten Protokollen und nur mit den im Panel enthaltenen Komponenten verwendet werden. QIAGEN gewährt im Rahmen ihrer geistigen Eigentumsrechte keine Lizenz zur Verwendung oder Kombination der Komponenten dieses Panels mit anderen Komponenten, die nicht in diesem Panel enthalten sind, mit Ausnahme der Anwendungen, die in den mit dem Produkt bereitgestellten Protokollen, dieser Gebrauchsanweisung sowie zusätzlichen, unter www.qiagen.com verfügbaren Protokollen beschrieben werden. Einige dieser zusätzlichen Protokolle wurden von QIAGEN Anwendern für andere QIAGEN Anwender zur Verfügung gestellt. Diese Protokolle wurden von QIAGEN nicht eingehend geprüft oder optimiert. QIAGEN übernimmt für diese Protokolle keine Garantie und garantiert auch nicht, dass sie keine Rechte Dritter verletzen.
2. Über die ausdrücklich erwähnten Lizenzanwendungen hinaus übernimmt QIAGEN keinerlei Garantie dafür, dass dieses Panel und/oder die mit diesem Panel durchgeführte(n) Anwendung(en) die Rechte Dritter nicht verletzen.
3. Dieses Panel und die zugehörigen Komponenten sind für die einmalige Verwendung lizenziert und dürfen nicht wiederverwendet, wiederaufgearbeitet oder weiterverkauft werden.
4. QIAGEN lehnt mit Ausnahme der ausdrücklich angegebenen Lizenzen spezifisch alle anderen ausdrücklichen oder konkludenten Lizenzen ab.
5. Käufer und Anwender des Panels stimmen zu, keinerlei Schritte zu unternehmen oder anderen die Einleitung von Schritten zu gestatten, die zu unerlaubten Handlungen im obigen Sinne führen oder solche erleichtern könnten. QIAGEN ist berechtigt, die Untersagungen in dieser begrenzten Lizenzvereinbarung vor einem beliebigen Gericht einzuklagen und wird alle seine Untersuchungs- und Gerichtskosten, einschließlich der Anwaltsgebühren, in jedwedem Verfahren zur Durchsetzung dieser begrenzten Lizenzvereinbarung oder seiner geistigen Eigentumsrechte an dem Panel und/oder seinen Komponenten zurückfordern.

Aktualisierte Lizenzbedingungen finden Sie im Internet unter www.qiagen.com.

Marken: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (QIAGEN Gruppe). Eingetragene Namen, Marken usw., die in diesem Dokument verwendet werden, gelten auch ohne ausdrückliche Kennzeichnung als gesetzlich geschützt.

06/2025 HB-3697-001 © 2025 QIAGEN, alle Rechte vorbehalten.

