

Xpert® Flu

REF GXFLU-CE-10

Trademark, Patents and Copyright Statements

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

Armored RNA[®] is a trademark of Asuragen, Inc.

Windows[®] is a trademark of Microsoft Corporation.

Neo-Synephrine[®] is a trademark of Bayer HealthCare LLC.

Zicam[®] is a trademark of Matrixx Initiatives, Inc.

Tamiflu[®] is a trademark of Genentech USA.

Armored RNA[®] is a patented technology jointly developed by Asuragen Inc. and Cenetron Diagnostics, LLC under U.S. Patent Nos. 5,677,124, 5,919,625, 5,939,262 and other patents pending.

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

Copyright © Cepheid 2020. All rights reserved.

Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben

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

Armored RNA[®] ist eine Marke von Asuragen, Inc.

Windows[®] ist eine Marke der Microsoft Corporation.

Neo-Synephrine[®] ist eine Marke von Bayer HealthCare LLC.

Zicam[®] ist eine Marke von Matrixx Initiatives, Inc.

Tamiflu[®] ist eine Marke von Genentech USA.

Armored RNA[®] ist eine patentierte, von Asuragen Inc. und Cenetron Diagnostics, LLC gemeinsam entwickelte Technologie unter den US-Patenten Nr. 5,677,124, 5,919,625, 5,939,262 sowie weiteren angemeldeten Patenten.

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

Copyright © Cepheid 2020. Alle Rechte vorbehalten.



Cepheid AB

Röntgenvagen 5

SE-171 54 Solna

Sweden

Phone: +46 8 6843 7000

Fax: +46 8 6843 7010

Xpert® Flu Assay

Nur zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.

1. Markenname

Xpert® Flu

2. Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert Flu Assay

3. Verwendungszweck

Der Cepheid® Xpert Flu Assay zur Durchführung auf den GeneXpert® Instrumentensystemen ist ein automatisierter Multiplex-Echtzeit-RT-PCR Assay für den qualitativen *In-vitro*-Nachweis und die Differenzierung viraler RNA von Influenza A, Influenza B und 2009 H1N1 Influenza. Der Xpert Flu Assay verwendet Nasenaspirate/Nasenspülungen (NA/W-Proben) sowie Nasopharyngealabstriche (NP-Abstriche) von Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer respiratorischen Infektion in Verbindung mit klinischen und epidemiologischen Risikofaktoren. Der Xpert Flu Assay dient als Hilfsmittel bei der Diagnose von Influenza.

Negative Ergebnisse schließen eine Infektion mit einem Influenza-Virus nicht aus und sollten nicht als einziges Kriterium für eine Behandlung oder Entscheidungen bei der Betreuung eines Patienten benutzt werden.

Die Leistungsmerkmale für Influenza A wurden während der Grippesaison 2012-2013 ermittelt. Mit dem Auftreten anderer Influenza-A-Viren können sich die Leistungsmerkmale ändern.

Bei Verdacht auf Infektion mit einem neuartigen Influenza-A-Virus, der auf aktuellen klinischen und epidemiologischen, von öffentlichen Gesundheitsbehörden empfohlenen Screening-Kriterien beruht, sollten Patientenproben unter Beachtung entsprechender Vorsichtsmaßnahmen zur Infektionskontrolle für neuartige, virulente Influenzaviren entnommen und zur Untersuchung an ein staatliches oder örtliches Gesundheitsamt gesendet werden. Eine Viruskultur sollte in diesen Fällen nicht angelegt werden, außer wenn eine Einrichtung mit BSL (Biosafety Level) 3+ für Patientenproben-Kulturen zur Verfügung steht.

4. Zusammenfassung und Erklärung

Influenza, auch bekannt als „(Virus)Grippe“, ist eine ansteckende virale Infektion der Atemwege, die häufig im Winter auftritt. Influenza wird aerogen zum Beispiel durch Husten oder Niesen übertragen (Tröpfcheninfektion). Häufig auftretende Symptome sind unter anderem Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Husten und verstopfte Nebenhöhlen. Ebenso kann es zu gastrointestinalen Symptomen (z. B. Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall) kommen. Diese seltener auftretenden Symptome sind hauptsächlich bei Kindern zu beobachten. Influenza-Symptome treten im Allgemeinen innerhalb von zwei Tagen nach Kontakt mit einer infizierten Person auf. Als Komplikation einer Grippeinfektion kann es zu einer sekundären bakteriellen Pneumonie kommen, die insbesondere bei Kindern, Senioren und Personen mit einem geschwächten Immunsystem zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt.

Influenza-Viren werden in die Typen A, B und C unterteilt. Die meisten menschlichen Infektionen werden von den Typen A und B hervorgerufen. Influenza A ist der im Menschen am häufigsten anzutreffende Influenza-Virustyp und im Allgemeinen für die saisonal auftretenden Influenza-Epidemien verantwortlich. Dieser Virustyp hat das Potential, Pandemien zu verursachen. Influenza-A-Viren können neben dem Menschen auch Tiere wie Vögel, Schweine und Pferde infizieren. Infektionen mit dem Influenza-B-Virus sind in der Regel auf den Menschen beschränkt und verursachen seltener Epidemien. Influenza-A-Viren werden anhand der zwei Oberflächen-Proteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) weiter in Subtypen unterteilt. Die saisonale Influenza wird normalerweise von den Hämagglutinin-Subtypen H1, H2 oder H3, kombiniert mit den Neuraminidase-Subtypen N1 oder N2 (z. B. Typ H3N1) verursacht. Zusätzlich zu den bereits zirkulierenden saisonalen Influenza-Viren wurde Anfang 2009 der neue Stamm H1N1 im Menschen identifiziert, der zuerst in Mexiko auftrat.

Aktive Überwachungsprogramme in Verbindung mit Vorsichtsmaßnahmen zur Infektionskontrolle sind wichtige Vorkehrungen zur Verhinderung einer Übertragung von Influenza.

5. Verfahrensprinzip

Der Xpert Flu Assay ist ein automatisierter diagnostischer *In-vitro*-Test für den qualitativen Nachweis von Influenza A, Influenza B und dem Influenza-A-Subtyp 2009 H1N1. Der Assay wird mithilfe der Cepheid GeneXpert-Instrumentensysteme durchgeführt.

Die GeneXpert-Instrumentensysteme automatisieren und integrieren die Bearbeitung/Lyse und die Aufreinigung der Proben sowie die Amplifikation der Nukleinsäuren und die Detektion der Zielsequenz in einfachen oder komplexen Proben unter Verwendung von Reverse-Transkriptase-PCR- (RT-PCR-) und Echtzeit-PCR-Assays. Die Systeme bestehen aus einem Instrument, einem Computer und einer vorinstallierten Software zur Durchführung der Tests und zum Anzeigen der Ergebnisse. Das System arbeitet mit GeneXpert-Kartuschen (Einwegartikel), die die RT-PCR- und die PCR-Reagenzien enthalten und in denen das PCR-Verfahren abläuft. Da die Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, wird die Kreuzkontamination zwischen Proben minimiert. Eine vollständige Beschreibung der Systeme findet sich im zugehörigen Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System bzw. Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity-System.

Der Xpert Flu Assay enthält Reagenzien für den Nachweis und die Differenzierung von Influenza A, Influenza B und Influenza-A-Subtyp 2009 H1N1 direkt aus nasalen Aspiraten/Spülungen (NA/W-Proben) und Nasopharyngealabstrichen (NP-Abstrichen) von Patienten mit Verdacht auf Influenza. Ebenso enthält die Kartusche eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) sowie eine Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC). Die Probenbearbeitungskontrolle (SPC) stellt die korrekte Bearbeitung der gesuchten Viren sicher und dient dem Nachweis von Inhibitoren in der PCR-Reaktion. Mit der Sondenprüfungskontrolle (PCC) werden die Rehydrierung der Reagenzien, die Befüllung des PCR-Gefäßes in der Kartusche, die Sondenintegrität und die Farbstoffstabilität überprüft.

6. Reagenzien und Instrumente

6.1 Im Lieferumfang enthaltenes Material



Das Xpert Flu Assay Kit enthält ausreichend Reagenzien zur Bearbeitung von 10 Patientenproben oder Qualitätskontrollproben.

Das Kit enthält die folgenden Materialien:

Xpert Flu Assay-Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern	10
• Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefriergetrocknet)	je 1 pro Kartusche
• Lysereagenz	2,0 mL pro Kartusche
• Guanidinthiocyanat	
• Bindungsreagenz	1,5 mL pro Kartusche
• Elutionsreagenz	2,0 mL pro Kartusche
Entsorgbar 300 µL Transferpipetten	2 Beutel von 12 pro Kit
CD	1 pro Kit
• Assay-Definitionsdatei (ADF)	
• Anweisungen zum Importieren der ADF in die GeneXpert-Software	
• Gebrauchsanweisung (Packungsbeilage)	

Hinweis

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

Hinweis

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

6.2 Lagerung und Handhabung



- Kartuschen und Reagenzien des Xpert Flu Assays bei 2 °C bis 28 °C bis zum auf dem Etikett angegebenen Datum lagern.
- Keine Reagenzien verwenden, die trübe geworden sind oder sich verfärbt haben.
- Verwenden Sie keine Probenkartuschen mit einem Leck.

6.3 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- GeneXpert Dx Instrument oder eines der GeneXpert Infinity Systeme (Bestellnummer variiert abhängig von der Konfiguration): GeneXpert Instrument, Computer, Barcodescanner, Benutzerhandbuch.
 - Für das GeneXpert Dx-System: GeneXpert Dx-Software ab Version 4.3
- Drucker: Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Cepheid, um einen validierten Drucker zu erwerben.

6.4 Erhältliche, jedoch nicht enthaltene Materialien

- Entnahmekit für nasale Proben, Cepheid Bestellnummer NASL-100N-100, oder Xpert Entnahmekit für Nasen-Rachen-Abstriche, Cepheid Bestellnummer SWAB/B-100.
- Inaktivierte Viruskontrollen von ZeptoMetrix:
 - Bestellnummer NATFLUA/B-6MC und NATFLUAH1N1-6MC als externe Positivkontrollen.
 - Bestellnummer NATCXVA9-6MC (Coxsackie-Virus) als externe Negativkontrolle.

7. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen



- Alle biologischen Patientenproben und auch die gebrauchten Kartuschen sind als potenziell infektiös zu behandeln. Da es oft unmöglich ist, potenziell infektiöse Proben zu erkennen, sind alle biologischen Proben gemäß den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu behandeln. Richtlinien für den Umgang mit Patientenproben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention und vom Clinical and Laboratory Standards Institute erhältlich.
- Es sind die Sicherheitsverfahren der jeweiligen Institution für den Umgang mit Chemikalien und die Handhabung von biologischen Proben zu beachten.
- Ersetzen Sie keine Xpert Flu Assay-Reagenzien durch andere Reagenzien.
- Öffnen Sie den Deckel der Xpert Flu Assay-Kartusche ausschließlich für das Hinzufügen der Probe.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach der Zugabe der Probe fallen gelassen oder geschüttelt wurden.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.



- Jede Xpert Flu Assay-Kartusche dient zur Durchführung eines einzigen Tests (Einwegartikel). Verwenden Sie verbrauchte Kartuschen nicht wieder.
- Biologische Proben, Transfervorrichtungen und gebrauchte Kartuschen sind als infektiös anzusehen und mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Halten Sie sich bezüglich der angemessenen Entsorgung gebrauchter Kartuschen und nicht verwendeter Reagenzien an die Umweltschutzvorschriften Ihrer Einrichtung. Diese Materialien können chemischen Sondermüll darstellen, der gemäß bestimmten nationalen oder regionalen Vorgehensweisen entsorgt werden muss. Falls die Vorschriften des jeweiligen Landes bzw. der jeweiligen Region keine klaren Anweisungen zur Entsorgung enthalten, sollten biologische Proben und gebrauchte Kartuschen gemäß den Richtlinien zur Handhabung und Entsorgung von medizinischen Abfällen der WHO (Weltgesundheitsorganisation) entsorgt werden.
- Um eine Kontamination von Patientenproben zu vermeiden, werden die Einhaltung der Guten Laborpraxis und Handschuhwechsel nach jeder Patientenprobe empfohlen.



- Den Xpert Flu Assay-Kit bei 2 °C bis 28 °C lagern.


8. Chemische Gefahren^{8,9}

- Signalwort: ACHTUNG
- **UN-GHS-Gefahrenhinweise**
 - Möglicherweise gesundheitsschädlich bei Verschlucken
 - Verursacht leichte Hautreizungen
 - Verursacht Augenreizungen
- **Sicherheitshinweise**
 - **Prävention**
 - Nach Gebrauch gründlich waschen
 - **Reaktion**
 - Bei Hautreizung: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen
 - BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen.
 - Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.

- Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.

9. Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Patientenproben

NA/W-Proben oder NP-Abstriche können gemäß den Standardverfahren Ihrer Institution entnommen und anschließend in Universal Transport Medium (3 mL-UTM-Röhrchen) überführt werden.

 Die Proben bei 2 °C bis 8 °C transportieren. Die Proben können vor deren Bearbeitung für bis zu 72 Stunden bei 2 °C - 8 °C gelagert werden.

10. Testverfahren

10.1 Vorbereitung der Kartusche

Wichtig Starten Sie den Test innerhalb von 60 Minuten nach dem Hinzufügen von Probenreagenz zur Kartusche.

Für NP-Abstriche

1. Durchmischen Sie die Probe durch fünfmaliges Invertieren des UTM-Röhrchens.
2. Entnehmen Sie die Kartusche aus der Verpackung.
3. Den Kartuschendeckel öffnen. Überführen Sie mithilfe einer sauberen 300 µL-Transferpipette (im Lieferumfang enthalten) 300 µL (eine Füllung) des UTM in die Kammer mit der großen Probenöffnung in der Kartusche. Vgl. Abbildung 1.
4. Den Kartuschendeckel schließen. Vgl. Abbildung 1.

Für NA/W-Proben

1. Überführen Sie mithilfe einer sauberen 300 µL-Transferpipette (im Lieferumfang enthalten) 600 µL (zwei Füllungen) der Probe in das 3-mL-UTM-Röhrchen und verschließen Sie dieses.
2. Mischen Sie die Probe durch fünfmaliges Invertieren des Röhrchens.
3. Entnehmen Sie die Kartusche aus der Verpackung.
4. Den Kartuschendeckel öffnen. Überführen Sie mithilfe einer sauberen 300 µL-Transferpipette (im Lieferumfang enthalten) 300 µL (eine Füllung) der verdünnten Probe in die Kammer mit der großen Probenöffnung in der Kartusche. Vgl. Abbildung 1.
5. Den Kartuschendeckel schließen. Vgl. Abbildung 1.

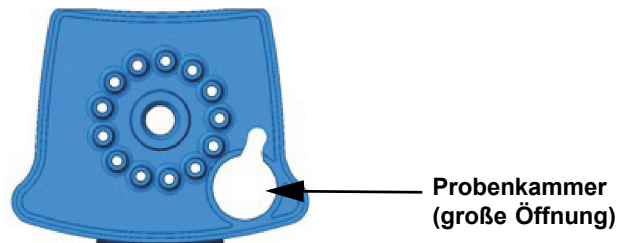


Abbildung 1. Kartusche des Xpert Flu Assays (Draufsicht)

10.2 Testbeginn

Hinweis

Achten Sie vor Testbeginn darauf, dass die Assay-Definitionsdatei für den Xpert Flu Assay in die GeneXpert-Software importiert wurde.

In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte für die Durchführung des Tests aufgeführt. Ausführliche Anweisungen finden Sie im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System* bzw. *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity-System* (je nach dem verwendeten Modell).

1. Schalten Sie das GeneXpert-Instrument ein:
 - Bei Verwendung des GeneXpert Dx-Instruments zuerst das GeneXpert Dx-Instrument und anschließend den Computer einschalten. Die GeneXpert-Software startet automatisch; eventuell müssen Sie sie durch Doppelklicken des Verknüpfungssymbols für die GeneXpert Dx-Software auf dem Windows® -Desktop starten.
oder
 - Bei Verwendung des GeneXpert Infinity Instruments das Instrument hochfahren. Die GeneXpert-Software startet automatisch; eventuell müssen Sie sie durch Doppelklicken des Verknüpfungssymbols für die Xpertise-Software auf dem Windows-Desktop starten.

2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort bei der GeneXpert Instrument System-Software an.
3. Klicken Sie im Fenster des GeneXpert Systems auf **Test erstellen (Create Test)** (GeneXpert Dx) bzw. **Anforderungen (Orders)** und **Test anfordern (Order Test)** (Infinity).
4. Scannen Sie die Patienten-ID (Patient ID) oder geben Sie sie manuell ein (optional). Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID (Patient ID). Die Patienten-ID (Patient ID) wird auf der linken Seite des Fensters Ergebnisse anzeigen (View Results) angezeigt und wird mit dem Testergebnis verknüpft.
5. Scannen oder tippen Sie die Proben-ID (Sample ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID). Die Proben-ID (Sample ID) wird auf der linken Seite des Fensters Ergebnisse anzeigen (View Results) angezeigt und wird mit dem Testergebnis verknüpft.
6. Scannen Sie den Strichcode der Xpert Flu Assay Kartusche ein. Mithilfe der Strichcodeinformationen gibt die Software automatisch die Daten in die folgenden Felder ein: ID der Reagenziencharge (Reagent Lot ID), Seriennummer der Kartusche (Cartridge SN), Verfallsdatum (Expiration Date) und Ausgewählter Assay (Selected Assay).
7. Klicken Sie auf **Test starten (Start Test)** (GeneXpert Dx) oder **Einreichen (Submit)** (Infinity). Geben Sie Ihr Kennwort in das daraufhin erscheinende Dialogfeld ein.
8. Bei Verwendung des GeneXpert Infinity Systems stellen Sie die Kartusche auf das Förderband. Die Kartusche wird automatisch geladen, der Test wird durchgeführt und die verbrauchte Kartusche wird in den Abfallbehälter befördert.

oder

Bei Verwendung des GeneXpert DX-Instruments:

- A. Öffnen Sie die Klappe des Instrumentenmoduls, an dem das grüne Lämpchen blinkt, und laden Sie die Kartusche.
- B. Schließen Sie die Klappe. Der Test beginnt und das grüne Lämpchen blinkt nicht mehr. Sobald der Test abgeschlossen ist, erlischt das Lämpchen.
- C. Warten Sie ab, bis das System die Klappe entriegelt. Öffnen Sie dann die Modulklappe und entnehmen Sie die Kartusche.
- D. Verbrauchte Kartuschen müssen wie an der jeweiligen Einrichtung üblich in einen geeigneten Behälter für Probenabfälle entsorgt werden.

11. Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte zum Anzeigen und Drucken von Ergebnissen aufgeführt. Ausführliche Anweisungen zum Anzeigen und Drucken von Ergebnissen finden Sie im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System* bzw. *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity-System* (je nach dem verwendeten Modell).

- Klicken Sie auf **Ergebnisse anzeigen (View Results)**, um die Ergebnisse anzuzeigen.
- Nach Durchführen des Tests klicken Sie auf die Schaltfläche **Bericht (Report)** auf dem Bildschirm Ergebnisse anzeigen (View Results), um eine Berichtdatei im PDF-Format anzuzeigen bzw. zu erstellen.

12. Qualitätskontrolle

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

- **Probenbearbeitungskontrolle (SPC)** – Stellt sicher, dass die Probe ordnungsgemäß bearbeitet wurde. Die SPC ist eine Armored RNA[®] in Form eines getrockneten Kügelchens, das in jeder Probenkartusche enthalten ist. Sie dient der Sicherstellung einer korrekten Bearbeitung eines Virus in der Probe. Die SPC überprüft, ob die Lyse des Influenza-Virus stattgefunden hat, sofern dieses vorhanden ist. Ferner wird kontrolliert, ob die Probe ordnungsgemäß bearbeitet wurde. Des Weiteren wird mit dieser Kontrolle auch eine probenassoziierte Inhibierung der RT-PCR- und PCR-Reaktionen nachgewiesen. Bei einer negativen Probe sollte die SPC positiv sein; bei einer positiven Probe kann sie negativ oder positiv sein. Die SPC hat den Test „bestanden“, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt.
- **Sondenprüfungskontrolle (PCC)** – Vor Beginn der PCR-Reaktion verifiziert das GeneXpert-Instrumentensystem anhand des gemessenen Fluoreszenzsignals von den Sonden die Rehydrierung der Kügelchen, Füllung des Reaktionsbehälters, Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs. Die PCC hat den Test „bestanden“, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt.
- **Externe Kontrollen** – Externe Kontrollen müssen in Übereinstimmung mit lokalen, bundesstaatlichen und bundesweiten Akkreditierungsvorschriften verwendet werden.

13. Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden automatisch vom GeneXpert-Instrumentensystem aus den gemessenen Fluoreszenzsignalen und den eingebetteten Berechnungsalgorithmen berechnet und im Fenster „Ergebnisse anzeigen“ (View Results) angezeigt. Die möglichen Ergebnisse zeigt Tabelle 1.

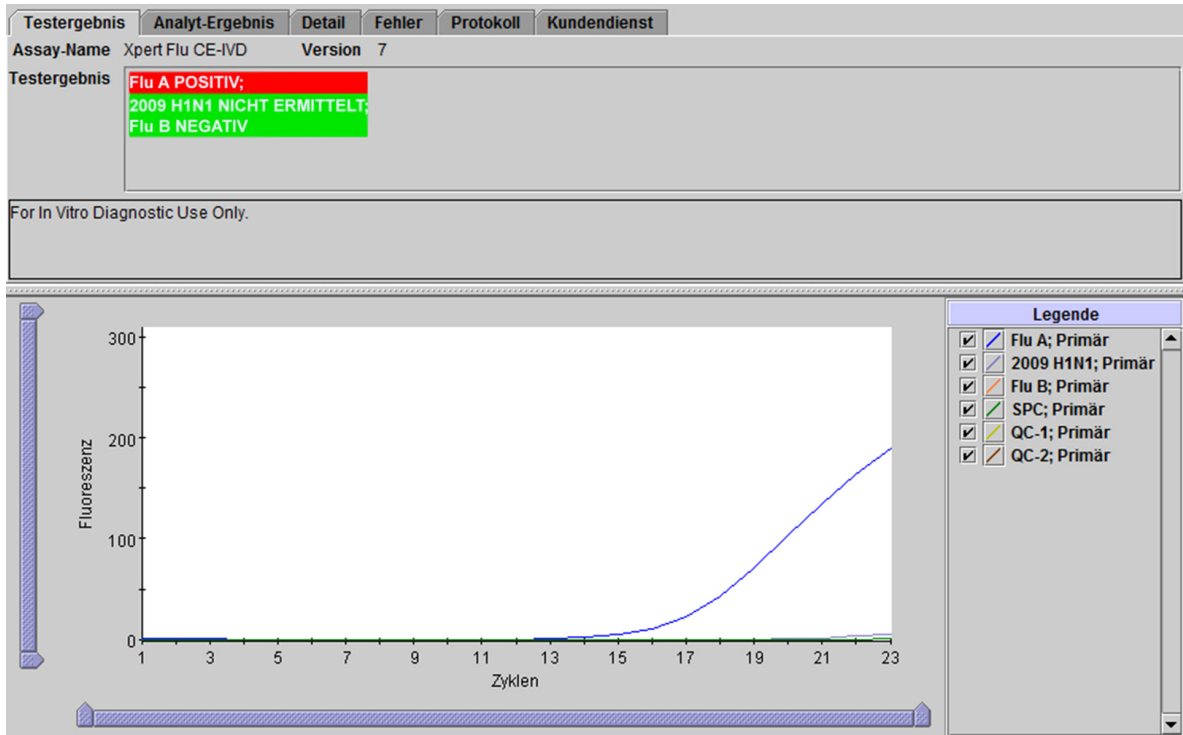


Abbildung 2. Fenster „Ergebnisse anzeigen“ (View Results) von GeneXpert Dx: Beispiel für das Ergebnis „Influenza-A-positiv“ (Flu A Positive)

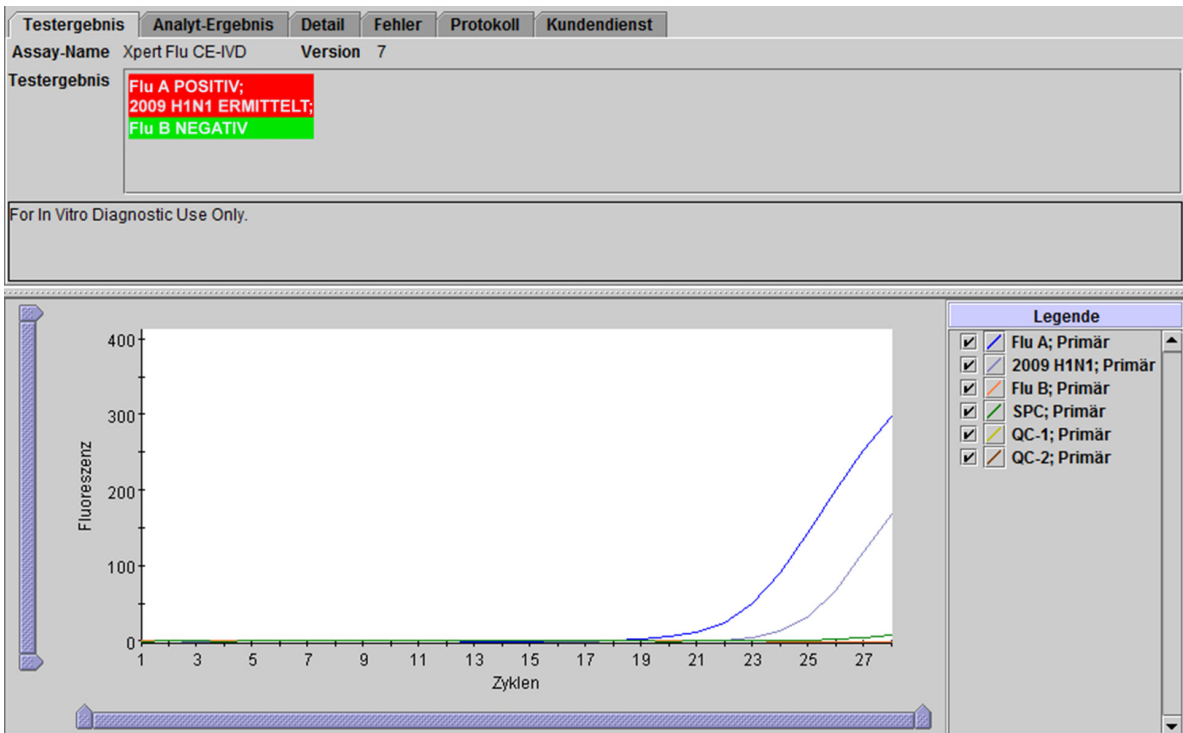


Abbildung 3. Fenster „Ergebnisse anzeigen“ (View Results) von GeneXpert Dx:

Beispiel für das Ergebnis „2009-H1N1-positiv“ (2009 H1N1 Positive)

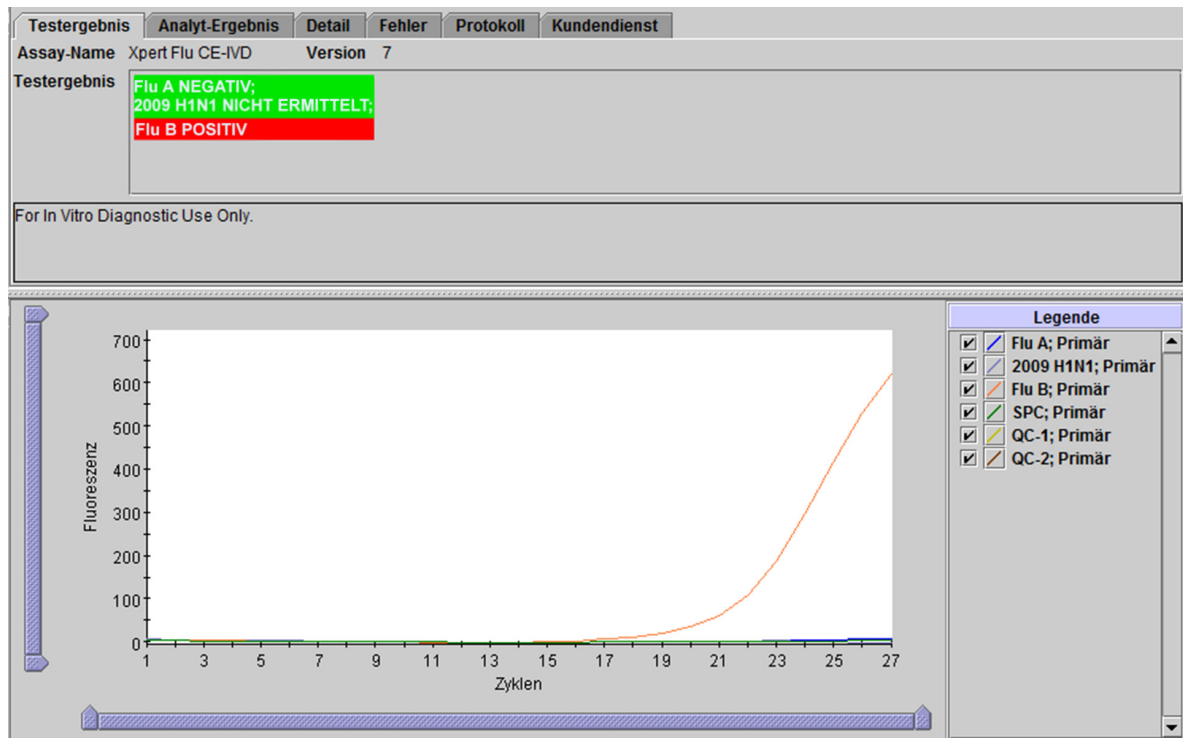


Abbildung 4. Fenster „Ergebnisse anzeigen“ (View Results) von GeneXpert Dx:
Beispiel für das Ergebnis „Influenza-B-positiv“ (Flu B Positive)

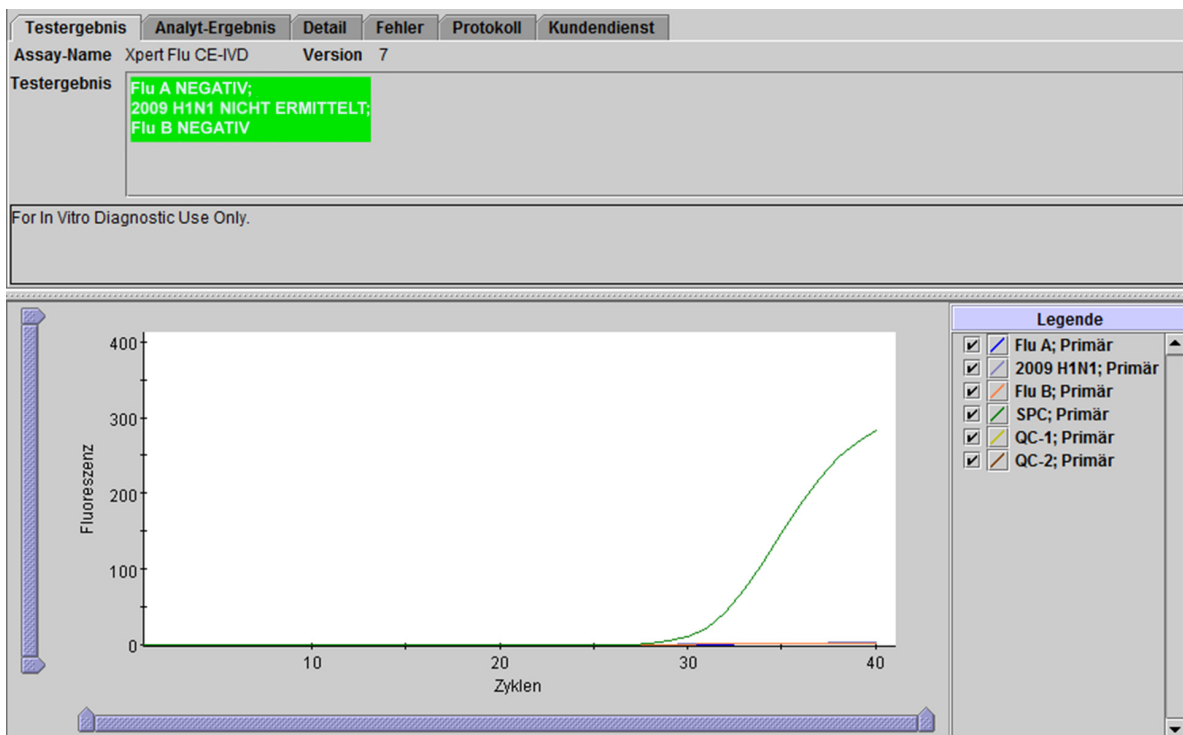


Abbildung 5. Fenster „Ergebnisse anzeigen“ (View Results) von GeneXpert Dx:
Beispiel für ein negatives Ergebnis

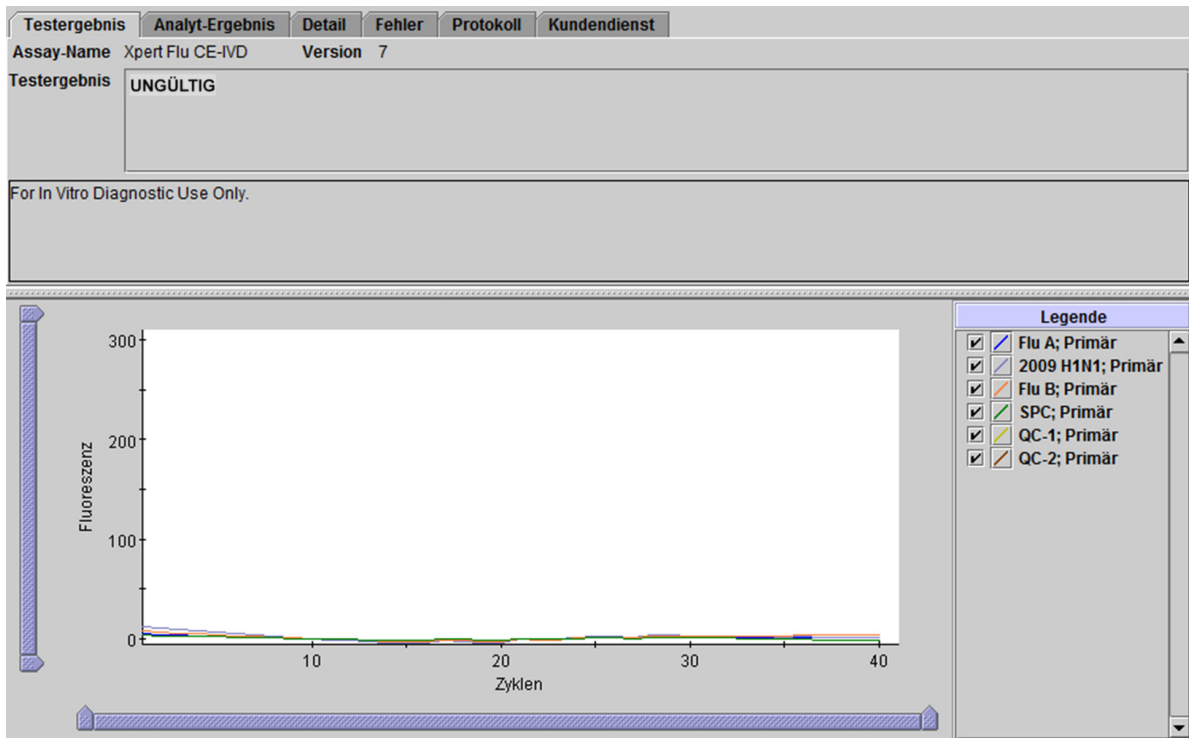


Abbildung 6. Fenster „Ergebnisse anzeigen“ (View Results) von GeneXpert Dx:
Beispiel für ein ungültiges Ergebnis (Probenbearbeitungskontrolle [SPC] erfüllt nicht die Akzeptanzkriterien)

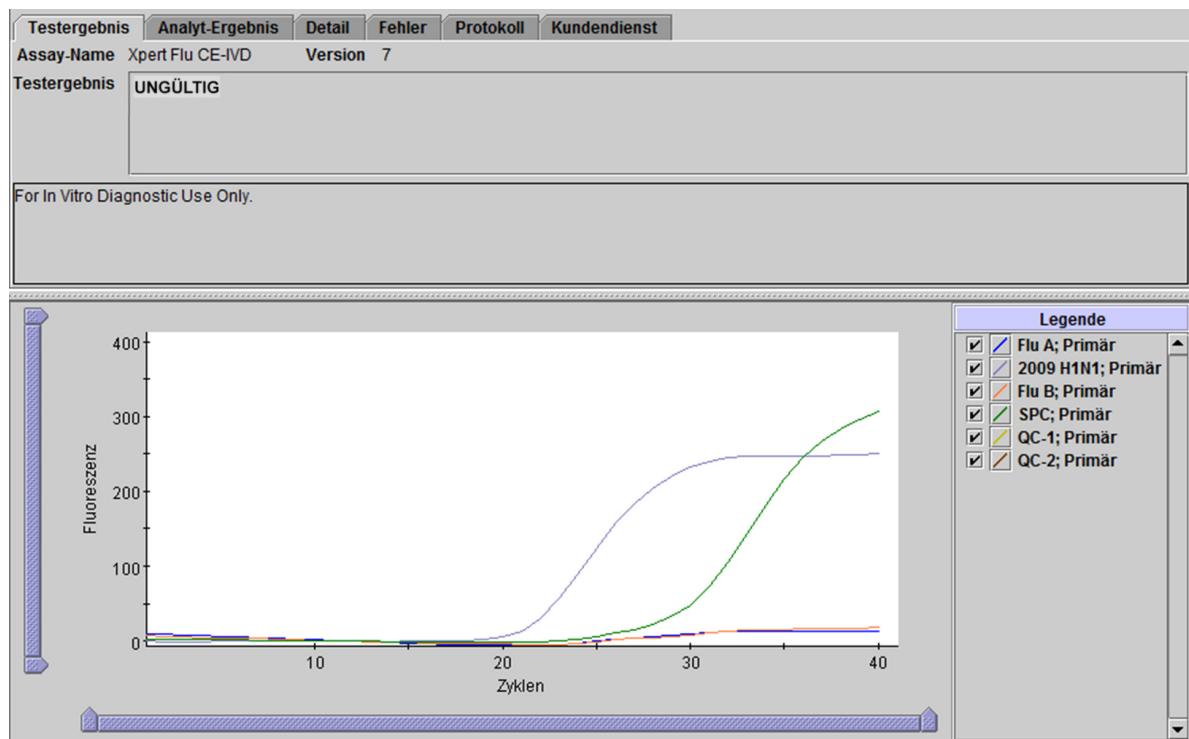


Abbildung 7. Fenster „Ergebnisse anzeigen“ (View Results) von GeneXpert Dx:
Beispiel für ein ungültiges Ergebnis (Influenza-A-negativ und 2009-H1N1-positiv)

Tabelle 1. Ergebnisse und Interpretation beim Xpert Flu Assay

Ergebnis	Interpretation
Influenza-A-POSITIV (Flu A POSITIVE); 2009 H1N1 NICHT NACHGEWIESEN (2009 H1N1 NOT DETECTED); Influenza-B-NEGATIV (Flu B NEGATIVE) (Abbildung 2)	Ziel-RNA für Influenza A wurde nachgewiesen; 2009 Ziel-RNA für H1N1 wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nicht nachgewiesen <ul style="list-style-type: none"> Die Influenza-A-Zielsequenz verfügt über einen Ct innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt über dem minimalen Schwellenwert. SPC – Nicht zutreffend (NA); Die Amplifikation der SPC wird ignoriert, da die Influenza-A-Zielamplifikation eventuell mit dieser Kontrolle konkurriert. Sondenprüfung (Probe Check) – BESTANDEN (PASS); alle Ergebnisse mit Sondenprüfung waren erfolgreich.
Influenza-A-POSITIV (Flu A POSITIVE); 2009 H1N1 NACHGEWIESEN (2009 H1N1 DETECTED); Influenza-B-NEGATIV (Flu B NEGATIVE) (Abbildung 3)	Ziel-RNA für Influenza A wurde nachgewiesen; 2009 Ziel-RNA für H1N1 wurde nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nicht nachgewiesen <ul style="list-style-type: none"> Die Influenza-A-Zielsequenz verfügt über einen Ct innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt über dem minimalen Schwellenwert. Die 2009-H1N1-Zielsequenz verfügt über einen Ct innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt über der Mindesteinstellung. SPC – Nicht zutreffend (NA); die Amplifikation der SPC wird ignoriert, da die Influenza-A-Zielamplifikation eventuell mit dieser Kontrolle konkurriert. Sondenprüfung (Probe Check) – BESTANDEN (PASS); alle Ergebnisse mit Sondenprüfung waren erfolgreich.
Influenza-A-NEGATIV (Flu A NEGATIVE); 2009 H1N1 NICHT NACHGEWIESEN (2009 H1N1 NOT DETECTED); Influenza-B-POSITIV (Flu B POSITIVE) (Abbildung 4)	Ziel-RNA für Influenza A wurde nicht nachgewiesen; 2009 Ziel-RNA für H1N1 wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> Die Influenza-B-Zielsequenz verfügt über einen Ct innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt über Amplifikation der SPC. SPC – Nicht zutreffend (NA); die Amplifikation der SPC wird ignoriert, da die Influenza-B-Zielamplifikation eventuell mit dieser Kontrolle konkurriert. Sondenprüfung (Probe Check) – BESTANDEN (PASS); alle Ergebnisse mit Sondenprüfung waren erfolgreich.
Influenza-A-NEGATIV (Flu A NEGATIVE); 2009 H1N1 NICHT NACHGEWIESEN (2009 H1N1 NOT DETECTED); Influenza-B-NEGATIV (Flu B NEGATIVE) (Abbildung 5)	Ziel-RNA für Influenza A wurde nicht nachgewiesen; 2009 Ziel-RNA für H1N1 wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nicht nachgewiesen SPC erfüllt die Akzeptanzkriterien. <ul style="list-style-type: none"> Es wurden keine Ziel-RNAs für Influenza A, 2009 H1N1 und Influenza B nachgewiesen. SPC – BESTANDEN (PASS); SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des minimalen Schwellenwerts auf. Sondenprüfung (Probe Check) – BESTANDEN (PASS); alle Ergebnisse mit Sondenprüfung waren erfolgreich.

Hinweis Die folgenden zwei Ergebnisse sind zwar möglich, werden jedoch nur bei selten auftretenden Mischinfektionen erhalten.

Ergebnis	Interpretation
Influenza-A-POSITIV (Flu A POSITIVE); 2009 H1N1 NICHT NACHGEWIESEN (2009 H1N1 NOT DETECTED); Influenza-B-POSITIV (Flu B POSITIVE)	Ziel-RNA für Influenza A wurde nachgewiesen; 2009 Ziel-RNA für H1N1 wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> • Die Influenza-A-Zielsequenz verfügt über einen Ct innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt über dem minimalen Schwellenwert. • Die Influenza-B-Zielsequenz verfügt über einen Ct innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt über dem minimalen Schwellenwert. • SPC – Nicht zutreffend (NA); die Amplifikation der SPC wird ignoriert, da die Influenza-A-Zielamplifikation eventuell mit dieser Kontrolle konkurriert. • Sondenprüfung (Probe Check) – BESTANDEN (PASS); alle Ergebnisse mit Sondenprüfung waren erfolgreich.
Influenza-A-POSITIV (Flu A POSITIVE); 2009 H1N1 NACHGEWIESEN (2009 H1N1 DETECTED); Influenza-B-POSITIV (Influenza B POSITIVE)	Ziel-RNA für Influenza A wurde nachgewiesen; 2009 Ziel-RNA für H1N1 wurde nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> • Die Influenza-A-Zielsequenz verfügt über einen Ct innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt über dem minimalen Schwellenwert. • Die 2009-H1N1-Zielsequenz verfügt über einen Ct innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt über dem minimalen Schwellenwert. • Die Influenza-B-Zielsequenz verfügt über einen Ct innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt über dem minimalen Schwellenwert. • SPC – Nicht zutreffend (NA); die Amplifikation der SPC wird ignoriert, da die Influenza-A- und Influenza-B-Zielamplifikation eventuell mit dieser Kontrolle konkurriert. • Sondenprüfung (Probe Check) – BESTANDEN (PASS); alle Ergebnisse mit Sondenprüfung waren erfolgreich.
UNGÜLTIG (INVALID) (Abbildung 6 und Abbildung 7)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Die SPC erfüllt die Akzeptanzkriterien nicht. Es kann nicht ermittelt werden, ob die Ziel-RNAs vorhanden sind oder nicht (Abbildung 6). Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 14.2, Testwiederholung. <ul style="list-style-type: none"> • SPC – NICHT BESTANDEN (FAIL); die Probenbearbeitungskontrolle (SPC) ist negativ, der Ct der SPC liegt nicht innerhalb des gültigen Bereichs und der Endpunkt liegt unterhalb des minimalen Schwellenwerts. • Sondenprüfung (Probe Check) – BESTANDEN (PASS); alle Ergebnisse mit Sondenprüfung waren erfolgreich. <p style="text-align: center;">oder</p> 2. Es kann nicht ermittelt werden, ob 2009-H1N1-Ziel-RNA vorhanden ist oder nicht (Abbildung 7). Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 14.2, Testwiederholung. <ul style="list-style-type: none"> • Influenza-A- und Influenza-B-Ziel-RNA nicht nachgewiesen und 2009-H1N1-Ziel-RNA nachgewiesen. • SPC – Nicht zutreffend (NA); die Amplifikation der SPC wird ignoriert, da eine Zielsequenz amplifiziert wird. • Sondenprüfung (Probe Check) – BESTANDEN (PASS); alle Ergebnisse mit Sondenprüfung waren erfolgreich.
FEHLER (ERROR)	Es kann nicht ermittelt werden, ob Influenza-A-, 2009-H1N1- und Influenza-B-Ziel-RNAs vorhanden sind oder nicht. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 14.2, Testwiederholung. <ul style="list-style-type: none"> • 2009 H1N1 – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Influenza A – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Influenza B – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SPC – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Sondenprüfung (Probe Check) – NICHT BESTANDEN (FAIL)^a; ein Ergebnis oder alle Ergebnisse mit Sondenprüfung ist/sind fehlgeschlagen.

Ergebnis	Interpretation
KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	<p>Es kann nicht ermittelt werden, ob Influenza-A-, 2009-H1N1- und Influenza-B-Ziel-RNAs vorhanden sind oder nicht. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 14.2, Testwiederholung. KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) weist darauf hin, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Beispielsweise könnte der Bediener den Test abgebrochen haben, bevor er abgeschlossen war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2009 H1N1 – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Influenza A – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Influenza B – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SPC – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Sondenprüfung (Probe Check) – Nicht zutreffend (NA).

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

14. Wiederholungstests

14.1 Gründe für eine Wiederholung des Assays

Falls es zu einem der nachstehend genannten Testergebnisse kommt, ist der Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 14.2, Testwiederholung, zu wiederholen.

- Für das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** kann es einen oder mehrere der folgenden Gründe geben:
 - Die SPC ist fehlgeschlagen;
 - Ziel-RNA für Influenza A wurde nicht nachgewiesen und Ziel-RNA für 2009 H1N1 wurde nachgewiesen;
 - Die Probe wurde nicht sachgemäß bearbeitet oder die PCR wurde gehemmt.
- Das Ergebnis **FEHLER (ERROR)** bedeutet, dass der Assay abgebrochen wurde. Mögliche Ursachen sind z. B.: unzureichende Füllung des Reaktionsbehälters; Problem mit der Unversehrtheit einer Reagenziensonde; Überschreitung des Druckgrenzwerts.
- **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** weist darauf hin, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Zum Beispiel hat der Benutzer einen laufenden Test abgebrochen oder es ist zu einem Stromausfall gekommen.

14.2 Testwiederholung

Verwenden Sie für den erneuten Testlauf aufgrund eines unbestimmten Ergebnisses eine neue Kartusche (verwenden Sie die alte Kartusche nicht nochmals).

Verwenden Sie für NP-Abstriche 300 µL der verbliebenen Probe aus dem ursprünglichen UTM-Röhrchen.

Verwenden Sie für NA/W-Proben 300 µL der verbliebenen verdünnten Probe aus dem 3-mL-UTM-Röhrchen.

1. Nehmen Sie eine neue Kartusche aus dem Kit.
2. Mischen Sie die Probe durch fünfmaliges Invertieren des Röhrchens.
3. Den Kartuschendeckel öffnen. Überführen Sie mithilfe einer sauberen 300-µL-Transferpipette (im Lieferumfang enthalten) 300 µL (eine Füllung) der verdünnten Probe in die Kammer mit der großen Probenöffnung in der Kartusche (vgl. Abbildung 1).
4. Den Kartuschendeckel schließen.

15. Einschränkungen

- Die Leistungsfähigkeit des Xpert Flu Assays wurde ausschließlich anhand der Verfahren validiert, die in dieser Packungsbeilage beschrieben sind. Änderungen an diesen Vorgehensweisen können die Leistung des Tests beeinträchtigen.
- Um eine Kontamination von Patientenproben oder Reagenzien zu vermeiden, werden die Einhaltung der Guten Laborpraxis und Handschuhwechsel nach jeder Patientenprobe empfohlen.
- Ergebnisse des Xpert Flu Assays sollten unter Berücksichtigung anderer klinischer und Labordaten interpretiert werden, die dem Kliniker zur Verfügung stehen.
- Falsche Testergebnisse können durch unsachgemäße Probenentnahme, Nichtbefolgung der empfohlenen Vorgehensweisen für Probenentnahme, -handhabung und -aufbewahrung, Technikfehler, Verwechslung von Proben oder für den Nachweis mit diesem Test zu geringe Anzahl der in der Probe vorhandenen Organismen zustande kommen. Zur Vermeidung falscher Ergebnisse ist die sorgfältige Einhaltung der Anweisungen in dieser Packungsbeilage erforderlich.
- Negative Ergebnisse schließen eine Infektion mit einem Influenza-Virus nicht aus und sollten nicht als einziges Kriterium für eine Behandlung oder Entscheidungen bei der Betreuung eines Patienten benutzt werden.
- Ergebnisse mit dem Xpert Flu Assay müssen mit der Krankengeschichte, epidemiologischen Daten und anderen, dem den Patienten beurteilenden Arzt zur Verfügung stehenden Daten, korreliert werden.
- Virale Nukleinsäure kann *in vivo* erhalten bleiben, unabhängig von der Lebensfähigkeit des Virus. Nachweis eines oder mehrerer Zielanalyten bedeutet nicht, dass die entsprechenden Viren infektiös sind oder die klinischen Symptome verursachen.
- Dieser Test wurde ausschließlich mit humanen Patientenproben geprüft.
- Sollte es zu einer Mutation des Virus in der Zielregion kommen, kann es sein, dass das Influenza-Virus nicht oder weniger gut voraussagbar nachgewiesen wird.
- Es handelt sich um einen qualitativen Test, der keinen quantitativen Wert des nachgewiesenen Erregers liefert.
- Dieser Test wurde nicht für Patienten ohne Zeichen bzw. Symptome einer Grippeinfektion geprüft.
- Dieser Test wurde nicht für eine Überwachung der Behandlung einer Grippe geprüft.
- Dieser Test wurde nicht für ein Screening von Blut oder Blutprodukten auf das Vorhandensein von Influenza-Viren geprüft.
- Dieser Test kann durch Bakterien oder andere Viren verursachte Krankheiten nicht ausschließen.
- Wirkungen störender Substanzen wurden nur für die hier aufgelisteten Substanzen geprüft. Störungen durch hier nicht beschriebene Substanzen können zu falschen Ergebnissen führen.
- Eine Kreuzreaktivität mit Keimen im Respirationstrakt, die hier nicht erwähnt sind, kann zu falschen Ergebnissen führen.
- Der Assay wurde nicht bei Patienten geprüft, die eine intranasale Grippeimpfung erhielten.
- Der Assay wurde nicht bei immungeschwächten Patienten geprüft.

16. Leistungsmerkmale

16.1 Klinische Leistungsfähigkeit

Die Leistungsmerkmale des Xpert Flu Assays wurden in vier Einrichtungen in den USA ermittelt. Aufgrund der geringen Prävalenz der Influenza-Viren und der Schwierigkeit, frische Influenza-positive Proben zu erhalten, wurden in dieser Studie zusätzlich gefrorene, archivierte Proben verwendet.

Zu dem Patientenkreis gehörten Personen, deren Routineversorgung, eine NA/W-Probenentnahme oder ein NP-Abstrich für einen Test auf Influenza beinhaltete. Bei geeigneten Patienten wurden aliquote Teile der verbliebenen Probe mit dem Xpert Flu Assay und Referenztests untersucht, wobei die Betreuung des Patienten in der Einrichtung standardmäßig fortgesetzt wurde.

Die Leistung des Xpert Flu Assays (im weiteren Verlauf dieses Abschnitts zu den klinischen Leistungsmerkmalen als „neuer Xpert Flu Assay“ bezeichnet) wurde mit dem derzeit in den USA angebotenen Xpert Flu Assay (im weiteren Verlauf dieses Abschnitts zu den klinischen Leistungsmerkmalen als „Xpert Flu Assay“ bezeichnet) verglichen. Zur Auflösung eventueller Diskrepanzen zwischen den Assays wurde eine bidirektionale Sequenzierung durchgeführt.

16.2 Gesamtergebnisse

Insgesamt 482 Patientenproben (255 NP-Abstriche und 227 NA/W-Proben) wurden mit beiden Xpert Flu Assays getestet.

Verglichen mit dem Xpert Flu Assay betrug die positive und negative Übereinstimmung des neuen Xpert Flu Assay beim Nachweis von Influenza A in NP-Abstrichen 100% bzw. 98,6% (Tabelle 2). Beim Nachweis des Influenza-A-Subtyps 2009 H1N1 in NP-Abstrichen betrug die positive und negative Übereinstimmung des neuen Xpert Flu Assays 100% bzw. 99,6% (Tabelle 3). Die positive und negative Übereinstimmung des neuen Xpert Flu Assays für Influenza B in NP-Abstrichen betrug 100% bzw. 95,7% (Tabelle 4).

Tabelle 2. Leistung des neuen Xpert Flu Assays bei NP-Abstrichen: Influenza A

		Xpert Flu		
		Pos.	Neg.	Insgesamt
Neuer Xpert Flu	Pos.	48	3 ^a	51
	Neg.	0	204	204
	Insgesamt	48	207	255
	Positive Übereinstimmung:		100% (95% KI: 94,7-100)	
	Negative Übereinstimmung:		98,6% (95% KI: 95,8-99,5)	

- a. Nicht übereinstimmende Testergebnisse anhand der Sequenzierung: 3 von 3 Influenza A positiv (positive) (1 von 3 war auch H1N1-positiv).

Tabelle 3. Leistung des neuen Xpert Flu Assays bei NP-Abstrichen: Influenza A, 2009 H1N1

		Xpert Flu		
		Pos.	Neg.	Insgesamt
Neuer Xpert Flu	Pos.	21	1 ^a	22
	Neg.	0	233	233
	Insgesamt	21	234	255
	Positive Übereinstimmung:		100% (95% KI: 88,6-100)	
	Negative Übereinstimmung:		99,6% (95% KI: 97,6-99,9)	

- a. Nicht übereinstimmende Testergebnisse anhand der Sequenzierung: 1 von 1 H1N1 positiv (positive).

Tabelle 4. Leistung des neuen Xpert Flu Assays bei NP-Abstrichen: Influenza B

		Xpert Flu		
		Pos.	Neg.	Insgesamt
Neuer Xpert Flu	Pos.	67	8 ^a	75
	Neg.	0	180	180
	Insgesamt	67	188	255
	Positive Übereinstimmung:		100% (95% KI: 96,1-100)	
	Negative Übereinstimmung:		95,7% (95% KI: 91,8-97,8)	

- a. Nicht übereinstimmende Testergebnisse anhand der Sequenzierung: 8 von 8 Influenza B positiv (positive).

Verglichen mit dem Xpert Flu Assay betrug die positive und negative Übereinstimmung des neuen Xpert Flu Assay beim Nachweis von Influenza A in NA/W-Proben 100% bzw. 96,0% (Tabelle 5). Beim Nachweis des Influenza-A-Subtyps 2009 H1N1 in NA/W-Patientenproben betrug die positive und negative Übereinstimmung des neuen Xpert Flu Assays 100% bzw. 99,5% (Tabelle 6). Beim Nachweis von Influenza B in NA/W-Proben betrug die positive und negative Übereinstimmung des neuen Xpert Flu Assays 100% bzw. 98,9% (Tabelle 7).

Tabelle 5. Leistung des neuen Xpert Flu Assays bei NA/W-Proben: Influenza A

		Xpert Flu		
		Pos.	Neg.	Insgesamt
Neuer Xpert Flu	Pos.	101	5 ^a	106
	Neg.	0	121	121
	Insgesamt	101	126	227
	Positive Übereinstimmung:		100% (95% KI: 97,4-100)	
Negative Übereinstimmung:		96,0% (95% KI: 91,1-98,3)		

a. Nicht übereinstimmende Testergebnisse anhand der Sequenzierung: 5 von 5 Influenza A positiv (positive) (1 von 5 war auch H1N1-positiv).

Tabelle 6. Leistung des neuen Xpert Flu Assays bei NA/W-Proben: Influenza A, 2009 H1N1

		Xpert Flu		
		Pos.	Neg.	Insgesamt
Neuer Xpert Flu	Pos.	20	1 ^a	21
	Neg.	0	206	206
	Insgesamt	20	207	227
	Positive Übereinstimmung:		100% (95% KI: 88,1-100)	
Negative Übereinstimmung:		99,5% (95% KI: 97,3-99,9)		

a. Nicht übereinstimmende Testergebnisse anhand der Sequenzierung: 1 von 1 H1N1 positiv (positive).

Tabelle 7. Leistung des neuen Xpert Flu Assays bei NA/W-Proben: Influenza B

		Xpert Flu		
		Pos.	Neg.	Insgesamt
Neuer Xpert Flu	Pos.	47	2 ^a	49
	Neg.	0	178	178
	Insgesamt	47	180	227
	Positive Übereinstimmung:		100% (95% KI: 94,6-100)	
Negative Übereinstimmung:		98,9% (95% KI: 96,0-99,7)		

a. Nicht übereinstimmende Testergebnisse anhand der Sequenzierung: 2 von 2 Influenza B positiv (positive).

17. Analytische Leistungsdaten

17.1 Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze)

Für folgende Virusstämme wurden Untersuchungen zur Bestimmung der analytischen Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) durchgeführt: 2 saisonale Influenza-A-Stämme (H1N1), 2 saisonale Influenza-A-Stämme (H3N2), 2 Influenza-A-2009-H1N1-Stämme und 2 Influenza-B-Stämme. Hierzu wurden die viralen Stämme in einer Nasopharynx-Ersatzmatrix verdünnt. Die LoD ist definiert als die niedrigste Konzentration (Infektiöse Dosis in der Gewebekultur [TCID₅₀/mL] pro Probe, die mit einer Zuverlässigkeit von 95% reproduzierbar von negativen Proben unterschieden werden kann, oder als die niedrigste Konzentration, bei der 19 von 20 Replikaten positiv getestet wurden. Für jeden Stamm wurden pro Virus-Konzentration jeweils 20 Replikate getestet.

Die LoD wurde empirisch als die erste Konzentration bestimmt, bei der 19/20 oder 20/20 der Ergebnisse positiv waren. Die LoD-Punktwerte für jeden der getesteten Stämme werden in den Tabellen 8 bis 11 zusammengefasst.

Tabelle 8. LoD (TCID₅₀/mL) – Saisonale Influenza A H1N1

Stamm-ID - Influenza-A-Subtyp H1N1	Bestätigte LoD (TCID ₅₀ /mL) [mindestens 19/20 positive (positiv)]	Probit-Regression (TCID ₅₀ /mL)		
		LoD Geschätzter LoD-Punktwert	Unteres 95% KI	Oberes 95% KI
A/Brisbane/59/07	0,2 (19/20)	0,2	0,14	0,23
A/New Caledonia/20/1999	30 (20/20)	12,7	10,4	17,01

Tabelle 9. LoD (TCID₅₀/mL) – Saisonale Influenza A H3N2

Stamm-ID - Influenza-A-Subtyp H3N2	Bestätigte LoD (TCID ₅₀ /mL) [mindestens 19/20 positive (positiv)]	Probit-Regression (TCID ₅₀ /mL)		
		LoD Geschätzter LoD-Punktwert	Unteres 95% KI	Oberes 95% KI
A/Perth/16/2009	1 (20/20)	0,2	0,1	0,3
A/Victoria/361/2011	0,5 (20/20)	0,4	0,3	0,6

Tabelle 10. LoD (TCID₅₀/mL) – Influenza A 2009 H1N1

Stamm-ID - Influenza-A-Subtyp 2009 H1N1	Bestätigte LoD (TCID ₅₀ /mL) [mindestens 19/20 positive (positiv)]	Probit-Regression (TCID ₅₀ /mL)		
		LoD Geschätzter LoD-Punktwert	Unteres 95% KI	Oberes 95% KI
A/SchweinNY/01/2009	0,5 (20/20)	0,4	0,3	0,6
A/SchweinKanada/6294	100 (20/20)	93,3	82,5	113,3

Tabelle 11. LoD (TCID₅₀/mL) – Influenza B

Stamm-ID - Influenza B	Bestätigte LoD (TCID ₅₀ /mL) [mindestens 19/20 positive (positiv)]	Probit-Regression (TCID ₅₀ /mL)		
		LoD Geschätzter LoD-Punktwert	Unteres 95% KI	Oberes 95% KI
B/Florida/07/04	0,9 (20/20)	0,4	0,3	0,5
B/Wisconsin/01/10	25 (19/20)	18,1	14,2	26,9

17.2 Analytische Spezifität (Exklusivität)

Die analytische Spezifität des Xpert Flu Assays wurde anhand von Testläufen mit 40 Kulturen von 18 viralen und 21 bakteriellen Stämmen sowie 1 Hefe-Stamm bestimmt. Die getesteten Kulturen repräsentieren häufige Pathogene der Atemwege oder Organismen, die potenziell im Nasopharynx anzutreffen sind. Alle bakteriellen Stämme und der Hefe-Stamm wurden in drei Replikaten in einer Konzentration von $\geq 10^6$ CFU/mL getestet. Alle Viren wurden in drei Replikaten in einer Konzentration von $\geq 10^4$ TCID₅₀/mL getestet. Gereinigte Nukleinsäuren (Kopien/mL) wurden auf einen Virusstamm (Cytomegalovirus) und einen Bakterienstamm (*Bordetella pertussis*) getestet. Die analytische Spezifität betrug 100%. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12. Analytische Spezifität des Xpert Flu Assays^a

Stamm	Konzentration (pro Kartusche)	Influenza A	Influenza A 2009 H1N1	Influenza B
Adenovirus Typ 7A	1,1x10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Adenovirus Typ 1	1,0x10 ⁷ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Humanes Koronavirus 229E	2,5x10 ⁴ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Humanes Koronavirus OC43	5,6x10 ⁴ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Cytomegalovirus ^b	4,7x10 ⁷ Kopien /mL	-	-	-
Enterovirus Typ 71	3,5x10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Epstein-Barr-Virus	7,1x10 ⁸ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Parainfluenzavirus Typ 1	1,1x10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Parainfluenzavirus Typ 2	3,1x10 ⁷ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Parainfluenzavirus Typ 3	1,9x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Masernvirus	6,3x10 ⁴ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Humanes Metapneumovirus	3,8x10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Mumpsvirus	6,3x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Respiratory-Syncytial-Virus A	5,3x10 ⁷ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Respiratory-Syncytial-Virus B	1,2x10 ⁷ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Humanes HSV Typ 1	3,1x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Humanes Rhinovirus Typ 4	1,2x10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Echovirus 11	3,3x10 ⁸ TCID ₅₀ /mL	-	-	-
Bordetella pertussis ^c	5000 ng/mL	-	-	-
Chlamydia pneumoniae	5x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Corynebacterium xerosis	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Escherichia coli	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Proteus vulgaris	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Proteus mirabilis	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Klebsiella pneumoniae	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Haemophilus influenzae	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Lactobacillus crispatus	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-

Tabelle 12. Analytische Spezifität des Xpert Flu Assays^a (Fortsetzung)

Stamm	Konzentration (pro Kartusche)	Influenza A	Influenza A 2009 H1N1	Influenza B
Legionella pneumophila	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Moraxella catarrhalis	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Mycobacterium tuberculosis (BCG Stamm)	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Mycoplasma pneumoniae	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Neisseria meningitides	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Neisseria cinneria	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Pseudomonas aeruginosa	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Staphylococcus aureus	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Staphylococcus epidermidis	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Streptococcus pneumoniae	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Streptococcus pyogenes	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Streptococcus salivarius	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-
Candida albicans	1x10 ⁶ CFU/mL	-	-	-

- a. Die Kreuzreaktivität mit anderen aus Schweinen gewonnenen Stämmen wurde nicht untersucht.
b. Nukleinsäure wurde auf Cytomegalovirus getestet.
c. Nukleinsäure wurde auf *Bordetella pertussis* getestet.

17.3 Analytische Reaktivität (Inklusivität)

Die analytische Reaktivität des Xpert Flu Assays wurde gegen einundvierzig (41) Stämme von Influenza A (Subtypen H1N1, H3N2, H5N2, H5N1 und H7N3), Influenza A 2009 H1N1 und Influenza B bewertet. Von diesen wurden die folgende Stämme in die Untersuchung eingeschlossen: Influenza-A-Subtyp H1N1 (10), Influenza-A-Subtyp H3N2 (8), Influenza-A-Subtyp H3N2v (2), Influenza-A-Subtyp 2009 H1N1 (6), Influenza-A-Subtyp H5N1 (1), Influenza-A-Subtyp H5N2 (1), Influenza-A-Subtyp H7N3 (1) sowie Influenza B (12). Acht der einundvierzig in dieser Untersuchung bewerteten Influenzastämme wurden bei einer Konzentration entsprechend der LoD getestet, alle übrigen Stämme wurden anhand von Virenbeständen bei 5-250 TCID₅₀/mL getestet. Alle Stämme wurden in drei (3) Replikaten getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13. Analytische Reaktivität (Inklusivität) des Xpert Flu Assays

Stamm	TCID ₅₀ /mL	Influenza A	Influenza A 2009 H1N1	Influenza B
A/Schwein/Iowa/15/30 (Schwein H1N1)	50	+	-	-
A/Mal/302/54 (H1N1)	50	+	-	-
A/New Jersey/8/76 (H1N1)	250	+	-	-
A/New York/55/2004 (H1N1)	50	+	-	-
A/PR/8/34 (H1N1)	100	+	-	-
A/Denver/1/57 (H1N1)	250	+	-	-
A/Brisbane/59/07 ^a (H1N1)	0,2	+	-	-
A/New Caledonia/20/1999 ^a (H1N1)	30	+	-	-
A/WS/33 (H1N1)	5	+	-	-
A/Taiwan/42/06 (H1N1)	50	+	-	-
A/Aichi/2/68 (H3N2)	100	+	-	-

Tabelle 13. Analytische Reaktivität (Inklusivität) des Xpert Flu Assays (Fortsetzung)

Stamm	TCID ₅₀ /mL	Influenza A	Influenza A 2009 H1N1	Influenza B
A/Hawaii/15/2001 (H3N2)	50	+	-	-
A/Hongkong/8/68 (H3N2)	50	+	-	-
A/Port Chalmers/1/73 (H3N2)	50	+	-	-
A/Wisconsin/67/05 (H3N2)	50	+	-	-
A/Perth/16/2009 ^a (H3N2)	1	+	-	-
A/Victoria/361/2011 ^a (H3N2)	0,5	+	-	-
A/Brisbane/10/07 (H3N2)	25	+	-	-
A/Indiana/08/2011 (H3N2v)	5	+	-	-
A/Minnesota/11/2010 (H3N2v)	250	+	-	-
A/Kalifornien/7/2009 (09 H1N1)	0,5	+	+	-
A/SchweinNY/03/2009 (09 H1N1)	250	+	+	-
A/WI/929-S1 (09 H1N1)	50	+	+	-
A/Kanada/6294 ^a (09 H1N1)	100	+	+	-
A/SchweinNY/01/2009 ^a (09 H1N1)	0,5	+	+	-
A/SchweinNY/02/2009 (09 H1N1)	100	+	+	-
A/Anhui/02/2005/PR8-IBCDC-RG5 (H5N1) ^b	1,2e-4 ^b	+	-	-
A/Huhn/NJ/15086-3/94 (H7N3) ^b	1,2e-4 ^b	+	-	-
A/Ente/WI/34/75 (H5N2) ^b	3,9e-4 ^b	+	-	-
B/Allen/45	50	-	-	+
B/Florida/04/06	50	-	-	+
B/Florida/02/06	25	-	-	+
B/GL/1739/54	50	-	-	+
B/Hongkong/5/72	250	-	-	+
B/Lee/40	50	-	-	+
B/Malaysia/2506/04	50	-	-	+
B/Taiwan/2/62	50	-	-	+
B/Maryland/1/59	5	-	-	+
B/Panama/45/90	5	-	-	+
B/Florida/07/04 ^a	0,9	-	-	+
B/Wisconsin/01/2010 ^a	25	-	-	+

- a. Bei der Untersuchung der analytischen LoD (D16266) verwendete und bei einer Konzentration entsprechend der Nachweisgrenze getestete Stämme (n=8).
- b. Angabe der Konzentration in Pikogramm/μL.

17.4 Studie zu Störsubstanzen

In einer nicht-klinischen Studie wurde der mögliche Einfluss potenzieller Störsubstanzen, die im Nasopharynx vorhanden sein können, auf die Leistungsfähigkeit des Xpert Flu Assays untersucht. Potenzielle Störsubstanzen im Nasopharynx sind insbesondere: Blut, Nasensekret oder Schleim und Nasen- und Halsmedikamente zur Linderung von Verstopfungen, Trockenheit der Nase, Reizungen oder Asthma- bzw. Allergiesymptomen sowie Antibiotika und Virostatika. Diese Substanzen sind mit ihren aktiven Bestandteilen und getesteten Konzentrationen in Tabelle 11 aufgeführt.

Negative Proben (n=8) wurden in jeder Substanz getestet, um die Auswirkungen auf die Leistung der Probenbearbeitungskontrolle (SPC) zu ermitteln. Positive Proben (n=8) wurden pro Substanz mit 2 saisonalen Influenza-A-H1N1-Stämmen (A/Brisbane/59/07 und A/New Caledonia/20/1999), 2 saisonalen Influenza-A-H3N2-Stämmen (A/Perth/16/09 und A/Victoria/361/2011), 2 Influenza-A-2009-H1N1-Stämmen (A/SchweinNY/01/2009 und A/SchweinNY/02/2009) und 2 Influenza-B-Stämmen (B/Wisconsin/01/2011 und B/Florida/07/04), die jeweils nahe der für jedes Isolat ermittelten LoD zugesetzt wurden, getestet.

Alle Ergebnisse wurden mit Positiv- und Negativkontrollen verglichen, die in Universal Transport Medium (UTM) angesetzt wurden. Alle positiven und negativen Proben wurden mit dem Xpert Flu Assay korrekt ausgegeben.

Keine der potenziellen Störsubstanzen führte zu einer Ct-Differenz von ≥ 1 Zyklus bezogen auf die Pufferkontrollen und es wurden keine falsch negativen Ergebnisse ausgegeben.

Keine der potenziellen Störsubstanzen hatte eine statistisch signifikante Hemmwirkung auf die SPC-Leistung bei negativen Proben (p-Wert = $>0,05$).

Alle positiven Influenza-A-Proben wurden mit dem Xpert Flu Assay korrekt ausgegeben. „**Influenza-A-positiv (Flu A POSITIVE); 2009 H1N1 NICHT NACHGEWIESEN (2009 H1N1 NOT DETECTED); Influenza-B-negativ (Flu B NEGATIVE)**“ mit dem Xpert Flu Assay.

Alle positiven Influenza-A-2009-H1N1-Proben wurden mit dem Xpert Flu Assay korrekt ausgegeben. „**Influenza-A-positiv (Flu A POSITIVE); 2009 H1N1 NACHGEWIESEN (2009 H1N1 DETECTED); Influenza-B-negativ (Flu B NEGATIVE)**“ mit dem Xpert Flu Assay.

Alle positiven Influenza-B-Proben wurden mit dem Xpert Flu Assay korrekt ausgegeben. „**Influenza-A-NEGATIV (Flu A NEGATIVE); 2009 H1N1 NICHT NACHGEWIESEN (2009 H1N1 NOT DETECTED); POSITIV (Influenza B POSITIVE)**“ mit dem Xpert Flu Assay.

Tabelle 14. Potenzielle Störsubstanzen im Xpert Flu Assay

Substanz	Beschreibung/Aktiver Bestandteil	Getestete Konzentration
Blut (human)	Nicht zutreffend	1% (Vol.-%)
Muzin	Gereinigtes Muzin (Bovine oder porcine Unterkieferspeicheldrüse)	2,5% (Gew.-%)
Neo-Synephrine® Nasentropfen	Phenylephrinhydrochlorid	15% (Vol.-%)
Anefrin Nasenspray	Oxymetazolinhydrochlorid	15% (Vol.-%)
Zicam® Nasengel	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, Schwefel	15% (Vol.-%)
Salines Nasenspray	Natriumchlorid mit Konservierungsstoffen	15% (Vol.-%)
Antibiotikum, Nasensalbe	Mupirocin	10 mg/mL
Antibakteriell, systemisch	Tobramycin	4,0 µg/mL
Virostatikum	Oseltamivir-Phosphat (Tamiflu®)	7,5 mg/mL
Halstabletten, orales Anästhetikum und Analgetikum	Menthol	1,7 mg/mL

17.5 Studie zur Kontamination durch Verschleppung

Es wurde eine Studie durchgeführt, um nachzuweisen, dass die abgeschlossenen GeneXpert-Einwegkartuschen eine Kontamination durch Verschleppung bei negativen Proben, die im Anschluss an stark positive Proben im gleichen GeneXpert-Modul bearbeitet werden, verhindern. Hierfür wurde eine negative Probe direkt nach einer Probe mit einer sehr hohen Konzentration des Influenza-A-Subtyps 2009 H1N1 (etwa 10^6 TCID₅₀/Test) bzw. des Influenza-B-Virus (etwa 10^6 TCID₅₀/Test) in dem gleichen GeneXpert Modul bearbeitet. Dieses Testschema wurde 20-mal auf einem einzigen GeneXpert Modul mit insgesamt 41 Testläufen wiederholt, die 20 positive und 21 negative Proben lieferten. Alle 20 positiven Proben wurden korrekt ausgegeben. **Influenza-A-POSITIV (Flu A POSITIVE); H1N1 NACHGEWIESEN (2009 H1N1 DETECTED); Influenza-B-POSITIV (Flu B POSITIVE)**. Alle 21 negativen Proben wurden korrekt ausgegeben. **Influenza-A-NEGATIV (Flu A NEGATIVE); H1N1 NICHT NACHGEWIESEN (2009 H1N1 NOT DETECTED); Influenza-B-NEGATIV (Flu B NEGATIVE)**.

18. Referenzen

1. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 2006;194:S98-110.
2. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro.* 2000;38:1552-1558.
3. Center for Disease Control and Prevention, Seasonal Influenza. <http://www.cdc.gov>
4. Accessed on September 19, 2012.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
6. Interim Biosafety Guidance for All Individuals Handling Clinical Specimens or Isolates Containing 2009-H1N1 influenza A Virus (Novel H1N1), including Vaccine Strains, August 15, 2009; (http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_labworkers.htm).
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
8. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
9. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

19. Standorte der Cepheid-Zentralen

Konzernzentrale

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Vereinigte Staaten
Telefon: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Konzernzentrale in Europa

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Frankreich
Telefon: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

20. Technische Unterstützung

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

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
















Kontaktdaten

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

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

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

21. Symbolerklärung

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



Cepheid AB
 Rontgenvagen 5
 SE-171 54 Solna
 Schweden
 Hergestellt in Schweden



