

Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2/ Flu/RSV

REF XPCOV2/FLU/RSV-10

Gebrauchsanweisung

Zur Verwendung mit GeneXpert[®] Dx- oder GeneXpert[®] Infinity-
Systemen

IVD CE

Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben

Trademark, Patents, and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2020-2022 Cepheid.

See Section 26, Revision History for a description of changes.

Cepheid[®], das Cepheid-Logo, GeneXpert[®] und Xpert[®] sind Marken von Cepheid, die in den USA und anderen Ländern eingetragen sind.

Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

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

© 2020–2022 Cepheid.

Beschreibung der Änderungen siehe Abschnitt 26 Revisionsverlauf.

Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

1 Markenname

Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

3 Verwendungszweck

Der Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test ist ein Multiplex-Real-Time-RT-PCR-Test, der für den simultanen, qualitativen Nachweis und die Differenzierung von viraler RNA von SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) in Nasen-Rachen-Abstrichen, Nasenabstrichen und nasalen Spülungen/Aspiraten von Personen, bei denen der Verdacht auf eine virale Infektion der Atemwege besteht, bestimmt ist. Die klinischen Anzeichen und Symptome einer viralen Infektion der Atemwege durch SARS-CoV-2, Influenza und RSV können einander ähnlich sein.

Die Ergebnisse beziehen sich auf den simultanen Nachweis und die Differenzierung von RNA für SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und RSV in klinischen Proben. Positive Ergebnisse zeigen die Anwesenheit des identifizierten Virus an, schließen jedoch eine bakterielle Infektion oder eine Koinfektion mit anderen, von diesem Test nicht nachgewiesenen Pathogenen nicht aus.

Negative Ergebnisse schließen eine Infektion mit SARS-CoV-2, Influenza-A-Virus, Influenza-B-Virus und/oder RSV nicht aus und sollten nicht als einziges Kriterium für eine Behandlung oder Entscheidungen bei der Betreuung eines Patienten benutzt werden. Negative Ergebnisse müssen zusammen mit klinischen Beobachtungen, der Anamnese und/oder epidemiologischen Informationen betrachtet werden.

4 Zusammenfassung und Erklärung

Am 31. Dezember 2019 wurde der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erstmals ein Ausbruch einer Erkrankung der Atemwege unbekannter Ätiologie in Wuhan City, Provinz Hubei, China gemeldet.¹ Die chinesischen Behörden konnten ein neuartiges Coronavirus (2019-nCoV) identifizieren, das sich seitdem weltweit verbreitet und eine Pandemie der als „Coronavirus Disease 2019“ (COVID-19) bezeichneten Erkrankung verursacht hat. COVID-19 ist mit einer Reihe von klinischen Outcomes, darunter asymptomatische Infektion, milde Infektion der oberen Atemwege, schwere Erkrankung der unteren Atemwege einschließlich Pneumonie und Atemversagen sowie in manchen Fällen Tod, assoziiert. Das International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) gab dem Virus die neue Bezeichnung SARS-CoV-2.²

Influenza, auch bekannt als „(Virus)Grippe“, ist eine ansteckende virale Infektion der Atemwege. Influenza wird primär durch die Luft, zum Beispiel durch Husten oder Niesen, übertragen (Tröpfcheninfektion), wobei der Höhepunkt der Übertragung üblicherweise in den Wintermonaten liegt. 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 aufgrund einer Grippeinfektion kann es zu einer Pneumonie kommen, die insbesondere bei Kindern, Senioren und Personen mit einem geschwächten Immunsystem zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt.^{3,4}

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 beim Menschen am häufigsten anzutreffende Influenza-Virustyp und im Allgemeinen für die saisonal auftretenden Influenza-Epidemien sowie potenziell Pandemien verantwortlich. 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.⁵ Influenza-A-Viren werden anhand der zwei Oberflächen-Proteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) in Subtypen unterteilt. Die saisonale Grippe wird normalerweise durch die Subtypen H1, H2, H3, N1 und N2 von Influenza A verursacht.

Das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) gehört zur Familie der Pneumoviridae (früher Paramyxoviridae). Es werden zwei Stämme unterschieden, die Untergruppen A und B. Es verursacht ebenfalls eine ansteckende Krankheit, die vornehmlich Säuglinge und immungeschwächte Senioren (z. B. Patienten mit chronischen Lungenkrankheiten und Patienten, die sich einer das Immunsystem schwächenden Krankheitsbehandlung unterziehen) betrifft.⁶ Das Virus kann auf Arbeitsflächen und Spielzeug mehrere Stunden lang infektiös bleiben und Infektionen sowohl der oberen Atemwege (z. B. Erkältungen) als auch der unteren Atemwege (Bronchiolitis und Pneumonie) verursachen.⁶ Im Alter von zwei Jahren haben die meisten Kinder bereits eine RSV-Infektion durchgemacht; da sich aber nur eine schwache Immunität ausbildet, können sowohl Kinder als auch Erwachsene erneut infiziert werden.⁶ Symptome treten vier bis sechs Tage nach der Infektion auf, sind normalerweise selbstlimitierend und dauern bei Säuglingen ungefähr ein bis zwei Wochen an. Bei Erwachsenen dauert die Infektion etwa 5 Tage und äußert sich mit erkältungsähnlichen Symptomen wie laufende Nase, Ermüdung, Kopfschmerzen und Fieber. Die RSV-Saison deckt sich insofern mit der Influenza-Saison, als Infektionen vom Herbst bis zum Frühjahr ansteigen.^{5,6}

Aktive Surveillanceprogramme in Verbindung mit Vorsichtsmaßnahmen zur Infektionsvorbeugung sind wichtige Vorkehrungen zur Verhinderung einer Übertragung von SARS-CoV-2, Influenza und RSV. Die Verwendung von Assays, die von diesen Viren betroffene Patienten schnell identifizieren können, ist ein wichtiger Bestandteil zur effektiven Kontrolle, der richtigen Behandlungswahl und der Verhinderung großflächiger Ausbrüche.

Der Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test ist ein molekularer In-vitro-Diagnostiktest, der den Nachweis und die Differenzierung von RNA der Viren Influenza A, Influenza B, RSV und SARS-CoV-2 unterstützt, und basiert auf der weit verbreiteten Technologie der Nukleinsäureamplifikation. Der Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test enthält Primer, Sonden und interne Kontrollen, die im RT-PCR-Verfahren für den qualitativen Nachweis und die Differenzierung von RNA der Viren Influenza A, Influenza B, RSV und SARS-CoV-2 in aus den oberen Atemwegen stammenden Proben *in vitro* verwendet werden.

5 Verfahrensprinzip

Der Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test ist ein automatisierter In-vitro-Diagnostiktest für den qualitativen Nachweis und die Differenzierung von RNA der Viren Influenza A, Influenza B, RSV und SARS-CoV-2. Der Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test wird auf den GeneXpert-Instrumentensystemen durchgeführt. Die Primer und Sonden im Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test wurden für die Amplifikation und den Nachweis von eindeutigen Sequenzen in den folgenden Komponenten entwickelt: Nukleokapsid- (N2) und Hüllgen (E) des SARS-CoV-2-Virusgenoms, Influenza-A-Matrix (M), Influenza A basische Polymerase (PB2), Influenza A saures Protein (PA), Influenza-B-Matrix (M), Influenza-B-Nicht-Strukturprotein (NS) sowie RSV-A- und RSV-B-Nukleokapsid.

Die GeneXpert-Instrumentensysteme automatisieren und integrieren die Probenvorbereitung, Nukleinsäureextraktion und -amplifikation und den Nachweis der Zielsequenzen in einfachen oder komplexen Proben mithilfe von Echtzeit-PCR und RT-PCR-Assays. Die Systeme bestehen aus einem Instrument, einem Computer und einer vorinstallierten Software zur Durchführung der Tests und zum Anzeigen der Ergebnisse. Die Systeme arbeiten mit Einweg-Kartuschen, die die RT-PCR-Reagenzien enthalten und in denen das RT-PCR-Verfahren abläuft. Da die Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, wird die Kreuzkontamination zwischen Proben minimiert. Eine vollständige Beschreibung der Systeme findet sich im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System (GeneXpert Dx System Operator Manual)* oder im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity-System (GeneXpert Infinity System Operator Manual)*.

Der Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test enthält Reagenzien für den Nachweis von RNA der Viren Influenza A, Influenza B, RSV und SARS-CoV-2 in Nasen-Rachen-Abstrichen, Nasenabstrichen bzw. nasalen Spülungen/Aspiraten. Ebenso enthält die vom GeneXpert-Instrument verwendete Kartusche eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) sowie eine Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC). Die SPC dient der sachgemäßen Bearbeitung der Probe und dem Nachweis von potenziellen Inhibitoren in der RT-PCR-Reaktion. Darüber hinaus stellt die SPC sicher, dass die Bedingungen der RT-PCR-Reaktion (Temperatur und Zeit) für die Amplifikationsreaktion geeignet sind und dass die RT-PCR-Reagenzien funktionstüchtig sind. Die PCC verifiziert die Rehydrierung der Reagenzien und die Füllung des PCR-Behälters und bestätigt das Vorhandensein aller Reaktionskomponenten in der Kartusche, einschließlich Überwachung der Unversehrtheit der Sonden und der Farbstoffstabilität.

Der Nasen-Rachen-Abstrich, der Nasenabstrich bzw. die nasale Spülung/das nasale Aspirat wird entnommen und in ein Transportröhrchen gegeben, in dem sich 3 ml Virentransportmedium oder 3 ml Kochsalzlösung befinden. Die Patientenprobe wird kurz durch 5-maliges schnelles Umdrehen des Entnahmebehälters vermischt. Mit der beiliegenden Transferpipette wird die Probe in die Probenkammer der Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Kartusche überführt. Die GeneXpert-Kartusche wird auf die GeneXpert-Instrumentensystem-Plattform geladen, auf der die Bearbeitung der Proben und die Real-Time-RT-PCR zum Nachweis der viralen RNA automatisch und ohne Eingreifen des Benutzers erfolgt.

6 Reagenzien und Instrumente

6.1 Enthaltene Materialien

Das Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Kit enthält ausreichend Reagenzien zur Bearbeitung von 10 Patienten- oder Qualitätskontroll-Proben. Das Kit enthält die folgenden Materialien:

Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern	10
Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefriergetrocknet)	Je 1 pro Kartusche
Lysereagenz	1,0 ml pro Kartusche
Bindungsreagenz	1,0 ml pro Kartusche
Elutionsreagenz	3,0 ml pro Kartusche
Waschreagenz	0,4 ml pro Kartusche
Einweg-Transferpipetten	10–12 pro Kit
Flyer	1 pro Kit
Anweisungen zum Auffinden (und Importieren) der ADF und der Dokumentation, wie z. B. der Packungsbeilage, finden Sie auf www.cepheid.com .	
Kurzanleitungen	2 pro Kit
Nur zur Verwendung mit dem GeneXpert Xpress-System	

Anmerkung Sicherheitsdatenblätter (SDB) sind auf den Webseiten www.cepheid.com oder www.cepheidinternational.com unter der Registerkarte **SUPPORT** erhältlich.

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

7 Aufbewahrung und Handhabung

- Die Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Kartuschen bei 2–28 °C aufbewahren.
- Die Kartuschen erst dann öffnen, wenn die Testdurchführung unmittelbar bevorsteht.
- Keine nassen bzw. undichten Kartuschen verwenden.

8 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- Beflockter Nylontupfer (Copan Art.-Nr. 502CS01, 503CS01) oder gleichwertig
- Virentransportmedium, 3 ml (Copan Art.-Nr. 330C) oder gleichwertig
- 0,9%ige (Gew.-%) Kochsalzlösung, 3 ml
- Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid Art.-Nr. SWAB/B-100, Copan Art.-Nr. 305C) oder gleichwertig
- Nasal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid Art.-Nr. SWAB/F-100, Copan Art.-Nr. 346C) oder gleichwertig
- GeneXpert Dx- oder GeneXpert Infinity-Systeme (Bestellnummer variiert abhängig von der Konfiguration): GeneXpert Instrument, Computer, Barcodescanner, Benutzerhandbuch.

Für das GeneXpert Dx-System: GeneXpert Dx-Software ab Version 4.7b

Für die Systeme GeneXpert Infinity-80 und Infinity-48s: Xpertise-Software ab Version 6.4b

9 Erhältliche, jedoch nicht enthaltene Materialien

Externe Kontrollen in Form von inaktivierten Viren sind von ZeptoMetrix (Buffalo, NY, USA) erhältlich.

- Externe Positivkontrolle: Bestellnr. NATFRC-6C (NATrol Flu/RSV/SARS-CoV-2)
- Externe Negativkontrolle: Bestellnr. NATCV9-6C (Coxsackievirus A9)

10 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

10.1 Allgemeines

- Zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.
- Positive Ergebnisse zeigen die Anwesenheit von RNA von Influenza A, Influenza B, RSV oder SARS-CoV-2 an.
- Die Leistungsmerkmale dieses Tests wurden mit den Probenotypen Nasen-Rachen-Abstrich und Nasenabstrich ermittelt. Die Leistung dieses Assays bei Verwendung anderer Probenotypen oder Proben wurde nicht untersucht.
- Alle biologischen Proben und auch die gebrauchten Kartuschen sind als potenziell infektiös zu behandeln. Da es oft unmöglich ist, potenziell infektiöse Proben zu erkennen, sind alle biologischen Proben gemäß den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Richtlinien für den Umgang mit Patientenproben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention⁷ und vom Clinical and Laboratory Standards Institute⁸ erhältlich.
- Die in der jeweiligen Einrichtung geltenden Sicherheitsvorkehrungen für den Umgang mit Chemikalien und biologischen Proben sind zu befolgen.
- Befragen Sie bezüglich der sachgemäßen Entsorgung gebrauchter Kartuschen, die eventuell amplifiziertes Material enthalten, das für die umweltgerechte Entsorgung zuständige Personal Ihrer Einrichtung. Einrichtungen sollten die jeweiligen Vorschriften ihres Landes zur Entsorgung von Sondermüll beachten.

10.2 Patientenproben

- Während des Transports der Proben sind die vorgeschriebenen Lagerbedingungen einzuhalten, um die Unversehrtheit der Probe zu gewährleisten (siehe Abschnitt 12. Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Proben). Die Probenstabilität unter anderen als den empfohlenen Transportbedingungen wurde nicht untersucht.

10.3 Assay/Reagenz

- Den Deckel der Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Kartusche ausschließlich für das Hinzufügen der Probe öffnen.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach der Entnahme aus der Verpackung fallen gelassen wurden.
- Die Kartusche nicht schütteln. Wenn die Kartusche nach dem Öffnen des Kartuschendeckels geschüttelt oder fallen gelassen wird, sind die Ergebnisse möglicherweise nicht feststellbar.
- Das Etikett mit der Proben-ID nicht auf den Kartuschendeckel oder über das Barcode-Etikett auf der Kartusche kleben.
- Kartuschen mit beschädigtem Barcode-Etikett dürfen nicht verwendet werden.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- Reagenzien nicht nach Ablauf des Verfallsdatums verwenden.
- Jede Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Kartusche dient zur Durchführung eines einzigen Tests (Einwegartikel). Verbrauchte Kartuschen nicht wiederverwenden.
- Jede Einwegpipette dient zum Transfer nur einer Patientenprobe. Einwegpipetten nicht wiederverwenden.
- Kartuschen, die nass aussehen oder deren Deckelversiegelung aufgebrochen zu sein scheint, dürfen nicht verwendet werden.
- Saubere Laborkittel und Handschuhe verwenden. Die Handschuhe nach jeder Probe wechseln.
- Falls Proben oder Kontrollen verschüttet wurden, die verschüttete Flüssigkeit mit Papiertüchern aufsaugen; dabei Handschuhe tragen. Anschließend den betroffenen Bereich gründlich mit einer frisch angesetzten, 10%igen haushaltsüblichen Chlorbleiche reinigen. Die Chlorbleiche mindestens zwei Minuten lang einwirken lassen. Die Arbeitsfläche vollständig trocknen lassen und dann Bleichmittelrückstände mit 70%igem denaturiertem Ethanol entfernen. Anschließend zunächst die Oberfläche vollständig trocknen lassen. Oder im Falle von Kontamination oder verschütteten Flüssigkeiten die Standardverfahren der jeweiligen Einrichtung befolgen. Im Falle von kontaminierten Geräten die Herstellerempfehlungen zur Dekontamination des jeweiligen Geräts befolgen.
- Biologische Proben, Transfervorrichtungen und gebrauchte Kartuschen sind als infektiös anzusehen und mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Bezüglich der angemessenen Entsorgung gebrauchter Kartuschen und

nicht verwendeter Reagenzien sind die Umweltschutzvorschriften der jeweiligen Einrichtung einzuhalten. Diese Materialien können chemischen Sondermüll darstellen, der gemäß bestimmten 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.

11 Chemische Gefahren^{9,10}

Signalwort: ACHTUNG

UN-GHS-Gefahrenhinweise

- Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.
- Möglicherweise gesundheitsschädlich bei Hautkontakt.
- Verursacht Augenreizung.

UN-GHS-Sicherheitshinweise

Prävention

- Nach Gebrauch Hände gründlich waschen.

Reaktion

- Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.
- 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.

12 Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Proben

Ein sachgemäßes Vorgehen bei Entnahme, Aufbewahrung und Transport der Proben ist für korrekte Ergebnisse unabdingbar. Ungenügende Probenentnahme sowie unsachgemäßes Vorgehen bei Handhabung und/oder Transport kann zu falschen Ergebnissen führen. Siehe Abschnitt 12.1 zur Entnahme von Nasen-Rachen-Abstrichen, Abschnitt 12.2 zur Entnahme von Nasenabstrichen und Abschnitt 12.3 für nasale Spülungen/Aspirate.

Nasen-Rachen-Abstriche, Nasenabstriche und nasale Spülungen/Aspirate können vor dem Test auf den GeneXpert-Instrumentensystemen bei Raumtemperatur (15–30 °C) bis zu 24 Stunden in Virentransportmedium oder bis zu 48 Stunden in Kochsalzlösung aufbewahrt werden. Alternativ können Nasen-Rachen-Abstriche, Nasenabstriche und nasale Spülungen/Aspirate vor dem Test auf den GeneXpert-Instrumentensystemen bis zu sieben Tage gekühlt (2–8 °C) in Virentransportmedium oder Kochsalzlösung aufbewahrt werden.

Siehe WHO-Veröffentlichung „Laboratory Biosafety Guidance Related to the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)“: [https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

12.1 Vorgehen bei der Entnahme von Nasen-Rachen-Abstrichen

1. Den Tupfer in eines der Nasenlöcher einführen, bis der posteriore Nasopharynx erreicht ist (siehe Abbildung 1).

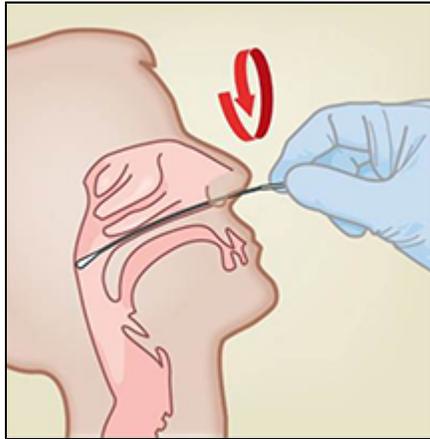


Abbildung 1. Entnahme von Nasen-Rachen-Abstrichen

2. Den Tupfer mehrmals drehen und dabei fest gegen den Nasopharynx drücken. Den Tupfer herausziehen und in das Röhrchen mit 3 ml Virentransportmedium bzw. 3 ml Kochsalzlösung stecken.
3. Den Tupfer an der markierten Sollbruchstelle abbrechen und das Probenentnahmeröhrchen fest verschließen.

12.2 Vorgehen bei der Entnahme von Nasenabstrichen

1. Einen Nasentupfer 1 bis 1,5 cm weit in ein Nasenloch einführen. Den Tupfer 3 Sekunden lang gegen die Innenwand des Nasenlochs drehen und mit einem Finger gleichzeitig von außen gegen das Nasenloch drücken (siehe Abbildung 2).

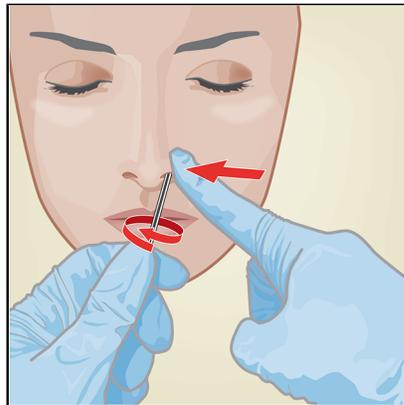


Abbildung 2. Entnahme des Nasenabstrichs aus dem ersten Nasenloch

2. Den Vorgang mit dem gleichen Tupfer im anderen Nasenloch wiederholen. Dabei von außen Druck auf das andere Nasenloch ausüben (siehe Abbildung 3). Um eine Kontamination der Proben zu verhindern, darf die Spitze des Tupfers nur die Innenwand des Nasenlochs berühren.



Abbildung 3. Entnahme des Nasenabstrichs aus dem zweiten Nasenloch

- Den Tupfer herausziehen und in das Röhrchen mit 3 ml Virentransportmedium bzw. 3 ml Kochsalzlösung stecken. Den Tupfer an der markierten Sollbruchstelle abbrechen und das Probenentnahmeröhrchen fest verschließen.

12.3 Vorgehen bei der Entnahme von nasalen Spülungen/Aspiraten

- Die Entnahme von nasalen Spülungen/Aspiraten kann wie an der Einrichtung des Anwenders üblich erfolgen. Außerdem die Richtlinien der WHO zur Entnahme von humanen nasalen Spülungen/Aspiraten beachten.
- https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/guidelines_collection_h5n1_humans/en/
- Mit einer sauberen Transferpipette 600 µl der Probe in das Röhrchen mit 3 ml Virentransportmedium bzw. 3 ml Kochsalzlösung geben und das Röhrchen anschließend mit dem Deckel verschließen.

13 Verfahren

13.1 Vorbereitung der Kartusche

Wichtig Der Test muss innerhalb von 30 Minuten nach Zugabe der Probe in die Kartusche begonnen werden.

- Eine Kartusche aus der Verpackung nehmen.
- Sicherstellen, dass das Probenentransportröhrchen verschlossen ist.
- Die Probe durch rasches 5-maliges Invertieren des Probenentransportröhrchens mischen. Den Deckel vom Probenentransportröhrchen abnehmen.
- Den Kartuschendeckel öffnen.
- Die Transferpipette aus der Verpackung nehmen.
- Den oberen Ballon der Transferpipette **vollständig zusammendrücken, bis er ganz flach ist**. Den Ballon weiter ganz flachgedrückt halten und die Pipettenspitze in das Probenentransportröhrchen stecken (siehe Abbildung 4).

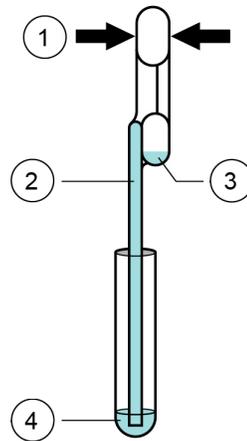


Abbildung 4. Transferpipette

Nummer	Beschreibung
1	Hier drücken
2	Pipette
3	Überlaufballon
4	Probe

- Die Pipette unter den Flüssigkeitsspiegel halten und den oberen Ballon der Pipette langsam loslassen, sodass sich die Pipette mit der Probe füllt. Erst dann die Pipette aus dem Röhrenchen ziehen. Die Probe darf auch in den Überlaufballon gelangen (siehe Abbildung 4). Sicherstellen, dass die Pipette keine Bläschen enthält.
- Um die Probe in die Kartusche zu überführen, den Pipetteninhalt (300 µl) in die große Öffnung der Kartusche (Probenkammer) gemäß Abbildung 5 entleeren, indem der obere Ballon der Pipette wiederum vollständig flachgedrückt wird. Eventuell bleibt im Überlaufballon etwas Flüssigkeit zurück. Die gebrauchte Pipette entsorgen.



Abbildung 5. Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Kartusche (Draufsicht)

Anmerkung

Sorgfältig darauf achten, dass das gesamte Flüssigkeitsvolumen in die Probenkammer dispensiert wird. Es kann zu falsch negativen Ergebnissen kommen, wenn zu wenig Probenmaterial in die Kartusche gegeben wird.

- Den Kartuschendeckel schließen.

13.2 Externe Kontrollen

Die in Abschnitt 9 aufgeführten externen Kontrolle sind erhältlich, jedoch nicht im Lieferumfang enthalten. Sie können gegebenenfalls gemäß den Vorschriften lokaler, landes- und bundesweiter Akkreditierungsstellen verwendet werden.

Gehen Sie wie folgt vor, um eine Kontrolle mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test auszuführen:

1. Die externe Kontrolle durch rasches 5-maliges Invertieren des Röhrchens mischen. Den Deckel vom Röhrchen mit der externen Kontrolle abnehmen.
2. Den Kartuschendeckel öffnen.
3. Mit einer sauberen Transferpipette eine Füllung (300 µl) der externen Kontrollprobe in die große Öffnung der Kartusche (Probenkammer) gemäß Abbildung 5 entleeren.
4. Den Kartuschendeckel schließen.

13.3 Testbeginn

Anmerkung Vor Beginn des Tests sicherstellen, dass das System Module mit der GeneXpert Dx-Softwareversion 4.7b oder höher bzw. Infinity Xpertise-Software 6.4b oder höher enthält und dass die Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Assay-Definitionsdatei in die Software importiert wurde.

Anmerkung In diesem Abschnitt werden die Standardschritte bei der Bedienung des GeneXpert-Instrumentensystems beschrieben. Detaillierte Anweisungen finden Sie, abhängig vom benutzten Modell, im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* oder im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*.

Anmerkung Die zu befolgenden Schritte können unterschiedlich sein, falls der Standard-Workflow des Systems vom Systemadministrator geändert wurde.

1. Schalten Sie das GeneXpert-Instrumentensystem ein:
 - Schalten Sie bei Verwendung des *GeneXpert Dx-Instruments* zuerst das Instrument und dann den Computer ein. Melden Sie sich am Windows-Betriebssystem an. Die GeneXpert-Software startet möglicherweise automatisch oder sie muss eventuell durch einen Doppelklick auf das Verknüpfungssymbol für GeneXpert Dx auf dem Windows®-Desktop gestartet werden.
 - oder
 - Schalten Sie bei Verwendung des GeneXpert Infinity-Instruments das Instrument ein, indem Sie den Hauptschalter im Uhrzeigersinn in die Stellung *EIN* drehen. Doppelklicken Sie auf dem Windows-Desktop auf das Verknüpfungssymbol zur Xpertise-Software, um die Software zu starten.
2. Melden Sie sich bei der Systemsoftware an. Der Anmeldebildschirm wird angezeigt. Geben Sie Ihren Benutzernamen und Ihr Kennwort ein.
3. Klicken Sie im **GeneXpert System**-Fenster 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) ist mit dem Testergebnis verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)**.
5. Scannen oder tippen Sie die Proben-ID (Sample ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID). Die Proben-ID wird auf der linken Seite des Fensters „Ergebnisse anzeigen (View Results)“ angezeigt und wird mit dem Testergebnis verknüpft.
6. Scannen Sie den Barcode der Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Kartusche ein. Anhand der über den Barcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: „ID der Reagenziencharge (Reagent Lot ID)“, „Seriennummer der Kartusche (Cartridge SN)“, „Verfallsdatum (Expiration Date)“ und „Ausgewählter Assay (Selected Assay)“.

Anmerkung Falls der Barcode auf der Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Kartusche sich nicht einscannen lässt, wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche.

7. Klicken Sie auf **Test starten (Start Test)** (GeneXpert Dx) bzw. „Einreichen (Submit)“ (Infinity), falls „Automatisch einreichen (Auto-Submit)“ nicht aktiviert ist. Geben Sie im Dialogfeld, das sich daraufhin öffnet, falls erforderlich Ihr Kennwort ein.

Bei Verwendung des GeneXpert Dx-Instruments:

- a) Finden Sie das Modul mit der grün blinkenden Anzeige, öffnen Sie die Klappe des Instrumentenmoduls und laden Sie die Kartusche.
- b) Schließen Sie die Klappe. Der Test beginnt und die grüne Leuchte hört auf zu blinken. Nach Ablauf des Tests erlischt die grüne Anzeigeleuchte und die Klappe des Instrumentenmoduls wird entriegelt. Entnehmen Sie die Kartusche.
- c) Verbrauchte Kartuschen müssen entsprechend den üblichen Praktiken Ihrer Einrichtung in einem geeigneten Proben-Abfallbehälter entsorgt werden.

Bei Verwendung des GeneXpert Infinity-Systems

- a) Nach dem Anklicken von **Einreichen (Submit)** werden Sie aufgefordert, die Kartusche auf das Förderband zu stellen. Stellen Sie die Kartusche dort ab und klicken Sie anschließend auf **OK**, um fortzufahren. Die Kartusche wird automatisch geladen, der Test läuft und die benutzte Kartusche wird zur Entsorgung in das Abfallfach gelegt.
- b) Wenn alle Proben geladen wurden, klicken Sie auf das Symbol **Testanforderung beenden (End Order Test)**.

Anmerkung

Während ein Test läuft, dürfen Sie die Instrumente nicht ausschalten oder vom Stromnetz trennen. Wenn das GeneXpert-Instrument oder der Computer ausgeschaltet oder vom Stromnetz getrennt wird, stoppt der Test.

14 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

Detaillierte Anweisungen zum Anzeigen und Drucken der Ergebnisse finden Sie im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* oder im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*.

15 Qualitätskontrolle

15.1 Interne Kontrollen

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

Probenbearbeitungskontrolle (SPC) – Stellt sicher, dass die Probe ordnungsgemäß bearbeitet wurde. Die SPC überprüft, ob die Probe ordnungsgemäß bearbeitet wurde. Darüber hinaus stellt diese Kontrolle eine probenbedingte Hemmung des Echtzeit-PCR-Assays fest und stellt sicher, dass die Bedingungen der PCR-Reaktion (Temperatur und Zeit) für die Amplifikationsreaktion geeignet und die PCR-Reagenzien funktionsfähig sind. 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 (Probe Check Control, PCC) – Vor Beginn der PCR-Reaktion verifiziert das GeneXpert-System 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.

15.2 Externe Kontrollen:

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

16 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden automatisch vom GeneXpert-System ausgewertet und im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** angezeigt. Der Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test liefert Testergebnisse, die auf dem Nachweis der jeweiligen Gen-Zielsequenzen entsprechend den Algorithmen beruhen.

Das Format der angezeigten Testergebnisse hängt davon ab, welchen Test (Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu_RSV, Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu oder Xpert Xpress_SARS-CoV-2) der Anwender ausgewählt hat.

Tabelle 1 zeigt die möglichen Ergebnisse bei Auswahl des Testmodus **Xpert Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV**.

Tabelle 1. Xpert Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV – Mögliche Ergebnisse und Interpretation

Ergebnis	Interpretation
SARS-CoV-2 POSITIV (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Ziel-RNA für SARS-CoV-2 wurde nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das SARS-CoV-2-Signal weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. • SPC: KA (NA) (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die SARS-CoV-2-Zielamplifikation stattgefunden hat. • Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
Influenza A POSITIV (Flu A POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • Das Influenza-A-Signal für entweder das Influenza-A1-RNA-Ziel oder das Influenza-A2-RNA-Ziel oder die Signale für beide RNA-Ziele weist/weisen einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. • SPC – KA (NA); die SPC wird ignoriert, da die Influenza-A-Zielamplifikation stattgefunden hat. • Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
Influenza B POSITIV (Flu B POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • Das Influenza-B-Signal weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. • SPC: KA (NA); die SPC wird ignoriert, da die Influenza-B-Zielamplifikation stattgefunden hat. • Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
RSV POSITIV (RSV POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • Das RSV-Signal weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. • SPC: KA (NA); die SPC wird ignoriert, da die RSV-Zielamplifikation stattgefunden hat. • Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
SARS-CoV-2 NEGATIV (SARS-CoV-2 NEGATIVE); Influenza A NEGATIV (Flu A NEGATIVE); Influenza B NEGATIV (Flu B NEGATIVE); RSV NEGATIV (RSV NEGATIVE)	<p>Ziel-RNA für SARS-CoV-2 wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza A wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für RSV wurde nicht nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ziel-RNA für SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und RSV wurde nicht nachgewiesen. • SPC – BEST. (PASS); die SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. • Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.

Ergebnis	Interpretation
UNGÜLTIG (INVALID)	<p>Die SPC erfüllt nicht die Akzeptanzkriterien und keine der Zielsequenzen wurde nachgewiesen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SPC: DEFEKT (FAIL); die Signale für die SPC und SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und RSV liegen nicht innerhalb des gültigen Bereichs und der Endpunkt liegt unterhalb der Minimumeinstellung. ● Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
FEHLER (ERROR)	<p>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der RNA für SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und RSV kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Influenza A: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Influenza B: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● RSV: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Sondenprüfung: DEFEKT (FAIL)^a; ein oder alle Ergebnisse der Sondenprüfung ist/sind fehlgeschlagen.
KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	<p>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der RNA für SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und RSV kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 17.2. KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Beispielsweise könnte der Benutzer den Test abgebrochen haben, bevor er abgeschlossen war.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Influenza A: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Influenza B: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● RSV: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Sondenprüfung: n. a.
<p>Wenn die SPC negativ ist und die Ergebnisse für eine beliebige Zielsequenz positiv sind, werden die Ergebnisse für alle Zielsequenzen als gültig angesehen.</p>	

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

Tabelle 2 zeigt die möglichen Ergebnisse bei Auswahl des Testmodus **Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu**.

Tabelle 2. Xpert Xpress SARS-CoV-2_Flu – Mögliche Ergebnisse und Interpretation

Ergebnis	Interpretation
SARS-CoV-2 POSITIV (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Ziel-RNA für SARS-CoV-2 wurde nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Das SARS-CoV-2-Signal weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. SPC: KA (NA) (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die SARS-CoV-2-Zielamplifikation stattgefunden hat. Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
Influenza A POSITIV (Flu A POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> Das Influenza-A-Signal für entweder das Influenza-A1-RNA-Ziel oder das Influenza-A2-RNA-Ziel oder die Signale für beide RNA-Ziele weist/weisen einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. SPC – KA (NA); die SPC wird ignoriert, da die Influenza-A-Zielamplifikation stattgefunden hat. Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
Influenza B POSITIV (Flu B POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> Das Influenza-B-Signal weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. SPC: KA (NA); die SPC wird ignoriert, da die Influenza-B-Zielamplifikation stattgefunden hat. Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
SARS-CoV-2 NEGATIV (SARS-CoV-2 NEGATIVE); Influenza A NEGATIV (Flu A NEGATIVE); Influenza B NEGATIV (Flu B NEGATIVE)	<p>Ziel-RNA für SARS-CoV-2 wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza A wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nicht nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ziel-RNA für SARS-CoV-2, Influenza A und Influenza B wurde nicht nachgewiesen. SPC – BEST. (PASS); die SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
UNGÜLTIG (INVALID)	<p>Die SPC erfüllt nicht die Akzeptanzkriterien und keine der Zielsequenzen wurde nachgewiesen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: DEFEKT (FAIL); die Signale für die SPC und SARS-CoV-2, Influenza A und Influenza B liegen nicht innerhalb des gültigen Bereichs und der Endpunkt liegt unterhalb der Minimumeinstellung. Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.

Ergebnis	Interpretation
FEHLER (ERROR)	<p>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der RNA für SARS-CoV-2, Influenza A und Influenza B kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Influenza A: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Influenza B: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Sondenprüfung: DEFEKT (FAIL)^a; ein oder alle Ergebnisse der Sondenprüfung ist/sind fehlgeschlagen.
KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	<p>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der RNA für SARS-CoV-2, Influenza A und Influenza B kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 17.2. KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Beispielsweise könnte der Benutzer den Test abgebrochen haben, bevor er abgeschlossen war.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Influenza A: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Influenza B: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Sondenprüfung: n. a.
<p>Wenn die SPC negativ ist und die Ergebnisse für eine beliebige Zielsequenz positiv sind, werden die Ergebnisse für alle Zielsequenzen als gültig angesehen.</p>	

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

Tabelle 3 zeigt die möglichen Ergebnisse bei Auswahl des Testmodus **Xpert Xpress_SARS-CoV-2**.

Tabelle 3. Xpert Xpress SARS-CoV-2 – Mögliche Ergebnisse und Interpretation

Ergebnis	Interpretation
SARS-CoV-2 POSITIV (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Ziel-RNA für SARS-CoV-2 wurde nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Das SARS-CoV-2-Signal weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. SPC: KA (NA) (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die SARS-CoV-2-Zielamplifikation stattgefunden hat. Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
SARS-CoV-2 NEGATIV (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	<p>Ziel-RNA für SARS-CoV-2 wurde nicht nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ziel-RNA für SARS-CoV-2 wurde nicht nachgewiesen. SPC – BEST. (PASS); die SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
UNGÜLTIG (INVALID)	<p>Die SPC erfüllt nicht die Akzeptanzkriterien und SARS-CoV-2 wurde nicht nachgewiesen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: DEFEKT (FAIL); die Signale für die SPC und SARS-CoV-2 liegen nicht innerhalb des gültigen Bereichs und der Endpunkt liegt unterhalb der Minimumeinstellung. Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
FEHLER (ERROR)	<p>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der RNA für SARS-CoV-2 kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) Sondenprüfung: DEFEKT (FAIL)^a; ein oder alle Ergebnisse der Sondenprüfung ist/sind fehlgeschlagen.
KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	<p>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der RNA für SARS-CoV-2, Influenza A und Influenza B kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 17.2. KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Beispielsweise könnte der Benutzer den Test abgebrochen haben, bevor er abgeschlossen war.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) Sondenprüfung: n. a.

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

Der Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test kann zum Nachweis von SARS-CoV-2, Influenza und RSV durch Auswahl von **Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu_RSV** im Menü **Test auswählen (Select Test)**, zum Nachweis nur von SARS-CoV-2 und Influenza durch Auswahl von **Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu** und zum alleinigen Nachweis von SARS-CoV-2 durch Auswahl von **Xpert Xpress_SARS-CoV-2** durchgeführt werden. Der Xpert Xpress SARS-CoV-2-Testmodus enthält eine Funktion zum vorzeitigen Abbruch des Assays (Early Assay Termination, EAT), die bei Proben mit hohem Titer die Zeit bis zum Ergebnis verkürzt, falls das Signal der SARS-CoV-2-Zielsequenz einen zuvor festgelegten Schwellenwert erreicht, bevor die volle Anzahl von 45 PCR-Zyklen durchlaufen wurde. Wenn der SARS-CoV-2-Titer so hoch ist, dass die EAT-Funktion ausgelöst wird, ist eventuell keine SPC-Amplifikationskurve zu sehen und ihre Ergebnisse werden eventuell nicht ausgegeben.

17 Wiederholungstests

17.1 Gründe für eine Testwiederholung

Falls eines der im Weiteren aufgeführten Testergebnisse erzielt wird, ist der Test ein Mal gemäß den Anweisungen in Abschnitt 17.2, Testwiederholung, zu wiederholen.

- Das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** bedeutet, dass die SPC-Kontrolle fehlgeschlagen ist. Die Probe wurde nicht sachgemäß bearbeitet, die PCR war gehemmt oder die Probe wurde nicht sachgemäß entnommen.
- Das Ergebnis **FEHLER (ERROR)** kann u. a. bedeuten, dass die Sondenprüfung fehlgeschlagen ist, eine Systemkomponente ausgefallen ist, keine Probe zugegeben wurde oder die maximalen Druckgrenzwerte überschritten wurden.
- **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Zum Beispiel ist der Kartuschenintegritätstest fehlgeschlagen, hat der Benutzer einen laufenden Test abgebrochen oder es ist zu einem Stromausfall gekommen.

Falls eine externe Kontrolle nicht wie erwartet ausfällt, den Test mit der externen Kontrolle wiederholen und/oder Cepheid um Unterstützung bitten.

17.2 Testwiederholung

Für den erneuten Testlauf aufgrund eines unbestimmten Ergebnisses (**UNGÜLTIG [INVALID]**, **KEIN ERGEBNIS [NO RESULT]** oder **FEHLER [ERROR]**) eine neue Kartusche verwenden.

Die verbliebene Probe aus dem ursprünglichen Röhrchen mit Probentransportmedium bzw. ein neues Röhrchen mit externer Kontrolle verwenden.

1. Legen Sie saubere Handschuhe an. Eine neue Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Kartusche und eine neue Transferpipette beschaffen.
2. Sicherstellen, dass das Probentransportröhrchen bzw. Röhrchen mit externer Kontrolle verschlossen ist.
3. Die Probe durch rasches 5-maliges Umdrehen des Probentransportröhrchens bzw. Röhrchens mit externer Kontrolle mischen. Den Deckel vom Probentransportröhrchen bzw. Röhrchen mit externer Kontrolle abnehmen.
4. Den Kartuschendeckel öffnen.
5. Mithilfe einer sauberen Transferpipette (im Lieferumfang enthalten) eine Füllung der Probe in die Probenkammer mit der großen Öffnung in der Kartusche überführen.
6. Den Kartuschendeckel schließen.

18 Einschränkungen

- Die Leistung des Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Tests wurde nur mit Nasen-Rachen- und Nasenabstrichen ermittelt. Die Leistung des Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Tests unter Verwendung anderer Probenotypen wurde nicht beurteilt und die Leistungsmerkmale sind unbekannt.
- Nasale Spülungen/Aspirate gelten als akzeptable Probenotypen zur Verwendung mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test, jedoch wurde die Leistung mit diesen Probenotypen nicht ermittelt.
- Wie bei allen molekularen Tests können Mutationen in den Zielregionen des Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Tests die Bindung der Primer und/oder Sonden beeinträchtigen, was dazu führt, dass die Anwesenheit des Virus nicht oder weniger gut voraussagbar nachgewiesen wird.
- Dieser Test kann durch Bakterien oder andere Viren verursachte Krankheiten nicht ausschließen.
- Die Leistungsfähigkeit dieses Tests wurde ausschließlich anhand der Verfahren validiert, die in dieser Packungsbeilage beschrieben sind. Änderungen an diesen Vorgehensweisen können die Leistung des Tests beeinträchtigen.
- Zu fehlerhaften Testergebnissen kann es kommen, wenn die Probe unsachgemäß entnommen wurde, wenn die empfohlenen Verfahren zur Probenentnahme, Handhabung oder Lagerung nicht befolgt wurden, wenn technische Fehler aufgetreten sind oder Proben verwechselt wurden. Zur Vermeidung falscher Ergebnisse ist die sorgfältige Einhaltung der Anweisungen in dieser Packungsbeilage erforderlich.
- Falsch negative Ergebnisse sind möglich, wenn das Virus in einer Konzentration unterhalb der analytischen Nachweisgrenze vorliegt.
- Negative Ergebnisse schließen eine Infektion mit SARS-CoV-2, Influenza oder RSV nicht aus und sollten nicht als einziges Kriterium für eine Behandlung oder Entscheidungen bei der Betreuung eines Patienten benutzt werden.
- Ergebnisse mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test 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. Der 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.
- Es handelt sich um einen qualitativen Test, der keinen quantitativen Wert des nachgewiesenen Erregers liefert.
- Dieser Test wurde nicht für eine Überwachung der Behandlung einer Infektion geprüft.
- Dieser Test wurde nicht für ein Screening von Blut oder Blutprodukten auf die Anwesenheit von SARS-CoV-2, Influenza oder RSV geprüft.
- Wirkungen störender Substanzen wurden nur für die in der Auszeichnung aufgelisteten Substanzen geprüft. Störungen durch hier nicht beschriebene Substanzen können zu falschen Ergebnissen führen.
- Die Ergebnisse von analytischen Studien mit angesetzten koinfizierten Proben wiesen ein Potenzial für eine kompetitive Interferenz auf, wenn SARS-CoV-2, Influenza oder RSV bei einer Konzentration von 1x LoD vorlag.
- Eine Kreuzreaktivität mit Keimen im Respirationstrakt, die hier nicht beschrieben sind, kann zu falschen Ergebnissen führen.
- Ein rezenter Kontakt des Patienten mit FluMist® oder anderen Grippeimpfungen mit abgeschwächten Lebendviren kann nicht zutreffende positive Ergebnisse verursachen.
- Da der Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test nicht zwischen den Gen-Zielsequenzen N2 und E unterscheidet, kann die Anwesenheit von anderen Coronaviren in der B-Linie, Gattung Betacoronavirus, einschließlich SARS-CoV-1 ein falsch positives Ergebnis verursachen. Von keinem dieser anderen Coronaviren ist derzeit bekannt, dass sie in der Humanpopulation zirkulieren.
- Dieser Test ist nicht zur Differenzierung von RSV-Untergruppen, Influenza-A-Untertypen oder Influenza-B-Linien bestimmt. Wenn eine Differenzierung von spezifischen RSV- bzw. Influenza-Untertypen und -Stämmen benötigt wird, sind weitere Tests in Absprache mit einem staatlichen oder örtlichen Gesundheitsamt erforderlich.
- Probentransportmedien, die Guanidinthiocyanat (GTC) enthalten, können den Test stören und falsch negative Ergebnisse verursachen.
- Alternative Transportmedien, die in dieser Packungsbeilage nicht angegeben sind, müssen für die Verwendung mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV validiert werden.
- Alternative Transportmedien, die zuvor bereits mit anderen Cepheid-Tests validiert wurden, müssen eventuell trotzdem für die Verwendung mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV validiert werden.
- Bislang wurden keine Leistungsmerkmale für dieses Produkt in einer gegen COVID-19 geimpften Population ermittelt.

19 Leistungsmerkmale

19.1 Klinische Bewertung

Die Leistung des Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Tests wurde anhand von archivierten klinischen Nasen-Rachen(NP)-Abstrich- und Nasen(NS)-Abstrichproben in Virentransportmedium bewertet. Archivierte Proben wurden konsekutiv nach Datum und zuvor bekanntem Analytergebnis ausgewählt. Insgesamt 240 NP-Abstrichproben und 239 NS-Proben wurden parallel, randomisiert und verblindet mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test, einem SARS-CoV-2-RT-PCR-Test mit CE-Markierung und dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test getestet.

Die positive prozentuale Übereinstimmung (Positive Percent Agreement, PPA) und die negative prozentuale Übereinstimmung (Negative Percent Agreement, NPA) wurden durch Vergleich der mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test erzielten Ergebnisse relativ zu den mit dem SARS-CoV-2-RT-PCR-Test mit CE-Markierung (für die SARS-CoV-2-Zielsequenz) bzw. mit dem Xpert Xpress Flu/RSV (für die Zielsequenzen Influenza A, Influenza B und RSV) erzielten Ergebnissen ermittelt.

Für die NP-Abstrichproben erreichte der Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV eine PPA und NPA von 97,9 % bzw. 100,0 % für SARS-CoV-2, 100,0 % bzw. 100,0 % für Influenza A, 100,0 % bzw. 99,0 % für Influenza B und 100,0 % bzw. 100,0 % für RSV (Tabelle 4).

Tabelle 4. Ergebnisse der Leistungstests für den Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV mit NP-Abstrichproben

Zielsequenz	Anzahl der NP-Abstriche	RP	FP	RN	FN	PPA (95%-KI)	NPA (95%-KI)
SARS-CoV-2	240	46	0	193	1	97,9 % (88,9 %–99,6 %)	100,0 % (98,1 %–100,0 %)
Influenza A	240	48	0	192	0	100 % (92,6 %–100,0 %)	100,0 % (98,0 %–100,0 %)
Influenza B	240	46	2	192	0	100,0 % (92,3 %–100,0 %)	99,0 % (96,3 %–99,7 %)
RSV	240	47	0	193	0	100,0 % (92,4 %–100,0 %)	100,0 % (98,1 %–100,0 %)

RP: Richtig positiv; FP: Falsch positiv; RN: Richtig negativ; FN: Falsch negativ; KI: Konfidenzintervall

Für die NS-Abstrichproben erreichte der Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV eine PPA und NPA von 97,9 % bzw. 100,0 % für SARS-CoV-2, 100,0 % bzw. 100,0 % für Influenza A, 100,0 % bzw. 100,0 % für Influenza B und 100,0 % bzw. 100,0 % für RSV (Tabelle 5).

Tabelle 5. Ergebnisse der Leistungstests für den Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV mit NS-Abstrichproben

Zielsequenz	Anzahl der NS-Abstriche	RP	FP	RN	FN	PPA (95%-KI)	NPA (95%-KI)
SARS-CoV-2	239	47	0	191	1	97,9 % (89,1 %–99,6 %)	100,0 % (98,0 %–100,0 %)
Influenza A	239	48	0	191	0	100,0 % (92,6 %–100,0 %)	100,0 % (98,0 %–100,0 %)
Influenza B	239	47	0	192	0	100,0 % (92,4 %–100,0 %)	100,0 % (98,0 %–100,0 %)
RSV	239	48	0	191	0	100,0 % (92,6 %–100,0 %)	100,0 % (98,0 %–100,0 %)

20 Analytische Leistungsdaten

20.1 Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze)

Die analytische Sensitivität des Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Tests wurde anhand von einer Charge Reagenzien und limitierenden Verdünnungen der sechs Atemwegsviren (NATrol SARS-CoV-2, Influenza A H1, Influenza A H3, Influenza B, RSV A und RSV B) in gepoolter negativer klinischer NP-Abstrichmatrix gemäß den Leitlinien im Dokument EP17-A2 des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) beurteilt. Die geschätzten Werte für die Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) gemäß Probit-Regressionsanalyse wurden anhand von zwei Chargen von Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Reagenzien verifiziert. Die verifizierten LoD-Werte für die getesteten Viren sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6. Nachweisgrenze des Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

Virus/Stamm	LoD-Konzentration
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	131 Kopien/ml
Influenza A/Kalifornien/7/2009	0,004 TCID ₅₀ /ml
Influenza A/Victoria/361/2011	0,087 TCID ₅₀ /ml
Influenza B/Mass/2/2012	0,04 TCID ₅₀ /ml
RSV A/2/Australien/61	0,43 TCID ₅₀ /ml
RSV B/Wash/18537/62	0,22 TCID ₅₀ /ml

20.2 Analytische Reaktivität (Inklusivität)

Die Inklusivität des Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV wurde mittels *In-silico*-Analyse der Amplikons des Assays in Relation zu 48.461 in der Gen-Datenbank GISAID vorliegenden SARS-CoV-2-Sequenzen für die beiden Zielsequenzen, E und N2, bewertet.

Für die Analyse der Zielsequenz E wurden aufgrund von mehrdeutigen Nukleotiden 113 Sequenzen ausgeschlossen, sodass sich die Gesamtzahl auf 48.348 reduzierte. Von den 48.348 GISAID-Sequenzen stimmten 48.108 (99,5 %) genau mit dem im Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test erzeugten SARS-CoV-2-E-Zielamplikon überein. Einzelnukleotid-Mismatches wurden für 223 Sequenzen und zwei Mismatches für 17 Sequenzen beobachtet. Von den 17 Sequenzen mit zwei Mismatches enthielten zwei Sequenzen 2 Mismatches in der Vorwärtsprimer-Region, drei Sequenzen enthielten ein „GA“-Dinukleotid im Rückwärtsprimer und zwölf Sequenzen enthielten ein „AA“-Dinukleotid, das zwischen den im Assay verwendeten Oligonukleotiden liegt. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Mismatches die Leistung des Assays beeinträchtigen.

Für die Analyse der Zielsequenz N2 wurden aufgrund von mehrdeutigen Nukleotiden 129 Sequenzen ausgeschlossen, sodass sich die Gesamtzahl auf 48.332 reduzierte. Von den 48.332 GISAID-Sequenzen stimmten 47.962 (99,2 %) genau mit dem im Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test erzeugten SARS-CoV-2-N2-Zielamplikon überein. Einzelnukleotid-Mismatches wurden für 369 Sequenzen und drei (3) Mismatches für eine Sequenz beobachtet. Bei der einen Sequenz mit drei abweichenden Positionen liegen zwei der Nukleotid-Mismatches in der Sondenregion und könnten sich auf die Sondenbindung auswirken. Keine der anderen Mismatches wirken sich voraussichtlich negativ auf die Leistung des Assays aus.

Die Inklusivität des Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV für Influenza- und RS-Viren entspricht den Angaben zur Bewertung der analytischen Reaktivität des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests.

Der Xpert Xpress Flu/RSV-Test wurde gegenüber mehreren Stämmen von Influenza A H1N1 (saisonal vor 2009), Influenza A H1N1 (pandemisch 2009), Influenza A H3N2 (saisonal), aviäre Influenza A (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 und H9N2), Influenza B (Stämme sowohl aus der Victoria- als auch aus der Yamagata-Linie) und Untergruppen A und B des Respiratory-Syncytial-Virus (RSV A und RSV B) bei Konzentrationen nahe der analytischen LoD bewertet. Insgesamt 53 Stämme, die sich aus 48 Influenzaviren (35 Influenza A und 13 Influenza B) und 5 RSV-Stämmen zusammensetzten, wurden in dieser Studie mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test getestet. Für jeden Stamm wurden drei Replikate getestet. Alle Influenza- und RSV-Stämme wurden in allen drei Replikaten positiv getestet, ausgenommen ein Influenza-A-H1N1-Stamm (A/New Jersey/8/76), der in 2 von 3 Replikaten bei 0,1 TCID₅₀/ml positiv getestet wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt. Die anhand von *In-silico*-Analysen vorhergesagte Kreuzreaktivität zeigte eine Sequenzhomologie für weitere pH1N1-Stämme von 100 %.

Tabelle 7. Analytische Reaktivität (Inklusivität) des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests

Virus	Stamm	Zielkonzentration	Ergebnis		
			Influenza A	Influenza B	RSV
Vorlagenfreie Kontrolle		n. a.	NEG	NEG	NEG
Influenza A H1N1 (vor 2009)	A/Schwein/Iowa/15/30	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/WS/33	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/PR/8/34	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Mal/302/54	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Denver/1/57	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/New Jersey/8/76	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Neukaledonien/20/1999	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/New York/55/2004	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Salomon-Inseln/3/2006	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Taiwan/42/06	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/59/2007	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
Influenza A H1N1 (pdm2009)	A/Schwein/NY/02/2009	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Colorado/14/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Washington/24/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
Influenza A H3N2 (saisonal)	A/Aichi/2/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Hongkong/8/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Port Chalmers/1/73	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/15/2001	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/67/05	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/10/2007	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Minnesota/11/2010 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/08/2011 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Texas/50/2012	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
Aviäre Influenza A	A/Ente/Hunan/795/2002 (H5N1)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Huhn/Hubei/327/2004 (H5N1)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Japanbrillenvogel/Hongkong/1038/2006 (H5N1)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Stockente/WI/34/75 (H5N2)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Huhn/CA431/00 (H6N2)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Ente/LTC-10-82743/1943 (H7N2)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Huhn/NJ/15086-3/94 (H7N3)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	N. zutr. ^b	POS	NEG	NEG

Virus	Stamm	Zielkonzentration	Ergebnis		
			Influenza A	Influenza B	RSV
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	N. zutr. ^b	POS	NEG	NEG
	A/Huhn/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Stockente/NY/6750/78 (H2N2)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
Influenza B	B/Lee/40	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Allen/45	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/GL/1739/54	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/1/59	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Panama/45/90 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/07/2004 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/02/06 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/04/06 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Hongkong/5/72	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/01/2011 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Malaysia/2506/04 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Taiwan/2/62	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
B/Brisbane/60/2008 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	
RSV A	RSV-A/NY (klinisch unbekannt)	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-8-2/2007	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-11-1/2008	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
RSV B	RSV-B/WV14617/85	7,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-B/CH93(18)-18	7,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS

^a Aufgrund der Vorschriften zur biologischen Sicherheit wurde für aviäre Influenza-A-Viren gereinigte virale RNA in einer simulierten Hintergrundmatrix verwendet.

^b Aufgrund der Vorschriften zur biologischen Sicherheit wurden inaktivierte aviäre Influenza-A-Viren (H7N9) ohne Virentiter im Verhältnis 1:100.000 in einer simulierten Hintergrundmatrix verdünnt und getestet.

^c Bekannte Victoria-Linie.

^d Bekannte Yamagata-Linie.

20.3 Analytische Spezifität (Exklusivität)

Eine *In-silico*-Analyse auf mögliche Kreuzreaktionen mit allen in Tabelle 8 aufgeführten Organismen wurde durchgeführt, indem Primer und Sonden im Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test einzeln den aus der GISAID-Datenbank heruntergeladenen Sequenzen zugeordnet wurden. E-Primer und -Sonden sind nicht spezifisch für SARS-CoV-2 und weisen auch das humane und das Fledermaus-SARS-Coronavirus nach. Eine potenzielle unbeabsichtigte Kreuzreaktivität mit anderen in Tabelle 8 aufgeführten Organismen wird aufgrund der *In-silico*-Analyse nicht erwartet.

Tabelle 8. Mikroorganismen für die analytische Spezifität des Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

Mikroorganismen aus der gleichen genetischen Familie	Organismen mit hoher Priorität
Humanes Coronavirus 229E	Adenovirus (z. B. C1 Ad. 71)
Humanes Coronavirus OC43	Humanes Metapneumovirus (hMPV)
Humanes Coronavirus HKU1	Parainfluenzaviren 1–4
Humanes Coronavirus NL63	Influenza A
SARS-Coronavirus	Influenza B
MERS-Coronavirus	Influenza C
Fledermaus-Coronavirus	Enterovirus (z. B. EV68)
	Respiratorisches Synzytial-Virus
	Rhinovirus
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	Parechovirus
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella non-pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (Anthrax)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> und <i>N. meningitidis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>

Mikroorganismen aus der gleichen genetischen Familie	Organismen mit hoher Priorität
	<i>Coxiella burnetii</i> (Q-Fieber)
	<i>Staphylococcus aureus</i>

Die analytische Spezifität des Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV für Influenza-A-, Influenza-B- und RSV-Viren entspricht den Angaben zur Bewertung der analytischen Exklusivität des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests. Die analytische Spezifität des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests wurde anhand von Testläufen mit 44 Kulturen von 16 viralen und 26 bakteriellen Stämmen sowie zwei Hefestämmen bestimmt. Die getesteten Kulturen repräsentieren häufige Pathogene der Atemwege oder Organismen, die potenziell im Nasopharynx anzutreffen sind. Drei Replikate der bakteriellen Stämme und Hefestämme wurden jeweils bei einer Konzentration von $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml getestet, mit Ausnahme eines Stammes, der bei 1×10^5 CFU/ml getestet wurde (*Chlamydia pneumoniae*). Die Viren wurden jeweils in drei Replikaten bei einer Konzentration von $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml getestet. Die analytische Spezifität betrug 100 %. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9. Analytische Spezifität des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests

Organismus	Konzentration	Influenza A	Influenza B	RSV
Vorlagenfreie Kontrolle	n. a.	NEG	NEG	NEG
Adenovirus Typ 1	1,12E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Adenovirus Typ 7	1,87E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humanes Coronavirus OC43	2,85E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humanes Coronavirus 229E	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Cytomegalovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Echovirus	3,31E+07 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Enterovirus	3,55E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Epstein-Barr-Virus	7,16E+07 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Herpes-simplex-Virus	8,90E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Masern	6,31E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humanes Metapneumovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Mumpsvirus	6,31E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humanes Parainfluenzavirus Typ 1	1,15E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humanes Parainfluenzavirus Typ 2	6,31E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humanes Parainfluenzavirus Typ 3	3,55E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG

Organismus	Konzentration	Influenza A	Influenza B	RSV
Rhinovirus Typ 1A	1,26E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Burkholderia cepacia</i>	3,30E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	3,20E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	3,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	3,30E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,00E+05 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	3,30E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	3,30E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1,00E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,30E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,00E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Mycobacterium tuberculosis (avirulent)</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,15E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,00E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	2,40E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,70E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i> (Protein-A-Erzeuger)	2,20E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,40E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3,50E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	3,10E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG

20.4 Kompetitive Interferenz

Die kompetitive Interferenz des Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV durch Koinfektionen wurde bewertet, indem einzelne SARS-CoV-2-, Influenza-A-, Influenza-B- bzw. RSV-Stämme bei 1x LoD und in Anwesenheit von verschiedenen Zielstämmen bei einer höheren Konzentration in einer simulierten Hintergrundmatrix getestet wurden. Die Konzentration an der LoD betrug 131 Kopien/ml für SARS-CoV-2 und lag im Bereich von 0,004 TCID₅₀/ml bis 0,43 TCID₅₀/ml für die Influenza- und RSV-Stämme; die Konkurrenzstämme wurden bei 10⁴ Titereinheiten (Kopien/ml, TCID₅₀/ml, CEID₅₀/ml oder PFU/ml) bewertet. Die entsprechende Konzentration von RNA (Kopien/ml) für die Influenza- und RSV-Stämme wurde mittels ddPCR ermittelt.

Die analytische kompetitive Interferenz wurde mithilfe eines Stamms von SARS-CoV-2 (inaktiviertes USA-WA1/2020), Influenza A H3 (H3/Victoria/361/2011), Influenza B (B/Mass/02/2012), RSV A (RSV-A/2/Australien/61) und RSV B (RSV-B/Wash/18537/62) beurteilt. Jeder Zielstamm und jede Konkurrenzstamm-Kombination wurde in jeweils 20 Replikaten getestet. Die normale Binomialverteilung bei 20 Replikatproben an der LoD beträgt zwischen 17 und 20 positive Ergebnisse, basierend auf einer Binomialverteilung mit N=20, p=0,95 (X~Bin(20; 0,95)). Daher wäre ein Satz von 20 mit 16 oder weniger positiven Ergebnissen selten und ein Anzeichen für einen kompetitiven Hemmeffekt aufgrund einer hohen Konzentration eines konkurrierenden Analyten. Die Ergebnisse sind nachstehend zusammengefasst:

Tabelle 10. Zusammenfassung der Ergebnisse zur kompetitiven Interferenz

		Korrekte Ergebnisse (n/20)					
		Teststamm bei der LoD und Störstamm bei:					
Teststamm bei der LoD	Störstamm	10 ⁴ * (2,1e7 Kopien/ ml)	10 ³ * (2,1e6 Kopien/ ml)	10 ² * (2,1e5 Kopien/ ml)	10 * (2,1e4 Kopien/ ml)	1 * (2,1e3 Kopien/ ml)	0,1 * (2,1e2 Kopien/ ml)
Influenza B	Influenza A	6/20	20/20				
RSV A	Influenza A	9/20	17/20				
RSV B	Influenza A	11/20	18/20				
SARS-CoV-2	Influenza A	6/20	17/20	20/20			
Teststamm bei der LoD	Störstamm	10 ⁴ * (5,2e7 Kopien/ ml)	10 ³ * (5,2e6 Kopien/ ml)	10 ² * (5,2e5 Kopien/ ml)	10 * (5,2e4 Kopien/ ml)	1 * (5,2e3 Kopien/ ml)	0,1 * (5,2e2 Kopien/ ml)
Influenza A	Influenza B	1/20	4/20	8/20	9/19	15/20	20/20
RSV A	Influenza B	0/20	0/20	3/20	18/20		
RSV B	Influenza B	7/20	8/20	11/20	18/20		
SARS-CoV-2	Influenza B	3/20	4/20	11/20	17/20	20/20	
Teststamm bei der LoD	Störstamm	10 ⁴ * (3,7e7 Kopien/ ml)	10 ³ * (3,7e6 Kopien/ ml)	10 ² * (3,7e5 Kopien/ ml)	10 * (3,7e4 Kopien/ ml)	1 * (3,7e3 Kopien/ ml)	0,1 * (3,7e2 Kopien/ ml)
Influenza A	RSV A	15/20	12/20	20/20			
Influenza B	RSV A	15/20	17/20				
SARS-CoV-2	RSV A	17/20	19/20				
Teststamm bei der LoD	Störstamm	10 ⁴ * (1,1e7 Kopien/ ml)	10 ³ * (1,1e6 Kopien/ ml)	10 ² * (1,1e5 Kopien/ ml)	10 * (1,1e4 Kopien/ ml)	1 * (1,1e3 Kopien/ ml)	0,1 * (1,1e2 Kopien/ ml)

		Korrekte Ergebnisse (n/20)					
		Teststamm bei der LoD und Störstamm bei:					
Teststamm bei der LoD	Störstamm	10 ⁴ * (2,1e7 Kopien/ ml)	10 ³ * (2,1e6 Kopien/ ml)	10 ² * (2,1e5 Kopien/ ml)	10 * (2,1e4 Kopien/ ml)	1 * (2,1e3 Kopien/ ml)	0,1 * (2,1e2 Kopien/ ml)
Influenza A	RSV B	9/20	7/20	6/20	14/20	20/20	
Influenza B	RSV B	10/20	10/20	16/20	19/20		
SARS-CoV-2	RSV B	17/20	16/20	15/20	20/20		
Teststamm bei der LoD	Störstamm	10 ⁴ *	10 ³ *	10 ² *	10 *	1 *	0,1 *
Influenza A	SARS-CoV-2	19/20					
Influenza B	SARS-CoV-2	18/20					
RSV A	SARS-CoV-2	19/20					
RSV B	SARS-CoV-2	19/20					

* Die Konzentrationseinheiten für die einzelnen Organismen lauten wie folgt: Influenza A H3 - CEID₅₀/ml; Influenza B und RSV B - TCID₅₀/ml; RSV A - PFU/ml; SARS-CoV-2 - Kopien/ml

Kursive Schrift kennzeichnet Hemmwirkungen

Fettschrift kennzeichnet keine Hemmung (SARS-CoV-2 getestet bis >19/20)

Influenza A/Victoria/361/2011 bei einer Konzentration von 1 x 10⁴ CEID₅₀/ml (2,1e7 Kopien/ml) führte zu einer Hemmung von Influenza B, RSV A, RSV B und SARS-CoV-2 an der LoD.

Influenza B/Mass/2/2012 bei den in Tabelle 10 aufgeführten Konzentrationen führte zu einer Hemmung von SARS-CoV-2, Influenza A, RSV A und RSV B bei Konzentrationen an der LoD der betreffenden Ziele.

RSV A/2/Australien/61 bei einer Konzentration von 1 x 10⁴ PFU/ml (3,7e7 Kopien/ml) führte zu einer Hemmung von SARS-CoV-2, Influenza A und Influenza B an der LoD.

RSV-B/Wash/18537/62 bei den in Tabelle 10 aufgeführten Konzentrationen führte zu einer Hemmung von SARS-CoV-2, Influenza A und Influenza B bei Konzentrationen an der LoD der betreffenden Ziele.

20.5 Potenzielle Störsubstanzen

Potenzielle Störsubstanzen, die im Nasopharynx vorkommen bzw. während der Entnahme und Handhabung in die Probe gelangen und den zuverlässigen Nachweis von SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und RSV stören können, wurden mithilfe ausgewählter direkter Tests mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV bewertet. Weitere Substanzen wurden außerdem bereits zuvor mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Assay bewertet.

Potenzielle Störsubstanzen im Nasengang und im Nasopharynx sind insbesondere Blut, Nasensekrete oder Schleim und Nasen- und Halsmedikamente zur Linderung bei verstopfter, trockener oder gereizter Nase oder bei Asthma- bzw. Allergiesymptomen sowie Antibiotika und Virostatika. Positive und negative Proben wurden in simulierter Nasalmatrix angesetzt. Negative Proben (N = 8) wurden in Anwesenheit jeder Substanz getestet, um die Auswirkungen auf die Leistung der Probenbearbeitungskontrolle (SPC) zu ermitteln. Positive Proben (N = 8) wurden pro Substanz mit Zusatz von Viren beim 3-Fachen der für jeden Stamm ermittelten analytischen LoD getestet. Die mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV getesteten positiven Proben waren ein SARS-CoV-2-Stamm, zwei Influenza-A-Stämme, ein Influenza-B-Stamm und zwei RSV-Stämme (RSV A und RSV B), die mit dem Xpert Xpress Flu/RSV getesteten hingegen sechs Influenza-Stämme (vier Influenza A und zwei Influenza B) und vier RSV-Stämme (zwei RSV A und zwei RSV B). Die bewerteten Substanzen sind mit ihren aktiven Bestandteilen und getesteten Endkonzentrationen in Tabelle 11 aufgeführt. Keine der Substanzen verursachte eine Störung der Assayleistung bei den im Rahmen dieser Studie getesteten Konzentrationen. Alle positiven und negativen Replikate wurden mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test und/oder dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test korrekt identifiziert.

Tabelle 11. Potenzielle Störsubstanzen im Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test und/oder im Xpert Xpress Flu/RSV-Test

Substanz/Klasse	Beschreibung/Wirkstoff	Getestete Konzentration
Kontrolle	Simulierte Nasalmatrix	100 Vol.-%
β-Adrenozeptor-Agonist-Bronchospasmolytika	Albuterolsulfat	0,83 mg/ml (entsprechend 1 Dosis pro Tag)
Blut	Blut (human)	2 Vol.-%
BD Universal Transport System	Transportmedien	100 Vol.-%
Remel M4®	Transportmedien	100 Vol.-%
Remel M4RT®	Transportmedien	100 Vol.-%
Remel M5®	Transportmedien	100 Vol.-%
Remel M6®	Transportmedien	100 Vol.-%
Halstabletten, orales Anästhetikum und Analgetikum ^a	Benzocain, Menthol	1,7 mg/ml
Muzin ^a	Gereinigtes Muzin (bovine oder porcine Unterkieferspeicheldrüse)	0,1 Gew.-% ^b
Antibiotikum, Nasensalbe ^a	Mupirocin	10 mg/ml
Kochsalzlösung-Nasenspray ^a	Natriumchlorid (0,65 %)	15 Vol.-%
Anefrin Nasenspray	Oxymetazolin, 0,05 %	15 Vol.-%
PHNY Nasentropfen	Phenylephrin, 0,5 %	15 Vol.-%
Tamiflu Virostatika ^a	Zanamivir	7,5 mg/ml
Antibakteriell, systemisch	Tobramycin	4 µg/ml
Zicam Nasengel	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, Schwefel	15 Gew.-%
Nasales Kortikosteroid	Fluticason-Propionat	5 µg/ml

^a Substanzen/Wirkstoffe und Konzentrationen, die mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Test bewertet wurden.

^b Keine Störung der Leistung des Xpert Xpress Flu/RSV beobachtet bei einer Konzentration von 2,5 %.

20.6 Kontamination durch Verschleppung

Verschleppungsstudien zum Nachweis, dass die abgeschlossenen GeneXpert-Einmalkartuschen eine Kontamination durch Verschleppung verhindern, sind für frühere, für die GeneXpert-Systeme entwickelte Xpert-Tests, einschließlich des Xpert Xpress Flu/RSV, durchgeführt worden. Die Studien konnten belegen, dass eine negative Probe im Anschluss an eine sehr hoch positive Probe im selben GeneXpert-Modul nicht zu einer Verschleppung führt.

21 Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit des Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Tests wurde an drei Zentren anhand eines aus 9 Proben bestehenden Panels (eine negative Probe, vier niedrig positive (~1x LoD) und vier moderat positive (~3x LoD) Proben) bewertet. Die negative Probe bestand aus simulierter Matrix ohne Ziel-Mikroorganismen oder Ziel-RNA. Die positiven Proben waren angesetzte Proben in einer simulierten Matrix unter Verwendung von inaktiviertem NATrol SARS-CoV-2 (ZeptoMetrix) und den kultivierten Viren Influenza A/Kalifornien/7/2009, Influenza B/Mass/2/2012 und RSV B/Wash/18537/62.

Die Tests fanden über sechs (6) Tage statt, wobei drei (3) Chargen von Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-Kartuschen an drei (3) teilnehmenden Zentren mit jeweils zwei (2) Bedienpersonen eingesetzt wurden, sodass sich insgesamt 144 Observationen pro Panelprobe (3 Zentren x 2 Bedienpersonen x 3 Chargen x 2 Tage/Charge x 2 Durchläufe x 2 Replikate = 144 Observationen/Panelprobe) ergaben. Die Studienergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsergebnisse – Übereinstimmung in %

Probe	Zentrum 1			Zentrum 2			Zentrum 3			Gesamtübereinstimmung in % ^a nach Probe
	Ben. 1	Ben. 2	Zentrum	Ben. 1	Ben. 2	Zentrum	Ben. 1	Ben. 2	Zentrum	
Negativ	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
SARS-CoV-2 niedr. pos.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	99,3 % (143/144)
SARS-CoV-2 mod. pos.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
Influenza A niedr. pos.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	91,7 % (22/24)	91,7 % (22/24)	91,7 % (44/48)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	96,5 % (139/144)
Influenza A mod. pos.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	99,3 % (142/143) ^b
Influenza B niedr. pos.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
Influenza B mod. pos.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
RSV niedr. pos.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (143/143)
RSV mod. pos.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)

^a Die Übereinstimmung wurde als Prozentsatz der beobachteten Ergebnisse, die mit den erwarteten Ergebnissen übereinstimmten, berechnet.

^b Drei Proben ohne gültige Ergebnisse (2x unbestimmt) [SARS-CoV-2 mod. pos. (1); Influenza A mod. pos. (1); RSV niedr. pos. (1)].

22 Literatur

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Abgerufen am 9. Februar 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Abgerufen am 3. März 2020.
3. 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.
4. 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.
5. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Abgerufen am 19. Mai 2016.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Abgerufen am 14. März 2013.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
9. VERORDNUNG (EG) NR. 1272/2008 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Liste der Sicherheitshinweise, Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG (Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

23 Standorte der Cepheid-Zentralen

Konzernzentrale

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Konzernzentrale in Europa

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

24 Technische Unterstützung

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

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

Vereinigte Staaten von Amerika

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

Frankreich

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

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

25 Symbolerklärung

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



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Phone: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telephone: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301

www.cephheidinternational.com



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



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



26 Revisionsverlauf

Beschreibung der Änderung: 302-5159 Rev. D auf Rev. E

Zweck: Hinzufügen von Symbolen und Adressen.

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
25	Hinzufügung des Symbols des Schweizer Importeurs, des Symbols CH REP und der zugehörigen Adressen.