

Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2

REF XPRSARS-COV2-10

Gebrauchsanweisung

Zur Verwendung mit GeneXpert Dx- oder GeneXpert Infinity-
Systemen

CE **IVD**

Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben

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.

© 2020–2023 Cepheid

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.

© 2020–2023 Cepheid

Beschreibung der Änderungen siehe Abschnitt 26 Revisionsverlauf.

Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2

1 Markenname

Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert Xpress SARS-CoV-2

3 Verwendungszweck

Der Xpert Xpress SARS-CoV-2-Test ist ein Echtzeit-RT-PCR-Test, der für den qualitativen Nachweis von Nukleinsäure des SARS-CoV-2 in Nasen-Rachen-Abstrichen und Nasenabstrichen von Personen, bei denen der Verdacht auf eine COVID-19-Infektion besteht, bestimmt ist.

Die Ergebnisse beziehen sich auf die Identifikation von SARS-CoV-2-RNA. Positive Ergebnisse zeigen die Anwesenheit von SARS-CoV-2-RNA an; um den Patienteninfektionsstatus zu ermitteln, ist die klinische Korrelation mit der Anamnese und anderen diagnostischen Informationen erforderlich. Positive Ergebnisse schließen eine bakterielle Infektion oder eine Koinfektion mit anderen Viren nicht aus. Der nachgewiesene Erreger ist eventuell nicht die definitive Ursache der Erkrankung.

Negative Ergebnisse schließen eine Infektion mit SARS-CoV-2 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 epidemiologischen Informationen betrachtet werden.

Der Xpert Xpress SARS-CoV-2-Test ist zur Durchführung durch geschultes Personal sowohl im Labor als auch in patientennahen Testumgebungen bestimmt.

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 später vom International Committee for Taxonomy of Viruses (ICTV) die neue Bezeichnung SARS-CoV-2 erhielt.² Am 30. Januar 2020 erklärte die WHO den Ausbruch zu einer weltweiten gesundheitlichen Notlage. SARS-CoV-2 hat weltweit zu über einer Million gemeldeter Fälle der als Coronavirus Infectious Disease 2019 (COVID-19) bezeichneten Krankheit geführt. Morbidität und Mortalität von COVID-19 variieren je nach Alter und Risikofaktoren des Patienten, wobei ältere Menschen und Menschen mit Komorbiditäten wie z. B. Hypertonie, Diabetes und respiratorischen Erkrankungen am meisten gefährdet sind.

Der Xpert Xpress SARS-CoV-2-Test ist ein molekularer In-vitro-Diagnostiktest, der den Nachweis und die Diagnose von SARS-CoV-2 unterstützt, und basiert auf der weit verbreiteten Technologie der Nukleinsäureamplifikation. Der Xpert Xpress SARS-CoV-2-Test enthält Primer und Sonden sowie interne Kontrollen, die bei der RT-PCR für den qualitativen In-vitro-Nachweis von SARS-CoV-2-RNA in Nasen-Rachen-Abstrichen (NP-Abstrichen) und Nasen-Abstrichen verwendet werden.

5 Verfahrensprinzip

Der Xpert Xpress SARS-CoV-2-Test ist ein automatisierter *In-vitro*-Diagnostiktest für den qualitativen Nachweis von Nukleinsäure von SARS-CoV-2. Der Xpert Xpress SARS-CoV-2-Test wird auf dem GeneXpert Instrument Systems durchgeführt.

Die GeneXpert Instrument Systems automatisieren und integrieren die Probenvorbereitung, Nukleinsäureextraktion und -amplifikation und den Nachweis der Zielsequenzen in einfachen oder komplexen Proben mithilfe von Echtzeit-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 des jeweiligen Systems ist im *GeneXpert Dx System Operator Manual* bzw. im *GeneXpert Infinity System Operator Manual* zu finden.

Der Xpert Xpress SARS-CoV-2-Test enthält Reagenzien für den Nachweis von RNA des SARS-CoV-2 in NP-Abstrichen bzw. Nasenabstrichen. 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 NP-Abstrich bzw. der Nasenabstrich wird entnommen und in ein Transportröhrchen gegeben, in dem sich 3 ml Viretransportmedium oder 3 ml Kochsalzlösung befinden. Die Probe wird kurz durch 5-maliges schnelles Invertieren des Entnahmeröhrchens vermischt. Mit der beiliegenden Transferpipette wird die Probe in die Probenkammer der Xpert Xpress SARS-CoV-2-Kartusche überführt. Die Xpert-Kartusche wird auf die GeneXpert Instrument System-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 Enthaltene Materialien

Das Xpert Xpress SARS-CoV2-Kit enthält ausreichend Reagenzien zur Bearbeitung von 10 Patienten- oder Qualitätskontroll-Proben. Das Kit enthält die folgenden Materialien:

| | |
|--|----------------------|
| Xpert Xpress SARS-CoV2-Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern | 10 |
| Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefrieretrocknet) | Je 1 pro Kartusche |
| Lysereagenz | 1,5 ml pro Kartusche |
| Bindungsreagenz | 1,5 ml pro Kartusche |
| Elutionsreagenz | 3,0 ml pro Kartusche |
| Einweg-Transferpipetten | 10–12 pro Kit |
| CD | 1 pro Kit |
| Assay-Definitionsdatei (ADF) | |
| Anweisungen zum Importieren der ADF in die Software | |
| Flyer | 1 pro Kit |
| Anweisungen zum Auffinden der Packungsbeilage auf www.cepheid.com | |

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 Wiederkäufer- 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-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

- 0,85%ige (Gew.-%) Kochsalzlösung, 3 ml
- Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid Art.-Nr. SWAB/B-100, SWAB/M-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
- Alternativ können Tupfer und Transportmedium separat erworben werden:
 - Beflockter Nylontupfer (Copan Art.-Nr. 502CS01, 503CS01) oder gleichwertig
 - Virentransportmedium, 3 ml (Copan Art.-Nr. 330C) oder gleichwertig
- GeneXpert Dx System oder GeneXpert Infinity System (verschiedene Bestellnummern, je nach Konfiguration): GeneXpert Instrument, Computer, Barcodescanner, Benutzerhandbuch.

Thema 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

SeraCare AccuPlex™ Referenzmaterial-Kit, Bestellnummer 0505-0126 (Bestellcode CEPHEID)

10 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

10.1 Allgemeines

- Zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.
- Positive Ergebnisse zeigen die Anwesenheit von SARS-CoV-2-RNA an.
- Alle positiven Ergebnisse wie erforderlich an die zuständigen Gesundheitsbehörden melden.
- 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 handhaben. Richtlinien für den Umgang mit Patientenproben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention³ und vom Clinical and Laboratory Standards Institute⁴ 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. Dieser Stoff kann Eigenschaften von Sondermüll gemäß des in den USA geltenden EPA Resource Conservation and Recovery Act (RCRA) aufweisen und die Erfüllung spezieller Entsorgungsvorgaben erfordern. Prüfen Sie die Landes- und Kommunalvorschriften daraufhin, wie sie sich von den Entsorgungsvorschriften auf Bundesebene unterscheiden. 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

- Der Deckel der Xpert Xpress SARS-CoV2-Kartusche darf nur für die Zugabe der Probe geöffnet werden.
- 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.
- Jede Einweg-Xpert Xpress SARS-CoV2-Kartusche dient zur Durchführung eines einzigen Tests. 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^{5,6}

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 die Leistung dieses Tests unabdingbar. Ungenügende Probenentnahme sowie unsachgemäßes Vorgehen bei Handhabung und/oder Transport kann zu falschen Ergebnissen führen. Siehe Abschnitt 12.1. Vorgehen bei der Entnahme von Nasen-Rachen-Abstrichen und Abschnitt 12.2. Vorgehen bei der Entnahme von Nasenabstrichen.

Nasen-Rachen-Abstriche und Nasenabstriche können vor dem Test auf den GeneXpert Instrument Systems bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (15–30 °C) und bis zu 7 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

Den Tupfer in eines der Nasenlöcher einführen, bis der posteriore Nasopharynx erreicht ist (siehe Abbildung 1). 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. Den Tupfer an der markierten Sollbruchstelle abbrechen und das Probenentnahmeröhrchen fest verschließen.



Abbildung 1. Entnahme von Nasen-Rachen-Abstrichen

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).

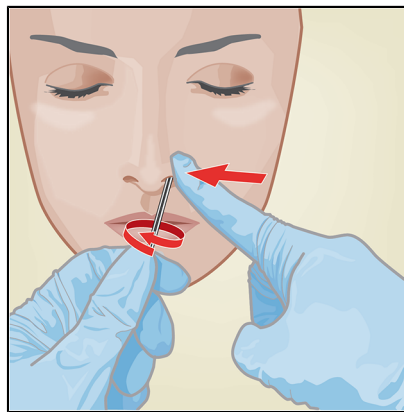


Abbildung 2. Entnahme des Nasenabstrichs aus dem ersten Nasenloch

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.

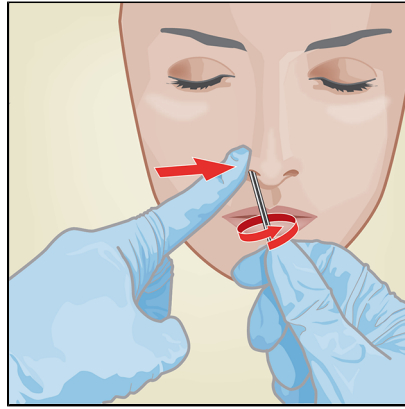


Abbildung 3. Entnahme des Nasenabstrichs aus dem zweiten Nasenloch

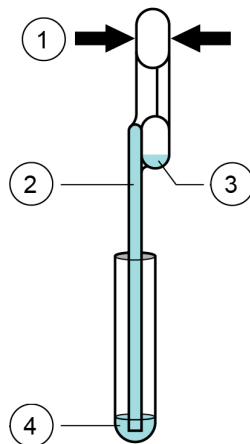
- Den Tupfer herausziehen und in das Röhrchen mit 3 ml Virentransportmedium bzw. 3 ml Kochsalzlösung stecken. Den Tupfer an der markierten Sollbruchstelle abbrechen und das Probenentnahmeröhrchen fest verschließen.

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).



| Nummer | Beschreibung |
|--------|----------------|
| 1 | Hier drücken |
| 2 | Pipette |
| 3 | Überlaufballon |
| 4 | Probe |

Abbildung 4. Transferpipette

- Den oberen Ballon der Pipette loslassen, sodass sich die Pipette füllt. Erst dann die Pipette aus dem Röhrchen ziehen. Nach dem Füllen der Pipette ist im Überlaufballon der Pipette überschüssige Probe zu sehen (siehe Abbildung 4). Sicherstellen, dass die Pipette keine Bläschen enthält.

8. Um die Probe in die Kartusche zu überführen, den oberen Ballon der Transferpipette erneut vollständig zusammendrücken, um den Pipetteninhalt (300 µl) in die große Öffnung der Kartusche (Probenkammer) gemäß Abbildung 5 zu entleeren. Die gebrauchte Pipette entsorgen.



Abbildung 5. Xpert Xpress SARS-CoV-2-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.

9. Den Kartuschendeckel schließen.

13.2 Externe Kontrollen

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

Gehen Sie wie folgt vor, um eine Kontrolle mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2-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.

14 Durchführung des Tests

- Bei Verwendung des GeneXpert Dx System weiter mit Abschnitt 14.1.
- Bei Verwendung des GeneXpert Infinity System weiter mit Abschnitt 14.2.

14.1 GeneXpert Dx System

14.1.1 Testbeginn

Achten Sie vor Testbeginn darauf:

- Wichtig**
- dass auf dem System die korrekte GeneXpert Dx Softwareversion ausgeführt wird (siehe Abschnitt „Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien“).
 - dass die richtige Assay-Definitionsdatei (ADF) in die Software importiert wurde.

In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte der Testdurchführung beschrieben. Eine ausführliche Anleitung finden Sie im *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Anmerkung

Die zu befolgenden Schritte können sich von der hier enthaltenen Beschreibung unterscheiden, falls der Standard-Workflow des Systems vom Systemverwalter geändert wurde.

1. Schalten Sie das GeneXpert Dx System und anschließend den Computer ein und melden Sie sich an. Die GeneXpert Software startet automatisch. Falls nicht, doppelklicken Sie auf das Verknüpfungssymbol für die GeneXpert Dx-Software auf dem Windows®-Desktop.
2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort an.
3. Klicken Sie im Fenster **GeneXpert-System (GeneXpert System)** auf **Test erstellen (Create Test)**. Das Fenster **Test erstellen (Create Test)** wird angezeigt. Das Dialogfeld **Patienten-ID-Barcode scannen (Scan Patient ID Barcode)** wird angezeigt.
4. Scannen oder tippen Sie die Patienten-ID (Patient ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID (Patient ID).
Die Patienten-ID (Patient ID) ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten. Das Dialogfeld **Proben-ID-Barcode scannen (Scan Sample ID Barcode)** wird angezeigt.
5. Scannen oder tippen Sie die Proben-ID (Sample ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID).
Die Proben-ID ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten. Das Dialogfeld **Kartuschen-Barcode scannen (Scan Cartridge Barcode)** wird angezeigt.
6. Den Barcode der Kartusche einscannen. Anhand der über den Barcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: „Assay auswählen (Select Assay)“, „Chargen-ID (Reagent Lot ID)“, „Kartuschen-Seriennr. (Cartridge SN)“ und „Verfallsdatum (Expiration Date)“.

Anmerkung

Falls der Barcode auf der Kartusche sich nicht einscannen lässt, wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche. Falls Sie den Kartuschen-Barcode in der Software gescannt haben und die Assay-Definitionsdatei (ADF) nicht verfügbar ist, wird ein Bildschirm mit der Meldung angezeigt, dass die Assay-Definitionsdatei nicht im System geladen ist. Wenn dieser Bildschirm erscheint, wenden Sie sich an den technischen Kundendienst von Cepheid.

7. Klicken Sie auf **Test starten (Start Test)**. Tippen Sie im Dialogfeld, das daraufhin erscheint, falls erforderlich Ihr Kennwort ein.
8. Öffnen Sie die Klappe des Instrumentenmoduls mit der grün blinkenden Leuchte und laden Sie die Kartusche.
9. Schließen Sie die Klappe. Der Test beginnt und die grüne Leuchte hört auf zu blinken.
Wenn der Test abgeschlossen ist, erlischt die Leuchte.
10. Warten Sie, bis das System die Klappenverriegelung freigibt, bevor Sie die Modulklappe öffnen, und entnehmen Sie anschließend die Kartusche.
11. Verbrauchte Kartuschen müssen entsprechend den üblichen Praktiken der jeweiligen Einrichtung in einem geeigneten Proben-Abfallbehälter entsorgt werden.

14.1.2 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

In diesem Abschnitt sind die grundsätzlichen Schritte für Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse aufgelistet. Detaillierte Anweisungen zum Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse sind im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx-System* zu finden.

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

14.2 GeneXpert Infinity System

14.2.1 Testbeginn

Achten Sie vor Testbeginn darauf:

- Wichtig**
- dass auf dem System die korrekte Xpertise Softwareversion ausgeführt wird (siehe Abschnitt „Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien“).
 - dass die richtige Assay-Definitionsdatei (ADF) in die Software importiert wurde.

In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte der Testdurchführung beschrieben. Eine ausführliche Anleitung finden Sie im *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Anmerkung Die zu befolgenden Schritte können sich von der hier enthaltenen Beschreibung unterscheiden, falls der Standard-Workflow des Systems vom Systemverwalter geändert wurde.

1. Schalten Sie das Instrument ein. Die Xpertise-Software startet automatisch. Falls nicht, doppelklicken Sie auf das Verknüpfungssymbol für die Xpertise-Software auf dem Windows®-Desktop.
2. Melden Sie sich bei dem Computer und anschließend mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort bei der GeneXpert Xpertise-Software an.
3. Klicken Sie im **Start-Arbeitsbereich (Home)** der Xpertise-Software auf **Anforderungen (Orders)** und im Arbeitsbereich **Anforderungen (Orders)** auf **Test anfordern (Order Test)**.
Der Arbeitsbereich **Test anfordern – Patienten-ID (Order Test – Patient ID)** wird angezeigt.
4. Scannen oder tippen Sie die Patienten-ID (Patient ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID (Patient ID).
Die Patienten-ID (Patient ID) ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten.
5. Geben Sie alle weiteren, von Ihrer Einrichtung verlangten Informationen ein und klicken Sie auf die Schaltfläche **WEITER (CONTINUE)**.
Der Arbeitsbereich **Test anfordern – Proben-ID (Order Test – Sample ID)** wird angezeigt.
6. Scannen oder tippen Sie die Proben-ID (Sample ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID).
Die Proben-ID ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** sowie in allen Berichten.
7. Klicken Sie auf die Schaltfläche **WEITER (CONTINUE)**.
Der Arbeitsbereich **Order Test – Assay (Test anfordern – Assay)** wird angezeigt.
8. Den Barcode der Kartusche einscannen. Anhand der über den Barcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: „Assay auswählen (Select Assay)“, „Chargen-ID (Reagent Lot ID)“, „Kartuschen-Serienr. (Cartridge SN)“ und „Verfallsdatum (Expiration Date)“.

Anmerkung Falls der Barcode auf der Kartusche sich nicht einscannen lässt, wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche. Falls Sie den Kartuschen-Barcode in der Software gescannt haben und die Assay-Definitionsdatei (ADF) nicht verfügbar ist, wird ein Bildschirm mit der Meldung angezeigt, dass die Assay-Definitionsdatei nicht im System geladen ist. Wenn dieser Bildschirm erscheint, wenden Sie sich an den technischen Kundendienst von Cepheid.

Nach dem Scannen der Kartusche wird der Arbeitsbereich **Test anfordern – Testinformationen (Order Test – Test Information)** angezeigt.

9. Prüfen Sie, ob die Informationen korrekt sind und klicken Sie auf **Absenden (Submit)**. Tippen Sie im Dialogfeld, das daraufhin erscheint, falls erforderlich Ihr Kennwort ein.
10. Stellen Sie die Kartusche auf das Transportband.
Die Kartusche wird automatisch geladen, der Test wird ausgeführt, und die benutzte Kartusche wird in den Abfallbehälter gelegt.

14.2.2 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

In diesem Abschnitt sind die grundsätzlichen Schritte für Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse aufgelistet. Detailliertere Anweisungen zum Anzeigen und Ausdrucken von Ergebnissen sind im *GeneXpert Infinity System Operator Manual* zu finden.

1. Klicken Sie im **Start-Arbeitsbereich (Home)** der Xpertise Software auf das Symbol **RESULTS (ERGEBNISSE)**. Das Menü „Ergebnisse (Results)“ wird angezeigt.
2. Betätigen Sie im Menü „Results (Ergebnisse)“ die Schaltfläche **ERGEBNISSE ANZEIGEN (VIEW RESULTS)**. Der Arbeitsbereich **Ergebnisse anzeigen (View Results)** mit den Testergebnissen wird angezeigt.
3. Klicken Sie auf die Schaltfläche **BERICHT (REPORT)**, um eine Berichtdatei im PDF-Format anzuzeigen bzw. zu erstellen.

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 (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.

Gehen Sie wie folgt vor, um eine Kontrolle mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2-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.

16 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden automatisch vom GeneXpert-System ausgewertet und im Fenster „Ergebnisse anzeigen (View Results)“ angezeigt. Der Xpert Xpress SARS-CoV2-Test liefert Testergebnisse, die auf dem Nachweis von zwei Gen-Zielsequenzen entsprechend den in Tabelle 1 dargestellten Algorithmen beruhen.

Tabelle 1. Mit dem Xpert Xpress SARS-CoV2 mögliche Ergebnisse

| Ergebnistext | N2 | E | SPC |
|---|----|-----|-----|
| SARS-CoV-2 POSITIV (SARS-CoV-2 POSITIVE) | + | +/- | +/- |
| SARS-CoV-2 VERMUTLICH POS (SARS-CoV-2 PRESUMPTIVE POS) | - | + | +/- |
| SARS-CoV-2 NEGATIV (SARS-CoV-2 NEGATIVE) | - | - | + |
| UNGÜLTIG (INVALID) | - | - | - |

Siehe Tabelle 2 zur Interpretation der Testergebnis-Mitteilungen für den Xpert Xpress SARS-CoV2-Test.

Tabelle 2. Ergebnisse und Interpretation für den Xpert Xpress SARS-CoV2

| Ergebnis | Interpretation |
|---|--|
| SARS-CoV-2 POSITIV (SARS-CoV-2 POSITIVE) | <p>Die Ziel-Nukleinsäuren für das neuartige Coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) wurden nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Das SARS-CoV-2-Signal für die Ziel-Nukleinsäure N2 bzw. die Signale für beide Ziel-Nukleinsäuren (N2 und E) weisen einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. SPC: KA (NA); die SPC wird ignoriert, da die Zielamplifikation für das Coronavirus stattgefunden hat. Sondentest (Probe Check): BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich. |
| SARS-CoV-2 VERMUTLICH POS (SARS-CoV-2 PRESUMPTIVE POS) | <p>Eventuell sind Nukleinsäuren des neuartigen Coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) vorhanden. Die Probe sollte wie in Abschnitt 17.2 unter „Testwiederholung“ angegeben erneut getestet werden. Bei Proben mit wiederholtem vermutlich positivem Ergebnis können zusätzliche Bestätigungstests durchgeführt werden, wenn zwischen SARS-CoV-2 und SARS-CoV-1 bzw. anderen Sarbecoviren, von denen derzeit keine Infektiosität für den Menschen bekannt ist, unterschieden werden muss oder dies für epidemiologische Zwecke oder das klinische Management erforderlich ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> Das SARS-CoV-2-Signal nur für die Ziel-Nukleinsäure E weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. SPC: KA (NA); die SPC wird ignoriert, da eine Zielamplifikation stattgefunden hat. Sondentest (Probe Check): BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich. |
| SARS-CoV-2 NEGATIV (SARS-CoV-2 NEGATIVE) | <p>Die Ziel-Nukleinsäuren für das neuartige Coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) wurden nicht nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die SARS-CoV-2-Signale für beide Ziel-Nukleinsäuren (N2 und E) weisen keinen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie keinen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. SPC: BEST. (PASS); die SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. Sondentest (Probe Check): BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich. |

| Ergebnis | Interpretation |
|----------------------------------|---|
| UNGÜLTIG (INVALID) | <p>Die SPC erfüllt die Akzeptanzkriterien nicht. Es kann nicht ermittelt werden, ob die Nukleinsäuren des neuartigen Coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) vorhanden sind oder nicht. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen zur Testwiederholung (Abschnitt 17.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: DEFEKT (FAIL); die Signale für die SPC und SARS-CoV-2 weisen keinen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie keinen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. • Sondentest (Probe Check): BEST. (PASS). Alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren erfolgreich. |
| FEHLER (ERROR) | <p>Es kann nicht ermittelt werden, ob die Nukleinsäuren des neuartigen Coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) vorhanden sind oder nicht. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen zur Testwiederholung (Abschnitt 17.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Sondentest (Probe Check): DEFEKT (FAIL); ein oder alle Ergebnisse der Sondenprüfung waren nicht erfolgreich.¹ <p>¹ Wenn die Sondenprüfung bestanden wurde, wurde der Fehler durch Überschreiten des maximalen Druckgrenzwerts, fehlende Probenzugabe oder den Ausfall einer Systemkomponente verursacht.</p> |
| KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) | <p>Es kann nicht ermittelt werden, ob die Nukleinsäuren des neuartigen Coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) vorhanden sind oder nicht. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen zur Testwiederholung (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) • Sondentest (Probe Check): KA (NA) (Keine Angabe) |

Der Xpert Xpress SARS-CoV2 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 Zielnukleinsäure 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 Wiederholung des Assays

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 **VERMUTLICH POS (PRESUMPTIVE POS)** bedeutet, dass eventuell Nukleinsäuren des neuartigen Coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) vorhanden sind. Nur eine der Zielnukleinsäuren für SARS-CoV-2 wurde nachgewiesen (E-Gen), während die andere Zielnukleinsäure für SARS-CoV-2 (N2-Gen) nicht nachgewiesen wurde.
- 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)**) oder des Ergebnisses **VERMUTLICH POS (PRESUMPTIVE POS)** eine neue Kartusche verwenden.

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

1. Saubere Handschuhe anlegen. Eine neue Xpert Xpress SARS-CoV2-Kartusche und eine neue Transferpipette beschaffen.
2. Sicherstellen, dass das Proben transportröhrchen bzw. Röhrchen mit externer Kontrolle verschlossen ist.
3. Die Probe durch rasches 5-maliges Umdrehen des Proben transportröhrchens bzw. Röhrchens mit externer Kontrolle mischen. Den Deckel vom Proben transportröhrchen bzw. Röhrchen mit externer Kontrolle abnehmen.
4. Öffnen Sie den Kartuschendeckel.
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 Leistungsmerkmale dieses Tests wurden ausschließlich mit den im Abschnitt „Verwendungszweck“ aufgeführten Probentypen ermittelt. Die Leistung dieses Assays bei Verwendung anderer Probentypen oder Proben wurde nicht untersucht.
- Durch unsachgemäßes Vorgehen bei Entnahme, Transport oder Handhabung der Probe kann es zu einem falsch negativen Ergebnis kommen. Darüber hinaus sind falsch negative Ergebnisse möglich, wenn die Probe eine unzureichende Organismenanzahl enthält.
- Wie bei allen molekularen Tests können Mutationen in den Zielregionen des Xpert Xpress SARS-CoV-2 die Bindung der Primer und/oder Sonden beeinträchtigen, was dazu führt, dass die Anwesenheit des Virus nicht nachgewiesen wird.
- Dieser Test kann durch Bakterien oder andere Viren verursachte Krankheiten nicht ausschließen.

19 Leistungsmerkmale

19.1 Klinische Bewertung

Die Leistung des Xpert Xpress SARS-CoV-2-Tests wurde anhand von archivierten klinischen Nasen-Rachen-Abstrichen (NP-Abstrichen) in Virentransportmedium bewertet. Insgesamt 45 SARS-CoV-2-positive und 45 SARS-CoV-2-negative NP-Abstriche wurden randomisiert und verblindet mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2 getestet.

Alle 45 SARS-CoV-2-positiven Proben und 30 der 45 SARS-CoV-2-negativen Proben wurden während der COVID-19-Pandemie in den USA entnommen und waren zuvor mit einem im Rahmen einer Emergency Use Authorization (EUA) erhältlichen RT-PCR-Test als positiv bzw. negativ für SARS-CoV-2 charakterisiert worden. Fünfzehn der 45 SARS-CoV-2-negativen NP-Abstriche wurden vor Dezember 2019 entnommen und sind erwartungsgemäß negativ für SARS-CoV-2.

Positive prozentuale Übereinstimmung (Positive Percent Agreement, PPA) und negative prozentuale Übereinstimmung (Negative Percent Agreement, NPA) wurden durch Vergleich der Ergebnisse des Xpert Xpress SARS-CoV-2-Tests mit den erwarteten Ergebnissen ermittelt. Die Ergebnisse für diese 90 archivierten klinischen NP-Abstriche gehen aus Tabelle 3 hervor. Die PPA betrug 97,8 % (95%-KI: 88,4 %–99,6 %) und die NPA betrug 95,6 % (95%-KI: 85,2 %–98,8 %).

Tabelle 3. Ergebnisse des Leistungstests für den Xpert Xpress SARS-CoV2

| Xpert Xpress SARS-CoV2 | Erwartete Ergebnisse | | | Insgesamt |
|------------------------|----------------------|-----------------|----------------|-----------|
| | | Positiv | Negativ | |
| | Positiv | 44 ^a | 2 ^b | 46 |

| | | | | |
|------------|------------------|--------------------------------|----|----|
| | Negativ | 1 | 43 | 44 |
| | Insgesamt | 45 | 45 | 90 |
| PPA | | 97,8 % (95%-KI: 88,4 %–99,6 %) | | |
| NPA | | 95,6 % (95%-KI: 85,2 %–98,8 %) | | |

- a. Eine Probe wurde im ersten Test als „Vermutlich SARS-CoV-2 pos (SARS-CoV-2 Presumptive Pos)“ ausgegeben und erbrachte im Wiederholungstest das Ergebnis „SARS-CoV-2 positiv (SARS-CoV-2 Positive)“.
- b. Die beiden falsch-positiven Proben wurden während der COVID-19-Pandemie entnommen.

20 Analytische Leistungsdaten

20.1 Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze)

Zur Bestimmung der analytischen Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) des Xpert Xpress SARS-CoV-2 wurden Studien durchgeführt. Die LoD des Xpert Xpress SARS-CoV-2 wurde anhand von einer Charge Reagenzien und limitierenden Verdünnungen von SARS-CoV-2-Lebendvirus (USA_WA1/2020), die in Viretransportmedium und klinischer NP-Abstrichmatrix angesetzt wurden, ermittelt. Der Konzentrationswert mit beobachteten Trefferraten von größer oder gleich 95 % in der Studie zur Bestimmung der LoD betrug 0,0050 bzw. 0,0200 PFU/ml für die Zielsequenzen N2 und E (Tabelle 4). Die Verifizierung der geschätzten LoD-Angabe wurde an einer Reagenziencharge in 20 Replikaten, die in gepoolter klinischer NP-Abstrichmatrix angesetzt wurden, durchgeführt. Die LoD ist die niedrigste Konzentration (ausgegeben als PFU/ml) von SARS-CoV-2-Lebendvirusproben, die sich in ≥ 95 % der Fälle mit 95 % Konfidenz reproduzierbar von negativen Proben unterscheiden lässt. Die LoD ist mit 0,0200 PFU/ml angegeben (Tabelle 4).

Tabelle 4. Bestimmung der LoD mit dem Stamm USA WA1/2020

| Stamm | Konzentration (PFU/ml) | Gesamtzahl der gültigen Ergebnisse | Trefferrate (%) | Trefferrate (%) | Mittlerer Ct-Wert | Mittlerer Ct-Wert |
|---------------------------------|------------------------|------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| | | | Zielsequenz N2 | Zielsequenz E | Zielsequenz N2 | Zielsequenz E |
| SARS-CoV-2-Virus (USA_WA1/2020) | 0,0200 | 20 | 100 | 95,0 | 38,3 | 36,4 |
| | 0,0050 | 22 | 95,5 | 68,2 | 40,5 | 39,1 |
| | 0,0025 | 22 | 90,9 | 36,4 | 41,5 | 39,6 |
| | 0,0010 | 22 | 50,0 | 18,2 | 42,0 | 42,0 |
| | 0,0005 | 22 | 45,5 | 18,2 | 41,7 | 41,5 |
| | 0,0003 | 22 | 18,2 | 4,5 | 42,1 | 44,9 |
| | 0,0001 | 22 | 9,1 | 0 | 42,9 | n. a. |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | n. a. | n. a. |

20.2 Analytische Reaktivität (Inklusivität)

Die Inklusivität des Xpert Xpress SARS-CoV-2 wurde mittels In-silico-Analyse der Primer und Sonden des Assays in Relation zu 36.863 in der Gen-Datenbank GISAID vorliegenden SARS-CoV-2-Sequenzen für die beiden Zielsequenzen, E und N2, bewertet.

Für die Zielsequenz E wurden aufgrund von Ambiguity-Codes 142 übereinstimmende Sequenzen ausgeschlossen, sodass sich die Gesamtzahl auf 36.721 reduzierte. Der Xpert Xpress SARS-CoV-2 stimmte zu 99,4 % mit den Sequenzen überein, ausgenommen 187 Sequenzen mit einem einzigen Mismatch und 18 Sequenzen mit weiteren Mismatches. Von den 18 Sequenzen mit weiteren Mismatches enthielt eine Sequenz 2 Mismatches in der Vorwärtsprimer-Region, drei Sequenzen

enthielten eine 5-Nukleotid-Lücke, 2 Sequenzen enthielten mehrfache Mismatches am 3'-Ende des Amplikons und zwölf Sequenzen enthielten ein „AA“-Dinukleotid, das jedoch zwischen den im Assay verwendeten Oligonukleotiden liegt. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Mismatches die Leistung des Assays beeinträchtigen.

Für die Zielsequenz N2 wurden aufgrund von Ambiguity-Codes 132 übereinstimmende Sequenzen ausgeschlossen, sodass sich die Gesamtzahl auf 36.731 reduzierte. Der Xpert Xpress SARS-CoV-2 stimmte zu 98,9 % mit den Sequenzen überein, ausgenommen 262 Sequenzen mit einem einzigen Mismatch und einer Sequenz mit 3 Mismatches. Diese Mismatches wirken sich voraussichtlich nicht negativ auf die Leistung des Assays aus.

20.3 Analytische Spezifität (Exklusivität)

Eine *In-silico*-Analyse auf mögliche Kreuzreaktionen mit allen in Tabelle 5 aufgeführten Organismen wurde durchgeführt, indem Primer und Sonden im Xpert Xpress SARS-CoV-2-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 Kreuzreaktivität mit anderen in Tabelle 5 aufgeführten Organismen wird aufgrund der *In-silico*-Analyse nicht erwartet.

Tabelle 5. Mikroorganismen für die analytische Spezifität des Xpert Xpress SARS-CoV-2

| 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 | Parainfluenzavirus 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> |

| Mikroorganismen aus der gleichen genetischen Familie | Organismen mit hoher Priorität |
|--|--|
| | <i>Neisseria elongata</i> und <i>N. meningitidis</i> |
| | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| | <i>Staphylococcus epidermidis</i> |
| | <i>Staphylococcus salivarius</i> |
| | <i>Leptospira</i> |
| | <i>Chlamydia psittaci</i> |
| | <i>Coxiella burnetii</i> (Q-Fieber) |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> |

20.4 Störsubstanzen

Studien zu potenziellen Störsubstanzen wurden mit früheren, für das GeneXpert Instrument System entwickelten Xpert Flu/RSV-Tests einschließlich des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests und des Xpert Flu/RSV XC-Tests durchgeführt, wobei keine Störung der Assays beobachtet wurde. Mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2-Test wurden keine weiteren Prüfungen zur Bewertung von potenziellen Störsubstanzen durchgeführt. Der Xpert Xpress SARS-CoV-2-Test verwendet konventionelle, gut etablierte Verfahren zur Nukleinsäureextraktion, die auch beim Xpert Xpress Flu/RSV-Test und Xpert Flu/RSV XC-Test eingesetzt werden. Darüber hinaus sind die Xpert Flu/RSV-Tests für die Verwendung mit den gleichen Probenotypen (Nasen-Rachen-Abstriche) wie der Xpert Xpress SARS-CoV-2-Test validiert. Daher ist für den Xpert Xpress SARS-CoV-2-Test keine Störung des Assays durch diese Substanzen zu erwarten.

20.5 Studie zur Kontamination durch Verschleppung

Verschleppungsstudien sind für frühere, für das GeneXpert-System entwickelte Xpert-Tests, einschließlich des Xpert Xpress Flu/RSV, durchgeführt worden, wobei keine Kontamination durch Verschleppung beobachtet wurde. Mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2 wurden keine weiteren Prüfungen zur Kontamination durch Verschleppung durchgeführt. Um die Kontamination zwischen Tests zu minimieren, verbleiben die Proben und Flüssigkeiten einschließlich der Amplikons in der Einweg-Kartusche. Das in sich abgeschlossene Design der Kartusche verhindert, dass das GeneXpert-Instrument mit irgendwelchen Flüssigkeiten in der Kartusche in Kontakt kommt. Die Präzisionsfluidik innerhalb der geschlossenen Kartusche wird durch die Pumpe und das Ventil gesteuert, die ihre Befehle von der Assay-Definitionsdatei (ADF) erhalten und vom GeneXpert-Instrument automatisiert sind. Abgesehen von der Zugabe der Probe in die Kartusche durch den Benutzer, bevor diese in das Instrument gestellt wird, sind keine manuellen Pipettierschritte erforderlich. Nach der Probenzugabe wird der Deckel der Kartusche geschlossen. Instrument und Kartusche sind somit als geschlossenes System ausgeführt, sodass das Verschleppungspotenzial minimiert wird.

21 Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit des Xpert Xpress SARS-CoV-2-Tests wurde an drei Zentren anhand eines aus 5 Proben bestehenden Panels (eine negative Probe, zwei niedrig positive (~1,5x LoD) und zwei 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 entweder AccuPlex™ SARS-CoV-2-Referenzmaterial (das auf die Gene N2 und E abzielt) oder inaktiviertem SARS-CoV-Urbani-Stamm (der auf das E-Gen abzielt).

Die Tests fanden über sechs (6) Tage statt, wobei drei (3) Chargen von Xpert Xpress SARS-CoV-2-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 6 zusammengefasst.

**Tabelle 6. Zusammenfassung der Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsstudie
– Prozentuale Übereinstimmung nach Studienzentrum/Bedienperson**

| Proben-ID | Zentrum 1 | | | Zentrum 2 | | | Zentrum 3 | | | Proz. Gesamtübereinstimmung ^a nach Proben |
|-----------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|--|
| | Bed. 1 | Bed. 2 | Zentrum | Bed. 1 | Bed. 2 | Zentrum | Bed. 1 | Bed. 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) | 97,9 % (47/48) | 95,8 % (23/24) | 100 % (24/24) | 97,9 % (47/48) | 98,6 % (142/144) |
| SARS-CoV-2 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) |
| SARS-CoV-2 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) |
| SARS-CoV-2 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.

22 Literatur

- Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Abgerufen am 9. Februar 2020.
- bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Abgerufen am 3. März 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (siehe aktuellste Ausgabe). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (siehe aktuellste Ausgabe).
- VERORDNUNG (EG) NR. 1272/2008 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTES 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).
- 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-Kennnummer (Service Tag Number) 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 |

| Symbol | Bedeutung |
|---|---|
|  | 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 in der Schweiz |
|  | Importeur |



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon:+ 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301



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



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



26 Revisionsverlauf

Beschreibung der Änderungen: Von 302-3787-DE Rev. C auf Rev. D.

Zweck: Geringfügige Aktualisierungen.

| Abschnitt | Beschreibung der Änderung |
|-----------|--|
| Global | Nasenspülung/-aspirat entfernt. |
| 14 | Vorgehensweisen bei GeneXpert Dx System und GeneXpert Infinity System getrennt. Vorgehensweise beim GeneXpert Infinity System revidiert. |
| 26 | Revisionsverlauf hinzugefügt. |