

Xpert® Xpress CoV-2 *plus*

REF XP3SARS-COV2-10

Gebrauchsanweisung

Zur Verwendung mit dem GeneXpert® System with
Touchscreen Running Cepheid OS



Marken-, Patent- und Urheberrechtserklärungen

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 GEWÄHRT, DIESES ENTSPRECHEND DER VORLIEGENDEN GEBRAUCHSANWEISUNG ZU VERWENDEN. 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.

© 2022–2026 Cepheid.

Beschreibung der Änderungen siehe Revisionsverlauf.

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.

© 2022-2026 Cepheid.

Xpert[®] Xpress CoV-2 *plus*

1 Markenname

Xpert[®] Xpress CoV-2 *plus*

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert Xpress CoV-2 *plus*

3 Verwendungszweck

Der Xpert Xpress CoV-2 *plus*-Test ist ein Echtzeit-RT-PCR-Test, der für den qualitativen Nachweis von Nukleinsäure von SARS-CoV-2 in Nasen-Rachen- oder anterioren Nasen-Abstrichproben von Personen, die die klinischen und/oder epidemiologischen Kriterien von COVID-19 erfüllen, sowie von Personen ohne Symptome oder andere Gründe für einen Verdacht auf eine COVID-19-Infektion 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.

3.1 Vorgesehene Anwender/Umgebung

Der Xpert Xpress SARS-CoV-2 *plus*-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) ein Ausbruch einer Atemwegserkrankung unbekannter Ätiologie in der Stadt Wuhan in der chinesischen Provinz Hubei gemeldet¹. Die chinesischen Behörden identifizierten ein neuartiges Coronavirus (2019-nCoV), das zu Tausenden bestätigter menschlicher Infektionen führte, die sich weltweit ausbreiteten und zu einer Pandemie der Coronaviruserkrankung 2019 (COVID-19) führten. Es wurden Fälle von schweren Erkrankungen und einige Todesfälle gemeldet. Das Internationale Komitee für die Taxonomie von Viren (ICTV) hat das Virus in SARS-CoV-2 umbenannt². COVID-19 wird mit einer Vielzahl von klinischen Ergebnissen in Verbindung gebracht, darunter asymptomatische Infektionen, leichte Infektionen der oberen Atemwege, schwere Erkrankungen der unteren Atemwege, einschließlich Lungenentzündung und Atemversagen, und in einigen Fällen Tod.

The Xpert Xpress CoV-2 *plus* ist ein molekularer In-vitro-Diagnostiktest, der zum Nachweis und zur Diagnose von SARS-CoV-2 dient und auf der weit verbreiteten Nukleinsäure-Amplifikationstechnologie basiert. Der The Xpert Xpress CoV-2 *plus*-Test enthält Primer und Sonden sowie interne Kontrollen, die in der RT-PCR für den qualitativen In-vitro-Nachweis von SARS-CoV-2-RNA in Nasopharyngealabstrichen und/oder vorderen Nasenabstrichen verwendet werden.

Der Begriff „qualifizierte Laboratorien“ bezieht sich auf Laboratorien, in denen alle Anwender, Analytiker und alle Personen, die Ergebnisse aus der Verwendung dieses Geräts melden, in der Durchführung von Echtzeit-RT-PCR-Assays geübt sind.

5 Verfahrensprinzip

Der Xpert Xpress CoV-2 plus Test ist ein automatisierter *In-vitro*-Diagnostest für den qualitativen Nachweis von SARS-CoV-2-Virus-RNA. Der Xpert Xpress CoV-2 plus-Test wird auf dem GeneXpert system with touchscreen durchgeführt. Die Primer und Sonden im Xpert Xpress CoV-2 plus Test sind so konzipiert, dass sie einzigartige Sequenzen in den Nukleokapsid(N)-, Hüll(E)- und RNA-abhängigen RNA-Polymerase(RdRP)-Genen des SARS-CoV-2-Virusgenoms amplifizieren und nachweisen.

Das GeneXpert system with touchscreen automatisiert und integriert die Probenvorbereitung, Nukleinsäureextraktion und -amplifikation sowie den Nachweis der Zielsequenzen in einfachen oder komplexen Proben mithilfe von Real-Time-PCR- und RT-PCR-Assays. Das System besteht aus einem Gerät, einem Touchscreen und vorinstallierter Software zur Testdurchführung und Ergebnisanzeige. Das System erfordert die Verwendung von Einwegkartuschen, die die RT-PCR-Reagenzien enthalten und in denen der RT-PCR-Prozess abläuft. Da die Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, wird die Kreuzkontamination zwischen Proben minimiert. Eine vollständige Beschreibung des Systems finden Sie in der *GeneXpert System with Touchscreen Operator Manual*.

Der Xpert Xpress CoV-2 plus-Test enthält Reagenzien für den Nachweis von SARS-CoV-2-RNA in Nasopharyngealabstrichen oder vorderen Nasenabstrichen. Eine Probenbearbeitungskontrolle (SPC) und eine Sondenprüfungskontrolle (PCC) sind ebenfalls in der vom GeneXpert Instrument verwendeten Kartusche enthalten. Die SPC dient der Kontrolle der sachgemäßen Bearbeitung der Probe und der Überwachung auf das Vorhandensein potenzieller Inhibitoren in der RT-PCR-Reaktion. Die SPC stellt auch sicher, dass die RT-PCR-Reaktionsbedingungen (Temperatur und Zeit) für die Amplifikationsreaktion geeignet sind und dass die RT-PCR-Reagenzien funktionsfähig sind. Die PCC verifiziert die Rehydrierung der Reagenzien, die Füllung des PCR-Röhrchens und bestätigt das Vorhandensein aller Reaktionskomponenten in der Kartusche, einschließlich der Überwachung der Sondenintegrität und der Farbstoffstabilität.

Die Probe wird entnommen und in ein Virustransportröhrchen gegeben, das 3 ml virales Transportmedium, 3 ml Kochsalzlösung oder 2 ml eNAT™ enthält. Die Probe wird kurz gemischt, indem das Entnahmeröhrchen fünfmal schnell umgedreht wird. Mit der mitgelieferten Transferpipette wird die Probe in die Probenkammer der Xpert Xpress CoV-2 plus Cartridge überführt. Die GeneXpert-Kartusche wird in das GeneXpert Instrument eingesetzt, das eine bedienerunabhängige, automatisierte Probenverarbeitung und Real-Time-RT-PCR zum Nachweis von Virus-RNA durchführt.

6 Bereitgestellte Materialien

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

Xpert Xpress CoV-2 plus Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern	10
Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefriergetrocknet)	Je 1 pro Kartusche
Lysereagenz (Guanidiniumthiocyanat)	1,0 ml pro Kartusche
Bindereagenz	1,0 ml pro Kartusche
Elutionsreagenz	2,0 ml pro Kartusche
Waschreagenz	0,5 ml pro Kartusche
Einweg-Transferpipetten	10–12 pro Kit
Flyer	1 pro Kit

- Anweisungen zum Auffinden der ADF und von Dokumenten wie der Packungsbeilage unter www.cepheid.com.

Kurzanleitung **2 pro Kit**

Nur zur Verwendung mit dem GeneXpert Xpress System.

Hinweis

Sicherheitsdatenblätter (SDB) sind auf den Webseiten www.cepheid.com oder www.cepheidinternational.com unter der Registerkarte **Support** (Kundendienst) abrufbar.

Hinweis

Der Proteinstabilisator bovinen Ursprungs in den Kügelchen dieses Produkts wurde ausschließlich aus Rinderplasma 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 CoV-2 *plus* Testkartuschen bei 2–28 °C lagern.
- Den Deckel der Kartusche erst öffnen, wenn Sie bereit sind, die Testung durchzuführen.
- Keine Kartusche verwenden, die nass oder ausgelaufen ist.

8 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- Beflockter Nylon-Tupfer (Copan Best.-Nr. 502CS01, 503CS01) oder gleichwertig
- Virus-Transportmedium, 3 ml
- 0,85–0,9 % (w/v) Kochsalzlösung, 3 ml
- Nasopharyngeales Probenentnahmekit für Viren (Cepheid Best.-Nr. SWAB/B-100, Copan Best.-Nr. 305C) oder gleichwertig
- Nasales Probenentnahmekit für Viren (Cepheid Best.-Nr. SWAB/F-100, Copan Best.-Nr. 346C) oder gleichwertig
- GeneXpert Instrument, Touchscreen mit integriertem Barcodescanner, Bedienerhandbuch
- Cepheid OS

9 Erhältliche, jedoch nicht enthaltene Materialien

ZeptoMetrix® externe Kontrollen

- Externe Durchlaufkontrolle für das SARS-bezogene Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), Bestellnr. NATSARS(COV2)-ERC
- Negativkontrolle für das SARS-bezogene Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), Bestellnr. NATSARS(COV2)-NEG

eNAT molekulares Entnahme- und Konservierungsmedium von Copan Italy S.p.A. (Brescia, IT)

- eNAT molekulares Entnahme- und Konservierungsmedium, 2 ml Medium in Röhrchen + Copan Minitip FLOQSwab in Aufreißbeutel, Copan, Bestellnr. 6U074S01
- eNAT molekulares Entnahme- und Konservierungsmedium, 2 ml Medium in Röhrchen + Copan Normaler FLOQSwab in Aufreißbeutel, Copan, Bestellnr. 6U073S01

10 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

10.1 Allgemeines

- Für die *In-vitro*-Diagnostik.
- Positive Ergebnisse weisen auf das Vorhandensein von SARS-CoV-2-RNA hin.
- Alle biologischen Proben und auch die gebrauchten Kartuschen sind als potenziell infektiös zu behandeln. Da es oft unmöglich ist zu wissen, welche infektiös sein könnten, sollten alle biologischen Proben unter Einhaltung der Standardvorkehrungen behandelt werden. Richtlinien für den Umgang mit Proben sind von den „U.S. Centers for Disease Control⁴ and Prevention“ und dem „Clinical and Laboratory Standards Institute“⁵ erhältlich.
- Befolgen Sie die von Ihrer Einrichtung festgelegten Sicherheitsvorschriften für die Arbeit mit Chemikalien und den Umgang mit biologischen Proben.
- Sicherheits- und Handhabungshinweise finden Sie in der Packungsbeilage von Copan eNAT®. Vermeiden Sie den direkten Kontakt zwischen Guanidinthiocyanat und Natriumhypochlorit (Bleichmittel) oder anderen hochreaktiven Reagenzien wie Säuren und Basen. Diese Gemische können schädliche Gase freisetzen.
- Biologische Proben, Übertragungsvorrichtungen und gebrauchte Kartuschen sind als potenziell infektiös anzusehen und mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Konsultieren Sie das für Umweltafälle zuständige Personal Ihrer Institution zur ordnungsgemäßen Entsorgung gebrauchter Kartuschen, die amplifiziertes Material enthalten

können. Dieses Material kann Merkmale eines gefährlichen Abfalls nach dem Resource Conservation and Recovery Act (RCRA) der US-Bundesbehörde EPA aufweisen, für den besondere Entsorgungsanforderungen gelten. Überprüfen Sie die Vorschriften Ihres Bundeslandes und die örtlichen Vorschriften, da diese möglicherweise von den nationalen Entsorgungsvorschriften abweichen. Die Einrichtungen sollten die Anforderungen zur Entsorgung gefährlicher Abfälle in ihren jeweiligen Ländern überprüfen.

10.2 Proben

Während des Probenverkehrs sind die ordnungsgemäßen Lagerbedingungen einzuhalten, um die Integrität der Probe zu gewährleisten (siehe Abschnitt 12, Probenentnahme, Transport und Lagerung). Die Probenstabilität unter anderen als den empfohlenen Versandbedingungen wurde nicht bewertet.

10.3 Assay/Reagenz

- Den Deckel der Xpert Xpress CoV-2 *plus*-Kartusche nur zum Hinzufügen der Probe öffnen.
- Eine Kartusche, die nach der Entnahme aus der Verpackung heruntergefallen ist, darf nicht mehr verwendet werden.
- Die Kartusche nicht schütteln. Wenn die Kartusche nach dem Öffnen des Kartuschendeckels geschüttelt oder fallen gelassen wird, können die Ergebnisse unbestimmt sein.
- Das Etikett mit der Proben-ID nicht auf dem Kartuschendeckel oder auf dem Barcode-Etikett der Kartusche anbringen.
- Kartuschen mit beschädigtem Barcode-Etikett dürfen nicht verwendet werden.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- Verwenden Sie Reagenzien nicht über ihr Verfallsdatum hinaus.
- Jede Xpert Xpress CoV-2 *plus*-Einwegkartusche dient zur Durchführung eines Tests. Verarbeitete Kartuschen nicht wiederverwenden.
- Jede Einwegpipette wird verwendet, um eine einzelne Probe zu übertragen. Einwegpipetten dürfen nicht wiederverwendet werden.
- Verwenden Sie keine Kartuschen, die nass aussehen oder deren Deckelversiegelung aufgebrochen zu sein scheint.
- Saubere Laborkittel und Handschuhe verwenden. Wechseln Sie die Handschuhe zwischen der Handhabung jeder Probe.
- Falls Proben oder Kontrollen verschüttet werden, tragen Sie Handschuhe und nehmen Sie die Verschüttung mit Papiertüchern auf. Reinigen Sie dann den verunreinigten Bereich gründlich mit 10%iger frisch zubereiteter Haushalts-Chlorbleiche. Die Mindestkontaktzeit sollte mindestens zwei Minuten betragen. Vergewissern Sie sich, dass der Arbeitsbereich trocken ist, bevor Sie 70%iges denaturiertes Ethanol zum Entfernen von Bleichmittlrückständen verwenden. Lassen Sie die Oberfläche vollständig trocknen, bevor Sie fortfahren. Oder befolgen Sie die Standardverfahren Ihrer Einrichtung bei einer Kontamination oder einem Verschütten. Befolgen Sie die Empfehlungen des Herstellers für die Dekontaminierung der Ausrüstung.

11 Chemische Gefahrenhinweise^{6,7}

- Signalwort: WARNUNG
- UN-GHS-Gefahrenhinweise:
 - Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.
 - Kann bei Hautkontakt schädlich sein.
 - Verursacht Augenreizungen.
- UN-GHS-Gefahrenhinweise:
 - Prävention
 - Nach der Handhabung die Hände gründlich waschen.
 - Maßnahme
 - Rufen Sie ein Giftinformationszentrum oder einen Arzt bzw. eine Ärztin, wenn Sie sich unwohl fühlen.
 - 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

Eine sachgemäße Entnahme, Aufbewahrung und Beförderung der Proben ist entscheidend für die Leistung dieses Tests. Eine unzureichende Probenentnahme, unsachgemäße Probenbehandlung und/oder unsachgemäßer Probentransport können zu einem falschen Ergebnis führen. Informationen zum Verfahren zur Entnahme von Nasopharyngealabstrichen finden Sie in Abschnitt 12.1 und zum Verfahren zur Entnahme von vorderen Nasenabstrichen in Abschnitt 12.2.

Nasopharyngealabstriche und vordere Nasenabstriche können bei Raumtemperatur (15–30 °C) bis zu 48 Stunden in Virustransportmedium, Kochsalzlösung oder eNAT-Medium gelagert werden, bis der Test auf dem GeneXpert Instrument Systems durchgeführt wird. Alternativ können Nasopharyngealabstriche und vordere Nasenabstriche bis zu sieben Tage gekühlt (2–8 °C) in Virustransportmedium, Kochsalzlösung oder eNAT-Medium gelagert werden, bis der Test auf dem GeneXpert Instrument Systems durchgeführt wird.

Nasopharyngeal- und vordere Nasenabstrichproben, die in Kochsalzlösung und eNAT gesammelt wurden, sollten nicht eingefroren werden. Beziehen Sie sich auf die WHO-Leitlinien zur biologischen Sicherheit im Labor im Zusammenhang mit der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19).

12.1 Verfahren zur Entnahme von Nasopharyngealabstrichen

1. Führen Sie den Tupfer in eines der beiden Nasenlöcher ein und schieben Sie ihn bis zum posterioren Nasopharynx vor (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1. Entnahme von Nasopharyngealabstrichen

2. Drehen Sie den Tupfer, indem Sie ihn mehrmals fest an der Wand des Nasopharynx entlangstreichen.
3. Entnehmen Sie den Tupfer und geben Sie ihn in das Röhrchen, das 3 ml virales Transportmedium, 3 ml Kochsalzlösung oder 2 ml eNAT enthält.
4. Brechen Sie den Tupfer an der markierten Sollbruchstelle ab und verschließen Sie das Probenentnahmeröhrchen fest.

12.2 Vorgehen bei der Entnahme von anterioren Nasenabstrichen

1. Einen Nasenabstrich 1 bis 1,5 cm weit in ein Nasenloch einführen. Den Abstrich 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 anterioren Nasenabstrichs aus dem ersten Nasenloch

2. Den Vorgang mit dem gleichen Abstrich 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 Abstrichs nur die Innenwand des Nasenlochs berühren.

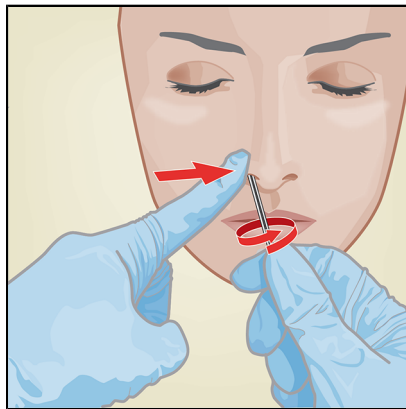


Abbildung 3. Entnahme des anterioren Nasenabstrichs aus dem zweiten Nasenloch

3. Den Abstrich herausziehen und in das Röhrchen mit 3 ml Virentransportmedium oder 3 ml Kochsalzlösung oder 2 ml eNAT stecken. Den Tupfer an der markierten Sollbruchstelle abbrechen und das Probenentnahmeröhrchen fest verschließen.

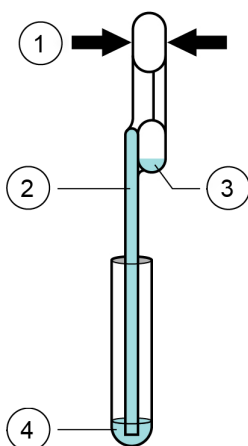
13 Verfahren

13.1 Vorbereiten der Kartusche

Hinweis **Wichtig:** Der Test ist innerhalb von 30 Minuten nach Zugabe der Probe zur Kartusche zu starten.

1. Eine Kartusche aus der Verpackung nehmen.
2. Überprüfen, ob das Probentransportröhrchen geschlossen ist.
3. Mischen Sie die Probe durch schnelles fünfmaliges Umdrehen des externen Probentransportröhrchens. Öffnen Sie den Deckel des Probentransportröhrchens.
4. Öffnen Sie den Deckel der Kartusche.
5. Nehmen Sie die Transferpipette aus der Verpackung.

6. Drücken Sie den oberen Saugbalg der Transferpipette vollständig zusammen und führen Sie die Pipettenspitze in das Probenröhrchen ein (siehe Abbildung 4).



Nummer	Beschreibung
1	Hier drücken
2	Pipette
3	Überlaufbehälter-Kolben
4	Probe

Abbildung 4. Transferpipette

7. Lassen Sie den oberen Saugbalg der Pipette langsam los, um die Pipette zu füllen, bevor Sie sie aus dem Röhrchen nehmen. Nach dem Befüllen der Pipette ist überschüssige Probe im Überlauf-Saugbalg der Pipette zu sehen (siehe Abbildung 4). Stellen Sie sicher, dass die Pipette keine Luftblasen enthält.
8. Um die Probe in die Kartusche zu übertragen, drücken Sie den oberen Saugbalg der Transferpipette erneut vollständig zusammen, um den Inhalt der Pipette in die große Öffnung (Probenkammer) der Kartusche zu entleeren, wie in Abbildung 5 gezeigt. Entsorgen Sie die gebrauchte Pipette.



Abbildung 5. Xpert Xpress CoV-2 *plus*-Kartusche (Draufsicht)

Hinweis

Geben Sie das gesamte Flüssigkeitsvolumen in die Probenkammer ab. Wenn nicht genügend Probenvolumen in die Kartusche gegeben wird, können falsch negative Ergebnisse auftreten.

9. Den Kartuschendeckel schließen.

13.2 Externe Kontrollen:

Die in Abschnitt 9 aufgeführten externen Kontrollen 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 CoV-2 *plus*-Test auszuführen:

1. Die externe Kontrolle durch rasches 5-maliges Umdrehen des Röhrchens mischen.
2. Den Deckel vom Röhrchen mit der externen Kontrolle öffnen.
3. Den Kartuschendeckel öffnen.

4. Mit einer sauberen Transferpipette eine Füllung der externen Kontrollprobe in die große Öffnung der Kartusche (Probenkammer) gemäß Abbildung 5 entleeren.
5. Den Kartuschendeckel schließen.

14 Teststart in Cepheid OS 1.0

Wichtig	Stellen Sie vor dem Teststart sicher, dass das System Module mit Cepheid OS 1.0 oder höher enthält und die entsprechende Assay-Definitionsdatei in die Software importiert wurde.
Wichtig	In diesem Abschnitt werden die Standardschritte zur Bedienung des aufgeführt. Detaillierte Anweisungen finden Sie im <i>GeneXpert System with Touchscreen Operator Manual</i> .
Hinweis	Die Schritte, die Sie befolgen, können unterschiedlich sein, wenn der Systemadministrator den Standard-Workflow des Systems geändert hat.
	1. Schalten Sie das ein: a) Schalten Sie das GeneXpert II oder GeneXpert IV System ein. Der Netzschalter befindet sich auf der Rückseite des Gerätes. Bringen Sie den Schalter in die Position EIN (I). b) Schalten Sie den Touchscreen ein. Der Netzschalter befindet sich auf der Rückseite des Touchscreens. Bringen Sie den Schalter in die Position EIN (I). 2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Passwort bei der Cepheid OS-Software an. 3. Tippen Sie auf dem Startbildschirm auf NEW TEST (NEUER TEST). 4. Geben Sie eine Patienten-ID ein. 5. Tippen Sie auf CONTINUE (WEITER) und CONFIRM (BESTÄTIGEN). 6. Geben Sie eine Proben-ID ein. 7. Tippen Sie auf CONTINUE (WEITER) und CONFIRM (BESTÄTIGEN). 8. Scannen Sie den Barcode der Kartusche. Halten Sie die Kartusche etwa 10 cm (4 Zoll) vom Scanner entfernt.
Hinweis	Wenn der Barcode auf der Xpert Xpress SARS-CoV-2-Kartusche nicht gescannt werden kann, wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche.
	9. Tippen Sie nach dem Scannen auf CONFIRM (BESTÄTIGEN). 10. Wenn Sie nicht angemeldet sind, erscheint der Bildschirm „Enter Credentials to Continue“ (Anmeldedaten zur Fortsetzung eingeben). Geben Sie Ihren Benutzernamen und Ihr Passwort ein und tippen Sie auf Login (Anmeldung). 11. Der Bildschirm „Cartridge Preparation“ (Kartuschenvorbereitung) erscheint. Sehen Sie sich das Video an (falls erforderlich) und bereiten Sie die Kartusche vor, falls Sie dies noch nicht getan haben. Tippen Sie auf CONTINUE (WEITER). 12. Setzen Sie die vorbereitete Kartusche ein. 13. Öffnen Sie die Modultür des Geräts unter der blinkenden grünen Leuchte. 14. Setzen Sie die Kartusche so auf den Boden des Modulfachs, dass das Kartuschenetikett nach außen zeigt.
Hinweis	Schalten Sie die Geräte nicht aus und ziehen Sie nicht die Stecker ab, während ein Test durchgeführt wird. Durch Ausschalten oder Trennen des GeneXpert Instrument oder des Touchscreens von der Stromversorgung wird der Test abgebrochen.
	15. Drücken Sie die Modultür zu. Die Tür verriegelt sich, das blinkende grüne Licht leuchtet nun dauerhaft grün und der Bildschirm „Test Loading“ (Test wird geladen) erscheint, gefolgt vom Bildschirm „Test Running“ (Test wird ausgeführt). Wenn der Test abgeschlossen ist, erscheint der Bildschirm „Test Completed“ (Test abgeschlossen). 16. Entnehmen Sie die Kartusche und entsorgen Sie diese gemäß den Richtlinien Ihrer Einrichtung zur Entsorgung von gefährlichem Abfall. 17. Tippen Sie auf REPORT (BERICHT), um einen Testbericht anzuzeigen.

15 Anzeigen von Ergebnissen in Cepheid OS 1.0

In diesem Abschnitt sind die grundsätzlichen Schritte für Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse in der Software in Cepheid OS 1.0 aufgelistet. Detaillierte Anweisungen zum Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse sind im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert System mit Touchscreen* zu finden.

Hinweis Sollten Sie Ergebnisse mithilfe eines LIS berichten, prüfen Sie, ob die Ergebnisse mit LIS den Systemergebnissen für das Patienten-ID-Feld entsprechen. Wenn dies nicht der Fall ist, berichten Sie ausschließlich die Systemergebnisse.

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.

16 Starten des Tests in Cepheid OS 2.1 oder höher

Achten Sie vor Testbeginn darauf:

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

Hinweis Der Standard-Workflow wird angezeigt. Ihr Systemadministrator kann den Workflow ändern.

1. Schalten Sie das GeneXpert System mit Touchscreen ein.
2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort bei der Systemsoftware an.
3. Berühren Sie auf der Registerkarte „Module“ die Option **Test starten (Start Test)**.
4. Befolgen Sie die Anweisungen auf dem Bildschirm, um einen neuen Test zu erstellen und die Patienten- und Probeninformationen einzugeben.
5. Scannen Sie die Kartuschen-Seriennummer oder geben Sie sie manuell ein. Halten Sie die Kartusche beim Scannen etwa 3–7 cm (1–3 Zoll) vom Scanner entfernt. Der Scanner projiziert ein grünes Fadenkreuz, das Sie auf dem Barcode zentrieren. Wenn Sie den Signalton hören, ist der Scanvorgang abgeschlossen. Berühren Sie **Weiter (Continue)**.
6. Wählen Sie den gewünschten Test aus und berühren Sie **Weiter (Continue)**.
7. Sehen Sie sich bei Bedarf das Video zur Vorbereitung der Kartusche an.
8. Überprüfen Sie im Bildschirm „Bestätigen“ alle Daten und berühren Sie **Bestätigen (Confirm)**.
9. Öffnen Sie die Modulklappe unter dem grünen Blinklicht und setzen Sie die Kartusche ein.
10. Schließen Sie die Kartuschenmodulklappe vollständig, indem Sie sie bis zum Einrasten drücken. Der Test beginnt.
11. Wenn der Test abgeschlossen ist, wird der Bildschirm **Übersicht der Ergebnisse** angezeigt. Öffnen Sie die Modulklappe und entnehmen Sie die Kartusche.
12. Entsorgen Sie die verbrauchte Kartuschen gemäß den üblichen Praktiken Ihrer Einrichtung in dem entsprechenden Abfallbehälter.

17 Anzeigen von Ergebnissen in Cepheid OS 2.1 oder höher

Der Ergebnisbildschirm von Cepheid OS 2.1 interpretiert die Testergebnisse automatisch für Sie und zeigt sie übersichtlich im Fenster **Ergebnisse anzeigen** an.

1. Tippen Sie auf **Ergebnisse**.
2. Tippen Sie auf den Test, der im Bildschirm „Ergebnisse“ angezeigt werden soll.
3. Klicken Sie auf **OK**.
4. Um eine Berichtdatei im PDF-Format zu erstellen, berühren Sie **Bericht anzeigen**.
Detailliertere Anweisungen zum Anzeigen und Hochladen von Ergebnissen finden Sie in Ihrem Benutzerhandbuch für das System.

18 Interne Kontrollen

Jede Kartusche enthält eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) und eine Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC).

Probenverarbeitungskontrolle (SPC) – Stellt sicher, dass die Probe korrekt verarbeitet wurde. Die SPC prüft, ob die Verarbeitung der Proben angemessen ist. Darüber hinaus erkennt diese Kontrolle eine probenassoziierte Hemmung des Real-Time-PCR-Assays, stellt sicher, dass die Bedingungen der PCR-Reaktion (Temperatur und Zeit) für die Amplifikationsreaktion geeignet sind, und dass 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 besteht, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt.

Sondenprüfungskontrolle (PCC) – Vor Beginn der PCR-Reaktion misst das GeneXpert Instrument System das Fluoreszenzsignal der Sonden, um die Rehydrierung der Kügelchen, die Befüllung des Reaktionsröhrchens, die Sondenintegrität und die Farbstoffstabilität zu überwachen. Die SPK besteht, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt.

19 Externe Kontrollen

Externe Kontrollen können in Übereinstimmung mit lokalen, staatlichen und bundesweiten Akkreditierungsorganisationen verwendet werden, sofern zutreffend.

Cepheid empfiehlt allen Labors, mindestens bei jeder neuen Charge und Lieferung von Reagenzien eine externe Qualitätskontrolle durchzuführen, während sie den Xpert Xpress CoV-2 *plus* Test durchführen.

Wenn die erwarteten Ergebnisse für die externen Kontrollmaterialien nicht erzielt werden, wiederholen Sie die externen Kontrollen, bevor Sie die Patientenergebnisse freigeben. Wenn die erwarteten Ergebnisse für das externe Kontrollmaterial bei der Wiederholung nicht erzielt werden, wenden Sie sich an den technischen Support von Cepheid.

20 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden vom GeneXpert System automatisch interpretiert und im Fenster **View Results (Ergebnisse anzeigen)** deutlich angezeigt. Xpert Xpress CoV-2 *plus* Der Test liefert Testergebnisse auf der Grundlage des Nachweises von drei Zielgenen gemäß den in Tabelle 1 gezeigten Algorithmen.

Tabelle 1. Xpert Xpress CoV-2 *plus* Mögliche Ergebnisse

Ergebnistext	N2	E	RdRP	SPC
SARS-CoV-2 POSITIVE (SARS-CoV-2 POSITIV)	+	+	+	+/-
SARS-CoV-2 POSITIVE (SARS-CoV-2 POSITIV)	+	+/-	+/-	+/-
SARS-CoV-2 POSITIVE (SARS-CoV-2 POSITIV)	+/-	+	+/-	+/-
SARS-CoV-2 POSITIVE (SARS-CoV-2 POSITIV)	+/-	+/-	+	+/-
SARS-CoV-2 NEGATIVE (SARS-CoV-2 NEGATIV)	-	-	-	+
INVALID (UNGÜLTIG)	-	-	-	-

Siehe Tabelle 2, um die Testergebnisangaben für den Xpert Xpress CoV-2 *plus* Test zu interpretieren.

Tabelle 2. Xpert Xpress CoV-2 plus Testergebnisse und Interpretation

Ergebnis	Interpretation
SARS-CoV-2 POSITIVE (SARS-CoV-2 POSITIV)	SARS-CoV-2-Ziel-RNA wird nachgewiesen. - Ein oder mehrere SARS-CoV-2-Nukleinsäure-Ziele (N2, E oder RdRP) haben einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt oberhalb der Mindesteinstellung. - SPC: NA (nicht zutreffend); SPC wird ignoriert, da die Coronavirus-Zielamplifikation möglicherweise stattgefunden hat. - Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Sondenprüfungsergebnisse haben bestanden.
SARS-CoV-2 NEGATIVE (SARS-CoV-2 NEGATIV)	SARS-CoV-2-Ziel-RNA wird nicht nachgewiesen. - Die SARS-CoV-2-Nukleinsäure-Ziele (N2, E und RdRP) haben keinen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und keinen Endpunkt oberhalb der Mindesteinstellung. - SPC: PASS (BESTANDEN); SPC hat einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt oberhalb der Mindesteinstellung. - Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Sondenprüfungsergebnisse haben bestanden.
INVALID (UNGÜLTIG)	Die SPC erfüllt die Akzeptanzkriterien nicht. Die Anwesenheit oder Abwesenheit von SARS-CoV-2-Nukleinsäuren kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß Abschnitt 21.2. - SPC: FAIL (NICHT BESTANDEN); SPC und SARS-CoV-2-Nukleinsäure-Ziele haben keinen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und der Endpunkt liegt unterhalb der Mindesteinstellung. - Die Amplifikationskurve(n) für ein oder mehrere Zielgene (E, N2 oder RdRP) erfüllt nicht die Akzeptanzkriterien. - Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Sondenprüfungsergebnisse haben bestanden.
ERROR (FEHLER)	Das Vorhandensein oder Fehlen von SARS-CoV-2 kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß Abschnitt 21.2. - SARS-CoV-2: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) - SPC: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) - Sondenprüfung: FAIL (NICHT BESTANDEN)^a; alle oder eines der Sondenprüfungsergebnisse sind fehlerhaft.
NO RESULT (KEIN ERGEBNIS)	Das Vorhandensein oder Fehlen von SARS-CoV-2 kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß Abschnitt 21.2. Das Ergebnis NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) weist darauf hin, dass unzureichende Daten erfasst wurden. Zum Beispiel stoppte der Bediener einen Test, der gerade durchgeführt wurde. - SARS-CoV-2: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) - SPC: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) - Sondenprüfung: NA (n. z.) (nicht zutreffend)

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

Der Xpert Xpress CoV-2 plus Test umfasst eine Funktion zum vorzeitigen Abbruch des Assays (Early Assay Termination, EAT), die bei Proben mit hohem Titer eine schnellere Ergebnisbereitstellung ermöglicht, falls das Signal der Ziel-Nukleinsäure einen festgelegten Schwellenwert erreicht, bevor die vollständigen 45 PCR-Zyklen abgeschlossen sind. Wenn die SARS-CoV-2-Titer hoch genug sind, um die EAT-Funktion zu aktivieren, können die SPC- und/oder zusätzliche Ziel-Amplifikationskurven möglicherweise nicht sichtbar sein und ihre Ergebnisse möglicherweise nicht gemeldet werden.

21 Wiederholungstests

21.1 Gründe für eine Testwiederholung

Falls eines der unten genannten Testergebnisse auftritt, den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 21.2 wiederholen.

- Das Ergebnis **INVALID (UNGÜLTIG)** weist darauf hin, dass die SPC-Kontrolle fehlgeschlagen ist oder die Amplifikationskurve(n) für ein oder mehrere Zielgene (E, N2 oder RdRP) die Akzeptanzkriterien nicht erfüllen. Die Probe wurde nicht sachgemäß bearbeitet, die PCR war gehemmt oder die Probe wurde nicht sachgemäß entnommen.
- Das Ergebnis **ERROR (FEHLER)** kann unter anderem auf ein Fehlschlagen der Sondenprüfungskontrolle, einen Ausfall von Systemkomponenten oder das Überschreiten der maximalen Druckgrenzwerte zurückzuführen sein.
- Das Ergebnis **NO RESULT (KEIN ERGEBNIS)** weist darauf hin, dass unzureichende Daten erfasst wurden. Zum Beispiel ist die Kartusche beim Integritätstest durchgefallen, der Bediener hat einen laufenden Test abgebrochen oder es ist zu einem Stromausfall gekommen.

Falls eine externe Kontrolle nicht wie erwartet funktioniert, wiederholen Sie den externen Kontrolltest und/oder kontaktieren Sie Cepheid für Unterstützung.

21.2 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 CoV-2 *plus*-Kartusche und eine neue Transferpipette beschaffen.
2. Bestätigen, dass das Probentransportröhrchen bzw. Röhrchen mit externer Kontrolle verschlossen ist.
3. Die Probe durch rasches 5-maliges invertieren des Probentransportröhrchens oder des Röhrchens mit der externen 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.

22 Einschränkungen

- Die Leistung des Xpert Xpress CoV-2 *plus* wurde nur bei Nasopharyngealabstrichen und vorderen Nasenabstrichen festgestellt. Andere Probentypen als Nasopharyngealabstriche und vordere Nasenabstriche wurden nicht bewertet, und die Leistungsmerkmale sind unbekannt.
- Die Leistungsfähigkeit dieses Tests wurde auf der Grundlage der Auswertung einer begrenzten Anzahl klinischer Proben ermittelt. Die klinische Leistung wurde nicht für alle zirkulierenden Varianten festgestellt, es wird jedoch erwartet, dass sie die zum Zeitpunkt und am Ort der klinischen Bewertung vorherrschenden Varianten widerspiegelt. Die Leistung zum Zeitpunkt des Tests kann je nach den zirkulierenden Varianten, einschließlich neu auftretender Stämme von SARS-CoV-2, und deren Prävalenz, die sich im Laufe der Zeit ändert, variieren.
- Die Leistung dieses Geräts wurde nicht bei einer gegen COVID-19 geimpften Bevölkerung oder bei Personen, die mit COVID-19-Therapien behandelt wurden, bewertet.
- Negative Ergebnisse schließen eine Infektion mit SARS-CoV-2 nicht aus und sollten nicht als einziges Kriterium für eine Behandlung oder andere Entscheidungen bei der Patientenbetreuung verwendet werden.
- Falsch negative Ergebnisse können auftreten, wenn das Virus in Mengen vorhanden ist, die unterhalb der analytischen Nachweisgrenze liegen.
- Ergebnisse des Xpert Xpress CoV-2 *plus* Tests sollten mit der Krankengeschichte, epidemiologischen Daten und anderen dem Kliniker, der den Patienten bewertet, zur Verfügung stehenden Daten korreliert werden.
- Wie bei jedem molekularen Test können Mutationen in den Zielregionen von Xpert Xpress CoV-2 *plus* die Primer- und/oder Sondenbindung beeinträchtigen und dazu führen, dass das Vorhandensein des Virus nicht nachgewiesen wird.
- Dieser Test kann Krankheiten, die durch andere bakterielle oder virale Erreger verursacht werden, nicht ausschließen.

- Die Leistung dieses Tests wurde nur mit den in dieser Packungsbeilage beschriebenen Verfahren validiert. Änderungen an diesen Verfahren 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.
- Virale Nukleinsäure kann *in vivo* persistieren, unabhängig von der Virusinfektiosität. Der Nachweis von Zielanalyten impliziert nicht, dass die entsprechenden Viren infektiös sind oder die Ursache für klinische Symptome darstellen.
- Dieser Test wurde nur für die Verwendung mit humanem Probenmaterial evaluiert.
- Bei diesem Test handelt es sich um einen qualitativen Test, der keinen quantitativen Wert des nachgewiesenen Organismus liefert.
- Dieser Test wurde nicht zur Überwachung der Behandlung einer Infektion bewertet.
- Dieser Test wurde nicht für das Screening von Blut oder Blutprodukten auf das Vorhandensein von SARS-CoV-2 bewertet.
- Die Wirkung von Störsubstanzen wurde nur für die in der Kennzeichnung aufgeführten Stoffe bewertet. Die Beeinflussung durch andere als die beschriebenen Substanzen kann zu fehlerhaften Ergebnissen führen.
- Die Leistung wurde nicht mit Medien, die Guanidinthiocyanat (GTC) enthalten, außer eNAT, festgestellt.
- Eine Kreuzreaktivität mit Atemwegsorganismen, die nicht hier beschrieben sind, kann zu fehlerhaften Ergebnissen führen.

23 Klinische Leistung

23.1 Klinische Bewertung – Leistung des Xpert Xpress CoV-2 plus Tests an NPS- und NS-Proben

Die Leistung des Xpert Xpress CoV-2 plus Tests wurde anhand von archivierten klinischen Nasopharyngeal- (NP) und vorderen Nasenabstrichproben (NS) in viralen Transportmedien oder universellen Transportmedien bewertet. Die archivierten Proben wurden nacheinander nach Datum und dem zuvor bekannten Analytenergebnis ausgewählt. Insgesamt wurden 164 NP-Abstriche und 111 NS-Proben mit Xpert Xpress CoV-2 plus parallel zu einem CE-gekennzeichneten SARS-CoV-2 RT-PCR-Test randomisiert und verblindet getestet.

Die positive prozentuale Übereinstimmung (PPA), die negative prozentuale Übereinstimmung (NPA) und die Nichtbestimmungsrate wurden durch den Vergleich der Ergebnisse des Xpert Xpress CoV-2 plus Tests mit den Ergebnissen eines CE-gekennzeichneten SARS-CoV-2 RT-PCR-Tests für das SARS-CoV-2-Ziel bestimmt.

Für die NPS-Proben zeigte Xpert Xpress CoV-2 plus eine PPA und NPA von 100,0 % bzw. 96,5 % für SARS-CoV-2 (Tabelle 3). Die anfängliche Nicht-Bestimmungsrate für den Xpert Xpress CoV-2 plus-Test betrug 1,8 % (3/164). Bei der Wiederholungsprüfung ergaben alle drei (3) Proben gültige Ergebnisse. Die endgültige Nicht-Bestimmungsrate für den Xpert Xpress CoV-2 plus Test betrug 0 % (0/164).

Tabelle 3. Xpert Xpress CoV-2 plus Leistungsergebnisse mit NPS-Proben

Ziel	Anzahl der Proben	TP	FP	TN	FN	PPA (95%-KI)	NPA (95%-KI)
SARS-CoV-2	164	79	3	82	0	100,0 % (95,4 %–100,0 %)	96,5 % (90,1 %–98,8 %)

TP: Richtig Positiv; FP: Falsch Positiv; TN: Richtig Negativ; FN: Falsch Negativ; CI: Konfidenzintervall

Für die NS-Proben zeigte Xpert Xpress CoV-2 plus eine PPA und NPA von jeweils 100,0 % für SARS-CoV-2 (Tabelle 4). Die anfängliche Nicht-Bestimmungsrate für den Xpert Xpress CoV-2 plus Test mit NS-Proben betrug 2,7 % (3/111). Bei der Wiederholungsprüfung ergaben alle drei (3) Proben gültige Ergebnisse. Die endgültige Nicht-Bestimmungsrate für den Xpert Xpress CoV-2 plus Test betrug 0 % (0/111).

Tabelle 4. Xpert Xpress CoV-2 plus Leistungsergebnisse mit NS-Proben

Ziel	Anzahl der Proben	TP	FP	TN	FN	PPA (95%-KI)	NPA (95%-KI)
SARS-CoV-2	111	46	0	65	0	100,0 % (92,3 %– 100,0 %)	100,0 % (94,4 %– 100,0 %)

TP: Richtig Positiv; FP: Falsch Positiv; TN: Richtig Negativ; FN: Falsch Negativ; CI: Konfidenzintervall

Leistung in Proben mit N2-Mutationen

Tabelle 5 zeigt die Analyse, die die Ergebnisse des Xpert Xpress CoV-2 plus-Tests im Vergleich zu den Ergebnissen des Xpert Xpress SARS-CoV-2 Tests für die Proben mit N2-Mutationen darstellt.

Tabelle 5. Xpert Xpress CoV-2 plus Testergebnisse bei Proben mit N2-Mutationen

Probe	Mutation	Xpert Xpress SARS-CoV-2			Xpert Xpress CoV-2 plus			
		Testergebnis	E	N2	Testergebnis	E	N2	RdRP
1	C29200T	SARS-CoV-2 Vermutlich positiv ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positiv	+	+	+
2	C29200T	SARS-CoV-2 Mutmaßlich positiv ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positiv	+	+	+
3	C29200T	SARS-CoV-2 Mutmaßlich positiv ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positiv	+	+	+
4	C29200T	SARS-CoV-2 Positiv	+	+	SARS-CoV-2 Positiv	+	+	+
5	C29197T	SARS-CoV-2 Mutmaßlich positiv ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positiv	+	+	+
6	C29197T	SARS-CoV-2 Mutmaßlich positiv ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positiv	+	+	+

^a Vermutlich positiv mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2 Test wird in der endgültigen Datenanalyse als positiv berücksichtigt.

Die sechs (6) SARS-CoV-2-Proben mit einer N2-Mutation ergaben SARS-CoV-2-positive Ergebnisse mit dem Xpert Xpress CoV-2 plus Test. Bei der Prüfung mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2 Test (Vergleichstest) war eine (1) Probe positiv und fünf (5) Proben ergaben mutmaßlich positive Testergebnisse. Die mutmaßlich positiven Testergebnisse des Xpert Xpress SARS-CoV-2 Test wurden für die Analysen als positiv betrachtet.

23.2 Klinische Bewertung – Leistung des Xpert Xpress CoV-2 plus Tests an asymptomatischen Screening-Proben

Insgesamt 125 archivierte, tiefgefrorene, deidentifizierte klinische NS-Proben von asymptomatischen Screening-Personen. Diese Proben wurden nacheinander nach Datum und dem zuvor bekannten Analytenergebnis ausgewählt. Die Proben der asymptomatischen Screening-Personen wurden mit Xpert Xpress CoV-2 plus parallel zu einem CE-gekennzeichneten SARS-CoV-2 RT-PCR-Test randomisiert und verblindet getestet. Der Xpert Xpress CoV-2 plus zeigte einen PPA und NPA von 100,0 % bzw. 99,0 % für SARS-CoV-2 (Tabelle 6). Die Nichtbestimmungsrate für den Xpert Xpress CoV-2 plus Test lag bei 0 % (0/125).

Tabelle 6. Xpert Xpress CoV-2 plus Leistungsergebnisse unter Verwendung von NS-Proben aus asymptomatischen Screening-Teilnehmern

Ziel	Anzahl der Proben	TP	FP	TN	FN	PPA (95%-KI)	NPA (95%-KI)
SARS-CoV-2	125	20	1	104	0	100,0 % (83,9 %–100,0 %)	99,0 % (94,8 %–99,8 %)

TP: Richtig Positiv; FP: Falsch Positiv; TN: Richtig Negativ; FN: Falsch Negativ; CI: Konfidenzintervall

24 Analytische Leistung

24.1 Analytische Sensitivität (LoD) für Nasopharyngealabstrich

Die analytische Sensitivität des Xpert Xpress CoV-2 plus Tests wurde zunächst unter Verwendung von zwei Reagenzienchargen abgeschätzt, indem begrenzte Verdünnungen eines NATrol-SARS-CoV-2-Virusstamms getestet wurden, die in einer gepoolten negativen klinischen NPS-Matrix verdünnt worden waren, gemäß der Anleitung im Dokument EP17-A2 des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Die LoD wurde geschätzt, indem jedes Zielgen (E, N2 und RdRP) zusätzlich zur Gesamtpositivitätsrate für den CoV-2 plus-Test berücksichtigt wurde. Der durch die Probit-Regressionsanalyse ermittelte geschätzte LoD-Wert basierte auf dem schwächsten Zielgen (N2) und wurde anhand von zwei Chargen der Xpert Xpress CoV-2 plus-Reagenzien für zwei klinische NPS-Matrizes (UTM/VTM, eNAT) überprüft. Das Konzentrationsniveau mit beobachteten Trefferquoten von mindestens 95 % in der Studie zur geschätzten LoD-Bestimmung betrug 200 Kopien/ml für das RdRP-Ziel und 70 Kopien/ml für das E-Ziel. Die verifizierten SARS-CoV-2-Virus-LoD für die jeweiligen klinischen NPS-Matrizes sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7. Xpert Xpress CoV-2 plus LoD (Nasopharyngealabstrich)

Virus/Stamm	NPS-Matrix	N2 LoD-Konzentration
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	UTM/VTM	403 Kopien/ml
	eNAT	
	Kochsalzlösung	

24.2 Analytische Reaktivität (Inklusivität)

Die Inklusivität der Xpert Xpress CoV-2 plus Primer wurde am 30. Juni 2022 anhand einer *In-silico-Analyse* der Testamplikons in Bezug auf 11.650.640 SARS-CoV-2-Sequenzen bewertet, die in der GISAID-Gendatenbank für die drei Ziele E, N2 und RdRP verfügbar sind. Die 11.650.640 SARS-CoV-2-Sequenzen wurden auf der Grundlage der von GISAID jedem Genom zugewiesenen Pango-Linie in die interessierenden Abstammungslinien aufgeteilt, und diejenigen mit mehrdeutigen Nukleotiden wurden entfernt. Daher konzentriert sich die folgende Inklusivitätsanalyse auf die kombinierten, eindeutigen Sequenzen der unter Beobachtung stehenden und der besorgniserregenden Varianten mit Stand vom 30. Juni 2022. Diese umfassten 10.469.612 Sequenzen für das E-Ziel, 10.587.381 Sequenzen für das N2-Ziel und 10.333.656 Sequenzen für das RdRP-Ziel. Tabelle 8 fasst die effektiv prognostizierte Inklusivität für E-, N2- und RdRP-Amplikons für die unter Beobachtung stehenden und besorgniserregenden Varianten zusammen.

Tabelle 8. Prognostizierte Inklusivität für E-, N2- und RdRP-Amplikons für unter Beobachtung stehende und besorgniserregende SARS-CoV-2-Varianten.

SARS-CoV-2-Zielamplikon	Exakte Übereinstimmung	1 fehlende Übereinstimmung ^a	2 oder mehr fehlende Übereinstimmungen	Prognostizierte Inklusivität
E	10.420.248 von 10.469.612 insgesamt (99,5 %)	48.562 (0,5 %)	802 (0,01%)	100 %
N2	10.386.068 von 10.587.381 insgesamt (98,1 %)	196.336 (1,9 %)	4.977 (0,05%)	99,95 %
RdRP	10.247.146 von insgesamt 10.333.656 (99,2 %)	85.373 (0,8 %)	1.137 (0,01%)	100 %

^a Einzelne fehlende Nukleotid-Übereinstimmungen werden voraussichtlich die Leistung des Tests nicht beeinträchtigen.

Die *In-silico*-Inklusivität der Xpert Xpress CoV-2 plus Sonden-Oligonukleotide für E, N2 und RdRP wurde auch anhand der 20 häufigsten Übereinstimmungen in der GISAID EpiCoV-Sequenzdatenbank (Stand: 15. Juni 2022) bewertet, die 10.310.839 für das E-Ziel 10.428.014 für das N2-Ziel und 10.178.602 für das RdRP-Ziel ausmachen. Für jedes der im Xpert Xpress CoV-2 plus Test verwendeten Sonden-Oligonukleotide fasst Tabelle 9 die Anzahl der Sequenzen sowie den entsprechenden Prozentsatz der Sequenzen aus diesem Datensatz mit exakter Übereinstimmung, 1 fehlende Übereinstimmung/Insertion und 2 oder mehr fehlende Übereinstimmungen/Insertionen im Alignment zusammen.

Tabelle 9. Prognostizierte Inklusivität der E-, N2- und RdRP-Sonden für unter Beobachtung stehende und besorgniserregende SARS-CoV-2-Varianten.

SARS-CoV-2-Zielsonde	Exakte Übereinstimmung	1 fehlende Übereinstimmung/Insertion ^a	2 oder mehr fehlende Übereinstimmungen/Insertionen	Prognostizierte Inklusivität
E	10.300.688 von 10.310.839 insgesamt (99,9 %)	9.853 (0,1 %)	22 (0,0002%)	100 %
N2	10.351.581 von 10.428.014 insgesamt (99,3 %)	72.957 (0,7 %)	0 (0%)	100 %
RdRP	0	10.140.254 von 10.178.602 insgesamt (99,6 %)	37.492 (0,4 %)	99,6 %

^a Einzelne fehlende Nukleotid-Übereinstimmungen/Insertionen werden voraussichtlich die Leistung des Tests nicht beeinträchtigen.

Zusätzlich zur *In-silico*-Analyse der SARS-CoV-2-Primer und -Sonden auf Inklusivität wurde die Inklusivität des Xpert Xpress CoV-2 plus Tests durch Labortests mit mehreren SARS-CoV-2-Stämmen in der Nähe der analytischen LoD bewertet. Insgesamt 25 Stämme, bestehend aus 5 SARS-CoV-2-Virusstämmen und 20 SARS-CoV-2-In-vitro-RNA-Transkripten, die Variantenstämme repräsentieren, in dieser Studie mit dem Xpert Xpress CoV-2 plus Test getestet. Für jeden Stamm wurden drei Replikate getestet. Alle SARS-CoV-2-Stämme wurden in allen drei Replikaten positiv getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10. Analytische Reaktivität (Inklusivität) des Xpert Xpress CoV-2 plus-Tests

SARS-CoV-2-Stamm	Getesteter Titer	Anzahl der positiven Ergebnisse, die aus der Gesamtzahl der getesteten Replikate erhalten wurden			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
2019-nCoV/Italy-INMI1 ^a	5 TCID ₅₀ /ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/204820464/2020 ^{ab}	0,5 TCID ₅₀ /ml	POS	3/3	3/3	3/3
Hong Kong/VM20001061/2020 ^a	0,25 TCID ₅₀ /ml	POS	3/3	3/3	3/3
South Africa/KRISP-K005325/2020 ^a	0,25 TCID ₅₀ /ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA_CDC_5574/2020 ^a	0,25 TCID ₅₀ /ml	POS	3/3	3/3	3/3
Australia/VIC01/2020 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Wuhan-Hu-1 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Japan/Hu_DP_Kng_19-020/2020 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/TX1/2020 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/MN2-MDH2/2020 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA9/2020 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
France/HF2393/2020 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Taiwan/NTU02/2020 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/WA2/2020 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA-PC101P/2020 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Island/5/2020 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/SHEF-C05B2/2020 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Belgium/ULG/10004/2020 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/205041766/2020 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/MILK-9E05B3/2020 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
South Africa/KRISP-EC-K005299/2020 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Japan/IC-0564/2021 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
India/CT-ILSGS00361/2021 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3
India/MH-NCCS-P1162000182735/2021 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3

SARS-CoV-2-Stamm	Getesteter Titer	Anzahl der positiven Ergebnisse, die aus der Gesamtzahl der getesteten Replikate erhalten wurden			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
India/MH- SEQ-221_S66_R1_001/2021 ^c	1.2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3

a Wärme-inaktivierte virale Kulturflüssigkeit

b Eins von 3 Replikaten meldete ERROR (Fehler). Der Lauf wurde erfolgreich wiederholt, um 3 gültige Replikate zu erhalten.

c *In-vitro*-RNA-Transkripte

24.3 Analytische Spezifität (Exklusivität)

Die analytische Spezifität/Kreuzreaktivität des Xpert Xpress CoV-2 plus umfasste die Bewertung des SARS-CoV-2-Testprimers und der Sonden mit potenziell kreuzreaktiven Mikroorganismen durch *In-silico*-Analyse. Die Analyse wurde durchgeführt, indem die Primer und Sonden von Xpert Xpress CoV-2 plus einzeln den aus der GISAID-Datenbank heruntergeladenen Mikroorganismus-Sequenzen zugeordnet wurden. Die E-Primer und -Sonden sind nicht spezifisch für SARS-CoV-2 und werden das SARS-Coronavirus von Menschen und Fledermäusen erkennen. Abgesehen davon wird auf der Grundlage der *In-silico*-Analyse keine potenzielle unbeabsichtigte Kreuzreaktivität mit anderen Organismen, die unter Tabelle 11 aufgeführt sind, erwartet.

Tabelle 11. Mikroorganismen, die in der *In-silico*-Analyse für das SARS-CoV-2-Ziel untersucht wurden

Mikroorganismen aus der gleichen genetischen Familie	Organismen mit hoher Priorität
Humanes Coronavirus 229E	Adenovirus (z. B. C1 Ad. 71)
Humanes Coronavirus OC43	Zytomegalie-Virus
Humanes Coronavirus HKU1	Enterovirus (z. B. EV68)
Humanes Coronavirus NL63	Epstein-Barr-Virus
SARS-Coronavirus	Humanes Metapneumovirus (hMPV)
MERS-Coronavirus	Influenza A
Fledermaus-Coronavirus	Influenza B
	Masern
	Mumps
	Parainfluenza-Viren 1-4
	Parechovirus
	Respiratorisches Synzytialvirus
	Rhinovirus
	<i>Bacillus anthracis</i> (Milzbrand)
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Bordetella parapertussis</i>
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (Q-Fieber)

Mikroorganismen aus der gleichen genetischen Familie	Organismen mit hoher Priorität
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Lactobacillus</i> sp.
	<i>Legionella non-pneumophila</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Mycoplasma genitalium</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Neisseria elongata</i>
	<i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>

Zusätzlich zur *In-silico-Analyse* der SARS-CoV-2-Primer und -Sonden auf Kreuzreaktivität wurde die analytische Spezifität des Xpert Xpress CoV-2 plus Tests durch die Prüfung eines Panels von 55 Mikroorganismen evaluiert, darunter 4 humane Coronaviren, 1 MERS-Coronavirus, 1 SARS-Coronavirus, 19 andere Atemwegsviren, 26 Atemwegsbakterien, 2 Hefestämme, 1 Pilzstamm und 1 menschliche Nasenspülflüssigkeit, die eine vielfältige mikrobielle Flora im menschlichen Atemtrakt repräsentieren. Das Panel wurde in verschiedenen Pools von Mikroorganismen getestet; wenn ein Pool ein positives Ergebnis lieferte, wurde jede Probe des Pools einzeln getestet. Von jedem Pool wurden drei Wiederholungen getestet. Eine Probe galt als negativ, wenn alle drei Wiederholungen negativ waren. Die Bakterien- und Hefestämme wurden in Konzentrationen von $\geq 1 \times 10^6$ KBE/ml getestet, mit Ausnahme von *Chlamydia pneumoniae*, das mit $1,1 \times 10^6$ IFU/ml getestet wurde, und *Lactobacillus reuteri*, das mit $1,1 \times 10^6$ Kopien/ml genomischer DNA getestet wurde. Die Viren wurden in Konzentrationen von $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml getestet. Die analytische Spezifität betrug 100 %. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12. Analytische Spezifität (Exklusivität) des Xpert Xpress CoV-2 plus Tests

Viren aus der gleichen genetischen Familie	Testgruppe	Testkonzentration	Anzahl der positiven Ergebnisse, die aus der Gesamtzahl der getesteten Replikate erhalten wurden			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Humanes Coronavirus, 229E	1	1.1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Humanes Coronavirus OC43		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
MERS-Coronavirus		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
Humanes Coronavirus NL63	2	1.1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Humanes Coronavirus HKU1 ^a	3	1.1e6 Genomkopien/ml	NEG	0/3	0/3	0/3

Viren aus der gleichen genetischen Familie	Testgruppe	Testkonzentration	Anzahl der positiven Ergebnisse, die aus der Gesamtzahl der getesteten Replikate erhalten wurden			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
SARS-Coronavirus, Urbani ^a	4	1.1e6 Genomkopien/ml	POS	3/3	0/3	0/3
Influenza A H1N1 (pdm2009), Michigan/272/2017	5	1.1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Influenza B (Victoria-Linie), Hawaii/01/2018 (NA D197N)		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
RSV-A, Stamm: 4/2015 Isolat Nr. 1		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
Adenovirus Typ 1	6	1.1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Adenovirus Typ 7A		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
Zytomegalie-Virus		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
Echovirus	7	1.1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Enterovirus, D68-Stamm US/KY/14-18953		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
Epstein-Barr-Virus (Humanes Herpesvirus 4 [HHV-4])		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
Herpes-Simplex-Virus (HSV) Typ 1		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
Humanes Metapneumovirus (hMPV-5, Typ B1)		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
Masern		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
Mumps-Virus		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
Humanes Parainfluenza-Virus Typ 1	8	1.1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Humanes Parainfluenza-Virus Typ 2		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
Humanes Parainfluenza-Virus Typ 3		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
Humanes Parainfluenza-Virus Typ 4		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
Rhinovirus Typ 1A		1.1e5 TCID ₅₀ /ml				
Acinetobacter baumannii	9	1.1e6 KBE/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Burkholderia cepacia		1.1e6 KBE/ml				
Candida albicans		1.1e6 KBE/ml				
Candida parapsilosis		1.1e6 KBE/ml				
Bordetella pertussis		1.1e6 KBE/ml				
Chlamydia pneumoniae		1.1e6 IFU/ml				
Citrobacter freundii		1.1e6 KBE/ml				
Corynebacterium xerosis	10	1.1e6 KBE/ml	NEG	0/3	0/3	0/3

Viren aus der gleichen genetischen Familie	Testgruppe	Testkonzentration	Anzahl der positiven Ergebnisse, die aus der Gesamtzahl der getesteten Replikate erhalten wurden			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
<i>Escherichia coli</i>		1.1e6 KBE/ml				
<i>Enterococcus faecalis</i>		1.1e6 KBE/ml				
<i>Haemophilus influenzae</i>		1.1e6 KBE/ml				
<i>Legionella spp.</i>		1.1e6 KBE/ml				
<i>Moraxella catarrhalis</i>		1.1e6 KBE/ml				
<i>Mycobacterium tuberculosis (avirulent)</i>	11	1.1e6 KBE/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		1.1e6 KBE/ml				
<i>Neisseria mucosa</i>		1.1e6 KBE/ml				
<i>Propionibacterium acnes</i> (= <i>Cutibacterium acnes</i>) Z144		1.1e6 KBE/ml				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Z139		1.1e6 KBE/ml				
<i>Staphylococcus aureus</i>		1.1e6 KBE/ml				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	1.1e6 KBE/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		1.1e6 KBE/ml				
<i>Streptococcus agalactiae</i>		1.1e6 KBE/ml				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		1.1e6 KBE/ml				
<i>Streptococcus pyogenes</i>		1.1e6 KBE/ml				
<i>Streptococcus salivarius</i>		1.1e6 KBE/ml				
<i>Streptococcus sanguinis</i>		1.1e6 KBE/ml				
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)		1.1e6 KBE/ml				
<i>Lactobacillus reuteri</i> , F275 ^b	13	1.1e6 Genomkopien/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Neisseria meningitidis</i> ^b		1.1e6 Genomkopien/ml				
Gepoolte menschliche Nasenspülung	14	k. A.	NEG	0/3	0/3	0/3
Influenza C	15	1.1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3

^a RNA-Proben wurden in Tris-EDTA+ ((NH₄)₂)(SO₄)-Puffer in ADF ohne Probenvorbereitung getestet.

^b Die DNA-Proben wurden in einer simulierten NPS/NS-Hintergrundmatrix unter Verwendung der vollständigen Probenvorbereitung ADF getestet.

24.4 Mikrobielle Interferenz

Die mikrobielle Beeinflussung des Xpert Xpress CoV-2 plus Tests durch das Vorhandensein von Bakterien- oder Virusstämmen, die in menschlichen Proben der oberen Atemwege vorkommen können, wurde durch das Testen einer Gruppe von 10 kommensalen Mikroorganismen, bestehend aus 7 Virusstämmen und 3 Bakterienstämmen, bewertet. Die simulierten Proben bestanden aus SARS-CoV-2-Viren, die mit dem Dreifachen der Nachweisgrenze (LoD) in eine simulierte Nasopharyngealabstrich (NPS)/Nasenabstrich (NS)-Matrix in Gegenwart von Adenovirus Typ 1C, Humanem

Coronavirus OC43, Rhinovirus Typ 1A, Humanem Metapneumovirus, Humanem Parainfluenzavirus Typ 1, 2 und 3 (jeweils mit 1×10^5 Einheiten/ml), *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* (jeweils mit 1×10^7 KBE/ml) ausgesät wurden.

Replikate von 8 positiven Proben wurden mit dem SARS-CoV-2-Virus und jeder potenziellen Kombination von mikrobiellen Interferenzstämmen getestet. Alle 8 von 8 positiven Replikatproben wurden mit dem Xpert Xpress CoV-2 plus Test korrekt als SARS-CoV-2 POSITIV identifiziert. Es wurde keine Beeinträchtigung durch kommensale virale oder bakterielle Stämme festgestellt.

24.5 Potenzielle Störsubstanzen

Substanzen, die im Nasopharynx vorhanden sein könnten (oder bei der Probenentnahme und -handhabung eingebracht werden) und möglicherweise den genauen Nachweis von SARS-CoV-2 beeinträchtigen könnten, wurden durch direkte Tests auf dem Xpert Xpress CoV-2 plus bewertet.

Zu den potenziellen Störsubstanzen in der Nasenpassage und im Nasenrachenraum gehören unter anderem: Blut, Nasensekrete oder -schleim sowie Nasen- und Rachenmedikamente, die zur Linderung von verstopfter Nase, Nasentrockenheit, Reizungen oder Asthma- und Allergiesymptomen eingesetzt werden, sowie Antibiotika und antivirale Mittel. Positive und negative Proben wurden in einer simulierten Matrix aus Nasopharyngealabstrich (NPS)/Nasenabstrich (NS) hergestellt. Negative Proben (N = 8) wurden in Anwesenheit jeder Substanz getestet, um die Auswirkungen auf die Leistung der Probenbearbeitungskontrolle (SPC) zu bestimmen. Positive Proben (N = 8) wurden pro Substanz mit SARS-CoV-2-Virus getestet, das mit dem Dreifachen der LoD versetzt war. Bei den Kontrollen handelte es sich um Proben mit SARS-CoV-2-Virus, das mit dem Dreifachen der LoD in einer simulierten NPS/NS-Matrix, die keine potenziellen Störsubstanzen enthielt, versetzt war. Die Stoffe mit ihren Wirkstoffen, die bewertet wurden, sind unter Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13. Getestete potenzielle Störsubstanzen

Substanz-ID	Substanz/Klasse	Substanz/Wirkstoff
Keine Substanz	Kontrolle	Copan Universal Transportmedium (UTM)
Afrin	Nasenspray	Oxymetazolin, 0,05 %
Albuterol-Sulfat	Beta-adrenerger Bronchodilatator	Albuterol-Sulfat (5 mg/ml)
BD Universal Transportmedium	Transportmedien	BD Universal Transportmedium
Blut	Blut	Blut (Mensch)
Copan 3U045N.PH (Cepheid Abstrich/M)	Transportmedien	Copan 3U045N.PH (Cepheid Abstrich/M)
FluMist	FluMist®	Lebendimpfstoff zur intranasalen Anwendung
Fluticasonpropionat Nasenspray	Nasales Kortikosteroid	Fluticasonpropionat
Ibuprofen	Analgetikum (nichtsteroidales entzündungshemmendes Medikament (NSAID))	Ibuprofen
Menthol	Halspastillen, orales Anästhetikum und Analgetikum	Benzocain, Menthol
Muzin	Muzin	Gereinigtes Muzinprotein (Submaxillardrüse vom Rind oder Schwein)
Muzin	Muzin	Gereinigtes Muzinprotein (Rindersubmaxillardrüse, Typ I-S)
Mupirocin	Antibiotikum, Nasensalbe	Mupirocin (20 mg/g=2 %)
Menschliche periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC)	Menschliche periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC)	Menschliche periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC)

Substanz-ID	Substanz/Klasse	Substanz/Wirkstoff
PHNY	Nasentropfen	Phenylephrin, 1 %
Remel M4RT	Transportmedien	Remel M4RT
Remel M5	Transportmedien	Remel M5
Kochsalzlösung	Nasenspray mit Kochsalzlösung	Natriumchlorid (0,65 %)
Schnupftabak	Tabak	Nikotin
Tamiflu	Antivirale Medikamente	Zanamivir
Tobramycin	Antibakteriell, systemisch	Tobramycin
Zicam	Nasengel	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum Schwefel (0,05 %)
Zink	Zinkpräparat	Zinkglukonat

Die Ergebnisse der Studie (Tabelle 14) zeigen, dass in den meisten Fällen 8 von 8 Replikate positive Ergebnisse für jede getestete Kombination von SARS-CoV-2-Virus und Substanz lieferten und keine Störungen beobachtet wurden. Bei der Prüfung von Fluticasonpropionat-Nasenspray in einer Konzentration von 5 µg/ml wurde eines von 8 Replikaten als **INVALID** (UNGÜLTIG) gemeldet.

Tabelle 14. SARS-CoV-2-Virus getestet in Anwesenheit potenziell störender Substanzen

Substanz	Getestete Konzentration	Anzahl der korrekten Ergebnisse/Anzahl getestet			
		SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020)	E	N2	RdRP
Kontrollierte simulierte NPS/NS-Matrix (Ohne Substanz)	100 Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8
Afrin	15 Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8
Albuterol-Sulfat	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
BD Universal Transportmedium	k. A.	8/8	8/8	8/8	8/8
Blut	2 Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan 3U045N.PH (Cepheid Abstrich/M)	k. A.	8/8	8/8	8/8	8/8
FluMist	6,7 % Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8
Fluticasonpropionat Nasenspray	5 µg/ml	7/8 ^a	7/8 ^a	7/8 ^a	7/8 ^a
	2,5 µg/ml	8/8 ^b	8/8 ^b	8/8 ^b	8/8 ^b
Ibuprofen	21,9 mg/dl	8/8	8/8	8/8	8/8
Menthol	1,7 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Muzin	0,1 Gew.-%	8/8	8/8	8/8	8/8
Muzin	2,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocin	10 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Menschliche periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC)	1x10 ³ Zellen/µl	8/8	8/8	8/8	8/8

Substanz	Getestete Konzentration	Anzahl der korrekten Ergebnisse/Anzahl getestet			
		SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020)	E	N2	RdRP
PHNY	15 Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	k. A.	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	k. A.	8/8	8/8	8/8	8/8
Kochsalzlösung	15 Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8
Schnupftabak	1 % Gew.-%	8/8	8/8	8/8	8/8
Tamiflu	7,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Tobramycin	4 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Zicam	15 % Gew.-%	8/8	8/8	8/8	8/8
Zink	0,1 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8

- a Mit 5 µg/ml Fluticasonpropionat-Nasenspray wurde eines von 8 Replikaten als **INVALID (UNGÜLTIG)** gemeldet. Für die statistische Analyse wurde den Zielgenen ein Ct-Wert von 45 zugewiesen. Es wurde kein klinisch signifikanter Unterschied zwischen dem mittleren Ct-Wert der Kontrolle für jedes Zielgen und dem mittleren Ct-Wert des Tests für jedes Zielgen festgestellt.
- b Abschnitt 24.5 Bei der Substanz, für die das Ergebnis **INVALID (UNGÜLTIG)** gemeldet wurde (Fluticasonpropionat-Nasenspray), wurde die Konzentration um die Hälfte verringert und es wurde keine Interferenz beobachtet.

24.6 Kontamination durch Verschleppung

In einer Studie wurde bewertet, ob die geschlossene Xpert Xpress CoV-2 plus Cartridge zum Einmalgebrauch eine Kontamination durch Proben- und Amplikon-Verschleppung verhindert, indem eine negative Probe sofort nach einer sehr hoch positiven Probe im selben GeneXpert Module getestet wurde. Die in dieser Studie verwendete Negativprobe bestand aus einer simulierten NPS/NS-Matrix und die Positivprobe bestand aus einer hohen SARS-CoV-2-Viruskonzentration (inaktiviertes SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 mit 5e4 Kopien/ml), die in eine negative NPS/NS-Matrix gegeben wurde. Die negative Probe wurde zu Beginn der Studie in einem GeneXpert Module getestet. Nach dem ersten Test der negativen Probe wurde die hoch positive Probe im selben GeneXpert Module bearbeitet, unmittelbar gefolgt von einer weiteren negativen Probe. Dies wurde 20-mal im selben Modul wiederholt, was zu 20 positiven und 21 negativen Ergebnissen für das Modul führte. Die Studie wurde mit einem zweiten GeneXpert Module für insgesamt 40 positive und 42 negative Proben wiederholt. Mit dem -Test wurden alle 40 positiven Proben korrekt als **SARS-CoV-2 POSITIV** ausgegeben und alle 42 negativen Proben korrekt als **SARS-CoV-2 NEGATIV** ausgegeben. Xpert Xpress CoV-2 plus In dieser Studie wurde keine Kontamination durch Proben- oder Amplikon-Verschleppung beobachtet.

25 Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit des Xpert Xpress CoV-2 plus Tests wurde an drei (3) Standorten unter Verwendung eines Panels mit drei Mitgliedern ermittelt, das eine negative Probe, eine schwach positive (~1,5x LoD) und eine moderat positive (~3x LoD) Probe umfasste. Die negative Probe bestand aus einer simulierten Matrix ohne Zielmikroorganismus oder Ziel-RNA. Die positiven Proben waren konstruierte Proben in einer simulierten Matrix unter Verwendung von inaktiviertem NATrol SARS-CoV-2 (ZeptoMetrix).

Die Tests wurden über sechs (6) Tage durchgeführt, wobei drei (3) Chargen von Xpert Xpress CoV-2 plus Cartridges an drei (3) teilnehmenden Standorten mit jeweils zwei (2) Bedienern verwendet wurden, um insgesamt 144 Beobachtungen pro Panelmitglied zu erzielen (3 Standorte x 2 Bediener x 3 Chargen x 2 Tage/Charge x 2 Durchläufe x 2 Replikate = 144 Beobachtungen/Panelmitglied). Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsergebnisse – % Übereinstimmung

Panelprobe	Prüfzentrum 1			Prüfzentrum 2			Prüfzentrum 3			Gesamtübereinstimmung und 95%-KI nach Panelmitglied
	Bed. 1	Bed. 2	Standort	Bed. 1	Bed. 2	Standort	Bed. 1	Bed. 2	Zentrum	
Negativ	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (23/23) ^a	100 % (47/47)	99,3 % (142/143) [96,1 %– 99,9 %]
SARS-CoV-2 Schwach 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) [97,4 %– 100 %]
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) [97,4 %– 100 %]

^a Eine Probe war sowohl bei der Erst- als auch bei der Wiederholungsprüfung nicht bestimmbar und wurde aus den Analysen ausgeschlossen.

26 Literatur

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Accessed February 9, 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Accessed March 3, 2020.
3. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed September 8, 2021.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <https://www.cdc.gov/labs/bmbl/index.html>
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
6. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
7. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

27 Standort der Cepheid-Unternehmenszentrale

Konzernzentrale

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

28 Technische Unterstützung

Bevor Sie uns kontaktieren

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

Melden Sie im Zusammenhang mit dem Test aufgetretene schwerwiegende Vorkommnisse an Cepheid und an die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, in dem das schwerwiegende Vorkommnis vorgefallen ist.

Technischer Kundendienst in den Vereinigten Staaten

Telefon: + 1 888 838 3222

E-Mail: techsupport@cepheid.com

Technischer Kundendienst in Frankreich

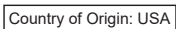
Telefon: + 33 563 825 319

E-Mail: support@cepheideurope.com

Die Kontaktinformationen aller Vertretungen des technischen Kundendienstes von Cepheid finden Sie auf unserer Website:

www.cepheid.com/de/support/contact-us.

29 Symbolerklärung

Symbol	Bedeutung
	Bestellnummer
	In-vitro-Diagnostikum
	Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft
	CE-Kennzeichnung – Einhaltung der EU-Richtlinien
	Nicht wiederverwenden
	Chargencode
	Gebrauchsanweisung beachten
	Vorsicht
	Hersteller
	Herstellungsland
	Inhalt reicht aus für n Tests
	Kontrolle
	Verfallsdatum
	Temperaturbegrenzung
	Biologische Risiken
	Bevollmächtigter in der Schweiz
	Importeur
	Nur zur verschreibungsgemäßen Anwendung
	Herkunftsland: Vereinigte Staaten von Amerika

Symbol	Bedeutung
Country of Origin: Sweden	Herkunftsland: Schweden



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



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



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



30 Revisionsverlauf

Beschreibung der Änderung: 302-8404, Rev. B auf Rev. C

Zweck: Aktualisierung der Softwareschritte und der analytischen Leistungsdaten

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
Marken-, Patent- und Urheberrechtserklärungen	Aktualisiertes Copyright-Jahr.
Bereitgestellte Materialien	Klärung des tierischen Ursprungs des Proteinstabilisators, der in dem Produkt verwendet wird.
Standort der Cepheid-Unternehmenszentrale	Die Adresse des europäischen Hauptsitzes wurde entfernt.
Symbolerklärung	Symbole gemäß EN ISO 15223-1:2021 aktualisiert, Herkunftslandsymbole für die USA und Schweden hinzugefügt. Adresse des Bevollmächtigten in der Europäischen Gemeinschaft aktualisiert.

