

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

REF XP3COV2/FLU/RSV-10

Gebrauchsanweisung

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

IVD CE

Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben

Trademark, Patents, and Copyright Statements

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

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

© 2021-2022 Cepheid.

See Section 24, Revision History for a description of changes.

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

Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

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

© 2021–2022 Cepheid.

Beschreibung der Änderungen siehe Abschnitt 24 Revisionsverlauf.

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

1 Markenname

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

3 Verwendungszweck

Der auf dem GeneXpert-Instrumentensystem durchgeführte Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-Test ist ein Multiplex-Real-Time-RT-PCR-Test, der für den simultanen, *in vitro* qualitativen Nachweis und die Differenzierung von RNA von SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und/oder vom Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) in Nasen-Rachen-Abstrichproben oder anterioren Nasen-Abstrichproben von Personen bestimmt ist, bei denen die Anzeichen und/oder Symptome einer Virusinfektion der Atemwege vorliegen.

Durch diesen Test nachweisbare RNA von SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und RSV können allgemein in den Proben der oberen Atemwege während der akuten Infektionsphase nachgewiesen werden. Positive Ergebnisse zeigen die Anwesenheit des identifizierten Virus an, schließen jedoch eine bakterielle Infektion oder eine Koinfektion mit anderen, von diesem Test nicht nachgewiesenen Pathogenen nicht aus.

Um den Patienteninfektionsstatus zu ermitteln, ist die klinische Korrelation mit der Patientenanamnese und anderen diagnostischen Informationen erforderlich. Der nachgewiesene Erreger ist eventuell nicht die definitive Ursache der Erkrankung.

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

4 Zusammenfassung und Erklärung

Ein Ausbruch einer Atemwegserkrankung unbekannter Ätiologie in der Stadt Wuhan, Provinz Hubei, China, wurde der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erstmals am 31. Dezember 2019 berichtet. ¹ Die chinesischen Behörden erkannten ein neuartiges Coronavirus (2019-nCoV), das sich seitdem weltweit ausgebreitet hat und zu einer Pandemie der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) geführt hat. COVID-19 ist mit einer Reihe von klinischen Resultate, darunter asymptomatische Infektion, milde Infektion der oberen Atemwege, schwere respiratorische Erkrankungen der unteren Atemwege einschließlich Pneumonie und Atemversagen sowie in manchen Fällen Tod, assoziiert. Das International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) gab dem Virus die neue Bezeichnung SARS-CoV-2.²

Influenza, auch bekannt als „(Virus)Grippe“, ist eine ansteckende virale Infektion der Atemwege. Die Übertragung der Influenza erfolgt in erster Linie über aerosolisierte Tröpfchen (d. h. durch Husten oder Niesen), und der Höhepunkt der Übertragung liegt in der Regel in den Wintermonaten. Häufig auftretende Symptome sind unter anderem Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Husten und verstopfte Nebenhöhlen. Ebenso kann es zu gastrointestinalen Symptomen (z. B. Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall) kommen. Diese seltener auftretenden Symptome sind hauptsächlich bei Kindern zu beobachten. Influenza-Symptome treten im Allgemeinen innerhalb von zwei Tagen nach Kontakt mit einer infizierten Person auf. Als Komplikation aufgrund einer Grippeinfektion kann es zu einer Pneumonie kommen, die insbesondere bei Kindern, Senioren und Personen mit einem geschwächten Immunsystem zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt.^{3,4}

Influenza-Viren werden in die Typen A, B und C unterteilt. Die meisten menschlichen Infektionen werden von den Typen A und B hervorgerufen. Influenza A ist der beim Menschen am häufigsten anzutreffende Influenza-Virustyp und im Allgemeinen für die saisonal auftretenden Influenza-Epidemien sowie potenziell Pandemien verantwortlich. Influenza-A-Viren können neben dem Menschen auch Tiere wie Vögel, Schweine und Pferde infizieren. Infektionen mit dem Influenza B-Virus (Influenza B) sind in der Regel auf den Menschen beschränkt und verursachen seltener Epidemien.⁵ Influenza A-Viren werden anhand der zwei Oberflächen-Proteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) in Subtypen unterteilt. Die saisonale Grippe wird normalerweise durch die Subtypen H1, H2, H3, N1 und N2 von Influenza A verursacht.

Das Respiratorische Synzytialvirus (RSV), das zur Familie der *Pneumoviridae* (früher *Paramyxoviridae*) gehört und aus zwei Stämmen (Untergruppen A und B) besteht, ist ebenfalls die Ursache einer ansteckenden Krankheit, die vor allem Säuglinge, ältere Menschen und Personen mit geschwächtem Immunsystem betrifft (z. B. Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen oder Patienten, die sich einer Behandlung unterziehen, die die Stärke ihres Immunsystems beeinträchtigt).⁶ Das Virus kann sowohl Infektionen der oberen Atemwege, z. B. Erkältungen, als auch der unteren Atemwege, z. B. Bronchitis und Pneumonie, verursachen.⁶ Im Alter von zwei Jahren haben die meisten Kinder bereits eine RSV-Infektion durchgemacht; da sich aber nur eine schwache Immunität ausbildet, können sowohl Kinder als auch Erwachsene erneut infiziert werden.⁶ RSV ist nach wie vor die Hauptursache für Krankenhausaufenthalte bei Säuglingen weltweit.⁷ Symptome treten vier bis sechs Tage nach der Infektion auf, die selbstlimitierend ist und ungefähr eine bis zwei Wochen bei Säuglingen andauert. Bei Erwachsenen dauert die Infektion etwa 5 Tage und äußert sich mit erkältungsähnlichen Symptomen wie laufende Nase, Ermüdung, Kopfschmerzen und Fieber. Die RSV-Saison deckt sich gewöhnlich insofern mit der Influenza, als Infektionen vom Herbst bis zum Frühjahr ansteigen und andauern.^{5,6}

SARS-CoV-2-, Influenza- und RSV-Viren können Infektionen verursachen, die mit sehr ähnlichen Symptomen einhergehen, was eine klinische Unterscheidung sehr schwierig macht.⁸ Aktive Surveillanceprogramme in Verbindung mit Vorsichtsmaßnahmen zur Infektionsvorbeugung sind wichtige Vorkehrungen zur Verhinderung einer Übertragung von SARS-CoV-2, Influenza und RSV. Die Verwendung von Assays, die von diesen Viren betroffene Patienten schnell identifizieren können, ist ein wichtiger Bestandteil zur effektiven Kontrolle, der richtigen Behandlungswahl und der Verhinderung großflächiger Ausbrüche.

5 Verfahrensprinzip

Der Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Test ist ein automatisierter *In-vitro*-Diagnostiktest für den gleichzeitigen qualitativen Nachweis und die Differenzierung von RNA von SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und RSV mithilfe der Reverse-Transkription-PCR (RT-PCR). Der Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Test wird auf GeneXpert Instrument Systems (Dx und Infinity Systemen) durchgeführt. Die Primer und Sonden im Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Test sind so konzipiert, dass sie einzigartige Sequenzen in den folgenden Bereichen amplifizieren und nachweisen: Nukleokapsid (N) und Hülle (E) sowie RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRP) Gene des SARS-CoV-2-Virusgenoms, Influenza A-Matrix (M), Influenza A-Basispolymerase (PB2), saures Influenza A-Protein (PA), Influenza B-Matrix (M), nicht-strukturelles Influenza B-Protein (NS) und die Nukleokapsidgene von RSV A und RSV B.

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 und RT-PCR-Assays. Die Systeme bestehen aus einem Instrument, Computer und vorinstallierter Software zur Durchführung von Tests und dem Anzeigen von Ergebnissen. Die Systeme arbeiten mit Einweg-Kartuschen, die die PCR-/RT-PCR-Reagenzien enthalten und in denen das PCR-/RT-PCR-Verfahren abläuft. Da die Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, wird eine Kreuzkontamination zwischen Proben minimiert. Siehe die *GeneXpert Dx System Operator Manual* oder die *GeneXpert Infinity System Operator Manual* für eine vollständige Beschreibung der Systeme.

Der Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Test enthält Reagenzien für den Nachweis von RNA der Viren SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und RSV entweder in Nasen-Rachen-Abstrichproben oder in anterioren Nasen-Abstrichproben. Ebenso enthält die vom GeneXpert-Instrument verwendete Kartusche eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) sowie eine Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC). Die SPC kontrolliert die angemessene Verarbeitung der Probe und überwacht die Anwesenheit potenzieller Hemmstoffe 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 prüft die Rehydrierung der Reagenzien, die Befüllung der PCR-Röhrchen und bestätigt, dass alle Reaktionskomponenten in der Kartusche vorhanden sind, einschließlich der Überwachung der Unversehrtheit der Sonden und der Stabilität der Farbstoffe.

Die Probe wird entnommen und in ein Transportröhrchen gegeben, in dem sich 3 ml Virentransportmedium oder 3 ml Kochsalzlösung oder 2 ml eNAT™ befinden. Die Patientenprobe wird kurz durch 5-maliges schnelles Umdrehen des Entnahmebehälters vermischt. Mit der mitgelieferten Transferpipette wird die Probe in die Probenkammer der Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Kartusche überführt. Die GeneXpert-Kartusche wird auf die GeneXpert Plattform des Instrumentensystems geladen, das eine automatisierte Probenverarbeitung und Echtzeit-RT-PCR zum Nachweis viraler RNA durchführt.

6 Reagenzien und Instrumente

6.1 Enthaltene Materialien

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

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* Kartuschen mit 10 integrierten Reaktionsbehältern

- Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefriergetrocknet) Je 1 pro Kartusche
- Lysereagenz 1,0 ml pro Kartusche
- Bindungsreagenz 1,0 ml pro Kartusche
- Elutionsreagenz 3,0 ml pro Kartusche
- Waschreagenz 0,4 ml pro Kartusche

Einweg-Transferpipetten 10–12 pro Kit

Flyer 1 pro Kit

- Anweisungen zum Auffinden (und Importieren) der ADF und der Dokumentation, wie z. B. der Packungsbeilage, finden Sie auf www.cepheid.com.

Kurzanleitungen 2 pro Kit

(Nur zur Verwendung mit dem GeneXpert Xpress-System)

Anmerkung

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

Anmerkung

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

7 Aufbewahrung und Handhabung

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

8 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- Beflockter Nylontupfer (Copan Art.-Nr. 502CS01, 503CS01) oder gleichwertig
- Virentransportmedium, 3 ml (Copan Art.-Nr. 330C) oder gleichwertig
- 0,85–0,9%ige (Gew.-%) Kochsalzlösung, 3 ml
- Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid Art.-Nr. SWAB/B-100, Copan Art.-Nr. 305C) oder gleichwertig
- Nasal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid Art.-Nr. SWAB/F-100, Copan Art.-Nr. 346C) oder gleichwertig

- GeneXpert Dx oder GeneXpert Infinity Systeme (verschiedene Bestellnummern je nach Konfiguration): GeneXpert Instrument, Computer, Barcodescanner und Benutzerhandbuch.
- Für GeneXpert Dx System: GeneXpert Dx Softwareversion 4.7b oder neuer
- Für GeneXpert Infinity-80 und Infinity-48s Systeme: Xpertise Softwareversion 6.4b oder neuer

9 Erhältliche, jedoch nicht enthaltene Materialien

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

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

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

- eNAT molekulares Entnahme- und Konservierungsmedium, Copan Bestellnummer 6U073S01
- eNAT molekulares Entnahme- und Konservierungsmedium, Copan Bestellnummer 6U074S01

10 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

10.1 Allgemeines

- Zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.
- Positive Ergebnisse zeigen die Anwesenheit von RNA von Influenza A, Influenza B, RSV oder SARS-CoV-2 an.
- Alle biologischen Proben und auch die gebrauchten Kartuschen sind als potenziell infektiös zu behandeln. Da es oft unmöglich ist, potenziell infektiöse Proben zu erkennen, sind alle biologischen Proben gemäß den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Richtlinien für den Umgang mit Patientenproben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention⁹ und vom Clinical and Laboratory Standards Institute¹⁰ erhältlich.
- Die in der jeweiligen Einrichtung geltenden Sicherheitsvorkehrungen für den Umgang mit Chemikalien und biologischen Proben sind zu befolgen.
- Sicherheits- und Handhabungsinformationen finden Sie in der Copan eNAT®-Packungsbeilage.
- Vermeiden Sie den direkten Kontakt zwischen Guanidinthiocyanat und Natriumhypochlorit (Bleichmittel) oder anderen hochreaktiven Reagenzien wie Säuren und Basen. Diese Mischungen können Schadgase freisetzen.
- 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.

10.2 Patientenproben

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

10.3 Assay/Reagenz

- Der Deckel der Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-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.
- Reagenzien nicht nach Ablauf des Verfallsdatums verwenden.

- Jede Einweg-Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-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.

11 Chemische Gefahren^{11, 12}

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

12 Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Proben

Ein sachgemäßes Vorgehen bei Entnahme, Aufbewahrung und Transport der Proben ist für korrekte Ergebnisse unabdingbar. Ungenügende Probenentnahme sowie unsachgemäßes Vorgehen bei Handhabung und/oder Transport kann zu falschen Ergebnissen führen. Siehe Abschnitt 12.1 zum Vorgehen bei der Entnahme von Nasen-Rachen-Abstrichen und Abschnitt 12.2 zum Vorgehen bei der Entnahme von anterioren Nasenabstrichen. Nasen-Rachen-Abstrichproben und anteriore Nasen-Abstrichproben können vor dem Test auf GeneXpert Instrument Systems bei Raumtemperatur (15–30 °C) bis zu 48 Stunden in Virentransportmedium, Kochsalzlösung oder eNAT aufbewahrt werden. Alternativ können Nasen-Rachen-Abstrichproben, anteriore Nasen-Abstrichproben vor dem Test auf GeneXpert Instrument Systems bis zu sieben Tage gekühlt (2–8 °C) in Virentransportmedium oder Kochsalzlösung und bis zu sechs Tage in eNAT aufbewahrt werden.

In Kochsalzlösung gesammelte Proben sollten nicht eingefroren werden. Siehe WHO-Veröffentlichung „Laboratory Biosafety Guidance Related to the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)“.

[https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

12.1 Vorgehen bei der Entnahme von Nasen-Rachen-Abstrichen

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



Abbildung 1. Entnahme von Nasen-Rachen-Abstrichen

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

12.2 Vorgehen bei der Entnahme von Nasenabstrichen

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



Abbildung 2. Entnahme des Nasenabstrichs aus dem ersten Nasenloch

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

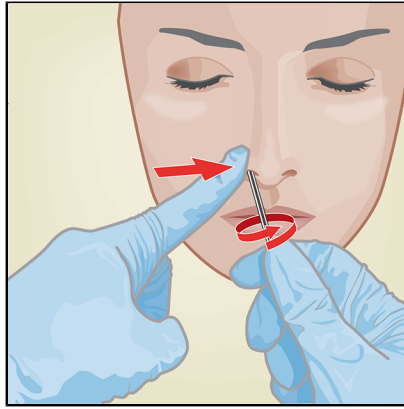


Abbildung 3. Entnahme des Nasenabstrichs aus dem zweiten Nasenloch

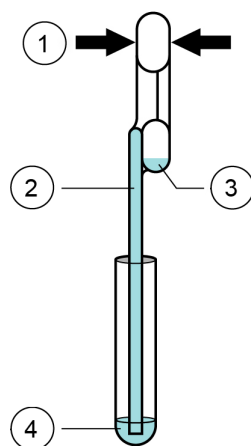
- Den Tupfer herausziehen und in das Röhrchen mit 3 ml Virentransportmedium bzw. 3 ml Kochsalzlösung oder 2 ml eNAT stecken. Den Tupfer an der markierten Sollbruchstelle abbrechen und das Probenentnahmeröhrchen fest verschließen.

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 Umdrehen 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

- Die Pipette unter den Flüssigkeitsspiegel halten und den oberen Ballon der Pipette langsam loslassen, sodass sich die Pipette mit der Probe füllt. Erst dann die Pipette aus dem Röhrchen ziehen. Die Probe darf auch in den Überlaufballon gelangen (siehe Abbildung 4). Sicherstellen, dass die Pipette keine Bläschen enthält.

- Um die Probe in die Kartusche zu übertragen, drücken Sie den oberen Kolben der Pipette noch einmal ganz flach zusammen, um den Inhalt der Pipette (300 µL) in die große Öffnung (Probenkammer) der Kartusche zu entleeren. Siehe Abbildung 5. Eventuell bleibt im Überlaufballon etwas Flüssigkeit zurück. Die gebrauchte Pipette entsorgen.



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

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

- Den Kartuschendeckel schließen.

13.2 Externe Kontrollen

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

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

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

13.3 Testbeginn

Anmerkung Stellen Sie vor Beginn des Tests sicher, dass das System Module mit der GeneXpert Dx Softwareversion 4.7b oder höher bzw. Infinity Xpertise Software 6.4b oder höher enthält und dass die Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Assay-Definitionsdatei (ADF) in die Software importiert wurde.

In diesem Abschnitt werden die Standardschritte bei der Bedienung des GeneXpert-Instrumentensystems beschrieben. Genauere Anweisungen entnehmen Sie bitte dem *GeneXpert Dx System Operator Manual* oder dem *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, abhängig vom verwendeten Modell.

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

- Schalten Sie das GeneXpert-Instrumentensystem ein:

- **GeneXpert Dx:**

Schalten Sie bei Verwendung des GeneXpert Dx-Instruments zuerst das Instrument und dann den Computer ein. Melden Sie sich am Windows-Betriebssystem an. Die GeneXpert-Software startet automatisch oder muss eventuell durch einen Doppelklick auf das Verknüpfungssymbol für GeneXpert Dx auf dem Windows®-Desktop gestartet werden.

oder

- **GeneXpert Infinity System:**

Bei Verwendung des GeneXpert Infinity-Instruments, schalten Sie das Instrument ein, indem Sie den Hauptschalter im Uhrzeigersinn in die Stellung **EIN (ON)** drehen. Doppelklicken Sie auf dem Windows-Desktop auf das Verknüpfungssymbol zur Xpertise-Software, um die Software zu starten.

2. Melden Sie sich bei der Systemsoftware an. Der Anmeldebildschirm wird angezeigt. Geben Sie Ihren Benutzernamen und Ihr Kennwort ein.
3. Klicken Sie im GeneXpert Systemfenster auf **Test erstellen (Create Test)** (GeneXpert Dx) bzw. **Anforderungen (Orders)** und **Test anfordern (Order Test)** (Infinity).
4. Scannen Sie die Patienten-ID (Patient ID) oder geben Sie sie manuell ein (optional). Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID (Patient ID). Die Patienten-ID wird auf der linken Seite des Fensters „Ergebnisse anzeigen“ (View Results) angezeigt und wird mit dem Testergebnis verknüpft.
5. Scannen oder tippen Sie die Proben-ID (Sample ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID). Die Proben-ID wird auf der linken Seite des Fensters „Ergebnisse anzeigen (View Results)“ angezeigt und wird mit dem Testergebnis verknüpft.
6. Scannen Sie den Barcode der Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Kartusche ein. Anhand der über den Barcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: „ID der Reagenziencharge (Reagent Lot ID)“, „Seriennummer der Kartusche (Cartridge SN)“, „Verfallsdatum (Expiration Date)“ und „Ausgewählter Assay (Selected Assay)“.

Anmerkung

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

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

Für das GeneXpert Dx Instrument:

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

oder

Für das GeneXpert Infinity System:

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

Anmerkung

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

14 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

Detaillierte Anweisungen zum Anzeigen und Ausdrucken von Ergebnissen sind im *GeneXpert Dx System Operator Manual* oder dem *GeneXpert Infinity System Operator Manual* zu finden.

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 – Vor Beginn der PCR-Reaktion misst das GeneXpert -System anhand des gemessenen Fluoreszenzsignals von den Sonden die Rehydrierung der Kügelchen, Füllung des Reaktionsbehälters, Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs. Die PCC hat den Test „bestanden“, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt.

15.2 Externe Kontrollen

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

16 Interpretation der Ergebnisse

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

Das Format der angezeigten Testergebnisse hängt davon ab, ob der Anwender einen Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus, Xpress SARS-CoV-2_Flu plus oder Xpress SARS-CoV-2 plus Test durchgeführt hat.

Tabelle 1 zeigt die möglichen Ergebnisse, wenn der Testmodus Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus gewählt wird.

Tabelle 1. Mögliche Ergebnisse mit Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus und Interpretation

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

Ergebnis	Interpretation
RSV POSITIV (RSV POSITIVE)	<p>Ziel-RNA für RSV wird nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Das RSV-Signal weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf SPC: BEST. (PASS); die SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
SARS-CoV-2 NEGATIV (SARS-CoV-2 NEGATIVE); Influenza A NEGATIV (Flu A NEGATIVE); Influenza B NEGATIV (Flu B NEGATIVE); RSV NEGATIV (RSV NEGATIVE)	<p>Ziel-RNA für SARS-CoV-2 wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza A wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für RSV wurde nicht nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ziel-RNA für SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und RSV wurde nicht nachgewiesen SPC: BEST. (PASS); die SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
UNGÜLTIG (INVALID)	<p>Die SPC erfüllt nicht die Akzeptanzkriterien und SARS-CoV-2 wurde nicht nachgewiesen. Wiederholen Sie den Test gemäß der Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung.</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 auf und der Endpunkt liegt unterhalb der Minimumeinstellung Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
FEHLER (ERROR)	<p>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der RNA für SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und RSV kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß der Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) Influenza A: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) Influenza B: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) RSV: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) Sondenprüfung: DEFEKT (FAIL)¹; ein oder alle Sondenprüfungsergebnisse waren nicht erfolgreich <p>¹Wenn 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>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der RNA für SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und RSV kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß der Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung. KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Beispielsweise könnte der Benutzer den Test abgebrochen haben, bevor er abgeschlossen war.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) Influenza A: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) Influenza B: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) RSV: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) Sondenprüfung: n. a.

Wenn nur eine Virus-Zielsequenz positiv ist, aber eine Koinfektion mit mehreren Zielsequenzen vermutet wird, sollte die Probe mit einem anderen, von der FDA freigegebenen, zugelassenen oder autorisierten Test erneut getestet werden, sofern sich durch eine Koinfektion das klinische Management ändern würde.

Tabelle 2 zeigt die möglichen Ergebnisse, wenn der Testmodus Xpress SARS-CoV-2_Flu plus gewählt wird.

Tabelle 2. Mögliche Ergebnisse mit Xpress SARS-CoV-2_Flu plus und Interpretation

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

Ergebnis	Interpretation
FEHLER (ERROR)	<p>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der RNA für SARS-CoV-2, Influenza A und Influenza B kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß der Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Influenza A: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Influenza B: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Sondenprüfung: DEFEKT (FAIL)¹; ein oder alle Sondenprüfungsergebnisse waren nicht erfolgreich <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>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der RNA für SARS-CoV-2, Influenza A und Influenza B kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß der Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung. KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Beispielsweise könnte der Benutzer den Test abgebrochen haben, bevor er abgeschlossen war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Influenza A: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Influenza B: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) • Sondenprüfung: n. a.

Wenn nur eine Virus-Zielsequenz positiv ist, aber eine Koinfektion mit mehreren Zielsequenzen vermutet wird, sollte die Probe mit einem anderen, von der FDA freigegebenen, zugelassenen oder autorisierten Test erneut getestet werden, sofern sich durch eine Koinfektion das klinische Management ändern würde.

Tabelle 3 zeigt die möglichen Ergebnisse, wenn der Testmodus Xpress SARS-CoV-2 plus gewählt wird.

Tabelle 3. Mögliche Ergebnisse mit Xpress SARS-CoV-2 plus und Interpretation

Ergebnis	Interpretation
SARS-CoV-2 POSITIV (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Ziel-RNA für SARS-CoV-2 wurde nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Das SARS-CoV-2-Signal weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf SPC: KA (NA) (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die SARS-CoV-2-Zielamplifikation stattgefunden hat Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
SARS-CoV-2 NEGATIV (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	<p>Ziel-RNA für SARS-CoV-2 wurde nicht nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ziel-RNA für SARS-CoV-2 wurde nicht nachgewiesen SPC: BEST. (PASS); die SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
UNGÜLTIG (INVALID)	<p>Die SPC erfüllt nicht die Akzeptanzkriterien und SARS-CoV-2 wurde nicht nachgewiesen. Wiederholen Sie den Test gemäß der Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung.</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 auf und der Endpunkt liegt unterhalb der Minimumeinstellung Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
FEHLER (ERROR)	<p>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der RNA für SARS-CoV-2 kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß der Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) Sondenprüfung: DEFEKT (FAIL)¹; ein oder alle Sondenprüfungsergebnisse waren nicht erfolgreich <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>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der RNA für SARS-CoV-2 kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß der Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung. KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Beispielsweise könnte der Benutzer den Test abgebrochen haben, bevor er abgeschlossen war.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) Sondenprüfung: n. a.

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

17 Wiederholungstests

17.1 Gründe für eine Testwiederholung

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

- Das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** bedeutet, dass die SPC-Kontrolle fehlgeschlagen ist. Die Probe wurde nicht sachgemäß bearbeitet, die PCR war gehemmt oder die Probe wurde nicht sachgemäß entnommen.
- Das Ergebnis **FEHLER (ERROR)** kann u. a. bedeuten, dass die Sondenprüfungskontrolle 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 den technischen Kundendienst von Cepheid um Unterstützung bitten.

17.2 Testwiederholung

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

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

1. Saubere Handschuhe anlegen. Eine neue Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-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 invertieren des Proben transportröhrchens oder des Röhrchens mit der externen Kontrolle mischen. Den Deckel vom Proben transportröhrchen bzw. Röhrchen mit externer Kontrolle abnehmen.
4. Den Kartuschendeckel öffnen.
5. Mithilfe einer sauberen Transferpipette (im Lieferumfang enthalten) eine Füllung der Probe in die Probenkammer mit der großen Öffnung in der Kartusche überführen.
6. Den Kartuschendeckel schließen.

18 Einschränkungen

- Die Leistung des Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Tests wurde nur mit Proben von Nasen-Rachen- und anterioren Nasenabstrichen ermittelt. Die Leistung des Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Tests unter Verwendung anderer Probentypen wurde nicht beurteilt und die Leistungsmerkmale sind unbekannt.
- Die Leistung dieses Tests wurde anhand der Bewertung einer begrenzten Anzahl klinischer Proben ermittelt. Die klinische Leistung wurde nicht für alle zirkulierenden Varianten ermittelt, es wird jedoch davon ausgegangen, 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 ändern, variieren.
- Bislang wurden keine Leistungsmerkmale für dieses Produkt in einer gegen COVID-19 geimpften Population ermittelt.
- Wie bei allen molekularen Tests können Mutationen in den Zielregionen des Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Tests die Bindung der Primer und/oder Sonden beeinträchtigen, was dazu führt, dass die Anwesenheit des Virus nicht oder weniger gut voraussagbar nachgewiesen wird.
- Dieser Test kann durch Bakterien oder andere Viren verursachte Krankheiten nicht ausschließen.
- Die Leistungsfähigkeit dieses Tests wurde ausschließlich anhand der Verfahren validiert, die in dieser Packungsbeilage beschrieben sind. Änderungen an diesen Vorgehensweisen können die Leistung des Tests beeinträchtigen.
- Zu fehlerhaften Testergebnissen kann es kommen, wenn die Probe unsachgemäß entnommen wurde, wenn die empfohlenen Verfahren zur Probenentnahme, Handhabung oder Lagerung nicht befolgt wurden, wenn technische Fehler aufgetreten sind oder Proben verwechselt wurden. Zur Vermeidung falscher Ergebnisse ist die sorgfältige Einhaltung der Anweisungen in dieser Packungsbeilage erforderlich.
- Falsch negative Ergebnisse sind möglich, wenn das Virus in einer Konzentration unterhalb der analytischen Nachweisgrenze vorliegt.
- Negative Ergebnisse schließen eine Infektion mit SARS-CoV-2, Influenza oder RSV nicht aus und sollten nicht als einziges Kriterium für eine Behandlung oder Entscheidungen bei der Betreuung einer/eines Patient/in benutzt werden.
- Ergebnisse mit dem Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Test müssen mit der Krankengeschichte, epidemiologischen Daten und anderen, dem den Patienten beurteilenden Arzt zur Verfügung stehenden Daten, korreliert werden.
- Virale Nukleinsäure kann *in vivo* erhalten bleiben, unabhängig von der Infektivität des Virus. Der Nachweis eines oder mehrerer Zielanalyten bedeutet nicht, dass die entsprechenden Viren infektiös sind oder die klinischen Symptome verursachen.
- Dieser Test wurde ausschließlich mit humanen Patientenproben geprüft.
- Es handelt sich um einen qualitativen Test, der keinen quantitativen Wert des nachgewiesenen Erregers liefert.
- Dieser Test wurde nicht für Patient/innen ohne Zeichen bzw. Symptome einer Atemwegsinfektion geprüft.
- Dieser Test wurde nicht für eine Überwachung der Behandlung einer Infektion geprüft.
- Dieser Test wurde nicht für ein Screening von Blut oder Blutprodukten auf die Anwesenheit von SARS-CoV-2, Influenza oder RSV geprüft.
- Wirkungen störender Substanzen wurden nur für die in der Kennzeichnung aufgelisteten Substanzen geprüft. Störungen durch hier nicht beschriebene Substanzen können zu falschen Ergebnissen führen.
- Die Ergebnisse der analytischen Studien mit künstlich hergestellten koinfizierten Proben zeigten, dass es bei niedrigen Konzentrationen (~3X LoD) zu einer kompetitiven Interferenz von Influenza B oder RSV A kommen kann, wenn die Influenza A-Konzentration >1,7e5 RNA-Kopien/ml bzw. 1,7e6 RNA-Kopien/ml beträgt. Darüber hinaus kann es bei einer niedrigen Konzentration (~3X LoD) und einer SARS-CoV-2-Konzentration >1e5 RNA Kopien/ml zu einer kompetitiven Interferenz von Influenza B kommen.
- Eine Kreuzreaktivität mit Keimen im Respirationstrakt, die hier nicht beschrieben sind, kann zu falschen Ergebnissen führen.
- Ein rezenter Kontakt des Patienten mit FluMist® oder anderen Grippeimpfungen mit abgeschwächten Lebendviren kann nicht zutreffende positive Ergebnisse verursachen.
- Zicam bei 15 % (Gew.-%) kann den Nachweis geringer Mengen von Influenza B und RSV A beeinträchtigen.
- Da der Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Test nicht zwischen den Gen-Zielsequenzen N2, RdRP und E unterscheidet, kann die Anwesenheit von anderen Coronaviren in der B-Linie, Gattung Betacoronavirus, einschließlich SARS-CoV ein falsch positives Ergebnis verursachen. Von keinem dieser anderen Coronaviren ist derzeit bekannt, dass sie in der Humanpopulation zirkulieren.
- Dieser Test ist nicht zur Differenzierung von RSV-Untergruppen, Influenza-A-Untertypen oder Influenza-B-Linien bestimmt. Wenn eine Differenzierung von spezifischen RSV- bzw. Influenza-Untertypen und -Stämmen benötigt wird, sind weitere Tests in Absprache mit einem staatlichen oder örtlichen Gesundheitsamt erforderlich.
- Die Leistung wurde nicht mit anderen Guanidinthiocyanat(GTC)-haltigen Medien als eNAT ermittelt.

19 Leistungsmerkmale

19.1 Klinische Bewertung

Die Leistung des Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-Tests wurde anhand von archivierten klinischen Nasen-Rachen(NP)-Abstrich- und Nasen(NS)-Abstrichproben in Virentransportmedium oder universellem Transportmedium bewertet.

Archivierte Proben wurden konsekutiv nach Datum und zuvor bekanntem Analytergebnis ausgewählt. Insgesamt 279 NP-Abstriche und 239 NS-Proben wurden parallel, randomisiert und verblindet mit dem Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-Test, einem SARS-CoV-2-RT-PCR-Test mit CE-Kennzeichnung und einem Influenza/RSV-RT-PCR-Test mit CE-Kennzeichnung getestet.

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

Für die NP-Abstrichproben erreichte der Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* eine PPA und NPA von 100,0 %, bzw. 100,0 % für SARS-CoV-2, 100,0 % bzw. 100,0 % für Influenza A, 100,0 % bzw. 100,0 % für Influenza B und 100,0 % bzw. 100,0 % für RSV (Tabelle 4). Die Anfangsquote für nicht feststellbare Ergebnisse betrug beim Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-Test 1,4 % (4/279). Bei Testwiederholung lieferten alle vier (4) Proben gültige Ergebnisse. Die Endquote für nicht feststellbare Ergebnisse betrug beim Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-Test 0,0 % (0/279).

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

Zielsequenz	Anzahl Proben	RP	FP	RN	FN	PPA (95%-KI)	NPA (95%-KI)
SARS-CoV-2	279	66	0	213	0	100,0 % (94,5 %–100,0 %)	100,0 % (98,2 %–100,0 %)
Influenza A	264	51	0	213	0	100,0 % (93,0 %–100,0 %)	100,0 % (98,2 %–100,0 %)
Influenza B	264	46	0	218	0	100,0 % (92,3 %–100,0 %)	100,0 % (98,3 %–100,0 %)
RSV	264	47	0	217	0	100,0 % (92,4 %–100,0 %)	100,0 % (98,3 %–100,0 %)

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

Für die NS-Proben erreichte der Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-Test eine PPA und NPA von 100,0 % bzw. 100,0 % für SARS-CoV-2, 100,0 % bzw. 99,5 % für Influenza A, 100,0 % bzw. 100,0 % für Influenza B, 100,0 % bzw. 100,0 % für RSV (Tabelle 5). Die Anfangsquote für nicht feststellbare Ergebnisse betrug beim Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-Test 2,1 % (5/240). Vier (4) der fünf (5) Proben lieferten bei der Testwiederholung gültige Ergebnisse. Bei einer Probe erfolgte aufgrund unzureichenden Volumens keine Testwiederholung. Die Endquote für nicht feststellbare Ergebnisse betrug beim Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-Test 0,4 % (1/240).

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

Zielsequenz	Anzahl Proben	RP	FP	RN	FN	PPA (95%-KI)	NPA (95%-KI)
SARS-CoV-2	239	47	0	192	0	100,0 % (92,4 %–100,0 %)	100,0 % (98,0 %–100,0 %)
Influenza A	239	48	1	191	0	100,0 % (92,6 %–100,0 %)	99,5 % (97,1 %–99,9 %)
Influenza B	239	48	0	191	0	100,0 % (92,6 %–100,0 %)	100,0 % (98,0 %–100,0 %)

Zielsequenz	Anzahl Proben	RP	FP	RN	FN	PPA (95%-KI)	NPA (95%-KI)
RSV	239	47	0	192	0	100,0 % (92,4 %–100,0 %)	100,0 % (98,0 %–100,0 %)

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

19.2 Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze)

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

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

Virus/Stamm	LoD-Konzentration
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	138 Kopien/ml
Influenza A/Idaho/07/2018	0,007 TCID ₅₀ /ml
Influenza A/Hong Kong/45/2019	0,44 FFU/ml
Influenza B/Washington/2/2019	12,9 CEID ₅₀ /ml
Influenza B/Wisconsin/10/2016	2,4 TCID ₅₀ /ml
RSV A/2/Australien/61	0,33 TCID ₅₀ /ml
RSV B/9320/MA/77	0,37 TCID ₅₀ /ml

19.3 Analytische Reaktivität (Inklusivität)

Die Inklusivität von Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus wurde am 27. September 2021 mittels *In-silico*-Analyse der Amplikons des Assays in Relation zu 2.685.478 in der Gendatenbank GISAID vorliegenden SARS-CoV-2-Sequenzen für die drei Zielsequenzen, E, N2 und RdRP bewertet.

Für die Analyse der Zielsequenz E wurden aufgrund von mehrdeutigen Nukleotiden 3.818 Sequenzen ausgeschlossen, sodass sich die Gesamtzahl auf 2.681.660 reduzierte. Von den 2.681.660 GISAID-Sequenzen stimmten 2.667.594 (99,48 %) genau mit dem im Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Test erzeugten SARS-CoV-2-E-Zielamplikon überein. Einzelnukleotid-Mismatches wurden für 13.990 Sequenzen und zwei oder mehr Mismatches für 76 Sequenzen beobachtet. Von den 76 Sequenzen mit zwei oder mehr Mismatches enthielten 43 Sequenzen zwei oder drei Mismatches in der Vorwärtsprimer-Region, eine Sequenz enthielt drei Mismatches in der Rückwärtsprimer-Region und eine Sequenz enthielt zwei Mismatches im Vorwärtsprimer und zwei im Rückwärtsprimer. Diese doppelten und dreifachen Mismatches können sich negativ auf die Leistung des Assays auswirken.

Für die Analyse der Zielsequenz N2 wurden aufgrund von mehrdeutigen Nukleotiden 4.110 Sequenzen ausgeschlossen, sodass sich die Gesamtzahl der in der Bewertung verwendeten Sequenzen auf 2.681.368 reduzierte. Von den 2.681.368 GISAID-Sequenzen stimmten 2.608.487 (97,3 %) genau mit dem im Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Test erzeugten SARS-CoV-2-N2-Zielamplikon überein. Einzelnukleotid-Mismatches wurden für 70.212 Sequenzen beobachtet. Zwei oder drei Mismatches wurden für 2.669 Sequenzen beobachtet. Von den 31 Sequenzen mit drei abweichenden Positionen, haben fünf Sequenzen zwei der Mismatch-Nukleotiden in der Sonden-Region und fünf der Sequenzen haben zwei der Mismatch-Nukleotiden in der Rückwärtsprimer-Region. Diese doppelten Mismatches könnten eine Auswirkung auf die Bindung der Sonde oder des Rückwärtsprimers haben. Keine der anderen Mismatches wirken sich voraussichtlich negativ auf die Leistung des Assays aus.

Die RdRP wird durch ein semi-nested Primer-Sonden-Paar amplifiziert. Nur das innere Amplikon wird für die *In-silico*-Analyse verwendet. Für die Analyse der Zielsequenz RdRP wurden aufgrund von mehrdeutigen Nukleotiden 1.374 Sequenzen ausgeschlossen, sodass sich die Gesamtzahl auf 2.684.104 Sequenzen reduzierte. Von den 2.684.104 GISAID-

Sequenzen stimmten 2.657.136 (99,0 %) genau mit dem im Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Test erzeugten SARS-CoV-2-RdRP-Zielamplikon überein. Einzelnukleotid-Mismatches wurden für 26.864 Sequenzen und zwei oder mehr Mismatches für 77 Sequenzen beobachtet. Zwei Sequenzen haben 5 Mismatches, drei befinden sich in der Sonden-Region und zwei in der Rückwärtsprimer-Region; 20 Sequenzen haben zwei Nukleotid-Mismatches im Vorwärtsprimer oder in der Sonden-Region. Diese Mismatches könnten eine Auswirkung auf die Bindung der Sonde oder dem Rückwärtsprimer haben. Keine der anderen Mismatches wirken sich voraussichtlich negativ auf die Leistung des Assays aus.

Zusätzlich zu der *In-silico*-Analyse der SARS-CoV-2 Primer und Sonden für Inklusivität, wurde die Inklusivität des Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Tests durch Tests auf dem Prüfstand gegen mehrfache Stämme von SARS-CoV-2, Influenza A H1N1 (saisonal vor 2009), Influenza A H1N1 (pandemisch 2009), Influenza A H3N2 (saisonal), aviäre Influenza A (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 und H9N2), Influenza B (Stämme sowohl aus der Victoria- als auch aus der Yamagata-Linie) und Untergruppen A und B des Respiratory-Syncytial-Virus (RSV A und RSV B) bei Konzentrationen nahe der analytischen LoD bewertet. Insgesamt 84 Stämme, bestehend aus 5 SARS-CoV-2-Virus-Stämmen, 4 SARS-CoV-2 In-Vitro-RNA-Transkripte, die Variantensträngen entsprechen, 69 Influenzaviren (48 Influenza A und 21 Influenza B) und 6 RSV-Stämme (4 RSV A und 2 RSV B) wurden in dieser Studie mit dem Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Test getestet. Für jeden Stamm wurden drei Replikate getestet. In allen drei Replikaten wurden alle SARS-CoV-2-, Influenza- und RSV-Stämme positiv getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7. Analytische Reaktivität (Inklusivität) des Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Tests

Virus	Stamm	Getesteter Titer	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
SARS-CoV-2	NATtrol SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	412 Kopien/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/Hong Kong/VM20001061/2020	0,5 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/Italy-INMI1	4 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/South_Africa/KRISP-K005325/2020	0,2 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/England/204820464/2020	0,5 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA USA/WA2/2020(C09) ^a	100 Kopien/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA/England/205041766/2020(C14) ^a	100 Kopien/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA /England/MILK-9E05B3/2020 (C15) ^a	200 Kopien/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA /Japan (Brazil)/IC-0564/2021 (C17) ^a	100 Kopien/ml	POS	NEG	NEG	NEG
Influenza A H1N1 (vor 2009)	A/Schwein/Iowa/15/30	30 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/WS/33	5,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/PR/8/34	20 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Mal/302/54	0,156 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Denver/1/57	10 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/New Jersey/8/76	5,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Neukaledonien/20/1999	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/New York/55/2004	30 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Salomon-Inseln/3/2006	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG

Virus	Stamm	Getesteter Titer	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
	A/Taiwan/42/06	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/59/2007	0,060 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Schwein/NY/02/2009	20 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
Influenza A H1N1 (pdm2009)	A/Colorado/14/2012	0,13 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Michigan/45/2015	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Iowa/53/2015	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Michigan/272/2017	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Idaho/07/2018	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/505/2018	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/66/2019	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
A/Indiana/02/2020	N. zutr. ^b	NEG	POS	NEG	NEG	
Influenza A H3N2 (saisonal)	A/Aichi/2/68	2,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hong Kong/8/68	2,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Port Chalmers/1/73	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/15/2001	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/67/05 ^c	0,22 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/10/2007	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Minnesota/11/2010	30 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/08/2011	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Texas/50/2012	0,050 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Alaska/232/2015	20 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016	20 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Texas/71/2017	1,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Kansas/14/2017	1,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/04/2018	1,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Arizona/45/2018	2,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
A/Hong Kong/45/2019	2,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG	
Aviäre Influenza-A ^d	A/Stockente/NY/6750/78 (H2N2)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Ente/Hunan/795/2002 (H5N1)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG

Virus	Stamm	Getesteter Titer	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
	A/Japanbrillenvogel/Hongkong/1038/2006 (H5N1)	$\leq 1 \text{ pg}/\mu\text{l}$	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Stockente/WI/34/75 (H5N2)	$\leq 1 \text{ pg}/\mu\text{l}$	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Huhn/CA431/00 (H6N2)	$\leq 1 \text{ pg}/\mu\text{l}$	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Ente/LTC-10-82743 (H7N2)	$\leq 1 \text{ pg}/\mu\text{l}$	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Huhn/New Jersey/15086/3 (H7N3)	$\leq 1 \text{ pg}/\mu\text{l}$	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	0,612 ng/ μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	N. zutr. ^e	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Huhn/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	$\leq 1 \text{ pg}/\mu\text{l}$	NEG	POS	NEG	NEG
Influenza B	B/Lee/40	1,0 PFU/ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Allen/45	0,25 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/GL/1739/54	0,50 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/1/59	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Taiwan/2/62	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Hongkong/5/72	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
Influenza B Victoria-Linie	B/Panama/45/90	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Malaysia/2506/04	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Florida/02/06	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Brisbane/60/2008	0,05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/15/2016	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Colorado/6/2017	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Hawaii/01/2018	8,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Missouri/12/2018(NA D197E)	10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Washington/02/2019	60 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
Influenza B Yamagata-Linie	B/Florida/07/2004	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Florida/04/06	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/01/2010	0,50 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/10/2016	20 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Indiana/17/2017	10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Oklahoma/10/2018	10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
RSV A	RSV-A/NY	0,386 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI-629.8.2/2007	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-11-1_2008	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS

Virus	Stamm	Getesteter Titer	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
	RSV-A, Stamm: 4/2015 Isolat Nr. 1	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
RSV B	RSV-B/WV14617/85	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-B-CH93(18)-18-01	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS

- a *In-vitro*-RNA-Transkripte
- b Das Titer A/Indiana/02/2020 Virus war ohne Titer und wurde im Verhältnis 1:100.000 in einer simulierten Hintergrundmatrix verdünnt und getestet.
- c Bei einem von drei Replikaten wurde ein FEHLER gemeldet. Der Durchlauf wurde erfolgreich wiederholt, um drei gültige Replikate zu erhalten.
- d Aufgrund der Vorschriften zur biologischen Sicherheit wurde für aviäre Influenza-A-Viren gereinigte virale RNA in einer simulierten Hintergrundmatrix verwendet.
- e Aufgrund der Vorschriften zur biologischen Sicherheit wurden inaktivierte aviäre Influenza A-Viren (H7N9) ohne Virentiter im Verhältnis 1:100.000 in einer simulierten Hintergrundmatrix verdünnt und getestet.

19.4 Analytische Spezifität (Exklusivität)

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

Tabelle 8. Mikroorganismen, die in der *In-silico*-Analyse für das SARS-CoV-2-Ziel analysiert wurden

Mikroorganismen aus der gleichen genetischen Familie	Organismen mit hoher Priorität
Humanes Coronavirus 229E	Adenovirus (z. B. C1 Ad. 71)
Humanes Coronavirus OC43	Humanes Metapneumovirus (hMPV)
Humanes Coronavirus HKU1	Parainfluenzaviren 1–4
Humanes Coronavirus NL63	Influenza A
SARS-Coronavirus	Influenza B
MERS-Coronavirus	Influenza C
Fledermaus-Coronavirus	Enterovirus (z. B. EV68)
	Respiratory-Syncytial-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)

Mikroorganismen aus der gleichen genetischen Familie	Organismen mit hoher Priorität
	<i>Parechovirus</i>
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella non-pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (Anthrax)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> und <i>N. meningitidis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (Q-Fieber)
	<i>Staphylococcus aureus</i>

Zusätzlich zur *In-silico*-Analyse der SARS-CoV-2 Primer und Sonden für die Kreuzreaktivität wurde die analytische Spezifität des Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Tests durch Tests auf dem Prüfstand für ein Panel von 48 Mikroorganismen, bestehend aus 4 humanen Coronaviren, 1 MERS-Coronavirus und 43 häufigen Pathogenen der Atemwege oder diejenigen, die potentiell im Nasopharynx anzutreffen sind, bewertet. Das Panel wurde in verschiedenen Pools von Mikroorganismen getestet. Falls ein Pool ein positives Ergebnis ergab, wäre dann jedes Mitglied des Pools individuell getestet worden. Für jeden Pool wurden drei Replikate getestet. Eine Probe wurde als negativ angesehen, falls alle drei Replikate negativ waren. Die Bakterien- und Hefe-Stämme wurden in Konzentrationen von $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml getestet, mit Ausnahme der *Chlamydia pneumoniae*, die in $1,2 \times 10^6$ IFU/ml und des *Lactobacillus reuteri*, der in 5×10^7 Kopien/ml von genomischer DNA getestet wurde. Viren wurden in einer Konzentration von $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml getestet. Die analytische Spezifität betrug 100 %. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9. Getestete Mikroorganismen der Atemwege und humanes Coronavirus, Konzentrationen und Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Testergebnisse

Stamm	Getestete Konzentration	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
Negativkontrolle	N. zutr.	NEG	NEG	NEG	NEG
Positivkontrolle	N. zutr.	POS	POS	POS	POS
Humanes Coronavirus NL63	1,17e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
MERS-Coronavirus	1,17e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humanes Coronavirus 229E	1,21e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humanes Coronavirus OC43	1,02e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humanes Coronavirus HKU1	1,23e6 Kopien/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus Typ 1	4,07e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus Typ 7	1,14e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Cytomegalovirus	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Echovirus	1,14e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG

Stamm	Getestete Konzentration	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
Enterovirus	2,80e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Epstein-Barr-Virus	5,60e6 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
HSV	1,97e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humanes Metapneumovirus	4,07e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humane Parainfluenza Typ 1	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humane Parainfluenza Typ 2	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humane Parainfluenza Typ 3	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humane Parainfluenza Typ 4	1,19e6 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Masern	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Mumpsvirus	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Rhinovirus Typ 1A	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,30e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	6,40e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,90e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	6,30e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	1,45e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	1,73e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	1,27e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,87e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1,55e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Haemophilus influenzae</i>	6,62e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	5,0e7 Kopien/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1,42e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,46e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,7e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	4,2e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,0e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	8,25e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,05e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,66e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,87e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,47e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,75e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,26e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9,0e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG

Stamm	Getestete Konzentration	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,19e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	8,67e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,20e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycobacterium tuberculosis (avirulent)</i>	1,20e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG

19.5 Mikrobielle Störungen

Die mikrobielle Störung des Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Tests durch die Anwesenheit von Bakterien- oder Virusstämmen, die in menschlichen Proben der oberen Atemwege vorkommen können, wurde durch Testen eines Panels von 10 kommensalen Mikroorganismen, bestehend aus 7 Virusstämmen und 3 Bakterienstämmen, bewertet. Die angesetzten Proben bestanden aus SARS-CoV-2-, Influenza A-, Influenza B-, RSV-A- oder RSV-B-Viren, die mit der 3X Nachweisgrenze (LoD) in eine simulierte Nasopharyngealabstrich(NP)/Nasenabstrich(NS)-Matrix in Anwesenheit von Adenovirus Typ 1C, Humanem Coronavirus OC43, Rhinovirus Typ 1A, Humanem Metapneumovirus, Humaner Parainfluenza Typ 1, 2 und 3 (jeweils angereichert mit 1×10^5 Einheiten/ml), *Hemophilus influenzae* (angereichert mit 1×10^6 CFU/ml), *Staphylococcus aureus* oder *Staphylococcus epidermidis* (jeweils angereichert mit 1×10^7 CFU/ml).

Replikate von 8 positiven Proben wurden auf jedes Zielvirus (SARS-CoV-2, Influenza-A, Influenza-B, RSV A oder RSV B) und jede potenzielle mikrobielle Störung der Stammkombination getestet. Für jedes Ziel wurden alle 8 von 8 Probenreplikaten mit dem Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Test korrekt identifiziert. Es wurde keine Störung durch kommensale Viren- oder Bakterienstämme berichtet.

19.6 Kompetitive Interferenz

Die kompetitive Interferenz des Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus durch Koinfektionen wurde bewertet, indem einzelne SARS-CoV-2-, Influenza-A-, Influenza-B- bzw. RSV-Stämme bei 3X LoD und in Anwesenheit von verschiedenen Zielstämmen bei einer höheren Konzentration in einer simulierten Hintergrundmatrix getestet wurden. Die Konzentration bei 3X LoD betrug 414 Kopien/ml für SARS-CoV-2 (inaktiviert USA-WA1/2020); 0,021 TCID₅₀/ml für Influenza A/Idaho/072018, 38,7 CEID₅₀/ml für Influenza B/Washington/2/2019; 0,99 TCID₅₀/ml für RSV A/2/Australien/61) und 1,11 TCID₅₀/ml für RSV B/9320/MA/77. Die Konkurrenzstämme wurden bei 10^4 oder mehr Titerenheiten (Kopien/ml, TCID₅₀/ml, CEID₅₀/ml oder PFU/ml) bewertet. Die entsprechende Konzentration von RNA (Kopien/ml) für die Influenza- und RSV-Stämme wurde mittels Tröpfchen-Digital-PCR (droplet digital PCR - ddPCR) ermittelt. Jeder Zielstamm und jede Konkurrenzstamm-Kombination wurde in jeweils 3 Replikaten getestet. Das Virus in hoher Konzentration zeigt keine kompetitiven Hemmeffekte, wenn 3 von 3 Replikaten für den Zielstamm positive Ergebnisse berichten. Wenn die Ergebnisse weniger als 3 von 3 positiven Replikaten berichteten, wurde die Konzentration des konkurrierenden Virus in 10-fachen Schritten reduziert, bis keine Störung mehr beobachtet wurde. Die Ergebnisse sind nachstehend zusammengefasst:

Tabelle 10. Zusammenfassung der kompetitiven Interferenzstudie mit Influenza A bei hoher Konzentration

Testviren bei 3X LoD	Interferierendes Virus	Korrekte Ergebnisse (n/3)			
		bei 1,7e8 RNA Kopien/ml	bei 1,7e7 RNA Kopien/ml	bei 1,7e6 RNA Kopien/ml	bei 1,7e5 RNA Kopien/ml
Influenza B	Influenza A	0/3	0/3	2/3	3/3
RSV A		0/3	0/3	3/3	Nicht getestet
RSV B		3/3	Nicht getestet	Nicht getestet	Nicht getestet
SARS-CoV-2		3/3	Nicht getestet	Nicht getestet	Nicht getestet

Tabelle 11. Zusammenfassung der kompetitiven Interferenzstudie mit Influenza B bei hoher Konzentration

Testviren bei 3X LoD	Interferierendes Virus	Korrekte Ergebnisse (n/3) bei 1,4e5 RNA Kopien/ml
Influenza A	Influenza B	3/3
RSV A		3/3
RSV B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabelle 12. Zusammenfassung der kompetitiven Interferenzstudie mit RSV A bei hoher Konzentration

Testviren bei 3X LoD	Interferierendes Virus	Korrekte Ergebnisse (n/3) bei 4,6e6 RNA Kopien/ml
Influenza A	RSV A	3/3
Influenza B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabelle 13. Zusammenfassung der kompetitiven Interferenzstudie mit RSV B bei hoher Konzentration

Testviren bei 3X LoD	Interferierendes Virus	Korrekte Ergebnisse (n/3) bei 1,9e5 RNA Kopien/ml
Influenza A	RSV B	3/3
Influenza B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabelle 14. Zusammenfassung der kompetitiven Interferenzstudie mit SARS-CoV-2 bei hoher Konzentration

Testviren bei 3X LoD	Interferierendes Virus	Korrekte Ergebnisse (n/3)	
		bei 1e6 RNA Kopien/ml	bei 1e5 RNA Kopien/ml
Influenza A	SARS-CoV-2	3/3	Nicht getestet
Influenza B		1/3	3/3
RSV A		3/3	Nicht getestet
RSV B		3/3	Nicht getestet

Die Studie zeigte, dass Influenza A/Idaho/07/2018 bei Konzentrationen über 1,7e5 RNA Kopien/ml den Nachweis von Influenza B bei 3X LoD hemmte und bei Konzentrationen über 1,7e6 RNA Kopien/ml den Nachweis von RSV A bei 3X LoD hemmte (Tabelle 10). Darüber hinaus hemmte SARS-CoV-2 bei Konzentrationen über 1e5 RNA Kopien/ml den Nachweis von Influenza B bei 3X LoD (Tabelle 14). Bei den in der Studie getesteten potenziellen Koinfektionen wurden bei den getesteten Konzentrationen keine weiteren kompetitiven Interferenzen beobachtet.

19.7 Potenzielle Störsubstanzen

Substanzen, die im Nasopharynx vorkommen (oder während der Entnahme und Handhabung in die Probe gelangen) und den zuverlässigen Nachweis von SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und RSV potentiell stören können, wurden mithilfe ausgewählter direkter Tests mit dem Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* bewertet.

Potenzielle Störsubstanzen im Nasengang und im Nasopharynx sind insbesondere Blut, Nasensekrete oder Schleim und Nasen- und Halsmedikamente zur Linderung bei verstopfter, trockener oder gereizter Nase oder bei Asthma- bzw. Allergiesymptomen sowie Antibiotika und Virostatika. Positive und negative Proben wurden in simulierter Nasen-Rachen-Abstrich (NPS)/ Nasenabstrich (NS) Matrix angesetzt. Negative Proben (N = 8) wurden in Anwesenheit jeder Substanz getestet, um die Auswirkungen auf die Leistung der Probenbearbeitungskontrolle (SPC) zu ermitteln. Positive Proben (N = 8) wurden pro Substanz mit Viren getestet, die mit 3X der für jeden Stamm bestimmten LoD versetzt waren. Die positiv getesteten Proben mit dem Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* umfassten ein SARS-CoV-2, ein Influenza A H1N1, ein Influenza A H3N2, ein Influenza B und zwei RSV-Stämme (RSV A und RSV B). Bei den Kontrollen handelte es sich um Proben mit Viren, die in einer simulierten NPS/NS-Matrix, die keine potentiell störende Substanz enthielt, mit 3X LoD versetzt waren. Die Substanzen mit aktiven Bestandteilen, die bewertet wurden, sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15. Getestete potenzielle Störsubstanzen

Substanz-ID	Substanz/Klasse	Substanz/Aktiver Bestandteil
Albuterolsulfat	β -Adrenozeptor-Agonist-Bronchospasmolytikum	Die bewerteten Stoffe mit ihren Wirkstoffen sind in aufgeführt. (5 mg/ml)
Anefrin	Nasenspray	Oxymetazolin, 0,05 %
BD Universelles Transportmedium	Transportmedium	BD Universelles Transportmedium
Copan 3U045N.PH (Cepheid Tupfer/M)	Transportmedium	Copan 3U045N.PH (Cepheid Tupfer/M)
Blut	Blut	Blut (human)
Fluticason-Propionat Nasenspray	Nasales Kortikosteroid	Fluticason-Propionat
Menthol	Halstabletten, orales Anästhetikum und Analgetikum	Benzocain, Menthol
Muzin	Muzin	Gereinigtes Muzin (bovine oder porcine Unterkieferspeicheldrüse)
Mupirocin	Antibiotikum, Nasensalbe	Mupirocin (20 mg/g=2 %)
PHNY	Nasentropfen	Phenylephrin, 1 %
Kochsalzlösung	Salines Nasenspray	Natriumchlorid (0,65 %)
Remel M4RT	Transportmedium	Remel M4RT
Remel M5	Transportmedium	Remel M5
Tamiflu	Antivirale Medikamente	Zanamivir
Tobramycin	Antibakteriell, systemisch	Tobramycin
Zicam	Nasengel	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum Schwefel (0,05 %)
Zink	Zinkpräparat	Zinkgluconat

Die Ergebnisse der Studie (Tabelle 16) zeigen, dass in den meisten Fällen 8 von 8 Replikaten positive Ergebnisse für jede getestete Kombination von Virus und Substanz lieferten und keine Interferenzen beobachtet wurden. Als Zicam zunächst mit 15 Gew.-% getestet wurde, wurde eine Interferenz beim Nachweis von Influenza B und RSV A beobachtet. Bei der Prüfung von Zicam in einer Konzentration von 7,5 Gew.-% wurde jedoch keine Interferenz beobachtet.

Tabelle 16. Mittlere Ct-Werte für Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Ziele, die in Anwesenheit von potentiell interferierenden Substanzen getestet wurden

Substanz	Getestete Konzentration	Anzahl korrekter Ergebnisse/Anzahl der Tests					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Influenza A/Idaho/07/2018	H3N2 Influenza A/ Hongkong/ 45/2019	Influenza B/ Washington /02/2019	RSV A/2/ Australien/61	RSV B/9320/ MA/77
Kontrollen - simulierte NPS/ NS Matrix (Keine Substanz)	100 Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Anefrin	15 Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Albuterolsulfat	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
BD Universelles Transportmedium	N/Z	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Blut	2 Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan Tupfer M	N/Z	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Fluticason-Propionat Nasenspray	5 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Menthol	1,7 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Muzin	0,1 Gew.-%	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocin	10 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15 Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	N/Z	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	N/Z	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Kochsalzlösung	15 Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Tamiflu	7,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Tobramycin	4 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Zicam	15 Gew.-%	8/8	8/8	8/8	5/8 ^a	7/8 ^b	8/8
Zink	0,1 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

^a Mit 15 % (Gew.-%) Zicam wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem mittleren Ct der Kontrolle und dem mittleren Ct des Tests beobachtet. Die Tests wurden mit 7,5 % (Gew.-%) Zicam wiederholt, und es wurde kein klinisch signifikanter Unterschied zwischen dem mittleren Influenza B Ct der Kontrolle und dem mittleren Influenza B Ct des Tests beobachtet.

^b Mit 15 % (Gew.-%) Zicam wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem mittleren Ct der Kontrolle und dem mittleren Ct des Tests beobachtet. Die Tests wurden mit 7,5 % (Gew.-%) Zicam wiederholt, und es wurde kein statistischer, klinisch signifikanter Unterschied zwischen dem mittleren RSV-A-Ct der Kontrolle und dem mittleren RSV-A-Ct des Tests beobachtet.

19.8 Kontamination durch Verschleppung

Eine Studie wurde durchgeführt, um zu bewerten, ob die Einweg-, in sich geschlossene Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Kartusche für den Test eine Kontamination durch Proben- und Amplikon-Verschleppung in negativen Proben sofort nach dem Test einer sehr hohen positiven Probe im selben GeneXpert Modul verhindert. Die negative Probe, die in dieser Studie verwendet wurde, bestand aus einer simulierten NPS/NS-Matrix, und die positive Probe bestand aus hohen Influenza-B- und hohen SARS-CoV-2-Viruskonzentrationen (Influenza B/Wisconsin/10/2016 mit 1,0e6 TCID₅₀/ml und inaktiviertes SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 mit 1e4 Kopien/ml), die der negativen NPS/NS-Matrix zugesetzt wurden. Die negative Probe wurde zu Beginn der Studie in einem GeneXpert-Modul getestet. Nach Testung der ersten negativen Probe wurde die hoch positive Probe im selben GeneXpert-Modul bearbeitet, unmittelbar gefolgt von einer weiteren negativen Probe. Dieses wurde 20-mal im selben Modul wiederholt, was zu 20 positiven und 21 negativen für das Modul führte. Die Studie wurde als ein zweites GeneXpert-Modul für insgesamt 40 positive und 42 negative Proben wiederholt. Alle 40 positiven Proben wurden korrekt als **SARS-CoV-2 POSITIV (SARS-CoV-2 POSITIVE), Influenza A NEGATIV (Flu A NEGATIVE), Influenza B POSITIV (Flu B POSITIVE), RSV NEGATIV (RSV NEGATIVE)** berichtet. Alle 42 negativen Proben wurden korrekt als **SARS-CoV-2 NEGATIV (SARS-CoV-2 NEGATIVE); Influenza A NEGATIV (Flu A NEGATIVE); INFLUENZA B NEGATIV (FLU B NEGATIVE), RSV NEGATIV (RSV NEGATIVE)** erkannt. In dieser Studie wurde keine Kontamination durch Proben- oder Amplikon-Verschleppung beobachtet.

19.9 Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit des Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Tests wurde an drei Zentren anhand eines aus 9 Proben bestehenden Panels, einschließlich einer negativen Probe, vier niedrig positiven (~1,5x LoD) und vier moderat positiven (~3x LoD) Proben bewertet. Die negative Probe bestand aus simulierter Matrix ohne Ziel-Mikroorganismen oder Ziel-RNA. Die positiven Proben waren angesetzte Proben in einer simulierten Matrix unter Verwendung von inaktiviertem NATtrol SARS-CoV-2 (ZeptoMetrix) und den kultivierten Viren Influenza A/Idaho/07/2018, Influenza B/Wisconsin/10/2016 und RSV B/Wash/18537/62.

Die Tests fanden über sechs (6) Tage statt, wobei drei (3) Chargen von Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Kartuschen an drei (3) teilnehmenden Zentren mit jeweils zwei (2) Benutzern 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 17 zusammengefasst.

Tabelle 17. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsergebnisse – Übereinstimmung in %

Probe	Zentrum 1			Zentrum 2			Zentrum 3			% Gesamtü- bereins- tim- mung in [95% KI]
	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	100,0 % (144/144) [97,4–100,0]
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	100,0 % (144/144) [97,4–100,0]
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	100,0 % (144/144) [97,4–100,0]
Influenza A 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	100,0 % (144/144) [97,4–100,0]
Influenza A 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	100,0 % (144/144) [97,4–100,0]
Influenza B Niedr. pos	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	95,8 % 23/24	95,8 % 23/24	95,8 % 46/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	98,6 % (142/144) [95,1–99,6]
Influenza B Mod. pos	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 23/23	95,8 % 23/24	97,9 % 46/47	99,3 % (142/143) [96,1–99,9]
RSV Niedr. pos	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	95,8 % 23/24	100 % 24/24	97,9 % 47/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	99,3 % (143/144) [96,2–99,9]
RSV Mod. pos	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100,0 % (144/144) [97,4–100,0]

20 Literatur

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Abgerufen am 9. Februar 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Abgerufen am 3. März 2020.
3. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 2006;194:S98-110.
4. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro.* 2000;38:1552-1558.
5. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Abgerufen am 19. Mai 2016.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Abgerufen am 14. März 2013.
7. Acero-Bedoya, S., Wozniak, P. S., Sánchez, P. J., Ramilo, O., & Mejias, A. (2019). Recent trends in RSV immunoprophylaxis: clinical implications for the infant. *American journal of perinatology*, 36(S 02), S63-S67.
8. Solomon, D. A., Sherman, A. C., & Kanjilal, S. (2020). Influenza in the COVID-19 Era. *JAMA*, 324(13), 1342-1343.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
11. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

21 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

22 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

USA
















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 Kundendienstes von Cepheid finden Sie auf unserer Website:
www.cepheid.com/en_US/support/contact-us.

23 Symbolerklärung

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



Cepheid
 904 Caribbean Drive
 Sunnyvale, CA 94089
 USA
 Telefon: + 1 408 541 4191
 Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
 Vira Soleih
 81470 Maurens-Scopont
 Frankreich
 Telefon + 33 563 825 300
 Fax: + 33 563 825 301



24 Revisionsverlauf

Beschreibung der Änderung: 302-7085, Rev. B zu Rev. C

Zweck: Aktualisierungen der Gebrauchsanweisung

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
10.1	Anweisungen hinzugefügt, dass für Sicherheit und Handhabung die Copan eNAT-Packungsbeilage zu Rate zu ziehen ist und dass ein direkter Kontakt zwischen Guanidinthiocyanat und Natriumhypochlorit zu vermeiden ist.
16	Ergebnisinterpretationen korrigiert, entspricht nun dem auf ADF-Ergebnissen basierten Algorithmus.
19	Anfangsquote für nicht feststellbare Ergebnisse angegeben und Endquote für nicht feststellbare Ergebnisse hinzugefügt.
24	Tabelle mit Revisionsverlauf aktualisiert.