

Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

REF XP3COV2/FLU/RSV-10

Gebrauchsanweisung

Zur Verwendung mit den Systemen GeneXpert® Dx oder
GeneXpert® Infinity



Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben

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

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2021–2025 Cepheid.

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

Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

MIT DEM ERWERB DIESES PRODUKTS WIRD DEM KÄUFER DAS NICHT ÜBERTRAGBARE RECHT 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.

© 2021–2025 Cepheid.

Siehe Abschnitt 24, Revisionsverlauf, für eine Beschreibung der Änderungen.

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 einer/eines Patient/in 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 <i>plus</i>-Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern	10
• Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefriergetrocknet) • Lysereagenz • Bindereagenz • Elutionsreagenz • Waschreagenz	1 Stück pro Kartusche 1,0 ml pro Kartusche 1,0 ml pro Kartusche 3,0 ml pro Kartusche 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 Produktbeilage auf 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** 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 Lagerung und Handhabung von Kits

- Die Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-Kartuschen bei 2–28 °C aufbewahren.
- Den Deckel der Kartusche erst unmittelbar vor der Testdurchführung öffnen.
- Keine Kartusche verwenden, die nass oder ausgelaufen ist.

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 (NATtrol Flu/RSV/SARS-CoV-2)
- Externe Negativkontrolle: Bestellnr. NATCV9-6C (NATtrol 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 Bleichmittlrückstände 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.
 - Kann bei Berührung mit der Haut schädlich sein.
 - Verursacht Augenreizung.
- **UN-GHS-Sicherheitshinweise**
 - **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

Ein sachgemäßes Vorgehen bei Entnahme, Aufbewahrung und Transport der Proben ist für die Leistung dieses Tests unabdingbar. Ungenügende Probenentnahme sowie unsachgemäßes Vorgehen bei Handhabung und/oder Transport kann zu falschen Ergebnissen führen. Siehe Abschnitt 12.1 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 dem 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 dem 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 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 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 Tupfers nur die Innenwand des Nasenlochs berühren.

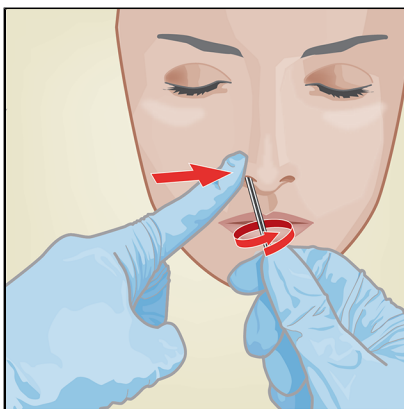


Abbildung 3. Entnahme des Nasenabstrichs aus dem zweiten Nasenloch

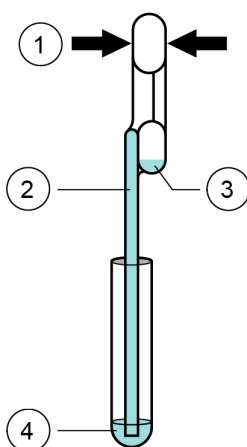
- Den Tupfer herausziehen und in das Röhrchen mit 3 ml Virentransportmedium bzw. 3 ml Kochsalzlösung oder 2 ml eNAT stecken. Den Tupfer an der markierten Sollbruchstelle abbrechen und das Probenentnahmeröhrchen fest verschließen.

13 Verfahren

13.1 Vorbereiten 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.
- Überprüfen, ob das Probenentransportröhrchen geschlossen ist.
- Die Probe durch 5-maliges rasches Umkehren des Probenentransportröhrchens mischen. Den Deckel des Probenentransportröhrchens öffnen.
- Den Kartuschendeckel öffnen.
- Die Transferpipette aus der Verpackung nehmen.
- Den oberen Kolben der Transferpipette **vollständig zusammendrücken, bis der obere Kolben ganz flach ist**. Während der Kolben weiterhin vollständig flach gehalten wird, die Pipettenspitze in das Probenentransportröhrchen stecken (siehe Abbildung 4).



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

Abbildung 4. Transferpipette

- Die Pipette unter der Flüssigkeitsoberfläche halten und den oberen Kolben der Pipette langsam loslassen, um die Pipette mit Probe zu füllen und sie dann vom Röhrchen zu entfernen. Es ist in Ordnung, wenn Flüssigkeit in den Überlaufbehälter gelangt (siehe Abbildung 4). Überprüfen, dass die Pipette keine Luftblasen enthält.

8. Um die Probe in die Kartusche zu übertragen, den oberen Kolben der Pipette erneut vollständig flachdrücken, um den Inhalt der Pipette (300 µl) in die große Öffnung (Probenkammer) der Kartusche zu entleeren, wie in Abbildung 5 gezeigt. Es kann etwas Flüssigkeit im Überlaufbehälter zurückbleiben. Die gebrauchte Pipette entsorgen.



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

Hinweis

Darauf achten, dass das gesamte Flüssigkeitsvolumen in die Probenkammer abgegeben wird. 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 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:

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

13.3 Testbeginn

Hinweis

Bevor Sie mit dem Test beginnen, stellen Sie sicher, dass das System Module mit GeneXpert Dx Softwareversion 4.7b oder höher oder 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 ist.

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

Hinweis

Die Schritte, die Sie befolgen, können unterschiedlich sein, wenn der Systemadministrator den Standard-Workflow des Systems geändert hat.

1. 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 beim Windows-Betriebssystem an. Die GeneXpert Software kann automatisch starten oder erfordert möglicherweise einen Doppelklick auf das GeneXpert Dx-Symbol auf dem Windows®-Desktop.

oder

- **GeneXpert Infinity System:**

Wenn Sie das GeneXpert Infinity-Instrument verwenden, schalten Sie das Instrument ein, indem Sie den Netzschalter im Uhrzeigersinn auf die Position **ON** drehen. Doppelklicken Sie auf dem Windows-Desktop auf das Verknüpfungssymbol für die Xpertise Software, um die Software zu starten.

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

Hinweis

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

7. Klicken Sie auf **Start Test** (Test starten) (GeneXpert Dx) oder **Submit** (Senden) (Infinity), wenn die automatische Absendung nicht aktiviert ist. Geben Sie im Dialogfeld, das sich daraufhin öffnet, falls erforderlich Ihr Passwort ein.

Bei Verwendung des GeneXpert Dx-Instruments:

- a. Suchen Sie das Modul mit dem blinkenden grünen Licht, öffnen Sie die Tür des Instrumentenmoduls und legen Sie die Kartusche ein.
- b. Schließen Sie die Tür. Der Test beginnt und die grüne Leuchte hört auf zu blinken. Wenn der Test beendet ist, erlischt die Leuchte und die Tür wird entriegelt. Entfernen Sie die Kartusche.
- c. Entsorgen Sie verbrauchte Kartuschen in den entsprechenden Proben-Abfallbehältern gemäß den Standardpraktiken Ihrer Einrichtung.

oder

Bei Verwendung des GeneXpert Infinity System:

- a. Nachdem Sie auf **Submit** (Senden) geklickt haben, werden Sie aufgefordert, die Kartusche auf das Förderband zu legen. Nachdem Sie die Kartusche eingesetzt haben, klicken Sie auf OK, um fortzufahren. Die Kartusche wird automatisch geladen, der Test wird ausgeführt, und die benutzte Kartusche wird auf das Abfallregal zur Entsorgung gelegt.
- b. Wenn alle Proben geladen sind, klicken Sie auf das Symbol für **Auftragstest beenden**.

Hinweis

Schalten Sie die Instrumente nicht aus und ziehen Sie nicht den Stecker ab, während ein Test durchgeführt wird. Wenn Sie das GeneXpert-Instrument oder den Computer ausschalten oder ausstecken, wird der Test abgebrochen.

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

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

Probenbearbeitungskontrolle (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 hat den Test „bestanden“, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt.

Sondenprüfungskontrolle (PCC) – Vor Beginn der PCR-Reaktion misst das GeneXpert-System das Fluoreszenzsignal von den Sonden, um die Rehydrierung der Kügelchen, die Füllung des Reaktionsbehälters, die Unversehrtheit der Sonden und die Stabilität des Farbstoffs zu überwachen. Die PCC besteht, 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 vom GeneXpert-System automatisch interpretiert und im Fenster **View Results** (Ergebnisse anzeigen) klar dargestellt. Der Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Test liefert Testergebnisse auf der Grundlage des Nachweises der jeweiligen Genziele gemäß den Algorithmen.

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

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

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

Ergebnis	Interpretation
SARS-CoV-2 POSITIVE (SARS-CoV-2 POSITIV)	Die SARS-CoV-2-Ziel-RNA wird nachgewiesen. - Das SARS-CoV-2-Signal hat einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung. - SPC: NA (nicht zutreffend); SPC wird ignoriert, da eine SARS-CoV-2-Zielamplifikation stattgefunden hat - Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Ergebnisse der Sondenprüfung haben bestanden
Flu A POSITIVE (Influenza A POSITIV)	Die Influenza-A-Ziel-RNA wird nachgewiesen. - Das Influenza-A-Signal für entweder das Influenza-A1-RNA-Ziel oder das Influenza-A2-RNA-Ziel oder die Signale für beide RNA-Ziele hat einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt oberhalb der Schwellenwerteinstellung - SPC: NA (nicht zutreffend); SPC wird ignoriert, weil die Influenza-A-Zielamplifikation stattgefunden hat - Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Ergebnisse der Sondenprüfung haben bestanden
Flu B POSITIVE (Influenza B POSITIV)	Die Influenza-B-Ziel-RNA wird nachgewiesen. - Das Influenza B-Signal hat einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung. - SPC: NA (nicht zutreffend); SPC wird ignoriert, da die Influenza B-Zielamplifikation stattgefunden hat - Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Ergebnisse der Sondenprüfung haben bestanden

Ergebnis	Interpretation
RSV POSITIVE (RSV POSITIV)	Die RSV-Ziel-RNA wird nachgewiesen. - Das RSV-Signal hat einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt oberhalb der Mindesteinstellung. - SPC: NA (nicht zutreffend); SPC wird ignoriert, da die RSV-Zielamplifikation stattgefunden hat - Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Ergebnisse der Sondenprüfung haben bestanden
SARS-CoV-2 NEGATIVE (SARS-CoV-2 NEGATIV); Flu A NEGATIVE (Influenza A NEGATIV); Flu B NEGATIVE (Influenza B NEGATIV); RSV NEGATIVE (RSV NEGATIV)	SARS-CoV-2-Ziel-RNA wird nicht nachgewiesen; Influenza-A-Ziel-RNA wird nicht nachgewiesen; Influenza-B-Ziel-RNA wird nicht nachgewiesen; RSV-Ziel-RNA wird nicht nachgewiesen. - SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und RSV-Ziel-RNAs werden nicht nachgewiesen - SPC: PASS (BESTANDEN); SPC hat einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt oberhalb der Mindestgrenze. - Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Ergebnisse der Sondenprüfung haben bestanden
INVALID (UNGÜLTIG)	SPC oder andere Analyseereinstellungen erfüllen nicht die Akzeptanzkriterien und es werden keine Ziele erkannt. Wiederholen Sie den Test gemäß dem Verfahren zur Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung. - SPC: FAIL (FEHLGESCHLAGEN); SPC und SARS-CoV-2-, Influenza-A-, Influenza-B- und RSV-Signale haben keinen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs, und der Endpunkt liegt unter dem Mindestwert - SARS-CoV-2-Amplifikation erfüllt die Spezifikation nicht. - Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Ergebnisse der Sondenprüfung haben bestanden
ERROR (FEHLER)	Das Vorhandensein oder Fehlen von SARS-CoV-2, Influenza A-, Influenza B- und RSV-RNA kann nicht festgestellt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß dem Verfahren zur Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung. - SARS-CoV-2: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) - Influenza A: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) - Influenza B: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) - RSV: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) - SPC: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) - Sondenprüfung: FAIL (FEHLGESCHLAGEN)¹; ein oder alle Sondenprüfungsergebnisse sind fehlgeschlagen. ¹Wenn die Sondenprüfung bestanden wurde, wurde der Fehler durch Überschreiten des maximalen Druckgrenzwerts oder den Ausfall einer Systemkomponente verursacht.
NO RESULT (KEIN ERGEBNIS)	Das Vorhandensein oder Fehlen von SARS-CoV-2, Influenza A-, Influenza B- und RSV-RNA kann nicht festgestellt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß dem Verfahren zur Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung. NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Zum Beispiel stoppte der Bediener einen Test, der gerade durchgeführt wurde. - SARS-CoV-2: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) - Influenza A: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) - Influenza B: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) - RSV: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) - SPC: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) - Sondenprüfung: n. z.

Wenn die SPC negativ ist und die Ergebnisse für eines der Ziele positiv sind, werden die Ergebnisse für alle Ziele als gültig angesehen.

Wenn nur ein virales Ziel positiv ist, aber eine Koinfektion mit mehreren Zielen vermutet wird, und wenn eine Koinfektion das klinische Management ändern würde, sollte die Probe mit einem anderen CE-gekennzeichneten Test erneut getestet werden.

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

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

Ergebnis	Interpretation
SARS-CoV-2 POSITIVE (SARS-CoV-2 POSITIV)	Die SARS-CoV-2-Ziel-RNA wird nachgewiesen. - Das SARS-CoV-2-Signal hat einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung. - SPC: NA (nicht zutreffend); SPC wird ignoriert, da eine SARS-CoV-2-Zielamplifikation stattgefunden hat - Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Ergebnisse der Sondenprüfung haben bestanden
Flu A POSITIVE (Influenza A POSITIV)	Die Influenza-A-Ziel-RNA wird nachgewiesen. - Das Influenza-A-Signal für entweder das Influenza-A1-RNA-Ziel oder das Influenza-A2-RNA-Ziel oder die Signale für beide RNA-Ziele hat einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt oberhalb der Schwellenwerteinstellung - SPC: NA (nicht zutreffend); SPC wird ignoriert, weil die Influenza-A-Zielamplifikation stattgefunden hat - Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Ergebnisse der Sondenprüfung haben bestanden
Flu B POSITIVE (Influenza B POSITIV)	Die Influenza-B-Ziel-RNA wird nachgewiesen. - Das Influenza B-Signal hat einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung. - SPC: NA (nicht zutreffend); SPC wird ignoriert, da die Influenza B-Zielamplifikation stattgefunden hat - Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Ergebnisse der Sondenprüfung haben bestanden
SARS-CoV-2 NEGATIVE (SARS-CoV-2 NEGATIV); Flu A NEGATIVE (Influenza A NEGATIV); Flu B NEGATIVE (Influenza B NEGATIV)	SARS-CoV-2-Ziel-RNA wird nicht nachgewiesen; Influenza-A-Ziel-RNA wird nicht nachgewiesen; Influenza-B-Ziel-RNA wird nicht nachgewiesen. - SARS-CoV-2, Influenza-A- und Influenza-B-Ziel-RNAs werden nicht nachgewiesen. - SPC: PASS (BESTANDEN); SPC hat einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt oberhalb der Mindestgrenze. - Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Ergebnisse der Sondenprüfung haben bestanden
INVALID (UNGÜLTIG)	SPC oder andere Analyseereinstellungen erfüllen nicht die Akzeptanzkriterien und es werden keine Ziele erkannt. Wiederholen Sie den Test gemäß dem Verfahren zur Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung. - SPC: FAIL (FEHLGESCHLAGEN); SPC und SARS-CoV-2-, Influenza-A- und Influenza-B-Signale haben keinen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und der Endpunkt liegt unter dem Mindestwert. - SARS-CoV-2-Amplifikation erfüllt die Spezifikation nicht. - Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Ergebnisse der Sondenprüfung haben bestanden

Ergebnis	Interpretation
ERROR (FEHLER)	Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von SARS-CoV-2, Influenza-A- und Influenza-B-RNA kann nicht festgestellt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß dem Verfahren zur Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung. • SARS-CoV-2: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) • Influenza A: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) • Influenza B: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) • SPC: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) • Sondenprüfung: FAIL (FEHLGESCHLAGEN)¹; ein oder alle Sondenprüfungsergebnisse sind fehlgeschlagen. ¹ Wenn die Sondenprüfung bestanden wird, wird der Fehler durch das Überschreiten des maximalen Druckgrenzwerts, das Fehlen einer Probe oder den Ausfall einer Systemkomponente verursacht.
NO RESULT (KEIN ERGEBNIS)	Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von SARS-CoV-2, Influenza-A- und Influenza-B-RNA kann nicht festgestellt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß dem Verfahren zur Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung. NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) zeigt an, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Zum Beispiel stoppte der Bediener einen Test, der gerade durchgeführt wurde. • SARS-CoV-2: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) • Influenza A: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) • Influenza B: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) • SPC: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) • Sondenprüfung: n. z.

Wenn die SPC negativ ist und die Ergebnisse für eines der Ziele positiv sind, werden die Ergebnisse für alle Ziele als gültig angesehen.

Wenn nur ein virales Ziel positiv ist, aber eine Koinfektion mit mehreren Zielen vermutet wird, und wenn eine Koinfektion das klinische Management ändern würde, sollte die Probe mit einem anderen CE-gekennzeichneten Test erneut getestet werden.

Tabelle 3 zeigt die möglichen Ergebnisausgänge, wenn der Xpress SARS-CoV-2_plus-Testmodus ausgewählt ist.

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

Ergebnis	Interpretation
SARS-CoV-2 POSITIVE (SARS-CoV-2 POSITIV)	Die SARS-CoV-2-Ziel-RNA wird nachgewiesen. • Das SARS-CoV-2-Signal hat einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung. • SPC: NA (nicht zutreffend); SPC wird ignoriert, da eine SARS-CoV-2-Zielamplifikation stattgefunden hat • Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Ergebnisse der Sondenprüfung haben bestanden
SARS-CoV-2 NEGATIVE (SARS-CoV-2 NEGATIV)	SARS-CoV-2-Ziel-RNA wird nicht nachgewiesen. • SARS-CoV-2-Ziel-RNA wird nicht nachgewiesen. • SPC: PASS (BESTANDEN); SPC hat einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und einen Endpunkt oberhalb der Mindestgrenze. • Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Ergebnisse der Sondenprüfung haben bestanden

Ergebnis	Interpretation
INVALID (UNGÜLTIG)	SPC oder andere Analyseereinstellungen erfüllen nicht die Akzeptanzkriterien und SARS-CoV-2 wird nicht nachgewiesen. Wiederholen Sie den Test gemäß dem Verfahren zur Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung. • SPC: FAIL (FEHLGESCHLAGEN); SPC und SARS-CoV-2-Signale haben keinen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs und der Endpunkt liegt unter dem Mindestwert. • SARS-CoV-2-Amplifikation erfüllt die Spezifikation nicht. • Sondenprüfung: PASS (BESTANDEN); alle Ergebnisse der Sondenprüfung haben bestanden
ERROR (FEHLER)	Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von SARS-CoV-2-RNA kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß dem Verfahren zur Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung. • SPC: NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) • Sondenprüfung: FAIL (FEHLGESCHLAGEN)¹; ein oder alle Sondenprüfungsergebnisse sind fehlgeschlagen. ¹ Wenn die Sondenprüfung bestanden wird, wird der Fehler durch das Überschreiten des maximalen Druckgrenzwerts, das Fehlen einer Probe oder den Ausfall einer Systemkomponente verursacht.
NO RESULT (KEIN ERGEBNIS)	Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von SARS-CoV-2-RNA kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß dem Verfahren zur Testwiederholung in Abschnitt 17.2 der Gebrauchsanweisung. NO RESULT (KEIN ERGEBNIS) bedeutet, dass nicht genügend 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: n. z.

Der Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-Test kann zum Nachweis von SARS-CoV-2, Influenza und RSV durchgeführt werden, indem im Menü **Select Test** (Test auswählen) die Option **Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus** ausgewählt wird; nur SARS-CoV-2 und Influenza durch Auswahl von **Xpress SARS-CoV-2_Flu plus**; oder nur SARS-CoV-2 durch Auswahl von **Xpress SARS-CoV-2_plus**. Der Xpress SARS-CoV-2_plus-Testmodus umfasst eine Funktion zum vorzeitigen Abbruch des Assays (Early Assay Termination, EAT). Diese ermöglicht bei Proben mit hohem Titer eine kürzere Zeit bis zum Ergebnis, falls das Signal vom SARS-CoV-2-Ziel vor Abschluss der vollständigen 45 PCR-Zyklen einen zuvor festgelegten Schwellenwert erreicht. Wenn die SARS-CoV-2-Titer hoch genug sind, um die EAT-Funktion zu initiieren, ist möglicherweise die SPC-Amplifikationskurve nicht sichtbar und ihre Ergebnisse werden möglicherweise nicht gemeldet.

17 Wiederholungstests

17.1 Gründe für eine Testwiederholung

Falls eines der unten genannten Testergebnisse auftritt, den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 17.2 wiederholen.

- Das Ergebnis **INVALID** (UNGÜLTIG) bedeutet, dass die SPC-Kontrolle fehlgeschlagen ist. Die Probe wurde nicht sachgemäß bearbeitet, die PCR war gehemmt oder die Probe wurde nicht sachgemäß entnommen. Alternativ dazu wurden andere Einstellungen der Testanalyse, die zu einem gültigen Testergebnis führen sollten, nicht eingehalten.
- Das Ergebnis **ERROR** (FEHLER) kann u. a. bedeuten, dass die Sondenprüfungskontrolle fehlgeschlagen ist, ein Systemkomponentenfehler vorliegt, keine Probe hinzugefügt wurde oder die maximalen Druckgrenzwerte überschritten wurden.
- **NO RESULT** (KEIN ERGEBNIS) bedeutet, dass nicht genügend 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.
- Da die Inzidenz von Koinfektionen mit drei oder mehr Viren (Influenza A, Influenza B, RSV und SARS-CoV-2) gering ist, wird empfohlen, die Proben erneut zu testen, wenn Nukleinsäuren von drei oder mehr Viren in einer einzigen Probe nachgewiesen werden.

Falls eine externe Kontrolle nicht wie erwartet funktioniert, wiederholen Sie den Test mit der externen Kontrolle und/oder wenden Sie sich an den technischen Kundendienst von Cepheid, um Unterstützung zu erhalten.

17.2 Testwiederholung

Für die Testwiederholung bei nicht eindeutigen Ergebnissen (**INVALID** (UNGÜLTIG), **NO RESULT** (KEIN ERGEBNIS) oder **ERROR** (FEHLER)) eine neue Kartusche verwenden.

Die Restprobe aus dem ursprünglichen Transportmedium-Röhrchen für Proben oder dem neuen externen Kontrollröhrchen verwenden.

1. Ein sauberes Paar Handschuhe anziehen. Eine neue Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-Kartusche und eine neue Transferpipette besorgen.
2. Prüfen, ob das Probentransportrohr oder das externe Kontrollrohr geschlossen ist.
3. Die Probe durch 5-maliges schnelles Umdrehen des Röhrchens mit dem Probentransportmedium oder des externen Kontrollröhrchens mischen. Die Kappe des Probentransportröhrchens oder des externen Kontrollröhrchens öffnen.
4. Den Kartuschendeckel öffnen.
5. Eine saubere Transferpipette (im Lieferumfang enthalten) verwenden, um die Probe (ein Zug) in die Probenkammer mit der großen Öffnung in der Kartusche zu übertragen.
6. Den Kartuschendeckel schließen.

18 Einschränkungen

- Die Leistung des Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-Tests wurde nur bei Nasen-Rachen- und vorderen Nasenabstrichproben festgestellt. Die Verwendung des Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-Tests mit anderen Arten von Proben wurde nicht beurteilt 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 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 ändert, variieren.
- Die Leistung dieses Produkts wurde nicht bei einer gegen COVID-19 geimpften Bevölkerung bewertet.
- Wie bei jedem molekularen Test können Mutationen in den Zielregionen des Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-Tests die Primer- und/oder Sondenbindung beeinträchtigen, was dazu führen könnte, dass das Vorhandensein von Viren nicht nachgewiesen wird oder das Virus weniger vorhersagbar nachgewiesen wird.
- Bei einigen Proben mit sehr hohen SARS-CoV-2-Viruskonzentrationen können die Analyseereinstellungen, die das Risiko falsch positiver Ergebnisse aufgrund unspezifischer oder unregelmäßiger Fluoreszenzdetektion verringern sollen, zum Testergebnis **INVALID** (UNGÜLTIG) führen.
- 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.

- Falsch negative Ergebnisse können auftreten, wenn das Virus in Mengen vorhanden ist, die unterhalb der analytischen Nachweisgrenze liegen.
- 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 Behandlung eines Patienten benutzt werden.
- Ergebnisse des Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-Tests sollten mit der Krankengeschichte, epidemiologischen Daten und anderen dem Kliniker, der den Patienten bewertet, zur Verfügung stehenden Daten korreliert werden.
- 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 für Patienten ohne Anzeichen und Symptome einer Infektion der Atemwege bewertet.
- 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, Influenza oder RSV 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.
- Ergebnisse aus analytischen Studien mit künstlich koinfizierten Proben zeigten, dass es bei niedrigen Konzentrationen (~3-fache 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. Wenn die SARS-CoV-2-Konzentration >1e5 RNA-Kopien/ml beträgt, besteht darüber hinaus die Möglichkeit einer kompetitiven Interferenz von Influenza B bei niedriger Konzentration (~3-fache LoD).
- Eine Kreuzreaktivität mit Atemwegsorganismen, die nicht hier beschrieben sind, kann zu fehlerhaften Ergebnissen führen.
- Eine kürzliche Exposition des Patienten gegenüber FluMist® oder anderen lebend attenuierten Influenza-Impfstoffen kann zu ungenauen positiven Ergebnissen führen.
- Zicam in einer Konzentration von 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 N2-, RdRP- und E-Gen-Zielen unterscheidet, kann das Vorhandensein anderer Coronaviren der B-Linie, der Gattung *Betacoronavirus*, einschließlich SARS-CoV, ein falsch positives Ergebnis verursachen. Von keinem dieser anderen Coronaviren ist derzeit bekannt, dass sie in der menschlichen Bevölkerung zirkulieren.
- Dieser Test ist nicht zur Differenzierung von RSV-Untergruppen, Influenza-A-Subtypen oder Influenza-B-Linien bestimmt. Wenn eine Differenzierung spezifischer RSV- oder Influenza-Subtypen und -Stämme erforderlich ist, sind zusätzliche Tests in Absprache mit den staatlichen oder lokalen Gesundheitsämtern erforderlich.
- Die Leistung wurde nicht mit Medien, die Guanidinthiocyanat (GTC) enthalten, außer eNAT, festgestellt.

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 nicht feststellbaren Ergebnisse 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 0,7 % (2/279). Bei Testwiederholung lieferten beide (2) 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 1,3 % (3/240). Zwei (2) der drei (3) 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 %)
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 zunächst unter Verwendung von zwei Reagenzienchargen geschätzt, indem limitierende Verdünnungen von sieben Atemwegsviren (NATrol SARS-CoV-2, Influenza A H1, Influenza A H3, Influenza B Victoria-Linie, Influenza B Yamagata-Linie, RSV A und RSV B) in einer gepoolten negativen klinischen NP-Abstrichmatrix getestet wurden, wobei die Anleitung im Dokument EP17-A2 des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) befolgt wurde. Die geschätzten LoD-Werte, die durch die Probit-Regressionsanalyse ermittelt wurden, wurden mit zwei Reagenzienchargen von Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus überprüft. Die verifizierten LoD-Werte für die getesteten Viren sind unter Tabelle 6 zusammengefasst.

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

Virus/Stamm	LoD-Konzentration
Influenza A/Hongkong/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 Respiratorischen Synzytial-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
	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

Virus	Stamm	Getesteter Titer	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
	A/Indiana/02/2020	KA ^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
	A/Japanbrillenvogel/Hongkong/1038/2006 (H5N1)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Stockente/WI/34/75 (H5N2)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Huhn/CA431/00 (H6N2)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Ente/LTC-10-82743 (H7N2)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Huhn/New Jersey/15086/3 (H7N3)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	0,612 ng/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	KA ^e	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Huhn/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
Influenza B	B/Lee/40	1,0 PFU/ml	NEG	NEG	POS	NEG

Virus	Stamm	Getesteter Titer	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
	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
	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 Eines der drei Replikate berichtete FEHLER (ERROR). 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)

Es wurde eine *In-silico*-Analyse auf mögliche Kreuzreaktionen mit allen unter Tabelle 8 aufgelisteten Organismen durchgeführt, wobei die 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 werden das SARS-Coronavirus von Mensch und Fledermaus erkennen. Auf der Grundlage der *In-silico*-Analyse wird keine potenzielle unbeabsichtigte Kreuzreaktivität mit anderen Organismen, die unter Tabelle 8 aufgeführt sind, 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	Parainfluenza-Viren Typ 1–4
Humanes Coronavirus NL63	Influenza A
SARS-Coronavirus	Influenza B
MERS-Coronavirus	Influenza C
Fledermaus-Coronavirus	Enterovirus (z. B. EV68)
	Respiratorisches Synzytialvirus
	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)
	<i>Parechovirus</i>
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella non pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (Milzbrand)
	<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>

Mikroorganismen aus der gleichen genetischen Familie	Organismen mit hoher Priorität
	<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 auf Kreuzreaktivität wurde die analytische Spezifität des Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-Tests durch die Prüfung eines Panels von 48 Mikroorganismen bewertet, darunter 4 humane Coronaviren, 1 MERS-Coronavirus und 43 gängige Atemwegserreger oder solche, die potenziell im Nasopharynx vorkommen. 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 $1,2 \times 10^6$ KBE/ml getestet wurde, und *Lactobacillus reuteri*, das mit 5×10^7 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 9 aufgeführt.

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

Stamm	Testkonzentration	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
Negativkontrolle	n. z.	NEG	NEG	NEG	NEG
Positivkontrolle	n. z.	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
Zytomegalie-Virus	1.0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Echovirus	1.14e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Enterovirus	2.80e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Epstein-Barr-Virus (EBV)	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
Humanes Parainfluenza-Virus Typ 1	1.0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humanes Parainfluenza-Virus Typ 2	1.2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humanes Parainfluenza-Virus Typ 3	1.2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humanes Parainfluenza-Virus Typ 4	1.19e6 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Masern	1.2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG

Stamm	Testkonzentration	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
Mumps-Virus	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 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	6.40e7 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Burkholderia cepacia</i>	1.90e8 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	6.30e6 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	1.45e6 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	1.73e8 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	1.27e7 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	5.87e7 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1.55e8 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Haemophilus influenzae</i>	6.62e6 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	5.0e7 Kopien/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1.42e8 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2.46e6 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2.7e6 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	4.2e6 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1.0e8 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	8.25e7 KBE/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.05e7 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2.66e6 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i>	5.87e7 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2.47e7 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1.75e7 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2.26e7 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9.0e6 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	4.19e6 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	8.67e6 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1.20e6 KBE/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycobacterium tuberculosis (avirulent)</i>	1.20e6 KBE/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 (NPS)/Nasenabstrich (NS)-Matrix in Anwesenheit von

Adenovirus Typ 1C, Humanem Coronavirus OC43, Rhinovirus Typ 1A, Humanes Metapneumovirus, Humane 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 durch Koinfektionen verursachte kompetitive Interferenz von Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus wurde durch Testen künstlicher Proben einzelner SARS-CoV-2-, Influenza-A-, Influenza-B- oder RSV-Stämme bei 3-facher LoD in Gegenwart verschiedener Zielstämme in höherer Konzentration in einer simulierten Hintergrundmatrix bewertet. Die Konzentration bei 3-facher 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/Australia/61) und 1.11 TCID₅₀/ml für RSV B/9320/MA/77. Die kompetitiven Stämme wurden bei einem Titer von 10^4 oder höher (Kopien/ml, TCID₅₀/ml, CEID₅₀/ml oder PFU/ml) bewertet. Die entsprechende RNA-Konzentration (Kopien/ml) für die Influenza und RSV-Stämme wurde durch digitale Tröpfchen-PCR (ddPCR) bestimmt. Für jeden Zielstamm und jede konkurrierende Stammkombination wurden jeweils 3 Replikate getestet. Das Virus in hoher Konzentration zeigt keine kompetitiven Hemmwirkungen, wenn 3 von 3 Replikaten für den Zielstamm positive Ergebnisse zeigen. Wenn weniger als 3 von 3 Replikaten positiv ausfielen, wurde die Konzentration des konkurrierenden Virus in 10-fachen Schritten reduziert, bis keine Interferenz mehr beobachtet wurde. Nachstehend finden Sie eine Zusammenfassung der Ergebnisse:

Tabelle 10. Zusammenfassung der Studie zur kompetitiven Interferenz mit Influenza A in hoher Konzentration

Viren bei 3-fachem LoD testen	Interferierendes Virus	Korrekte Calls (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 Studie zur kompetitiven Interferenz mit Influenza B in hoher Konzentration

Viren bei 3-fachem LoD testen	Interferierendes Virus	Korrekte Calls (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 Studie zur kompetitiven Interferenz mit RSV A bei hoher Konzentration

Viren bei 3-fachem LoD testen	Interferierendes Virus	Korrekte Calls (n/3) bei 4.6e6 RNA-Kopien/ml
Influenza A	RSV A	3/3
Influenza B		3/3

Viren bei 3-fachem LoD testen	Interferierendes Virus	Korrekte Calls (n/3) bei 4.6e6 RNA-Kopien/ml
SARS-CoV-2		3/3

Tabelle 13. Zusammenfassung der Studie zur kompetitiven Interferenz mit RSV B bei hoher Konzentration

Viren bei 3-fachem LoD testen	Interferierendes Virus	Korrekte Calls (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 Studie zur kompetitiven Interferenz mit SARS-CoV-2 in hoher Konzentration

Viren bei 3-fachem LoD testen	Interferierendes Virus	Korrekte Calls (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 3-facher LoD und bei Konzentrationen über 1.7e6 RNA-Kopien/ml den Nachweis von RSV A bei 3-facher LoD hemmt (Tabelle 10). Darüber hinaus hemmte SARS-CoV-2 in Konzentrationen von über 1e5 RNA-Kopien/ml den Nachweis von Influenza B bei 3-facher LoD (Tabelle 14). Bei den in der Studie getesteten potenziellen Koinfektionen wurden keine anderen kompetitiven Interferenzen bei den getesteten Konzentrationen beobachtet.

19.7 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, Influenza A, Influenza B und RSV beeinträchtigen könnten, wurden durch direkte Tests auf dem Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *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 Viren getestet, die mit dem 3-fachen der für jeden Stamm ermittelten Nachweisgrenze (LoD) versetzt waren. Zu den positiven Proben, die mit dem Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* getestet wurden, gehörten folgende Stämme: ein SARS-CoV-2, ein Influenza A H1N1, ein Influenza A H3N2, ein Influenza B und zwei RSV (RSV A und RSV B). Bei den Kontrollen handelte es sich um Proben mit Viren, die mit dem 3-fachen LoD in eine simulierte NPS/NS-Matrix, die keine potenziellen Störsubstanzen enthielt, versetzt wurden. Die Stoffe mit ihren Wirkstoffen, die bewertet wurden, sind unter Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15. Getestete potenzielle Störsubstanzen

Substanz-ID	Substanz/Klasse	Substanz/Wirkstoff
Albuterol-Sulfat	Beta-adrenergischer Bronchodilatator	Albuterol-Sulfat (5 mg/ml)
Afrin	Nasenspray	Oxymetazolin, 0,05 %
BD Universal Transportmedium	Transportmedien	BD Universal Transportmedium
Copan 3U045N.PH (Cepheid Abstrich/M)	Transportmedien	Copan 3U045N.PH (Cepheid Abstrich/M)
Blut	Blut	Blut (Mensch)
Fluticasonpropionat Nasenspray	Nasales Kortikosteroid	Fluticasonpropionat
Menthol	Halsbonbons, orale Anästhetika und Analgetika	Benzocain, Menthol
Muzin	Muzin	Gereinigtes Muzinprotein (Submaxillardrüse vom Rind oder Schwein)
Mupirocin	Antibiotikum, Nasensalbe	Mupirocin (20 mg/g=2 %)
PHNY	Nasentropfen	Phenylephrin, 1 %
Kochsalzlösung	Nasenspray mit Kochsalzlösung	Natriumchlorid (0,65 %)
Remel M4RT	Transportmedien	Remel M4RT
Remel M5	Transportmedien	Remel M5
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 16) zeigen, dass in den meisten Fällen 8 von 8 Replikaten positive Ergebnisse für jede getestete Kombination von Virus und Substanz lieferten und keine Störungen beobachtet wurden. Als Zicam zunächst mit 15 Gew-% getestet wurde, wurde eine Störung beim Nachweis von Influenza B und RSV A beobachtet. Als Zicam jedoch mit 7,5 Gew-% getestet wurde, wurde keine Störung beobachtet.

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

Substanz	Getestete Konzentration	Anzahl der korrekten Ergebnisse/Anzahl getestet					
		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
Kontrollierte Simulierte NPS/NS-Matrix (Ohne Substanz)	100 Vol-%	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Afrin	15 Vol-%	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Albuterol-Sulfat	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
BD Universal Transportmedium	n. z.	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

Substanz	Getestete Konzentration	Anzahl der korrekten Ergebnisse/Anzahl getestet					
		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
Blut	2 Vol-%	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan-Abstrich M	n. z.	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Fluticasonpropionat 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 Bei 15 Gew-% Zicam wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Ct-Mittelwert der Kontrolle und dem Ct-Mittelwert des Tests festgestellt. Die Tests wurden mit 7,5 Gew-% Zicam wiederholt, und es wurde kein klinisch signifikanter Unterschied zwischen dem Ct-Mittelwert für Influenza B der Kontrolle und dem Ct-Mittelwert für Influenza B des Tests festgestellt.
- ^b Mit 15 Gew-% Zicam wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Ct-Mittelwert der Kontrolle und dem Ct-Mittelwert des Tests festgestellt. Die Tests wurden mit 7,5 Gew-% Zicam wiederholt, und es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Ct-Mittelwert für RSV A der Kontrolle und dem Ct-Mittelwert für RSV A des Tests festgestellt.

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 Ergebnissen für das Modul führte. Die Studie wurde mit einem zweiten 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 mit dem Test 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. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* 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 NATrol 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			Gesamtübereinstimmung in % [95%-KI]
	Ben. 1	Ben. 2	Zentrum	Ben. 1	Ben. 2	Zentrum	Ben. 1	Ben. 2	Zentrum	
Negativ	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % (144/144) [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 % (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 % (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 % (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 % (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 % (144/144) [97,4–100,0]

20 Literatur

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Zugriff am 9. Februar 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Zugriff 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. <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses-types.html>. Zugriff am 19. Mai 2016.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Zugriff 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). <https://www.cdc.gov/labs/bmbl/index.html>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (siehe aktuellste Ausgabe).
11. VERORDNUNG (EG) NR. 1272/2008 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Liste der Sicherheitshinweise, Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG (Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2007).
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

21 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

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

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 Kundendiensts von Cepheid finden Sie auf unserer Website:
www.cepheid.com/en/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 n Tests
	Kontrolle
	Verfallsdatum
	Temperaturbegrenzung
	Biologische Risiken
	Nur zur verschreibungsgemäßen Anwendung
	Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft
	Bevollmächtigter in der Schweiz
	Importeur
	Herkunftsland: Schweden

Symbol	Bedeutung
Country of Origin: USA	Herkunftsland: Vereinigte Staaten von Amerika



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



24 Revisionsverlauf

Beschreibung der Änderung: 302-7085, Rev. E auf Rev. F

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
6	Klärung des tierischen Ursprungs des Proteinstabilisators, der in dem Produkt verwendet wird.
16	Ungültige (INVALID) Ergebnisse wurden geklärt. Überarbeitet zu einem CE-gekennzeichneten Test für ein positives virales Ziel, wobei jedoch eine Koinfektion mit mehreren Zielen vermutet wird.
17.1	Ungültige (INVALID) Ergebnisse wurden geklärt. Empfehlung hinzugefügt.
18	Möglicher Auslöser für ungültige (INVALID) Ergebnisse hinzugefügt.
20	Aktualisierte Literaturhinweise.
21	EU-Unternehmenszentrale entfernt.
23	Symbole für das Herkunftsland hinzugefügt. Aktualisierung der Symbole (gemäß EN ISO 15223-1:2021) und der Adresse des Bevollmächtigten in der Europäischen Gemeinschaft.