

Xpert[®] Xpress Flu/RSV

REF XPRSFLU/RSV-CE-10

Gebrauchsanweisung

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.

© 2016-2022 Cepheid.

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

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

Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

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

© 2016-2022 Cepheid.

Beschreibung der Änderungen siehe Abschnitt 26, Revisionsverlauf.

Xpert[®] Xpress Flu/RSV

In-vitro-Diagnostikum

1 Markenname

Xpert[®] Xpress Flu/RSV

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert Xpress Flu/RSV

3 Verwendungszweck

Der Cepheid Xpert[®] Xpress Flu/RSV-Test zur Durchführung auf den GeneXpert[®]-Instrumentensystemen ist ein automatisierter Multiplex-Echtzeit-Assay nach dem Prinzip der Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) für den qualitativen *In-vitro*-Nachweis und die Differenzierung von viraler RNA von Influenza A, Influenza B und dem Respiratory-Syncytial-Virus (RSV). Der Xpert Xpress Flu/RSV-Test verwendet Nasopharyngealabstriche (NP-Abstriche) bzw. Nasenabstriche (N-Abstriche) von Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Atemwegsinfektion. Der Xpert Xpress Flu/RSV-Test ist als Hilfsmittel zur Diagnose einer Infektion mit einem Influenza- und/oder Respiratory-Syncytial-Virus in Verbindung mit klinischen und epidemiologischen Risikofaktoren bestimmt.

Negative Ergebnisse schließen eine Infektion mit einem Influenza- bzw. RS-Virus nicht aus und sollten nicht als einziges Kriterium für eine Behandlung oder Entscheidungen bei der Betreuung eines Patienten benutzt werden.

Die Leistungsmerkmale für Influenza A wurden während der Grippesaison 2015-2016 (für NP-Abstriche) bzw. 2016-2017 (für N-Abstriche) ermittelt. Mit dem Auftreten anderer, neuartiger Influenza-A-Viren können sich die Leistungsmerkmale ändern.

Bei Verdacht auf Infektion mit einem neuartigen Influenza-A-Virus, der auf aktuellen klinischen und epidemiologischen, von öffentlichen Gesundheitsbehörden empfohlenen Screening-Kriterien beruht, sollten Patientenproben unter Beachtung entsprechender Vorsichtsmaßnahmen zur Infektionskontrolle für neuartige, virulente Influenzaviren entnommen und zur Untersuchung an ein staatliches oder örtliches Gesundheitsamt gesendet werden. Eine Viruskultur sollte in diesen Fällen nicht angelegt werden, außer wenn eine Einrichtung mit BSL (Biosafety Level) 3+ für Patientenproben-Kulturen zur Verfügung steht.

4 Zusammenfassung und Erklärung

Influenza, auch bekannt als „(Virus)Grippe“, ist eine ansteckende virale Infektion der Atemwege. Influenza wird primär durch die Luft, zum Beispiel durch Husten oder Niesen, übertragen (Tröpfcheninfektion), wobei der Höhepunkt der Übertragung üblicherweise in den Wintermonaten liegt. Häufig auftretende Symptome sind unter anderem Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Husten und verstopfte Nebenhöhlen. Ebenso kann es zu gastrointestinalen Symptomen (z. B. Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall) kommen. Diese seltener auftretenden Symptome sind hauptsächlich bei Kindern zu beobachten. Influenza-Symptome treten im Allgemeinen innerhalb von zwei Tagen nach Kontakt mit einer infizierten Person auf. Als Komplikation aufgrund einer Grippeinfektion kann es zu einer Pneumonie kommen, die insbesondere bei Kindern, Senioren und Personen mit einem geschwächten Immunsystem zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt.^{1,2}

Influenza-Viren werden in die Typen A, B und C unterteilt. Die meisten menschlichen Infektionen werden von den Typen A und B hervorgerufen. Influenza A ist der beim Menschen am häufigsten anzutreffende Influenza-Virustyp und im Allgemeinen für die saisonal auftretenden Influenza-Epidemien sowie potenziell Pandemien verantwortlich. Influenza-A-Viren können neben dem Menschen auch Tiere wie Vögel, Schweine und Pferde infizieren. Infektionen mit dem Influenza-

B-Virus sind in der Regel auf den Menschen beschränkt und verursachen selten Epidemien. 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 verursacht. Zusätzlich zur saisonalen Influenza wurde Anfang 2009 in den USA der neue Stamm H1N1 im Menschen identifiziert.³

Das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) gehört zur Familie der *Pneumoviridae* (vormals *Paramyxoviridae*). Es werden zwei Stämme unterschieden, die Untergruppen A und B. Es handelt sich ebenfalls um eine ansteckende Krankheit, die vornehmlich Säuglinge und Senioren sowie tendenziell immungeschwächte Erwachsene betrifft.³ Das Virus kann auf Arbeitsflächen und Spielzeug mehrere Stunden lang infektiös bleiben und Infektionen sowohl der oberen Atemwege (z. B. Erkältungen) als auch der unteren Atemwege (Bronchitis und Pneumonie) verursachen.⁴ 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.³ Symptome treten vier bis sechs Tage nach der Infektion auf, die selbstlimitierend ist und ungefähr eine bis zwei Wochen 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 insofern mit der Influenza-Saison, als Infektionen vom Herbst bis zum Frühjahr ansteigen.^{3,4}

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

5 Verfahrensprinzip

Der Xpert Xpress Flu/RSV-Test ist ein automatisierter *In-vitro*-Diagnostiktest für den qualitativen Nachweis von viraler RNA von Influenza A, Influenza B und RSV. Der Test wird auf Cepheid GeneXpert-Instrumentensystemen durchgeführt.

Die GeneXpert-Instrumentensysteme automatisieren und integrieren Probenextraktion, Nukleinsäurereinigung und -amplifikation und Nachweis der Zielsequenzen in klinischen Proben mittels reverser Transkription (Umwandlung von RNA-Templates in DNA) mit anschließender Echtzeit-PCR. Die Primer und Sonden im Xpert Xpress Flu/RSV-Test wurden für die Amplifikation und den Nachweis von eindeutigen Sequenzen in den Genen entwickelt, die für die folgenden Proteine kodieren: Influenza-A-Matrix (M), Influenza A basische Polymerase (PB2), Influenza A saures Protein (PA), Influenza-B-Matrix (M), Influenza-B-Nicht-Strukturprotein (NS) sowie RSV-A- und RSV-B-Nukleokapsid.

Die GeneXpert Systeme bestehen aus einem Instrument, einem PC und einer vorinstallierten Software zur Durchführung der Tests und zum Anzeigen der Ergebnisse. Jeder Test sieht die Verwendung einer GeneXpert-Einwegkartusche vor, die für die Zielsequenzen spezifische Reagenzien enthält und die den RT-PCR- und den PCR-Vorgang durchführt. Da die Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, wird das Risiko einer Kreuzkontamination zwischen Proben minimiert. Eine vollständige Beschreibung der Systeme findet sich im zugehörigen Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System bzw. Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System.

Der Xpert Xpress Flu/RSV-Test enthält Reagenzien für den Nachweis und die Differenzierung der viralen RNA von Influenza A, Influenza B und RSV direkt aus NP- und N-Abstrichen von Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Atemwegsinfektion. Ebenso enthält die Kartusche eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) sowie eine Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC). Die SPC stellt die korrekte Amplifikation sicher und dient dem Nachweis von Inhibitoren in der PCR-Reaktion. Die PCC verifiziert die Rehydrierung der Reagenzien, Füllung des PCR-Behälters in der Kartusche, Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs.

Um Influenza A, Influenza B und RSV mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test nachzuweisen, wird im Menü „Assay auswählen“ (Select Assay) die Option **Xpert Xpress Flu-RSV** ausgewählt, für ausschließlich Influenza A und Influenza B die Option **Xpert Xpress Flu** und für ausschließlich RSV die Option **Xpert Xpress RSV**. Der Xpert Xpress Flu- und der Xpert Xpress RSV-Test verfügen über die EAT-Funktion (Early Assay Termination, vorzeitiger Abbruch des Assays), die eine vorzeitige Ergebnisausgabe ermöglicht. EAT wird aktiviert, wenn vor Abschluss der vollen Anzahl von 40 PCR-Zyklen ein zuvor festgelegter Schwellenwert für ein positives Testergebnis erreicht wird. Wenn der Influenza-A- bzw. -B-Spiegel so hoch liegt, dass der Ct-Wert (Cycle threshold, Zyklusschwelle) mit dem Xpert Xpress Flu Test sehr frühzeitig erreicht wird, wird die SPC-Amplifikationskurve nicht angezeigt; die entsprechenden Ergebnisse werden nicht ausgegeben. Wenn der RSV-Spiegel so hoch liegt, dass der Ct-Wert mit dem Xpert Xpress RSV-Test sehr frühzeitig erreicht wird, wird die SPC-Amplifikationskurve nicht angezeigt; die entsprechenden Ergebnisse werden nicht ausgegeben.

Die zu testenden Proben (NP- oder N-Abstriche) werden wie an der jeweiligen Einrichtung üblich entnommen und in das Xpert Entnahmekit für virale Nasen-Rachen-Abstriche bzw. Xpert Entnahmekit für virale Nasenabstriche (Virensporttröhrchen mit 3 ml Transportmedium) gegeben. Das Virensporttröhrchen wird durch fünfmaliges Invertieren kurz gemischt und das Medium mit der Virussuspension anschließend in die Probenkammer der Xpert Xpress Flu/RSV-Einwegkartusche überführt. Der Anwender startet einen Test über die Benutzeroberfläche des Systems und stellt die Kartusche in das GeneXpert-Instrument, das die Vorbereitung der Nukleinsäuren und die Echtzeit-Multiplex-

RT-PCR zum Nachweis viraler RNA durchführt. Auf dieser Plattform laufen Probenvorbereitung, reverse Transkription, Amplifikation und Nachweis in Echtzeit vollautomatisch und vollständig integriert ab. Die Testergebnisse stehen nach ungefähr 30 Minuten zur Verfügung.

Die GeneXpert Software interpretiert die Ergebnisse anhand der gemessenen Fluoreszenzsignale und eingebauten Berechnungsalgorithmen. Die Ergebnisse werden im Fenster „Ergebnisse anzeigen“ (View Results) als Tabelle und Grafik angezeigt. Der Xpert Xpress Flu/RSV-Test liefert Testergebnisse für Influenza A, Influenza B und RSV. Darüber hinaus sind die Testergebnisse „Ungültig“ (Invalid), „Fehler“ (Error) und „Kein Ergebnis“ (No Result) möglich.

6 Reagenzien und Instrumente

6.1 Enthaltene Materialien

Das Xpert Xpress Flu/RSV-Kit enthält ausreichend Reagenzien zur Bearbeitung von 10 Proben oder Qualitätskontrollproben. Das Kit enthält die folgenden Materialien:

Xpert Xpress Flu/RSV-Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern	10
• Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefriergetrocknet)	Je 1 pro Kartusche
• Lysereagenz (Guanidinthiocyanat)	1,5 ml pro Kartusche
• Bindungsreagenz	1,5 ml pro Kartusche
• Elutionsreagenz	3,0 ml pro Kartusche
300-µl-Einweg-Transferpipetten	1 Beutel à 12 Stck. pro Kit
CD	1 pro Kit
• Assay-Definitionsdateien (Assay Definition Files, ADF)	
• Anweisungen zum Importieren der ADF in die GeneXpert Dx- und Xpertise-Software	
• Gebrauchsanweisung (Packungsbeilage)	

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

- Xpert Xpress Flu/RSV-Kartuschen bei 2–28 °C bis zum auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum lagern.
- Die Kartuschen erst dann öffnen, wenn die Testdurchführung unmittelbar bevorsteht.
- Keine Kartuschen mit abgelaufenem Verfallsdatum verwenden.
- Keine auslaufenden Kartuschen verwenden.

8 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- 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.
- Alternativ können Abstriche und Transportmedium separat erworben werden:

- Beflockter Nylontupfer (Copan Art.-Nr. 502CS01, 503CS01) oder gleichwertig
- Virentransportmedium, 3 ml (Copan Art.-Nr. 330C) oder gleichwertig
- GeneXpert Dx-System oder eines der GeneXpert Infinity-Systeme (Bestellnummer variiert abhängig von der Konfiguration): GeneXpert Instrument, Computer, Barcodescanner und Benutzerhandbuch.
 - Für das GeneXpert Dx-System: GeneXpert Dx-Software ab Version 4.7b
 - Für die Systeme GeneXpert Infinity-80 und Infinity-48s: Xpertise 6.4b oder höher
- Drucker: Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.

9 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

9.1 Allgemeines

- *In-vitro*-Diagnostikum
- 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 behandeln.
- Richtlinien für den Umgang mit Proben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention⁵ und dem Clinical and Laboratory Standards Institute erhältlich.^{6,7}
- Bei Verdacht auf Infektion mit einem neuartigen Influenza-A-Virus, der auf aktuellen klinischen und epidemiologischen, von öffentlichen Gesundheitsbehörden empfohlenen Screening-Kriterien beruht, sollten Patientenproben unter Beachtung entsprechender Vorsichtsmaßnahmen zur Infektionskontrolle für neuartige, virulente Influenzaviren entnommen und zur Untersuchung an ein staatliches oder örtliches Gesundheitsamt gesendet werden. Eine Viruskultur sollte in diesen Fällen nicht angelegt werden, außer wenn eine Einrichtung mit BSL (Biosafety Level) 3+ für Patientenproben-Kulturen zur Verfügung steht.
- Die Leistungsmerkmale dieses Tests wurden ausschließlich mit den im Abschnitt „Verwendungszweck“ aufgeführten Probentypen ermittelt. Die Leistung dieses Assays bei Verwendung anderer Probentypen oder Proben wurde nicht untersucht.
- Die Sicherheitsvorkehrungen der jeweiligen Einrichtung für den Umgang mit Chemikalien und biologischen Proben sind zu befolgen.
- Biologische Proben, Transfervorrichtungen und gebrauchte Kartuschen sind als infektiös anzusehen und mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Bezüglich der angemessenen Entsorgung gebrauchter Kartuschen und nicht verwendeter Reagenzien sind die Umweltschutzvorschriften der jeweiligen Einrichtung einzuhalten. Diese Materialien können chemischen Sondermüll darstellen, der gemäß bestimmten nationalen oder regionalen Vorgehensweisen entsorgt werden muss. Falls die Vorschriften des jeweiligen Landes bzw. der jeweiligen Region keine klaren Anweisungen zur ordnungsgemäßen Entsorgung enthalten, sollten biologische Proben und gebrauchte Kartuschen gemäß den Richtlinien der WHO (Weltgesundheitsorganisation) zur Handhabung und Entsorgung von medizinischen Abfällen entsorgt werden.

9.2 Probe

- Die Vorgänge zur Entnahme und Handhabung von Proben setzen eine spezifische Schulung und Anleitung voraus.
- Die Proben müssen vor dem Verfallsdatum des im vorgeschriebenen Entnahmekit enthaltenen Röhrchens mit Virentransportmedium entnommen und getestet werden.
- Während des Transports der Proben sind die vorgeschriebenen Lagerbedingungen einzuhalten, um die Unversehrtheit der Probe zu gewährleisten (siehe Abschnitt 11). Die Probenstabilität unter anderen als den empfohlenen Transportbedingungen wurde nicht untersucht.
- Ein sachgemäßes Vorgehen bei Entnahme, Aufbewahrung und Transport der Proben ist für korrekte Ergebnisse unabdingbar.

9.3 Assay/Reagenz

- Der Assay wurde mit der Cepheid GeneXpert Software ab Version 4.7b und Xpertise Software ab Version 6.4b validiert. Cepheid wird auch künftige Softwareversionen für die Verwendung mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test validieren.
- Bei Testdurchführung im Xpert Xpress RSV-Test-Modus weist eine Probe, die positiv für Influenza A oder Influenza B ist, Amplifikationskurven und Ct-Werte für diese Analyten auf, die Testergebnisse werden jedoch nicht ausgegeben (Abbildung 20).
- Bei Testdurchführung im Xpert Xpress RSV-Test-Modus kann eine für Influenza A oder Influenza B stark positive Probe dazu führen, dass die Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) fehlschlägt; falls die Probe RSV-negativ ist, wird ein gültiges Ergebnis (**RSV NEGATIV (RSV NEGATIVE)**) ausgegeben, nicht das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)**.
- Die Leistung kann bei Verwendung von gefrorenen Proben herabgesetzt sein.
- Ersetzen Sie keine Xpert Xpress Flu/RSV-Reagenzien durch andere Reagenzien.
- Öffnen Sie den Deckel der Xpert Xpress Flu/RSV-Kartusche ausschließlich für das Hinzufügen der Probe.
- Verwenden Sie keine Kartuschen, die nach der Entnahme aus dem Kit fallen gelassen oder nach dem Öffnen des Deckels geschüttelt wurden. Wenn eine Kartusche nach dem Öffnen des Deckels geschüttelt oder fallen gelassen wird, kann es zu falschen oder unbestimmten Ergebnissen kommen.
- Das Etikett mit der Proben-ID nicht auf den Kartuschendeckel oder über das Barcode-Etikett kleben.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- Jede Xpert Xpress Flu/RSV-Kartusche dient zur Durchführung eines einzigen Tests (Einwegartikel). Kartuschen dürfen nicht wiederverwendet werden.
- Jede Einwegpipette dient zum Transfer von nur einer Probe. Einwegpipetten nicht wiederverwenden.
- Kartuschen, die nass aussehen oder deren Deckelversiegelung aufgebrochen zu sein scheint, dürfen nicht verwendet werden.
- Um eine Kontamination der Proben oder Reagenzien zu vermeiden, werden die Einhaltung der Guten Laborpraxis und Handschuhwechsel nach Handhabung jeder Patientenprobe empfohlen.
- Saubere Laborkittel und Handschuhe verwenden. Bei einer Kontamination des Arbeitsbereichs oder von Geräten mit Proben oder Kontrollen den kontaminierten Bereich mit 1:10 verdünnter haushaltsüblicher Chlorbleiche und anschließend mit 70%igem denaturiertem Ethanol gründlich reinigen. Die Arbeitsoberflächen abwischen, bis sie vollständig getrocknet sind, bevor fortgefahren wird.

10 Chemische Gefahren^{8,9}

- 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 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.
 - Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.

11 Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Proben

Proben können gemäß den Standardverfahren Ihrer Institution entnommen und anschließend in das Xpert Virustransportmedium oder Copan UTM (Universelles Transportmedium, 3-ml-Röhrchen mit Transportmedium) überführt werden. Die Proben sollten bei 2–8 °C transportiert werden.

Die Proben können vor dem Test auf dem GeneXpert bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (15–30 °C) und bis zu sieben Tage gekühlt (2–8 °C) gelagert werden.

Ein sachgemäßes Vorgehen bei Entnahme, Aufbewahrung und Transport der Proben ist für die Leistung dieses Tests unabdingbar.

12 Verfahren

12.1 Vorbereitung der Kartusche

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

1. Eine Kartusche aus der Verpackung nehmen.
2. Die Patientenprobe durch fünfmaliges Invertieren des Röhrchens mit Xpert Virustransportmedium bzw. Copan UTM mischen.
3. Öffnen Sie den Kartuschendeckel. Mithilfe einer sauberen 300-µl-Transferpipette (im Lieferumfang enthalten) 300 µl (eine Füllung) der Patientenprobe aus dem Röhrchen mit Transportmedium in die Probenkammer überführen, indem die Flüssigkeit in die große Öffnung der Kartusche extrimiert wird (Abbildung 1).
4. Den Kartuschendeckel schließen.



Abbildung 1. Xpert Xpress Flu/RSV-Kartusche (Draufsicht)

12.2 Testbeginn

Wichtig Achten Sie vor Testbeginn darauf, dass die Assay-Definitionsdatei für den Xpert Xpress Flu/RSV in die Software importiert wurde. In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Schritte der Testdurchführung beschrieben. Detaillierte Anweisungen finden Sie, abhängig vom benutzten Modell, im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* oder im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*.

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

1. Schalten Sie das GeneXpert-Instrumentensystem ein:
 - Schalten Sie bei Verwendung des GeneXpert Dx Instruments zuerst das GX Dx Instrument und dann den Computer ein. Die GeneXpert Dx-Software startet automatisch oder muss eventuell durch einen Doppelklick auf das Verknüpfungssymbol für die GeneXpert Dx-Software auf dem Windows®-Desktop gestartet werden.
 - oder
 - Bei Verwendung des GeneXpert Infinity-Instruments das Instrument hochfahren. Die GeneXpert-Software startet automatisch; eventuell müssen Sie sie durch Doppelklicken des Verknüpfungssymbols für die Xpertise-Software auf dem Windows®-Desktop starten.
2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort bei der Software des GeneXpert-Instrumentensystems an.

3. Klicken Sie im Fenster des GeneXpert Systems auf **Test erstellen (Create Test)** (GeneXpert Dx) bzw. **Anforderungen (Orders)** und **Test anfordern (Order Test)** (Infinity). Das Fenster **Test erstellen (Create Test)** erscheint.
4. Scannen Sie die Patienten-ID (Patient ID) ein (optional). Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Patienten-ID (Patient ID). Die Patienten-ID (Patient ID) wird auf der linken Seite des Fensters „Ergebnisse anzeigen“ (View Results) angezeigt und wird mit den Testergebnissen 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 (Sample ID) wird auf der linken Seite des Fensters „Ergebnisse anzeigen“ (View Results) angezeigt und wird mit den Testergebnissen verknüpft.
6. Scannen Sie den Barcode der Xpert Xpress Flu/RSV-Kartusche ein. Anhand der über den Barcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: „Chargen-ID“ (Reagent Lot ID), „Kartuschen-Seriennr.“ (Cartridge SN) und „Verfallsdatum“ (Expiration Date).

Anmerkung

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

7. Treffen Sie die erforderliche Auswahl im Menü „Assay auswählen“ (Select Assay) gemäß Abbildung 2.
 - Influenza A, Influenza B und RSV: Wählen Sie **Xpert Xpress Flu-RSV**
 - Nur Influenza A und Influenza B: Wählen Sie **Xpert Xpress_Flu**
 - Nur RSV: Wählen Sie **Xpert Xpress_RSV**

Nach Testbeginn wird nur das Testergebnis für den in diesem Schritt ausgewählten Test erfasst. Ergebnisse für Influenza A, Influenza B und RSV werden nur erhoben, wenn „Xpert Xpress Flu-RSV“ ausgewählt wird.

Name	Version
Xpert Xpress_Flu	1
Xpert Xpress_RSV	1
Xpert Xpress Flu-RSV	1

Abbildung 2. Fenster „Test erstellen“ (Create Test); Menü „Assay auswählen“ (Select Assay)

8. Klicken Sie auf **Test starten (Start Test)** (GeneXpert Dx) bzw. **Einreichen (Submit)** (Infinity). Tippen Sie Ihr Kennwort in das angezeigte Dialogfeld.
9. Bei Verwendung des GeneXpert Infinity Systems stellen Sie die Kartusche auf das Förderband. Die Kartusche wird automatisch geladen, der Test wird ausgeführt, und die benutzte Kartusche wird in den Abfallbehälter gelegt.

oder

Bei Verwendung des GeneXpert Dx-Instruments:

- a) Öffnen Sie die Klappe des Instrumentenmoduls mit der grün blinkenden Leuchte und laden Sie die Kartusche.
- b) Schließen Sie die Klappe. Der Test beginnt und die grüne Leuchte hört auf zu blinken. Wenn der Test abgeschlossen ist, erlischt die Leuchte.
- c) Warten Sie ab, bis das System die Klappenverriegelung freigibt. Öffnen Sie anschließend die Modulklappe und entnehmen Sie die Kartusche.
- d) Verbrauchte Kartuschen müssen entsprechend den üblichen Praktiken Ihrer Einrichtung in einem geeigneten Proben-Abfallbehälter entsorgt werden.

13 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

In diesem Abschnitt sind die grundsätzlichen Schritte für Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse aufgelistet. Detailliertere Anweisungen zum Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse finden Sie im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* oder im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*, je nachdem, welches Instrument Sie verwenden.

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

14 Qualitätskontrolle

Alle Tests verwenden 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 ist eine Armored RNA®-Kontrolle, die in jeder Kartusche enthalten ist. Sie dient der Sicherstellung einer korrekten Bearbeitung der Probe. Die SPC überprüft, ob die Freigabe der RNA aus dem Influenza- bzw. RS-Virus stattgefunden hat, sofern dieses vorhanden ist. Ferner wird kontrolliert, ob die Probe ordnungsgemäß bearbeitet wurde. Ferner wird mit dieser Kontrolle auch eine durch die Probe verursachte Inhibition der RT-PCR- und PCR-Reaktion detektiert. 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. Wenn die Probe negativ für Influenza- und RS-Viren ist und die SPC fehlschlägt, lautet das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)**.

Das Assayergebnis lautet **UNGÜLTIG (INVALID)**, wenn alle Zielsequenzen als negativ ausgegeben werden und die SPC die validierten Akzeptanzkriterien nicht erfüllt. Bei Testdurchführung im Xpert Xpress RSV Assay-Modus kann daher eine für Influenza A oder Influenza B stark positive Probe dazu führen, dass die SPC fehlschlägt; falls die Probe RSV-negativ ist, wird ein gültiges Ergebnis (**RSV NEGATIV (RSV NEGATIVE)**) ausgegeben, nicht das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)**.

- **Sondenprüfungskontrolle (PCC, QC1, QC2)** – Vor Beginn der PCR-Reaktion misst das GeneXpert-Instrumentensystem das Fluoreszenzsignal von der ersten PCC (QC1 und QC2), die vor der reversen Transkription durchgeführt wird. QC1 prüft die Anwesenheit des EZR-Kügelchens und QC2 das Vorliegen des TSR-Kügelchens. Die zweite PCC (Influenza A 1, Influenza A 2, Influenza B, RSV und SPC) findet nach der reversen Transkription und vor Beginn der PCR statt. Die PCC überwacht 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.
- **Externe Kontrollen** – Externe Kontrollen können ggf. gemäß lokalen, bundesstaatlichen und bundesweiten Akkreditierungsvorschriften verwendet werden.

15 Interpretation der Ergebnisse

Der Xpert Xpress Flu/RSV-Test umfasst zwei Kanäle (Influenza A 1 (Flu A 1) und Influenza A 2 (Flu A 2)) für den Nachweis der meisten Influenza-A-Stämme. Alle vom Xpert Xpress Flu/RSV-Test nachgewiesenen Influenza-A-Stämme werden als **Influenza A POSITIV (Flu A POSITIVE)** ausgegeben. Für den Xpert Xpress Flu/RSV-Test muss entweder der Kanal Influenza A 1 (Flu A 1) oder der Kanal Influenza A 2 (Flu A 2) positiv sein, damit das Ergebnis **Influenza A POSITIV (Flu A POSITIVE)** ausgegeben wird. In Tabelle 1 unten sind alle möglichen Testergebnisse für Influenza A (Flu A) aufgeführt.

Tabelle 1. Mögliche Testergebnisse für Influenza A (Flu A) für die Kanäle Influenza A 1 (Flu A 1) und Influenza A 2 (Flu A 2)

Influenza-A-Testergebnis	Kanal Influenza A 1 (Flu A)	Kanal Influenza A 2 (Flu A)
Influenza A POSITIV (Flu A POSITIVE)	POS	POS/NEG
	POS/NEG	POS
Influenza A NEGATIV (Flu A NEGATIVE)	NEG	NEG

Die Ergebnisse des Tests mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test werden automatisch vom GeneXpert-Instrumentensystem aus den gemessenen Fluoreszenzsignalen und den eingebetteten Berechnungsalgorithmen berechnet und im Fenster „Ergebnisse anzeigen“ (View Results) angezeigt. Die möglichen Ergebnisse zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2. Alle möglichen endgültigen Testergebnisse für den Xpert Xpress Flu/RSV

Ergebnistext	Influenza A 1	Influenza A 2	Influenza B	RSV	SPC
Influenza A POSITIV; Influenza B NEGATIV; RSV NEGATIV (Flu A POSITIVE; Flu B NEGATIVE, RSV NEGATIVE)	POS	POS/NEG	NEG	NEG	POS/NEG
	POS/NEG	POS			
Influenza A POSITIV; Influenza B POSITIV; RSV NEGATIV (Flu A POSITIVE; Flu B POSITIV; RSV NEGATIVE)	POS	POS/NEG	POS	NEG	POS/NEG
	POS/NEG	POS			
Influenza A POSITIV; Influenza B NEGATIV; RSV POSITIV (Flu A POSITIVE; Flu B NEGATIVE; RSV POSITIVE)	POS	POS/NEG	NEG	POS	POS/NEG
	POS/NEG	POS			
Influenza A POSITIV; Influenza B POSITIV; RSV POSITIV (Flu A POSITIVE; Flu B POSITIV; RSV POSITIVE)	POS	POS/NEG	POS	POS	POS/NEG
	POS/NEG	POS			
Influenza A NEGATIV; Influenza B POSITIV; RSV NEGATIV (Flu A NEGATIVE; Flu B POSITIV; RSV NEGATIVE)	NEG	NEG	POS	NEG	POS/NEG
Influenza A NEGATIV; Influenza B NEGATIV; RSV POSITIV (Flu A NEGATIVE; Flu B NEGATIVE; RSV POSITIVE)	NEG	NEG	NEG	POS	POS/NEG
Influenza A NEGATIV; Influenza B POSITIV; RSV POSITIV (Flu A NEGATIVE; Flu B POSITIV; RSV POSITIVE)	NEG	NEG	POS	POS	POS/NEG
Influenza A NEGATIV; Influenza B NEGATIV; RSV NEGATIV (Flu A NEGATIVE; Flu B NEGATIVE; RSV NEGATIVE)	NEG	NEG	NEG	NEG	POS
UNGÜLTIG (INVALID)	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
FEHLER (ERROR)	KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)
KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)

Siehe Tabelle 3, Tabelle 4 und Tabelle 5 sowie Abbildung 3 bis Abbildung 20 zu spezifischen Beispielen und zur Interpretation der Testergebnis-Mitteilungen für die Tests Xpert Xpress Flu/RSV, Xpert Xpress Flu und Xpert Xpress RSV. Das Format der angezeigten Testergebnisse hängt davon ab, welchen Assay (Xpert Xpress Flu/RSV, Xpert Xpress Flu oder Xpert Xpress RSV) der Anwender ausgewählt hat.

Tabelle 3. Xpert Xpress Flu/RSV-Test – Ergebnisse und Interpretation

Ergebnis	Interpretation
Influenza A POSITIV; Influenza B NEGATIV; RSV NEGATIV (Flu A POSITIVE; Flu B NEGATIVE; RSV NEGATIVE) Siehe Abbildung 3.	Ziel-RNA für Influenza A wurde nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für RSV wurde nicht nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> Die Influenza-A-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. SPC – KA (NA) (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die Influenza-A-Zielamplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
Influenza A POSITIV; Influenza B POSITIV; RSV NEGATIV (Flu A POSITIVE; Flu B POSITIVE; RSV NEGATIVE)** Siehe Abbildung 4.	Ziel-RNA für Influenza A wurde nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nachgewiesen; Ziel-RNA für RSV wurde nicht nachgewiesen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2. <ul style="list-style-type: none"> Die Influenza-A-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. Die Influenza-B-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. SPC – KA (NA) (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die Influenza-A- und Influenza-B-Zielamplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
Influenza A POSITIV; Influenza B NEGATIV; RSV POSITIV (Flu A POSITIVE; Flu B NEGATIVE; RSV POSITIVE)** Siehe Abbildung 5.	Ziel-RNA für Influenza A wurde nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für RSV wurde nachgewiesen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2. <ul style="list-style-type: none"> Die Influenza-A-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. Die RSV-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. SPC – KA (NA) (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die Influenza-A- und RSV-Zielamplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
Influenza A POSITIV; Influenza B POSITIV; RSV POSITIV (Flu A POSITIVE; Flu B POSITIVE; RSV POSITIVE) Siehe Abbildung 6.	Ziel-RNA für Influenza A wurde nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nachgewiesen; Ziel-RNA für RSV wurde nachgewiesen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2. <ul style="list-style-type: none"> Die Influenza-A-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. Die Influenza-B-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. Die RSV-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. SPC – KA (NA) (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die Influenza-A-, Influenza-B- und RSV-Zielamplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.

Ergebnis	Interpretation
<p>Influenza A NEGATIV; Influenza B POSITIV; RSV NEGATIV (Flu A NEGATIVE; Flu B POSITIVE; RSV NEGATIVE)</p> <p>Siehe Abbildung 7.</p>	<p>Ziel-RNA für Influenza A wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nachgewiesen; Ziel-RNA für RSV wurde nicht nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Influenza-B-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. SPC – KA (NA) (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die Influenza-B-Zielamplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
<p>Influenza A NEGATIV; Influenza B NEGATIV; RSV POSITIV (Flu A NEGATIVE; Flu B NEGATIVE; RSV POSITIVE)</p> <p>Siehe Abbildung 8.</p>	<p>Ziel-RNA für Influenza A wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für RSV wurde nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die RSV-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. SPC – KA (NA) (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die RSV-Zielamplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
<p>Influenza A NEGATIV; Influenza B POSITIV; RSV POSITIV (Flu A NEGATIVE; Flu B POSITIVE; RSV POSITIVE)**</p> <p>Siehe Abbildung 9.</p>	<p>Ziel-RNA für Influenza A wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nachgewiesen; Ziel-RNA für RSV wurde nachgewiesen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Influenza-B-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. Die RSV-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. SPC – KA (NA) (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die Influenza-B- und RSV-Zielamplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
<p>Influenza A NEGATIV; Influenza B NEGATIV; RSV NEGATIV (Flu A NEGATIVE; Flu B NEGATIVE; RSV NEGATIVE)</p> <p>Siehe Abbildung 10.</p>	<p>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 Influenza A, Influenza B und RSV wurde nicht nachgewiesen. SPC – BEST. (PASS); SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Grenzwerteinstellung auf. Sondenprüfung – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
<p>UNGÜLTIG (INVALID)</p> <p>Siehe Abbildung 11.</p>	<p>Die SPC erfüllt die Akzeptanzkriterien nicht. Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der Ziel-RNAs kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2.</p>

Ergebnis	Interpretation
FEHLER (ERROR) Siehe Abbildung 12.	<p>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der Ziel-RNA für Influenza A, Influenza B und/oder RSV kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Influenza A – KEIN ERGEBNIS (Flu A – NO RESULT) ● Influenza B – KEIN ERGEBNIS (Flu B – NO RESULT) ● RSV – KEIN ERGEBNIS (RSV – NO RESULT) ● SPC – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Sondenprüfung – DEFEKT (Probe Check – FAIL)*; alle Sondenprüfungsergebnisse sind bzw. ein Sondenprüfungsergebnis ist fehlgeschlagen. <p>* Wenn die Sondenprüfung bestanden wurde, wurde der Fehler durch Überschreiten des maximalen Druckgrenzwerts oder den Ausfall einer Systemkomponente verursacht.</p>
KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) Siehe Abbildung 13.	<p>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der Ziel-RNA für Influenza A, Influenza B und/oder RSV kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2. KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Zum Beispiel hat der Benutzer einen laufenden Test abgebrochen oder es ist zu einem Stromausfall gekommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Influenza A – KEIN ERGEBNIS (Flu A – NO RESULT) ● Influenza B – KEIN ERGEBNIS (Flu B – NO RESULT) ● RSV – KEIN ERGEBNIS (RSV – NO RESULT) ● SPC – KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Sondenprüfung – KA (NA) (keine Angabe)

Anmerkung

** Da gleichzeitige Infektionen mit zwei oder mehr Viren (Influenza A und Influenza B) in der gleichen Probe nur selten vorkommen, wird ein Wiederholungstest gemäß den Anweisungen unter Abschnitt 16.2 empfohlen.

Tabelle 4. Xpert Xpress Flu Test – Ergebnisse und Interpretation

Ergebnis	Interpretation
Influenza A POSITIV; Influenza B NEGATIV (Flu A POSITIVE; Flu B NEGATIVE) Siehe Abbildung 14.	Ziel-RNA für Influenza A wurde nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nicht nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> Die Influenza-A-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. SPC: KA (NA) (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die Influenza-A- und Influenza-B-Zielamplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
Influenza A NEGATIV; Influenza B POSITIV (Flu A NEGATIVE; Flu B POSITIVE) Siehe Abbildung 15.	Ziel-RNA für Influenza A wurde nicht nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nachgewiesen. <ul style="list-style-type: none"> Die Influenza-B-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. SPC: KA (NA) (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die Influenza-B-Zielamplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
Influenza A POSITIV; Influenza B POSITIV (Flu A POSITIVE; Flu B POSITIVE) Siehe Abbildung 16.	Ziel-RNA für Influenza A wurde nachgewiesen; Ziel-RNA für Influenza B wurde nachgewiesen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2. <ul style="list-style-type: none"> Die Influenza-A-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. Die Influenza-B-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. SPC: KA (NA) (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die Influenza-A- und Influenza-B-Zielamplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
Influenza A NEGATIV; Influenza B NEGATIV (Flu A NEGATIVE; Flu B NEGATIVE) Siehe Abbildung 17.	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 Influenza A und Influenza B wurde nicht nachgewiesen. SPC: BEST. (PASS); die SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Grenzwerteinstellung auf. Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
FEHLER (ERROR)	Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der Ziel-RNA für Influenza A und/oder Influenza B kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2. <ul style="list-style-type: none"> Influenza A: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) Influenza B: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) Sondenprüfung: DEFEKT (FAIL)*; ein oder alle Sondenprüfungsergebnisse waren nicht erfolgreich. <p>* Wenn die Sondenprüfung bestanden wurde, wurde der Fehler durch Überschreiten des maximalen Druckgrenzwerts oder den Ausfall einer Systemkomponente verursacht.</p>

Ergebnis	Interpretation
KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	<p>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der Ziel-RNA für Influenza A und/oder Influenza B kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2. KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Zum Beispiel hat der Benutzer einen laufenden Test abgebrochen oder es ist zu einem Stromausfall gekommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Influenza A: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Influenza B: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Sondenprüfung: KA (NA) (Keine Angabe)

Anmerkung Da gleichzeitige Infektionen mit zwei oder mehr Viren (Influenza A und Influenza B) in der gleichen Probe nur selten vorkommen, wird ein Wiederholungstest gemäß den Anweisungen unter Abschnitt 16.2 empfohlen.

Tabelle 5. Xpert Xpress RSV Test – Ergebnisse und Interpretation

Ergebnis	Interpretation
RSV POSITIV (RSV POSITIVE) Siehe Abbildung 18.	<p>Ziel-RNA für RSV wurde nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Die RSV-Zielsequenz weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb des eingestellten Minimums auf. ● SPC: KA (NA) (keine Angabe); die SPC wird ignoriert, da die RSV-Zielamplifikation mit dieser Kontrolle konkurrieren kann. ● Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
RSV NEGATIV (RSV NEGATIVE) Siehe Abbildung 19 und Abbildung 20.	<p>Ziel-RNA für RSV wurde nicht nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ziel-RNA für RSV wurde nicht nachgewiesen. ● SPC: BEST. (PASS); die SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Grenzwerteinstellung auf. ● Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
FEHLER (ERROR)	<p>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit von Ziel-RNA für RSV kann nicht bestimmt werden. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● RSV: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Sondenprüfung: DEFEKT (FAIL)*; ein oder alle Sondenprüfungsergebnisse waren nicht erfolgreich. <p>* Wenn die Sondenprüfung bestanden wurde, wurde der Fehler durch Überschreiten des maximalen Druckgrenzwerts oder den Ausfall einer Systemkomponente verursacht.</p>

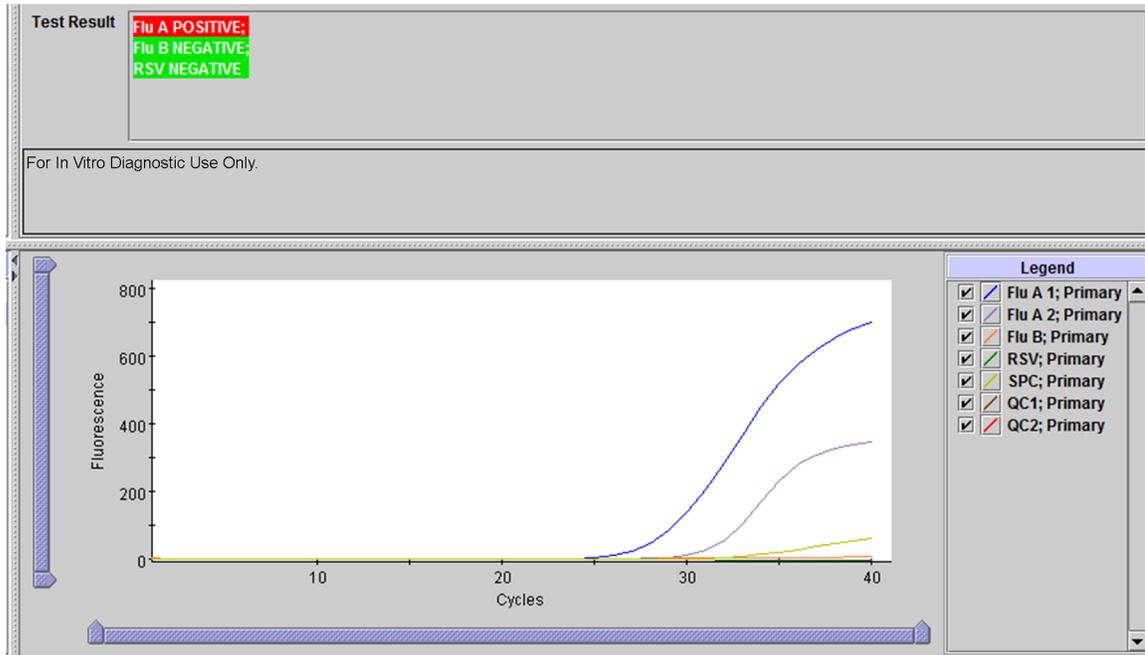


Abbildung 3. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Beispiel für ein positives Ergebnis für Influenza A

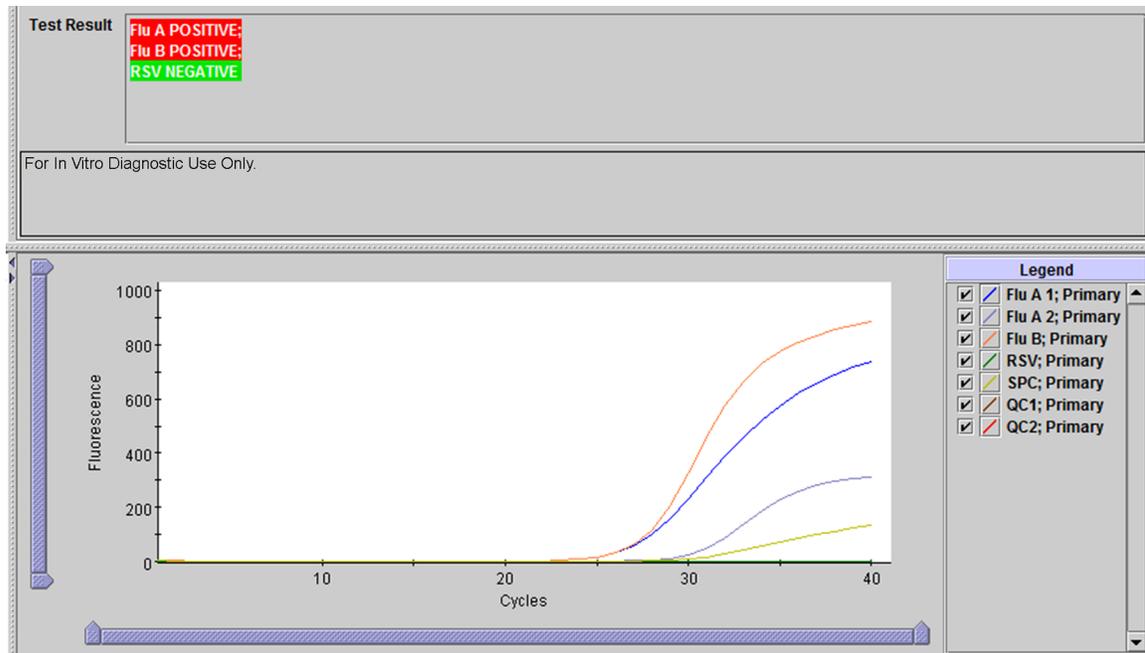


Abbildung 4. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Beispiel für ein positives Ergebnis für Influenza A und Influenza B

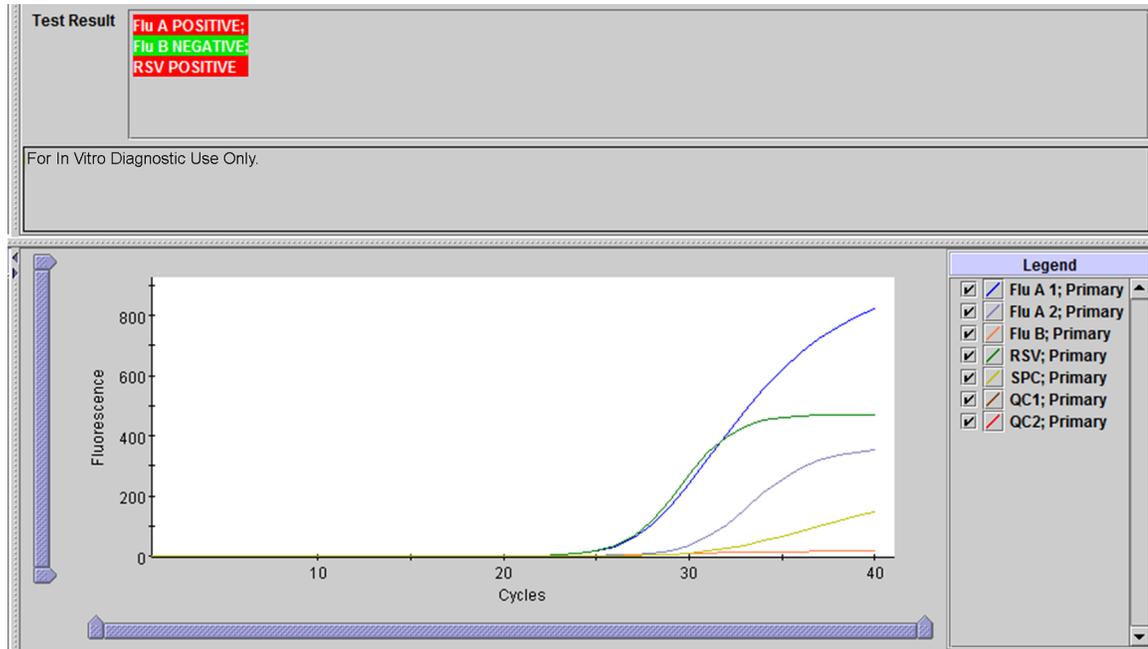


Abbildung 5. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Beispiel für ein positives Ergebnis für Influenza A und RSV

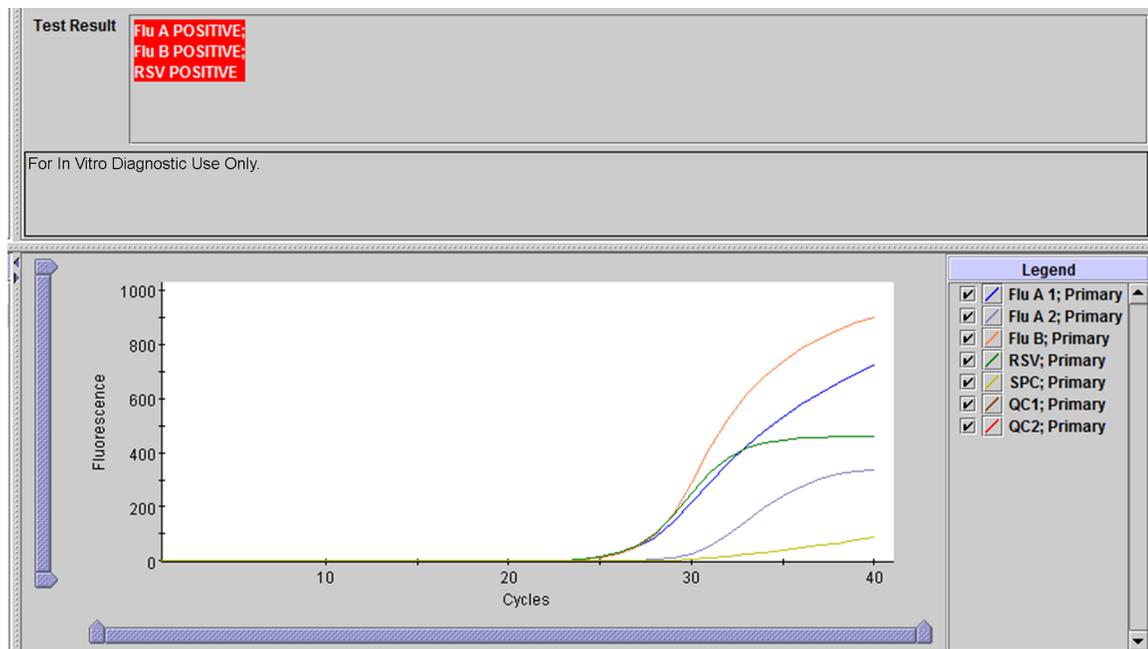


Abbildung 6. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Beispiel für ein positives Ergebnis für Influenza A, Influenza B und RSV

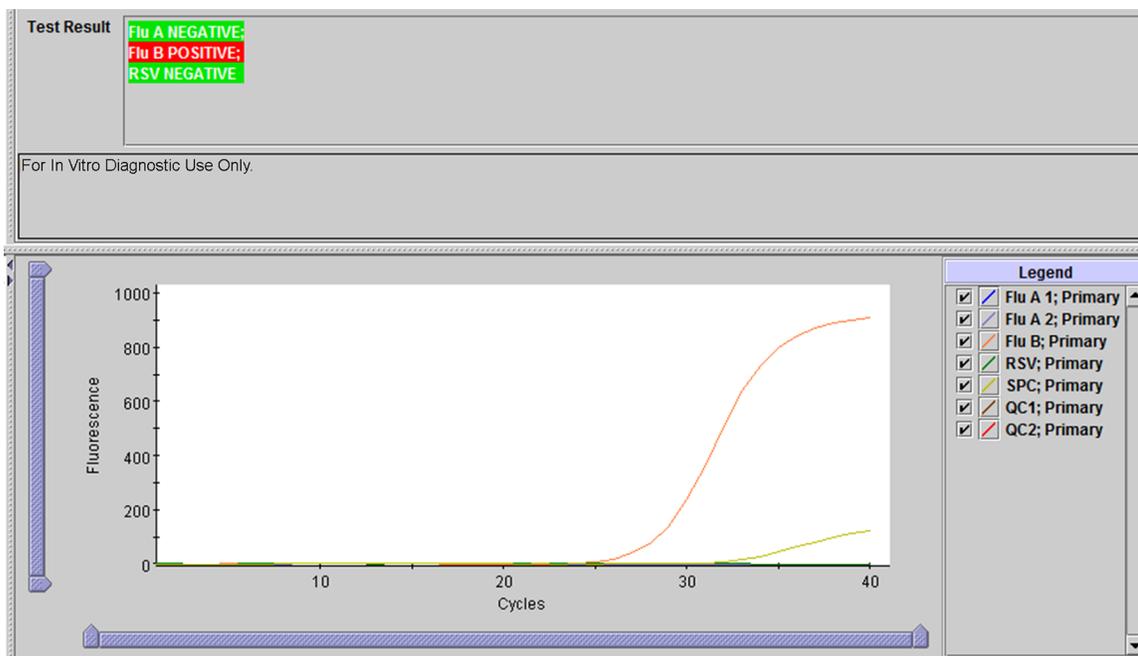


Abbildung 7. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Beispiel für ein positives Ergebnis für Influenza B

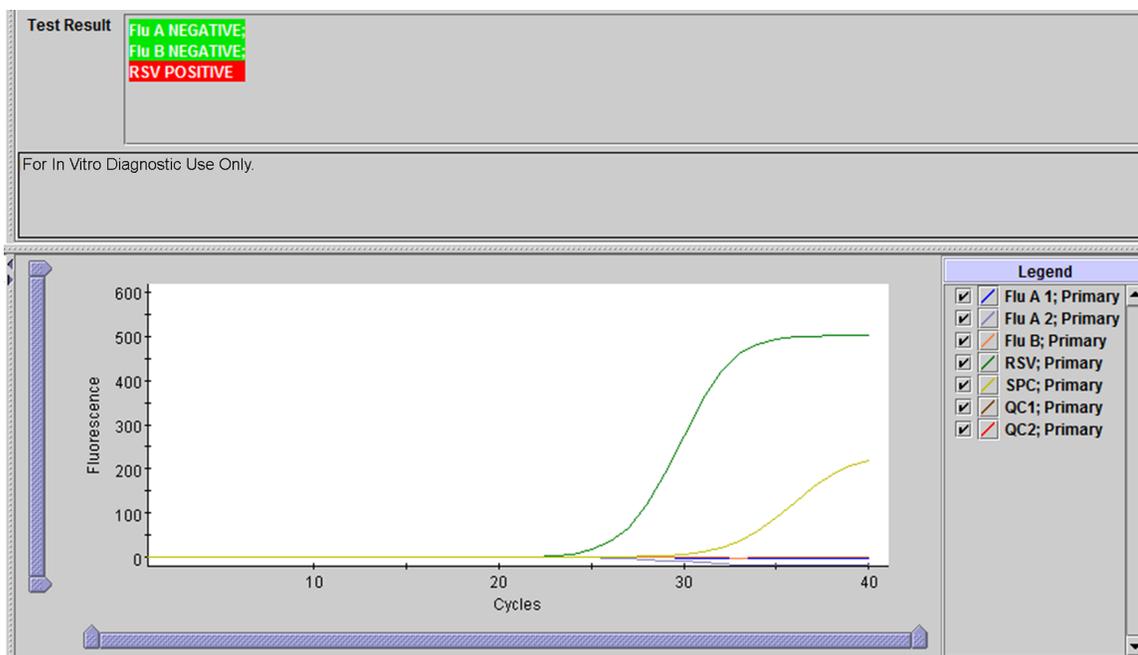


Abbildung 8. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Beispiel für ein positives Ergebnis für RSV

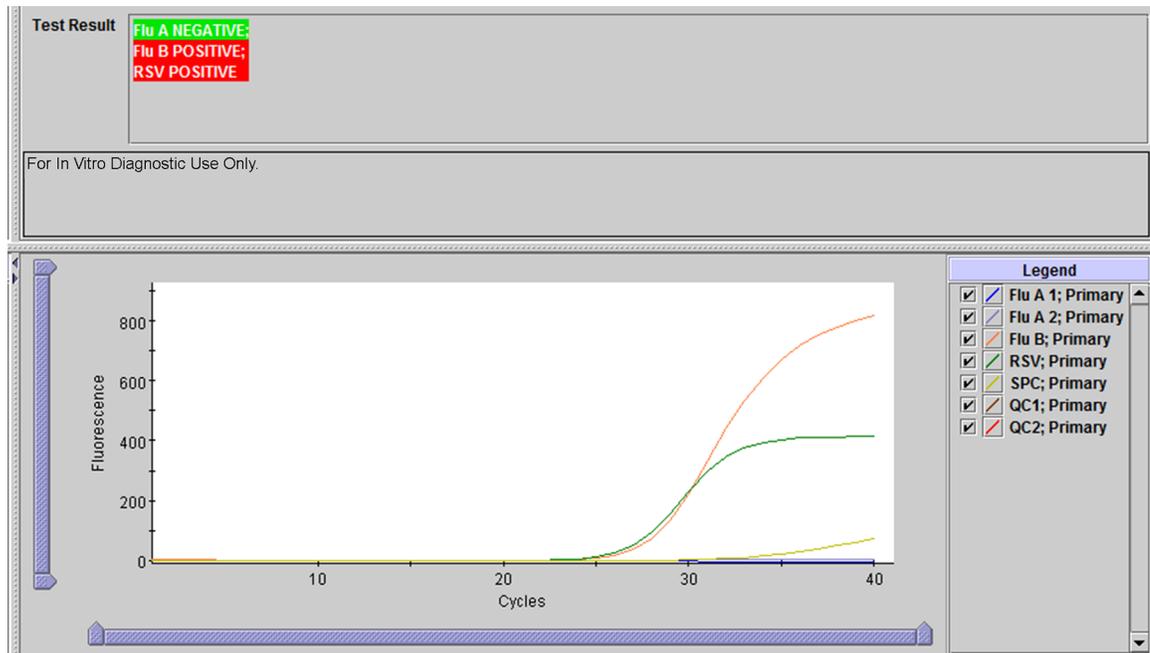


Abbildung 9. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Beispiel für ein positives Ergebnis für Influenza B und RSV

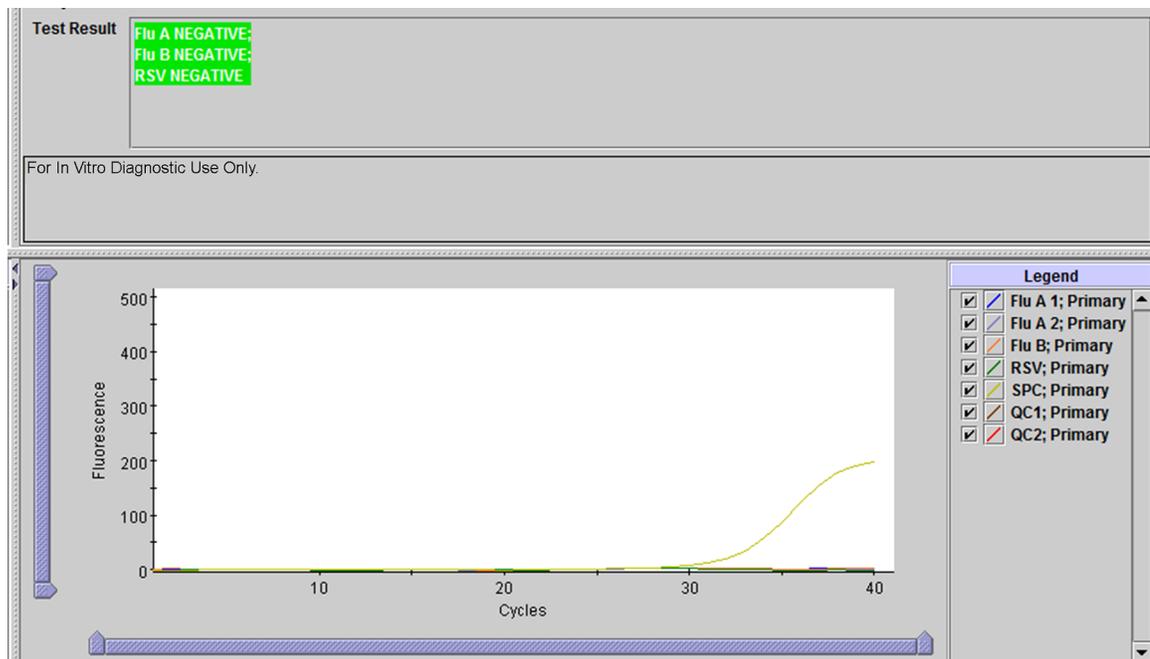


Abbildung 10. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Beispiel für ein negatives Ergebnis für Influenza A, Influenza B und RSV

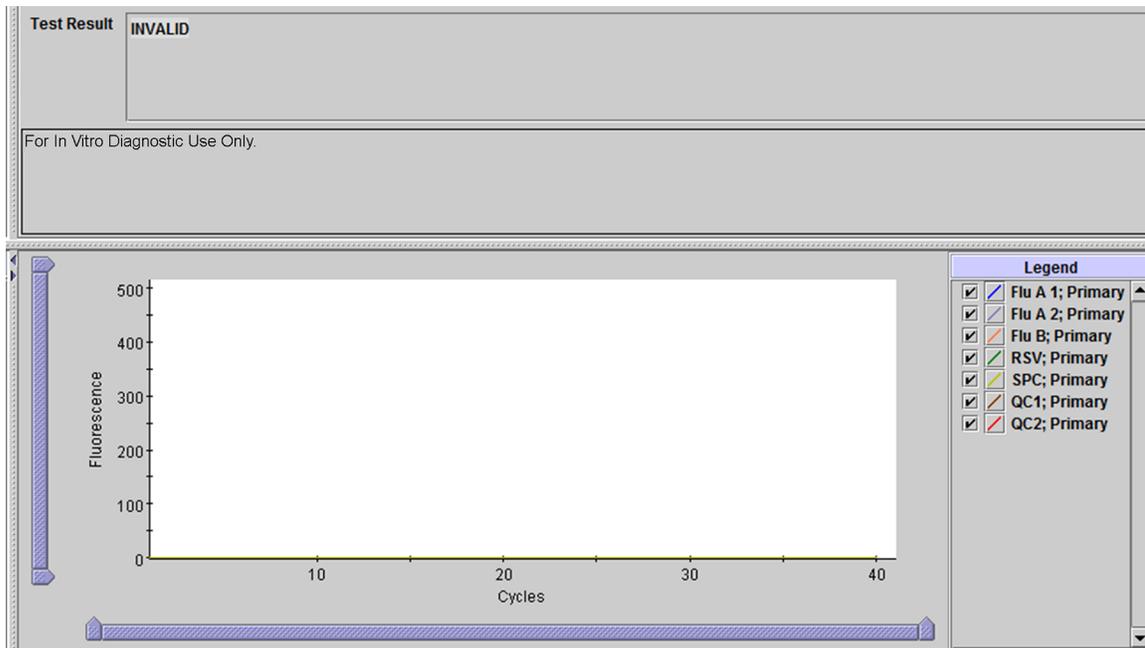


Abbildung 11. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Beispiel für ein ungültiges Ergebnis (SPC erfüllt nicht die Akzeptanzkriterien)



Abbildung 12. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Beispiel für „Fehler“ (Error)



Abbildung 13. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Beispiel für „Kein Ergebnis“ (No Result)

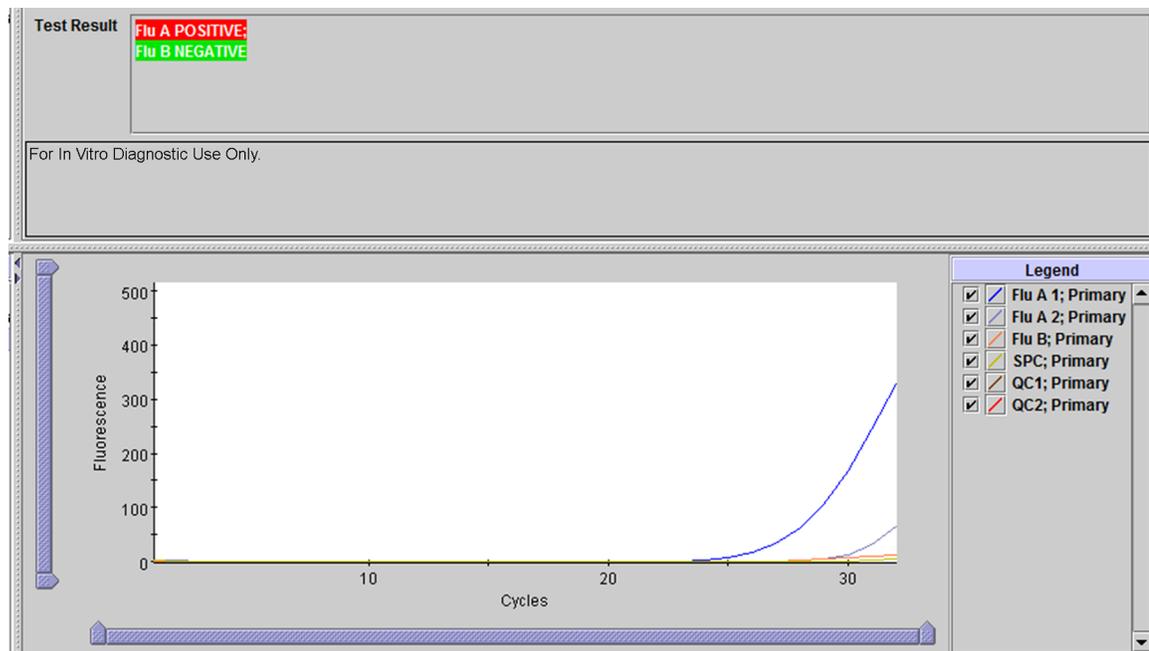


Abbildung 14. Xpert Xpress Flu CE-IVD: Beispiel für ein positives Ergebnis für Influenza A

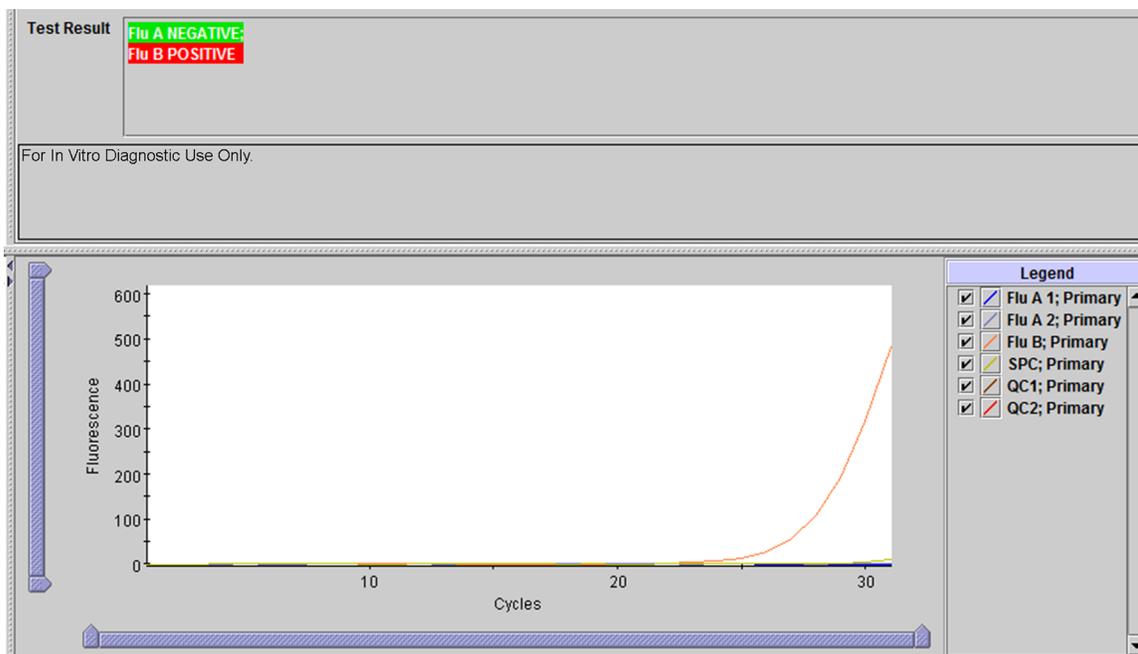


Abbildung 15. Xpert Xpress Flu CE-IVD: Beispiel für ein positives Ergebnis für Influenza B

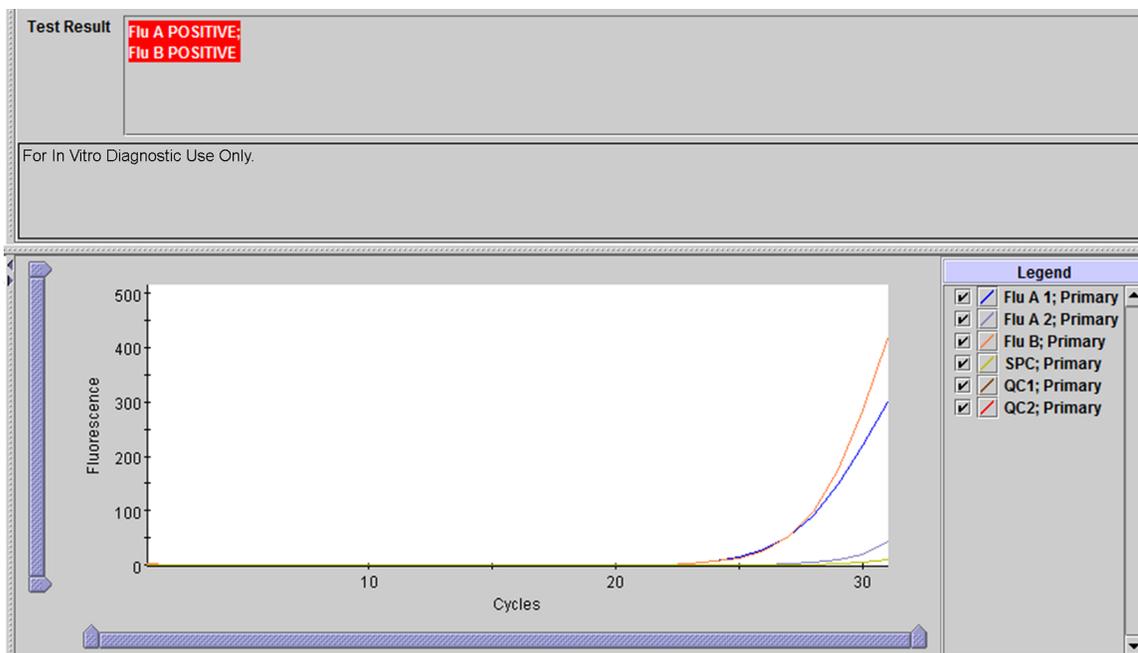


Abbildung 16. Xpert Xpress Flu CE-IVD: Beispiel für ein positives Ergebnis für Influenza A und Influenza B

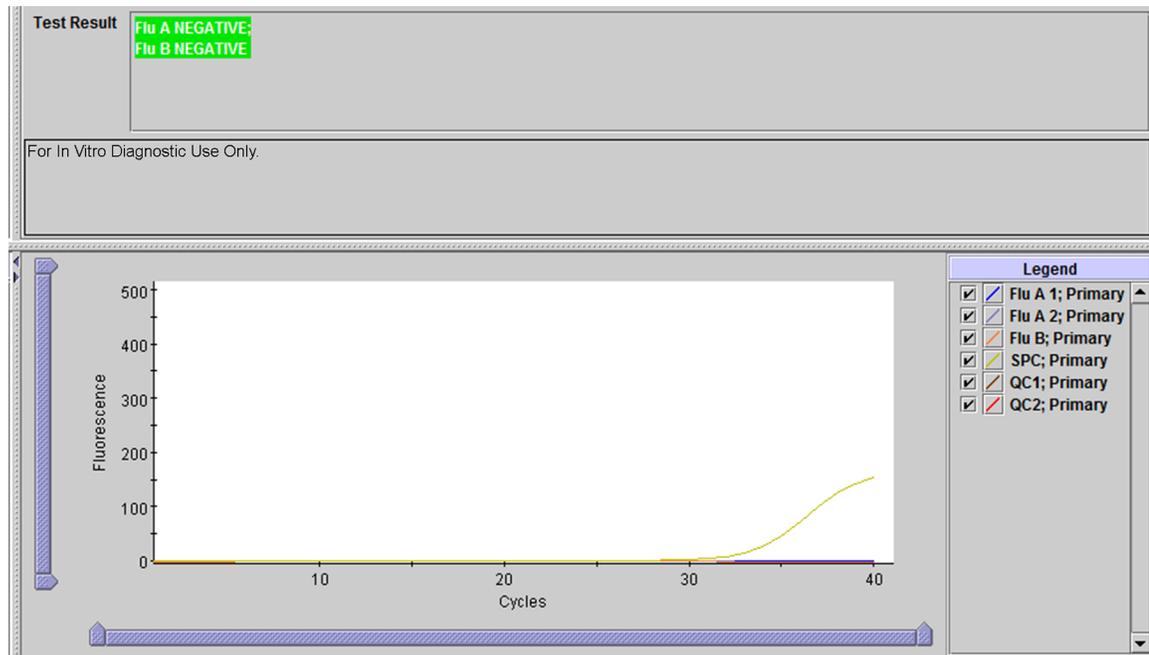


Abbildung 17. Xpert Xpress Flu CE-IVD: Beispiel für ein negatives Ergebnis für Influenza A und Influenza B

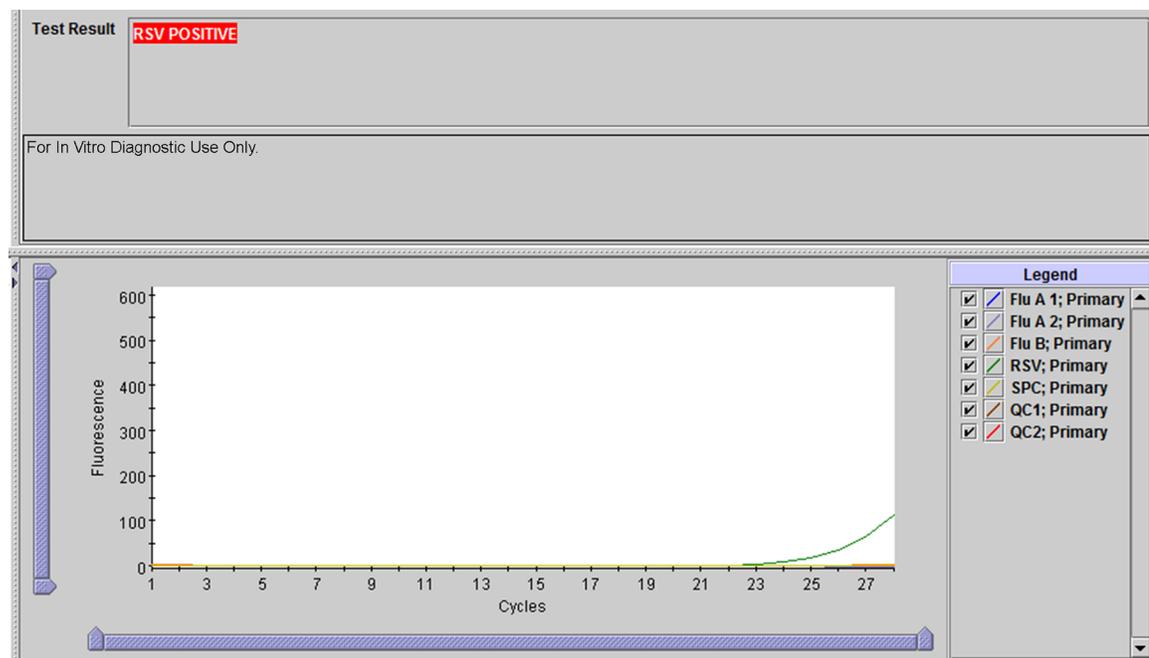


Abbildung 18. Xpert Xpress RSV CE-IVD: Beispiel für ein positives Ergebnis für RSV

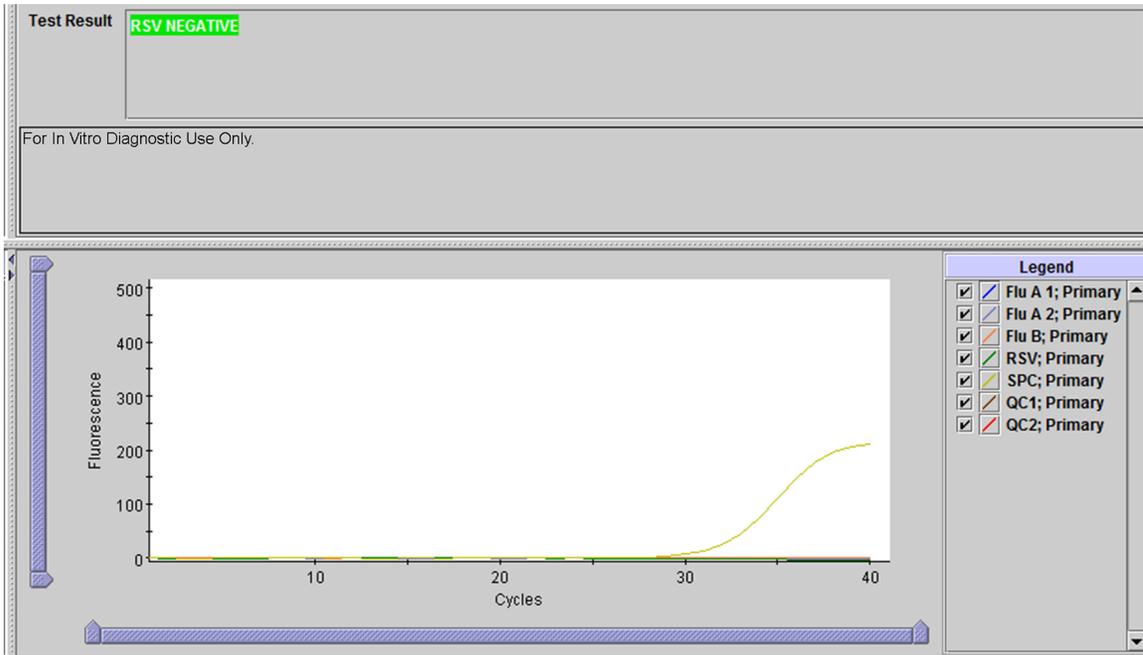


Abbildung 19. Xpert Xpress RSV CE-IVD: Beispiel für ein negatives Ergebnis für RSV

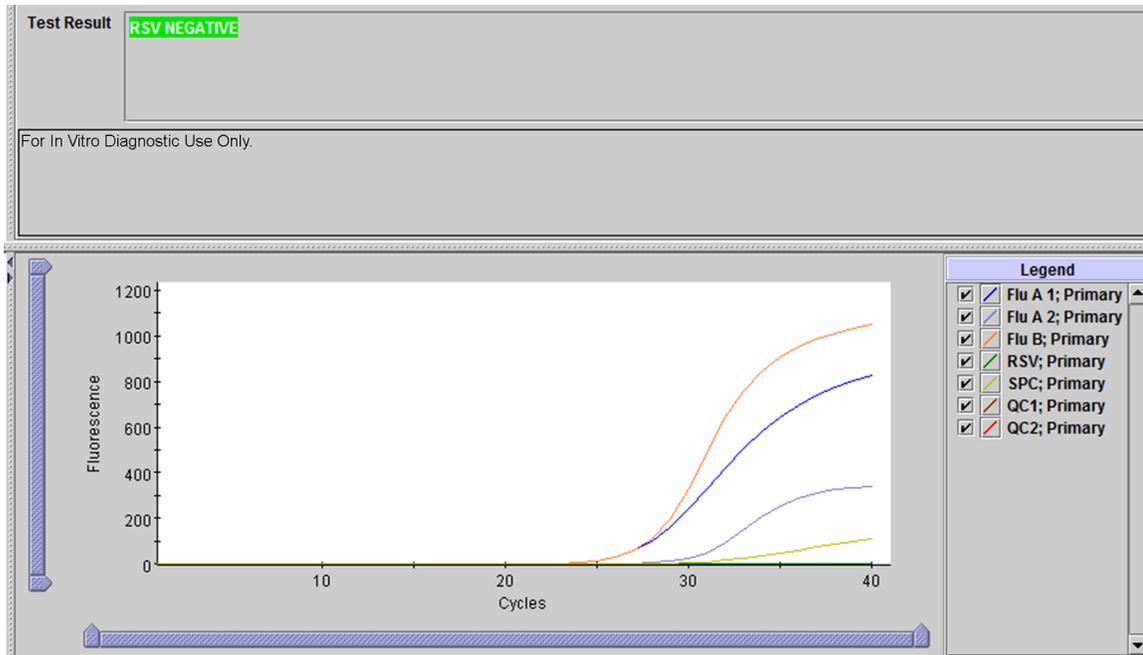


Abbildung 20. Xpert Xpress RSV CE-IVD: Beispiel für ein negatives Ergebnis für RSV (Probe enthält Influenza-A- und Influenza-B-Zielsequenzen)

16 Wiederholungstests

16.1 Gründe für eine Wiederholung des Assays

Falls es zu einem der nachstehend genannten Testergebnisse kommt, ist der Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2 zu wiederholen.

- Da gleichzeitige Infektionen mit zwei oder mehr Viren (Influenza A, Influenza B oder RSV) nur selten vorkommen, wird für Proben, in denen Nukleinsäuren für zwei oder mehr Analyten nachgewiesen werden, ein Wiederholungstest empfohlen. Wiederholen Sie den Test gemäß den Anweisungen in Abschnitt 16.2.
- 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 PCC fehlgeschlagen ist oder die maximalen Druckgrenzwerte überschritten wurden.
- **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Zum Beispiel hat der Benutzer einen laufenden Test abgebrochen oder es ist zu einem Stromausfall gekommen.

16.2 Testwiederholung

Verwenden Sie für den erneuten Testlauf aufgrund eines unbestimmten oder auf eine Koinfektion hindeutenden Ergebnisses eine neue Kartusche (verwenden Sie die alte Kartusche nicht nochmals).

Verwenden Sie 300 µl der verbleibenden Probe aus dem ursprünglichen Röhrchen mit Transportmedium.

1. Nehmen Sie eine neue Kartusche aus dem Kit.
2. Mischen Sie die Probe durch fünfmaliges Umdrehen des Röhrchens mit Xpert Abstrichtransportmedium.
3. Den Kartuschendeckel öffnen. Überführen Sie mithilfe einer sauberen 300-µl-Transferringpipette (im Lieferumfang enthalten) 300 µl der Probe in die Probenkammer, indem die Flüssigkeit in die große Öffnung der Kartusche exprimiert wird (Abbildung 1).
4. Den Kartuschendeckel schließen.
5. Gehen Sie wie in Testbeginn beschrieben vor.

17 Einschränkungen

- Die Leistungsfähigkeit des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests wurde ausschließlich anhand der Verfahren validiert, die in dieser Packungsbeilage beschrieben sind. Änderungen an diesen Vorgehensweisen können die Leistung des Tests beeinträchtigen.
- Ergebnisse des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests sollten unter Berücksichtigung anderer klinischer und Labordaten interpretiert werden, die dem Kliniker zur Verfügung stehen.
- Falsche Testergebnisse können durch unsachgemäße Probenentnahme, Nichtbefolgung der empfohlenen Vorgehensweisen für Probenentnahme, -handhabung und -aufbewahrung, Technikfehler, Verwechslung von Proben oder für den Nachweis mit diesem Test zu geringe Anzahl der in der Probe vorhandenen Organismen zustande kommen. 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 einem Influenza- bzw. RS-Virus nicht aus und sollten nicht als einziges Kriterium für eine Behandlung oder Entscheidungen bei der Betreuung eines Patienten benutzt werden.
- Analytische Studien haben ergeben, dass bei Proben mit zwei verschiedenen Viren das Potenzial für eine kompetitive Hemmung besteht.
- Wenn der Xpert Xpress Flu/RSV-Test im Modus „nur Influenza“ verwendet wird, wird in dem Fall, dass eine Mischinfektion vorliegt, eventuell eine der beiden Infektionen als **NEGATIV (NEGATIVE)** ausgegeben.
- Ergebnisse mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test müssen mit der Krankengeschichte, epidemiologischen Daten und anderen, dem den Patienten beurteilenden Arzt zur Verfügung stehenden Daten, korreliert werden.
- Virale Nukleinsäure kann *in vivo* erhalten bleiben, unabhängig von der Lebensfähigkeit des Virus. Der Nachweis eines oder mehrerer Zielanalyten bedeutet nicht, dass die entsprechenden Viren infektiös sind oder die klinischen Symptome verursachen.
- Dieser Test wurde ausschließlich mit humanen Patientenproben geprüft.

- Sollte es zu einer Mutation des Virus oder anderen Sequenzänderungen in der Zielregion kommen, kann es sein, dass das Influenza- und/oder RS-Virus nicht oder weniger gut voraussagbar nachgewiesen wird.
- Der positive und der negative prädiktive Wert hängen in hohem Maße von der Prävalenz ab. Die Leistungsmerkmale wurden während der Grippezeit 2015-2016 (für NS-Abstriche) bzw. 2016-2017 (für N-Abstriche) ermittelt. Die Leistungsmerkmale können je nach Prävalenz der verschiedenen Viren und getesteter Population unterschiedlich ausfallen.
- Es handelt sich um einen qualitativen Test, der keinen quantitativen Wert des nachgewiesenen Erregers liefert.
- Dieser Test wurde nicht für Patienten ohne Zeichen bzw. Symptome einer Influenza- oder RSV-Infektion geprüft.
- Dieser Test wurde nicht für eine Überwachung der Behandlung einer Influenza- oder RSV-Infektion geprüft.
- Dieser Test wurde nicht für ein Screening von Blut oder Blutprodukten auf das Vorhandensein von Influenza oder RSV geprüft.
- Dieser Test kann durch Bakterien oder andere Viren verursachte Krankheiten nicht ausschließen.
- Wirkungen störender Substanzen wurden nur für die in der Auszeichnung aufgelisteten Substanzen geprüft. Störungen durch hier nicht beschriebene Substanzen können zu falschen Ergebnissen führen.
- Eine Kreuzreaktivität mit Keimen im Respirationstrakt, die hier nicht beschrieben sind, kann zu falschen Ergebnissen führen.
- Der Assay wurde nicht bei immungeschwächten Patienten geprüft.
- Ein rezenter Kontakt des Patienten mit FluMist® oder anderen Grippeimpfungen mit abgeschwächten Lebendviren kann nicht zutreffende positive Ergebnisse verursachen.
- Obwohl belegt wurde, dass dieser Test die Viren A/H1N1 (pandemisch vor 2009), A/H7N9 (entdeckt 2013 in China) und A/H3N2v in Kulturen aus positiven humanen Atemwegsproben nachweisen kann, wurden bislang keine Leistungsmerkmale für dieses Produkt bei klinischen Proben, die positiv für die Viren A/H1N1 (pandemisch vor 2009), A/H7N9 (entdeckt 2013 in China) und A/H3N2v sind, ermittelt.
- Dieser Test ist nicht zur Differenzierung von Influenza-A-Untertypen oder Influenza-B-Linien bestimmt. Wenn eine Differenzierung von spezifischen Influenza-Untertypen und -Stämmen benötigt wird, sind weitere Tests in Absprache mit einem staatlichen oder örtlichen Gesundheitsamt erforderlich.

18 Erwartete Werte

Die klinische Studie zum Xpert Xpress Flu/RSV umfasste insgesamt 2051 NP-Abstrichproben.

Anzahl und Prozentanteil der NP-Abstrichproben, die gemäß Bestimmung mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test für eines oder mehrere der Viren Influenza A, Influenza B und RSV positiv waren, nach Altersgruppe gehen aus Tabelle 6 hervor.

Tabelle 6. Positiv für Influenza A, Influenza B und RSV mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test nach Altersgruppen – NP-Abstrichproben^a

Altersgruppe	Anzahl der Patienten	% der Gesamtanzahl	Influenza A		Influenza B		RSV	
			Anzahl der positiven Proben	Positivitätsrate	Anzahl der positiven Proben	Positivitätsrate	Anzahl der positiven Proben	Positivitätsrate
≤5 Jahre	360	17,6 %	25	6,9 %	18	5,0 %	28	7,8 %
6–21 Jahre	225	11,0 %	18	8,0 %	30	13,3 %	7	3,1 %
22–59 Jahre	729	35,5 %	52	7,1 %	26	3,6 %	15	2,1 %
≥60 Jahre	736	35,9 %	32	4,3 %	22	3,0 %	26	3,5 %
Unbekannt	1	<0,1 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Insgesamt	2051	100 %	127	6,2 %	96	4,7 %	76	3,7 %

^a Für zwei Probanden wurden mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test mehrere Infektionen ermittelt; diese werden daher in der nachstehenden Tabelle mehrfach gezählt: POS für Influenza A und RSV [(1); Influenza-A-POS mittels Vergleichsassay] und POS für Influenza A und Influenza B [(1); Influenza-A-POS mittels Vergleichsassay].

Die klinische Studie zum Xpert Xpress Flu/RSV umfasste insgesamt 1598 N-Abstriche für die Bewertung des Nachweises von Influenza A und Influenza B.

Anzahl und Prozentanteil der gemäß Bestimmung mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test für einen oder mehrere der Influenza A und Influenza B positiven N-Abstriche nach Altersgruppe gehen aus Tabelle 7 hervor.

Tabelle 7. Positiv für Influenza A und Influenza B mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test nach Altersgruppen – N-Abstriche ^a

Altersgruppe (Jahre)	Anzahl der Patienten	% der Gesamtanzahl	Influenza A		Influenza B	
			Anzahl der positiven Proben	Positivitätsrate	Anzahl der positiven Proben	Positivitätsrate
≤ 5	604	37,8 %	67	11,1 %	26	4,3 %
6–21	273	17,1 %	66	24,2 %	26	9,5 %
22–59	554	34,7 %	58	10,5 %	19	3,4 %
≥ 60	167	10,5 %	30	18,0 %	3	1,8 %
Insgesamt	1598	100 %	221	13,8 %	74	4,6 %

^a Für einen Probanden wurden mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test mehrere Infektionen ermittelt; diese werden daher in der nachstehenden Tabelle mehrfach gezählt. Die Probe war Influenza-B-POS mittels Vergleichsassay.

Die klinische Studie zum Xpert Xpress Flu/RSV umfasste insgesamt 1543 N-Abstriche für die Bewertung des Nachweises von RSV.

Anzahl und Prozentanteil der gemäß Bestimmung mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test für RSV positiven N-Abstriche nach Altersgruppe gehen aus Tabelle 8 hervor.

Tabelle 8. Positiv für RSV mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test nach Altersgruppen – N-Abstriche

Altersgruppe (Jahre)	Anzahl der Patienten	% der Gesamtanzahl	RSV	
			Anzahl der positiven Proben	Positivitätsrate
≤ 5	587	38,0 %	230	39,2 %
6–21	254	16,5 %	11	4,3 %
22–59	537	34,8 %	19	3,5 %
≥ 60	165	10,7 %	21	12,7 %
Insgesamt	1543	100 %	281	18,2 %

19 Leistungsmerkmale

19.1 Klinische Leistungsfähigkeit

Die Leistungsmerkmale des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests wurden in elf Einrichtungen in den USA während der Grippezeit 2015-2016 (für NP-Abstriche) bzw. in vierzehn Einrichtungen in den USA während der Grippezeit 2016-2017 (für N-Abstriche) ermittelt.

Proben wurden von folgenden Personengruppen entnommen:

- Personen, die Anzeichen und Symptome einer Atemwegsinfektion zeigten und für die eine Einwilligung nach Aufklärung zur Entnahme eines NP- bzw. N-Abstrichs vorlag.
- Personen, die Anzeichen und Symptome einer Atemwegsinfektion zeigten und bei denen die Entnahme von NP-Abstrichen für Tests auf Influenza und/oder RSV im Rahmen der routinemäßigen Versorgung erfolgte. Aliquots der im Rahmen der routinemäßigen Versorgung übriggebliebenen Proben wurden mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test und einem Referenztest untersucht, wobei die Betreuung des Patienten in der Einrichtung standardmäßig fortgesetzt wurde.

Die Leistungsfähigkeit des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests wurde mit einem molekularen Vergleichstest mit FDA-Zulassung verglichen. Proben mit diskrepanten Ergebnissen zwischen dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test und dem Vergleichstest wurden durch bidirektionale Sequenzierung analysiert. Die Ergebnisse dienen aber lediglich Informationszwecken.

19.2 Gesamtergebnisse – NP-Abstrichproben

Insgesamt 2051 NP-Abstrichproben wurden mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test und dem Vergleichsassay auf Influenza A, Influenza B und RSV getestet. Die 2051 NP-Abstrichproben setzten sich aus 1139 frischen, prospektiv entnommenen und 912 konsekutiv entnommenen, gefrorenen Proben zusammen.

Mit den frischen, prospektiv entnommenen NP-Abstrichproben zeigte der Xpert Xpress Flu/RSV-Test eine PPA und NPA von 94,6 % bzw. 99,4 % für den Nachweis von Influenza A, 100 % bzw. 99,2 % für den Nachweis von Influenza B sowie 100 % bzw. 99,8 % für den Nachweis von RSV relativ zum Vergleichsassay (Tabelle 9).

Mit den konsekutiv entnommenen, gefrorenen NP-Abstrichproben zeigte der Xpert Xpress Flu/RSV-Test eine PPA und NPA von 100 % bzw. 98,0 % für den Nachweis von Influenza A, 100 % bzw. 99,0 % für den Nachweis von Influenza B sowie 97,9 % bzw. 98,7 % für den Nachweis von RSV relativ zum Vergleichsassay (Tabelle 9).

Für den kombinierten Datensatz zeigte der Xpert Xpress Flu/RSV-Test eine PPA und NPA von 98,1 % bzw. 98,8 % für den Nachweis von Influenza A, 100 % bzw. 99,1 % für den Nachweis von Influenza B sowie 98,4 % bzw. 99,3 % für den Nachweis von RSV relativ zum Vergleichsassay (Tabelle 9).

Tabelle 9. Leistung des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests

Entnahmetyp	Zielsequenz	n	RP	FN	RN	FP	PPA (95%-KI)	NPA (95%-KI)
Frisch	Influenza A	1139	35	2 ^a	1095	7 ^b	94,6 % (82,3–98,5)	99,4 % (98,7–99,7)
	Influenza B	1139	42	0	1088	9 ^c	100,0 % (91,6–100,0)	99,2 % (98,4–99,6)
	RSV	1139	17	0	1120	2 ^d	100,0 % (81,6–100,0)	99,8 % (99,4–100,0)
Gefroren, konsekutiv entnommen	Influenza A	912	68	0	827	17 ^e	100,0 % (94,7–100,0)	98,0 % (96,8–98,7)
	Influenza B	912	36	0	867	9 ^f	100,0 % (90,4–100,0)	99,0 % (98,1–99,5)
	RSV	912	46	1 ^g	854	11 ^h	97,9 % (88,9–99,6)	98,7 % (97,7–99,3)
Kombiniert	Influenza A	2051	103	2 ^a	1922	24 ⁱ	98,1 % (93,3–99,5)	98,8 % (98,2–99,2)
	Influenza B	2051	78	0	1955	18 ^j	100,0 % (95,3–100,0)	99,1 % (98,6–99,4)
	RSV	2051	63	1 ^g	1974	13 ^k	98,4 % (91,7–99,7)	99,3 % (98,9–99,6)

^a Testergebnisse der Sequenzierung: 2 von 2 waren Influenza-A-negativ.

^b Testergebnisse der Sequenzierung: 3 von 7 waren Influenza-A-positiv; 3 von 7 waren Influenza-A-negativ; bei 1 von 7 war nicht genügend Probenmaterial für eine Sequenzierung vorhanden.

^c Testergebnisse der Sequenzierung: 6 von 9 waren Influenza-B-positiv; 2 von 9 waren Influenza-B-negativ; bei 1 von 9 war nicht genügend Probenmaterial für eine Sequenzierung vorhanden.

^d Testergebnisse der Sequenzierung: 0 von 2 war RSV-positiv; 1 von 2 war RSV-negativ; bei 1 von 2 war nicht genügend Probenmaterial für eine Sequenzierung vorhanden.

^e Testergebnisse der Sequenzierung: 7 von 17 waren Influenza-A-positiv; 7 von 17 waren Influenza-A-negativ; bei 3 von 17 war nicht genügend Probenmaterial für eine Sequenzierung vorhanden.

^f Testergebnisse der Sequenzierung: 7 von 9 waren Influenza-B-positiv; 0 von 9 war Influenza-B-negativ; bei 2 von 9 war nicht genügend Probenmaterial für eine Sequenzierung vorhanden.

^g Testergebnisse der Sequenzierung: 1 von 1 war RSV-negativ.

^h Testergebnisse der Sequenzierung: 3 von 11 waren RSV-positiv; 2 von 11 waren RSV-negativ; bei 6 von 11 war nicht genügend Probenmaterial für eine Sequenzierung vorhanden.

ⁱ Testergebnisse der Sequenzierung: 10 von 24 waren Influenza-A-positiv; 10 von 24 waren Influenza-A-negativ; bei 4 von 24 war nicht genügend Probenmaterial für eine Sequenzierung vorhanden.

^j Testergebnisse der Sequenzierung: 13 von 18 waren Influenza-B-positiv; 2 von 18 waren Influenza-B-negativ; bei 3 von 18 war nicht genügend Probenmaterial für eine Sequenzierung vorhanden.

^k Testergebnisse der Sequenzierung: 3 von 13 waren RSV-positiv; 3 von 13 waren RSV-negativ; bei 7 von 13 war nicht genügend Probenmaterial für eine Sequenzierung vorhanden.

Zusätzlich wurden 98 vorausgewählte, gefrorene NP-Abstrichproben entnommen und getestet. Die Ergebnisse dieser Testung wurden separat analysiert und lauten wie folgt: Der Xpert Xpress Flu/RSV-Test zeigte eine PPA und NPA von 100 % bzw. 97,8 % für den Nachweis von Influenza A, 100 % bzw. 96,6 % für den Nachweis von Influenza B sowie 100 % bzw. 100 % für den Nachweis von RSV relativ zum Vergleichsassay.

19.3 Gesamtergebnisse – N-Abstriche

Insgesamt 1598 N-Abstriche wurden mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test und dem Vergleichsassay auf Influenza A und Influenza B getestet. Insgesamt 1543 N-Abstriche wurden mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test und dem Vergleichsassay auf RSV getestet.

Der Xpert Xpress Flu/RSV-Test zeigte eine PPA und NPA von 98,9 % bzw. 97,5 % für den Nachweis von Influenza A, 98,4 % bzw. 99,3 % für den Nachweis von Influenza B sowie 98,2 % bzw. 99,1 % für den Nachweis von RSV relativ zum Vergleichsassay (Tabelle 10).

Tabelle 10. Leistung des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests bei N-Abstrichen

Zielsequenz ^a	N	RP	FN	RN	FP	PPA (95%-KI)	NPA (95%-KI)
Influenza A	1598	186	2 ^b	1375	35 ^c	98,9 % (96,2–99,7)	97,5 % (96,6–98,2)
Influenza B	1598	63	1 ^d	1523	11 ^e	98,4 % (91,7–99,7)	99,3 % (98,7–99,6)
RSV	1543	269	5 ^f	1257	12 ^g	98,2 % (95,8–99,2)	99,1 % (98,4–99,5)

^a Fünf Proben waren positiv für sowohl Influenza A als auch Influenza B mit dem Xpert.

^b Testergebnisse der Sequenzierung: 1 von 2 NEG für Influenza A; 1 von 2 POS für Influenza A.

^c Testergebnisse der Sequenzierung: 17 von 35 NEG für Influenza A; 11 von 35 POS für Influenza A; 7 von 35 nicht schlüssig.

^d Testergebnisse der Sequenzierung: 1 von 1 nicht schlüssig.

^e Testergebnisse der Sequenzierung: 5 von 11 POS für Influenza B; 6 von 11 nicht schlüssig.

^f Testergebnisse der Sequenzierung: 3 von 5 NEG für RSV; 1 von 5 nicht schlüssig; 1 von 5 nicht durchgeführt.

^g Testergebnisse der Sequenzierung: 5 von 12 NEG für RSV; 3 von 12 POS für RSV; 4 von 12 nicht schlüssig.

19.4 Quote unbestimmter Ergebnisse

Von den Xpert Xpress Flu/RSV-Testläufen mit zugelassenen NP- und N-Abstrichen lieferten 97,8 % (3594/3674) beim ersten Testlauf ein gültiges Ergebnis. Die übrigen 80 zeigten beim ersten Versuch ein unbestimmtes Ergebnis (39 **FEHLER (ERROR)**, 32 **UNGÜLTIG (INVALID)** und 9 **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)**). Sechzig der 80 unbestimmbaren Fälle wurden erneut getestet, wovon 54 im Wiederholungstest gültige Ergebnisse erzielten; 20 Proben wurden nicht erneut getestet. Die Gesamterfolgsquote des Assays betrug 99,3 % (3649/3674). Die Gesamtquote unbestimmbarer Ergebnisse betrug 0,7 % (25/3674) mit einem 95%-KI von 0,5–1,0 %.

20 Analytische Leistungsdaten

20.1 Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze)

Zur Bestimmung der analytischen Nachweisgrenze (LoD) des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests wurden Studien mit zwei Reagenzienchargen über drei Testtage durchgeführt. Die jeweils höhere pro Stamm und Charge beobachtete LoD wurde zur Verifizierung ausgewählt. Die Verifizierung der behaupteten LoD wurde mit einer Reagenziencharge über mindestens drei Testtage durchgeführt. Die LoD wurde anhand von zwei Influenza-A-H3N2-Stämmen, zwei Influenza-A-2009-H1N1-Stämmen, zwei Influenza-B-Stämmen, zwei Stämmen des Respiratorischen Synzytial-Virus A (RSV A) und zwei Stämmen des Respiratorischen Synzytial-Virus B (RSV B) ermittelt. Die Viren wurden für die Testung in klinische Matrices aus gepoolten negativen NP-Abstrichen und gepoolten negativen N-Abstrichen verdünnt. Die LoD ist definiert als die niedrigste Konzentration (infektiöse Dosis in der Gewebekultur, TCID₅₀/ml) pro Probe, die mit einer Zuverlässigkeit von 95 % reproduzierbar von negativen Proben unterschieden werden kann, oder als die niedrigste Konzentration, bei der 19 von 20 Replikaten positiv getestet wurden. Für jeden Stamm wurden pro Virus-Konzentration jeweils 20 Replikate in klinischer NP- und N-Abstrichmatrix getestet. Die LoD-Punktwerte für jeden der getesteten Stämme in klinischer NP- und N-Abstrichmatrix sind in Tabelle 11, Tabelle 12, Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 11. Bestätigte LoD (TCID₅₀/ml): Influenza A 2009 H1N1

Virusstamm	Mittels Probit bestätigte LoD (TCID ₅₀ /ml)	
	NP-Abstrich	N-Abstrich
Influenza A/Kalifornien/7/2009	0,020	0,018
Influenza A/Florida/27/2011	0,040	0,04

Tabelle 12. Bestätigte LoD (TCID₅₀/ml): Influenza A H3N2

Virusstamm	Mittels Probit bestätigte LoD (TCID ₅₀ /ml)	
	NP-Abstrich	N-Abstrich
Influenza A/Perth/16/2009	0,013	0,006
Influenza A/Victoria/361/2011	0,750	0,21

Tabelle 13. Bestätigte LoD (TCID₅₀/ml): Influenza B

Virusstamm	Mittels Probit bestätigte LoD (TCID ₅₀ /ml)	
	NP-Abstrich	N-Abstrich
Influenza B/Mass/2/2012	0,400	0,07
Influenza B/Wisconsin/01/2011	0,190	0,17

Tabelle 14. Bestätigte LoD (TCID₅₀/ml) Respiratorisches Synzytial-Virus A

Virusstamm	Mittels Probit bestätigte LoD (TCID ₅₀ /ml)	
	NP-Abstrich	N-Abstrich
RSV A/2/Australien/61	0,870	0,32
RSV A/Long/MD/56	1,100	0,45

Tabelle 15. Bestätigte LoD (TCID₅₀/ml): Respiratorisches Synzytial-Virus B

Virusstamm	Mittels Probit bestätigte LoD (TCID ₅₀ /ml)	
	NP-Abstrich	N-Abstrich
RSV B/Wash/18537/62	0,790	0,29
RSV B/9320/MA/77	2,300	0,35

20.2 Analytische Spezifität (Exklusivität)

Die analytische Spezifität des Xpert Xpress Flu/RSV Tests wurde anhand von Testläufen mit 44 Kulturen von 16 viralen und 26 bakteriellen Stämmen sowie zwei Hefestämmen bestimmt. Die getesteten Kulturen repräsentieren häufige Pathogene der Atemwege oder Organismen, die potenziell im Nasopharynx anzutreffen sind. Drei Replikate aller bakteriellen Stämme und Hefestämme wurden bei einer Konzentration von $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml getestet, mit Ausnahme eines Stammes, der bei 1×10^5 CFU/ml getestet wurde (*Chlamydia pneumoniae*). Alle Viren wurden in drei Replikaten in einer Konzentration von $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml getestet. Die analytische Spezifität betrug 100 %. Die Ergebnisse gehen aus Tabelle 16 hervor.

Tabelle 16. Analytische Spezifität des Xpert Xpress Flu/RSV Tests

Organismus	Konzentration	Ergebnis		
		Influenza A	Influenza B	RSV
Vorlagenfreie Kontrolle	n. a.	NEG	NEG	NEG
Adenovirus Typ 1	1,12E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Adenovirus Typ 7	1,87E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humanes Coronavirus OC43	2,85E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG

Organismus	Konzentration	Ergebnis		
		Influenza A	Influenza B	RSV
Humanes Coronavirus 229E	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Cytomegalovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Echovirus	3,31E+07 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Enterovirus	3,55E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Epstein-Barr-Virus	7,16E+07 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
HSV	8,90E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Masern	6,31E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humanes Metapneumovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Mumpsvirus	6,31E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humane Parainfluenza Typ 1	1,15E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humane Parainfluenza Typ 2	6,31E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humane Parainfluenza Typ 3	3,55E+06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Rhinovirus Typ 1A	1,26E+05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Burkholderia cepacia</i>	3,30E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	3,20E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	3,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	3,30E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,00E+05 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	3,30E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	3,30E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1,00E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,30E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuter</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,00E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (avirulent)	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,15E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,00E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	2,40E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,70E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i> (Protein-A-Erzeuger)	2,20E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG

Organismus	Konzentration	Ergebnis		
		Influenza A	Influenza B	RSV
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,40E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3,50E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	3,10E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG

20.3 Analytische Reaktivität (Inklusivität)

Die analytische Reaktivität des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests wurde gegenüber mehreren Stämmen von Influenza A H1N1 (saisonal vor 2009), Influenza A H1N1 (pandemisch 2009), Influenza A H3N2 (saisonal), aviäre Influenza A (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 und H9N2), Influenza B (Stämme sowohl aus der Victoria- als auch aus der Yamagata-Linie) und Untergruppen A und B des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV A und RSV B) bei Konzentrationen nahe der analytischen LoD bewertet. Insgesamt 53 Stämme, die sich aus 48 Influenzaviren (35 Influenza A und 13 Influenza B) und 5 RSV-Stämmen zusammensetzten, wurden in dieser Studie mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test getestet. Für jeden Stamm wurden drei Replikate getestet. Alle Influenza- und RSV-Stämme wurden in allen drei Replikaten positiv getestet, ausgenommen ein Influenza-A-H1N1-Stamm (A/New Jersey/8/76), der in 2 von 3 Replikaten bei 0,1 TCID₅₀/ml positiv getestet wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Die anhand von In-silico-Analysen vorhergesagte Kreuzreaktivität zeigte eine Sequenzhomologie für weitere pH1N1-Stämme von 100 %.

Tabelle 17. Analytische Reaktivität (Inklusivität) des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests

Virus	Stamm	Zielkonzentration	Ergebnis		
			Influenza A	Influenza B	RSV
<i>Vorlagenfreie Kontrolle</i>		n. a.	NEG	NEG	NEG
Influenza A H1N1 (vor 2009)	A/Schwein/Iowa/15/30	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/WS/33	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/PR/8/34	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Mal/302/54	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Denver/1/57	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/New Jersey/8/76	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Neukaledonien/20/1999	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/New York/55/2004	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Salomon-Inseln/3/2006	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Taiwan/42/06	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/59/2007	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG

Virus	Stamm	Zielkonzentration	Ergebnis		
			Influenza A	Influenza B	RSV
Influenza A H1N1 (pdm2009)	A/Schwein/NY/02/2009	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Colorado/14/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Washington/24/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
Influenza A H3N2 (saisonal)	A/Aichi/2/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Hongkong/8/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Port Chalmers/1/73	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/15/2001	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/67/05	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/10/2007	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Minnesota/11/2010 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/08/2011 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Texas/50/2012	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
Aviäre Influenza A	A/Ente/ Hunan/795/2002 (H5N1)	≤ 1 µg/µl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Huhn/ Hubei/327/2004 (H5N1)	≤ 1 µg/µl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	≤ 1 µg/µl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Japanbrillenvogel/ Hongkong/ 1038/2006 (H5N1)	≤ 1 µg/µl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Stockente/ WI/34/75 (H5N2)	≤ 1 µg/µl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Huhn/CA431/00 (H6N2)	≤ 1 µg/µl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Ente/ LTC-10-82743/1943 (H7N2)	≤ 1 µg/µl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Huhn/ NJ/15086-3/94 (H7N3)	≤ 1 µg/µl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	n. a. ^b	POS	NEG	NEG
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	n. a. ^b	POS	NEG	NEG
	A/Huhn/Korea/38349- p96323/ 1996 (H9N2)	≤ 1 µg/µl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Stockente/ NY/6750/78 (H2N2)	≤ 1 µg/µl ^a	POS	NEG	NEG
Influenza B	B/Lee/40	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Allen/45	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/GL/1739/54	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG

Virus	Stamm	Zielkonzentration	Ergebnis		
			Influenza A	Influenza B	RSV
	B/Maryland/1/59	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Panama/45/90 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/07/2004 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/02/06 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/04/06 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Hongkong/5/72	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/01/2010 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Malaysia/2506/04 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Taiwan/2/62	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Brisbane/60/2008 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
RSV A	RSV-A/NY (klinisch unbekannt)	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-8-2/2007	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-11-1/2008	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
RSV B	RSV-B/WV14617/85	7,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-B/CH93(18)-18	7,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS

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

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

^c Bekannte Victoria-Linie.

^d Bekannte Yamagata-Linie.

20.4 Studie zu Störsubstanzen

In einer nicht-klinischen Studie wurde der mögliche direkte Einfluss potenzieller Störsubstanzen, die im Nasopharynx vorhanden sein können, auf die Leistung des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests untersucht. Zu den potenziell interferierenden Substanzen im Nasopharynx gehören unter anderem: Blut, nasale Sekrete oder Mukus sowie Medikamente für Hals und Nase, die für die Behandlung von Verstopfung, nasaler Trockenheit, Reizung oder Asthma und allergischen Symptomen verwendet werden, sowie Antibiotika und Virostatika. Negative Proben (n = 8) wurden für jede Substanz getestet, um die Wirkung auf die Leistung der Probenbearbeitungskontrolle (SPC) zu bestimmen. Positive Proben (n = 8) wurden pro Substanz mit sechs Influenza- (vier Influenza A und zwei Influenza B) und vier RSV-Stämmen (zwei RSV A und zwei RSV B) getestet, die beim 3-Fachen der für den jeweiligen Stamm ermittelten analytischen LoD zugesetzt wurden. Alle Ergebnisse wurden mit Positiv- und Negativkontrollen in simulierter Hintergrundmatrix verglichen. Die simulierte Hintergrundmatrix bestand aus 2,5 Gew.-% Muzin vom Schwein, 1 Vol.-% humanem Vollblut in 0,85 % Natriumchlorid (NaCl), angesetzt in 1x PBS-Lösung mit 15 % Glycerol, die anschließend im Verhältnis 1:5 in UTM verdünnt wurde. Die bewerteten Substanzen sind mit ihren aktiven Bestandteilen und getesteten Konzentrationen in Tabelle 18 aufgeführt. Keine der Substanzen verursachte eine Störung des Assays bei den im Rahmen dieser Studie getesteten Konzentrationen. Alle positiven und negativen Replikate wurden mit dem Xpert Xpress Flu/RSV-Test korrekt identifiziert.

Tabelle 18. Potenzielle Störsubstanzen im Xpert Xpress Flu/RSV-Test

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

20.5 Studie zur Kontamination durch Verschleppung

Es wurde eine Studie durchgeführt, um nachzuweisen, dass die abgeschlossenen GeneXpert-Einwegkartuschen eine Kontamination durch Verschleppung bei negativen Proben, die nach stark positiven Proben im gleichen GeneXpert-Modul bearbeitet werden, verhindern. Hierfür wurde eine negative Probe direkt nach einer Probe mit einer sehr hohen Influenza-A-Konzentration (A/Victoria/361/2011, 2×10^7 TCID₅₀/ml) bzw. einer sehr hohen RSV-A-Konzentration (A/Long/MD/26, 1×10^4 TCID₅₀/ml) nach Zugabe in eine simulierte Hintergrundmatrix im gleichen GeneXpert Modul bearbeitet. Dieses Testschema wurde 20 Mal mit zwei GeneXpert Modulen mit insgesamt 82 Testläufen wiederholt, die 40 positive und 42 negative Proben pro Virustyp lieferten. Alle 40 positiven Proben wurden korrekt als **Influenza A POSITIV (Flu A POSITIVE)**; **Influenza B NEGATIV (Flu B NEGATIVE)**; **RSV NEGATIV (RSV NEGATIVE)** bzw. **Influenza A NEGATIV (Flu A NEGATIVE)**; **Influenza B NEGATIV (Flu B NEGATIVE)**; **RSV POSITIV (RSV POSITIVE)** erkannt. Alle 42 negativen Proben wurden korrekt als **Flu A NEGATIV (Flu A NEGATIVE)**; **Flu B NEGATIV (Flu B NEGATIVE)**; **RSV NEGATIV (RSV NEGATIVE)** erkannt.

20.6 Studie zur kompetitiven Interferenz

Die kompetitive Interferenz des Assays, die durch das Vorhandensein von zwei Zielsequenzen im Xpert Xpress Flu/RSV Test verursacht wird, wurde bewertet, indem einzelne Influenza- und RSV-Stämme nahe der LoD bei Vorliegen anderer Influenza- bzw. RSV-Stämme in höherer Konzentration in einer simulierten Hintergrundmatrix getestet wurden. Die Konzentration der jeweiligen Stämme an der LoD reichte von 0,45 TCID₅₀/ml bis 1,6 TCID₅₀/ml und die Konzentration

der konkurrierenden Stämme von 10^1 TCID₅₀/ml bis 10^4 TCID₅₀/ml. Die analytische kompetitive Interferenz wurde anhand eines (1) saisonalen Influenza-A-H3-Stamms (H3/Victoria/361/2011), eines (1) Influenza-B-Stamms (B/Mass/2/2012), eines (1) RSV-A-Stamms (RSV-A/2/Australien/61) und eines (1) RSV-B-Stamms (RSV-B/Wash/18537/62) beurteilt. Jeder Zielstamm und jede Konkurrenzstamm-Kombination wurde in jeweils 20 Replikaten getestet. Die normale Binomialverteilung bei 20 Replikatenproben an der LoD beträgt zwischen 17 und 20 positive Ergebnisse, basierend auf einer Binomialverteilung mit $N=20$, $p=0,95$ ($X \sim \text{Bin}(20; 0,95)$). Daher wäre ein Satz von 20 mit 16 oder weniger positiven Ergebnissen selten und ein Anzeichen für einen kompetitiven Hemmeffekt aufgrund einer hohen Konzentration eines konkurrierenden Analyten.

Bei Influenza A/Victoria/361/2011 in einer Konzentration von 0,8 TCID₅₀/ml wurden keine kompetitiven Hemmeffekte bei Vorhandensein von 1×10^3 TCID₅₀/ml Influenza B/Mass/2/2012, 1×10^3 TCID₅₀/ml RSV-A/2/Australien/6 bzw. 1×10^4 TCID₅₀/ml RSV-B/Wash/18537/62 beobachtet.

Bei Influenza B/Mass/2/2012 in einer Konzentration von 0,45 TCID₅₀/ml wurden kompetitive Hemmeffekte bei Vorhandensein von 1×10^3 TCID₅₀/ml Influenza A/Victoria/361/2011 beobachtet. Bei Vorhandensein von 1×10^2 TCID₅₀/ml Influenza A/Victoria/361/2011, 1×10^3 TCID₅₀/ml RSV-A/2/Australien/6 bzw. 1×10^3 TCID₅₀/ml RSV-B/Wash/18537/62 wurden keine kompetitiven Hemmeffekte beobachtet.

Bei RSV-A/2/Australien/6 in einer Konzentration von 1,1 TCID₅₀/ml wurden kompetitive Hemmeffekte bei Vorhandensein von 1×10^3 TCID₅₀/ml Influenza A/Victoria/361/2011 beobachtet. Bei Vorhandensein von 1×10^2 TCID₅₀/ml Influenza A/Victoria/361/2011 bzw. 1×10^3 TCID₅₀/ml Influenza B/Mass/2/2012 wurden keine kompetitiven Hemmeffekte beobachtet.

Bei RSV-B/Wash/18537/62 in einer Konzentration von 0,9 TCID₅₀/ml wurden kompetitive Hemmeffekte bei Vorhandensein von 1×10^2 TCID₅₀/ml Influenza A/Victoria/361/2011 bzw. 1×10^3 TCID₅₀/ml Influenza B/Mass/2/2012 beobachtet. Bei Vorhandensein von 10 TCID₅₀/ml Influenza A/Victoria/361/2011 bzw. 1×10^2 TCID₅₀/ml Influenza B/Mass/2/2012 wurden keine kompetitiven Hemmeffekte beobachtet. Bei Steigerung der Konzentration von RSV-B/Wash/18537/62 auf 1,6 TCID₅₀/ml wurden bei Vorhandensein von 1×10^2 TCID₅₀/ml Influenza A/Victoria/361/2011 bzw. 1×10^3 TCID₅₀/ml Influenza B/Mass/2/2012 keine kompetitiven Hemmeffekte beobachtet.

Unter den Bedingungen dieser Studie wurden interne kompetitive Hemmeffekte auf die Zielsequenzen (Influenza A, Influenza B und RSV) bei Vorhandensein von zwei Zielsequenzen für den Xpert Xpress Flu/RSV Test beobachtet. Auf den kompetitiven Hemmeffekt auf die Zielsequenzen des Xpert Xpress Flu/RSV wird im Abschnitt „Einschränkungen“ dieser Packungsbeilage hingewiesen.

21 Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit wurde in einer multizentrischen verblindeten Studie mit einem aus 7 Proben bestehenden Panel ermittelt. Die Tests wurden an drei Zentren (einem internen und zwei externen) mit dem GeneXpert Dx System, dem Infinity-48 System und dem Infinity-80 System durchgeführt. Die Tests fanden an 6 (nicht notwendigerweise konsekutiven) Tagen mit drei Chargen von Xpert Xpress Flu/RSV-Kartuschen statt und umfassten zwei Testtage pro Charge. An jedem Zentrum wurden jeweils ein erfahrener und ein unerfahrener Bediener eingesetzt, die jedes Panel zweimal pro Tag doppelt bestimmten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsergebnisse

Proben-ID	Zentrum 1/Infinity-80			Zentrum 2/DX			Zentrum 3/Infinity-48			Prozentuale Gesamtübereinstimmung (Proben) ^a
	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)
Influenza A-niedr. pos.	87,0 % (20/23)	95,8 % (23/24)	91,5 % (43/47)	95,7 % (22/23)	91,7 % (22/24)	93,6 % (44/47)	100 % (23/23)	91,3 % (21/23)	95,7 % (44/46)	93,6 % (131/140) ^b
Influenza A mod. pos.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (23/23)	100 % (23/23)	100 % (46/46)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100% (142/142) ^b
Influenza B niedr. pos.	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	95,8 % (23/24)	95,8 % (23/24)	95,8 % (46/48)	95,8 % (23/24)	91,7 % (22/24)	93,8 % (45/48)	95,1 % (137/144)
Influenza B mod. pos.	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (47/47)	100% (142/142) ^b

Proben-ID	Zentrum 1/Infinity-80			Zentrum 2/DX			Zentrum 3/Infinity-48			Prozentuale Gesamtübereinstimmung (Proben) ^a
	Ben. 1	Ben. 2	Zentrum	Ben. 1	Ben. 2	Zentrum	Ben. 1	Ben. 2	Zentrum	
RSV niedr. pos.	91,7 % (22/24)	87,5 % (21/24)	89,6 % (43/48)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	91,7 % (22/24)	95,8 % (23/24)	93,8 % (45/48)	94,4% (135/143) ^b
RSV mod. pos.	100 % (24/24)	100 % (23/23)	100 % (47/47)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (47/47)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100% (142/142) ^b

^a Übereinstimmung berechnet anhand des erwarteten Ergebnisses: Negativ für negative (angestrebte Positivität: 0 %); positiv für niedr. pos. (angestrebte Positivität: 95 %) und mod. pos. (angestrebte Positivität: 100 %) Proben.

^b Elf Proben waren 2 Mal unbestimmt [Influenza A niedr. pos. (4); Influenza A mod. pos. (2); Influenza B mod. pos. (2) RSV niedr. pos. (1); RSV mod. pos. (2)].

Die Reproduzierbarkeit des Xpert Xpress Flu/RSV-Tests wurde außerdem in Bezug auf das Fluoreszenzsignal, ausgedrückt in Ct-Werten für jede ermittelte Zielsequenz, beurteilt. Mittelwert, Standardabweichung (SA) und Variationskoeffizient (VK) zwischen Zentren, zwischen Tagen, zwischen Chargen und zwischen Bedienern für jede Panelprobe gehen aus Tabelle 20 hervor.

Tabelle 20. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsdaten

Probe	Assaykanal (Analyt)	N ^a	Mittlerer Ct-Wert	Zwischen Zentren		Zwischen Chargen		Zwischen Tagen		Zwischen Benutzern		Innerhalb des Assays		Insgesamt	
				SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)
Negativ	SPC	144	32,3	0	0	0,7	2,1	0	0	0,2	0,5	0,6	1,8	0,9	2,8
Influenza A-niedr. pos.	FluA1	131	35,3	0	0	0,4	1,0	0,6	1,7	0,1	0,2	0,9	2,6	1,2	3,3
Influenza A mod. pos.	FluA1	142	33,1	0	0	0,1	0,4	0,1	0,4	0	0	0,6	1,9	0,7	2,0
Influenza B niedr. pos.	FluB	137	34,6	0	0	0	0	0,4	1,3	0	0	1,4	4,1	1,5	4,3
Influenza B mod. pos.	FluB	142	32,3	0,1	0,3	0,2	0,7	0	0	0,2	0,7	0,8	2,5	0,9	2,7
RSV niedr. pos.	RSV	135	36,5	0	0	0,6	1,7	0	0	0,5	1,3	0,9	2,6	1,2	3,3
RSV mod. pos.	RSV	142	33,6	0,1	0,2	0,1	0,3	0	0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,4

^a Ergebnisse (von 144) mit Ct-Werten ungleich null.

22 Literatur

1. 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.
2. 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.
3. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Abgerufen am 19. Mai 2016.
4. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Abgerufen am 14. März 2013.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (siehe aktuellste Ausgabe). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
6. Interim Biosafety Guidance for All Individuals Handling Clinical Specimens or Isolates Containing 2009-H1N1 Influenza A Virus (Novel H1N1), including Vaccine Strains, August 15, 2009; (http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_labworkers.htm).
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (siehe aktuellste Ausgabe).
8. 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.
9. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

23 Standorte der Cepheid-Zentralen

Konzernzentrale

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Konzernzentrale in Europa

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

24 Technische Unterstützung

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

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

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

25 Symbolerklärung

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



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301



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



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



26 Revisionsverlauf

Beschreibung der Änderung: 301-6580, Rev. G auf Rev. H

Zweck: Aktualisierungen der Gebrauchsanweisung

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben	An die aktuellen rechtlichen Standards angepasst.
8	Aktualisierungen des Abschnitts „Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien“.
9.2	Aktualisierungen der Warnhinweise im Abschnitt „Probe“.
25	Symbol „CH REP“ sowie entsprechende Definition und Adresse hinzugefügt. Symbol „Importeur“ sowie entsprechende Definition und Adresse hinzugefügt.
26	Abschnitt "Revisionsverlauf" sowie entsprechende Tabelle hinzugefügt.
Global	Aktualisierungen der Formatierung und des Designs der Gebrauchsanweisung.