

Xpert[®] Xpress CoV-2 *plus*

REF XP3SARS-COV2-10

Gebrauchsanweisung

Zur Verwendung mit dem GeneXpert[®]-System mit
Touchscreen unter dem Cepheid-Betriebssystem

CE **IVD**

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.

© 2022-2023 Cepheid.

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

Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

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

© 2022-2023 Cepheid.

Xpert[®] Xpress CoV-2 plus

1 Markenname

Xpert[®] Xpress CoV-2 plus

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert Xpress CoV-2 plus

3 Verwendungszweck

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

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

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

3.1 Vorgesehene Anwender/Umgebung

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

4 Zusammenfassung und Erklärung

Am 31. Dezember 2019 wurde der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erstmals ein Ausbruch einer Erkrankung der Atemwege unbekannter Ätiologie in Wuhan City, Provinz Hubei, China gemeldet.¹ Die chinesischen Behörden konnten ein neuartiges Coronavirus (2019-nCoV) identifizieren, das seitdem zu Tausenden Infektionen bei Menschen geführt hat, die sich weltweit verbreiten, und eine Pandemie der als „Coronavirus Disease 2019“ (COVID-19) bezeichneten Erkrankung verursacht hat. Es wurden schwere Krankheitsfälle und einige Todesfälle berichtet. Das International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) gab dem Virus die neue Bezeichnung SARS-CoV-2.² COVID-19 ist mit einer Reihe von klinischen Resultaten, darunter mit asymptomatischer Infektion, milder Infektion der oberen Atemwege, schweren respiratorischen Erkrankungen der unteren Atemwege einschließlich Pneumonie und Atemversagen sowie in manchen Fällen Tod, assoziiert.

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

Der Begriff „qualifizierte Labore“ bezieht sich auf Labore, in denen alle Benutzer, Analysten und alle Personen, die Ergebnisse aus der Verwendung dieses Produkts berichten, über die nötige Kompetenz für die Durchführung von Echtzeit-RT-PCR-Assays verfügen.

5 Verfahrensprinzip

Der Xpert Xpress CoV-2 plus-Test ist ein automatisierter *In-vitro*-Diagnostiktest für den qualitativen Nachweis viraler RNA von SARS-CoV-2. Der Xpert Xpress CoV-2 plus-Test wird auf dem GeneXpert system with touchscreen durchgeführt. Die Primer und Sonden im Xpert Xpress CoV-2 plus-Test wurden für die Amplifikation und den Nachweis von eindeutigen Sequenzen in Nukleokapsid(N-), Hüllen(E)- und RNA-abhängigen RNA-Polymerase(RdRP)-Genen des SARS-CoV-2-Virusgenoms entwickelt.

Das GeneXpert system with touchscreen automatisiert und vereint Probenvorbereitung, Nukleinsäureextraktion und -amplifikation sowie den Nachweis der Zielsequenz in einfachen oder komplexen Proben mithilfe von Echtzeit-PCR- und RT-PCR-Assays. Das System besteht aus einem Instrument, einem Touchscreen und einer vorinstallierten Software zur Durchführung der Tests und zum Anzeigen der Ergebnisse. Das System arbeitet mit Einweg-Kartuschen, die die RT-PCR-Reagenzien enthalten und in denen das RT-PCR-Verfahren abläuft. Da die Kartuschen abgeschlossene Einheiten darstellen, wird die Kreuzkontamination zwischen Proben minimiert. Eine vollständige Beschreibung des jeweiligen Systems ist im *GeneXpert System with Touchscreen Operator Manual* zu finden.

Der Xpert Xpress CoV-2 plus-Test enthält Reagenzien für den Nachweis von RNA von SARS-CoV-2 in Nasen-Rachen-Abstrichen oder anterioren Nasen-Abstrichen. Ebenso enthält die vom GeneXpert-Instrument verwendete Kartusche eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) sowie eine Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC). Die SPC dient der sachgemäßen Bearbeitung der Probe und dem Nachweis von potenziellen Inhibitoren in der RT-PCR-Reaktion. Darüber hinaus stellt die SPC sicher, dass die Bedingungen der RT-PCR-Reaktion (Temperatur und Zeit) für die Amplifikationsreaktion geeignet sind und dass die RT-PCR-Reagenzien funktionstüchtig sind. Die PCC verifiziert die Rehydrierung der Reagenzien und die Füllung des PCR-Behälters und bestätigt das Vorhandensein aller Reaktionskomponenten in der Kartusche, einschließlich Überwachung der Unversehrtheit der Sonden und der Farbstoffstabilität.

Die Probe wird entnommen und in ein Transportröhrchen gegeben, in dem sich 3 ml Virentransportmedium oder 3 ml Kochsalzlösung oder 2 ml eNAT™ befinden. Die Probe wird kurz durch 5-maliges schnelles Invertieren des Entnahmeröhrchens vermischt. Mit der beiliegenden Transferpipette wird die Probe in die Probenkammer der Xpert Xpress CoV-2 plus-Kartusche überführt. Die GeneXpert-Kartusche wird auf das GeneXpert-Instrument geladen, auf dem die Bearbeitung der Proben und die Echtzeit-RT-PCR zum Nachweis der viralen RNA automatisch und ohne Eingreifen des Benutzers erfolgt.

6 Enthaltene Materialien

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

Xpert Xpress CoV-2 plus Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern	10
Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefriergetrocknet)	Je 1 pro Kartusche
Lysereagenz (Guanidinthiocyanat)	1,0 ml pro Kartusche
Bindungsreagenz	1,0 ml pro Kartusche
Elutionsreagenz	2,0 ml pro Kartusche
Waschreagenz	0,5 ml pro Kartusche
Einweg-Transferpipetten	10–12 pro Kit
Flyer	1 pro Kit
<ul style="list-style-type: none">Anweisungen zum Auffinden der ADF und der Dokumentation, wie z. B. der Packungsbeilage, finden Sie auf www.cepheid.com.	
Kurzanleitungen	2 pro Kit

Nur zur Verwendung mit dem GeneXpert Xpress-System

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

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

7 Aufbewahrung und Handhabung

- Die Xpert Xpress CoV-2 *plus*-Testkartuschen bei 2–28 °C aufbewahren.
- Öffnen Sie den Deckel der Kartusche erst, wenn Sie bereit sind, die Testung durchzuführen.
- Keine nassen bzw. undichten Kartuschen verwenden.

8 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- Beflockter Nylontupfer (Copan Art.-Nr. 502CS01, 503CS01) oder gleichwertig
- Virentransportmedium, 3 ml
- 0,85–0,9%ige (Gew.-%) Kochsalzlösung, 3 ml
- Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid Art.-Nr. SWAB/B-100, Copan Art.-Nr. 305C) oder gleichwertig
- Nasal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid Art.-Nr. SWAB/F-100, Copan Art.-Nr. 346C) oder gleichwertig
- GeneXpert-Instrument, Touchscreen mit integriertem Barcode-Scanner und Benutzerhandbuch
- Cepheid OS

9 Erhältliche, jedoch nicht enthaltene Materialien

ZeptoMetrix® externe Kontrollen

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

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

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

10 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

10.1 Allgemeines

- Zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.
- Positive Ergebnisse zeigen die Anwesenheit von SARS-CoV-2-RNA an.
- Alle biologischen Proben und auch die gebrauchten Kartuschen sind als potenziell infektiös zu behandeln. Da es oft unmöglich ist, potenziell infektiöse Proben zu erkennen, sind alle biologischen Proben gemäß den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Richtlinien für den Umgang mit Patientenproben sind von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention⁴ und vom Clinical and Laboratory Standards Institute⁵ erhältlich.

- Die in der jeweiligen Einrichtung geltenden Sicherheitsvorkehrungen für den Umgang mit Chemikalien und biologischen Proben sind zu befolgen.
- Sicherheits- und Handhabungsinformationen finden Sie in der Copan eNAT®-Packungsbeilage.
- Vermeiden Sie den direkten Kontakt zwischen Guanidinthiocyanat und Natriumhypochlorit (Bleichmittel) oder anderen hochreaktiven Reagenzien wie Säuren und Basen. Diese Mischungen können Schadgase freisetzen.
- Biologische Proben, Transfervorrichtungen und gebrauchte Kartuschen sind als infektiös anzusehen und mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Befragen Sie bezüglich der sachgemäßen Entsorgung zuständige Personal Ihrer Einrichtung. Dieser Stoff kann Eigenschaften von Sondermüll gemäß des in den USA geltenden EPA Resource Conservation and Recovery Act (RCRA) aufweisen und die Erfüllung spezieller Entsorgungsvorgaben erfordern. Prüfen Sie die Landes- und Kommunalvorschriften daraufhin, wie sie sich von den Entsorgungsvorschriften auf Bundesebene unterscheiden. Einrichtungen sollten die jeweiligen Vorschriften ihres Landes zur Entsorgung von Sondermüll beachten.

10.2 Patientenproben

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

10.3 Assay/Reagenz

- Der Deckel der Xpert Xpress CoV-2 plus-Kartusche darf nur für die Zugabe der Probe geöffnet werden.
- Keine Kartuschen verwenden, die nach der Entnahme aus der Verpackung fallen gelassen wurden.
- Die Kartusche nicht schütteln. Wenn die Kartusche nach dem Öffnen des Kartuschendeckels geschüttelt oder fallen gelassen wird, sind die Ergebnisse möglicherweise nicht feststellbar.
- Das Etikett mit der Proben-ID nicht auf den Kartuschendeckel oder über das Barcode-Etikett auf der Kartusche kleben.
- Kartuschen mit beschädigtem Barcode-Etikett dürfen nicht verwendet werden.
- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- Reagenzien nicht nach Ablauf des Verfallsdatums verwenden.
- Jede Einweg-Xpert Xpress CoV-2 plus-Kartusche dient zur Durchführung eines einzigen Tests. Verbrauchte Kartuschen nicht wiederverwenden.
- Jede Einwegpipette dient zum Transfer nur einer Patientenprobe. Einwegpipetten nicht wiederverwenden.
- Kartuschen, die nass aussehen oder deren Deckelversiegelung aufgebrochen zu sein scheint, dürfen nicht verwendet werden.
- Saubere Laborkittel und Handschuhe verwenden. Die Handschuhe nach jeder Probe wechseln.
- Falls Proben oder Kontrollen verschüttet wurden, die verschüttete Flüssigkeit mit Papiertüchern aufsaugen; dabei Handschuhe tragen. Anschließend den betroffenen Bereich gründlich mit einer frisch angesetzten, 10%igen haushaltsüblichen Chlorbleiche reinigen. Die Chlorbleiche mindestens zwei Minuten lang einwirken lassen. Die Arbeitsfläche vollständig trocknen lassen und dann Bleichmittelrückstände mit 70%igem denaturiertem Ethanol entfernen. Anschließend zunächst die Oberfläche vollständig trocknen lassen. Oder im Falle von Kontamination oder verschütteten Flüssigkeiten die Standardverfahren der jeweiligen Einrichtung befolgen. Im Falle von kontaminierten Geräten die Herstellerempfehlungen zur Dekontamination des jeweiligen Geräts befolgen.

11 Chemische Gefahren^{6,7}

- Signalwort: ACHTUNG
- **UN-GHS-Gefahrenhinweise:**
 - Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.
 - Möglicherweise gesundheitsschädlich bei Hautkontakt.
 - Verursacht Augenreizung.
- **UN-GHS-Gefahrenhinweise:**
 - Prävention
 - Nach Gebrauch Hände gründlich waschen.
 - Reaktion

- Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.
- Bei Hautreizung: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen.
- BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen.
- Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen.

12 Entnahme, Transport und Aufbewahrung der Proben

Ein sachgemäßes Vorgehen bei Entnahme, Aufbewahrung und Transport der Proben ist für die Leistung dieses Tests unabdingbar. Ungenügende Probenentnahme sowie unsachgemäßes Vorgehen bei Handhabung und/oder Transport kann zu falschen Ergebnissen führen. Siehe Abschnitt 12.1 zum Vorgehen bei der Entnahme von Nasen-Rachen-Abstrichen und Abschnitt 12.2 zum Vorgehen bei der Entnahme von anterioren Nasenabstrichen.

Nasen-Rachen-Abstriche und anteriore Nasenabstriche können vor dem Test auf dem GeneXpert Instrument Systems bei Raumtemperatur (15–30 °C) bis zu 48 Stunden in Virentransportmedium, Kochsalzlösung oder eNAT-Medium aufbewahrt werden. Alternativ können Nasen-Rachen-Abstrichproben und anteriore Nasen-Abstrichproben vor dem Test auf dem GeneXpert Instrument Systems gekühlt (2–8 °C) bis zu sieben Tage in Virentransportmedium, Kochsalzlösung oder eNAT-Medium aufbewahrt werden.

Nasen-Rachen-Abstrichproben und anteriore Nasen-Abstrichproben, die in Kochsalzlösung und eNAT entnommen wurden, sollten nicht eingefroren werden. Siehe WHO-Veröffentlichung „Laboratory Biosafety Guidance Related to the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)“.

12.1 Vorgehen bei der Entnahme von Nasen-Rachen-Abstrichen

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



Abbildung 1. Entnahme von Nasen-Rachen-Abstrichen

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

12.2 Vorgehen bei der Entnahme von anterioren Nasenabstrichen

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



Abbildung 2. Entnahme des anterioren Nasenabstrichs aus dem ersten Nasenloch

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

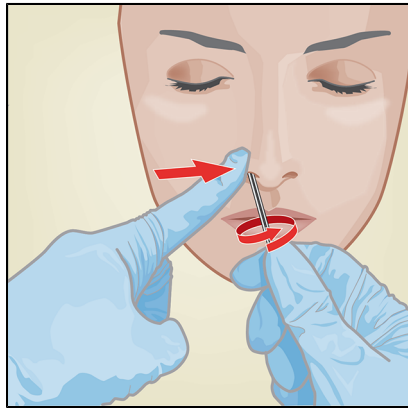


Abbildung 3. Entnahme des anterioren Nasenabstrichs aus dem zweiten Nasenloch

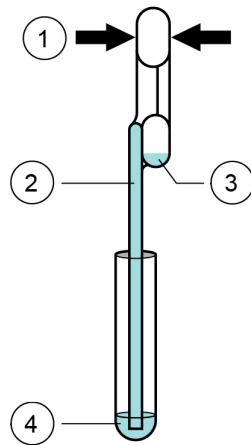
3. Den Abstrich herausziehen und in das Röhrchen mit 3 ml Virentransportmedium oder 3 ml Kochsalzlösung oder 2 ml eNAT stecken. Den Tupfer an der markierten Sollbruchstelle abbrechen und das Probenentnahmeröhrchen fest verschließen.

13 Verfahren

13.1 Vorbereitung der Kartusche

Anmerkung 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. Sicherstellen, dass das Probentransportröhrchen verschlossen ist.
3. Die Probe durch rasches 5-maliges Umdrehen des Probentransportröhrchens mischen. Den Deckel vom Probentransportröhrchen abnehmen.
4. Den Kartuschendeckel öffnen.
5. Die Transferpipette aus der Verpackung nehmen.
6. Den oberen Ballon der Transferpipette vollständig zusammendrücken und die Spitze der Pipette in das Probentransportröhrchen stecken (siehe Abbildung 4).



Nummer	Beschreibung
1	Hier drücken
2	Pipette
3	Überlaufballon
4	Probe

Abbildung 4. Transferpipette

7. Den oberen Ballon der Pipette langsam loslassen, sodass sich die Pipette füllt. Erst dann die Pipette aus dem Röhrchen ziehen. Nach dem Füllen der Pipette ist im Überlaufballon der Pipette überschüssige Probe zu sehen (siehe Abbildung 4). Sicherstellen, dass die Pipette keine Bläschen enthält.
8. Um die Probe in die Kartusche zu überführen, den oberen Ballon der Transferpipette erneut vollständig zusammendrücken, um den Pipetteninhalt in die große Öffnung der Kartusche (Probenkammer) gemäß Abbildung 5 zu entleeren. Die gebrauchte Pipette entsorgen.



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

Anmerkung

Das gesamte Flüssigkeitsvolumen in die Probenkammer dispensieren. Es kann zu falsch negativen Ergebnissen kommen, wenn zu wenig Probenmaterial in die Kartusche gegeben wird.

9. Den Kartuschendeckel schließen.

13.2 Externe Kontrollen:

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

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

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

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

14 Starten des Tests in Cepheid OS 1.0

Wichtig Stellen Sie vor Beginn des Tests sicher, dass das System Module mit der Cepheid OS Software 1.0 oder höher enthält und dass die Xpert Xpress SARS-CoV-2 Assay-Definitionsdatei in die Software importiert wurde.

Wichtig In diesem Abschnitt werden die Standardschritte bei der Bedienung des GeneXpert Systems beschrieben. Genauere Anweisungen entnehmen Sie bitte dem *Benutzerhandbuch für das GeneXpert-System mit Touchscreen*.

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

1. Schalten Sie das GeneXpert-System mit Touchscreen ein:
 - a) Schalten Sie das GeneXpert II- bzw. GeneXpert IV-Instrument ein. Der Netzschalter befindet sich auf der Rückseite des Instruments. Drücken Sie den Schalter in die Stellung **EIN (I)**.
 - b) Schalten Sie das touchscreen ein. Der Netzschalter befindet sich auf der Rückseite des Pods. Drücken Sie den Schalter in die Stellung **EIN (I)**.
 2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort bei der Cepheid Nexsys klinischen Software an.
 3. Berühren Sie die Schaltfläche **Neuer Test (New Test)** auf dem Startbildschirm.
 4. Geben Sie eine Patienten-ID (Patient ID) ein.
 5. Berühren Sie **WEITER (CONTINUE)** und **BESTÄTIGEN (CONFIRM)**.
 6. Geben Sie eine Proben-ID (Sample ID) ein.
 7. Berühren Sie **WEITER (CONTINUE)** und **BESTÄTIGEN (CONFIRM)**.
 8. Scannen Sie den Barcode der Kartusche. Halten Sie die Kartusche in etwa 10 cm (4 Zoll) Abstand zum Scanner.
-

Anmerkung Falls der Barcode auf der Xpert Xpress SARS-CoV-2-Kartusche sich nicht einscannen lässt, wiederholen Sie den Test mit einer neuen Kartusche.

9. Berühren Sie nach dem Scannen **BESTÄTIGEN (CONFIRM)**.
 10. Wenn Sie nicht angemeldet sind, wird der Bildschirm „Anmeldedaten eingeben, um fortzufahren“ (Enter Credentials to Continue) angezeigt. Geben Sie Ihren Benutzernamen und Ihr Kennwort ein und berühren Sie **Anmelden (Login)**.
 11. Der Bildschirm „Kartuschenvorbereitung“ (Cartridge Preparation) wird angezeigt. Sehen Sie sich bei Bedarf das Video an und bereiten Sie die Kartusche vor, sofern nicht bereits geschehen. Berühren Sie **WEITER (CONTINUE)**.
 12. Laden Sie die vorbereitete Kartusche.
 13. Öffnen Sie die Klappe des Instrumentenmoduls unter dem grünen Blinklicht.
 14. Stellen Sie die Kartusche mit dem Etikett nach vorne auf den Boden des Modulfachs.
-

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

15. Schließen Sie die Modulklappe, indem Sie darauf drücken. Die Klappe wird verriegelt und das grüne Licht wechselt von Blink- zu Dauerlicht. Der Bildschirm „Test wird geladen“ (Test Loading) wird angezeigt, anschließend der Bildschirm „Test läuft“ (Test Running).
Wenn der Test abgeschlossen ist, wird der Bildschirm „Test abgeschlossen“ (Test Completed) angezeigt.
16. Entfernen Sie die Kartusche und entsorgen Sie sie ordnungsgemäß wie an Ihrer Einrichtung für gefährliche Abfälle vorgeschrieben.
17. Berühren Sie **BERICHT (REPORT)**, um einen Testbericht anzeigen zu lassen.

15 Anzeige der Ergebnisse in Cepheid OS 1.0

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

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

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

16 Starten des Tests in Cepheid OS 2.1 oder höher

Achten Sie vor Testbeginn darauf:

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

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

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

17 Anzeige der Ergebnisse in Cepheid OS 2.1 oder höher

Das GeneXpert System mit Touchscreen-Ergebnisbildschirm interpretiert die Testergebnisse automatisch für Sie und zeigt sie übersichtlich im Fenster **Ergebnisse anzeigen** an.

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

18 Interne Kontrollen

Alle Kartuschen enthalten eine Probenbearbeitungskontrolle (Sample Processing Control, SPC) und eine Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC).

Probenbearbeitungskontrolle (SPC) – Stellt sicher, dass die Probe ordnungsgemäß bearbeitet wurde. Die SPC überprüft, ob die Probe ordnungsgemäß bearbeitet wurde. Darüber hinaus stellt diese Kontrolle eine probenbedingte Hemmung des Echtzeit-PCR-Assays fest und stellt sicher, dass die Bedingungen der PCR-Reaktion (Temperatur und Zeit) für die Amplifikationsreaktion geeignet und die PCR-Reagenzien funktionsfähig sind. Bei einer negativen Probe sollte die SPC positiv sein; bei einer positiven Probe kann sie negativ oder positiv sein. Die SPC hat den Test „bestanden“, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt.

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

19 Externe Kontrollen:

Zur Einhaltung von lokalen, bundesstaatlichen und bundesweiten Akkreditierungsvorschriften können ggf. externe Kontrollen verwendet werden.

Cepheid empfiehlt allen Laboren während der Durchführung des Xpert Xpress CoV-2 *plus*-Tests bei jeder neuen Charge und Reagenzienlieferung mindestens eine externe Qualitätskontrolle durchzuführen.

Werden die erwarteten Ergebnisse für die externen Kontrollmaterialien nicht erzielt, wiederholen Sie die externen Kontrollen, bevor Sie die Patientenergebnisse freigeben. Werden die erwarteten Ergebnisse für die externen Kontrollmaterialien auch nach einer Wiederholung nicht erzielt, wenden Sie sich an den technischen Kundendienst von Cepheid.

20 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden vom GeneXpert-System automatisch ausgewertet und im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** angezeigt. Der Xpert Xpress CoV-2 *plus*-Test liefert Testergebnisse, die auf dem Nachweis von drei Gen-Zielsequenzen entsprechend den in Tabelle 1 angezeigten Algorithmen beruhen.

Tabelle 1. Xpert Xpress CoV-2 plus Mit dem mögliche Ergebnisse

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

Siehe Tabelle 2 zur Interpretation der Testergebnis-Mitteilungen für den Xpert Xpress CoV-2 plus-Test.

Tabelle 2. Xpert Xpress CoV-2 plus Ergebnisse und Interpretation für den Test

Ergebnis	Interpretation
SARS-CoV-2 POSITIV (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Ziel-RNA für SARS-CoV-2 wurde nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Eines oder mehrere SARS-CoV-2-Signale für die Zielnukleinsäuren (N2, E und RdRP) weist/weisen einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. SPC: KA (NA); die SPC wird ignoriert, da möglicherweise die Zielamplifikation für das Coronavirus stattgefunden hat. Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
SARS-CoV-2 NEGATIV (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	<p>Ziel-RNA für SARS-CoV-2 wurde nicht nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die SARS-CoV-2-Signale für die Zielnukleinsäuren (N2, E und RdRP) weisen keinen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie keinen Endpunkt unterhalb der Minimumeinstellung auf. SPC: BEST. (PASS); die SPC weist einen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs sowie einen Endpunkt oberhalb der Minimumeinstellung auf. Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
UNGÜLTIG (INVALID)	<p>Die SPC erfüllt die Akzeptanzkriterien nicht. Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der SARS-CoV-2-Nukleinsäuren kann nicht bestimmt werden. Test gemäß Abschnitt 21.2 wiederholen.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: DEFEKT (FAIL); die SPC- und SARS-CoV-2-Signale für die Zielnukleinsäuren weisen keinen Ct-Wert innerhalb des gültigen Bereichs auf und haben keinen Endpunkt unterhalb der Minimumeinstellung. Amplifikationskurve(n) für eine oder mehrere Zielgene (E, N2, oder RdRP) erfüllt/erfüllen die Akzeptanzkriterien nicht. Sondenprüfung: BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.

Ergebnis	Interpretation
FEHLER (ERROR)	<p>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit von SARS-CoV-2 kann nicht bestimmt werden. Test gemäß Abschnitt 21.2 wiederholen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Sondenprüfung: NICHT BESTANDEN (FAIL)^a; ein oder alle Ergebnisse der Sondenprüfung ist/sind fehlgeschlagen.
KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	<p>Die Anwesenheit bzw. Abwesenheit von SARS-CoV-2 kann nicht bestimmt werden. Test gemäß Abschnitt 21.2 wiederholen. KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Beispielsweise könnte der Benutzer den Test abgebrochen haben, bevor er abgeschlossen war.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● SPC: KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) ● Sondenprüfung: KA (NA) (Keine Angabe).

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

Der Xpert Xpress CoV-2 plus-Test enthält eine Funktion zum vorzeitigen Abbruch des Assays (Early Assay Termination, EAT), die bei Proben mit hohem Titer die Zeit bis zum Ergebnis verkürzt, falls das Signal der Zielnukleinsäure einen zuvor festgelegten Schwellenwert erreicht, bevor die volle Anzahl von 45 PCR-Zyklen durchlaufen wurde. Wenn der SARS-CoV-2-Titer so hoch ist, dass die EAT-Funktion ausgelöst wird, ist eventuell keine SPC- und/oder Zielsequenz-Amplifikationskurve zu sehen und ihre Ergebnisse werden eventuell nicht ausgegeben.

21 Wiederholungstests

21.1 Gründe für eine Wiederholung des Assays

Falls es zu einem der nachstehend genannten Testergebnisse kommt, ist der Test gemäß den Anweisungen in ein Mal zu wiederhole Abschnitt 21.2.

- Ein Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** bedeutet, dass die SPC-Kontrolle fehlgeschlagen ist oder die Amplifikationskurve(n) für ein oder mehrere Zielgene (E, N2, oder RdRP) die Akzeptanzkriterien nicht erfüllt/erfüllen. Die Probe wurde nicht sachgemäß bearbeitet, die PCR war gehemmt oder die Probe wurde nicht sachgemäß entnommen.
- Das Ergebnis **FEHLER (ERROR)** kann u. a. bedeuten, dass die Sondenprüfungskontrolle fehlgeschlagen ist, eine Systemkomponente ausgefallen ist oder die maximalen Druckgrenzwerte überschritten wurden.
- **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)** bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Zum Beispiel ist der Kartuschenintegritätstest fehlgeschlagen, hat der Benutzer einen laufenden Test abgebrochen oder es ist zu einem Stromausfall gekommen.

Falls eine externe Kontrolle nicht wie erwartet ausfällt, den Test mit der externen Kontrolle wiederholen und/oder Cepheid um Unterstützung bitten.

21.2 Testwiederholung

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

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

1. Legen Sie saubere Handschuhe an. Eine neue Xpert Xpress CoV-2 plus-Kartusche und eine neue Transferpipette beschaffen.
2. Bestätigen, dass das Proben-transportröhrchen bzw. Röhrchen mit externer Kontrolle verschlossen ist.
3. Die Probe durch rasches 5-maliges invertieren des Proben-transportröhrchens oder des Röhrchens mit der externen Kontrolle mischen. Den Deckel vom Proben-transportröhrchen bzw. Röhrchen mit externer Kontrolle abnehmen.
4. Den Kartuschendeckel öffnen.
5. Mithilfe einer sauberen Transferpipette (im Lieferumfang enthalten) eine Füllung der Probe in die Probenkammer mit der großen Öffnung in der Kartusche überführen.
6. Den Kartuschendeckel schließen.

22 Einschränkungen

- Die Leistung des Xpert Xpress CoV-2 plus-Tests wurde nur mit Nasen-Rachen- und anterioren Nasen-Abstrichproben ermittelt. Andere Probentypen als Nasen-Rachen- und anteriore Nasen-Abstrichproben wurden nicht bewertet und ihre Leistungsmerkmale sind unbekannt.
- Die Leistung dieses Tests wurde anhand der Bewertung einer begrenzten Anzahl klinischer Proben ermittelt. Die klinische Leistung wurde nicht für alle zirkulierenden Varianten ermittelt, es wird jedoch davon ausgegangen, dass sie die zum Zeitpunkt und am Ort der klinischen Bewertung vorherrschenden Varianten widerspiegelt. Die Leistung zum Zeitpunkt des Tests kann je nach den zirkulierenden Varianten, einschließlich neu auftretender Stämme von SARS-CoV-2 und deren Prävalenz, die sich im Laufe der Zeit ändern, variieren.
- Die Leistung dieses Produkts wurde nicht bei einer Population bewertet, die gegen COVID-19 geimpft oder mit COVID-19 behandelt wurde.
- Negative Ergebnisse schließen eine Infektion mit SARS-CoV-2 nicht aus und sollten nicht als einziges Kriterium für eine Behandlung oder Entscheidungen bei der Betreuung eines Patienten verwendet werden.
- Falsch negative Ergebnisse sind möglich, wenn das Virus in einer Konzentration unterhalb der analytischen Nachweisgrenze vorliegt.
- Ergebnisse mit dem Xpert Xpress CoV-2 plus-Test müssen mit der Krankengeschichte, epidemiologischen Daten und anderen, dem den Patienten beurteilenden Arzt zur Verfügung stehenden Daten, korreliert werden.
- Wie bei allen molekularen Tests können Mutationen in den Zielregionen von Xpert Xpress CoV-2 plus die Bindung der Primer und/oder Sonden beeinträchtigen, was dazu führt, dass die Anwesenheit des Virus nicht nachgewiesen wird.
- Dieser Test kann durch Bakterien oder andere Viren verursachte Krankheiten nicht ausschließen.

- Die Leistungsfähigkeit dieses Tests wurde ausschließlich anhand der Verfahren validiert, die in dieser Packungsbeilage beschrieben sind. Änderungen an diesen Vorgehensweisen können die Leistung des Tests beeinträchtigen.
- Zu fehlerhaften Testergebnissen kann es kommen, wenn die Probe unsachgemäß entnommen wurde, wenn die empfohlenen Verfahren zur Probenentnahme, Handhabung oder Lagerung nicht befolgt wurden, wenn technische Fehler aufgetreten sind oder Proben verwechselt wurden. Zur Vermeidung falscher Ergebnisse ist die sorgfältige Einhaltung der Anweisungen in dieser Packungsbeilage erforderlich.
- Virale Nukleinsäure kann *in vivo* erhalten bleiben, unabhängig von der Infektivität des Virus. Der Nachweis eines oder mehrerer Zielanalyten bedeutet nicht, dass die entsprechenden Viren infektiös sind oder die klinischen Symptome verursachen.
- Dieser Test wurde ausschließlich mit humanen Patientenproben geprüft.
- Es handelt sich um einen qualitativen Test, der keinen quantitativen Wert des nachgewiesenen Erregers liefert.
- Dieser Test wurde nicht für eine Überwachung der Behandlung einer Infektion geprüft.
- Dieser Test wurde nicht für ein Screening von Blut oder Blutprodukten auf die Anwesenheit von SARS-CoV-2 geprüft.
- Wirkungen störender Substanzen wurden nur für die in der Kennzeichnung aufgelisteten Substanzen geprüft. Störungen durch hier nicht beschriebene Substanzen können zu falschen Ergebnissen führen.
- Die Leistung wurde nicht mit anderen Guanidinthiocyanat(GTC)-haltigen Medien als eNAT ermittelt.
- Eine Kreuzreaktivität mit Keimen im Respirationstrakt, die hier nicht beschrieben sind, kann zu falschen Ergebnissen führen.

23 Klinische Leistung

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

Die Leistung des Xpert Xpress CoV-2 plus-Tests wurde anhand von archivierten klinischen Nasen-Rachen(NP)-Abstrich- und anterioren Nasen(NS)-Abstrichproben in Virentransportmedium oder universellem Transportmedium bewertet. Archivierte Proben wurden konsekutiv nach Datum und zuvor bekanntem Analytergebnis ausgewählt. Mit dem Xpert Xpress CoV-2 plus-Test, einem SARS-CoV-2-RT-PCR-Test mit CE-Kennzeichnung, wurden parallel, randomisiert und verblindet insgesamt 164 NP-Abstriche und 111 NS-Proben getestet.

Die positive prozentuale Übereinstimmung (Positive Percent Agreement, PPA), die negative prozentuale Übereinstimmung (Negative Percent Agreement, NPA) und die Quote unbestimmter Proben wurden durch einen Vergleich der mit dem Xpert Xpress CoV-2 plus-Test erzielten Ergebnisse relativ zu den Ergebnissen bestimmt, die mit einem SARS-CoV-2-RT-PCR-Test mit CE-Kennzeichnung für die SARS-CoV-2-Zielsequenz erzielten wurden.

Bei den NP-Proben zeigte Xpert Xpress CoV-2 plus für SARS-CoV-2 eine PPA und NPA von 100,0 % bzw. 96,5 % (Abschnitt 23.1). Die Anfangsquote unbestimmter Proben betrug beim Xpert Xpress CoV-2 plus-Test 1,8 % (3/164). Bei Testwiederholung lieferten alle drei (3) Proben gültige Ergebnisse. Die Endquote unbestimmter Proben betrug beim Xpert Xpress CoV-2 plus-Test 0 % (0/164).

Tabelle 3. Xpert Xpress CoV-2 plus Ergebnisse der Leistungstests mit NP-Abstrichproben

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

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

Bei den NS-Proben zeigte Xpert Xpress CoV-2 plus für SARS-CoV-2 eine PPA und NPA von 100,0 % bzw. 100,0 % (Tabelle 4). Die Anfangsquote unbestimmter Proben betrug beim Xpert Xpress CoV-2 plus-Test mit NS-Proben 2,7 % (3/111). Bei Testwiederholung lieferten alle drei (3) Proben gültige Ergebnisse. Die Endquote unbestimmter Proben betrug beim Xpert Xpress CoV-2 plus-Test 0 % (0/111).

Tabelle 4. Xpert Xpress CoV-2 plus Ergebnisse der Leistungstests mit NS-Proben

Zielsequenz	Anzahl Proben	RP	FP	RN	FN	PPA (95%-KI)	NPA (95%-KI)
SARS-CoV-2	111	46	0	65	0	100,0 % (92,3 %– 100,0 %)	100,0 % (94,4 %– 100,0 %)

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

Leistung bei Proben mit N2-Mutationen

Tabelle 5 zeigt die Analyse des Vergleichs der mit dem Xpert Xpress CoV-2 plus-Test erzielten Ergebnisse relativ zu den Ergebnissen, die mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2-Test bei den Proben mit N2-Mutationen erzielt wurden.

Tabelle 5. Leistung des Xpert Xpress CoV-2 plus-Tests an Proben mit N2-Mutationen

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

^a Vermutlich positives Ergebnis mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2-Test ist als positives Ergebnis in der endgültigen Datenanalyse enthalten.

Die sechs (6) SARS-CoV-2-Proben mit einer N2-Mutation ergaben im Xpert Xpress CoV-2 plus-Test positive SARS-CoV-2-Ergebnisse. Bei einer Testung mit dem Xpert Xpress SARS-CoV-2-Test (Vergleichstest) ergab eine (1) Probe ein positives Ergebnis und fünf (5) Proben ergaben vermutlich positive Testergebnisse. Die vermutlich positiven Testergebnisse des Xpert Xpress SARS-CoV-2-Tests wurden für die Analyse als positiv berücksichtigt.

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

Insgesamt 125 archivierte, eingefrorene anonymisierte klinische NS-Proben von asymptomatischen Screening-Personen. Diese Proben wurden konsekutiv nach Datum und zuvor bekanntem Analytergebnis ausgewählt. Die Proben von den asymptomatischen Screening-Personen wurden mit Xpert Xpress CoV-2 plus parallel, randomisiert und verblindet mit

einem SARS-CoV-2-RT-PCR-Test mit CE-Kennzeichnung getestet. Der Xpert Xpress CoV-2 plus zeigte für SARS-CoV-2 eine PPA und NPA von 100,0 % bzw. 99,0 % (Tabelle 6). Die Quote unbestimmter Proben betrug beim Xpert Xpress CoV-2 plus-Test 0 % (0/125).

Tabelle 6. Ergebnisse der Leistungstests für Xpert Xpress CoV-2 plus mit NS-Proben von asymptomatischen Screening-Personen

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

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

24 Analytische Leistung

24.1 Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze) für Nasen-Rachen-Abstriche

Die analytische Sensitivität des Xpert Xpress CoV-2 plus-Tests wurde zunächst anhand von zwei Reagenzienchargen durch eine Testung von limitierenden Verdünnungen von einem NATrol SARS-CoV-2-Virusstamm geschätzt, der in gepoolter negativer klinischer NP-Abstrich-Matrix gemäß den Leitlinien im Dokument EP17-A2 des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) verdünnt wurde. Die LoD wurde unter Berücksichtigung jedes Zielgens (E, N2 und RdRP) zusätzlich zur Gesamtpositivitätsrate des CoV-2-Plus-Tests geschätzt. Der gemäß Probit-Regressionsanalyse geschätzte LoD-Wert basierte auf dem schwächsten Zielgen (N2) und wurde anhand von zwei Chargen von Xpert Xpress CoV-2 plus-Reagenzien für zwei klinische NP-Abstrich-Matrizes (UTM/VTM, eNAT) verifiziert. Der Konzentrationswert mit beobachteten Trefferraten von größer oder gleich 95 % in der Studie zur Bestimmung der LoD lag für die Zielsequenzen RdRP und E bei 200 bzw. 70 Kopien/ml. Die für das SARS-CoV-2-Virus verifizierte LoD für die jeweiligen klinischen NP-Abstrich-Matrizes sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7. Xpert Xpress CoV-2 plus Nachweisgrenze (Nasen-Rachen-Abstrich)

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

24.2 Analytische Reaktivität (Inklusivität)

Die Inklusivität der Xpert Xpress CoV-2 plus-Primer wurde am 30. Juni 2022 mittels In-silico-Analyse der Amplikons des Assays in Relation zu 11.650.640 in der Gen-Datenbank GISAID vorliegenden SARS-CoV-2-Sequenzen für die drei Zielsequenzen E, N2 und RdRP bewertet. Die 11.650.640 SARS-CoV-2-Sequenzen wurden basierend auf der von GISAID jedem Genom zugewiesenen Pango-Linie in die Linien von Interesse aufgeteilt und diejenigen mit mehrdeutigen Nukleotiden wurden ausgeschlossen. Der Fokus der folgenden Inklusivitäts-Analysen liegt daher auf den kombinierten, nicht mehrdeutigen Sequenzen von Varianten von Interesse und besorgniserregenden Varianten mit Stand vom 30. Juni 2022. Dabei handelte es sich um 10.469.612 Sequenzen für die Zielsequenz E, 10.587.381 Sequenzen für die Zielsequenz N2 und 10.333.656 Sequenzen für die Zielsequenz RdRP. Tabelle 8 enthält eine Zusammenfassung der effektiven prognostizierten Inklusivität für die Amplikons E, N2 und RdRP für die Varianten von Interesse und besorgniserregenden Varianten.

Tabelle 8. Prognostizierte Inklusivität für die Amplikons E, N2 und RdRP für die Varianten von Interesse und besorgniserregenden Varianten von SARS-CoV-2

SARS-CoV-2-Zielamplikon	Genauere Übereinstimmung	1 Mismatch ^a	2 oder mehr Mismatches	Prognostizierte Inklusivität
E	10.420.248 von insgesamt 10.469.612 (99,5 %)	48.562 (0,5 %)	802 (0,01 %)	100 %
N2	10.386.068 von insgesamt 10.587.381 (98,1 %)	196.336 (1,9 %)	4977 (0,05 %)	99,95 %
RdRP	10.247.146 von insgesamt 10.333.656 (99,2 %)	85.373 (0,8 %)	1137 (0,01 %)	100 %

^a Einzelnukleotid-Mismatches führen der Prognose zufolge nicht zu einer beeinträchtigten Leistung des Tests.

Die *In-silico*-Inklusivität der Xpert Xpress CoV-2 plus-Sonden-Oligonukleotide für E, N2 und RdRP wurde zudem gegenüber den 20 häufigsten Matches in der GISAID-EpiCoV-Sequenzdatenbank mit Stand vom 15. Juni 2022 beurteilt, wobei es sich um 10.310.839 für die Zielsequenz E, 10.428.014 für die Zielsequenz N2 und 10.178.602 für die Zielsequenz RdRP handelte. Für jedes der im Xpert Xpress CoV-2 plus-Test verwendeten Sonden-Oligonukleotide enthält Tabelle 9 die Anzahl der Sequenzen sowie den entsprechenden Prozentsatz der Sequenzen aus diesem Datensatz mit genauer Übereinstimmung, 1 Mismatch/Insertion und 2 oder mehr Mismatches/Insertionen im Alignment.

Tabelle 9. Prognostizierte Inklusivität für die Sonden E, N2 und RdRP für die Varianten von Interesse und besorgniserregenden Varianten von SARS-CoV-2

SARS-CoV-2-Zielsequenz-Sonde	Genauere Übereinstimmung	1 Mismatch/ Insertion ^a	2 oder mehr Mismatches/ Insertionen	Prognostizierte Inklusivität
E	10.300.688 von insgesamt 10.310.839 (99,9 %)	9853 (0,1 %)	22 (0,0002 %)	100 %
N2	10.351.581 von insgesamt 10.428.014 (99,3 %)	72.957 (0,7 %)	0 (0 %)	100 %
RdRP	0	10.140.254 von insgesamt 10.178.602 (99,6 %)	37.492 (0,4 %)	99,6 %

^a Einzelnukleotid-Mismatches/Insertionen führen der Prognose zufolge nicht zu einer beeinträchtigten Leistung des Tests.

Zusätzlich zu der *In-silico*-Analyse der SARS-CoV-2-Primer und -Sonden auf Inklusivität wurde die Inklusivität des Xpert Xpress CoV-2 plus-Tests durch Labortests gegen mehrere Stämme von SARS-CoV-2 bei Konzentrationen nahe der analytischen LoD bewertet. In dieser Studie wurden mit dem Xpert Xpress CoV-2 plus-Test insgesamt 25 Stämme, bestehend aus 5 SARS-CoV-2-Virus-Stämmen und 20 SARS-CoV-2 In-Vitro-RNA-Transkripte, die Variantenstämmen entsprechen, getestet. Für jeden Stamm wurden drei Replikate getestet. In allen drei Replikaten wurden alle SARS-CoV-2-Stämme positiv getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 aufgeführt.

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

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

SARS-CoV-2-Stamm	Getesteter Titer	Anzahl der positiven Ergebnisse aus der Gesamtzahl der getesteten Replikate			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
India/MH- SEQ-221_S66_R1_001/2021 ^c	1,2e3 Kopien/ml	POS	3/3	3/3	3/3

a Hitzeinaktivierte Viruskulturlüssigkeit

b Eines der 3 Replikate wurde als FEHLER (ERROR) ausgegeben. Der Durchlauf wurde erfolgreich wiederholt, sodass 3 gültige Replikate erhalten wurden.

c *In-vitro*-RNA-Transkripte

24.3 Analytische Spezifität (Exklusivität)

Die analytische Spezifität/Kreuzreaktivität des Xpert Xpress CoV-2 plus umfasste die in einer *In-silico*-Analyse durchgeführte Bewertung der Primer und Sonden des SARS-CoV-2-Tests mit potenziell kreuzreaktiven Mikroorganismen. Die Analyse wurde durchgeführt, indem Primer und Sonden von Xpert Xpress CoV-2 plus einzeln den aus der GISAID-Datenbank heruntergeladenen Sequenzen der Mikroorganismen zugeordnet wurden. Die E-Primer und -Sonden sind nicht spezifisch für SARS-CoV-2 und weisen auch das humane und das Fledermaus-SARS-Coronavirus nach. Abgesehen davon wird keine potenzielle unbeabsichtigte Kreuzreaktivität mit anderen in Tabelle 11 aufgeführten Organismen aufgrund der *In-silico*-Analyse erwartet.

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

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

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

Zusätzlich zur *In-silico*-Analyse der SARS-CoV-2-Primer und -Sonden auf Kreuzreaktivität wurde die analytische Spezifität des Xpert Xpress CoV-2 plus-Tests durch Labortests an einem Panel aus 55 Mikroorganismen, bestehend aus 4 humanen Coronaviren, 1 MERS-Coronavirus, 1 SARS-Coronavirus, 19 anderen Atemwegsviren, 26 Atemwegsbakterien, 2 Hefestämmen, 1 Pilzstamm und 1 humanen Nasenspülflüssigkeit, die eine vielfältige mikrobielle Flora im menschlichen Respirationstrakt darstellte, bewertet. Das Panel wurde in verschiedenen Pools von Mikroorganismen getestet. Falls ein Pool ein positives Ergebnis ergab, wäre dann jedes Mitglied des Pools individuell getestet worden. Für jeden Pool wurden drei Replikate getestet. Eine Probe wurde als negativ angesehen, falls alle drei Replikate negativ waren. Die Bakterien- und Hefe-Stämme wurden in Konzentrationen von $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml getestet, mit Ausnahme der *Chlamydia pneumoniae*, die in $1,1 \times 10^6$ IFU/ml, und des *Lactobacillus reuteri*, der in $1,1 \times 10^6$ Kopien/ml von genomischer DNA getestet wurde. Viren wurden in einer Konzentration von $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml getestet. Die analytische Spezifität betrug 100 %. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 aufgeführt.

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

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

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

Viren aus der gleichen genetischen Familie	Testgruppe	Getestete Konzentration	Anzahl der positiven Ergebnisse aus der Gesamtzahl der getesteten Replikate			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
<i>Haemophilus influenzae</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Legionella spp.</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Moraxella catarrhalis</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Mycobacterium tuberculosis (avirulent)</i>	11	1,1e6 CFU/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Neisseria mucosa</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Propionibacterium acnes (= Cutibacterium acnes) Z144</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Pseudomonas aeruginosa Z139</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Staphylococcus aureus</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	1,1e6 CFU/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Streptococcus agalactiae</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Streptococcus pyogenes</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Streptococcus salivarius</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Streptococcus sanguinis</i>		1,1e6 CFU/ml				
Pneumocystis jirovecii (PJP)		1,1e6 CFU/ml				
<i>Lactobacillus reuteri F275^b</i>	13	1,1e6 Genomkopien/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Neisseria meningitides^b</i>		1,1e6 Genomkopien/ml				
Gepoolte humane Nasenspülung	14	n. a.	NEG	0/3	0/3	0/3
Influenza C	15	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3

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

^b DNA-Proben wurden in simulierter NPS/NS-Hintergrundmatrix mit einer ADF mit voller Probenpräparation getestet.

24.4 Mikrobielle Störungen

Die mikrobielle Störung des Xpert Xpress CoV-2 plus-Tests durch die Anwesenheit von Bakterien- oder Virusstämmen, die in menschlichen Proben der oberen Atemwege vorkommen können, wurde durch Testung eines Panels von 10 kommensalen Mikroorganismen, bestehend aus 7 Virusstämmen und 3 Bakterienstämmen, bewertet. Die angesetzten Proben bestanden aus SARS-CoV-2-Virus, das mit der 3-fachen Nachweisgrenze (LoD) einer simulierten Nasen-Rachen-Abstrich(NPS)/ Nasenabstrich(NS)-Matrix in Anwesenheit von Adenovirus Typ 1C, Humanem Coronavirus OC43, Rhinovirus Typ 1A, Humanem Metapneumovirus, Humaner Parainfluenza Typ 1, 2 und 3 (jeweils angereichert mit 1x10⁵ Einheiten/ml), *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* (jeweils angereichert mit 1x10⁷ CFU/ml) zugesetzt wurde.

Replikate von 8 positiven Proben wurden auf das SARS-CoV-2-Virus und jede potenzielle mikrobielle Störung der Stammkombination getestet. Mit dem Xpert Xpress CoV-2 plus-Test wurden alle 8 von 8 positiven Replikatproben als SARS-CoV-2 POSITIV identifiziert. Es wurde keine Störung durch kommensale Viren- oder Bakterienstämme berichtet.

24.5 Potenzielle Störsubstanzen

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

Potenzielle Störsubstanzen im Nasengang und im Nasopharynx sind insbesondere Blut, Nasensekrete oder Schleim und Nasen- und Halsmedikamente zur Linderung bei verstopfter, trockener oder gereizter Nase oder bei Asthma- bzw. Allergiesymptomen sowie Antibiotika und Virostatika. Positive und negative Proben wurden in simulierter Nasen-Rachen-Abstrich (NPS)/ Nasenabstrich (NS) Matrix angesetzt. Negative Proben (N = 8) wurden in Anwesenheit jeder Substanz getestet, um die Auswirkungen auf die Leistung der Probenbearbeitungskontrolle (SPC) zu ermitteln. Positive Proben (N = 8) wurden pro Substanz mit dem SARS-CoV-2-Virus getestet, die mit der 3-fachen der LoD versetzt waren. Bei den Kontrollen handelte es sich um Proben mit dem SARS-CoV-2-Virus, die in einer simulierten NPS/NS-Matrix ohne potenziell störende Substanz mit der 3-fachen der LoD versetzt waren. Die Substanzen mit aktiven Bestandteilen, die bewertet wurden, sind in aufgeführt Tabelle 13.

Tabelle 13. Getestete potenzielle Störsubstanzen

Substanz-ID	Substanz/Klasse	Substanz/Aktiver Bestandteil
Keine Substanz	Kontrolle	Copan universelles Transportmedium (UTM)
Afrin	Nasenspray	Oxymetazolin, 0,05 %
Albuterolsulfat	β-Adrenozeptor-Agonist-Bronchospasmolytikum	Die bewerteten Stoffe mit ihren Wirkstoffen sind in aufgeführt. (5 mg/ml)
BD Universelles Transportmedium	Transportmedien	BD Universelles Transportmedium
Blut	Blut	Blut (human)
Copan 3U045N.PH (Cepheid Abstrich/M)	Transportmedien	Copan 3U045N.PH (Cepheid Abstrich/M)
FluMist	FluMist®	Intranasaler Lebendimpfstoff
Fluticason-Propionat Nasenspray	Nasales Kortikosteroid	Fluticason-Propionat
Ibuprofen	Analgetika (nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR))	Ibuprofen
Menthol	Halstabletten, orales Anästhetikum und Analgetikum	Benzocain, Menthol
Muzin	Muzin	Gereinigtes Muzinprotein (bovine oder porcine Unterkieferspeicheldrüse)
Muzin	Muzin	Gereinigtes Muzinprotein (bovine Unterkieferspeicheldrüse, Typ I-S)
Mupirocin	Antibiotikum, Nasensalbe	Mupirocin (20 mg/g=2 %)
Humane periphere mononukleäre Blutzellen (PBMZ)	Humane periphere mononukleäre Blutzellen (PBMZ)	Humane periphere mononukleäre Blutzellen (PBMZ)
PHNY	Nasentropfen	Phenylephrin, 1 %
Remel M4RT	Transportmedien	Remel M4RT
Remel M5	Transportmedien	Remel M5

Substanz-ID	Substanz/Klasse	Substanz/Aktiver Bestandteil
Kochsalzlösung	Salines Nasenspray	Natriumchlorid (0,65 %)
Schnupftabak	Tabak	Nikotin
Tamiflu	Antivirale Medikamente	Zanamivir
Tobramycin	Antibakteriell, systemisch	Tobramycin
Zicam	Nasengel	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum Schwefel (0,05 %)
Zink	Zinkpräparat	Zinkgluconat

Die Ergebnisse der Studie (Tabelle 14) zeigen, dass in den meisten Fällen 8 von 8 Replikaten für jede getestete Kombination von SARS-CoV-2-Virus und Substanz positive Ergebnisse lieferten und keine Störungen beobachtet wurden. Der Test mit 5 µg/mL Nasenspray Fluticasonpropionat ergab bei einem von 8 Replikaten das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)**.

Tabelle 14. SARS-CoV-2-Virus-Test in Anwesenheit potenzieller Störsubstanzen

Substanz	Getestete Konzentration	Anzahl korrekter Ergebnisse/Anzahl der Tests			
		SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020)	E	N2	RdRP
Kontrollensimulierte NPS/NS Matrix (Keine Substanz)	100 Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8
Afrin	15 Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8
Albuterolsulfat	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
BD Universelles Transportmedium	N. zutr.	8/8	8/8	8/8	8/8
Blut	2 Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan 3U045N.PH (Cepheid Abstrich/M)	N. zutr.	8/8	8/8	8/8	8/8
FluMist	6,7 Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8
Fluticason-Propionat Nasenspray	5 µg/ml	7/8 ^a	7/8 ^a	7/8 ^a	7/8 ^a
	2,5 µg/ml	8/8 ^b	8/8 ^b	8/8 ^b	8/8 ^b
Ibuprofen	21,9 mg/dl	8/8	8/8	8/8	8/8
Menthol	1,7 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Muzin	0,1 Gew.-%	8/8	8/8	8/8	8/8
Muzin	2,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocin	10 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Humane periphere mononukleäre Blutzellen (PBMZ)	1x10 ³ Zellen/µl	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15 Vol.-%	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	N. zutr.	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	N. zutr.	8/8	8/8	8/8	8/8

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

- ^a Mit 5 µg/ml des Nasensprays Fluticasonpropionat ergab eines von 8 Replikaten das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)**. Den Zielgenen wurde für die statistische Analyse ein Ct von 45 zugewiesen. Zwischen dem mittleren Ct der Kontrolle jedes Zielgens und dem mittleren Ct des Tests jedes Zielgens wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet.
- ^b Für die Substanz, die das Ergebnis **UNGÜLTIG (INVALID)** (Nasenspray Fluticasonpropionat) lieferte, wurde die Konzentration um die Hälfte verringert und es wurde keine Störung beobachtet.

24.6 Kontamination durch Verschleppung

Eine Studie wurde durchgeführt, um zu bewerten, ob die geschlossene Xpert Xpress CoV-2 plus Einweg-Kartusche eine Kontamination durch Proben- und Amplikon-Verschleppung beim Testen einer negativen Probe sofort nach dem Testen einer sehr hoch positiven Probe im selben GeneXpert-Modul verhindert. Die in dieser Studie verwendete negative Probe bestand aus einer simulierten NP-Abstrich/NS-Matrix, und die positive Probe bestand aus hohen SARS-CoV-2-Viruskonzentrationen (inaktiviertes SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 mit 5e4 Kopien/ml), die der negativen NP-Abstrich/NS-Matrix zugesetzt wurden. Die negative Probe wurde zu Beginn der Studie in einem GeneXpert-Modul getestet. Nach dem ersten Test der ersten negativen Probe wurde die hoch positive Probe im selben GeneXpert-Modul bearbeitet, unmittelbar gefolgt von einer weiteren negativen Probe. Dieses wurde 20-mal im selben Modul wiederholt, was zu 20 positiven und 21 negativen für das Modul führte. Die Studie wurde mit einem zweiten GeneXpert-Modul für insgesamt 40 positive und 42 negative Proben wiederholt. Mit dem -Test wurden alle 40 positiven Proben korrekt als **SARS-CoV-2 POSITIV** ausgegeben und alle 42 negativen Proben korrekt als **SARS-CoV-2 NEGATIV** ausgegeben. Xpert Xpress CoV-2 plus In dieser Studie wurde keine Kontamination durch Proben- oder Amplikon-Verschleppung beobachtet.

25 Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit des Xpert Xpress CoV-2 plus-Tests wurde an drei (3) Zentren anhand eines aus 3 Proben bestehenden Panels, einschließlich einer negativen Probe, einer niedrig positiven (~1,5-fache LoD) und einer moderat positiven (~3-fache LoD) Probe bewertet. Die negative Probe bestand aus simulierter Matrix ohne Ziel-Mikroorganismen oder Ziel-RNA. Die positiven Proben waren angesetzte Proben in einer simulierten Matrix mit inaktiviertem NATrol SARS-CoV-2 (ZeptoMetrix).

Die Tests fanden über sechs (6) Tage statt, wobei drei (3) Chargen von Xpert Xpress CoV-2 plus-Kartuschen an drei (3) teilnehmenden Zentren mit jeweils zwei (2) Benutzern eingesetzt wurden, sodass sich insgesamt 144 Observationen pro Panelprobe (3 Zentren x 2 Bedienpersonen x 3 Chargen x 2 Tage/Charge x 2 Durchläufe x 2 Replikate = 144 Observationen/Panelprobe) ergaben. Die Studienergebnisse sind in zusammengefasst Tabelle 15.

Tabelle 15. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsergebnisse – Übereinstimmung in %

Panelprobe	Zentrum 1			Zentrum 2			Zentrum 3			Gesamtübereinstimmung in % und 95%-KI nach Panelprobe
	Bed1	Bed2	Zentrum	Bed1	Bed2	Zentrum	Bed1	Bed2	Zentrum	
Negativ	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (23/23) ^a	100 % (47/47)	99,3 % (142/143) [96,1 %– 99,9 %]
SARS-CoV-2 niedr. pos.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144) [97,4 %– 100 %]
SARS-CoV-2 mod. pos.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144) [97,4 %– 100 %]

^a Eine Probe ergab sowohl im ersten Test als auch im Wiederholungstest ein unbestimmtes Ergebnis und wurde von der Analyse ausgeschlossen.

26 Literatur

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Abgerufen am 9. Februar 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Abgerufen am 3. März 2020.
3. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Abgerufen am 8. September 2021.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (siehe aktuellste Ausgabe). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (siehe aktuellste Ausgabe).
6. VERORDNUNG (EG) NR. 1272/2008 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Liste der Sicherheitshinweise, Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG (Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006).
7. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

27 Standorte der Cepheid-Zentralen

Corporate Headquarters

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

European Headquarters

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

28 Technische Unterstützung

Bevor Sie uns kontaktieren

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

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

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

Technischer Kundendienst in den Vereinigten Staaten



















Telefon: + 1 888 838 3222 E-Mail: techsupport@cepheid.com

Technischer Kundendienst in Frankreich

Telefon: + 33 563 825 319 E-Mail: support@cepheideurope.com

Die Kontaktinformationen aller Vertretungen des technischen Kundendiensts von Cepheid finden Sie auf unserer Website: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

29 Symbolerklärung

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



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon:+ 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301



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



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



30 Revisionsverlauf

Beschreibung der Änderungen: 302-8404, Rev. A auf Rev. B

Zweck: Saktualisierung von Software-Schritten und analytischen Leistungsdaten

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
Testbeginn	Aktualisierung der Softwareschritte.
Anzeigen von Ergebnissen	Aktualisierung der Softwareschritte.
Analytische Reaktivität (Inklusivität)	Aktualisierung der <i>In-silico</i> -Inklusivität mit Analysedaten mit Stand vom 30. Juni 2022
Analytische Spezifität (Exklusivität)	Aktualisierung der Tabelle 11 mit neu aufgenommenen Mikroorganismen mit hoher Priorität, die mittels <i>In-silico</i> -Exklusivitätsanalyse analysiert wurden.
Revisionsverlauf	Tabelle mit Revisionsverlauf aktualisiert.