



Rx Only

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Nucleïnezuurtest voor gebruik met het cobas[®] Liat[®]-systeem

Voor gebruik bij *in-vitro* diagnostiek

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B

P/N: 09211101190

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit

P/N: 09211128190

Inhoudsopgave

Beoogd gebruik	4
Samenvatting en verklaring van de test	4
Reagentia en materialen	6
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-reagentia en controles	6
Opslag en verwerking van reagentia	9
Aanvullende vereiste materialen	10
Vereiste instrumentatie en software	10
Voorzorgsmaatregelen en vereisten voor verwerking	11
Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen	11
Afname, vervoer en opslag van monsters	12
Monsterafname	12
Transport en opslag	12
Gebruiksaanwijzing	13
Procedurele opmerkingen	13
Een cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test uitvoeren	13
Testprocedure	14
Lotvalidatie van het cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje	15
Benodigde materialen voor lotvalidatie	15
Negatief controlemonster voorbereiden en testen	15
Testbuisje workflow Lotvalidatie	16
Vorbereiden van cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B positieve controlemonster en doorgaan met lotvalidatie	18
Aanvullende controleruns uitvoeren	22
Resultaten	23
Kwaliteitscontrole en interpretatie van resultaten	23
Procedurele beperkingen	25

Niet-klinische prestatie — SARS-CoV-2	26
Belangrijkste prestatiekenmerken	26
Analytische gevoeligheid	26
Reactiviteit/inclusiviteit	27
Kruisreactiviteit – natte laboratoriumtests	29
Kruisreactiviteit met SARS-CoV-1	29
Kruisreactiviteit/microbiële interferentie met andere micro-organismen	29
Co-infectie (competitieve remming)	30
Evaluatie van de klinische prestaties — SARS-CoV-2	32
Niet-klinische prestaties — influenza A/B	35
Analytische gevoeligheid	35
Reproduceerbaarheid	35
Reactiviteit/inclusiviteit	37
Kruisreactiviteit	39
Interfererende micro-organismen	40
Interfererende stoffen	41
Klinische prestaties — influenza A/B	42
Foutcodes	44
Aanvullende informatie	45
Belangrijke testfuncties	45
Symbolen	46
Technische ondersteuning	47
Fabrikant en importeur	47
Handelsmerken en patenten	47
Copyright	47
Referenties	48
Documentrevisie	50

Beoogd gebruik

De **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-nucleïnezuurtest voor gebruik met het **cobas**® Liat®-systeem (**cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B) is een geautomatiseerde multiplex realtime RT-PCR-test die is bedoeld voor gelijktijdige snelle *in vitro* kwalitatieve detectie en differentiatie van RNA van SARS-CoV-2-virus, het influenza A-virus en het influenza-virus B in door de zorgaanbieder afgenomen nasofaryngeale en nasale monsters en zelf afgenomen nasale monsters (in een zorginstelling afgenomen met instructies van een zorgaanbieder) bij personen bij wie een virale luchtweginfectie wordt vermoed.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B is bedoeld voor gelijktijdige snelle *in vitro* detectie en differentiatie van nucleïnezuur van SARS-CoV-2, het influenza A-virus en het influenza B-virus in klinische monsters en heeft niet het detecteren van het influenza C-virus tot doel. RNA van het SARS-CoV-2-virus, influenza A-virus en influenza B-virus kan over het algemeen worden gedetecteerd in respiratoire monsters tijdens de acute infectiefase. Positieve resultaten duiden op een actieve infectie, maar sluiten een bacteriële infectie of co-infectie met andere pathogenen die niet worden gedetecteerd door de test niet uit. Klinische correlatie met de voorgeschiedenis van de patiënt en andere diagnostische informatie is noodzakelijk om de infectiestatus van de patiënt te bepalen. De gedetecteerde ziekteverwekker is mogelijk niet de definitieve oorzaak van de ziekte.

Negatieve resultaten sluiten infectie met SARS-CoV-2, influenza A en/of influenza B niet uit en mogen niet worden gebruikt als enige basis voor diagnose, behandeling of andere beslissingen op het gebied van patiëntenbeheer.

Negatieve resultaten moeten worden gecombineerd met klinische observaties, de voorgeschiedenis van de patiënt en/of epidemiologische informatie.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B is bedoeld voor gebruik door professionele zorgverleners of opgeleide gebruikers die bekwaam zijn in het gebruik van het **cobas**® Liat®-systeem op de plaats van de zorgverlening (POC) of in een klinisch laboratorium.

Samenvatting en verklaring van de test

Achtergrond

De coronavirusziekte 2019 (COVID-19) is een luchtwegaandoening die wordt veroorzaakt door een nieuw menselijk coronavirus, dat door de Wereldgezondheidsorganisatie SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) is genoemd.¹⁻³ COVID-19 is uitgeroepen tot een noodsituatie op het gebied van de volksgezondheid van internationaal belang en is de eerste pandemie veroorzaakt door een coronavirus.^{4,5} Naast de wereldwijde bezorgdheid over COVID-19, blijven influenza A- en B-virussen circuleren en veroorzaken ze ook acute luchtwegaandoeningen. COVID-19 en influenza zijn mogelijk fatale infecties die wereldwijd leiden tot morbiditeit en mortaliteit.⁶

Snelle en nauwkeurige diagnose en differentiatie van infecties met SARS-CoV-2 en influenza is belangrijk bij personen waarvan wordt vermoed dat ze een luchtweginfectie hebben. De seizoensgebondenheid van COVID-19 en influenza overlappen en de klinische manifestatie van de twee ziektes kan vergelijkbaar zijn, variërend van asymptomatische of milde 'griepachtige' ziekte (zoals koorts, hoesten, kortademigheid of spierpijn) bij een meerderheid van personen tot een ernstigere en levensbedreigende ziekte.⁷⁻⁹ De huidige wereldwijd verspreide implementatie van het snel testen op de plaats van de zorgverlening (POC) op influenza onderstreept het belang van snelle en nauwkeurige detectie.¹⁰ Snelle en nauwkeurige detectie van zowel SARS-CoV-2 als influenza kan helpen bij het informeren van tijdkritische medische besluitvorming, inspanningen voor infectiebeheersing vergemakkelijken, efficiënte toewijzing van middelen bevorderen,

het gebruik van doelgerichte therapieën en antimicrobiële stoffen optimaliseren en het aantal aanvullende tests of procedures verminderen.^{11, 12}

Uitleg van de test

De **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**-test gebruikt real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)-technologie voor snelle detectie en differentiatie (ongeveer 20 minuten) van SARS-CoV-2, influenza A-, en influenza B-virussen uit nasofaryngeale en nasale wattenstaafjes. Door de automatisering, de kleine voetafdruk en het makkelijk te gebruiken **cobas® Liat®**-systeem kan deze test worden uitgevoerd op de plaats van de zorgverlening (POC) of in een klinisch laboratorium.

Principes van de procedure

De **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**-test wordt uitgevoerd op de **cobas® Liat® Analyzer**, die de monsterzuivering, nucleïnezuurvermeerdering en detectie van de targetsequentie in biologische monsters automatiseert en integreert met behulp van real-time RT-PCR-tests. De test richt zich op zowel de ORF1 a/b niet-structurele regio en het nucleocapside eiwitgen die uniek zijn voor SARS-CoV-2, een goed geconserveerd gebied van het matrixgen van influenza A en het niet-structurele eiwitgen van influenza B. Een interne procescontrole (IPC) maakt ook deel uit van de procedure. De IPC is aanwezig om alle stappen van het testproces te controleren, inclusief monsterzuivering en nucleïnezuurvermeerdering en om te controleren op de aanwezigheid van remmende factoren in de RT-PCR-processen.

Reagentia en materialen

De meegeleverde materialen voor **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** zijn te vinden in Tabel 1 en Tabel 2. Verwerking en opslag van reagentia zijn te vinden in Tabel 3. Vereiste, maar niet meegeleverde materialen kunnen worden gevonden in Tabel 4 en Tabel 5.

Zie de paragraaf **Reagentia en materialen** en **Voorzorgsmaatregelen en vereisten voor verwerking** voor informatie met betrekking tot gevaren van het product.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-reagentia en controles

Alle ongeopende testbuisjes en controles moeten worden bewaard zoals aanbevolen in Tabel 1 tot en met Tabel 3.

Tabel 1: **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Bewaren bij 2–8 °C 20 tests (P/N 09211101190) 2 cobas® pasteurpipetverpakkingen (12 pipetten/verpakking; P/N 09329676001) 1 streepjescodekaart bijsluiter		
Reagentia in cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B testbuisje	Ingrediënten reagentia	Veiligheidssymbool en waarschuwing ^a
cobas® Liat® Internal Proces Control (interne procescontrole)	Tris-buffer, tween-80, polyethyleenglycol, EDTA, < 0,001% bacteriofaagmateriaal MS2 (geïnactiveerd), 0,002% drager RNA, 0,01% ProClin® 300 conserveermiddel ^b	EUH210 Veiligheidsinformatieblad op verzoek verkrijgbaar. EUH208 Bevat reactiemassa van: 5-chloor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EG-nr. 247-500-7] en 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [EG-nr. 220-239-6] (3:1). Kan een allergische reactie veroorzaken.
Proteïnase K	100% proteïnase K	N.v.t.
cobas® Liat® Magnetic Glass Particles (magnetische glasdeeltjes)	Magnetische glasdeeltjes	N.v.t.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Bewaren bij 2–8 °C

20 tests (P/N 09211101190)

2 **cobas®** pasteurpipetverpakkingen (12 pipetten/verpakking; P/N 09329676001)

1 streepjescodekaart bijsluiter

Reagentia in cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B testbuisje	Ingrediënten reagentia	Veiligheidssymbool en waarschuwing ^a
cobas® Liat® Lysis Buffer (lysisbuffer)	Citroenzuur, natriumfosfaat, 42,6% guanidinium isothiocyanaat ^b , 5% decaethyleenglycol monododecylether ^b , dithiothreitol	 GEVAAR H302 + H332 Schadelijk bij inslikken en bij inademing. H314 Veroorzaakt ernstige brandwonden en oogletsel. H412 Schadelijk voor het leefmilieu in het water met langdurige werking. EUH032 Vormt zeer giftig gas in contact met zuren. P261 Inademing van stof/rook/gas/nevel/damp/spuitnevel vermijden. P273 Voorkom lozing in het milieu. P280 Beschermende handschoenen/kleding/oogbescherming/gelaatsbescherming dragen. P303 + P361 + P353 BIJ CONTACT MET DE HUID (of het haar): Verontreinigde kleding onmiddellijk uittrekken. Huid met water afspoelen. P304 + P340 + P310 NA INADEMING: Het slachtoffer in de frisse lucht brengen en laten rusten in een houding die het ademen vergemakkelijkt. Onmiddellijk een ANTIGIFCENTRUM/arts raadplegen. P305 + P351 + P338 + P310 BIJ CONTACT MET DE OGEN: Voorzichtig afspoelen met water gedurende een aantal minuten. Contactlenzen verwijderen, indien mogelijk; blijven spoelen. Onmiddellijk een ANTIGIFCENTRUM/arts raadplegen. 593-84-0 Guanidiniumthiocyanaat 9002-92-0 Brij 35
cobas® Liat® Wash Buffer (wasbuffer)	Glycine, kaliumfluoride, 0,01% ProClin® 300 conserveermiddel	N.v.t.
cobas® Liat® Elution Buffer (elutiebuffer)	Trehalose, tris-buffer, magnesiumsulfaat, runderserumalbumine, 0,01% ProClin® 300 conserveermiddel ^b	EUH210 Veiligheidsinformatieblad op verzoek verkrijgbaar. EUH208 Bevat reactiemassa van: 5-chloor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EG-nr. 247-500-7] en 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [EG-nr. 220-239-6] (3:1). Kan een allergische reactie veroorzaken.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Bewaren bij 2–8 °C 20 tests (P/N 09211101190) 2 cobas® pasteurpipetverpakkingen (12 pipetten/verpakking; P/N 09329676001) 1 streepjescodekaart bijsluiter		
Reagentia in cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B testbuisje	Ingrediënten reagentia	Veiligheidssymbool en waarschuwing ^a
cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Master Mix-1	Tween-80, tris-buffer, trehalose, kaliumchloride, runderserumalbumine, dATP, dCTP, dGTP, dUTP, 0,01% ProClin® 300 conserveermiddel ^b , < 0,001% stroomafwaartse SARS-CoV-2, influenza A, influenza B en interne procescontroleprimers	EUH210 Veiligheidsinformatieblad op verzoek verkrijgbaar. EUH208 Bevat reactiemassa van: 5-chloor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EG-nr. 247-500-7] en 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [EG-nr. 220-239-6] (3:1). Kan een allergische reactie veroorzaken.
cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Master Mix-2	Tween-80, tween-20, tris-buffer, glycerol, kaliumchloride, EDTA, dithiothreitol, < 0,01% Z05 polymerase met aptameer, 0,23% MMLV reverse transcriptase	N.v.t.
cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Master Mix-3	Tween-80, tris-buffer, EDTA, trehalose, kaliumchloride, runderserumalbumine < 0,001% stroomopwaartse SARS-CoV-2, influenza A, influenza B en interne controleprimers, < 0,01% fluorescerend gelabeld SARS-CoV-2, influenza A, influenza B en interne controleprobes, 0,004% Taq DSC 2.0 DNA-polymerase, 0,01% ProClin® 300 conserveermiddel ^b	EUH210 Veiligheidsinformatieblad op verzoek verkrijgbaar. EUH208 Bevat reactiemassa van: 5-chloor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EG-nr. 247-500-7] en 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [EG-nr. 220-239-6] (3:1). Kan een allergische reactie veroorzaken.

^a Productveiligheidslabels volgen hoofdzakelijk EU GHS-richtlijnen.^b Gevaarlijke stof of gevaarlijk mengsel.

Tabel 2: cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit Bij 2–8 °C bewaren (P/N 09211128190) 11 pasteurpipetten 1 streepjescodekaart Control Kit			
Onderdelen kit	Ingrediënten reagentia	Hoeveelheid per kit	Veiligheidssymbool en waarschuwing ^a
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B positieve controle SARS-CoV-2 (+) C (P/N 09212078001)	Tris-buffer, EDTA, < 0,003% Poly rA (synthetisch), < 0,01% niet-infectieus plasmide DNA (microbieel) met SARS-CoV-2-sequentie, < 0,05% natriumazide	3 × 0,25 ml	N.v.t.
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B positieve controle FLU A/B (+) C (P/N 07758448001)	Magnesiumchloride, polyethyleen-glycol, runderserumalbumine, fosfaatbufferzout, < 0,01% Poly rA, (synthetisch), 5% niet-infectieus influenza AH1-materiaal en 1% niet-infectieus influenza B-materiaal (micro-organisme gezuiverd en chemisch geïnactiveerd), < 0,01% ProClin® 300 conserveermiddel ^b , fenolrood	3 × 10 µl	 EUH210 Veiligheidsinformatieblad op verzoek verkrijgbaar. EUH208 bevat reactiemassa van: 5-chloor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EG-nr. 247-500-7] en 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [EG-nr. 220-239-6] (3:1). Kan een allergische reactie veroorzaken.
cobas® Dilution UTM Dilution UTM (-) C (P/N 08053669001)	N.v.t.	3 × 0,3 ml	N.v.t.

^a Productveiligheidslabels volgen hoofdzakelijk EU GHS-richtlijnen.^b Gevaarlijke stof of gevaarlijk mengsel.

Opslag en verwerking van reagentia

Reagentia moeten worden opgeslagen en verwerkt zoals beschreven in Tabel 3.

Onderstaande materialen mogen niet worden ingevroren. Open de verpakking van afzonderlijke testbuisjes niet totdat de gebruiker gereed is om de test uit te voeren.

Tabel 3: Opslag en verwerking van reagentia

Reagentia	Opslagtemperatuur	Opslagtermijn
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	2–8 °C	Stabiel tot de aangegeven houdbaarheidsdatum
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit	2–8 °C	Stabiel tot de aangegeven houdbaarheidsdatum

Aanvullende vereiste materialen

Tabel 4: Benodigde materialen die niet zijn meegeleverd

Monsterafnamekit	P/N
Nasofaryngeaal wattenstaafje afnamekits: Flexibele mini-tip FLOQSwab™ met Universal Transport Media™ (UTM®) van Copan Diagnostics OF BD™ Universal Viral Transport (UVT) 3-ml afnamekit met een gevlokt flexibel wattenstaafje met mini-top	305C 220531
Nasaal wattenstaafje afnamekits: Standaard FLOQSwab™ met Universal Transport Media™ (UTM®) van Copan Diagnostics OF BD™ Universal Viral Transport (UVT) 3-ml afnamekit met een standaard gevlokt wattenstaafje Copan Universal Transport Medium (UTM-RT®), zonder beads	306C 220528 3C047N
Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M4RT Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M4 Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M5 Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M6 Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M4RT®-buisje, zonder beads	R12565, R12566, R12567 R12550 R12555 R12563, R12568, R12569 R12622, R12591

Vereiste instrumentatie en software

De cobas® Liat®-systeemsoftware is geïnstalleerd op een of meer instrumenten.

Tabel 5: Vereiste maar niet meegeleverde apparatuur en software

Apparatuur en software
cobas® Liat® Analyzer (P/N 07341920190) Inclusief cobas® Liat®-systeem (elementaire) software versie 3.3 of hoger
cobas® SARS CoV-2 & Influenza A/B Assay Script v1.0 of hoger

Opmerking: Zie voor meer informatie over de cobas® Liat® Analyzer de gebruikershandleiding van het cobas® Liat®-systeem.

Voorzorgsmaatregelen en vereisten voor verwerking

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- Voor gebruik bij *in-vitro*-diagnostiek.
- Voor het gebruik van de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test moet de gebruiker zorgvuldig de gebruiks-aanwijzing en de gebruikershandleiding van het **cobas**® Liat®-systeem lezen.
- Behandel alle biologische monsters, met inbegrip van **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisjes en pasteur-pipetten, alsof deze infectieuze stoffen zouden kunnen overdragen. Het is vaak onmogelijk om te bepalen welke monsters infectieus zijn; voor alle biologische monsters moeten algemene voorzorgsmaatregelen worden getroffen. Richtlijnen voor het verwerken van monsters zijn beschikbaar bij Amerikaanse centra voor ziektebestrijding en -preventie en het Clinical and Laboratory Standards Institute en de Wereldgezondheidsorganisatie.¹³⁻¹⁷
- Volg de veiligheidsprocedures van uw instelling op bij het werken met chemicaliën en het verwerken van biologische monsters.
- Als infectie met een nieuw influenza A-virus wordt vermoed op basis van huidige klinische en epidemiologische screeningscriteria aanbevolen door voor de volksgezondheid bevoegde autoriteiten, moeten bij het afnemen van monsters gepaste voorzorgsmaatregelen voor infectiebestrijding voor nieuwe influenzavirussen worden getroffen. De monsters moeten naar de lokale voor de volksgezondheid bevoegde autoriteiten worden verzonden om te worden getest. Viruskweek mag in deze gevallen niet worden gepoogd, tenzij een faciliteit met BSL-3 beschikbaar is om monsters te ontvangen en te kweken.
- Gebruik geen **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje dat is beschadigd.
- Gebruik geen **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje dat is gevallen nadat het foliezakje is verwijderd.
- Haal de dop niet van het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje af tijdens of na het testen op de **cobas**® Liat Analyzer.
- Raadpleeg de gebruikershandleiding van het **cobas**® Liat®-systeem voor aanvullende waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en procedures voor het verkleinen van het risico op besmetting van de **cobas**® Liat® Analyzer.
- Voer gebruikte **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisjes, pipetten en monsterbuisjes af volgens de veiligheidsrichtlijnen voor gevaarlijk materiaal van uw instelling.
- Veiligheidsinformatiebladen (SDS, Safety Data Sheets) zijn op verzoek verkrijgbaar bij uw lokale vertegenwoordiger van Roche.
- Vanwege de hoge gevoeligheid van de tests die op de **cobas**® Liat® Analyzer worden uitgevoerd, kan besmetting van de werkomgeving door eerdere positieve monsters leiden tot onjuiste positieve resultaten. Hanteer monsters volgens standaardlaboratoriumpraktijken. Reinig de instrumenten en omringende oppervlakken volgens de instructies in de paragraaf Reiniging van de gebruikershandleiding van het **cobas**® Liat®-systeem. Indien op de **cobas**® Liat® Analyzer wordt gemorst, volgt u de desbetreffende instructies voor reiniging in de gebruikershandleiding van het **cobas**® Liat®-systeem.
- Monsterafname moet worden uitgevoerd met behulp van de aanbevolen typen wattenstaafjes. Ongeschikte of onjuiste monsterafname, monsteropslag en transport kunnen tot onjuiste of ongeldige testresultaten leiden. Gebruik GEEN wattenstaafjes van katoen of calciumalgiinaat of wattenstaafjes met een houten stokje.
- Zorg bij gebruik van 0,9% fysiologische zoutoplossing dat het wattenstaafje de juiste lengte heeft voor de afname en dat de markering voor de score niet hoger is dan de lengte van het testbuisje.
- Zorg voordat u overgaat tot testen dat het testbuisje geen sporen van lekkage vertoont.

- Gebruik alleen de pasteurpipetten die zijn bijgesloten in de testverpakkingen van de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B en de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit. Gebruik van alternatieve pasteurpipetten kan leiden tot ongeldige resultaten.
- Goede laboratoriumpraktijken en zorgvuldige naleving van de procedures die zijn gespecificeerd in deze gebruiksaanwijzing zijn noodzakelijk. Draag laboratoriumhandschoenen, een laboratoriumjas en oogbescherming wanneer monsters en reagentia worden verwerkt. Handschoenen moeten worden vervangen als u de pasteurpipet uit de **cobas**® pasteurpipetverpakking haalt, tussen het verwerken van monsters en tussen het hanteren van het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje en de **cobas**® SARS-CoV-2 Quality Control Kit om besmetting van reagentia en pipetten te voorkomen.
- Na het verwerken van de monsters en kitreagentia moet u de handschoenen uitdoen en uw handen grondig wassen.

Afname, vervoer en opslag van monsters

Opmerking: Behandel alle monsters en controles alsof overdracht van infectieuze stoffen mogelijk is. Gebruik geen wattenstaafjes van katoen of calciumalginaat of wattenstaafjes met een houten stokje.

Monsterafname

- Neem monsters af met een steriel gevlokt wattenstaafje met een synthetische punt (zoals Dacron, nylon of rayon), volgens de van toepassing zijnde fabrikantinstructies en/of standaard afnametechniek met behulp van 3 ml viraal transportmedia. Als de in tabel 4 vermelde virale transportmedia niet beschikbaar zijn, kan bij wijze van alternatief een 0,9% fysiologische zoutoplossing worden gebruikt.
- Neem nasofaryngeale en nasale monsters volgens de standaard afnametechniek af en plaats ze direct in vooraf afgemeten 3 ml 0,9% fysiologische zoutoplossing.

Transport en opslag

Vervoer van afgenomen monsters moet voldoen aan alle van toepassing zijnde voorschriften voor het vervoer van etiologische agentia. Vervoer en test de monsters zo snel mogelijk na afname.

- Als vervoer noodzakelijk is, moeten monsters worden verpakt, verzonden en vervoerd volgens de huidige uitgave van de voorschriften voor gevaarlijke goederen van de International Air Transport Association (IATA). Volg de verzendvoorschriften voor UN 3373 Biologisch materiaal, categorie B voor het verzenden van monsters die potentieel het SARS-CoV-2- of het influenzavirus bevatten. Sla monsters op bij 2 tot 8 °C en verzend ze 's nachts op ijs. Als een monster is ingevroren bij ≤ -70 °C, verzendt u deze 's nachts op ijs.
- Een monster dat is overgebracht naar het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje, moet zo snel mogelijk worden getest op de analyzer. Zodra het monster is toegevoegd aan het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje mag het maximaal 4 uur bij kamertemperatuur worden bewaard.
- Monsters die zijn verzameld in transportmedia (UTM of UVT, M4, M4RT, M5 en M6) mogen maximaal 4 uur bij kamertemperatuur of maximaal 72 uur bij 2 tot 8 °C worden bewaard als onmiddellijk testen niet mogelijk is. Indien monsters niet binnen 72 uur na afname aan het testbuisje kunnen worden toegevoegd, moeten ze bij -70 °C of kouder worden ingevroren en op droogijs worden getransporteerd.
- Monsters die zijn verzameld in 0,9% fysiologische zoutoplossing mogen maximaal 4 uur bij kamertemperatuur of maximaal 72 uur bij 2 tot 8 °C worden bewaard als onmiddellijk testen niet mogelijk is.

Gebruiksaanwijzing

Procedurele opmerkingen

- Gebruik het **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje en **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit niet na het verstrijken van de houdbaarheidsdatums.
- Gebruik testbuisjes en pasteurpipetten niet opnieuw. Ze zijn voor eenmalig gebruik.
- Zie de gebruikershandleiding van het **cobas®** Liat®-systeem voor gedetailleerde bediening en routinematige reiniging van instrumenten.

Een cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test uitvoeren

Gebruik de pasteurpipet om ongeveer 0,2 ml van het monster in het **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje over te brengen. De **cobas®** Liat® Analyzer zal het monstervolume aanpassen als er meer volume is afgenomen.

Wees altijd erg voorzichtig als u monsters overbrengt van een monsterafnamebuisje naar het testbuisje.

*Gebruik de pasteurpipetten uit de in de kit meegeleverde **cobas®** pasteurpipetverpakking voor de overdracht van monsters.*

*Zorg ervoor dat u schone handschoenen gebruikt als u pasteurpipetten uit de **cobas®** pasteurpipetverpakking haalt.*

*Sluit de **cobas®** pasteurpipetverpakking direct weer af nadat u de benodigde pipet(ten) uit de verpakking hebt gehaald.*

*De **cobas®** pasteurpipetverpakking kan op kamertemperatuur worden bewaard nadat deze uit de kit is gehaald.*

Gebruik altijd een nieuwe pasteurpipet voor elk monster.

De testprocedure wordt gedetailleerd beschreven in de gebruikershandleiding van het **cobas®** Liat®-systeem. Afbeelding 1 hieronder vat de procedure samen.

Testprocedure

Afbeelding 1: cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-procedure

“Lotvalidatie”- workflow

1	Start het systeem op en meld u aan
2	Verkrijg controles en testbuisjes
3	Kies “Nieuwe lot” in het Testmenu
4	Scan de streepjescode op de streepjescodekaart voor ID van de bijsluiter
5	Scan Negatieve controle en voer deze uit
6	Scan Positieve controle en voer deze uit

Workflow cobas® SARS CoV-2 & Influenza A/B

1	Start het systeem op en meld u aan
2	Verkrijg monsters en testbuisjes
3	Selecteer in het hoofdmenu de optie “Test uitvoeren”
4	Scan de streepjescode van het cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje
5	Scan monster-ID of voer deze in
6	Voeg het monster toe aan het cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje met behulp van de pasteurpipet en sluit het buisje opnieuw af
7	Scan de streepjescode van het cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje nogmaals
8	Start de run
9	Controleer de resultaten*
10	Haal gebruikte cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisjes uit het systeem en voer deze af

* Zie de gebruikershandleiding van het cobas® Liat®-systeem voor details over het uploaden van resultaten naar LIS.

Lotvalidatie van het cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje

Voordat u een nieuwe partij cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisjes gebruikt, moet een lotvalidatieprocedure worden uitgevoerd op de cobas® Liat® Analyzer voor het valideren van de partij cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisjes op uw locatie. De procedure omvat het testen van een monster voor negatieve controle en een monster voor positieve controle.

Opmerking: Zie de gebruikershandleiding van het cobas® Liat®-systeem voor gedetailleerde bedieningsinstructies.

Benodigde materialen voor lotvalidatie

Uit de kit met cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisjes:

- ID-streepjescodekaart van bijsluiters: meegeleverd met de cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisjeskit. Deze streepjescode is specifiek voor het lotnummer; vergelijk het lotnummer naast de streepjescode met het lotnummer op de cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisjes.
- 2 cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisjes
- 2 pasteurpipetten

Uit de cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit:

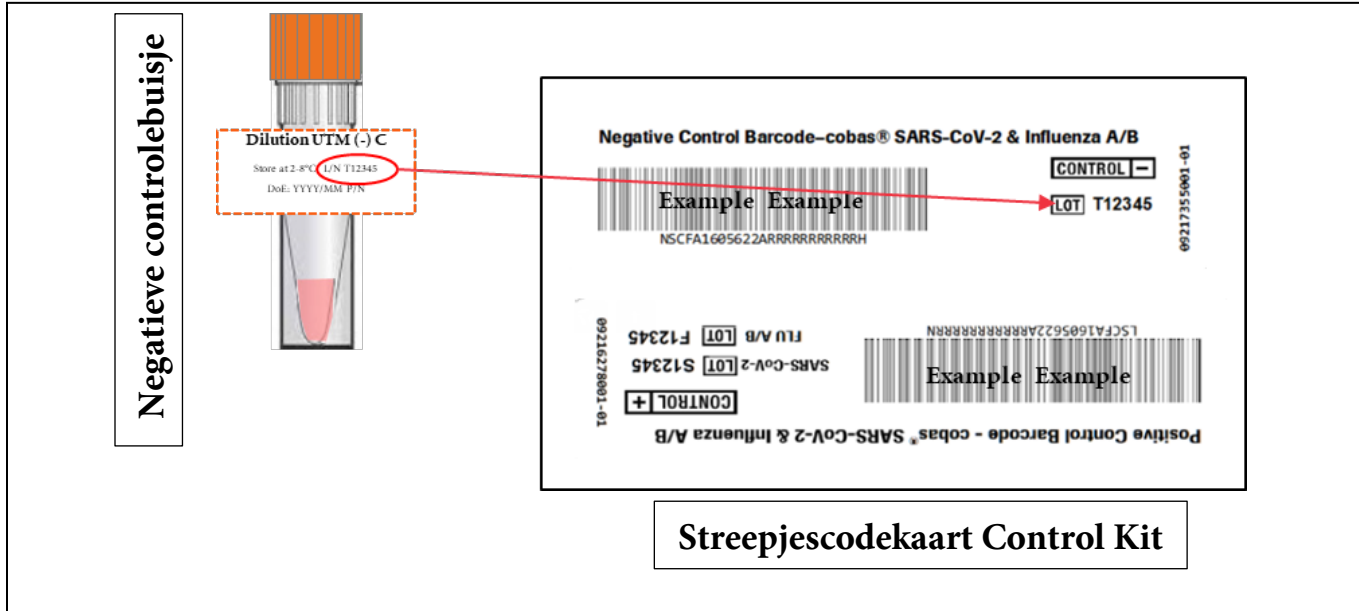
- Negatieve controle: Streepjescode negatieve controle (raadpleeg de streepjescodekaart van de Control Kit), 1 “Dilution UTM”-buisje (gebruikt als het negatieve controlemonster)
- Positieve controle: Streepjescode voor positieve controle (zie de streepjescodekaart van de Control Kit), 1 cobas® SARS-CoV-2 positieve controlebuisje, 1 cobas® Influenza A/B positieve controlebuisje
- 1 pasteurpipet

Negatief controlemonster voorbereiden en testen

Benodigde materialen:

- Streepjescode van bijsluiters op de streepjescodekaart van de bijsluiters meegeleverd met de cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisjeskit
- Streepjescode van de negatieve controle op de streepjescodekaart van de Control Kit
- 1 Dilution UTM-buisje
- 1 cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje van dit lot
- 1 pasteurpipet

Opmerking: Vergelijk met behulp van Afbeelding 2 het lotnummer (L/N) op het label van het “Dilution UTM”-buisje met het lotnummer (LOT) op het streepjescodelabel van de negatieve controle op de streepjescodekaart van de Control Kit en gebruik vervolgens de streepjescode van de negatieve controle (op de streepjescodekaart van de Control Kit) als monster-ID tijdens het uitvoeren van negatieve controles.

Afbeelding 2: Schematische weergave voor de illustratie van het negatieve controlebuisje en de streepjescodekaart van de Control Kit

Testbuisje workflow Lotvalidatie

1. Druk op de aan/uit-knop om de **cobas® Liat® Analyzer** in te schakelen.
2. Selecteer **Aanmelden** op het scherm van de **cobas® Liat® Analyzer**.
3. Voer uw gebruikersnaam in wanneer dit wordt gevraagd en selecteer **OK**.
4. Voer uw wachtwoord in wanneer dit wordt gevraagd en selecteer **OK**.

Opmerking: U wordt mogelijk gevraagd te bevestigen dat u de gebruiksaanwijzing (d.w.z. de gebruikershandleiding van het **cobas® Liat®-systeem**) hebt gelezen.

5. Selecteer **Testmenu** in het hoofdmenu van de **cobas® Liat® Analyzer**.
6. Selecteer **Nieuwe lot** onder aan de lijst.
7. Wanneer **Scan inlegblad ID** wordt weergegeven, selecteert u **Scan** en scant u de streepjescodekaart ID van de bijsluiters van de **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B kit**. Zorg ervoor dat het rode scanlicht de volledige streepjescode beslaat.

Opmerking: U wordt mogelijk gevraagd te bevestigen dat u de gebruiksaanwijzing hebt gelezen.

8. Wanneer **ID neg. controle scannen** wordt weergegeven, selecteert u **Scan** en scant u de streepjescodekaart van de negatieve controle die is meegeleverd in de Control Kit. Zorg ervoor dat het rode scanlicht de volledige streepjescode beslaat. De **cobas® Liat® Analyzer** geeft u vervolgens de volgende opdracht: **Voeg negatieve contr. toe en scan buis-ID**.
9. Houd een buisje negatieve controle rechtop en tik licht met het buisje op een vlakke ondergrond om vloeistof te verzamelen op de bodem van het buisje. Controleer visueel of het Dilution UTM zich onder in het buisje heeft verzameld.

10. Open het foliezakje van een **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje (uit het lot dat wordt toegevoegd) en verwijder het zakje met droogmiddel.
11. Gebruik de pasteurpipet uit de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Kit of QC Kit om de negatieve controle toe te voegen aan het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje. Knijp stevig in het ballonnetje van de pipet totdat het ballonnetje volledig plat is, plaats het uiteinde van de pipet in de vloeistof en zuig het monster op door het ballonnetje langzaam los te laten.

Opmerking: *Gebruik alleen de in de cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Kit of QC Kit meegeleverde pasteurpipet om controles en monsters over te brengen naar het cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje.*

12. Verwijder voorzichtig de dop van het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje en plaats de pipet in de opening. Plaats het uiteinde van de pipet dichtbij de bodem van het open compartiment.
13. Knijp langzaam in het ballonnetje om de inhoud van de pipet in het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje te legen. Voorkom dat er luchtbellen in het monster ontstaan. Laat het ballonnetje van de pipet niet los wanneer de pipet zich nog in het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje bevindt.

Opmerking: *Prik het cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje of de afdichting onder aan het monstercompartiment niet door. Als een van beide beschadigd raakt, werp dan zowel het cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje als de pasteurpipet weg en start de testprocedure opnieuw met een nieuw cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje en een nieuwe pasteurpipet.*

14. Draai de dop weer op het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje. Voer de pipet af als gevaarlijk biologisch materiaal.
15. Selecteer **Scan**, plaats het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje horizontaal op tafel onder de streepjescodelezer en zorg ervoor dat het rode scanlicht de volledige streepjescode beslaat. De ingangsklep boven op de **cobas**® Liat® Analyzer waar u het testbuisje moet inbrengen, wordt automatisch geopend nadat de streepjescode is gelezen.
16. Verwijder de beschermhoes van het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje en plaats het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje correct in de **cobas**® Liat® Analyzer zodat het testbuisje op zijn plaats vastklikt.

Opmerking: *Het cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje kan slechts op één manier worden geplaatst — de zijde met groef van het cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje moet zich aan de linkerzijde bevinden wanneer de dop op het buisje is geplaatst.*

17. Als het buisje niet tijdig is ingebracht voordat de klep sluit, scant u opnieuw de streepjescode van het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje en plaatst u het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje opnieuw. Zodra het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje correct is geplaatst, sluit de klep van de **cobas**® Liat® Analyzer automatisch en wordt de test gestart.
18. Tijdens de test geeft de **cobas**® Liat® Analyzer de status en de resterende testtijd weer. Zodra de test voltooid is, geeft de **cobas**® Liat® Analyzer het volgende bericht weer: “Verwijder de testbuis langzaam en voorzichtig.” en wordt de klep voor het inbrengen van het testbuisje automatisch geopend. Til het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje langzaam uit de **cobas**® Liat® Analyzer. Voer het gebruikte **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje af als gevaarlijk biologisch materiaal.

19. Selecteer **Bevestig**, als aan het einde van de run **Resultaat negatieve controle goedgekeurd**, wordt weergegeven. Als het resultaat wordt verworpen, herhaalt u de run met de negatieve controle (stap 8–19). Neem contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger van Roche als controleruns herhaaldelijk niet de verwachte resultaten opleveren.
20. Selecteer **Bevestig**, om verder te gaan met de cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B positieve controletest op hetzelfde instrument.
21. Bereid het positieve controlemonster als volgt voor.

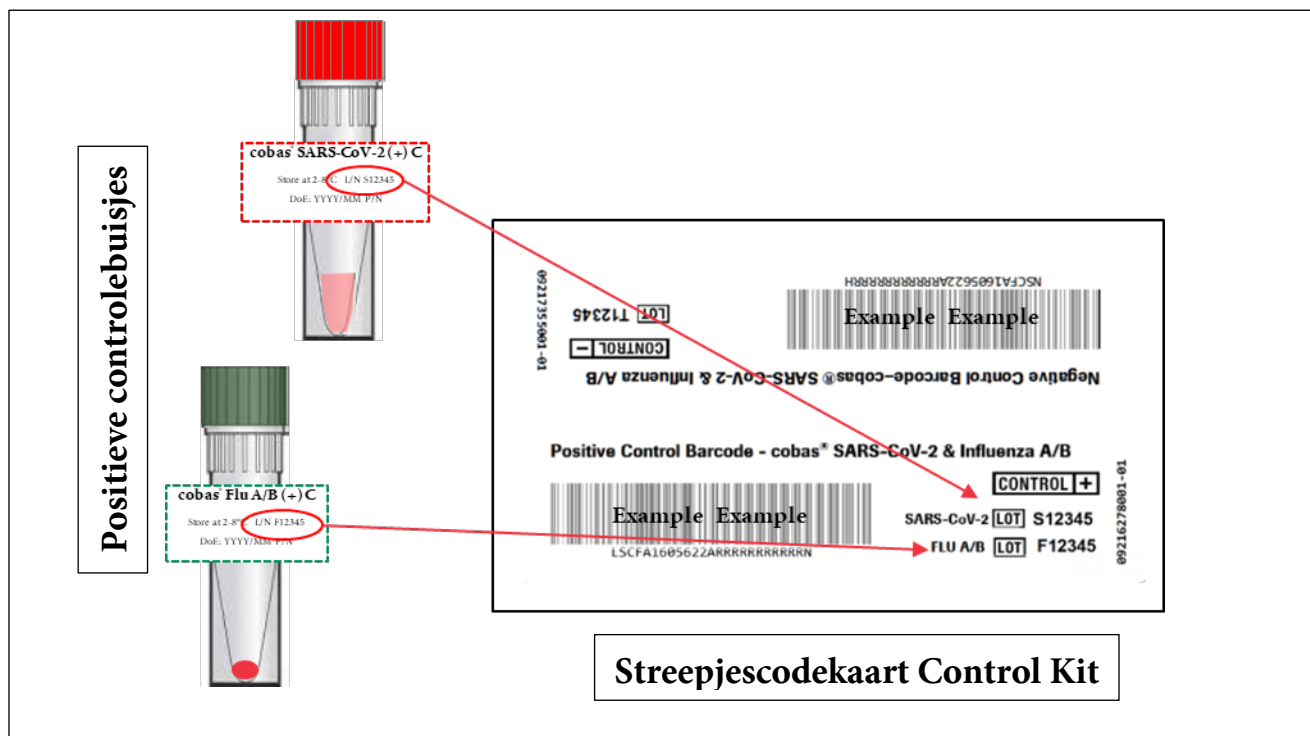
Vorbereiden van cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B positieve controlemonster en doorgaan met lotvalidatie

Benodigde materialen:

- 1 pasteurpipet (gebruik alleen de pasteurpipetten die zijn bijgesloten in de cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Kit of Quality Control Kit)
- 1 cobas® SARS-CoV-2 positieve controle
- 1 cobas® Influenza A/B met positieve controle (korrel van gedroogd positief controlemateriaal onder in het buisje)

Opmerking: Voordat u de positieve controle opnieuw suspendeert, moet u de lotnummers (L/N) van het label van het positieve controlebuisje voor cobas® SARS-CoV-2 en cobas® Influenza A/B afstemmen met het lotnummer (**LOT**) van het streepjescodelabel van de positieve controle op de streepjescodekaart van de Control Kit zoals weergegeven in Afbeelding 3. Gebruik de streepjescode van de positieve controle (op de streepjescodekaart van de Control Kit) als monster-ID tijdens het uitvoeren van een positieve controlerun.

Afbeelding 3: Schematische weergave ter illustratie van cobas® SARS-CoV-2 en cobas® Influenza A/B positieve controlebuisjes en streepjescodekaart van de Control Kit



1. Na het openen van het zakje **cobas**® Influenza A/B positieve controle, moet u het zakje met droogmiddel weggooien.
2. Na het openen van het zakje **cobas**® SARS-CoV-2 positieve controle, moet u het buisje rechtop houden en zachtjes op een plat oppervlak tikken om vloeistof op de bodem van het buisje te laten vloeien. Controleer visueel of de vloeistof zich onder in het buisje heeft verzameld.
3. Gebruik de bijgevoegde pasteurpipet om circa 0,2 ml van de vloeistof van de **cobas**® SARS-CoV-2 positieve controle over te brengen naar het **cobas**® Influenza A/B positieve controlebuisje.
 - a) Controleer of de **cobas**® Influenza A/B positieve controlekorrel zich onder in het buisje bevindt voordat u de **cobas**® SARS-CoV-2 positieve controle toevoegt. Gebruik de **cobas**® Influenza A/B positieve controle niet als er voorafgaand aan rehydratie geen korrel zichtbaar is.
 - b) Knijp in de pipetballonnetje totdat deze volledig plat is. Terwijl u het pipetballonnetje volledig plat houdt, brengt u het uiteinde van de pipet in de vloeistof aan, net onder het vloeistofoppervlak in het **cobas**® SARS-CoV-2 positieve controlebuisje.
 - c) Laat het ballonnetje volledig los terwijl u het uiteinde van de pipet onder het vloeistofoppervlak houdt. U ziet hoe de vloeistof in de pipet wordt gezogen. Trek de pipet uit de **cobas**® SARS-CoV-2 positieve controlebuisje voordat u het ballonnetje volledig loslaat. Er kan een kleine hoeveelheid vloeistof achterblijven in het buisje nadat u het ballonnetje volledig hebt losgelaten.
 - d) Steek de pipet zo ver in het buisje met **cobas**® Influenza A/B positieve controle dat het uiteinde zich onder in het buisje bevindt.
 - e) Knijp langzaam in het ballonnetje om de pipet te legen. Voorkom dat er luchtbellens in het monster ontstaan. Laat de pipetballonnetje niet los.
 - f) Trek de pipet terug uit de buis terwijl u in de pipetballonnetje blijft knijpen. Werp het **cobas**® SARS-CoV-2 positieve controlebuisje en de pasteurpipet weg volgens de richtlijnen voor het veilig afvoeren van gevaarlijk materiaal van uw instelling. Gebruik pasteurpipetten niet opnieuw.
 - g) Sluit het buisje met **cobas**® Influenza A/B positieve controle af. Houd het buisje met **cobas**® Influenza A/B positieve controle vast bij de dop en schud de vloeistof in het buisje met een snelle, krachtige neerwaartse beweging van uw pols.
4. Laat de **cobas**® Influenza A/B positieve controle 5 minuten in het buisje zodat het gedroogde materiaal kan oplossen.
5. Als u het buisje met positieve controle 5 minuten hebt laten rusten, gebruikt u een andere pasteurpipet uit de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control kit om het monster 10 keer langzaam op te zuigen en weer terug in het buisje te brengen om het positieve controlemonster op te lossen en te mengen. Voorkom dat er luchtbellens ontstaan. Plaats de dop weer op het **cobas**® Influenza A/B-positieve controlebuisje en voer de pasteurpipet af als gevaarlijk biologisch materiaal.
6. Volg op dezelfde manier de **Lotvalidatie**-workflowstappen 8 t/m 19 met de geresuspendeerde **cobas**® SARS-CoV-2 en Influenza A/B positieve controle in plaats van de negatieve controle.
7. Selecteer **Bevestig**, als aan het einde van de run **Resultaat positieve controle geaccepteerd**, wordt weergegeven en selecteer vervolgens **Terug** om naar het hoofdmenu terug te keren. Als het resultaat wordt verworpen, herhaalt u de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test voor positieve controle. Neem contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger van Roche als controleruns herhaaldelijk niet de verwachte resultaten opleveren.
8. Selecteer **Testmenu** om te controleren of het nieuw lot is toegevoegd.

Lotinformatie testbuisje overbrengen

Nadat de workflow van de lotvalidatie is voltooid op een Analyzer, kunt u met Advanced Tools de lotinformatie naar de andere Analyzers op uw locatie overbrengen. Zo kunnen de andere Analyzers dit lotnummer van cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisjes gebruiken zonder dat er een lotvalidatie op elke Analyzer moet worden uitgevoerd. Raadpleeg de softwarespecifieke gebruikershandleiding van Advanced Tools voor meer informatie over de bediening.

Testen op cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B van klinische monsters

Benodigd materiaal voor het uitvoeren van een cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test

- cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-foliezakje met het cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje
- 1 pasteurpipet
- 1 monster in afnamemedium

Procedure

1. Zorg ervoor dat de cobas® Liat® Analyzer is ingeschakeld.
2. Selecteer **Aanmelden** op het scherm van de cobas® Liat® Analyzer.
3. Voer uw gebruikersnaam in wanneer dit wordt gevraagd en selecteer **OK**.
4. Voer uw wachtwoord in wanneer dit wordt gevraagd en selecteer **OK**.

Opmerking: U wordt mogelijk gevraagd te bevestigen dat u de gebruiksaanwijzing (d.w.z. de gebruikershandleiding van het cobas® Liat®-systeem hebt gelezen).

5. Selecteer in het hoofdmenu de optie **Test uitvoeren**.
6. Open het zakje van een cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje en neem er het testbuisje uit. Selecteer **Scan** wanneer **Scan Liat-buis-ID** wordt weergegeven, plaats het SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje horizontaal op tafel onder de streepjescodelezer en zorg ervoor het rode scanlicht de volledige streepjescode beslaat.
7. Wanneer wordt gevraagd **Scan monster-ID**, selecteert u **Scan** om de streepjescode van het monster te scannen. In het geval dat het monster niet kan worden gescand, selecteert u **Invoeren** om het monster-ID handmatig in te voeren.
 - a. **Opmerking:** Als patiëntverificatie geactiveerd is, geeft de Analyzer de verificatiestatus weer.
 - i. Als patiëntverificatie geslaagd is, kan de Analyzer vragen om de ingevoerde informatie te bevestigen voordat de test wordt voortgezet.
 - ii. Als patiëntverificatie mislukt, kan de Analyzer middels een melding weergeven dat verificatie mislukt is:
 1. Mogelijk dient een instelling te worden bevestigd voordat de test wordt voortgezet, of
 2. Neem contact op met uw laboratoriumbeheerder als het niet mogelijk is verder te gaan met het uitvoeren van de test.
8. Verwijder voorzichtig één pasteurpipet uit de cobas® pasteurpipetverpakking en voorkom dat andere pipetten uit de verpakking worden aangeraakt. Sluit de verpakking weer af.

9. Als gevraagd wordt het monster toe te voegen, gebruikt u de pasteurpipet die in de testkit wordt meegeleverd om het monster over te brengen. Knijp stevig in het ballonnetje van de pipet totdat het ballonnetje volledig plat is, plaats het uiteinde van de pipet in de vloeistof en zuig het monster op door het ballonnetje langzaam los te laten.
10. Verwijder voorzichtig de dop van het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje en plaats de pipet in de opening. Plaats het uiteinde van de pipet dichtbij de bodem van het open segment.
11. Knijp langzaam in het ballonnetje om de inhoud van de pipet in het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje te legen. Laat het ballonnetje van het pipet niet los wanneer de pipet zich nog in het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje bevindt.

Opmerking: *Prik het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje of de afdichting onder aan het monster-compartiment niet door. Als een van beide beschadigd raakt, werp dan zowel het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje als de pasteurpipet weg en start de testprocedure opnieuw met een nieuw **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje en een nieuwe pasteurpipet.*

12. Sluit de dop van het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje weer en voer de pasteurpipet af als gevaarlijk biologisch materiaal.

Opmerking: *Zorg dat u geen handschoenen, apparatuur en werkoppervlakken besmet met de resterende inhoud van de pipet.*

13. Selecteer **Scan** en scan de streepjescode van hetzelfde **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje opnieuw. De klep boven op de **cobas**® Liat® Analyzer waar u het buisje moet inbrengen, wordt automatisch geopend.
14. Verwijder de beschermhoes van het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje en plaats het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje correct in de **cobas**® Liat® Analyzer zodat het testbuisje op zijn plaats vastklikt.

Opmerking: *Het SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje kan slechts op één manier worden geplaatst — de zijde met groef van het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje moet zich aan de linkerzijde bevinden wanneer de dop op het buisje is geplaatst.*

15. Als het testbuisje niet tijdig is ingebracht voordat de klep sluit, scant u opnieuw de streepjescode van het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje en plaatst u het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje opnieuw. Zodra het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje correct is geplaatst, sluit de klep van de **cobas**® Liat® Analyzer automatisch en wordt de test gestart.
16. Tijdens de test geeft de **cobas**® Liat® Analyzer de status en de resterende testtijd weer. Zodra de test voltooid is, geeft de **cobas**® Liat® Analyzer het volgende bericht weer: “Verwijder de testbuis langzaam en voorzichtig.” en wordt de klep voor het inbrengen van het testbuisje automatisch geopend. Til het **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje langzaam uit de **cobas**® Liat® Analyzer. Voer het gebruikte **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisje af als gevaarlijk biologisch materiaal.
17. Selecteer **Rapport** om het resultatenrapport te bekijken. Selecteer, indien van toepassing, **Afdrukken** om het rapport af te drukken.
18. Selecteer **Terug** en vervolgens **Menu** om terug te keren naar het hoofdmenu en de volgende test uit te voeren.

Aanvullende controleruns uitvoeren

Aanvullende controleruns kunnen overeenkomstig lokale, federale en landelijke vereisten en/of vereisten van organisaties voor accreditatie worden uitgevoerd voor een lot **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisjes dat al is toegevoegd met behulp van de workflow Lotvalidatie. Gebruik voor de uitvoering van deze runs de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit voor gebruik met het **cobas**® Liat®-systeem.

Vereiste materialen voor aanvullende controleruns

- **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testbuisjes
- 1 pasteurpipet
- **cobas**® Liat® SARS-CoV-2 en influenza A/B positieve controles en/of negatieve controle
- Overeenkomende streepjescodes voor de **cobas**® SARS-CoV-2 en Influenza A/B positieve controles en/of de negatieve controle

Procedure

Gebruik de procedure die wordt beschreven in de paragraaf “Testen op **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B van klinische monsters” voor het uitvoeren van aanvullende controleruns. Zorg er in stap 7 voor dat de in de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Control Kit meegeleverde controlestreepjescodes worden gebruikt voor het scannen van een ID-streepjescode van een monster. Interpretatie van de resultaten voor **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B bij het uitvoeren van aanvullende **cobas**® SARS-CoV-2 en Influenza A/B positieve controles of negatieve controles worden getoond in de paragraaf Interpretatie van resultaten (Tabel 6 tot en met Tabel 8). Het gebruik van andere streepjescodes dan de controlestreepjescodes kan leiden tot onjuiste controleresultaten.

Resultaten

Kwaliteitscontrole en interpretatie van resultaten

Tabel 6: Interpretatie van resultaten van cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B bij het uitvoeren van de procedure Lotvalidatie

Display van cobas® Liat® Analyzer	Beoordeling
Neg. controle geldig	Neg. controle geldig Controle is negatief voor de aanwezigheid van RNA van SARS-CoV-2, influenza type A-virus en influenza type B-virus.
Neg. contr. ongeldig. Herhaal run	Neg. controle ongeldig Resultaat is ongeldig. De negatieve controle moet opnieuw worden getest om een geldig resultaat te verkrijgen. Run herhalen.
Pos. controle geldig	Pos. controle geldig Controle is positief voor de aanwezigheid van RNA van SARS-CoV-2, influenza type A-virus en influenza type B-virus.
Pos. contr. ongeldig. Herhaal run	Pos. controle ongeldig Resultaat is ongeldig. De positieve controle moet opnieuw worden getest om een geldig resultaat te verkrijgen. Run herhalen.

Opmerking: Als de herhaalde run nog steeds ongeldig is, neemt u contact op met uw lokale Roche-vertegenwoordiger.

Tabel 7: Interpretatie van resultaten van **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B bij het testen van een monster

Resultaatrapport		Beoordeling
SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Niet gedetecteerd	Negatieve test voor SARS-CoV-2 (geen SARS-CoV-2 RNA gedetecteerd)
	SARS-CoV-2 Gedetecteerd	Positieve test voor SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 RNA aanwezig)
	SARS-CoV-2 Ongeldig	Aanwezigheid of afwezigheid van SARS-CoV-2 kan niet worden vastgesteld. Indien klinisch geïndiceerd, herhaalt u de test met hetzelfde monster of, indien mogelijk, neemt u een nieuw monster af voor testen.
Influenza A	Influenza A Niet gedetecteerd	Negatieve test voor influenza A (geen influenza A-RNA gedetecteerd)
	Influenza A Gedetecteerd	Positieve test voor influenza A (influenza A-RNA gedetecteerd)
	Influenza A Ongeldig	Aanwezigheid of afwezigheid van influenza A kan niet worden vastgesteld. Indien klinisch geïndiceerd, herhaalt u de test met hetzelfde monster of, indien mogelijk, neemt u een nieuw monster af voor testen.
Influenza B	Influenza B Niet gedetecteerd	Negatieve test voor influenza B (geen influenza B-RNA gedetecteerd)
	Influenza B Gedetecteerd	Positieve test voor influenza B (influenza B-RNA gedetecteerd)
	Influenza B Ongeldig	Aanwezigheid of afwezigheid van influenza B kan niet worden vastgesteld. Indien klinisch geïndiceerd, herhaalt u de test met hetzelfde monster of, indien mogelijk, neemt u een nieuw monster af voor testen.
Test ongeldig		Aanwezigheid of afwezigheid van SARS-CoV-2, influenza A en influenza B kan niet worden vastgesteld. Herhaal de test met hetzelfde monster of neem, indien mogelijk, een nieuw monster af voor testen.
[Fout]. Test afgebroken		Aanwezigheid of afwezigheid van SARS-CoV-2, influenza A en influenza B kan niet worden vastgesteld. Herhaal de test met hetzelfde monster of neem, indien mogelijk, een nieuw monster af voor testen.

Tabel 8: Interpretatie van de resultaten bij het uitvoeren van aanvullende controles na het volgen van de Lotvalidatie-procedure**Positieve controle**

Display van cobas® Liat® Analyzer	Beoordeling
Pos. controle geldig	Pos. controle geldig Controle is positief voor de aanwezigheid van RNA van het SARS-CoV-2-virus, influenza type A-virus en influenza type B-virus.
Pos. controle ongeldig	Pos. controle ongeldig Resultaat is ongeldig. De positieve controle moet opnieuw worden getest om een geldig resultaat te verkrijgen. Run herhalen.

Opmerking: Als de herhaalde run nog steeds ongeldig is, neemt u contact op met uw lokale Roche-vertegenwoordiger.

Negatieve controle

Display van cobas® Liat® Analyzer	Beoordeling
Neg. controle geldig	Neg. controle geldig Controle is negatief voor de aanwezigheid van RNA van het SARS-CoV-2-virus, influenza type A-virus en influenza type B-virus.
Neg. controle ongeldig	Neg. controle ongeldig Resultaat is ongeldig. De negatieve controle moet opnieuw worden getest om een geldig resultaat te verkrijgen. Run herhalen.

Opmerking: Als de herhaalde run nog steeds ongeldig is, neemt u contact op met uw lokale Roche-vertegenwoordiger.

Procedurele beperkingen

- De cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test is alleen geëvalueerd voor gebruik in combinatie met de cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit en deze gebruiksaanwijzing. Aanpassingen aan deze procedures kunnen de prestaties van de test wijzigen.
- Vanwege inherente verschillen tussen technologieën wordt aanbevolen dat gebruikers die van de ene technologie naar de andere overschakelen, eerst de correlaties van de methoden onderzoeken in hun laboratorium om de verschillen tussen de technologieën in kaart te brengen. Honderd procent overeenkomst tussen de resultaten mag niet worden verwacht vanwege de bovengenoemde verschillen tussen de technologieën. Gebruikers moeten hun eigen specifieke beleid/procedures volgen.
- Deze test is bedoeld voor gebruik voor de detectie van RNA van SARS-CoV-2, influenza A en influenza B met nasale en nasofaryngeale wattenstaafjesmonsters afgenomen in een Copan UTM-systeem (UTM) of BD™ Universal Viral Transport-systeem (UVT), Thermo Fisher™ Scientific Remel™-media of 0,9% fysiologische zoutoplossing. Het testen van andere type monsters of media kan leiden tot onnauwkeurige resultaten.
- Net als bij andere tests sluiten negatieve resultaten infectie met het SARS-CoV-2, influenza A of influenza B niet uit en dienen deze niet te worden gebruikt als enige basis voor behandeling of andere beslissingen op het gebied van patiëntbeheer.
- Vals negatieve resultaten kunnen plaatsvinden als een monster onjuist is afgenomen, vervoerd of verwerkt, als er onvoldoende RNA wordt gedetecteerd of als er één of meer targetvirussen vermeerdering of andere targets remmen.
- Ongeldige resultaten kunnen worden verkregen wanneer er onvoldoende monstervolume is of het monster remmende stoffen bevat die extractie van het beoogde nucleïnezuur en/of vermeerdering en detectie verhinderen.

- Mutaties binnen de targetgebieden van **cobas**® SARS-CoV-2, influenza A en influenza B kunnen de binding van de primer en/of probe beïnvloeden, waardoor de aanwezigheid van een virus niet gedetecteerd kan worden.
- Vals negatieve of ongeldige resultaten kunnen optreden als gevolg van interferentie. De interne controle is inbegrepen in **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B voor de identificatie van monsters die stoffen bevatten die mogelijke interferentie veroorzaken met nucleïnezuurisolaties en PCR-amplificatie.
- Analytisch onderzoek wijst uit dat er kans is op competitieve remming van influenza met lagere titer in monsters waarin ook SARS-CoV-2 met hogere titer aanwezig is. Overweeg verder onderzoek van negatieve resultaten voor influenza als een co-infectie wordt vermoed en detectie van influenza de klinische aanpak zou wijzigen.

Niet-klinische prestatie — SARS-CoV-2

Belangrijkste prestatiekenmerken

De **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test is voornamelijk ontwikkeld door het vervangen van de RSV-primers en probes door degenen die nodig zijn voor het detecteren van de SARS-CoV-2-targets in de bestaande **cobas**® Influenza A/B & RSV-test. De oorspronkelijke onderzoeken van de **cobas**® Influenza A/B & RSV-test blijven relevant voor de prestaties van influenza A/B-targets in de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test.

Analytische gevoeligheid

Detectielimietonderzoeken bepalen de laagst detecteerbare concentratie van SARS-CoV-2 waarbij meer dan of gelijk aan 95% van alle (echt positieve) herhalingen positief testen.

Om de detectielimiet voor SARS-CoV-2 te bepalen werd een door hitte geïnactiveerd gekweekt virus van een isolaat van een Amerikaanse patiënt (USA-WA1/2020, lot-nummer 324047, 3,16E+06 TCID₅₀/ml, ZeptoMetrix, NY, USA) serieel verdund in een samengevoegde negatieve nasopharyngeale matrix van een wattenstaafje. Vijf concentratieniveaus werden getest met 20 herhalingen met uitzondering van het hoogste concentratieniveau, dat werd getest met 10 herhalingen. Drie lots testbuisjes (ongeveer evenveel herhalingen per lot) en twee onafhankelijke verdunningsreeksen (gelijk aantal herhalingen per verdunningsreeks) werden in het onderzoek gebruikt.

Zoals weergegeven in Tabel 9, was het concentratieniveau met waargenomen positieve slagingspercentages groter of gelijk aan 95% 0,012 TCID₅₀/ml (12 kopieën/ml) voor SARS-CoV-2. Zoals weergegeven in Tabel 10, was het door Probit voorspelde 95% slagingspercentage 0,010 TCID₅₀/ml voor SARS-CoV-2.

Tabel 9: Detectielimiet met gebruikmaking van USA-WA1/2020-stam

Stam	Concentratie [TCID ₅₀ /ml]	Concentratie [kopieën/ml]	Totaal geldige resultaten	Slagingspercentage	Gemiddeld Ct*
USA-WA1/2020 (concentratie materiaal 3,16E+06 TCID ₅₀ /ml)	0,048	49	10	100	32,6
	0,024	24	20	100	33,5
	0,012	12	20	100	35,2
	0,006	6	20	70	35,9
	0,003	3	20	25	36,7

* Berekeningen omvatten alleen positieve resultaten.

Tabel 10: Probit voorspelde een 95% slagingspercentage met behulp van USA-WA1/2020-stam

Stam	Probit voorspelde 95% slagingskans [TCID ₅₀ /ml]
USA-WA1/2020 (concentratie materiaal 3,16E+06 TCID ₅₀ /ml)	0,010 (95% BI: 0,007–0,018)

Reactiviteit/inclusiviteit

De *in silico*-analyse concludeerde dat cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B alle geanalyseerde SARS-CoV-2-sequenties in NCBI- en GISAID-databases detecteert met behulp van een ontwerp met twee targets (Tabel 11). Minder dan 1,44% van de geanalyseerde sequenties had niet-significante discrepanties in het RdRp-gen, die allemaal een 100% perfecte overeenkomst hadden in het N-gen. Omgekeerd had minder dan 0,69% van de geanalyseerde sequenties niet-significante discrepanties in het N-gen, die allemaal een 100% perfecte overeenkomst hadden in het RdRp-gen. Er werd één sequentie geïdentificeerd die drie discrepanties had in de buurt van het 5'-uiteinde van het probe-bindingsgebied van de N-gen detectieset. Deze sequentie had een 100% perfecte overeenkomst met de RdRp-detectieset, daarom wordt er geen impact op de testprestaties verwacht.

Tabel 11: *In silico* inclusiviteitsanalyse van SARS-CoV-2

Target	RdRp-gen (ORF1ab)				N-gen			
Database	NCBI		GISAID		NCBI		GISAID	
Aantal sequenties	3552	100%	27350	100%	3342	100%	27175	100%
Sequenties met mutatie	51	1,44%	119	0,44%	23	0,69%	142	0,52%
Voorspelde niet-detectie	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,004%

Kruisreactiviteit — *in silico*-analyse

De *in silico*-analyse op mogelijke kruisreacties met alle organismen genoemd in Tabel 12 werd uitgevoerd door het in kaart brengen van de primers en probes in cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B met de sequenties die beschikbaar zijn in NCBI-databases. Het percentage homologie van sequenties die gedeeltelijk aansluiten met de SARS-CoV-2 N- en RdRp-target-primers en probes worden weergegeven in de onderstaande tabel. Als twee willekeurige primers in kaart werden gebracht bij een sequentie op tegenoverliggende strengen die een korte afstand van elkaar verwijderd zijn, werden potentiële versterkingen gemarkeerd. Er wordt geen potentiële onbedoelde kruisreactiviteit verwacht op basis van deze *in silico*-analyse, behalve voor SARS-CoV-1, dat extra is getest, zoals aangegeven is in Tabel 13.

Tabel 12: Organismen met homologie voor SARS-CoV-2 N en RdRp primers en probes

Stam	Percentage homologie met N			Percentage homologie met RdRp		
	Startprimer	Probe	Stopprimer	Startprimer	Probe	Stopprimer
Humaan coronavirus HKU1	-	-	-	-	-	81,50%
SARS-coronavirus (SARS-CoV-1)	100,00%	81,48%	94,74%	95,80%	87,50%	96,30%
MERS-coronavirus	80,00%	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	95,00%	-	-	-	-	-
<i>Legionella pneumophila</i>	80,00%	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	80,00%	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	-	-	83,30%	-	-
<i>Candida albicans</i>	90,00%	-	-	83,30%	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	85,00%	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus salivarius</i>	-	-	89,47%	-	-	-
Humaan coronavirus 229E/OC43/NL63	Geen kruisreactiviteit waargenomen*			Geen kruisreactiviteit waargenomen*		
Adenovirus (bijv. C1 Ad. 71)	Geen kruisreactiviteit waargenomen*			Geen kruisreactiviteit waargenomen*		
Humaan metapneumovirus (hMPV)	Geen kruisreactiviteit waargenomen*			Geen kruisreactiviteit waargenomen*		
Influenza A (alle beschikbare sequenties)	Geen kruisreactiviteit waargenomen*			Geen kruisreactiviteit waargenomen*		
Influenza B (alle beschikbare sequenties)	Geen kruisreactiviteit waargenomen*			Geen kruisreactiviteit waargenomen*		
Enterovirus (bijv. EV68)	Geen kruisreactiviteit waargenomen*			Geen kruisreactiviteit waargenomen*		
Respiratoir syncytieel virus (RSV)	Geen kruisreactiviteit waargenomen*			Geen kruisreactiviteit waargenomen*		
Rhinovirus	Geen kruisreactiviteit waargenomen*			Geen kruisreactiviteit waargenomen*		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Geen kruisreactiviteit waargenomen*			Geen kruisreactiviteit waargenomen*		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Geen kruisreactiviteit waargenomen*			Geen kruisreactiviteit waargenomen*		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Geen kruisreactiviteit waargenomen*			Geen kruisreactiviteit waargenomen*		
<i>Bordetella pertussis</i>	Geen kruisreactiviteit waargenomen*			Geen kruisreactiviteit waargenomen*		
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)	Geen kruisreactiviteit waargenomen*			Geen kruisreactiviteit waargenomen*		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Geen kruisreactiviteit waargenomen*			Geen kruisreactiviteit waargenomen*		

* De primers en probes van SARS-CoV-2 N en RdRp-targets werden getoetst aan de exclusieve sequenties met een cutoff van identiteit $\geq 80\%$.
 Identiteiten $\geq 80\%$ zijn in de tabel weergegeven.

Kruisreactiviteit – natte laboratoriumtests

Kruisreactiviteit met SARS-CoV-1

Kruisreactiviteit met SARS-CoV-1 werd geëvalueerd door het testen van het hele geïnactiveerde SARS-CoV-1-virus. Gamma-bestraalde gekweekte SARS-CoV-1 (Urbani-stam, lotnummer 58542036, BEI Resources, VA, USA) werd verdund in samengevoegde negatieve nasofaryngeale wattenstaafjes in UTM bij 1,0E+05 PFU/ml. Zoals weergegeven in Tabel 13, had SARS-CoV-1 geen invloed op de prestaties van de cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test.

Tabel 13: SARS-CoV-2 kruisreactiviteit met SARS-CoV-1

SARS-CoV-1-concentratie getest	cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B			
	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	IPC
	Resultaat	Resultaat	Resultaat	Ct
1,00E+05 PFU/ml	Niet gedetecteerd	Niet gedetecteerd	Niet gedetecteerd	31,6

Kruisreactiviteit/microbiële interferentie met andere micro-organismen

De kruisreactiviteit met andere niet-SARS-CoV-2/Influenza micro-organismen werd beoordeeld aan de hand van een panel van 24 micro-organismen. Bacteriën en *Candida albicans* werden getest bij $\geq 10^6$ eenheden/ml. Virussen werden getest bij $\geq 10^5$ eenheden/ml, of de hoogst beschikbare concentratie. Samengevoegde negatieve klinische nasofaryngeale monsters in UTM met of zonder aanwezigheid van SARS-CoV-2, influenza A/B bij $3 \times \text{LoD}$ werden gebruikt als monstermatrices. Bij de geteste concentraties werd geen kruisreactiviteit of microbiële interferentie waargenomen bij de micro-organismen.

Tabel 14: Potentieel kruisreactieve organismen en geteste concentraties

Potentieel kruisreactief organisme	Testconcentratie*
Adenovirus	1,00E+05
Humaan coronavirus 229E	1,00E+05
Humaan coronavirus HKU1	1,00E+05
Humaan coronavirus OC43	1,00E+05
Humaan enterovirus D	1,00E+05
Humaan metapneumovirus 27	1,00E+05
Humaan rhinovirus B	1,00E+05
MERS-coronavirus	1,00E+05
Parainfluenzavirus type 1	1,00E+05
Parainfluenzavirus type 2	1,00E+05
Parainfluenzavirus type 3	1,00E+05
Parainfluenzavirus type 4A	1,00E+05
Respiratoir syncytieel virus (stam A2)	1,00E+05
Humaan coronavirus NL63	2,55E+04
<i>Bordetella pertussis</i>	1,00E+06
<i>Candida albicans</i>	1,00E+06
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06
<i>Legionella pneumophila</i>	1,00E+06
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1,00E+06
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+06

Potentieel kruisreactief organisme	Testconcentratie*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,00E+06
<i>Staphylococcus epidermis</i>	1,00E+06
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+06
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	7,90E+04
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	5,00E+03

* EB/ml, CFU/ml, IU/ml, TCID₅₀/ml, deeltjes/ml, kopieën/ml, of PFU/ml

Co-infectie (competitieve remming)

De competitieve remming voor de cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test is geëvalueerd door een aantal verdunnings-experimenten uit te voeren met monsters met een co-infectie met één paneltarget met hoge concentratie en één of meer andere targets met lage concentraties. Het target van deze experimenten was om concentraties te identificeren waarbij de aanwezigheid van het target met hoge concentratie de detectie van het target (de targets) met lage concentratie belemmert als gevolg van competitie. Lage concentraties werden gedefinieerd als $\sim 3 \times$ detectielimiet. Targets met hoge concentratie werden gedefinieerd als hoge (Ct 20–24) of zeer hoge (Ct 12–16) titers. Monsters werden getest in een aantal verdunningen tot de targets met lage concentratie werden gedetecteerd met een slagingspercentage van 100%.

Geïnactiveerde SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020), gekweekte influenza A (Brisbane/59/07), gekweekte influenza B (Florida/04/06 en Colorado/06/2017) werden geprepareerd in samengevoegde negatieve nasofaryngeale monsters geëluëerd in UTM-monstermatrix. Per ziekte werden drie herhalingen getest. De concentraties die werden getest in verdunningsexperimenten waarbij competitieve remming niet meer werd geobserveerd zijn aangegeven in zowel ID₅₀/ml en kopieën/ml.

Aangezien cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B nucleïnezuren detecteert, worden virale titers ook weergegeven in kopieën/ml. De concentratie van elk viraal materiaal in kopieën/ml werd gekwantificeerd met behulp van de RT-ddPCR (reverse transcriptase droplet digital PCR) in een singleplex-test met één target en targetspecifieke primers- en probesets voor PCR, die zijn ontworpen voor de afzonderlijke versterking van influenza A, influenza B of SARS-CoV-2 met behulp van de One-Step RT-ddPCR Advanced Kit for Probes (Bio Rad, cat.nr. 1864021).

In de onderstaande tabel wordt een overzicht van de testresultaten weergegeven (Tabel 15). Bij de concentraties van elk hoog target dat hieronder wordt weergegeven werd een slagingspercentage van 100% bereikt met lage targetconcentraties bij $3 \times$ detectielimiet.

Tabel 15: Concurrerende remming — gesimuleerd co-infectie-onderzoek van influenza A-, influenza B- en SARS-CoV-2-targets

Virusstam gebruikt voor target met hoge concentratie	Hoge targetconcentratie getest			Lage targetconcentratie (3 × detectielimiet) gedetecteerd in aanwezigheid van hoge targetconcentratie					
				Influenza A		Influenza B		SARS-CoV-2	
	ID ₅₀ /ml	kopieën/ml	Gemiddelde Ct-waarde	ID ₅₀ /ml	kopieën/ml	ID ₅₀ /ml	kopieën/ml	ID ₅₀ /ml	kopieën/ml
A/Brisbane/59/07	1,40E+04	8,34E+08	12	NG	NG	1,20E-02	4,85E+02	3,60E-02	3,60E+01
B/Florida/04/06	2,00E+01	8,09E+05	21	3,00E-03	1,79E+02	NG	NG	3,60E-02	3,60E+01
B/Colorado/06/2017	7,00E+03	8,54E+05	20	NG	NG	NG	NG	3,60E-02	3,60E+01
SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	3,60E+01	3,65E+04	24	3,00E-03	1,79E+02	1,20E-02	4,85E+02	NG	NG

NG — niet getest

Er werden aanvullende tests op competitieve remming uitgevoerd door de hoge targetconcentraties in te stellen op niveaus die werden geobserveerd in > 95% van positieve klinische monsters voor influenza B- en SARS-CoV-2-targets. Bij aanwezigheid van deze zeer hoge targetconcentraties werd de detectie van aanvullende targets in het monster bereikt voor SARS-CoV-2 bij 4,50E-01 ID₅₀/ml, influenza A bij 8,00E-01 ID₅₀/ml en influenza B bij 3,20E+00 ID₅₀/ml (Tabel 16).

Tabel 16: Concurrerende remming met zeer hoge targetconcentraties — gesimuleerd co-infectie-onderzoek van influenza A-, influenza B- en SARS-CoV-2-targets

Virusstam gebruikt voor target met zeer hoge concentratie	Zeer hoge targetconcentratie getest			Targetconcentratie gedetecteerd bij aanwezigheid van zeer hoge targetconcentratie					
				Influenza A		Influenza B		SARS-CoV-2	
	ID ₅₀ /ml	kopieën/ml	Gemiddelde Ct-waarde	ID ₅₀ /ml	kopieën/ml	ID ₅₀ /ml	kopieën/ml	ID ₅₀ /ml	kopieën/ml
B/Florida/04/06	1,00E+03	4,04E+07	15	NG	NG	NG	NG	4,50E-01	4,56E+02
B/Colorado/06/2017	3,20E+05	3,94E+07	15	NG	NG	NG	NG	4,50E-01	4,56E+02
SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	5,00E+03	5,07E+06	16	8,00E-01	4,77E+04	3,20E+00	1,29E+05	NG	NG

NG — niet getest

Evaluatie van de klinische prestaties — SARS-CoV-2

De klinische prestaties van de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test voor de detectie van SARS-CoV-2 werden afzonderlijk geëvalueerd aan de hand van retrospectieve en prospectieve klinische monsters van personen die verdacht werden van een virale infectie van de luchtwegen die overeenkomt met COVID-19.

Evaluatie van de klinische prestaties aan de hand van retrospectieve klinische monsters

De klinische prestaties van de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test voor de detectie van SARS-CoV-2 werden geëvalueerd met behulp van 56 bekende SARS-CoV-2 positieve overgebleven nasopharyngeale klinische monsters en 231 negatieve klinische monsters die vóór de COVID-19-pandemie werden verzameld (een mengsel van nasopharyngeale en nasale monsters) in UTM, van patiënten met een vermoedelijke luchtweginfectie. Het testen van de retrospectieve klinische monsters werd uitgevoerd met de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test en een zeer gevoelige, door de FDA goedgekeurde laboratoriumtest op basis van RT-PCR SARS-CoV-2.

Zoals weergegeven in Tabel 17, testten alle 56 SARS-CoV-2 positieve monsters positief met zowel de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test op het **cobas**® Liat®-systeem als de vergelijkende test.

Zoals weergegeven in Tabel 17, testten 229 geldige negatieve monsters negatief op SARS-CoV-2 met zowel de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test als de vergelijkende test. Vijf van de 231 negatieve klinische monsters genereerden aanvankelijk een ongeldig resultaat bij de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test: 3 monsters die geldige resultaten opleverden op herhaald testen werden opgenomen in de analyse en 2 monsters die herhaald ongeldige resultaten opleverden werden niet opgenomen in de analyse, wat leidde tot 229 geldige negatieve monsters. Eén negatief monster testte positief op influenza A met de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test; dit resultaat werd bevestigd met een door de FDA goedgekeurde moleculaire influenza-test.

Voor retrospectieve monsters toonden de resultaten van de evaluatie van de klinische prestaties 100% positieve procentuele overeenstemming en 100% negatieve procentuele overeenstemming in vergelijking met de vergelijkende test.

Tabel 17: Vergelijking van de klinische prestaties met een zeer gevoelige RT-PCR SARS-CoV-2-test met FDA-goedkeuring — Retrospectieve monsters

		SARS-CoV-2 vergelijkende test	
		Positief	Negatief
cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B op het cobas ® Liat®-systeem	Positief	56	0
	Negatief	0	229*

* 2 herhaald ongeldige monsters werden niet opgenomen in de analyse

PPA	100% (95% BI: 93,6–100%)
NPA	100% (95% BI: 98,4–100%)

Evaluatie van de klinische prestaties aan de hand van prospectieve klinische monsters

De klinische prestaties van de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test voor de detectie van SARS-CoV-2 werden geëvalueerd aan de hand van monsters van gepaarde klinische nasofaryngeale monsters (NPS) en neusuitstrijkjes (NS) die prospectief in UTM werden verzameld van patiënten met een vermoedelijke luchtweginfectie; de NS-monsters bestonden uit door de zorgverlener afgenomen of door de patiënt zelf afgenomen monsters. Het testen van de prospectieve klinische monsters werd uitgevoerd met de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test en vergeleken met resultaten van NPS-monsters aan de hand van een zeer gevoelige, door de FDA goedgekeurde laboratoriumgebaseerde multiplexed RT-PCR-test (referentiemethode).

Er werden geen co-infecties met SARS-CoV-2 en influenza A/B gedetecteerd. Geen enkel in deze evaluatie van prestaties getest monster was positief op influenza A of influenza B bij de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test.

Voor prospectieve monsters zijn in totaal 963 proefpersonen ingeschreven voor dit onderzoek. Hiervan voldeden 2 proefpersonen niet aan de geschiktheidscriteria. Vanwege ongeldige resultaten van de Analyzer of de referentiemethode, zijn daarnaast respectievelijk 26 NPS-monsters uitgesloten. In totaal werden 935 NPS-monsters geschikt bevonden voor zowel de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test als de referentiemethode, en deze werden opgenomen in de prestatieanalyse. Bovendien waren in totaal 930 gepaarde NS-monsters evalueerbaar voor het testen met de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test en de referentiemethode.

Zoals te zien is in Tabel 18 voor prospectieve NPS-monsters, vertoonde de **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-test een positieve procentuele overeenkomst van 95,2% en een negatieve procentuele overeenkomst van 99,6% in vergelijking met de referentiemethode voor de detectie van SARS-CoV-2.

Tabel 18: Vergelijking van de klinische prestaties met de referentiemethode — Prospectieve NPS-monsters

		Referentiemethode SARS-CoV-2-resultaat	
		Positief	Negatief
cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B op het cobas ® Liat®-systeem Nasofaryngeaal monster (NPS)	Positief	79	3 ^a
	Negatief	4 ^a	849

PPA 95,2% (95% BI: 88,3–98,1%)

NPA 99,6% (95% BI: 99,0–99,9%)

^a Zeven niet-eenduidige resultaten tussen NPS-monsters getest met **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B en de referentiemethode vertoonden late Ct-waarden, die indicatief zijn voor monsters van personen met een virale belasting nabij of onder de detectiegrens van beide tests.

Zoals te zien is in Tabel 19 voor prospectieve NS-monsters, vertoonde de **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**-test een positieve procentuele overeenkomst van 96,4% en een negatieve procentuele overeenkomst van 99,5% in vergelijking met gepaarde resultaten van NPS-monsters uit de referentiemethode voor de detectie van SARS-CoV-2.

Tabel 19: Vergelijking van de klinische prestaties met de referentiemethode — Prospectieve NS-monsters

		Referentiemethode SARS-CoV-2-resultaat	
		Positief	Negatief
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B op het cobas® Liat®-systeem Neusuitstrijkje (NS)	Positief	80	4 ^a
	Negatief	3 ^a	843

PPA 96,4% (95% BI: 89,9–98,8%)

NPA 99,5% (95% BI: 98,8–99,8%)

^a Zeven niet-eenduidige resultaten tussen gepaarde NS- en NPS-monsters getest met **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** en de referentiemethode vertoonden late Ct-waarden, die indicatief zijn voor monsters van personen met een virale belasting nabij of onder de detectiegrens van beide tests.

Niet-klinische prestaties — influenza A/B

Analytische gevoeligheid

De detectielimiet is geëvalueerd met behulp van 3 stammen influenza A en 2 stammen influenza B. De detectielimiet is bepaald door het aantal verdunningsonderzoeken met deze getitreerde virussen te beperken. De virussen werden in een negatief nasofaryngeaal wattenstaafje (NPS) in een UTM-RT®-monstermatrix gespoten. De detectielimiet werd bepaald op 2×10^{-3} – 2×10^{-2} TCID₅₀/ml voor influenza A-stammen en 2×10^{-3} – 4×10^{-3} TCID₅₀/ml voor influenza B-stammen (Tabel 20).

Tabel 20: Detectielimietbepaling voor influenza A- en influenza B-stammen

Virusstam	Detectielimiet (TCID ₅₀ /ml)
A/Brisbane/10/07	$2,0 \times 10^{-2}$
A/Brisbane/59/07	$2,0 \times 10^{-3}$
A/NY/01/2009	$2,0 \times 10^{-2}$
B/Florida/04/06	$2,0 \times 10^{-3}$
B/Maleisië/2506/04	$4,0 \times 10^{-3}$

Opmerking: de analytische gevoeligheid van cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B werd geëvalueerd en bleek gelijk te zijn aan cobas® Influenza A/B & RSV met gebruik van gekweekte A/Brisbane/59/07 en B/Florida/04/06 (gegevens niet weergegeven).

Reproduceerbaarheid

Onderzoek naar de reproduceerbaarheid beoordeelt de totale variabiliteit van de test bij het detecteren van influenza A/B tussen alle gebruikers, onderzoekslocaties, testdagen, Analyzers en testbuisjeslots. De reproduceerbaarheid werd op 3 locaties geëvalueerd. Twee gebruikers op elk van de 3 locaties hebben op 5 verschillende dagen een reproduceerbaarheidspanel met 10 leden drievoudig getest om een totaal van ~900 runs te verkrijgen (10 panelleden × 3 herhalingen × 2 gebruikers × 5 dagen × 3 locaties). Er zijn 9 Analyzers en 3 lots testbuisjes gebruikt. Het reproduceerbaarheidspanel bestaat uit een hoog negatieve, laag positieve en een gematigd positieve influenza A en influenza B en een negatief monster. Voor een virus is het verwachte resultaat voor echt-negatieve en hoog negatieve panelleden “Niet gedetecteerd”, terwijl het verwachte resultaat voor de laag positieve en gemiddeld positieve panelleden “Gedetecteerd” is. Procentuele overeenkomst met de verwachte resultaten, gemiddelde Ct (cyclusdrempel) en Ct %CV voor elke locatie worden in Tabel 21 en Tabel 22 weergegeven.

Tabel 21: Reproduceerbaarheid influenza A

Monster	Locatie 1			Locatie 2			Locatie 3			Totaal	
	Overeenkomst met verwacht resultaat	Ct gem.	Ct %CV	Overeenkomst met verwacht resultaat	Ct gem.	Ct %CV	Overeenkomst met verwacht resultaat	Ct gem.	Ct %CV	Overeenkomst met verwacht resultaat	95% BI
Negatief	30/30	-	-	31/31	-	-	30/30	-	-	91/91 (100,0%)	96,0–100,0%
Influenza A hoog negatief*	29/30	37,0	-	30/30	-	-	29/30	35,7	-	88/90 (97,8%)	92,3–99,4%
Influenza A laag positief*	30/30	32,7	2,9%	30/30	32,1	1,6%	30/30	32,3	1,6%	90/90 (100,0%)	95,9–100,0%
Influenza A gemiddeld positief*	30/30	30,4	1,0%	30/30	30,0	1,2%	30/30	30,1	0,9%	90/90 (100,0%)	95,9–100,0%
Influenza B hoog negatief*	30/30	-	-	31/31	-	-	30/30	-	-	91/91 (100,0%)	96,0–100,0%
Influenza B laag positief*	30/30	-	-	30/30	-	-	29/29 [†]	-	-	89/89 (100,0%)	95,9–100,0%
Influenza B gemiddeld positief*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0%)	95,9–100,0%
Totale overeenkomst	209/210 (99,5%)			212/212 (100,0%)			208/209 (99,5%)			629/631 (99,7%)	98,9–100,0%

[†] Een op de 30 herhalingen die laag positief waren voor influenza B gaven het resultaat “Test ongeldig. Herhaal run”, en werd niet herhaald.

* Guidance for Industry and FDA Staff Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Influenza Viruses. Document verstrekt op: 15 juli 2011

Tabel 22: Reproduceerbaarheid influenza B

Monster	Locatie 1			Locatie 2			Locatie 3			Totaal	
	Overeenkomst met verwacht resultaat	Ct gem.	Ct %CV	Overeenkomst met verwacht resultaat	Ct gem.	Ct %CV	Overeenkomst met verwacht resultaat	Ct gem.	Ct %CV	Overeenkomst met verwacht resultaat	95% BI
Negatief	30/30	-	-	31/31	-	-	30/30	-	-	91/91 (100,0%)	96,0–100,0%
Influenza A hoog negatief*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0%)	95,9–100,0%
Influenza A laag positief*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0%)	95,9–100,0%
Influenza A gemiddeld positief*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0%)	95,9–100,0%
Influenza B hoog negatief*	29/30	35,1	-	31/31	-	-	30/30	-	-	90/91 (98,9%)	94,0–99,8%
Influenza B laag positief*	30/30	31,9	1,8%	30/30	31,6	1,4%	29/29†	31,6	1,5%	89/89 (100,0%)	95,9–100,0%
Influenza B gemiddeld positief*	30/30	30,8	1,3%	30/30	30,4	1,4%	30/30	30,5	1,3%	90/90 (100,0%)	95,9–100,0%
Totale overeenkomst	209/210 (99,5%)			212/212 (100,0%)			208/209 (99,5%)			629/631 (99,7%)	98,9–100,0%

† Een op de 30 herhalingen die laag positief waren voor influenza B gaven het resultaat “Test ongeldig. Herhaal run”, en werd niet herhaald.

* Guidance for Industry and FDA Staff Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Influenza Viruses. Document verstrekt op: 15 juli 2011

Reactiviteit/inclusiviteit

Het onderzoek naar de reactiviteit beoordeelt het vermogen om influenza-stammen te detecteren die temporale en geografische diversiteit vertegenwoordigen. De reactiviteit/inclusiviteit is geëvalueerd met 28 stammen influenza A en 15 stammen influenza B. Stammen van influenza A omvatten 14 influenza A/H1-stammen (waaronder 3 H1N1 pdm09-stammen), 12 influenza A/H3-stammen (waaronder de 1 H3N2v-stam), 1 influenza A/H7N9-stam en 1 Influenza A/H5N1-reassortment-stam. Influenza B-stammen omvatten zowel de Victoria-oorsprong als de Yamagata-oorsprong. Alle stammen werden gedetecteerd bij de geteste concentraties (Tabel 23).

Tabel 23: Resultaten van het testen van influenza A- en influenza B-stammen

Virusstam	Type/subtype	Testconcentratie	Resultaat inf A	Resultaat inf B
A/Aichi/2/68	Influenza A/H3N2	1,0×10 ² CEID ₅₀ /ml	+	–
A/Alice	Influenza A/H3N2	5,0×10 ¹ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/Anhui/1/2013	Influenza A H7N9 (Euraziatische oorsprong)	1,0×10 ³ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Brisbane/10/07	Influenza A/H3N2	2,0×10 ⁻² TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Brisbane/59/07	Influenza A/H1N1	2,0×10 ⁻³ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Cambodia/X0810301/2013(H5N1)-PR8-IDCDC-RG34B	Reassortment influenza A/H5N1	2,5×10 ¹ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/Denver/1/57	Influenza A/H1N1	1,0×10 ² CEID ₅₀ /ml	+	–
A/FM/1/47	Influenza A/H1N1	1,0×10 ² CEID ₅₀ /ml	+	–

Virusstam	Type/subtype	Testconcentratie	Resultaat inf A	Resultaat inf B
A/H3/Perth/16/09	Influenza A/H3N2	$2,5 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Hongkong/8/68	Influenza A/H3N2	$1,0 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Indiana/8/2011	Influenza A/H3N2v	$5,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Mal/302/54	Influenza A/H1N1	$4,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/MRC2	Influenza A/H3	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/Nieuw-Caledonië/20/99	Influenza A/H1N1	$1,0 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/New Jersey/8/76	Influenza A/H1N1	$1,0 \times 10^1$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/NY/01/2009	Influenza A/H1N1 pdm09	$2,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/NY/02/2009	Influenza A/H1N1 pdm09	$2,5 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/NY/03/2009	Influenza A/H1N1 pdm09	$2,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Port Chalmers/1/73	Influenza A/H3N2	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/PR/8/34	Influenza A/H1N1	$5,0 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Salomonseilanden/3/2006	Influenza A/H1N1	$5,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/varkens/1976/31	Influenza A/H1N1	$1,0 \times 10^1$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/varkens/Iowa/15/30	Influenza A/H1N1	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/Texas/50/2012	Influenza A/H3N2	$1,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Victoria/3/75	Influenza A/H3N2	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/Victoria/361/2011	Influenza A/H3N2	$2,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Weiss/43	Influenza A/H1N1	$1,0 \times 10^3$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Wisconsin/67/05	Influenza A/H3N2	$5,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
B/Allen/45	Influenza B	$5,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Brisbane/60/2008	Influenza B (Victoria-oorsprong)	$1,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Florida/04/06	Influenza B (Yamagata-oorsprong)	$2,0 \times 10^{-3}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Florida/07/04	Influenza B (Yamagata-oorsprong)	$5,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/GL/1739/54	Influenza B	$2,0 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Hongkong/5/72	Influenza B	$2,5 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Lee/40	Influenza B	$2,5 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Maleisië/2506/04	Influenza B (Victoria-oorsprong)	$4,0 \times 10^{-3}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Maryland/1/59	Influenza B	$2,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Mass/3/66	Influenza B	$1,0 \times 10^1$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Massachusetts/2/2012	Influenza B (Yamagata-oorsprong)	$5,0 \times 10^{-3}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Nevada/03/2011	Influenza B (Victoria-oorsprong)	$2,5 \times 10^{-1}$ CEID ₅₀ /ml	–	+
B/Taiwan/2/62	Influenza B	$2,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Texas/6/2011	Influenza B (Yamagata-oorsprong)	$1,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Wisconsin/1/2010	Influenza B (Yamagata-oorsprong)	$5,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	–	+

Kruisreactiviteit

Onderzoek naar kruisreactiviteit beoordeelt mogelijke kruisreactiviteit met andere micro-organismen dan influenza-virussen die in nasopharyngeale monsters aanwezig kunnen zijn. De kruisreactiviteit is geëvalueerd met een panel bestaande uit menselijk genomisch DNA en 35 micro-organismen. Bacteriën en *Candida albicans* werden getest bij $\geq 10^6$ CFU/ml. Virussen werden getest bij $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml of de hoogst beschikbare concentratie. Er is geen kruisreactiviteit waargenomen voor de menselijke genomische DNA of de micro-organismen bij de geteste concentraties (Tabel 24).

Tabel 24: Testresultaten kruisactiviteit influenza A/B

Micro-organisme	Testconcentratie	Resultaat inf A	Resultaat inf B
Adenovirus type 1	9,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Adenovirus type 7	1,4×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Cytomegalovirus	4,5×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	–	–
Epstein-Barrvirus	2,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Herpes-simplexvirus	1,4×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Humaan coronavirus 229E	8,0×10 ³ TCID ₅₀ /ml	–	–
Humaan coronavirus OC43	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	–	–
Humaan enterovirus 68	1,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Humaan metapneumovirus	7,0×10 ³ TCID ₅₀ /ml	–	–
Humane para-influenza type 1	3,7×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Humane para-influenza type 2	7,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Humane para-influenza type 3	4,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Menselijk rhinovirus type 1A	8,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Mazelen	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	–	–
Bof	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	–	–
Varicella-zostervirus	4,4×10 ³ TCID ₅₀ /ml	–	–
<i>Bordetella pertussis</i>	2,2×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Candida albicans</i>	4,2×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	–	–
<i>Corynebacterium sp</i>	3,6×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Escherichia coli</i>	1,9×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Haemophilus influenzae</i>	2,3×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Lactobacillus sp.</i>	1,9×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Legionella pneumophila</i>	6,7×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,5×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2,8×10 ⁶ kopieën/ml [†]	–	–
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,9×10 ⁶ kopieën/ml [†]	–	–
<i>Neisseria elongata</i>	2,0×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,2×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,3×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,4×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,9×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,8×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,5×10 ⁶ CFU/ml	–	–

Micro-organisme	Testconcentratie	Resultaat inf A	Resultaat inf B
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,3×10 ⁶ CFU/ml	–	–
Menselijk genomisch DNA	1,0×10 ⁴ kopieën/ml	–	–

† Tests zijn uitgevoerd met genomisch DNA vanwege moeilijkheden bij de voorplanting van deze bacteriën.

Interfererende micro-organismen

Onderzoek naar interfererende micro-organismen evalueert of niet-influenza-micro-organismen, die aanwezig kunnen zijn in nasopharyngeale monsters, storend kunnen zijn in de detectie van influenza A of influenza B. Het paneel met menselijk genomisch DNA en 35 micro-organismen dat tijdens het kruisreactiviteitsonderzoek werd getest, werd getest op mogelijke interferentie. Bacteriën en *Candida albicans* werden getest bij $\geq 10^6$ CFU/ml en virussen werden getest bij $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml, of de hoogst beschikbare concentratie met aanwezigheid van 1 influenza A-stam en 1 influenza B-stam met $\sim 3 \times$ de detectielimietconcentratie in een negatieve NPS in UTM-matrix. Resultaten tonen aan dat de aanwezigheid van menselijk genomisch DNA of de micro-organismen bij de geteste concentraties niet interfereerde met de detectie van influenza A of influenza B (Tabel 25).

Tabel 25: Onderzoeksresultaten influenza A/B interfererende micro-organismen

Micro-organisme	Testconcentratie	1 influenza A en 1 influenza B-stam bij ~3 × detectielimiet	
		Resultaat inf A	Resultaat inf B
Adenovirus type 1	9,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Adenovirus type 7	1,4×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Cytomegalovirus	4,5×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Epstein-Barrvirus	2,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Herpes-simplexvirus	1,4×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Humaan coronavirus 229E	8,0×10 ³ TCID ₅₀ /ml	+	+
Humaan coronavirus OC43	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Humaan enterovirus 68	1,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Humaan metapneumovirus	7,0×10 ³ TCID ₅₀ /ml	+	+
Humane para-influenza type 1	3,7×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Humane para-influenza type 2	7,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Humane para-influenza type 3	4,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Menselijk rhinovirus type 1A	8,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Mazelen	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Bof	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Varicella-zostervirus	4,4×10 ³ TCID ₅₀ /ml	+	+
<i>Bordetella pertussis</i>	2,2×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Candida albicans</i>	4,2×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
<i>Corynebacterium sp</i>	3,6×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Escherichia coli</i>	1,9×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	2,3×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Lactobacillus sp.</i>	1,9×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Legionella pneumophila</i>	6,7×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,5×10 ⁶ CFU/ml	+	+

Micro-organisme	Testconcentratie	1 influenza A en 1 influenza B-stam bij ~3 × detectielimiet	
		Resultaat inf A	Resultaat inf B
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2,8×10 ⁶ kopieën/ml [†]	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,9×10 ⁶ kopieën/ml [†]	+	+
<i>Neisseria elongata</i>	2,0×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,2×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,3×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,4×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,9×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,8×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,5×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,3×10 ⁶ CFU/ml	+	+
Menselijk genomisch DNA	1,0×10 ⁴ kopieën/ml	+	+

[†] Tests zijn uitgevoerd met genomisch DNA vanwege moeilijkheden bij de voorplanting van deze bacteriën.

Interfererende stoffen

Mogelijk interfererende stoffen die in luchtwegmonsters kunnen worden aangetroffen, werden beoordeeld. Medisch en/of fysiologisch relevante concentraties van potentieel interfererende stoffen zijn getest met 2 stammen van influenza A en 2 stammen van influenza B met ~3 × de detectielimiet. Zoals aangetoond in Tabel 26, interfereerden de stoffen bij de geteste concentraties niet met de detectie van influenza A en influenza B.

Tabel 26: Onderzoeksresultaten met influenza A/B interfererende stoffen

Potentieel interfererende stof	Actief ingrediënt	Concentratie
Mucine: submaxillaire klier rund, type I-S	Gezuiverd mucine-eiwit	5 mg/ml
Bloed	-	5% (v/v)
Neusspray — Afrin	Oxymetazoline	5% (v/v)
Nasale corticosteroïden — Veramyst	Fluticason	5% (v/v)
Nasale gel — Zicam	Galphimia glauca, histaminum hydrochloricum, luffa operculata, zwavel	5% (v/v)
Zuigtabletten, oraal anestheticum en analgeticum — Cepacol	Benzocaïne, menthol	5 mg/ml
Antibiotica, nasale zalf — Bactroban	Mupirocin	5 mg/ml
Antivirumiddel — Relenza	Zanamivir	5 mg/ml
Antivirumiddel — Tamiflu	Osetamivir	7,5 mg/ml
Antimicrobieel, systemisch	Tobramycin	4 µg/ml

Klinische prestaties — influenza A/B

De klinische prestaties van de test werden geëvalueerd bij 12 zorginstellingen waar CLIA was opgeheven. Monsters van prospectieve nasopharyngeale monsters werden in de V.S. afgenomen bij patiënten met tekenen en symptomen van infectie van de luchtwegen tijdens de influenzaseizoenen van 2013–2014 en 2014–2015, en werden bij de onderzoekslocaties prospectief getest. Retrospectieve NPS-monsters zijn daarnaast verkregen bij 2 referentielaboratoria en zijn gedistribueerd naar en getest door 3 van de 12 locaties. De retrospectieve monsters zijn bij deze locaties opgenomen in de dagelijkse werkbelasting voor tests.

Het monster van elke patiënt is getest op influenza A/B en een door de FDA goedgekeurde, labgebaseerde, multiplex, real-time reverse transcriptase PCR-test (RT-PCR-test) (vergelijkende test). De resultaten voor influenza A/B zijn vergeleken met de resultaten van de vergelijkende test. In totaal zijn 1350 prospectieve NPS-monsters en 292 retrospectieve NPS-monsters inbegrepen in de prestatieanalyse.

Voor prospectieve monsters zijn in totaal 1421 proefpersonen ingeschreven voor dit onderzoek. Hiervan voldeden 41 monsters niet aan de geschiktheidscriteria. Vanwege ongeldige resultaten van de Analyzer en de vergelijkende tests, zijn daarnaast respectievelijk 17 en 13 monsters uitgesloten. Derhalve zijn in totaal 1350 prospectieve nasopharyngeale monsters inbegrepen in de prestatieanalyse (Tabel 27 en Tabel 28). Vergeleken met de vergelijkende test, heeft de test een positieve overeenkomst aangetoond van respectievelijk 98,3% en 95,2% voor Inf A en Inf B; en een negatieve overeenkomst van respectievelijk 96,0% en 99,4% voor Inf A en Inf B.

Tabel 27: Klinische prestaties met prospectieve nasofaryngeale wattenstaafmonsters — influenza A

		Vergelijkende test		Totaal
		Positief	Negatief	
Liat	Positief	172	47 ^a	219
	Negatief	3	1128	1131
	Totaal	175	1175	1350

	%	95% BI
Positieve overeenkomst	98,3%	(95,1–99,4%)
Negatieve overeenkomst	96,0%	(94,7–97,0%)

^a 41 monsters positief voor cobas® Influenza A/B en negatief voor labgebaseerde RT-PCR zijn getest op basis van PCR/sequencing. Hiervan waren 18 tests positief en 23 tests negatief op basis van PCR/sequencing.

Tabel 28: Klinische prestaties met prospectieve nasofaryngeale wattenstaafmonsters — influenza B

		Vergelijkende test		Totaal
		Positief	Negatief	
Liat	Positief	40	8 ^a	48
	Negatief	2	1300	1302
	Totaal	42	1308	1350

	%	95% BI
Positieve overeenkomst	95,2%	(84,2–98,7%)
Negatieve overeenkomst	99,4%	(98,8–99,7%)

^a 6 monsters positief voor cobas® Influenza A/B en negatief voor labgebaseerde RT-PCR zijn getest op basis van PCR/sequencing. Hiervan waren 5 tests positief en was 1 test negatief op basis van PCR/sequencing.

Voor retrospectieve monsters zijn in totaal 300 monsters getest door klinische locaties. Vanwege ongeldige resultaten van het systeem en de vergelijkende tests, zijn hiervan daarnaast respectievelijk 5 en 3 monsters uitgesloten. Derhalve zijn in totaal 292 retrospectieve nasopharyngeale monsters inbegrepen in de prestatieanalyse (Tabel 29 en Tabel 30). Vergeleken met de vergelijkende test, toonden Inf A en Inf B respectievelijk een positieve overeenkomst van 98,7% en 99,0%; en een negatieve overeenkomst van respectievelijk 99,1% en 99,5% voor Inf A en Inf B.

Tabel 29: Klinische prestaties met retrospectieve nasofaryngeale wattenstaafmonsters — influenza A

		Vergelijkende test		Totaal
		Positief	Negatief	
Liat	Positief	76	2 ^a	78
	Negatief	1	213	214
	Totaal	77	215	292

	%	95% BI
Positieve overeenkomst	98,7%	(93,0–99,8%)
Negatieve overeenkomst	99,1%	(96,7–99,7%)

^a Eén monster positief voor cobas® Influenza A/B en negatief voor labgebaseerde RT-PCR is getest op basis van PCR/sequencing. Dit monster was negatief op basis van PCR/sequencing.

Tabel 30: Klinische prestaties met retrospectieve nasofaryngeale wattenstaafmonsters — influenza B

		Vergelijkende test		Totaal
		Positief	Negatief	
Liat	Positief	97	1	98
	Negatief	1	193	194
	Totaal	98	194	292

	%	95% BI
Positieve overeenkomst	99,0%	(94,4–99,8%)
Negatieve overeenkomst	99,5%	(97,1–99,9%)

Tijdens het testen van prospectieve en retrospectieve monsters als onderdeel van het klinische onderzoek, was het initiële percentage ongeldige resultaten van de test 1,8% (29/1656 monsters, 95% BI: 1,2–2,5%). Van de 29 monsters met initiële ongeldige resultaten, hadden 5 monsters 2 ongeldige of afgebroken runs en hadden 16 monsters 1 ongeldige run. Deze werden niet herhaald vanwege het ontbreken van resterend monstermateriaal. Van 8 monsters was de initiële run ongeldig en leverde een herhalingstest volgens de gebruiksaanwijzing van het product een geldig resultaat op.

Na toevoeging van de SARS-CoV-2-testtargets werd een onderzoek uitgevoerd met behulp van opgeslagen retrospectieve klinische monsters om aan te tonen dat de gevoeligheid en inclusiviteit van de bestaande influenza A- en influenza B-targets onveranderd was. Voor dit onderzoek werden 11 nasofaryngeale wattenstaafmonsters van patiënten met bevestigde influenza A-infectie (n = 5) of influenza B-infectie (n = 6) parallel getest met cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B en cobas® Influenza A/B & RSV. Het CDC 2019 Human Influenza Virus Panel, waaronder twee aanvullende influenza A-stammen (H1N1-stam Brisbane/02/2018 en H3N2-stam Perth/16/2009) en twee influenza B-stammen (Victoria lineage Colorado/06/2017 en Yamagata lineage Phuket/3073/2013) werd ook getest tijdens dit onderzoek. Ct-bereiken van het monster dat onderdeel was van het onderzoek varieerden van 17,3 tot 36,0. Overeenkomst van beide testscripts met verwachte resultaten van 100% (15/15).

Foutcodes

Het resultatenrapport kan foutcodes bevatten zoals beschreven in Tabel 31, afhankelijk van mogelijke uitvoeringsfouten. Neem contact op met de helpdesk van Roche als u vragen hebt.

Tabel 31: Foutcodes en definities

Samenvatting foutcodes			
Foutcodes	Monster	Negatieve controle	Positieve controle
g0*	IPC buiten bereik. Run herhalen.	IPC buiten bereik. Run herhalen.	IPC buiten bereik. Run herhalen.
g1			
g2			
g3			
g4			
x4	Een of meer targets buiten bereik. Run herhalen.	N.v.t.	N.v.t.
FP	N.v.t.	Een of meer targets buiten bereik. Run herhalen.	N.v.t.
b1	N.v.t.	N.v.t.	Target buiten bereik. Run herhalen.
b2			
b4			
a1	N.v.t.	N.v.t.	Target buiten bereik. Run herhalen.
a2			
a4			
r1	N.v.t.	N.v.t.	Target buiten bereik. Run herhalen.
r2			
r3			
r4			

Opmerking: * Foutcode g0 wordt niet weergegeven voor positieve controles.

Aanvullende informatie

Belangrijke testfuncties

Monstertype

Nasofaryngeale en nasale monsters afgenomen in het Copan UTM-systeem of het BD™ UVT-systeem, Thermo Fisher™ Remel (M4®, M4RT®, M5®, M6®), en 0,9% fysiologische zoutoplossing.

Vereiste minimumhoeveelheid monster

Ongeveer 0,2 ml

Testduur

Resultaten zijn beschikbaar binnen ongeveer 20 minuten nadat het monster in het instrument is geladen.

Symbolen

De volgende symbolen worden gebruikt op de etiketten van diagnostische PCR-producten van Roche.

Tabel 32: Symbolen die worden gebruikt op de etiketten van diagnostische PCR-producten van Roche

 Age/DOB	Leeftijd of geboortedatum	 Apparaat niet voor Near Patient Testing		 QS IU/PCR	QS IU per PCR-reactie, gebruik de QS internationale eenheden (IU) per PCR-reactie bij berekening van de resultaten.
 SW	Aanvullende software	 Apparaat niet voor zelftesten		 SN	Serienummer
 Assigned Range [copies/mL]	Toegewezen bereik (kopieën/ml)	 Distributeur (Opmerking: De/het toepasselijke land/regio kan zijn aangegeven onder het symbool)		 Site	Locatie
 Assigned Range [IU/mL]	Toegewezen bereik (IU/ml)	 Niet opnieuw gebruiken		 Procedure Standard	Standaardprocedure
 EC REP	Geautoriseerde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap	 Vrouw		 STERILE EO	Gesteriliseerd met ethyleenoxide
 BARCODE	Informatieblad streepjescode	 Uitsluitend voor evaluatie van IVD-prestaties		 Opslaan op een donkere plaats	
 LOT	Lotnummer	 GTIN	Global Trade Item Number	 Temperatuurlimiet	
 Biohazard	Biologische risico's	 Importeur		 TDF	Bestand voor testdefinitie
 REF	Catalogusnummer	 IVD	Medisch hulpmiddel voor <i>in-vitro</i> -diagnostiek	 Deze zijde omhoog	
 CE	CE-markering van overeenstemming; dit apparaat voldoet aan de toepasselijke eisen voor CE-markering van een <i>in vitro</i> medisch hulpmiddel voor diagnose	 LLR	Ondergrens van toegewezen bereik	 Procedure UltraSensitive	Ultragevoelige procedure
 Collect Date	Afnamedatum	 Man		 UDI	Unieke apparaatidentificatie
 Raadpleeg de gebruiksaanwijzing		 Fabrikant		 ULR	Bovengrens van toegewezen bereik
 Σ	Voldoende voor <n> test	 CONTROL -	Negatieve controle	 Urine Fill Line	Urine vullijn
 CONTENT	Inhoud van kit	 NON STERILE	Niet-steriel	 Rx Only	Alleen voor de VS: Krachtens de Amerikaanse federale wetgeving mag dit hulpmiddel uitsluitend door of op voorschrift van een arts worden verkocht.
 CONTROL	Controle	 ? Naam patiënt		 Houdbaar tot	
 Production date	Productiedatum	 # Patiëntnummer			
 Apparaat voor Near Patient Testing		 Hier losmaken			
 Apparaat voor zelftesten		 CONTROL +	Positieve controle		
		 QS copies / PCR	QS-kopieën per PCR-reactie, gebruik de QS-kopieën per PCR-reactie bij berekening van de resultaten.		

Technische ondersteuning

Neem voor technische ondersteuning (assistentie) contact op met uw lokale partner:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Fabrikant en importeur

Tabel 33: Fabrikant en importeur



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com

Geproduceerd in de V.S.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Handelsmerken en patenten

Zie <http://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referenties

1. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581:465-9. PMID: 32235945.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13. PMID: 32007143.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33. PMID: 31978945.
4. World Health Organization. WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March, 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Summary. Updated April 19, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/summary.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fsummary.html.
6. Faust JS, Del Rio C. Assessment of Deaths From COVID-19 and From Seasonal Influenza. *JAMA Intern Med*. 2020. PMID: 32407441.
7. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med*. 2020;382:692-4. PMID: 31978293.
8. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020. PMID: 32196707.
9. Liang WH, Guan WJ, Li CC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China. *Eur Respir J*. 2020;55. PMID: 32269086.
10. Basile K, Kok J, Dwyer DE. Point-of-care diagnostics for respiratory viral infections. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18:75-83. PMID: 29251007.
11. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med*. 2017;167:ITC33-ITC48. PMID: 28869984.
12. Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, et al. Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2013;57 Suppl 3:S139-70. PMID: 24200831.
13. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated May 5, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>.

16. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated on May 11, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/lab-biosafety-guidelines.html>.
17. World Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19): Interim Guidance. May 13, 2020. [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19)).

Documentrevisie

Informatie over documentrevisie	
Doc Rev. 3.0 04/2022	Toegevoegde sectie Evaluatie van klinische prestaties aan de hand van prospectieve klinische monsters, en de voor de klinische evaluatie gebruikte monsters verduidelijkt aan de hand van retrospectieve monsters. Verwijzing naar softwareversie 3.2 verwijderd. Voetnoot bij tabel 12 bijgewerkt zodat de gebruikte afstemmingsmethode daaruit blijkt. Pagina met geharmoniseerde symbolen bijgewerkt. Bijgewerkt met marktdeelnemers. Sectie Handelsmerken en patenten bijgewerkt. Neem contact op met uw plaatselijke Roche-vertegenwoordiger als u vragen hebt.
Doc Rev. 4.0 11/2022	Pasteurpipetten meegeleverd in de cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Kit bijgewerkt naar cobas® pasteurpipetverpakkingen (P/N 09329676001). Verklaring "Geproduceerd in" toegevoegd. Sectie Handelsmerken en patenten bijgewerkt, inclusief de link. Neem contact op met uw plaatselijke Roche-vertegenwoordiger als u vragen hebt.