cobas® Respiratory flex

Qualitativer Nukleinsäuretest zur Verwendung auf den cobas® 5800/6800/8800 Systemen

In-vitro-Diagnostikum

cobas® Respiratory flex	P/N: 09623701190
Zur Verwendung auf dem cobas® 5800 System	
cobas® Respiratory flex Control Kit	P/N: 09623728190
cobas® Buffer Negative Control Kit	P/N: 09051953190
Zur Verwendung auf den cobas® 6800/8800 Systemen	
cobas® Respiratory flex Control Kit	P/N: 09623728190
cobas® Buffer Negative Control Kit	P/N: 09051953190 oder P/N: 07002238190

Inhaltsverzeichnis

Verwendungszweck **4**

Zusammenfassung und Erklärung des Tests **4**

Reagenzien und Materialien **8**

cobas® Respiratory flex-Reagenzien und Kontrollen 8

cobas® **omni**-Reagenzien für die Probenvorbereitung 10

Lagerungsbedingungen für Reagenzien 11

Handhabung der Reagenzien für das **cobas**® 5800 System 11

Handhabung der Reagenzien für die **cobas**® 6800/8800 Systeme 12

Zusätzlich benötigte Materialien für das **cobas**® 5800 System 13

Zusätzlich benötigte Materialien für die **cobas**® 6800/8800 Systeme 14

Benötigte Geräte und Software 14

Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung **15**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 15

Umgang mit Reagenzien 15

Gute Laborpraxis 16

Entnahme, Transport und Lagerung von Proben **16**

Probenentnahme 17

Transport und Lagerung 17

Gebrauchsanweisung **18**

Hinweise zum Verfahren 18

Verarbeitung von Nasopharyngealproben 18

Durchführen des **cobas**® Respiratory flex-Tests 19

Durchführung des **cobas**® Respiratory flex-Tests auf dem **cobas**® 5800 System 19

Durchführung des **cobas**® Respiratory flex-Tests auf den **cobas**® 6800/8800 Systemen 21

Ergebnisse **22**

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf dem **cobas**® 5800 System 22

Interpretation der Ergebnisse auf dem **cobas**® 5800 System 22

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf den **cobas**® 6800/8800 Systemen 23

Interpretation der Ergebnisse auf den **cobas**® 6800/8800 Systemen 23

Interpretation der Ergebnisse 24

Verfahrenseinschränkungen 25

Nichtklinische Leistungsmerkmale **26**

Wichtigste Leistungsmerkmale 26

Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze) 26

Laborinterne Präzision 27

Inklusivität 29

Matrixgleichwertigkeit 34

Analytische Spezifität (Kreuzreaktivität und mikrobielle Störung) 34

Analytische Spezifität – Störsubstanzen 36

Koinfektion (kompetitive Hemmung) 38

Gesamtsystemausfall 39

Kreuzkontamination 39

Klinische Leistungsmerkmale **40**

Weitere Informationen **44**

Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests 44

Symbole 45

Technischer Support 46

Hersteller und Importeur 46

Marken und Patente 46

Copyright 46

Literatur 47

Dokumentversion 49

Verwendungszweck

Der **cobas**® Respiratory flex Test zur Verwendung auf den **cobas**® 5800/6800/8800 Systemen (**cobas**® Respiratory flex) ist ein automatisierter Multiplex-Nukleinsäuretest auf Basis von Echtzeit-PCR-Technologie (Polymerase-Kettenreaktion) zur gleichzeitigen qualitativen *In-vitro*-Detektion und Differenzierung von Adenovirus (Subgruppen B, C und E), häufigen humanen Coronaviren (229E, HKU1, NL63, OC43), humanem Metapneumovirus, humanem Rhinovirus/Enterovirus, Influenza-A-Virus, Influenza-B-Virus, Parainfluenza-Viren der Serotypen 1, 2, 3 und 4, respiratorischem Synzytial-Virus (RSV) und SARS-CoV-2 in nasopharyngealen Abstrichproben, die bei Personen mit Anzeichen und Symptomen einer Atemwegsinfektion in Verbindung mit klinischen und epidemiologischen Risikofaktoren entnommen wurden.

Die Detektion und Identifikation spezifischer Virusnukleinsäuren bei Personen mit Anzeichen und Symptomen einer Atemwegsinfektion unterstützen die Diagnose von Atemwegsinfektionen, wenn sie in Verbindung mit anderen klinischen und epidemiologischen Informationen genutzt werden. Negative Ergebnisse schließen eine Atemwegsinfektion nicht aus und dürfen nicht als alleinige Grundlage für die Behandlung oder andere Entscheidungen bezüglich der Versorgung der Patienten herangezogen werden. Umgekehrt schließen positive Ergebnisse eine Koinfektion durch andere Organismen nicht aus, und der nachgewiesene Krankheitserreger ist u. U. nicht die letztendliche Ursache der Erkrankung.

Aufgrund der genetischen Ähnlichkeit zwischen humanem Rhino- und Enterovirus kann der **cobas**® Respiratory flex Test die beiden Viren nicht zuverlässig unterscheiden.

Zusammenfassung und Erklärung des Tests

Hintergrund

Akute Atemwegsinfektionen stellen weltweit eine erhebliche Ursache für Morbidität und Mortalität dar.[1–5] Wenngleich weniger schwerwiegend als Infektionen der unteren Atemwege, sind Infektionen der oberen Atemwege häufiger und eine der Hauptursachen für Arztbesuche und krankheitsbedingte Fehlzeiten.[6] Infektionen der oberen Atemwege manifestieren sich meist als das, was gewöhnlich als „Erkältung" bezeichnet wird, also eine von selbst abklingende Infektion, die durch die einschlägigen Symptome wie Schnupfen, verstopfte Nase, Niesen, Husten, Müdigkeit, Halsschmerzen oder Fieber gekennzeichnet ist. Eine Erkältung ist nur in seltenen Fällen auf Bakterien zurückzuführen, sondern wird vielmehr meist durch Viren wie Rhino-, Metapneumo-, Corona-, Parainfluenza-, Adeno-, RS- und Influenzaviren hervorgerufen.[6, 7]

In Bevölkerungsgruppen mit erhöhtem Risiko, wie etwa Säuglingen, Kleinkindern, älteren oder immunsupprimierten Personen, Transplantatempfängern oder chronisch Erkrankten, können Infektionen der oberen Atemwege häufiger zu einer schwerwiegenden Infektion der unteren Atemwege fortschreiten, z. B. zu einer Lungenentzündung, Bronchitis oder Bronchiolitis.[8, 9] Jedoch sind die Anzeichen und Symptome einer Infektion der oberen Atemwege, besonders im frühen Infektionsverlauf, nicht hinreichend für eine definitive Diagnose des verursachenden Krankheitserregers bzw. für eine klinische Unterscheidung von einer Infektion der unteren Atemwege, die durch eine noch größere Zahl unterschiedlicher Erreger – darunter Viren, Bakterien und Pilze – hervorgerufen werden kann.[10] Tests auf Basis der Nukleinsäuren-Amplifikationstechnik (NAAT) erlauben es, virale Infektionen der oberen Atemwege anhand von nasopharyngealen Abstrichproben zuverlässig ambulant nachzuweisen – also in einem Versorgungsumfeld, das die Mehrheit der Patienten aufsucht und in dem virale Atemwegsinfektionen häufiger anzutreffen sind.[11, 12] Der Nachweis einer Infektion der unteren Atemwege erfordert oftmals invasivere Probenentnahmeverfahren (z. B. zur Gewinnung von Trachealaspirat, provoziertem Sputum oder bronchoalveolärer Lavage), die in der Regel stationär oder interventionell durchgeführt werden. Eine einfachere Diagnose der häufigsten viralen Ursachen von Infektionen der oberen Atemwege ist dadurch

wertvoll, dass sie es ermöglicht, besser informiert zu entscheiden, u. a. über die Notwendigkeit einer empirischen Antibiotikatherapie, von Maßnahmen zur Infektionsbekämpfung, zusätzlichen Tests oder einer Krankenhauseinweisung.[13]

Influenza, RSV und schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) verursachen Infektionen der oberen Atemwege, die häufig zu Infektionen der unteren Atemwege fortschreiten und aufgrund der im Vergleich zu anderen Infektionen der (oberen) Atemwege höheren weltweiten Inzidenz, Morbidität und Mortalität besondere Aufmerksamkeit verdienen.[1, 3, 14] Die effektive Diagnose und Differenzierung von Influenza-, SARS-CoV-2- und RSV-Infektionen von durch andere Atemwegspathogene ausgelösten Infektionen bei bestimmten Patienten liefert wertvolle diagnostische Erkenntnisse. Das weltweite saisonale Auftreten und das klinische Bild von Influenza- und RSV-Infektionen überschneidet sich, wobei das höchste Infektionsaufkommen in den gemäßigten Klimazonen der Nord- und Südhalbkugel in den jeweiligen Wintermonaten zu verzeichnen ist.[15] Der zuverlässige und genaue Nachweis einer Infektion mit Influenza oder RSV kann dabei helfen, antivirale Medikamente gezielt einzusetzen, Maßnahmen zur Infektionsbekämpfung umzusetzen, den unverhältnismäßigen Einsatz von Antibiotika zu vermeiden, die Notwendigkeit zusätzlicher Tests und Krankenhausaufenthalte zu reduzieren und lokale Krankheitsausbrüche früher zu erkennen.

Die ersten Fälle von COVID-19 traten Ende 2019 auf, als es zu einem Ausbruch dieser durch ein neuartiges Coronavirus verursachten Erkrankung kam, der sich weltweit ausbreitete und die Weltgesundheitsorganisation (WHO) veranlasste, Anfang 2020 einen öffentlichen Gesundheitsnotstand von internationalem Belang auszurufen.[16, 17] Bisher (Stand: Januar 2023) gab es global mehr als 750 Millionen bestätigte Fälle von COVID-19 mit 6,8 Millionen an die WHO gemeldeten Todesfällen, wobei davon ausgegangen wird, dass die tatsächlichen Fallzahlen höher liegen.[18] Bei dem betreffenden Erreger, SARS-CoV-2, handelt es sich um ein behülltes Ribonukleinsäurevirus zoonotischen Ursprungs.[19] Die Coronaviren (CoVs) bilden eine große Familie von Viren, die bei vielen verschiedenen Arten häufig vorzufinden sind – einige von ihnen auch beim Menschen (z. B. 229E, NL63, OC43 und HKU1).[19, 20]

Schätzungen zufolge werden jedes Jahr über eine Milliarde Infektionen und 500.000 Todesfälle durch Influenza-Viren verursacht. Hauptsächlich betroffen sind Säuglinge, Kleinkinder, ältere Menschen und Personen mit Vorerkrankungen wie chronischen Lungenerkrankungen.[21] Influenza-A- und -B-Viren können zu Epidemien bei Menschen führen, wobei im Fall der meisten Pandemien das Auftreten neuer Stämme sowie insgesamt mehr Krankheitsfälle auf Influenza-A-Viren zurückgeführt werden.[2, 22] RSV ist eine der häufigsten Ursachen für Infektionen der unteren Atemwege und damit verbundene Krankenhausaufenthalte bei Säuglingen und Kindern. Mit zwei Jahren haben die meisten Kinder bereits eine RSV-Infektion hinter sich.[4, 23] Bei Kindern im Alter von fünf Jahren oder jünger führen RSV-Infektionen der unteren Atemwege weltweit jährlich zu über drei Millionen Krankenhausaufenthalten und schätzungsweise über 100.000 Todesfällen.[4] Teilweise aufgrund von Fortschritten in der Diagnostik werden RSV-Infektionen in der jüngeren Vergangenheit auch mit einer beträchtlichen gesundheitlichen Belastung bei älteren Erwachsenen und den damit verbundenen Kosten für das Gesundheitssystem in Verbindung gebracht.[14]

Erklärung des Tests

Bei **cobas**® Respiratory flex handelt es sich um einen qualitativen Nukleinsäuretest zur Verwendung auf dem **cobas**® 5800 System, **cobas**® 6800 System oder **cobas**® 8800 System, der dem Nachweis und der Differenzierung der RNA von Adenovirus (Subgruppen B, C und E), häufigen humanen Coronaviren (229E, HKU1, NL63, OC43), humanem Metapneumovirus, humanem Rhinovirus/Enterovirus, Influenza-A-Virus, Influenza-B-Virus, Parainfluenza-Viren der Serotypen 1, 2, 3 und 4, RSV und SARS-CoV-2 in nasopharyngealen Abstrichproben dient, die im Copan Universal Transport Medium System (UTM-RT®), BD™ Universal Viral Transport System (UVT) oder einem gleichwertigen Produkt aufgenommen wurden. Die zur Überwachung des gesamten Prozesses aus Probenvorbereitung und PCR-Amplifikation eingesetzte interne RNA-Kontrolle (RNA IC) wird jeder Probe bei der Probenverarbeitung zugegeben. Zusätzlich kommen beim Test externe Kontrollen zum Einsatz (eine niedrig konzentrierte Positiv- und eine Negativkontrolle).

Testprinzipien

cobas® Respiratory flex beruht auf einer vollautomatisierten Probenvorbereitung (Extraktion und Aufreinigung der Nukleinsäuren) gefolgt von PCR-Amplifikation und Detektion. Das **cobas**® 5800 System ist als ein integriertes Gerät ausgelegt. Die **cobas**® 6800/8800 Systeme bestehen aus einem Probenzufuhrmodul, einem Transfermodul, einem Aufarbeitungsmodul und einem Analysenmodul. Die automatisierte Datenverwaltung wird von der Software des **cobas**® 5800 Systems oder der **cobas**® 6800/8800 Systeme durchgeführt, die die Ergebnisse für alle Tests ausweist.

Die Ergebnisse können direkt am Bildschirm des Systems eingesehen und als Bericht gedruckt werden.

Die Nukleinsäuren der Patientenproben und die zugegebene interne RNA-Kontrolle (RNA IC) werden simultan extrahiert. Die Nukleinsäure wird durch Zugabe von Proteinase und Lysereagenz zur Probe freigesetzt. Die freigesetzte Nukleinsäure bindet an die Silica-Oberfläche der hinzugefügten magnetischen Glaspartikel. Nicht gebundene Substanzen und Verunreinigungen, beispielsweise denaturiertes Protein, Zelltrümmer und potenzielle PCR-Inhibitoren, werden durch anschließende Waschschritte entfernt. Die aufgereinigte Nukleinsäure wird danach mit einem Elutionspuffer bei erhöhter Temperatur von den magnetischen Glaspartikeln eluiert. Externe (positive und negative) Kontrollen werden auf die gleiche Weise verarbeitet.

Zur selektiven Amplifikation der Ziel-Nukleinsäuresequenz in der Probe werden für die Zielregion spezifische Forward- und Reverse-Primer eingesetzt, die die in Tabelle 1 aufgeführten konservierten Virusgenomregionen erkennen.

Tabelle 1 **cobas**® Respiratory flex – Zielregionen

Zielorganismus	Zielgen (Abkürzung)
Influenza A	Matrixprotein 1 (M1)
Influenza B	Nichtstrukturprotein NS-1/2 (NS1/NEP)
Respiratorisches Synzytial-Virus	Matrixprotein (M)
SARS-CoV-2	ORF1ab-Polyprotein (ORF1ab) und ORF1a-Polyprotein (ORF1a)
Adenovirus B/E	Vorläufer des Terminalproteins (E2B)
Adenovirus C	Vorläufer des Kapsidproteins (L3)
Humanes Metapneumovirus	Matrixprotein (M)
Enterovirus/Rhinovirus	5’ untranslatierter Bereich (5’-UTR)
Coronavirus OC43	Replikase-Polyprotein 1 a/b (ORF1ab)
Coronavirus HKU1	Replikase-Polyprotein 1 a/b (ORF1ab)

Zielorganismus	Zielgen (Abkürzung)
Coronavirus 229E	Replikase-Polyprotein 1 a/b (ORF1ab)
Coronavirus NL63	Replikase-Polyprotein 1 a/b (ORF1ab)
Humanes Parainfluenza-Virus 1	L-Polymerase-Protein (L)
Humanes Parainfluenza-Virus 2	Großes Protein (L)
Humanes Parainfluenza-Virus 3	Nukleokapsidprotein (N)
Humanes Parainfluenza-Virus 4	Großes Protein (L)

Zur selektiven Amplifikation der RNA IC werden nicht-kompetitive sequenzspezifische Forward- und Reverse-Primer eingesetzt, die keine Homologie mit dem Zielvirus-spezifischen Genom aufweisen. Das Amplifikat wird durch Spaltung der fluoreszenzmarkierten Oligonukleotidsonden detektiert. Der Einsatz der temperaturunterstützten Signalerzeugungstechnologie (Temperature Assisted Generation of Signals) von Roche, kurz TAGS-Technologie, ermöglicht die Differenzierung von bis zu drei Zielsequenzen pro Fluoreszenzkanal und damit pro Well den Nachweis von 12 Zielsequenzen plus interner Kontrolle. Für die Amplifikation wird ein thermostabiles DNA-Polymeraseenzym eingesetzt.

Der **cobas**® Respiratory flex Master-Mix enthält Detektionssonden, die spezifisch sind für Adenovirus (Subgruppen B, C und E), häufige humane Coronaviren (229E, HKU1, NL63, OC43), humanes Metapneumovirus, humanes Rhinovirus/Enterovirus, Influenza-A-Virus, Influenza-B-Virus, Parainfluenza-Virus der Serotypen 1, 2, 3 und 4, RSV und SARS-CoV-2 sowie für die Nukleinsäure der internen RNA-Kontrolle. Die mehrfache Zieldetektion wird ermöglicht durch temperaturabhängiges Quenching bereits abgespaltener zielspezifischer Fluoreszenzsonden. Dazu werden die Signale von Sonden auf die eingeführten Wärmekanäle aufgeteilt, in denen die Fluoreszenz für jeden Amplifikationszyklus bei zwei zusätzlichen festgelegten Temperaturen gemessen wird.

Während des PCR-Amplifikationsschritts werden die Sonden an die betreffenden einsträngigen DNA-Templates hybridisiert und durch die 5'–3'-Exonukleaseaktivität der DNA-Polymerase gespalten. Dadurch kommt es zur Trennung der Reporter- und Quencher-Farbstoffe, und es entsteht ein Fluoreszenzsignal. Herkömmliche Sonden geben unmittelbar bei der Trennung von Reporter und Quencher ein Fluoreszenzsignal ab. Bei TAGS-Sonden hingegen beruht die Fluoreszenzaktivierung auf der Temperatur, d. h., Voraussetzung für die Aktivierung des ansonsten inaktiven Fluorosphors ist sowohl die Spaltung durch die Nuklease während der Elongationsphase als auch ein Anstieg der Reaktionstemperatur. Daher wird bei dem Test während jedes PCR-Zyklus die Fluoreszenz mit einer Kombination aus den fünf verfügbaren Fluoreszenzkanälen und drei Wärmekanälen erfasst (Detektion der Fluoreszenz bei drei festgelegten Temperaturen T1, T2 und T3). Dies ermöglicht die gleichzeitige Detektion und Differenzierung der amplifizierten Zielsequenzen von Adenovirus (Subgruppen B, C und E), häufigen Coronaviren (229E, HKU1, NL63, OC43), humanem Metapneumovirus, humanem Rhinovirus/Enterovirus, Influenza-A-Virus, Influenza-B-Virus, Parainfluenza-Virus der Serotypen 1, 2, 3 und 4, RSV und SARS-CoV-2 sowie der RNA IC.

Der Master-Mix enthält anstelle von Desoxythymidintriphosphat (dTTP) Desoxyuridintriphosphat (dUTP), das in die neu synthetisierte DNA (Amplifikat) eingebaut wird. Etwaige Verunreinigungen durch Amplifikate aus vorherigen PCR-Läufen werden beim Erwärmen im ersten thermozyklischen Schritt durch das im PCR-Mix enthaltene Enzym AmpErase (Uracil-N-Glykosylase) zerstört. Neu gebildete Amplifikate dagegen werden nicht zerstört, da das AmpErase-Enzym durch Temperaturen über 55 °C inaktiviert wird.

Reagenzien und Materialien

Die mit dem **cobas**® Respiratory flex Kit mitgelieferten Materialien sind in Tabelle 2 aufgeführt. Alle zusätzlich benötigten Materialien sind in Tabelle 3 bis Tabelle 5 sowie Tabelle 9 bis Tabelle 11 aufgeführt.

In den Abschnitten **Reagenzien und Materialien** sowie **Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung** finden Sie die Gefahrenhinweise zum Produkt.

cobas® Respiratory flex-Reagenzien und Kontrollen

Sämtliche ungeöffnete Reagenzien und Kontrollen sollten wie in Tabelle 2 bis Tabelle 6 empfohlen gelagert werden.

Tabelle 2 **cobas**® Respiratory flex

(RESP FLEX)

Bei 2–8 °C lagern.

Kassette mit 192 Tests (P/N 09623701190)

Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit 192 Tests
Proteinase-Lösung (PASE)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, Calciumchlorid, Calciumacetat, 8 % Proteinase, Glycerin EUH210: Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich. EUH208: Enthält Subtilisin von *Bacillus subtilis*. Kann allergische Reaktionen hervorrufen.	22,3 ml
Interne RNA-Kontrolle (RNA IC)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % nicht aus der Zielregion stammendes Armored-RNA-Konstrukt mit primer- und sondenspezifischen Sequenzregionen (nicht-infektiöse RNA in MS2-Bakteriophage), < 0,1 % Natriumazid	21,2 ml
Elutionspuffer (EB)	Tris-Puffer, 0,2 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	21,2 ml
Master-Mix-Reagenz 1 (MMX-R1)	Manganacetat, Kaliumhydroxid, < 0,1 % Natriumazid	7,5 ml
Respiratory flex-Master-Mix-Reagenz 2 (RESP FLEX MMX-R2)	Tricin-Puffer, Kaliumacetat, < 18 % Dimethylsulfoxid, Glycerin, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01 % Upstream- und Downstream-Primer, < 0,01 % Forward- und Reverse-Primer für die interne Kontrolle, < 0,01 % fluoreszenzmarkierte Oligonukleotidsonden und die interne RNA-Kontrolle, < 0,01 % Oligonukleotid-Aptamer, < 0,1 % Z05D-DNA-Polymerase, < 0,10 % AmpErase-Enzym (Uracil-N-Glykosylase, mikrobiell), < 0,1 % Natriumazid	9,7 ml

Tabelle 3 **cobas**® Respiratory flex Control Kit

(RESP FLEX CTL)

Bei 2–8 °C lagern.

(P/N 09623728190)

Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit
Respiratory flex Positive Control (RESP FLEX CTL)	Tris-Puffer, < 0,05 % Natriumazid, < 0,005 % EDTA, 0,003 % Poly-rA, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit Adenovirus-Sequenz, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit Coronavirus-Sequenz (229E), < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit Sequenz des humanen Metapneumovirus, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit Rhinovirussequenz, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit Influenza-A-Sequenz, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit Influenza-B-Sequenz, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit Sequenz des humanen Parainfluenza-Virus 1, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit Sequenz des humanen Parainfluenza-Virus 2, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit Sequenz des humanen Parainfluenza-Virus 3, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit Sequenz des humanen Parainfluenza-Virus 4, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit Sequenz des respiratorischen Synzytial-Virus, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit SARS-CoV-2-Sequenz	6,4 ml (16 × 0,4 ml)

Tabelle 4 **cobas**® Buffer Negative Control Kit

(BUF (-) C)

Bei 2–8 °C lagern.

Zur Verwendung auf dem **cobas**® 5800 System (P/N 09051953190)
Zur Verwendung auf den **cobas**® 6800/8800 Systemen (P/N 07002238190 oder P/N 09051953190)

Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Tris-Puffer, < 0,1 % Natriumazid, EDTA, 0,002 % Poly-rA-RNA (synthetisch)	16 ml (16 × 1 ml)

cobas® omni-Reagenzien für die Probenvorbereitung

Tabelle 5 **cobas® omni** Reagenzien für die Probenvorbereitung*

Reagenzien	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise**
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997546190)	Magnetische Glaspartikel, Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4 Hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	480 Tests	Keine Angabe
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997511190)	Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4 Hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	4 × 875 ml	Keine Angabe
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997538190)	43 % (Gew.-%) Guanidinthiocyanat***, 5 % (Massenvol.-%) Polidocanol***, 2 % (Massenvol.-%) Dithiothreitol***, Dihydro-Natriumcitrat	4 × 875 ml	**GEFAHR** H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken. H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden. H412: Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. EUH032: Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase. EUH071: Wirkt ätzend auf die Atemwege. P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/ Gesichtsschutz/Gehörschutz tragen. P301 + P330 + P331: BEI VERSCHLUCKEN: Mund ausspülen. KEIN Erbrechen herbeiführen. P303 + P361 + P353: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen. P304 + P340 + P310: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. Sofort GIFT-INFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. P305 + P351 + P338 + P310: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. 593-84-0 Guanidinthiocyanat 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-Dimercaptobutan-2,3-diol
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Bei 15–30 °C lagern. (P/N 06997503190)	Natriumcitratdihydrat, 0,1 % Methyl-4-Hydroxy-benzoat	4,2 l	Keine Angabe

* Diese Reagenzien sind nicht Bestandteil des **cobas**® Respiratory flex-Testkits. Siehe Liste der zusätzlich benötigten Materialien (Tabelle 9 bis Tabelle 11).

** Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

*** Gefährliche Substanz

Lagerungsbedingungen für Reagenzien

Reagenzien müssen wie in Tabelle 6, Tabelle 7 und Tabelle 8 angegeben gelagert und gehandhabt werden.

Reagenzien, die sich nicht im **cobas**® 5800 System oder in den **cobas**® 6800/8800 Systemen befinden, bei der in Tabelle 6 angegebenen Temperatur lagern.

Tabelle 6 Reagenzlagerung (wenn sich das Reagenz nicht im System befindet)

Reagenz	Lagertemperatur
cobas® Respiratory flex – 192T	2–8 °C
cobas® Respiratory flex Control Kit	2–8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2–8 °C
cobas® **omni** Lysis Reagent	2–8 °C
cobas® **omni** MGP Reagent	2–8 °C
cobas® **omni** Specimen Diluent	2–8 °C
cobas® **omni** Wash Reagent	15–30 °C

Handhabung der Reagenzien für das cobas® 5800 System

Reagenzien im **cobas**® 5800 System werden bei angemessenen Temperaturen aufbewahrt und ihr Verfallsdatum wird vom System überwacht. Das System lässt die Verwendung der Reagenzien nur zu, wenn alle in Tabelle 7 angegebenen Bedingungen erfüllt sind. Das System verhindert automatisch die Verwendung von abgelaufenen Reagenzien. Tabelle 7 enthält die Bedingungen für die Reagenzhandhabung, die vom **cobas**® 5800 System geprüft werden.

Tabelle 7 Bedingungen für die Haltbarkeit der Reagenzien, die vom **cobas**® 5800 System geprüft werden

Reagenz	Verfallsdatum des Kits	Haltbarkeit nach dem Öffnen des Kits	Anzahl der Läufe, für die dieses Kit verwendet werden kann	Haltbarkeit im Gerät
cobas® Respiratory flex – 192T	Datum nicht überschritten	90 Tage ab erstem Gebrauch	Max. 40 Läufe	Max. 36 Tage[b]
cobas® Respiratory flex Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe[a]	Keine Angabe	Max. 36 Tage[b]
cobas® Buffer Negative Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe[a]	Keine Angabe	Max. 36 Tage[b]
cobas® **omni** Lysis Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden[b]	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas® **omni** MGP Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden[b]	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas® **omni** Specimen Diluent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden[b]	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas® **omni** Wash Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden[b]	Keine Angabe	Keine Angabe

[a] Kit enthält Kontroll-Vials zum Einmalgebrauch.

[b] Zeit ab dem erstmaligen Laden des Reagenzes in das **cobas**® 5800 System.

Handhabung der Reagenzien für die cobas® 6800/8800 Systeme

Reagenzien in den **cobas**® 6800/8800 Systemen werden bei angemessenen Temperaturen aufbewahrt und ihr Verfallsdatum wird vom System überwacht. Die **cobas**® 6800/8800 Systeme lassen die Verwendung der Reagenzien nur zu, wenn alle in Tabelle 8 angegebenen Bedingungen erfüllt sind. Das System verhindert automatisch die Verwendung von abgelaufenen Reagenzien. Tabelle 8 enthält die Bedingungen für die Reagenzhandhabung, die von den **cobas**® 6800/8800 Systemen geprüft werden.

Tabelle 8 Bedingungen für die Haltbarkeit für Reagenzien, die von den **cobas**® 6800/8800 Systemen geprüft werden

Reagenz	Verfallsdatum des Kits	Haltbarkeit nach dem Öffnen des Kits	Anzahl der Läufe, für die dieses Kit verwendet werden kann	Haltbarkeit im Gerät (kumulative Zeit im Gerät außerhalb der Kühlung)
cobas® Respiratory flex – 192T	Datum nicht überschritten	90 Tage ab erstem Gebrauch	Max. 40 Läufe	Max. 40 Stunden
cobas® Respiratory flex Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe[a]	Keine Angabe	Max. 10 Stunden
cobas® Buffer Negative Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe[a]	Keine Angabe	Max. 10 Stunden
cobas® **omni** Lysis Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden[b]	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas® **omni** MGP Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden[b]	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas® **omni** Specimen Diluent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden[b]	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas® **omni** Wash Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden[b]	Keine Angabe	Keine Angabe

[a] Kit enthält Kontroll-Vials zum Einmalgebrauch.

[b] Zeit ab dem erstmaligen Laden des Reagenzes in die **cobas**® 6800/8800 Systeme.

Zusätzlich benötigte Materialien für das cobas® 5800 System

Tabelle 9 Material und Verbrauchsmaterialien zur Verwendung auf dem **cobas**® 5800 System

Material	**P/N**
cobas® **omni** Processing Plate 24	08413975001
cobas® **omni** Amplification Plate 24	08499853001
cobas® **omni** Liquid Waste Plate 24	08413983001
Pipettenspitzen CORE TIPS mit Filter, 1 ml	04639642001
Pipettenspitzen CORE TIPS mit Filter, 300 µl	07345607001
cobas® **omni** Liquid Waste Container	07094388001
cobas® **omni** Lysis Reagent	06997538190
cobas® **omni** MGP Reagent	06997546190
cobas® **omni** Specimen Diluent	06997511190
cobas® **omni** Wash Reagent	06997503190
Beutel für Festabfälle oder Beutel für Festabfälle mit Einsatz	07435967001 oder 08030073001
cobas® **omni** Sekundärröhrchen 13 × 75 (optional)	06438776001
MPA RACK, 13 oder 16 MM[a]	n. z.
RD5 RACK – RD Standardrack[a]	n. z.
Röhrchen-Carrier mit 16 Positionen[a]	09224319001
Rack-Carrier mit 5 Positionen[b]	09224475001

[a] Eine ausführliche Bestellliste für Probenracks, Racks für gestopfte Spitzen und Rack-Carrier, die auf den Geräten verwendet werden können und mit dem Test kompatibel sind, ist bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.

[b] Auf dem **cobas**® 5800 System werden zusammen mit dem Rack-Carrier mit 5 Positionen RD5- oder MPA-Racks benötigt.

Zusätzlich benötigte Materialien für die cobas® 6800/8800 Systeme

Tabelle 10 Materialien und Verbrauchsmaterialien zur Verwendung auf den **cobas**® 6800/8800 Systemen

Material	P/N
cobas® **omni** Processing Plate	05534917001
cobas® **omni** Amplification Plate	05534941001
cobas® **omni** Pipette Tips	05534925001
cobas® **omni** Liquid Waste Container	07094388001
cobas® **omni** Lysis Reagent	06997538190
cobas® **omni** MGP Reagent	06997546190
cobas® **omni** Specimen Diluent	06997511190
cobas® **omni** Wash Reagent	06997503190
Beutel für Festabfälle und Festabfallbehälter oder Beutel für Festabfälle mit Einsatz und Kit-Schublade	07435967001 und 07094361001 oder 08030073001 und 08387281001
cobas® **omni** Sekundärröhrchen 13 × 75 (optional)	06438776001
MPA RACK, 13 oder 16 MM[a]	n. z.
RD5 RACK – RD Standardrack[a]	n. z.

[a] Eine ausführliche Bestellliste für Probenracks, Racks für gestopfte Spitzen und Rack-Carrier, die auf den Geräten verwendet werden können und mit dem Test kompatibel sind, ist bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.

Zusätzlich für die präanalytische Behandlung benötigte Materialien

Tabelle 11 Weitere Materialien, die für die präanalytische Behandlung benötigt werden

Material	P/N
cobas® Microbial Inactivation Solution	08185476001

Benötigte Geräte und Software

Die **cobas**® 5800 Software und das **cobas**® Respiratory flex-Analysenpaket für das **cobas**® 5800 System müssen auf dem **cobas**® 5800 Gerät installiert werden. Die Data Manager-Software und die Computereinheit für das **cobas**® 5800 System werden mit dem System bereitgestellt.

Die Software der **cobas**® 6800/8800 Systeme und das **cobas**® Respiratory flex Analysepaket für die **cobas**® 6800/8800 Systeme müssen auf dem/den Gerät(en) installiert sein. Der IG-Server (Instrument Gateway) ist Bestandteil des Systems.

Tabelle 12 Ausstattung

Ausstattung	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (mit beweglicher Plattform)	05524245001 und 06379672001
cobas® 6800 System (feststehend)	05524245001 und 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Probenzufuhrmodul (nur **cobas**® 6800/8800 Systeme)	06301037001
Instrument Gateway	06349595001

Zusätzliche Informationen finden Sie in der Benutzerunterstützung und/oder den Benutzerhandbüchern des **cobas**® 5800 Systems bzw. der **cobas**® 6800/8800 Systeme.

Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wie bei allen Testverfahren ist gute Laborpraxis eine unerlässliche Voraussetzung für die uneingeschränkte Leistung dieses Tests. Aufgrund der hohen Sensitivität dieses Tests ist besonders darauf zu achten, dass die Reagenzien und Amplifikationsgemische nicht kontaminiert werden.

- *In-vitro*-Diagnostikum.
- Alle Patientenproben sind als potenziell infektiös und gemäß den Vorschriften für sicheres Arbeiten im Labor wie in „Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories“ und dem CLSI-Dokument M29-A4 beschrieben zu behandeln.[24, 25] Dieses Verfahren darf nur von Personal angewandt werden, das mit dem **cobas**® Respiratory flex-Test und den **cobas**® 5800/6800/8800 Systemen vertraut und in der Handhabung infektiöser Materialien geschult ist.
- Alle von Menschen gewonnenen Materialien sind als potenziell infektiös zu betrachten und müssen unter Anwendung genereller Vorsichtsmaßnahmen gehandhabt werden. Wenn Material verschüttet wurde, die jeweiligen Laborverfahren beachten.
- Wenn Proben in MIS (die Guanidinthiocyanat enthält) verschüttet werden, ist darauf zu achten, dass diese nicht mit natriumhypochlorit-haltigen Desinfektionsmitteln wie z. B. Bleichmittel in Berührung kommen. Dieses Gemisch kann ein hochgiftiges Gas erzeugen.
- Wenn Proben in MIS verschüttet werden, muss der betroffene Bereich ZUERST mit einem geeigneten Laborreinigungsmittel und Wasser und anschließend mit 70%igem Ethanol gereinigt werden.
- MIS ist lichtempfindlich und wird in lichtgeschützten Flaschen ausgeliefert. MIS muss aufrecht gelagert werden.
- Es wird empfohlen, sterile Einwegpipetten und nukleasefreie Pipettierspitzen zu verwenden. Nur die mitgelieferten oder die als erforderlich angegebenen Verbrauchsmaterialien verwenden, um eine optimale Leistung des Tests zu gewährleisten.
- Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDS) sind auf Anfrage beim zuständigen Kundendienst von Roche Diagnostics erhältlich.
- Alle Verfahren und Vorschriften sind sorgfältig einzuhalten, um eine korrekte Durchführung des Tests sicherzustellen. Jede Abweichung von den Verfahren und Vorschriften kann sich auf die optimale Leistung des Tests auswirken.
- Es kann zu falsch-positiven Ergebnissen kommen, wenn während der Handhabung und Bearbeitung der Proben eine Probenverschleppung nicht vermieden wird.
- Schwerwiegende Vorkommnisse, die bei Verwendung dieses Tests auftreten, müssen den zuständigen Behörden und dem Hersteller gemeldet werden.

Umgang mit Reagenzien

- Alle Reagenzien, Kontrollen und Proben sind gemäß der guten Laborpraxis zu handhaben, um eine Verschleppung der Proben und Kontrollen zu vermeiden.
- Alle Reagenzkassetten, Verdünnungslösungen, Lysereagenzien und Waschreagenzien vor der Verwendung visuell auf auslaufende Flüssigkeit überprüfen. Liegen Anzeichen für undichte Stellen vor, das betreffende Material nicht für den Test verwenden.

- **cobas**® **omni** Lysis Reagent und MIS enthalten Guanidinthiocyanat, eine potenziell gesundheitsgefährdende Chemikalie. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit Reagenzien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen, um Verätzungen zu vermeiden.
- Das **cobas**® Respiratory flex Test Kit, das **cobas**® Respiratory flex Control Kit, das **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas**® **omni** MGP Reagent und **cobas**® **omni** Specimen Diluent enthalten Natriumazid als Konservierungsmittel. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit Reagenzien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen, um Verätzungen zu vermeiden. Verschüttete Reagenzien vor dem Aufwischen zunächst mit Wasser verdünnen.
- **cobas**® **omni** Lysis Reagent und MIS enthalten Guanidinthiocyanat und dürfen nicht in Kontakt mit Natriumhypochloritlösung (Bleichmittel) gebracht werden. Dieses Gemisch kann ein hochgiftiges Gas erzeugen.
- Sämtliche Materialien, die mit Proben und Reagenzien in Berührung gekommen sind, gemäß den geltenden Vorschriften entsorgen.

Gute Laborpraxis

- Nicht mit dem Mund pipettieren.
- In den Arbeitsbereichen des Labors nicht essen, trinken oder rauchen.
- Beim Umgang mit Proben und Reagenzien sind Laborhandschuhe, Laborkittel und Schutzbrille zu tragen. Um Kontamination zu vermeiden, müssen die Handschuhe zwischen der Handhabung von Proben und dem **cobas**® Respiratory flex Kit, **cobas**® Respiratory flex Control Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit und **cobas**® **omni** Reagenzien jeweils gewechselt werden. Darauf achten, dass die Handschuhe beim Umgang mit den Proben und Kontrollen nicht kontaminiert werden.
- Nach Gebrauch der Proben und Kitreagenzien sowie nach dem Ausziehen der Handschuhe gründlich die Hände waschen.
- Alle Arbeitsflächen im Labor gründlich mit einer frisch hergestellten Lösung aus 0,5%igem Natriumhypochlorit in destilliertem oder entionisiertem Wasser reinigen und desinfizieren. Anschließend die Arbeitsflächen mit 70%igem Ethanol abwischen.
- Wenn Flüssigkeiten auf dem **cobas**® 5800 Gerät oder dem **cobas**® 6800/8800 Gerät verschüttet wurden, die Oberflächen gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung und/oder im Benutzerhandbuch des **cobas**® 5800 Systems bzw. der **cobas**® 6800/8800 Systeme reinigen und dekontaminieren.

Entnahme, Transport und Lagerung von Proben

Hinweis: Alle Proben und Kontrollen sind wie potenzielle Überträger von Infektionserregern zu behandeln.

Alle Proben bei den angegebenen Temperaturen lagern.

Erhöhte Umgebungstemperaturen wirken sich auf die Probenstabilität aus.

Beim Überführen von Proben aus einem Primärröhrchen in ein Sekundärröhrchen immer vorsichtig vorgehen.

Zur Verarbeitung der Proben sind Pipetten mit Aerosolfilter- oder Kolbenhub-Pipettierspitzen zu verwenden.

Für jede Probe stets eine neue Pipettierspitze verwenden.

Sicherstellen, dass die Proben auf Raumtemperatur äquilibriert sind, bevor sie in ein **cobas**® **omni** Sekundärröhrchen überführt werden.

Probenentnahme

- Nasopharyngealproben nach dem Standardverfahren mit beflockten Tupfern oder Tupfern mit Polyesterspitze entnehmen und unmittelbar danach in 3 ml UTM-RT®, UVT oder ein gleichwertiges Produkt geben.
- Gefahrenhinweise zu den Abstrichinstrumenten finden Sie in den jeweiligen Gebrauchsanweisungen.

Transport und Lagerung

- Beim Transport der entnommenen Proben sind alle geltenden Vorschriften für den Transport von Krankheitserregern zu beachten.
- In UTM-RT®, UVT oder einem gleichwertigen Produkt aufgenommene Proben:
- Die Proben können nach der Entnahme bis zu 12 Stunden bei 2 bis 25 °C und anschließend max. 3 Tage bei 2 bis 8 °C oder max. 30 Tage bei ≤ –18 °C aufbewahrt werden.
- Die Proben dürfen bei Lagerung bei ≤ –18 °C dreimal eingefroren und wieder aufgetaut werden.

Gebrauchsanweisung

Hinweise zum Verfahren

- Die **cobas**® Respiratory flex-Testreagenzien, das **cobas**® Respiratory flex Control Kit, das **cobas**® Buffer Negative Control Kit und die **cobas**® **omni** Reagenzien nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwenden.
- Verbrauchsmaterialien nicht wiederverwenden. Sie sind ausschließlich zum Einmalgebrauch vorgesehen.
- Darauf achten, dass die Barcode-Etiketten auf den Probenröhrchen durch die Öffnungen an der Seite der Probenracks sichtbar sind. Barcode-Spezifikationen und zusätzliche Informationen zum Laden von Probenröhrchen sind in den Benutzerhandbüchern des **cobas**® 5800 Systems bzw. der **cobas**® 6800/8800 Systeme enthalten.
- Informationen zur ordnungsgemäßen Wartung der Geräte finden Sie in der Benutzerunterstützung und/oder dem Benutzerhandbuch des **cobas**® 5800 Systems bzw. der **cobas**® 6800/8800 Systeme.

Verarbeitung von Nasopharyngealproben

Vor dem Einsatz von **cobas**® Respiratory flex auf den **cobas**® 5800/6800/8800 Systemen müssen Proben in einem Sekundärröhrchen mit einem maximalen Totvolumen von 350 µl verarbeitet werden. Vorzugsweise ist hierbei das **cobas**® **omni** Sekundärröhrchen zu verwenden. Es sind zusätzliche Röhrchen für den **cobas**® Respiratory flex Test erhältlich. Für ausführliche Testanweisungen und die Bestellung gerätekompatibler Sekundärröhrchen wenden Sie sich an Ihre zuständige Roche-Vertretung.

Hinweis: Beim Überführen von Proben aus einem Primärröhrchen in ein Sekundärröhrchen immer vorsichtig vorgehen.
Zur Verarbeitung der Proben sind Pipetten mit Aerosolfilter- oder Kolbenhub-Pipettierspitzen zu verwenden.
Für jede Probe stets eine neue Pipettierspitze verwenden.
Sicherstellen, dass die Proben auf Raumtemperatur äquilibriert sind, bevor sie in ein **cobas**® **omni** Sekundärröhrchen überführt werden.

Führen Sie die nachstehenden Schritte aus, um eine Patientenprobe aus einem Primärröhrchen in ein **cobas**® **omni** Sekundärröhrchen zu überführen und zu verdünnen:

- Sicherstellen, dass das Röhrchen mit Nasopharyngealprobe korrekt gekennzeichnet ist und mindestens 0,4 ml Probe enthält. Bei Gefrierlagerung die Probe auftauen und auf Raumtemperatur äquilibrieren lassen.
- Die MIS-Flaschen vor dem Gebrauch zwei- bis viermal umschwenken.
- Ein Volumen von 0,8 ml MIS in das vorbereitete und mit einem Barcode versehene Sekundärröhrchen überführen. Das vorbereitete Sekundärröhrchen mit 0,8 ml MIS kann im verschlossenen Zustand bis zu 7 Tage bei 2–8 °C gelagert werden.
- Den Schraubverschluss des Primärprobenröhrchens öffnen.
- Den Verschluss mit evtl. daran befindlichem Tupfer anheben, so dass eine Pipette in das Probenröhrchen eingeführt werden kann.
- Mit der Pipette 0,4 ml in das vorbereitete und mit einem Barcode versehene Sekundärröhrchen, in dem sich die MIS befindet, überführen. Es ist kein zusätzliches Mischen erforderlich.
- Das Sekundärröhrchen in ein Rack stellen.
- Das Primärprobenröhrchen mit dem Schraubverschluss verschließen.

Hinweis: In MIS verdünnte Nasopharyngealproben können bis zu 8 Stunden bei 37 °C bzw. bis zu 20 Stunden bei 25 °C gelagert werden.

Durchführen des cobas® Respiratory flex-Tests

Zur Durchführung von **cobas**® Respiratory flex ist ein Probenvolumen von 1,2 ml (0,4 ml Probe und 0,8 ml MIS) erforderlich, davon werden 850 µl verarbeitet. Zur Durchführung von **cobas**® Respiratory flex muss als Probenart „Diluted in **cobas**® MIS“ ausgewählt werden.

Durchführung des cobas® Respiratory flex-Tests auf dem cobas® 5800 System

Der Testablauf ist in der Benutzerunterstützung und/oder im Benutzerhandbuch des **cobas**® 5800 Systems ausführlich beschrieben. In Abbildung 1 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt. **cobas**® Respiratory flex bietet flexible Auftragsoptionen:

- Konfiguration von Zielsequenzgruppen: Jede Probe kann auf eine beliebige Kombination von Viruszielsequenzen getestet werden (Adenovirus, Pan-Coronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), humanes Metapneumovirus, humanes Rhinovirus/Enterovirus, Influenza-A-Virus, Influenza-B-Virus, Parainfluenza-Virus der Serotypen 1, 2, 3 und 4, RSV und SARS-CoV-2).
- Berechnung zusätzlicher Zielsequenzen (digitales Reflexverfahren): Ausgehend von den initialen Testergebnissen können zu zusätzlichen Ziel-Nukleinsäuresequenzen aus dem Multiplex-Testpanel innerhalb des vorher festgelegten Zeitraums Ergebnisse angefordert werden. Diese zusätzlich angeforderten Zielsequenzenergebnisse werden dann auf Grundlage der bereits gemessenen Rohdaten berechnet. Die Probe muss zur Ermittlung der zusätzlichen Testergebnisse nicht erneut bearbeitet werden.

Abbildung 1 cobas® Respiratory flex-Testablauf auf dem **cobas**® 5800 System

1	Beim System anmelden.
2	Laden von Probenracks in das System: • Probenracks in das System laden. • Vorbereitung erfolgt automatisch durch das System. • Tests auswählen.
3	Reagenzien und Verbrauchsmaterialien auf Anforderung des Systems nachfüllen: • Testspezifische Reagenzkassette(n) laden. • Kontroll-Miniracks laden. • Probenaufarbeitungsspitzen laden. • Elutionsspitzen laden. • Probenaufarbeitungsplatten laden. • Platten für Flüssigabfall laden. • Amplifikationsplatten laden. • MGP-Kassette laden. • Probenverdünnungslösung nachfüllen. • Lysereagenz nachfüllen. • Waschreagenz nachfüllen.
4	Den Lauf starten, indem Sie in der Benutzeroberfläche die Schaltfläche für den Bearbeitungsstart auswählen; alle nachfolgenden Läufe starten automatisch, sofern sie nicht manuell verschoben werden.
5	Ergebnisse prüfen und exportieren.
6	Probenröhrchen, die die Anforderungen an das Mindestvolumen erfüllen, bei Bedarf für weitere Anwendungen entnehmen und verschließen. Das Gerät reinigen: • Leere Kontrollkassetten entnehmen. • Die Amplifikationsplattenschublade leeren. • Flüssigabfall entsorgen. • Festabfall entsorgen.

Durchführung des cobas® Respiratory flex-Tests auf den cobas® 6800/8800 Systemen

Der Testablauf ist in der Benutzerunterstützung und/oder im Benutzerhandbuch der **cobas**® 6800/8800 Systeme ausführlich beschrieben. In Abbildung 2 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt. **cobas**® Respiratory flex bietet flexible Auftragsoptionen. Jede Probe kann mit den verfügbaren testspezifischen Analysenpaketen (ASAPs) getestet werden. Dabei sind sowohl das Testen des gesamten Panels oder vordefinierter Untergruppen möglich sowie die Option des digitalen Reflexverfahrens. Das ASAP für das automatisierte digitale Reflexverfahren berechnet zunächst einen vordefinierten Satz von Zielsequenzen (FluA, FluB, RSV, SARS-CoV-2) und zeigt das Ergebnis dazu an. Wird die Probe negativ auf diese Zielsequenzen getestet, dann werden im nächsten Schritt des Tests automatisch die Ergebnisse zu den übrigen Zielsequenzen aus dem Panel berechnet und angezeigt (automatisiertes digitales Reflexverfahren). Ist das Ergebnis für eine der Ausgangszielsequenzen für eine Probe positiv oder ungültig, wird kein Ergebnis für zusätzliche Zielsequenzen berechnet. Jede Probe wird unabhängig von den anderen Proben behandelt. Dementsprechend wird es der Fall sein, dass für einige Proben nur Ergebnisse für die häufigsten Zielsequenzen ermittelt werden, während die Zahl der Zielsequenzen, für die Ergebnisse angezeigt werden, für andere Proben höher ist.

Abbildung 2 cobas® Respiratory flex-Testablauf auf den **cobas**® 6800/8800 Systemen

1	Beim System anmelden. Zum Vorbereiten des Systems „Start“ drücken. Tests auswählen.
2	Reagenzien und Verbrauchsmaterialien auf Anforderung des Systems nachfüllen: • Testspezifische Reagenzkassette laden. • Kontrollkassetten laden. • Pipettierspitzen laden. • Probenaufarbeitungsplatten laden. • MGP-Reagenz laden. • Amplifikationsplatten laden. • Probenverdünnungslösung nachfüllen. • Lysereagenz nachfüllen. • Waschreagenz nachfüllen.
3	Proben in das System laden: • Probenracks und Racks für gestopfte Spitzen in das Probenzufuhrmodul laden. • Sicherstellen, dass die Proben im Transfermodul aufgenommen wurden.
4	Lauf mit der Schaltfläche „Manuell starten“ in der Benutzeroberfläche starten oder den automatischen Start des Laufs nach 120 Minuten (oder wenn der Batch vollständig ist) programmieren.
5	Ergebnisse prüfen und exportieren.
6	Probenröhrchen, die die Anforderungen an das Mindestvolumen erfüllen, bei Bedarf für weitere Anwendungen entnehmen und verschließen. Das Gerät reinigen: • Leere Kontrollkassetten entnehmen. • Die Amplifikationsplattenschublade leeren. • Flüssigabfall entsorgen. • Festabfall entsorgen.

Ergebnisse

Das **cobas**® 5800 System und die **cobas**® 6800/8800 Systeme führen für jede einzeln bearbeitete Probe und Kontrolle automatisch eine Detektion von Adenovirus (Subgruppen B, C und E), häufige humane Coronaviren (229E, HKU1, NL63, OC43), humanem Metapneumovirus, humanem Rhinovirus/Enterovirus, Influenza-A-Virus, Influenza-B-Virus, Parainfluenza-Viren der Serotypen 1, 2, 3 und 4, RSV und SARS-CoV-2 durch und zeigen die einzelnen Zielsequenzergebnisse für die Proben, die Gültigkeit der Tests sowie die Gesamtergebnisse für Kontrollen an.

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf dem cobas® 5800 System

- Mindestens alle 72 Stunden oder mit jeder neuen Kitcharge werden eine **cobas**® Buffer Negative Control [(–) Ctrl] und eine Positivkontrolle [RESP-FLEX (+) C] mitgeführt. Positiv- bzw. Negativkontrollen können, wenn dies aufgrund der Laborverfahren und/oder der geltenden Vorschriften erforderlich ist, auch häufiger angesetzt werden.
- Die **cobas**® 5800 Systemsoftware und/oder den Bericht auf Flags und entsprechende Ergebnisse kontrollieren, um die Gültigkeit der Ergebnisse zu überprüfen.

Die **cobas**® 5800 Software markiert Ergebnisse bei ausgefallenen Negativ- oder Positivkontrollen automatisch als ungültig.

HINWEIS: Das **cobas**® 5800 System wird mit der Standardeinstellung ausgeliefert, bei der mit jedem Lauf ein Satz Kontrollen (Positiv- und Negativkontrollen) analysiert wird; es kann aber je nach Laborverfahren und geltenden Vorschriften auch so konfiguriert werden, dass das Intervall bis zu 72 Stunden beträgt. Für weitere Informationen wenden Sie sich an Ihren Roche Servicetechniker und/oder den technischen Kundendienst von Roche.

Interpretation der Ergebnisse auf dem cobas® 5800 System

Die Ergebnisse der Proben werden in der **cobas**® 5800 Software in der Anwendung „Ergebnisse“ angezeigt.

Bei gültigen Kontroll-Batches die einzelnen Proben in der **cobas**® 5800 Software und/oder im Bericht auf Flags kontrollieren. Die Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren:

- Einem gültigen Kontroll-Batch zugehörige Proben werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ als „Gültig“ angezeigt, wenn für alle Kontrollzielsequenzen das Ergebnis „Gültig“ ausgegeben wurde. Einem fehlgeschlagenen Kontroll-Batch zugehörige Proben werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ als „Ungültig“ angezeigt, wenn ein ungültiges Kontrollergebnis ermittelt wurde.
- Wenn die zu einer Probe gehörigen Kontrollen ungültig sind, wird das Probenergebnis mit einem der folgenden Flags versehen:
- Q05D: Fehler bei der Ergebnisvalidierung infolge einer ungültigen Positivkontrolle
- Q06D: Fehler bei der Ergebnisvalidierung infolge einer ungültigen Negativkontrolle
- Die Ergebniswerte in der Spalte „Ergebnisse“ zu den einzelnen Zielsequenzen einer Probe sind wie in Tabelle 13 dargestellt zu interpretieren.

Wenn mindestens eine Zielsequenz einer Probe als „Ungültig“ gekennzeichnet wurde, zeigt die **cobas**® 5800 Software einen Hinweis in der Spalte „Flag“ an. In der Detailansicht werden weitere Informationen dazu angezeigt, warum die Zielsequenz(en) der Probe als ungültig ausgegeben wurde(n) und was der Flag bedeutet.

Für eine oder mehrere Zielregionkombinationen können ungültige Ergebnisse auftreten, die für jede Zielregion separat angegeben werden. Ist das Ergebnis einer einzelnen Zielregion ungültig, kann diese bestimmte Zielregion weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden.

Tabelle 13 Beispiel für die Anzeige von Ergebnissen für den **cobas**® Respiratory flex Test auf dem **cobas**® 5800 System

Proben-ID	Test	Kontroll-ergebnis	Flags*	Status	Ergebnis	Erstellungsdatum/ -zeit
Sample_01	RESP-FLEX	Valid		Released	Negative (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_C1	RESP-FLEX	Valid		Released	Invalid (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B1	RESP-FLEX	Valid		Released	Positive (1), Negative (11)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B2	RESP-FLEX	Valid		Released	Negative (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_D1	RESP-FLEX	Valid		Released	Positive (2), Negative (10)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A6	RESP-FLEX	Valid		Released	Negative (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A2	RESP-FLEX	Invalid		Released	Invalid (12)	7/7/2021 8:27:39 AM

* Im Fall ungültiger Ergebnisse erscheint in der Ergebnisübersicht ein Flaggensymbol. Die Flags sind in den Ergebnisdetails ausführlich beschrieben.

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf den cobas® 6800/8800 Systemen

- Mit jedem Batch werden eine **cobas**® Buffer Negative Control [(–) Ctrl] und eine Positivkontrolle [RESP-FLEX (+) C] mitgeführt.
- Die Software der **cobas**® 6800/8800 Systeme und/oder den Bericht auf Flags und entsprechende Ergebnisse kontrollieren, um die Gültigkeit des Batchs zu überprüfen.
- Der Batch ist gültig, wenn für keine der Kontrollen Flags ausgegeben werden. Wenn der Batch ungültig ist, muss der Test mit allen Proben wiederholt werden.
- Eine Beschreibung aller Flags ist dem Benutzerhandbuch der **cobas**® 6800/8800 Systemen zu entnehmen.

Die Software der **cobas**® 6800/8800 Systeme nimmt je nach den Ergebnissen der Negativ- und Positivkontrollen automatisch eine Validierung der Ergebnisse vor.

Interpretation der Ergebnisse auf den cobas® 6800/8800 Systemen

Bei gültigen Batches die einzelnen Proben in der **cobas**® 6800/8800 Systemsoftware und/oder im Bericht auf Flags kontrollieren. Die Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren:

- Ein gültiger Batch kann sowohl gültige als auch ungültige Probenergebnisse enthalten.
- Für eine oder mehrere Zielregionkombinationen können ungültige Ergebnisse auftreten, die für jede Zielregion separat angegeben werden. Ist das Ergebnis einer einzelnen Zielregion ungültig, kann diese bestimmte Zielregion weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden.
- Andere anfänglich gültige Ergebnisse für Zielregionen können wie in der Tabelle angegeben interpretiert werden. Die Ergebnisse und die zugehörige Interpretation sind nachstehend in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 14 enthält Beispiele der Anzeige von Ergebnissen für den **cobas**® Respiratory flex Test.

Tabelle 14 Beispiel für die Anzeige von Ergebnissen für den **cobas**® Respiratory flex Test auf den **cobas**® 6800/8800 Systemen

Proben-ID	Testname*	Positiv	Negativ	Ungültig	Status	Erstellungsdatum/ -zeit
Sample_01	RESP-FLEX	0	12	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_C1	RESP-FLEX	0	0	12	Not Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B1	RESP-FLEX	1	11	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B2	RESP-FLEX	4	8	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_D1	RESP-FLEX	0	12	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A6	RESP-FLEX	0	12	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A2	RESP-FLEX	0	0	12	Released	7/7/2021 8:27:39 AM

* Der Testname kann je nach dem für **cobas**® Respiratory flex gewählten ASAP abweichen.

Interpretation der Ergebnisse

Bei gültigen Läufen/Kontroll-Batches die einzelnen Proben in der Software des **cobas**® 5800 Systems und der **cobas**® 6800/8800 Systeme und/oder im Bericht auf Flags kontrollieren. Die Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren:

- Ein gültiger Batch kann sowohl gültige als auch ungültige Probenergebnisse enthalten.
- Für eine oder mehrere Zielregionkombinationen können ungültige Ergebnisse auftreten, die für jeden Kanal separat angegeben werden.
- Die Ergebnisse dieses Tests sollten nur in Verbindung mit den Daten interpretiert werden, die im Rahmen einer klinischen Beurteilung der Patienten und ihrer Anamnese erfasst wurden.

Tabelle 13 und Tabelle 14 enthalten Beispiele der Anzeige von Ergebnissen für den **cobas**® Respiratory flex Test.

Die Ergebnisse und die zugehörige Interpretation bei der Detektion von Adenovirus (Subgruppen B, C und E), häufigen humanen Coronaviren (229E, HKU1, NL63, OC43), humanem Metapneumovirus, humanem Rhinovirus/Enterovirus, Influenza-A-Virus, Influenza-B-Virus, Parainfluenza-Viren der Serotypen 1, 2, 3 und 4, RSV und SARS-CoV-2 sind nachstehend (in Tabelle 15) dargestellt.

Tabelle 15 Interpretation der Ergebnisse für die einzelnen Zielsequenzen

Ergebnis für Zielsequenz*	Interpretation
Negative	Kein Signal für die jeweilige Viruszielsequenz detektiert, IC-Signal detektiert
Positive	Signal für die jeweilige Viruszielsequenz detektiert, IC-Signal detektiert oder nicht detektiert

* Wird für jede der 12 Viruszielsequenzen (Influenza-A-Virus (FluA), Influenza-B-Virus (FluB), respiratorisches Synzytial-Virus (RSV), SARS-CoV-2 (SCoV2), Adenovirus (AdV), humanes Metapneumovirus (MPV), humanes Rhinovirus/Enterovirus (EVRV), häufiges humanes Coronavirus (CoV) und Parainfluenza-Viren der Serotypen 1 (hPIV1), 2 (hPIV2), 3 (hPIV3) und 4 (hPIV4)) einzeln angezeigt.

Ist das Ergebnis einer einzelnen Zielregion ungültig, kann diese bestimmte Zielregion weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden. Andere anfänglich gültige Ergebnisse für Zielregionen können wie in Tabelle 15 angegeben interpretiert werden.

Verfahrenseinschränkungen

- Der **cobas**® Respiratory flex-Test ist ausschließlich für den Gebrauch mit dem **cobas**® Respiratory flex Control Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas**® **omni** MGP Reagent, **cobas**® **omni** Lysis Reagent, **cobas**® **omni** Specimen Diluent und **cobas**® **omni** Wash Reagent auf den **cobas**® 5800/6800/8800 Systemen validiert.
- Die Ergebnisse des **cobas**® Respiratory flex-Tests dürfen nicht als alleinige Entscheidungsgrundlage für die Patientenbehandlung dienen und sind stets im Kontext klinischer Beobachtungen, der Krankengeschichte des Patienten, aktueller Risikokontakte sowie sonstiger für eine Diagnose relevanter Informationen zu bewerten.
- Zuverlässige Ergebnisse hängen von der sachgemäßen Gewinnung, Lagerung und Bearbeitung der Proben ab. Personen, bei denen eine Probe entnommen wird, sollten vor der Entnahme 30 Minuten nicht gegessen, getrunken oder geraucht sowie keinen E-Zigarettendampf oder Schnupftabak konsumiert haben.
- FluMist® Quadrivalent, ein intranasal verabreichter quadrivalenter Lebendimpfstoff, kann zu positiven Ergebnissen für Influenza A und Influenza B führen. Die innerhalb von 6 Wochen vor der Probenentnahme erfolgte Verabreichung von FluMist® wurde nicht hinsichtlich der möglichen Auswirkungen auf die klinische Leistungsfähigkeit des Tests durch Interferenz mit anderen Ziel-Nukleinsäuresequenzen untersucht.
- Dieser Test ist zur Verwendung mit nasopharyngealen Abstrichproben vorgesehen, die in UTM-RT®, UVT oder einem gleichwertigen Produkt aufgenommen wurden. Wenn mit dem **cobas**® Respiratory flex-Test andere Arten von Proben getestet werden, können falsche Ergebnisse erzielt werden.
- Der Nachweis von Atemwegsviren kann durch das Probenentnahmeverfahren, patientenbezogene Faktoren (z. B. das Vorhandensein von Symptomen) und/oder das Infektionsstadium beeinflusst werden.
- Wie bei allen molekularen Tests können Mutationen in den Zielregionen, die durch den **cobas**® Respiratory flex-Test abgedeckt werden, die Primer- und/oder Sondenbindung beeinträchtigen und dadurch zur Nichterkennung des Virus führen.
- Interferenzen können zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen. Der **cobas**® Respiratory flex-Test enthält eine interne Kontrolle zur Erkennung von Substanzen in den Proben, die bei der Isolierung der Nukleinsäuren und der PCR-Amplifikation störend wirken.
- Das Enzym AmpErase im **cobas**® Respiratory flex Master-Mix-Reagenz ermöglicht eine selektive Amplifikation der Ziel-RNA und -DNA; es ist jedoch gute Laborpraxis sowie die genaue Einhaltung der in dieser Gebrauchsanweisung beschriebenen Verfahren erforderlich, um eine Kontamination von Reagenzien zu vermeiden.

Nichtklinische Leistungsmerkmale

Wichtigste Leistungsmerkmale

Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze)

Die Nachweisgrenze (LoD) von **cobas**® Respiratory flex wurde durch Analyse von koformulierten Reihenverdünnungen von häufigen humanen Coronaviren, RSV, Influenza A, Influenza B, SARS-CoV-2, Adenovirus, Rhinovirus, humanem Metapneumovirus und humanem Parainfluenza-Virus der Serotypen 1, 2, 3 und 4 in einer in UTM™ stabilisierten, negativen simulierten klinischen Matrix bestimmt. Panels mit mindestens fünf Konzentrationen und einer Leerprobe wurden mit drei Chargen von **cobas**® Respiratory flex Testreagenzien an mehreren Tagen mit mehreren Läufen, Anwendern und Geräten getestet. Die Ergebnisse sowie verwendeten Materialien sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16 Nachweisgrenze nach Trefferquote ≥ 95 % und 95-%-Probit, einschließlich Konfidenzintervalle

Ziel	Stamm/Isolat	LoD gemäß Trefferquote ≥ 95 %	LoD von 95 % durch PROBIT-Analyse	95 %-Konfidenzintervall	Konzentration in
Influenza A (H1N1)	Brisbane/02/2018	1,00E+02	8,39E+01	6,59E+01 – 1,19E+02	Kopien/ml
Influenza A (H3N2)	A/Darwin/6/2021	5,00E+01	5,36E+01	4,06E+01 – 8,09E+01	Kopien/ml
Influenza B (Victoria)	B/Austria/1359417/2021	2,50E+02	2,28E+02	1,82E+02 – 3,16E+02	Kopien/ml
Influenza B (Yamagata)	Phuket/3073/13	8,00E+02	6,84E+02	5,57E+02 – 9,12E+02	Kopien/ml
RSV A	Respiratorisches Synzytial-Virus A2	4,00E+03	3,28E+03	2,60E+03 – 4,58E+03	Kopien/ml
SARS-CoV-2	1. internationaler WHO-Standard, NIBSC-Code: 20/146	8,00E+01	7,07E+01	5,45E+01 – 1,04E+02	IE/ml
Adenovirus B	Typ-3-Isolate 1921/08	5,00E+02	5,00E+02	4,30E+02 – 6,21E+02	Kopien/ml
Adenovirus C	1. internationaler WHO-Standard, NIBSC-Code: 16/324	1,20E+02	7,77E+01	5,92E+01 – 1,14E+02	IE/ml
Humanes Metapneumovirus	hMPV-27 Typ A2, IA27-2004	1,70E+03	1,96E+03	1,61E+03 – 2,55E+03	Kopien/ml
Rhinovirus B	B42, Zeptometrix, 0810286CF	1,80E+03	9,07E+02	7,29E+02 – 1,21E+03	Kopien/ml
Coronavirus 229E	229E, Zeptometrix, 0810229CF	3,50E+02	3,64E+02	2,83E+02 – 5,23E+02	Kopien/ml
Coronavirus NL63	NL63, Zeptometrix, 0810228CF-CL	1,80E+02	1,77E+02	1,34E+02 – 2,72E+02	Kopien/ml
Coronavirus OC43	OC43, Zeptometrix, 0810024CF	1,60E+03	8,53E+02	6,50E+02 – 1,27E+03	Kopien/ml
Coronavirus HKU1	aRNA	2,40E+02	1,84E+02	1,44E+02 – 2,58E+02	Kopien/ml
Humanes Parainfluenza-Virus 1	Typ 1, Zeptometrix, 0810014CF-CL	3,00E+03	2,11E+03	1,82E+03 – 2,61E+03	Kopien/ml
Humanes Parainfluenza-Virus 2	Typ 2, Zeptometrix, 0810015CF-CL	7,00E+02	6,85E+02	5,13E+02 – 1,06E+03	Kopien/ml
Humanes Parainfluenza-Virus 3	Typ 3, Zeptometrix, 0810016CF-CL	3,80E+03	2,56E+03	2,15E+03 – 3,26E+03	Kopien/ml
Humanes Parainfluenza-Virus 4	Typ 4a, Zeptometrix, 0810060CF-CL	4,80E+04	3,05E+04	2,49E+04 – 4,02E+04	Kopien/ml

Laborinterne Präzision

Die Präzision von **cobas**® Respiratory flex wurde durch Analyse von Panels bestimmt, die aus unterschiedlichen Zellkulturstämmen in einer in UTM™ stabilisierten, negativen simulierten klinischen Matrix bestanden. Dabei wurden an zwölf Tagen unter Verwendung von sechs Instrumenten und fünf Anwendern zwei Verdünnungsstufen mit 216 Replikaten für jede Verdünnung über drei Chargen von **cobas**® Respiratory flex Testreagenzien getestet. Alle Proben durchliefen das gesamte **cobas**® Respiratory flex-Testverfahren auf vollautomatisierten **cobas**® 5800/6800/8800 Systemen. Die hier angegebene Präzision spiegelt daher alle Aspekte des Testverfahrens wider. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 und Tabelle 18 zusammengefasst. Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass **cobas**® Respiratory flex zur Verwendung auf den **cobas**® 5800/6800/8800 Systemen bei allen Ziel-Nukleinsäuresequenzen deren Vorhandensein im Bereich der Nachweisgrenze mit Trefferquoten ≥ 95 % (ca. 1fache LoD) und oberhalb davon (ca. 3fache LoD) mit Trefferquoten ≥ 99 % konsistent erkennt.

Tabelle 17 Präzision – Zusammenfassung der Trefferquoten und Konfidenzintervalle

Ziel	Stufe	Positive Ergebnisse	Ergebnisse insgesamt	Positivitäts-rate in %	Zweiseitiges 95-%-KI Untergrenze	Zweiseitiges 95-%-KI Obergrenze
Influenza A (H3N2)	~3 × LoD	216	216	100	98,31	100
Influenza A (H3N2)	~1 × LoD	216	216	100	98,31	100
Influenza B (Victoria)	~3 × LoD	216	216	100	98,31	100
Influenza B (Victoria)	~1 × LoD	215	216	99,54	97,45	99,99
RSV A	~3 × LoD	216	216	100	98,31	100
RSV A	~1 × LoD	214	216	99,07	96,70	99,89
SARS-CoV-2	~3 × LoD	216	216	100	98,31	100
SARS-CoV-2	~1 × LoD	216	216	100	98,31	100
Adenovirus B	~3 × LoD	216	216	100	98,31	100
Adenovirus B	~1 × LoD	216	216	100	98,31	100
Humanes Metapneumovirus	~3 × LoD	216	216	100	98,31	100
Humanes Metapneumovirus	~1 × LoD	216	216	100	98,31	100
Rhinovirus B	~3 × LoD	216	216	100	98,31	100
Rhinovirus B	~1 × LoD	216	216	100	98,31	100
Coronavirus 229E	~3 × LoD	216	216	100	98,31	100
Coronavirus 229E	~1 × LoD	216	216	100	98,31	100
Humanes Parainfluenza-Virus 1	~3 × LoD	216	216	100	98,31	100
Humanes Parainfluenza-Virus 1	~1 × LoD	216	216	100	98,31	100
Humanes Parainfluenza-Virus 2	~3 × LoD	216	216	100	98,31	100
Humanes Parainfluenza-Virus 2	~1 × LoD	216	216	100	98,31	100
Humanes Parainfluenza-Virus 3	~3 × LoD	216	216	100	98,31	100

Ziel	Stufe	Positive Ergebnisse	Ergebnisse insgesamt	Positivitäts-rate in %	Zweiseitiges 95-%-KI Untergrenze	Zweiseitiges 95-%-KI Obergrenze
Humanes Parainfluenza-Virus 3	~1 × LoD	215	216	99,54	97,45	99,99
Humanes Parainfluenza-Virus 4	~3 × LoD	216	216	100	98,31	100
Humanes Parainfluenza-Virus 4	~1 × LoD	214	216	99,07	96,70	99,89
n. z.	Keine Anzeige	0	216	0	0,00	3,36

Tabelle 18 Präzision – Standardabweichung und Variationskoeffizienten der Ct-Werte

Ziel	Stufe	Treffer-quote	Mittle-rer Ct	Gerät-zu-Gerät		Charge-zu-Charge		Tag-zu-Tag		Lauf-zu-Lauf		Intra-Lauf		Gesamt	
				SD	VK %	SD	VK %	SD	VK %	SD	VK %	SD	VK %	SD	VK %
Influenza A (H3N2)	~3 × LoD	100,00 %	37,28	0,09	0,24	0,08	0,21	0,00	0,00	0,07	0,20	0,48	1,28	0,50	1,34
Influenza A (H3N2)	~1 × LoD	100,00 %	39,00	0,13	0,33	0,13	0,34	0,23	0,60	0,00	0,00	1,02	2,62	1,06	2,73
Influenza B (Victoria)	~3 × LoD	100,00 %	34,61	0,04	0,11	0,09	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22	0,64	0,24	0,69
Influenza B (Victoria)	~1 × LoD	99,54 %	35,34	0,04	0,12	0,08	0,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,24	0,69	0,26	0,73
RSV A	~3 × LoD	100,00 %	33,20	0,06	0,18	0,08	0,25	0,04	0,11	0,00	0,00	0,19	0,58	0,22	0,66
RSV A	~1 × LoD	99,07 %	33,62	0,04	0,11	0,05	0,16	0,02	0,06	0,02	0,06	0,24	0,70	0,25	0,73
SARS-CoV-2	~3 × LoD	100,00 %	35,62	0,03	0,09	0,00	0,00	0,03	0,09	0,00	0,00	0,32	0,89	0,32	0,90
SARS-CoV-2	~1 × LoD	100,00 %	36,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,09	0,00	0,00	0,41	1,13	0,42	1,14
Adenovirus B	~3 × LoD	100,00 %	30,50	0,18	0,58	0,00	0,00	0,06	0,19	0,00	0,00	0,69	2,28	0,72	2,36
Adenovirus B	~1 × LoD	100,00 %	31,22	0,07	0,21	0,06	0,18	0,02	0,07	0,00	0,00	0,16	0,52	0,19	0,59
Humanes Metapneumovirus	~3 × LoD	100,00 %	34,18	0,08	0,24	0,02	0,06	0,05	0,15	0,00	0,00	0,24	0,70	0,26	0,76
Humanes Metapneumovirus	~1 × LoD	100,00 %	35,15	0,08	0,23	0,02	0,07	0,04	0,11	0,00	0,00	0,30	0,86	0,32	0,90
Rhinovirus B	~3 × LoD	100,00 %	33,68	0,08	0,24	0,25	0,73	0,02	0,07	0,00	0,00	0,26	0,79	0,37	1,10
Rhinovirus B	~1 × LoD	100,00 %	34,74	0,04	0,10	0,20	0,56	0,07	0,19	0,00	0,00	0,30	0,87	0,37	1,06
Coronavirus 229E	~3 × LoD	100,00 %	33,11	0,12	0,36	0,05	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45	1,36	0,47	1,41
Coronavirus 229E	~1 × LoD	100,00 %	33,63	0,08	0,23	0,03	0,08	0,00	0,00	0,03	0,09	0,32	0,95	0,33	0,98
Humanes Parainfluenza-Virus 1	~3 × LoD	100,00 %	33,62	0,08	0,23	0,00	0,00	0,08	0,24	0,02	0,05	0,22	0,66	0,25	0,74
Humanes Parainfluenza-Virus 1	~1 × LoD	100,00 %	34,46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,34	0,99	0,34	0,99
Humanes Parainfluenza-Virus 2	~3 × LoD	100,00 %	34,83	0,14	0,41	0,07	0,21	0,10	0,28	0,05	0,13	0,59	1,70	0,62	1,79
Humanes Parainfluenza-Virus 2	~1 × LoD	100,00 %	36,45	0,11	0,30	0,06	0,17	0,15	0,41	0,00	0,00	0,80	2,21	0,83	2,27

Ziel	Stufe	Treffer-quote	Mittle-rer Ct	Gerät-zu-Gerät		Charge-zu-Charge		Tag-zu-Tag		Lauf-zu-Lauf		Intra-Lauf		Gesamt	
				SD	VK %	SD	VK %	SD	VK %	SD	VK %	SD	VK %	SD	VK %
Humanes Parainfluenza-Virus 3	~3 × LoD	100,00 %	34,82	0,06	0,17	0,04	0,12	0,04	0,11	0,00	0,00	0,21	0,59	0,22	0,64
Humanes Parainfluenza-Virus 3	~1 × LoD	99,54 %	35,72	0,09	0,25	0,02	0,06	0,04	0,11	0,00	0,00	0,26	0,71	0,27	0,77
Humanes Parainfluenza-Virus 4	~3 × LoD	100,00 %	35,00	0,09	0,26	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,12	0,26	0,75	0,28	0,80
Humanes Parainfluenza-Virus 4	~1 × LoD	99,07 %	35,65	0,07	0,20	0,02	0,05	0,04	0,12	0,00	0,00	0,31	0,88	0,33	0,91

Inklusivität

Zur Bestimmung der Inklusivität bei der Detektion unterschiedlicher Stämme von Influenza A, Influenza B, RSV, SARS-CoV-2, Adenovirus, humanem Metapneumovirus, Enterovirus, Rhinovirus, häufigen humanen Coronaviren und humanen Parainfluenza-Viren der Serotypen 1, 2, 3 und 4 wurden für jede Viruszielsequenz entsprechende Stämme getestet. Jeder Stamm wurde mit 3 Replikaten nahe der Nachweisgrenze, beginnend bei der ca. 3fachen Nachweisgrenze, getestet. Die Konzentration, bei der eine Trefferquote von 100 % ermittelt wurde, ist in Tabelle 19 bis Tabelle 28 angeben.

Tabelle 19 Inklusivität – getestete Influenza-A-Stämme

Virustyp	Stamm	Hersteller-ID	100 % Trefferquote bei
Influenza A, H1N1	New Caledonia/20/99	0810036CF	~3 × LoD
Influenza A, H1N1	Brisbane/59/07	0810244CF	~3 × LoD
Influenza A, H1N1	California/07/09	0810165CF	~3 × LoD
Influenza A, H1N1	NY/03/09	0810249CF	~3 × LoD
Influenza A, H1N1	A/Victoria/2570/2019	SD-VIC219A-7	~3 × LoD
Influenza A, H1N1	A/Wisconsin/588/2019	SD-WA519A-8	~3 × LoD
Influenza A, H1N1	A/Victoria/4897/2022	SD-VIC9722B	~3 × LoD
Influenza A, H1N1	A/Wisconsin/67/2022	SD-WI6722MS1B	~6 × LoD
Influenza A, H1N1	England/73/22	GISAID ID EPI_ISL_15803829	~3 × LoD
Influenza A, H1N1	England/55/22	GISAID ID EPI_ISL_14387941	~3 × LoD
Influenza A, H3N2	A/Port Chalmers/1/73	VR-810	~3 × LoD
Influenza A, H3N2	Texas/50/12	0810238CF	~3 × LoD
Influenza A, H3N2	A/Victoria/3/75	VR-822	~3 × LoD
Influenza A, H3N2	Wisconsin/67/05	0810252CF	~3 × LoD
Influenza A, H3N2	A/Darwin/9/2021	SD-DRW921-6	~3 × LoD
Influenza A, H3N2	Hong Kong/4801/14	0810526CF	~3 × LoD
Influenza A, H3N2	Hong Kong/8/68	0810250CF	~3 × LoD
Influenza A, H3N2	A/Perth/16/09	0810251CF	~3 × LoD
Influenza A, H3N2	Kansas/14/17	0810586CF	~3 × LoD
Influenza A, H3N2	Switzerland/9715293/13	0810511CF	~3 × LoD
Influenza A, H5N1	A/mallard/Wisconsin/2576/2009	NR-31131	~3 × LoD
Influenza A, H5N2	A/ruddy turnstone/New Jersey/828212/2001	NR-44298	~3 × LoD
Influenza A, H5N3	A/duck/Singapore/645/1997	NR-3558	~3 × LoD
Influenza A, H7N2	A/northern pintail/Illinois/10OS3959/2010	NR-35979	~3 × LoD
Influenza A, H7N8	A/mallard/Ohio/11OS2033/2011	NR-36008	~3 × LoD
Influenza A, H7N9	A/northern shoveler/Mississippi/11OS145/2011	NR-36001	~3 × LoD
Influenza A, H9N7	A/shorebird/Delaware Bay/31/1996	NR-45171	~3 × LoD

Tabelle 20 Inklusivität – getestete Influenza-B-Stämme

Virustyp	Stamm	Hersteller-ID	100 % Trefferquote bei
Influenza B – Victoria	Colorado/6/17	0810573CF	~3 × LoD
Influenza B – Victoria	B/Hong Kong/5/72	VR-823	~3 × LoD
Influenza B – Victoria	Brisbane/60/08	0810254CF	~3 × LoD
Influenza B – Victoria	Florida/02/06	0810037CF	~3 × LoD
Influenza B – Yamagata	B/Massachusetts/2/2012	VR-1813	~3 × LoD
Influenza B – Yamagata	B/Wisconsin/1/2010	VR-1883	~3 × LoD
Influenza B – Yamagata	B/Florida/4/2006	VR-1804	~3 × LoD
Influenza B – Yamagata	Texas/6/11	0810242CF	~3 × LoD
Influenza B – Yamagata	Florida/07/04	0810256CF	~3 × LoD
Influenza B – Unbekannt	B/Taiwan/2/62	VR-295	~3 × LoD
Influenza B – Unbekannt	B/Allen/45	VR-102	~3 × LoD
Influenza B – Unbekannt	B/Lee/40	VR-101	~3 × LoD

Tabelle 21 Inklusivität – getestete Stämme des respiratorischen Synzytial-Virus

Virustyp	Stamm	Hersteller-ID	100 % Trefferquote bei
RSV Typ A	2006-Isolat	0810040ACF-CL	~3 × LoD
RSV Typ A	02/2015	0810475CF	~3 × LoD
RSV Typ A2	A2	VR-1540	~3 × LoD
RSV Typ B	CH93(18)-18	0810040CF-CL	~3 × LoD
RSV Typ B	9320	VPL-030	~3 × LoD
RSV Typ B	B WV/14617/85	VR-1400	~3 × LoD
RSV Typ B	18537	VR-1580	~3 × LoD

Tabelle 22 Inklusivität – getestete SARS-CoV-2-Stämme

Virustyp	Stamm	Hersteller-ID	100 % Trefferquote bei
SARS-CoV-2, Linie B.1.1.7	England/204820464/2020	0810614CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2, Linie B.1.351	South Africa/KRISP-K005325/2020	0810613CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2, Linie P.1	Japan/TY7-503/2021	0810616CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2 B.1.617.2	USA/PHC658/2021	0810624CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2, Linie B.1.1.529	USA/MD-HP20874/2021	0810642CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2	USA-WA1/2020	0810587CFHI	~3 × LoD

Tabelle 23 Inklusivität – getestete Adenovirus-Stämme

Virustyp	Subtyp	Hersteller-ID	100 % Trefferquote bei
Humanes Mastadenovirus B	Typ 03	0810062CF	~3 × LoD
Humanes Mastadenovirus B	Typ 7A	0810021CF	~3 × LoD
Humanes Mastadenovirus B	Typ 11	0810112CF	~3 × LoD
Humanes Mastadenovirus B	Typ 14	0810108CF	~3 × LoD
Humanes Mastadenovirus B	Typ 16	VR-17	~12 × LoD
Humanes Mastadenovirus B	Typ 21	0810116CF	~6 × LoD
Humanes Mastadenovirus B	Typ 34	VR-716	~3 × LoD
Humanes Mastadenovirus B	Typ 35	VR-718	~3 × LoD
Humanes Mastadenovirus C	Typ 1	VR-1	~3 × LoD
Humanes Mastadenovirus C	Typ 2	VR-846	~3 × LoD
Humanes Mastadenovirus C	Typ 5	0810020CF	~3 × LoD
Humanes Mastadenovirus C	Typ 5	0810020CF	~3 × LoD
Humanes Mastadenovirus C	Typ 6	VR-6	~3 × LoD
Humanes Mastadenovirus E	Typ 4	0810070CF	~3 × LoD
Humanes Mastadenovirus E	Typ 4	0810326CF	~3 × LoD

Tabelle 24 Inklusivität – getestete Stämme des humanen Metapneumovirus

Virustyp	Typ/Stamm	Hersteller-ID	100 % Trefferquote bei
Humanes Metapneumovirus A1	Typ 9 – Stamm: IA3-2002	0810160CF	~3 × LoD
Humanes Metapneumovirus A1	Typ 16 – Stamm: IA10-2003	0810161CF-CL	~3 × LoD
Humanes Metapneumovirus A2	Typ 27 – Stamm: IA27-2004	0810164CF	~3 × LoD
Humanes Metapneumovirus B1	Typ 5 – Stamm: Peru3-2003	0810158CF-CL	~6 × LoD
Humanes Metapneumovirus B2	Typ 8 – Stamm: Peru6-2003	0810159CF	~3 × LoD
Humanes Metapneumovirus B2	Typ 18 – Stamm: IA18-2003	0810162CF	~3 × LoD

Tabelle 25 Inklusivität – getestete Enterovirus-Stämme

Virustyp	Subtyp	Hersteller-ID	100 % Trefferquote bei
Enterovirus A	Typ A10	VR-168	~3 × LoD
Enterovirus A	Typ 71	VR-1775	~3 × LoD
Enterovirus B	Typ A9	0810017CF	~3 × LoD
Enterovirus B	Typ B3	0810074CF	~3 × LoD
Enterovirus B	Typ B4	0810075CF	~3 × LoD
Enterovirus B	Typ 6	0810076CF	~3 × LoD
Enterovirus B	Typ 9	0810077CF	~3 × LoD
Enterovirus B	Typ 11	0810023CF	~3 × LoD
Enterovirus C	Typ A21	VR-850	~3 × LoD
Enterovirus C	Typ A24	VR-1662	~3 × LoD
Enterovirus D	Typ 68	VR-1823	~3 × LoD

Tabelle 26 Inklusivität – getestete Rhinovirus-Stämme

Virustyp	Subtyp	Hersteller-ID	100 % Trefferquote bei
Humanes Rhinovirus A	Typ 1A	0810012CFN	~3 × LoD
Humanes Rhinovirus A	Typ 2	VR-482	~3 × LoD
Humanes Rhinovirus A	Typ 7	VR-1601	~35 × LoD*
Humanes Rhinovirus A	Typ 16	VR-283	~3 × LoD
Humanes Rhinovirus A	Typ 34	VR-1365	~3 × LoD
Humanes Rhinovirus A	Typ 57	VR-1600	~3 × LoD
Humanes Rhinovirus A	Typ 77	VR-1187	~3 × LoD
Humanes Rhinovirus A	Typ 85	VR-1195	~3 × LoD
Humanes Rhinovirus B	Typ 3	VR-483	~3 × LoD
Humanes Rhinovirus B	Typ 14	VR-284	~3 × LoD
Humanes Rhinovirus B	Typ 17	VR-1663	~3 × LoD
Humanes Rhinovirus B	Typ 27	VR-502	~3 × LoD
Humanes Rhinovirus B	Typ 83	VR-1193	~3 × LoD

* Bei humanem Rhinovirus Typ 7 (ATCC: VR-1601) handelt es sich um einen bei der ATCC durch Passagierung *in vitro* aus NIAID-Reagenz V-127-001-021 (VR-117) gewonnenen Stamm und um kein klinisches Isolat von klinischer Bedeutung. Ausgehend von einer In-silico-Analyse, die eine größere genetische Variabilität dieses Subtyps repräsentiert, sollten Rhinovirus-Typ-7-Stämme von **cobas**® Respiratory flex erkannt werden.

Tabelle 27 Inklusivität – getestete häufige Coronavirus-Stämme

Virustyp	Stamm	Hersteller-ID	100 % Trefferquote bei
Coronavirus	229E	0810229CF	~3 × LoD
Coronavirus	229E	VR-740	~3 × LoD
Coronavirus	NL63	NR-470	~3 × LoD
Coronavirus	OC43	VR-1558	~3 × LoD

Tabelle 28 Inklusivität – getestete Stämme des humanen Parainfluenza-Virus

Virustyp	Stamm	Hersteller-ID	100 % Trefferquote bei
Humanes Parainfluenzavirus 1	n. z.	0810014CF	~3 × LoD
Humanes Parainfluenzavirus 1	C35	VR-94	~3 × LoD
Humanes Parainfluenzavirus 2	n. z.	0810015CF	~3 × LoD
Humanes Parainfluenzavirus 2	Greer	VR-92	~3 × LoD
Humanes Parainfluenzavirus 3	n. z.	0810016CF	~3 × LoD
Humanes Parainfluenzavirus 4A	n. z.	0810060CF	~3 × LoD
Humanes Parainfluenzavirus 4B	CH 19503	VR-1377	~3 × LoD
Humanes Parainfluenzavirus 4B	n. z.	0810060BCF	~3 × LoD

Matrixgleichwertigkeit

Es wurde die Gleichwertigkeit von Nasopharyngealabstrichen und simulierter klinischer Matrix, stabilisiert in UTM-RT®, untersucht. Gepoolte negative klinische Einzelproben (nasopharyngeal) und eine in UTM™ stabilisierte, simulierte klinische Matrix wurden mit Material aus drei koformulierten Panels versetzt, die häufige humane Coronaviren, RSV, Influenza-A-Virus und SARS-CoV-2 (Panel 1), Influenza-B-Virus, Adenovirus, Rhinovirus und humanes Parainfluenza-Virus des Serotyps 3 (Panel 2) bzw. humanes Metapneumovirus und humanes Parainfluenza-Virus der Serotypen 1, 2 und 4 (Panel 3) mit einer Konzentration in Höhe der ca. 2fachen Nachweisgrenze enthielten, versetzt. Für jede Probenart wurden 42 Replikate pro Konzentration getestet. Alle Replikate aus dem Panel mit einer Konzentration in Höhe der ca. 2fachen Nachweisgrenze waren bei beiden Matrizen für die jeweiligen Viruszielsequenzen mit einer Trefferquote von 100 % positiv.

Analytische Spezifität (Kreuzreaktivität und mikrobielle Störung)

Zur Evaluierung der analytischen Spezifität von **cobas**® Respiratory flex wurden ein Panel aus Mikroorganismen – darunter solche, die häufig in den Atemwegen vorzufinden sind, – sowie gepoolte humane Nasalspülung getestet.

Die in Tabelle 29 aufgeführten Organismen wurden in einer Konzentration von 1,00E+06 Einheiten/ml (Bakterien und Pilze) bzw. 1,00E+05 Einheiten/ml (Viren) eingesetzt, sofern nicht anders angegeben. Es wurden sowohl in Abwesenheit als auch in Gegenwart von Zielsequenzen von häufigen humanen Coronaviren, RSV, Influenza A, Influenza B, SARS-CoV-2, Adenovirus, Rhinovirus, humanem Metapneumovirus und humanen Parainfluenza-Viren der Serotypen 1, 2, 3 und 4 – zugesetzt in einer Konzentration, die ungefähr der dreifachen Nachweisgrenze entspricht, – Tests mit jedem potenziell störenden Organismus durchgeführt.

Der **cobas**® Respiratory flex Test lieferte bei allen Mikroorganismusproben ohne Viruszielsequenz negative Ergebnisse und bei allen Mikroorganismusproben mit Viruszielsequenz, zugesetzt in einer Konzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze, positive Ergebnisse.

Tabelle 29 Zur Bestimmung der analytischen Spezifität bzw. Kreuzreaktivität getestete Mikroorganismen

Mikroorganismus	**Konzentration**
Aspergillus flavus	1,00E+06 CFU/ml
Bordetella parapertussis	1,00E+06 CFU/ml
Bordetella pertussis	1,00E+06 CFU/ml
Candida albicans	1,00E+06 CFU/ml
Chlamydia pneumoniae	1,00E+06 IFU/ml
Corynebacterium diphtheriae	1,00E+06 CFU/ml
Cytomegalievirus	1,00E+05 $TCID_{50}$/ml
Epstein-Barr-Virus	1,00E+05 Kopien/ml
Escherichia coli	1,00E+06 CFU/Fläschchen
Fusobacterium necrophorum	1,00E+06 CFU/ml
Haemophilus influenzae	1,00E+06 CFU/ml
Lactobacillus acidophilus	1,00E+06 CFU/Fläschchen
Legionella pneumophila	1,00E+06 CFU/ml
Masernvirus	1,00E+05 $TCID_{50}$/ml
MERS-Coronavirus	1,00E+05 Kopien/ml
Moraxella catarrhalis	1,00E+06 CFU/ml
Mumps-Virus	1,00E+05 $TCID_{50}$/ml
Mycobacterium bovis	1,00E+06 CFU/ml
Mycoplasma genitalium	1,00E+06 CFU/Fläschchen
Mycoplasma pneumoniae	1,00E+06 CCU/ml
Neisseria elongata	1,00E+06 CFU/ml
Neisseria meningitidis	1,00E+06 CFU/ml
Pneumocystis jirovecii	5,00E+03 Organismen/ml
Pseudomonas aeruginosa	1,00E+06 CFU/ml
SARS-Coronavirus (SARS-CoV-1)	1,00E+05 Kopien/ml
Staphylococcus aureus	1,00E+06 CFU/ml
Staphylococcus epidermidis	1,00E+06 CFU/ml
Streptococcus pneumoniae	1,00E+06 CFU/ml
Streptococcus pyogenes	1,00E+06 CFU/ml
Streptococcus salivarius	1,00E+06 CFU/ml

Analytische Spezifität – Störsubstanzen

Es wurden erhöhte Konzentrationen von Schleim (0,3–0,5 Massenvol.-%) und Vollblut (1,5–3,0 Vol.-%) in einer in UTM-RT® stabilisierten, simulierten klinischen Matrix sowohl mit und ohne häufige humane Coronaviren, RSV, Influenza-A-Virus, Influenza-B-Virus, SARS-CoV-2, Adenovirus, humanes Metapneumovirus bzw. humane Parainfluenza-Viren der Serotypen 1, 2, 3 und 4 getestet, die in einer Konzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze zugesetzt worden waren. Die getesteten endogenen potenziellen Störsubstanzen haben nachweislich keinen störenden Einfluss auf die Leistung des **cobas**® Respiratory flex-Tests.

Außerdem wurden negative klinische nasopharyngeale Abstrichproben, die in jeweils als gleichwertiges Entnahmemedium verwendete Remel-Medien (M4RT, M5 und M6) sowie Greiner-Röhrchen (VACUETTE® 3 mL Virus Stabilization Tube) aufgenommen worden waren, getestet. Die Tests mit den alternativen Entnahmemedien wurden sowohl ohne als auch mit in einer Konzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze zugesetztes Virusmaterial durchgeführt. Bei keinem der alternativen Entnahmemedien wurde eine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des **cobas**® Respiratory flex Tests festgestellt.

Zusätzlich wurden die in Tabelle 30 aufgeführten Wirkstoffe mit und ohne alle Viruszielsequenzen getestet.

Keine der potenziellen Störsubstanzen mit Ausnahme von FluMist® und Schnupftabak führte zu einer Störung der Testleistung. Der **cobas**® Respiratory flex Test lieferte bei allen Proben ohne Viruszielsequenz negative Ergebnisse und bei allen Proben mit Viruszielsequenz positive Ergebnisse.

Wie erwartet wurden bei alleiniger Testung von FluMist® Quadrivalent, einem quadrivalenten Lebendimpfstoff, der als Nasenspray verabreicht wird und zwei Influenza-A- sowie zwei Influenza-B-Virusstämme enthält, positive Ergebnisse für Influenza A und Influenza B und negative Ergebnisse für alle anderen Zielsequenzen ermittelt.

Des Weiteren wurde Schnupftabak als den **cobas**® Respiratory flex Test potenziell störende Substanz identifiziert, da das Testen mit Schnupftabak in einer Konzentration von 0,1 Massenvol.-% bei Abwesenheit von Viruszielsequenzen zu ungültigen Ergebnissen führte, und beim Test von Proben mit vorhandenen Viruszielsequenzen negative bzw. ungültige Ergebnisse beobachtet wurden.

Tabelle 30 Wirkstoffe, die auf eine mögliche Störung des **cobas®** Respiratory flex-Tests getestet wurden

Freiname	Aktiver Bestandteil	Konzentration
AXOTIDE Diskus Multidosen 250 µg	Fluticasonpropionat	0,167 mg/ml
BACTROBAN Nasensalbe	Mupirocin	0,20 mg/ml
BUDESONID Sandoz Nasenspray 64 µg	Budesonid	0,039 mg/ml
CEPACOL Extra Strength Sore Throat	Benzocain	5 mg/ml
Chloraseptic Max	Phenol	0,47 mg/ml
FLUMIST® Quadrivalent	funktionsfähige attenuierte Influenza-A- und -B-Viren	50.000.000 FFU/ml
Heel Luffeel-Nasenspray	*Luffa operculata* *Thryallis glauca* *Histaminum* Schwefel	2,99 mg/ml 2,99 mg/ml 1,5 mg/ml 1,5 mg/ml
NASIVIN Pur Dosierspray 0,05 %	Oxymetazolin	0,011 mg/ml
OBRACIN Injektionslösung 40 mg/ml	Tobramycin	0,018 mg/ml
RELENZA Disk 5 mg	Zanamivir	0,0015 mg/ml
TAMIFLU Kaps 75 mg	Oseltamivir	0,0073 mg/ml
Schnupftabak	Nikotin	0,1 % Massenvol.-%
Vaseline	Petrolatum	1 % Massenvol.-%
VICKS VapoRub	Eukalyptusöl und Menthol	1 % Massenvol.-%
XYLOCAIN Spray 10 %	Lidocain	2,68 mg/ml

Koinfektion (kompetitive Hemmung)

Zur Beurteilung der potenziellen kompetitiven Hemmung zwischen den Viruszielsequenzen wurden insgesamt 30 Panels, die verschiedene Kombinationen von Zielsequenzen des **cobas**® Respiratory flex Tests umfassten, getestet. Darin eingeschlossen sind auch Kombinationen aller medizinisch relevanten Atemwegskoinfektionen, die Tabelle 31 zu entnehmen sind. Zwölf Replikate wurden mit einer oder zwei Viruszielsequenzen in einer Konzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze getestet und dazu mit Material eines Virus in hoher Konzentration (1,0E+06 Einheiten/ml) gemischt. Keine der Zielsequenzen mit sehr hoher Konzentration führte zu einer Störung der Detektion anderer Viruszielsequenzen mit niedriger Konzentration.

Tabelle 31 Auf potenzielle kompetitive Hemmung getestete Kombinationen

Kombination	Ziel 1 (hoch) ≥ 1,00E+06 Einheiten/ml	Ziel 2 (niedrig) ~3 × LoD	Ziel 3 (niedrig) ~3 × LoD
1	Influenza A	Adenovirus	SARS-CoV-2
2	Influenza B	Adenovirus	SARS-CoV-2
3	RSV	Adenovirus	SARS-CoV-2
4	Häufiges humanes Coronavirus	Influenza A	SARS-CoV-2
5	Adenovirus	Influenza A	SARS-CoV-2
6	EV/RV	RSV	SARS-CoV-2
7	hMPV	RSV	SARS-CoV-2
8	SARS-CoV-2	EV/RV	Influenza A
9	Influenza B	EV/RV	Influenza A
10	RSV	EV/RV	Influenza A
11	hPIV-1	Influenza B	Influenza A
12	hPIV-2	Influenza B	Influenza A
13	hPIV-3	SARS-CoV-2	Influenza A
14	hPIV-4	SARS-CoV-2	Influenza A
15	Influenza A	Häufiges humanes Coronavirus	Influenza B
16	SARS-CoV-2	Häufiges humanes Coronavirus	Influenza B
17	RSV	Häufiges humanes Coronavirus	Influenza B
18	CoV	RSV	Influenza B
19	Adenovirus	RSV	Influenza B
20	EV/RV	Influenza A	Influenza B
21	hMPV	Influenza A	Influenza B
22	Influenza A	EV/RV	RSV
23	Influenza B	CoV	RSV
24	SARS-CoV-2	Adenovirus	RSV
25	hPIV-1	SARS-CoV-2	RSV
26	hPIV-2	SARS-CoV-2	RSV
27	hPIV-3	Influenza B	RSV
28	hPIV-4	Influenza B	RSV
29	Adenovirus	EV/RV	-
30	EV/RV	Adenovirus	-

Gesamtsystemausfall

Zur Bestimmung der Gesamtsystemausfall-Rate für den **cobas**® Respiratory flex Test wurden 100 Replikate einer mit Viruszielsequenzen versetzten negativen simulierten klinischen Matrix getestet. Diese Proben wurden mit einer Konzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze getestet. Die Studie ergab, dass alle Replikate gültig und für die jeweiligen Viruszielsequenzen positiv waren, was einer Gesamtsystemausfall-Rate von 0 % entspricht (oberes einseitiges 95-%-Konfidenzintervall: 2,95 %).

Kreuzkontamination

Zur Ermittlung der Kreuzkontaminationsrate des **cobas**® Respiratory flex Tests wurden 480 Replikate einer negativen simulierten klinischen Matrix sowie 430 Replikate aus einem Panel mit hohem SARS-CoV-2-Titer von ungefähr 6,50E+08 Partikeln/ml getestet. Es wurden insgesamt fünf Läufe auf **cobas**® 6800/8800 Systemen und 25 Läufe auf **cobas**® 5800 Systemen mit Positiv- und Negativproben in Schachbrettkonfiguration durchgeführt. Alle 480 Replikate der Negativprobe waren negativ, was einer Kreuzkontaminationsrate von 0 % entspricht (oberes einseitiges 95-%-Konfidenzintervall: 0,62 %).

Klinische Leistungsmerkmale

Die klinischen Leistungsmerkmale von **cobas**® Respiratory flex auf den **cobas**® 5800/6800/8800 Systemen wurden anhand von Nasopharyngealabstrichen von symptomatischen Patienten durch Gegenüberstellung mit Vergleichstests beurteilt, die die 510(k)-Zulassung der FDA erhalten hatten und eine CE-Kennzeichnung trugen. Der Probensatz bestand aus einer Kombination von prospektiven, vor der Testung mit **cobas**® Respiratory flex eingefrorenen Proben (prospektive Proben) und retrospektiven archivierten klinischen Proben, die in UTM-RT® oder UVT aufgenommen worden waren.

Insgesamt wurden 1439 nasopharyngeale Abstrichproben in die Studie einbezogen (884 prospektive und 555 archivierte), von denen 1360 getestet (824 prospektive und 536 archivierte) und 1306 (792 prospektive und 514 archivierte) schließlich ausgewertet werden konnten. **cobas**® Respiratory flex zeigte eine gute klinische Leistungsfähigkeit: Die jeweilige Gesamtpunktschätzung für die positive (PPA) und die negative prozentuale Übereinstimmung (NPA) zwischen **cobas**® Respiratory flex und den jeweiligen Vergleichstests ist für die unterschiedlichen Zielpathogene in Tabelle 32 zusammengefasst.

Tabelle 32 Zusammenfassung der Analyse der Übereinstimmung zwischen **cobas**® Respiratory flex und Vergleichstests

Zielvirus	Probenkategorie	PPA (a/a+b)	95-%-KI PPA	NPA (c/c+d)	95-%-KI NPA	OPA (a+d/N)	95-%-KI OPA
Influenza A	Prospektiv	100,0 % (8/8)	(67,6 %, 100,0 %)	99,5 % (779/783)	(98,7 %, 99,8 %)	99,5 % (787/791)	(98,7 %, 99,8 %)
Influenza A	Archiviert	100,0 % (44/44)	(92,0 %, 100,0 %)	98,2 % (331/337)	(96,2 %, 99,2 %)	98,4 % (375/381)	(96,6 %, 99,3 %)
Influenza A	**Insgesamt**	**100,0 % (52/52)**	**(93,1 %, 100,0 %)**	**99,1 % (1110/1120)**	**(98,4 %, 99,5 %)**	**99,1 % (1162/1172)**	**(98,4 %, 99,5 %)**
Influenza B	Prospektiv	100,0 % (1/1)	(20,7 %, 100,0 %)	100,0 % (791/791)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Influenza B	Archiviert	100,0 % (8/8)	(67,6 %, 100,0 %)	99,4 % (361/363)	(98,0 %, 99,8 %)	99,5 % (369/371)	(98,1 %, 99,9 %)
Influenza B	**Insgesamt**	**100,0 % (9/9)**	**(70,1 %, 100,0 %)**	**99,8 % (1152/1154)**	**(99,4 %, 100,0 %)**	**99,8 % (1161/1163)**	**(99,4 %, 100,0 %)**
RSV	Prospektiv	33,3 % (1/3)	(6,1 %, 79,2 %)	100,0 % (789/789)	(99,5 %, 100,0 %)	99,7 % (790/792)	(99,1 %, 99,9 %)
RSV	Archiviert	100,0 % (47/47)	(92,4 %, 100,0 %)	99,4 % (333/335)	(97,8 %, 99,8 %)	99,5 % (380/382)	(98,1 %, 99,9 %)
RSV	**Insgesamt**	**96,0 % (48/50)**	**(86,5 %, 98,9 %)**	**99,8 % (1122/1124)**	**(99,4 %, 100,0 %)**	**99,7 % (1170/1174)**	**(99,1 %, 99,9 %)**
SARS-CoV-2	Prospektiv	97,4 % (76/78)	(91,1 %, 99,3 %)	98,2 % (701/714)	(96,9 %, 98,9 %)	98,1 % (777/792)	(96,9 %, 98,8 %)
SARS-CoV-2	Archiviert	100,0 % (47/47)	(92,4 %, 100,0 %)	0/0	Nicht bestimmbar	100,0 % (47/47)	(92,4 %, 100,0 %)
SARS-CoV-2	**Insgesamt**	**98,4 % (123/125)**	**(94,4 %, 99,6 %)**	**98,2 % (701/714)**	**(96,9 %, 98,9 %)**	**98,2 % (824/839)**	**(97,1 %, 98,9 %)**
Adenovirus	Prospektiv	100,0 % (2/2)	(34,2 %, 100,0 %)	99,6 % (785/788)	(98,9 %, 99,9 %)	99,6 % (787/790)	(98,9 %, 99,9 %)
Adenovirus	Archiviert	100,0 % (37/37)	(90,6 %, 100,0 %)	95,6 % (328/343)	(92,9 %, 97,3 %)	96,1 % (365/380)	(93,6 %, 97,6 %)
Adenovirus	**Insgesamt**	**100,0 % (39/39)**	**(91,0 %, 100,0 %)**	**98,4 % (1113/1131)**	**(97,5 %, 99,0 %)**	**98,5 % (1152/1170)**	**(97,6 %, 99,0 %)**

Zielvirus	Probenkategorie	PPA (a/a+b)	95-%-KI PPA	NPA (c/c+d)	95-%-KI NPA	OPA (a+d/N)	95-%-KI OPA
Humanes Metapneumovirus	Prospektiv	90,9 % (10/11)	(62,3 %, 98,4 %)	99,9 % (780/781)	(99,3 %, 100,0 %)	99,7 % (790/792)	(99,1 %, 99,9 %)
Humanes Metapneumovirus	Archiviert	97,7 % (42/43)	(87,9 %, 99,6 %)	99,7 % (334/335)	(98,3 %, 99,9 %)	99,5 % (376/378)	(98,1 %, 99,9 %)
Humanes Metapneumovirus	**Insgesamt**	**96,3 % (52/54)**	**(87,5 %, 99,0 %)**	**99,8 % (1114/1116)**	**(99,3 %, 100,0 %)**	**99,7 % (1166/1170)**	**(99,1 %, 99,9 %)**
Enterovirus und Rhinovirus	Prospektiv	77,0 % (47/61)	(65,1 %, 85,8 %)	99,2 % (725/731)	(98,2 %, 99,6 %)	97,5 % (772/792)	(96,1 %, 98,4 %)
Enterovirus und Rhinovirus	Archiviert	96,9 % (31/32)	(84,3 %, 99,4 %)	96,8 % (332/343)	(94,3 %, 98,2 %)	96,8 % (363/375)	(94,5 %, 98,2 %)
Enterovirus und Rhinovirus	**Insgesamt**	**83,9 % (78/93)**	**(75,1 %, 90,0 %)**	**98,4 % (1057/1074)**	**(97,5 %, 99,0 %)**	**97,3 % (1135/1167)**	**(96,2 %, 98,1 %)**
Häufige humane Coronaviren (229E, HKU1, NL63, OC43)	Prospektiv	90,0 % (18/20)	(69,9 %, 97,2 %)	99,9 % (771/772)	(99,3 %, 100,0 %)	99,6 % (789/792)	(98,9 %, 99,9 %)
Häufige humane Coronaviren (229E, HKU1, NL63, OC43)	Archiviert	98,4 % (63/64)	(91,7 %, 99,7 %)	91,0 % (283/311)	(87,3 %, 93,7 %)	92,3 % (346/375)	(89,1 %, 94,6 %)
Häufige humane Coronaviren (229E, HKU1, NL63, OC43)	**Insgesamt**	**96,4 % (81/84)**	**(90,0 %, 98,8 %)**	**97,3 % (1054/1083)**	**(96,2 %, 98,1 %)**	**97,3 % (1135/1167)**	**(96,2 %, 98,1 %)**
Parainfluenza-Virus Typ 1	Prospektiv	0/0	Nicht bestimmbar	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Parainfluenza-Virus Typ 1	Archiviert	100,0 % (40/40)	(91,2 %, 100,0 %)	97,6 % (327/335)	(95,4 %, 98,8 %)	97,9 % (367/375)	(95,8 %, 98,9 %)
Parainfluenza-Virus Typ 1	**Insgesamt**	**100,0 % (40/40)**	**(91,2 %, 100,0 %)**	**99,3 % (1119/1127)**	**(98,6 %, 99,6 %)**	**99,3 % (1159/1167)**	**(98,7 %, 99,7 %)**
Parainfluenza-Virus Typ 2	Prospektiv	100,0 % (2/2)	(34,2 %, 100,0 %)	100,0 % (790/790)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Parainfluenza-Virus Typ 2	Archiviert	100,0 % (44/44)	(92,0 %, 100,0 %)	98,5 % (330/335)	(96,6 %, 99,4 %)	98,7 % (374/379)	(96,9 %, 99,4 %)
Parainfluenza-Virus Typ 2	**Insgesamt**	**100,0 % (46/46)**	**(92,3 %, 100,0 %)**	**99,6 % (1120/1125)**	**(99,0 %, 99,8 %)**	**99,6 % (1166/1171)**	**(99,0 %, 99,8 %)**
Parainfluenza-Virus Typ 3	Prospektiv	100,0 % (5/5)	(56,6 %, 100,0 %)	100,0 % (787/787)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Parainfluenza-Virus Typ 3	Archiviert	95,3 % (41/43)	(84,5 %, 98,7 %)	99,7 % (336/337)	(98,3 %, 99,9 %)	99,2 % (377/380)	(97,7 %, 99,7 %)
Parainfluenza-Virus Typ 3	**Insgesamt**	**95,8 % (46/48)**	**(86,0 %, 98,8 %)**	**99,9 % (1123/1124)**	**(99,5 %, 100,0 %)**	**99,7 % (1169/1172)**	**(99,3 %, 99,9 %)**
Parainfluenza-Virus Typ 4	Prospektiv	100,0 % (1/1)	(20,7 %, 100,0 %)	100,0 % (791/791)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Parainfluenza-Virus Typ 4	Archiviert	97,3 % (36/37)	(86,2 %, 99,5 %)	98,3 % (337/343)	(96,2 %, 99,2 %)	98,2 % (373/380)	(96,2 %, 99,1 %)
Parainfluenza-Virus Typ 4	**Insgesamt**	**97,4 % (37/38)**	**(86,5 %, 99,5 %)**	**99,5 % (1128/1134)**	**(98,9 %, 99,8 %)**	**99,4 % (1165/1172)**	**(98,8 %, 99,7 %)**

Hinweis: a = Anzahl der Proben, die sowohl im **cobas**® Respiratory flex Test als auch im Vergleichstests positiv waren; b = Anzahl der Proben, die im **cobas**® Respiratory flex Test negativ und im Vergleichstest positiv waren; c = Anzahl der Proben, die im **cobas**® Respiratory flex Test positiv und im Vergleichstest negativ waren; d = Anzahl der Proben, die sowohl im **cobas**® Respiratory flex als auch im Vergleichstest negativ waren;
N = Gesamtanzahl der gepaarten Proben. PPA: Positive Übereinstimmung in Prozent. NPA: Negative Übereinstimmung in Prozent.
OPA: Gesamtübereinstimmung in Prozent.
RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus, SARS-CoV-2: Schweres akutes Atemwegssyndrom Coronavirus Typ 2.

Insgesamt wurde bei 140 Ergebnissen eine Abweichung zwischen dem **cobas**® Respiratory flex Test und dem jeweiligen Vergleichstest festgestellt: Davon waren 113 Ergebnisse mit dem **cobas**® Respiratory flex Test positiv und mit dem Vergleichstest negativ, während 27 Ergebnisse mit **cobas**® Respiratory flex negativ und mit dem Vergleichstest positiv waren. Eine Analyse der nicht übereinstimmenden Ergebnisse bei den 113 im **cobas**® Respiratory flex positiven Proben im Anschluss an eine zusätzliche Testung der Proben unter Verwendung eines anderen Tests mit 510(k)-Zulassung und CE-Kennzeichnung und/oder an eine DNA-Sequenzierung der Amplifikate bestätigte das Vorhandensein von Zielorganismen in 104 Proben. Bei den übrigen 9 Proben war eine Diskrepanzanalyse aufgrund des geringen Probenvolumens nicht möglich. Der weitaus größte Anteil (96/113, 85,0 %) der im **cobas**® Respiratory flex Test abweichenden Ergebnisse gehörte vermutlich zu Proben mit niedrigem Titer (Ct > 30) (gleich oder nahe der Nachweisgrenze sowohl des zu prüfenden Tests als auch des Vergleichstests). Unter solchen Umständen können Unterschiede bei der analytischen Nachweisgrenze der Methoden häufig zu Diskrepanzen führen.

Bei einer der 27 Proben, für die der **cobas**® Respiratory flex Test ein negatives Ergebnis lieferte, war eine Diskrepanzanalyse aufgrund des geringen Probenvolumens nicht möglich. Die übrigen 26 im **cobas**® Respiratory flex Test negativen Proben wurden zur Auflösung nicht übereinstimmender Ergebnisse mit einem anderem als dem ursprünglich verwendeten NAAT getestet, der ebenfalls eine 510(k)-Zulassung und CE-Kennzeichnung besaß. Die zur Auflösung der nicht übereinstimmenden Ergebnisse durchgeführten Tests bestätigten für 16 Proben das ursprüngliche Ergebnis des **cobas**® Respiratory flex Tests und für 10 Proben das Ergebnis des Vergleichstests.

Tabelle 33 zeigt Fälle einer Mehrfach-Virusdetektion durch **cobas**® Respiratory flex. Die am häufigsten identifizierte Kombination – festgestellt in neun Proben – war die aus Adenovirus und Rhinovirus/Enterovirus. Von diesen Fällen wurden sechs auch von einem Vergleichstest erkannt.

Tabelle 33 Mehrfach-Virusdetektion (≥ 3 Fälle) durch **cobas**® Respiratory flex

Analyt 1	Analyt 2	Mehrfach-Detektionen gesamt	Anzahl der Proben mit falsch positiver Detektion	Falsch positive(r) Analyt(en)
Adenovirus	Rhinovirus/Enterovirus	9	3	Rhinovirus/Enterovirus (1), Adenovirus (2)
Respiratorisches Synzytial-Virus	Rhinovirus/Enterovirus	8	3	Rhinovirus/Enterovirus (2), Respiratorisches Synzytial-Virus (1)
Adenovirus	Respiratorisches Synzytial-Virus	6	5	Adenovirus (5)
Humanes Parainfluenza-Virus 1	Rhinovirus/Enterovirus	6	3	Rhinovirus/Enterovirus (1), Humanes Parainfluenza-Virus 1 (2)
Coronavirus	Influenza A	5	3	Influenza A (1), Coronavirus (2)
Coronavirus	Respiratorisches Synzytial-Virus	5	4	Coronavirus (4), Respiratorisches Synzytial-Virus (1)
Coronavirus	Rhinovirus/Enterovirus	5	4	Coronavirus (4), Rhinovirus/Enterovirus (1)
Adenovirus	Coronavirus	4	2	Adenovirus (2)
Adenovirus	Humanes Metapneumovirus	3	1	Adenovirus (1)
Coronavirus	Humanes Metapneumovirus	3	1	Coronavirus (1)
Coronavirus	Humanes Parainfluenza-Virus 3	3	2	Coronavirus (2)
Coronavirus	SARS-CoV-2	3	1	Coronavirus (1)
Humanes Parainfluenza-Virus 1	Influenza A	3	2	Humanes Parainfluenza-Virus 1 (2)

Hinweis: Bei einem falsch positiven Ergebnis fällt der Nachweis mit **cobas**® Respiratory flex für die Probe positiv aus, mit dem Vergleichstest jedoch negativ.

Weitere Informationen

Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests

Probenart	Nasopharyngealabstriche, die im Copan UTM-RT® System, im BD™ UVT System oder einem gleichwertigen Produkt aufgenommen und in **cobas**® MIS verdünnt wurden
Erforderliche Probenmenge	1,2 ml (0,4 ml Patientenprobe, verdünnt mit 0,8 ml **cobas**® MIS)
Probenverarbeitungsvolumen	0,85 ml

Symbole

Die folgenden Symbole werden bei der Kennzeichnung von Roche PCR-Diagnostikprodukten verwendet.

Tabelle 34 Symbole zur Kennzeichnung von Roche PCR-Diagnostikprodukten

Age/DOB Alter oder Geburtsdatum	Produkt nicht für eine patientennahe Testung geeignet	QS IU/PCR Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Internationalen Einheiten pro PCR-Reaktion
Zusatz-Software	Produkt nicht für Selbsttests geeignet	
Assigned Range [copies/mL] Sollbereich (Kopien/ml)	Vertrieb *(Hinweis: ggf. Angabe von Land/Region unter dem Symbol)*	SN Seriennummer
Assigned Range [IU/mL] Sollbereich (IE/ml)	Nicht wiederverwenden	Site Zentrum, Labor
EC REP Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft	Frauen, weiblich	Procedure Standard Standardverfahren
Barcode-Datenblatt	Nur zur Beurteilung der IVD-Leistung	STERILE EO Mit Ethylenoxid sterilisiert
LOT Chargenbezeichnung	GTIN Globale Artikelnummer GTIN	Im Dunkeln lagern
Biogefährdung	Import	Temperaturbegrenzung
REF Bestellnummer	IVD *In-vitro*-Diagnostikum	Testdefinitionsdatei
CE CE-Kennzeichnung für Konformität; dieses Produkt entspricht den geltenden Vorschriften für die CE-Kennzeichnung für *In-vitro*-Diagnostika.	LLR Unterer Grenzwert des Sollbereichs	Diese Seite oben
	Männer, männlich	Procedure UltraSensitive Ultrasensitives Verfahren
Collect Date Entnahmedatum	Hersteller	UDI Einmalige Produktkennung
Gebrauchsanweisung beachten	CONTROL − Negativkontrolle	ULR Oberer Grenzwert des Sollbereichs
Ausreichend für <*n*> Tests	Nicht steril	Urine Fill Line Fülllinie für Urin
CONTENT Inhalt des Kits	Patientenname	Rx Only Nur für die USA: In den USA darf dieses Produkt nach den gesetzlichen Vorschriften nur durch einen Arzt oder auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden.
CONTROL Kontrolle	Patienten-ID	
Herstellungsdatum	Hier abziehen	Verwendbar bis
Produkt für patientennahe Tests	CONTROL + Positivkontrolle	
Produkt zur Eigenanwendung	QS copies / PCR Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Kopien pro PCR-Reaktion	

Technischer Support

Für technischen Support wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Hersteller und Importeur

Tabelle 35 Hersteller und Importeur

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

Hergestellt in den USA

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marken und Patente

Siehe https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.

CE 2797

EC REP Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany

IVD

Literatur

1. Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:404-6.
2. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. *BMJ*. 2016;355:i6258.
3. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Published: 2 Mar 2004; Accessed 29 Jan 2024. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43942/9789241563710_eng.pdf?sequence=1.
4. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: A systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390:946-58.
5. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*. 2004;291:1238-45.
6. Passioti M, Maggina P, Megremis S, Papadopoulos NG. The common cold: Potential for future prevention or cure. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14:413.
7. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361:51-9.
8. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 2017;389:211-24.
9. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015;386:1097-108.
10. Dasaraju PV, Liu C. Infections of the respiratory system. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th Edition. Galveston, TX (USA): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
11. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD013705.
12. Azar MM, Landry ML. Detection of influenza A and B viruses and respiratory syncytial virus by use of Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA)-waived point-of-care assays: A paradigm shift to molecular tests. *J Clin Microbiol*. 2018;56.
13. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: Background. *Ann Intern Med*. 2001;134:490-4.
14. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289:179-86.
15. Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): A global comparative review. *PLoS One*. 2013;8:e54445.
16. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395:470-3.
17. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-9.
18. World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard. Accessed: 29 Jan 2024. https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c.
19. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-74.

20. American Academy of Pediatrics. Coronaviruses, including SARS and MERS. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. Red Book: 2018. Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st Edition. American Academy of Pediatrics; 2018:297-301.

21. World Health Organization. Influenza (seasonal) [Fact sheet]. Published: 3 Oct 2023; Accessed: 29 Jan 2024. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal).

22. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med*. 2017;167:ITC33-ITC48.

23. Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and socioeconomic burden of respiratory syncytial virus infection in children. *J Infect Dis*. 2017;215:17-23.

24. Chosewood LC, Wilson DE, editors. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories.* 5th Edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. Atlanta, GA (USA): Centers for Disease Control and Prevention; 2009.

25. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. 4th Edition. M29-A4. Wayne, PA (USA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

Dokumentversion

Dokumentversionsübersicht	
Doc. Rev. 1.0 09/2024	Erstveröffentlichung

Unter dem folgenden Link finden Sie eine Zusammenfassung des Berichts zu Sicherheit und Leistung:
https://ec.europa.eu/tools/eudamed