Rx Only

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Nukleinsäuretest zur Verwendung auf dem cobas® Liat® System

In-vitro-Diagnostikum

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	P/N: 09211101190
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit	P/N: 09211128190

Inhaltsverzeichnis

Verwendungszweck **4**

Zusammenfassung und Erklärung des Tests **4**

Reagenzien und Materialien **6**

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Reagenzien und -Kontrollen 6

Lagerung und Handhabung der Reagenzien 9

Zusätzlich benötigtes Material 10

Benötigte Geräte und Software 10

Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung **11**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 11

Entnahme, Transport und Lagerung von Proben **12**

Probenentnahme 12

Transport und Lagerung 12

Gebrauchsanweisung **13**

Hinweise zum Verfahren 13

Durchführen des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests 13

Testverfahren 14

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube – Chargenvalidierung 15

Für die Chargenvalidierung benötigte Materialien 15

Vorbereiten und Testen der Negativkontrollprobe 15

Arbeitsablauf zur Chargenvalidierung eines Assay Tubes 16

Vorbereitung der **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positivkontrolle und anschließende Chargenvalidierung 18

Durchführen zusätzlicher Kontrollläufe 22

Ergebnisse **23**

Qualitätskontrolle und Interpretation der Ergebnisse 23

Verfahrenseinschränkungen **25**

Nicht-klinische Leistung – SARS-CoV-2 26

Wichtigste Leistungsmerkmale 26

Analytische Sensitivität 26

Reaktivität/Inklusivität 27

Kreuzreaktivität – *In-silico*-Analyse 28

Kreuzreaktivität – Tests im nasschemischen Labor 29

Kreuzreaktivität mit SARS-CoV-1 29

Kreuzreaktivität mit / mikrobielle Störung durch andere Mikroorganismen 29

Koinfektion (kompetitive Hemmung) 30

Bewertung der klinischen Leistung – SARS-CoV-2 32

Nicht-klinische Leistung – Influenza A/B 35

Analytische Sensitivität 35

Reproduzierbarkeit 35

Reaktivität/Inklusivität 37

Kreuzreaktivität 38

Störende Mikroorganismen 39

Störsubstanzen 41

Klinische Studien – Influenza A/B 42

Fehlercodes 44

Weitere Informationen 45

Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests 45

Symbole 46

Technischer Support 47

Hersteller und Importeur 47

Marken und Patente 47

Copyright 47

Literatur 48

Dokumentversion 50

Verwendungszweck

Bei dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Nukleinsäuretest zur Verwendung auf dem **cobas**® Liat® System (**cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B) handelt es sich um einen automatisierten Echtzeit-RT-PCR-Multiplex-Test für den schnellen qualitativen *In-vitro*-Nachweis und die gleichzeitige Differenzierung von SARS-CoV-2-, Influenza-A- und Influenza-B-Virus-RNA in von medizinischem Fachpersonal entnommenen Nasopharyngeal- und Nasalabstrichen und in vom Patienten selbst (in einer medizinischen Einrichtung und unter Anleitung einer qualifizierten Fachkraft) entnommenen Nasalabstrichen von Patienten mit Anzeichen einer viralen Atemwegsinfektion.

Der **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Test dient zum schnellen *In-vitro*-Nachweis und zur gleichzeitigen Differenzierung der Nukleinsäure von SARS-CoV-2-, Influenza-A- und Influenza-B-Viren in klinischen Proben, jedoch nicht zum Nachweis von Influenza-C-Viren. In der akuten Phase einer Infektion ist SARS-CoV-2-, Influenza-A- und Influenza-B-Virus-RNA in Proben aus den Atemwegen grundsätzlich nachweisbar. Positive Ergebnisse deuten auf eine aktive Infektion hin; eine bakterielle Infektion oder eine Koinfektion mit anderen Erregern, die sich mit diesem Test nicht nachweisen lassen, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Um den Infektionsstatus des Patienten zu bestimmen, ist eine klinische Korrelation mit der Krankengeschichte des Patienten und anderen für die Diagnose relevanten Informationen erforderlich. Der nachgewiesene Krankheitserreger ist u. U. nicht die letztendliche Ursache der Erkrankung.

Negative Ergebnisse schließen eine SARS-CoV-2-, Influenza-A- und/oder Influenza-B-Infektion nicht aus und dürfen nicht als alleinige Grundlage für die Diagnose, Behandlung oder andere Entscheidungen bezüglich der Versorgung des Patienten herangezogen werden. Negative Ergebnisse müssen immer im Zusammenhang mit klinischen Beobachtungen, der Krankengeschichte des Patienten und/oder epidemiologischen Daten betrachtet werden.

Der **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Test ist zur Verwendung durch medizinisches Fachpersonal oder geschulte Benutzer vorgesehen, die am Point-of-Care (POC) oder in einer klinischen Laborumgebung im Umgang mit dem **cobas**® Liat® System vertraut sind.

Zusammenfassung und Erklärung des Tests

Hintergrund

Bei COVID-19 handelt es sich um eine Atemwegserkrankung, die durch das neuartige humane Coronavirus verursacht wird. Dieses wird von der Weltgesundheitsorganisation als SARS-CoV-2 (schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus-2) bezeichnet.[1–3] COVID-19 wurde als gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite eingestuft und gilt als die erste durch das Coronavirus verursachte Pandemie.[4, 5] Neben der weltweiten Besorgnis über COVID-19 sind aber auch Influenza-A- und -B-Viren zu berücksichtigen, die ebenfalls weiterhin verbreitet sind und akute Atemwegserkrankungen hervorrufen. COVID-19- und Influenzainfektionen können letal verlaufen und somit weltweit zu einer erheblichen Morbidität und Mortalität führen.[6]

Eine schnelle und genaue Diagnose bzw. Differentialdiagnose von SARS-CoV-2 und Influenza sind bei Personen mit Verdacht auf eine bestehende Atemwegsinfektion von wesentlicher Bedeutung. Das saisonale Auftreten von COVID-19 und Influenza überschneidet sich. Zudem können beide Erkrankungen ähnliche klinische Manifestationen aufweisen: von asymptomatischen bzw. leichten „grippeähnlichen“ Verläufen in der Mehrzahl der Fälle (z. B. Fieber, Husten, Kurzatmigkeit oder Myalgie) bis hin zu schweren oder lebensbedrohlichen Verläufen.[7–9] Die derzeit weit verbreitete Nutzung von Influenza-Schnelltests am Point-of-Care (POC) verdeutlicht die Relevanz einer schnellen und genauen Diagnose.[10] Die schnelle und genaue Diagnose einer SARS-CoV-2- oder Influenzainfektion kann zeitkritische

medizinische Entscheidungen unterstützen, die Infektionskontrolle erleichtern, eine effiziente Ressourcenverteilung fördern, den Einsatz gezielter Therapien und Antibiotika optimieren und die Notwendigkeit zusätzlicher Tests oder Verfahren reduzieren.[11, 12]

Erklärung des Tests

Der zeitnahe Nachweis von und die Differenzierung zwischen SARS-CoV-2-, Influenza-A- und Influenza-B-Viren in Nasal- und Nasopharyngealabstrichen (ca. 20 Minuten) mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test beruht auf einer Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion nach reverser Transkription (RT-PCR). Die Automatisierung, der geringe Platzbedarf und die einfach zu bedienende Benutzeroberfläche des **cobas**® Liat® Systems ermöglichen die Durchführung dieses Tests am POC oder in einer klinischen Laborumgebung.

Testprinzipien

In dem auf dem **cobas**® Liat® Analyzer durchgeführten **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test sind Probenaufreinigung, Nukleinsäure-Amplifikation und Detektion der Zielsequenz in Proben biologischen Ursprungs mittels Echtzeit-RT-PCR-Assays automatisiert. Die Zielsequenzen liegen in der Nicht-Struktur-Region ORF1 a/b und im Nukleokapsidprotein-Gen, die bei SARS-CoV-2 einzigartig sind, bzw. in der hoch konservierten Region des Matrixgens von Influenza A und des Nicht-Strukturprotein-Gens von Influenza B. Es wird zudem eine interne Prozesskontrolle (IPC) mitgeführt. Die interne Prozesskontrolle dient zur Sicherstellung, dass die Zielsequenz über alle Schritte zur Probenaufreinigung und Nukleinsäure-Amplifikation korrekt verarbeitet wurde und in den RT-PCR-Prozessen keine Inhibitoren vorhanden sind.

Reagenzien und Materialien

Die mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test mitgelieferten Materialien sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgeführt. Anweisungen zur Handhabung und Aufbewahrung der Reagenzien finden Sie in Tabelle 3. Alle zusätzlich benötigten Materialien sind in Tabelle 4 und Tabelle 5 aufgeführt.

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

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Reagenzien und -Kontrollen

Sämtliche ungeöffnete Assay Tubes und Kontrollen sollten wie in Tabelle 1 bis Tabelle 3 empfohlen gelagert werden.

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

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Bei 2–8 °C lagern. 20 Tests (P/N 09211101190) 2 **cobas**® Transferpipettenpackungen (12 Pipetten/Packung; P/N 09329676001) 1 Barcodekarte der Packungsbeilage		
Reagenzien im cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube	**Reagenzienbestandteile**	**Sicherheitssymbole und -hinweise[a]**
cobas® Liat® Internal Process Control (interne Prozesskontrolle)	Tris-Puffer, Tween-80, Polyethylenglycol, EDTA, < 0,001 % (inaktivierte) MS2-Bakteriophagen-Stammlösung, 0,002 % Träger-RNA, 0,01 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel[b]	EUH210 Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich. EUH208 Enthält Reaktionsmasse von: 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EG-Nr. 247-500-7] und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on [EG-Nr. 220-239-6] (3:1). Kann allergische Reaktionen hervorrufen.
Proteinase K	100 % Proteinase K	k. A.
cobas® Liat® Magnetic Glass Particles (magnetische Glaspartikel)	Magnetische Glaspartikel	k. A.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Bei 2–8 °C lagern.

20 Tests (P/N 09211101190)

2 **cobas®** Transferpipettenpackungen (12 Pipetten/Packung; P/N 09329676001)

1 Barcodekarte der Packungsbeilage

Reagenzien im cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube	**Reagenzienbestandteile**	**Sicherheitssymbole und -hinweise[a]**
cobas® Liat® Lysis Buffer (Lysepuffer)	Citronensäure, Natriumphosphat, 42,6 % Guanidinthiocyanat[b], 5 % Dekaethylenglykol-Monododecyläther[b], Dithiothreitol	 **GEFAHR** H302 + H332 Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Einatmen. 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. P261 Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. P273 Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P280 Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. 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 GIFTINFORMATIONSZENTRUM/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 Brij 35
cobas® Liat® Wash Buffer (Waschpuffer)	Glycin, Kaliumfluorid, 0,01 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel	k. A.
cobas® Liat® Elution Buffer (Elutionspuffer)	Trehalose, Tris-Puffer, Magnesiumsulfat, Rinderserumalbumin, 0,01 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel[b]	EUH210 Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich. EUH208 Enthält Reaktionsmasse von: 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EG-Nr. 247-500-7] und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on [EG-Nr. 220-239-6] (3:1). Kann allergische Reaktionen hervorrufen.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Bei 2–8 °C lagern.

20 Tests (P/N 09211101190)

2 **cobas®** Transferpipettenpackungen (12 Pipetten/Packung; P/N 09329676001)

1 Barcodekarte der Packungsbeilage

Reagenzien im cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube	**Reagenzienbestandteile**	**Sicherheitssymbole und -hinweise[a]**
cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Master Mix-1	Tween-80, Tris-Puffer, Trehalose, Kaliumchlorid, Rinderserumalbumin, dATP, dCTP, dGTP, dUTP, 0,01 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel[b], < 0,001 % Downstream-*SARS-CoV-2-, -Influenza A-, -Influenza B-* und -IPC-Primer	EUH210 Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich. EUH208 Enthält Reaktionsmasse von: 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EG-Nr. 247-500-7] und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on [EG-Nr. 220-239-6] (3:1). Kann allergische Reaktionen hervorrufen.
cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Master Mix-2	Tween-80, Tween-20, Tris-Puffer, Glycerin, Kaliumchlorid, EDTA, Dithiothreitol, < 0,01 % Z05-Polymerase mit Aptamer, 0,23 % M-MLV Reverse Transkriptase	k. A.
cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Master Mix-3	Tween-80, Tris-Puffer, EDTA, Trehalose, Kaliumchlorid, Rinderserumalbumin, < 0,001 % Upstream-*SARS-CoV-2-, -Influenza A-, -Influenza B-* und -Internal Control-Primer, < 0,01% fluoreszenzmarkierte *SARS-CoV-2-, Influenza A-, Influenza B-* und IC-Sonden, 0,004 % Taq DSC 2.0 DNA-Polymerase, 0,01 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel[b]	EUH210 Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich. EUH208 Enthält Reaktionsmasse von: 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EG-Nr. 247-500-7] und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on [EG-Nr. 220-239-6] (3:1). Kann allergische Reaktionen hervorrufen.

[a] Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

[b] Gefährliche Substanz oder gefährliches Gemisch

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

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit Bei 2–8 °C lagern. (P/N 09211128190) 11 Transferpipetten 1 Barcodekarte des Control Kits			
Kitkomponenten	**Reagenzienbestandteile**	**Menge je Kit**	**Sicherheitssymbole und -hinweise[a]**
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positivkontrolle SARS-CoV-2 (+) C (P/N: 09212078001)	Tris-Puffer, EDTA, < 0,003 % Poly-rA (synthetisch), < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit SARS-CoV-2-Sequenz, < 0,05 % Natriumazid	3 × 0,25 ml	k. A.
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positivkontrolle FLU A/B (+) C (P/N: 07758448001)	Magnesiumchlorid, Polyethylenglycol, Rinderserumalbumin, phosphatgepufferte Kochsalzlösung, < 0,01 % Poly-rA (synthetisch), 5 % nicht-infektiöse Influenza AH1-Stammlösung und 1 % nicht-infektiöse Influenza B-Stammlösung (Mikroorganismus aufgereinigt und chemisch inaktiviert), < 0,01 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel[b], Phenolrot	3 × 10 µl	 EUH210 Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich. EUH208 Enthält Reaktionsmasse von: 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EG-Nr. 247-500-7] und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on [EG-Nr. 220-239-6] (3:1). Kann allergische Reaktionen hervorrufen.
cobas® Dilution UTM Dilution UTM (-) C (P/N: 08053669001)	k. A.	3 × 0,3 ml	k. A.

[a] Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

[b] Gefährliche Substanz oder gefährliches Gemisch

Lagerung und Handhabung der Reagenzien

Reagenzien müssen wie in Tabelle 3 angegeben gelagert und gehandhabt werden.

Die unten aufgeführten Materialien dürfen nicht eingefroren werden. Öffnen Sie die Einzelverpackung der Assay Tubes erst unmittelbar vor Beginn des Testvorgangs.

Tabelle 3: Lagerung und Handhabung der Reagenzien

Reagenz	**Lagertemperatur**	**Lagerdauer**
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	2–8 °C	Bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit	2–8 °C	Bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil

Zusätzlich benötigtes Material

Tabelle 4: Zusätzlich benötigtes Material

Probenentnahmekit	**P/N**
Kits zur Entnahme von Nasopharyngealabstrichen:	
Biegsamer Minitip FLOQSwab™ mit Universal Transport Media™ (UTM®) von Copan Diagnostics	305C
ODER	
BD™ Universal Viral Transport (UVT) Entnahmekit (3 ml) mit biegsamem Minitip Flocked Swab	220531
Kits zur Entnahme von Nasalabstrichen:	
Normaler FLOQSwab™ mit Universal Transport Media™ (UTM®) von Copan Diagnostics	306C
ODER	
BD™ Universal Viral Transport (UVT) Entnahmekit (3 ml) mit einem normalen beflockten Tupfer	220528
Copan Universal Transport Medium (UTM-RT®), ohne Perlen	3C047N
Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M4RT	R12565, R12566, R12567
Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M4	R12550
Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M5	R12555
Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M6	R12563, R12568, R12569
Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M4RT® Röhrchen, ohne Perlen	R12622, R12591

Benötigte Geräte und Software

Die Software des **cobas®** Liat® Systems ist auf dem/den Gerät/en installiert.

Tabelle 5: Zusätzlich benötigte Geräte und Software

Geräte und Software
cobas® Liat® Analyzer (P/N 07341920190) Mit **cobas®** Liat® Systemsoftware (Core) Version 3.3 oder höher
cobas® SARS CoV-2 & Influenza A/B Assay-Skript, Version 1.0 oder höher

Hinweis: Weitere Informationen zum **cobas®** Liat® Analyzer sind dem Benutzerhandbuch des **cobas®** Liat® Systems zu entnehmen.

Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- *In-vitro*-Diagnostikum.
- Vor der Anwendung des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests sollten die Gebrauchsanweisung (IFU) und das Benutzerhandbuch des **cobas**® Liat® Systems aufmerksam durchgelesen werden.
- Alle Proben biologischen Ursprungs sowie gebrauchte **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes und Transferpipetten sind wie potenzielle Überträger von Infektionserregern zu behandeln. Da man häufig nicht wissen kann, welche Proben tatsächlich infektiös sind, sollten beim Umgang mit Proben biologischen Ursprungs grundsätzlich die generellen Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden. Richtlinien zum Umgang mit Proben sind bei den US-amerikanischen Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention, beim Clinical and Laboratory Standards Institute und bei der Weltgesundheitsorganisation erhältlich.[13–17]
- Bei der Arbeit mit Chemikalien sowie beim Umgang mit Proben biologischen Ursprungs sind die Sicherheitsvorkehrungen des Labors einzuhalten.
- Wenn auf der Grundlage aktueller klinischer und epidemiologischer Screening-Kriterien, die von den Gesundheitsbehörden vorgeschlagen werden, eine Infektion mit einem neuen Influenza-A-Virus vermutet wird, sind unter Ergreifung geeigneter Maßnahmen zur Infektionskontrolle bei neuen Influenza-Viren Proben zu entnehmen und zu Testzwecken an die zuständige(n) Gesundheitsbehörde(n) zu senden. Eine Kultivierung der Viren darf nur in Betracht gezogen werden, wenn für die Entgegennahme und Kultivierung der Proben eine Einrichtung mit der biologischen Schutzstufe 3 zur Verfügung steht.
- Beschädigte **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes dürfen nicht verwendet werden.
- **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes, die nach der Entnahme aus der Folienverpackung fallen gelassen wurden, dürfen nicht verwendet werden.
- Öffnen Sie während des Laufs oder nach dem Lauf auf dem **cobas**® Liat Analyzer niemals den Verschluss des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes.
- Weitere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Verfahren zur Verringerung der Kontaminationsgefahr für den **cobas**® Liat® Analyzer sind dem Benutzerhandbuch des **cobas**® Liat® Systems zu entnehmen.
- Gebrauchte **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes, Pipetten und Probenröhrchen sind gemäß den Sicherheitsrichtlinien des Labors zum Umgang mit gefährlichem Material zu entsorgen.
- Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDS) sind auf Anfrage bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.
- Aufgrund der hohen Sensitivität der auf dem **cobas**® Liat® Analyzer durchgeführten Tests kann eine Kontamination des Arbeitsbereichs mit zuvor verwendeten positiven Proben zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Beim Umgang mit Proben ist die gute Laborpraxis einzuhalten. Reinigen Sie die Geräte und Oberflächen der Arbeitsbereiche gemäß den Anweisungen zur Reinigung im Benutzerhandbuch des **cobas**® Liat® Systems. Wenn im **cobas**® Liat® Analyzer Flüssigkeit verschüttet wurde, sind die entsprechenden Reinigungsanweisungen im Benutzerhandbuch des **cobas**® Liat® Systems zu befolgen.
- Die Probenentnahme ist unter Verwendung der empfohlenen Abstrichmedien durchzuführen. Unangemessene oder falsche Verfahren zur Entnahme, Lagerung oder beim Transport von Proben können zu falschen oder ungültigen Testergebnissen führen. Verwenden Sie KEINE Baumwoll- oder Calciumalginat-Tupfer oder Tupfer mit Holzstielen.
- Stellen Sie bei der Verwendung von 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung sicher, dass die Länge des Abstrichtupfers für die Entnahmeart geeignet ist und die Markierung nicht über den Röhrchenrand hinausragt.
- Stellen Sie vor der Durchführung des Tests sicher, dass aus dem Röhrchen keine Flüssigkeit ausläuft.

- Verwenden Sie nur die Transferpipetten aus der Packung des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests und dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit. Die Verwendung anderer Transferpipetten kann zu ungültigen Ergebnissen führen.
- Eine gute Laborpraxis sowie die genaue Einhaltung der in dieser Gebrauchsanweisung beschriebenen Verfahren ist unbedingt erforderlich. Beim Umgang mit Proben und Reagenzien sind Laborhandschuhe, Laborkittel und Schutzbrille zu tragen. Um eine Kontamination von Reagenzien und Pipetten zu vermeiden, müssen die Handschuhe bei Entnahme einer Transferpipette aus der **cobas**® Transferpipettenpackung sowie zwischen der Handhabung von Proben und dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube und dem **cobas**® SARS-CoV-2 Quality Control Kit jeweils gewechselt werden.
- Nach der Handhabung der Proben und Kitreagenzien die Handschuhe entsorgen und die Hände gründlich waschen.

Entnahme, Transport und Lagerung von Proben

Hinweis: Alle Proben und Kontrollen sind wie potenzielle Überträger von Infektionserregern zu behandeln. Verwenden Sie keine Baumwoll- oder Calciumalginat-Tupfer oder Tupfer mit Holzstielen.

Probenentnahme

- Die Probe mit einem sterilen beflockten Tupfer mit Kunststoffspitze (z. B. Dacron, Nylon oder Viskose) gemäß den Anweisungen des Herstellers und/oder nach dem Standardverfahren unter Verwendung von 3 ml Virustransportmedium entnehmen. Falls die in Tabelle 4 aufgeführten Virentransportmedien nicht zur Verfügung stehen, kann alternativ auch 0,9%ige physiologische Kochsalzlösung verwendet werden.
- Nasal- und Nasopharyngealabstriche sind nach dem Standardverfahren zu entnehmen und unmittelbar danach in mit 3 ml 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung vorgefüllte Röhrchen zu überführen.

Transport und Lagerung

Beim Transport der entnommenen Proben sind alle geltenden Vorschriften für den Transport von Krankheitserregern zu beachten. Die Proben sollten nach der Entnahme baldmöglichst transportiert und getestet werden.

- Wenn ein Transport von Proben erforderlich ist, sind die Proben gemäß der aktuellen Ausgabe der Vorschriften für den Transport von Gefahrgut (DGR) der International Air Transport Association (IATA) zu verpacken, zu versenden und zu transportieren. Befolgen Sie beim Versand von Proben, die SARS-CoV-2- oder Influenza-Viren enthalten können, die Versandvorschriften von UN-Code 3373 für Biologische Stoffe, Kategorie B. Proben bei 2–8 °C lagern und per Nachtfracht auf Eisbeutel versenden. Wurde eine Probe bei einer Temperatur ≤ -70 °C eingefroren, diese per Nachtfracht auf Trockeneis versenden.
- Proben in **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes sollten so schnell wie möglich auf dem Analyzer getestet werden. Sobald die Probe in ein **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube überführt wurde, kann sie bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden.
- In einem Transportmedium (UTM oder UVT, M4, M4RT, M5 oder M6) vorliegende Proben können bei Raumtemperatur bis zu 4 Stunden oder bei 2–8 °C bis zu 72 Stunden gelagert werden, falls ein sofortiges Testen nicht möglich ist. Überschreitet die Lager- oder Transportdauer 72 Stunden, müssen die Proben bei mindestens –70 °C eingefroren werden und der Transport auf Trockeneis erfolgen, bevor sie zum Testen in das Assay Tube gegeben werden.
- In 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung vorliegende Proben können bei Raumtemperatur bis zu 4 Stunden oder bei 2–8 °C bis zu 72 Stunden gelagert werden, falls ein sofortiges Testen nicht möglich ist.

Gebrauchsanweisung

Hinweise zum Verfahren

- **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes und das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit dürfen nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwendet werden.
- Assay Tubes und Transferpipetten dürfen nicht wiederverwendet werden. Sie sind ausschließlich zum Einmalgebrauch vorgesehen.
- Detaillierte Anweisungen zur Bedienung und zur standardmäßigen Reinigung der Geräte sind dem Benutzerhandbuch des **cobas**® Liat® Systems zu entnehmen.

Durchführen des cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests

Geben Sie mit der Transferpipette ca. 0,2 ml Probe in das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube. Der **cobas**® Liat® Analyzer passt das Probenvolumen an, wenn zu viel Probenmaterial pipettiert wurde.

Beim Überführen von Proben aus einem Probenröhrchen in ein Assay Tube immer vorsichtig vorgehen.

Zur Bearbeitung der Proben sind die Transferpipetten aus der cobas® Transferpipettenpackung zu verwenden, die Bestandteil des Kits ist.

Es ist darauf zu achten, dass zur Entnahme von Transferpipetten aus der cobas® Transferpipettenpackung saubere Handschuhe getragen werden.

Die cobas® Transferpipettenpackung ist sofort nach der Entnahme der benötigten Pipette(n) wieder zu verschließen.

Die cobas® Transferpipettenpackung kann separat vom restlichen Kit bei Raumtemperatur gelagert werden.

Für jede Probe stets eine neue Transferpipette verwenden.

Der Testablauf ist im Benutzerhandbuch des **cobas**® Liat® Systems ausführlich beschrieben. In Abbildung 1 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt.

Testverfahren

Abbildung 1: cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B – Arbeitsablauf

Arbeitsablauf „Chargenvalidierung“

1	System starten und anmelden.
2	Kontrollen und Assay Tubes bereithalten.
3	Im Testmenü die Option „Neue Charge“ wählen.
4	Barcode von der ID-Barcodekarte der Gebrauchsanweisung einlesen.
5	Negativkontrolle scannen und analysieren.
6	Positivkontrolle scannen und analysieren.

Arbeitsablauf für cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

1	System starten und anmelden.
2	Proben und Assay Tubes bereithalten.
3	Im Startmenü „Test starten“ wählen.
4	Barcode des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes scannen.
5	Proben-ID scannen oder manuell eingeben.
6	Probe mit einer Transferpipette in das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube überführen und dieses wieder verschließen.
7	Barcode des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes erneut scannen.
8	Lauf starten.
9	Ergebnisse überprüfen.*
10	Das gebrauchte **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube aus dem System entnehmen und entsorgen.

* Detaillierte Anweisungen zur Übertragung von Ergebnissen an ein LIS sind dem Benutzerhandbuch des **cobas**® Liat® Systems zu entnehmen.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube – Chargenvalidierung

Bevor eine neue Charge von **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes verwendet werden kann, muss diese Charge auf dem **cobas**® Liat® Analyzer für Ihren Standort validiert werden. Für diesen Vorgang werden eine Negativkontrolle und eine Positivkontrolle mitgeführt.

Hinweis: Detaillierte Anweisungen zur Bedienung sind dem Benutzerhandbuch des **cobas**® Liat® Systems zu entnehmen.

Für die Chargenvalidierung benötigte Materialien

Aus dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube Kit:

- ID-Barcodekarte der Gebrauchsanweisung: in der Packung mit den **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube Kits enthalten. Dieser Barcode ist chargenspezifisch; gleichen Sie die Chargennummer neben dem Barcode mit der Chargennummer auf den **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes ab.
- 2 **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes
- 2 Transferpipetten

Aus dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit:

- Negativkontrolle: Barcode für die Negativkontrolle (siehe Barcodekarte des Kontrollkits), 1 Röhrchen mit Dilution UTM (als Negativkontrolle)
- Positivkontrolle: Barcode der Positivkontrolle (siehe Barcodekarte des Kontrollkits), 1 Röhrchen mit **cobas**® SARS-CoV-2-Positivkontrolle, 1 Röhrchen mit **cobas**® Influenza A/B-Positivkontrolle
- 1 Transferpipette

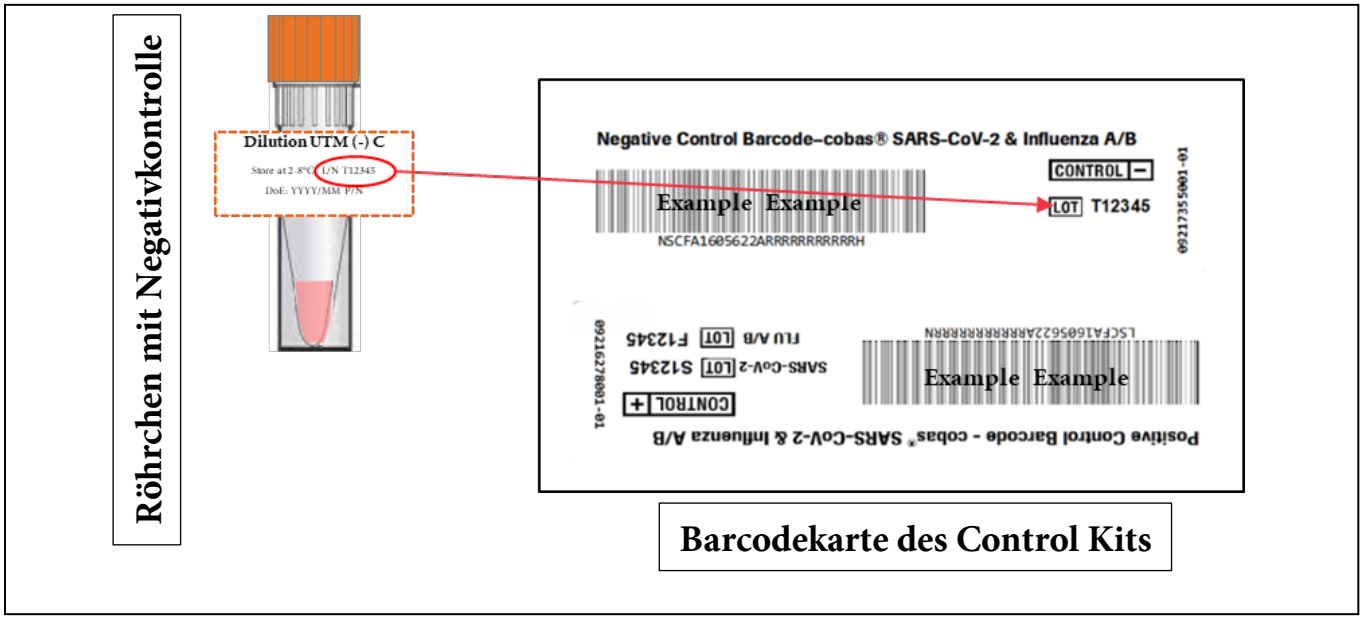
Vorbereiten und Testen der Negativkontrollprobe

Benötigte Materialien:

- Barcode der Gebrauchsanweisung von der Barcodekarte der Gebrauchsanweisung, die in den **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube Kits enthalten ist
- Barcode der Negativkontrolle von der Barcodekarte des Control Kits
- 1 Röhrchen mit Verdünnungs-UTM
- 1 **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube aus dieser Charge
- 1 Transferpipette

Hinweis: Gleichen Sie gemäß Abbildung 2 die Chargennummer (L/N) auf dem Etikett des Röhrchens mit Dilution UTM mit der Chargennummer (LOT) auf dem Barcodeetikett für die Negativkontrolle auf der Barcodekarte des Control Kits ab. Verwenden Sie dann den Barcode der Negativkontrolle (von der Barcodekarte des Control Kits) als Proben-ID für Analysen mit der Negativkontrolle.

Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Röhrchens mit Negativkontrolle und der Barcodekarte des Control Kits



Arbeitsablauf zur Chargenvalidierung eines Assay Tubes

1. Drücken Sie die Ein/Aus-Taste, um den **cobas**® Liat® Analyzer zu starten.
2. Wählen Sie auf dem Bildschirm des **cobas**® Liat® Analyzers die Option **Anmelden**.
3. Wenn die entsprechende Aufforderung erscheint, geben Sie Ihren Benutzernamen ein und wählen Sie **OK**.
4. Wenn die entsprechende Aufforderung erscheint, geben Sie Ihr Benutzerkennwort ein und wählen Sie **OK**.

   Hinweis: ***Möglicherweise werden Sie aufgefordert zu bestätigen, dass Sie das Benutzerhandbuch zum cobas® Liat® System gelesen haben.***

5. Wählen Sie im Hauptmenü des **cobas**® Liat® Analyzers die Option **Testmenü**.
6. Wählen Sie unten in der Liste den Eintrag **Neue Charge**.
7. Wenn die Aufforderung **ID der Beilage scannen** erscheint, wählen Sie **Scannen** und lesen Sie die ID von der Barcodekarte der **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Gebrauchsanweisung ein. Stellen Sie sicher, dass der rote Lichtstrahl den ganzen Barcode erfasst.

   Hinweis: ***Möglicherweise werden Sie aufgefordert zu bestätigen, dass Sie die Gebrauchsanweisung gelesen haben.***

8. Wenn die Aufforderung **ID Negativkontr. scannen** erscheint, wählen Sie **Scannen** und lesen Sie die ID von der Barcodekarte der Negativkontrolle aus dem Control Kit ein. Stellen Sie sicher, dass der rote Lichtstrahl den ganzen Barcode erfasst. Danach zeigt der **cobas**® Liat® Analyzer die Aufforderung **Negativkontr. einsetz. & Tube-ID scannen** an.
9. Halten Sie ein Röhrchen mit Negativkontrolle aufrecht und klopfen Sie es leicht auf einer ebenen Fläche auf, damit sich die Flüssigkeit am Boden des Röhrchens mit Dilution UTM sammelt. Überprüfen Sie durch eine Sichtkontrolle, dass sich die Flüssigkeit unten im Röhrchen angesammelt hat.

10. Öffnen Sie die Folienverpackung eines **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes (aus der hinzuzufügenden Charge) und nehmen Sie den Inhalt aus der Verpackung.
11. Verwenden Sie zum Überführen der Negativkontrolle in das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube entweder die Transferpipette aus dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Kit oder dem QC Kit. Drücken Sie den Pipettenballon ganz flach, tauchen Sie die Pipettenspitze in die Flüssigkeit und ziehen Sie die Probe auf, indem Sie den Ballon langsam loslassen.

    Hinweis: Verwenden Sie zum Überführen von Kontrollen und Proben in das cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube ausschließlich die Transferpipette aus dem cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Kit oder dem QC Kit.

12. Nehmen Sie vorsichtig den Verschluss des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes ab und führen Sie die Pipette in die Öffnung ein. Die Pipettenspitze muss sich kurz vor dem Boden der Probenkammer befinden.
13. Drücken Sie den Ballon langsam zusammen, um den Inhalt der Pipette in das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube zu überführen. Vermeiden Sie die Bildung von Luftblasen in der Probe. Lassen Sie den Pipettenballon nicht los, solange sich die Pipette noch im **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube befindet.

    Hinweis: Das cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube und die Versiegelung am Boden der Probenkammer dürfen nicht durchstochen werden. Wird eines von beiden beschädigt, entsorgen Sie sowohl das cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube als auch die Transferpipette und beginnen Sie das Testverfahren mit einem neuen cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube und einer neuen Pipette von vorne.

14. Schrauben Sie den Verschluss wieder auf das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube. Entsorgen Sie die Transferpipette gemäß den Vorschriften für biologisch gefährliche Materialien.
15. Wählen Sie **Scannen** und legen Sie das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube unter dem Barcodeleser waagerecht auf den Tisch, so dass der rote Lichtstrahl den ganzen Barcode erfasst. Die Klappe zur Einführung des Röhrchens an der Oberseite des **cobas**® Liat® Analyzers öffnet sich nach dem Einlesen des Barcodes automatisch.
16. Entfernen Sie die Hülle vom **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube und setzen Sie das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube sofort in den **cobas**® Liat® Analyzer ein, bis es einrastet.

    Hinweis: Es gibt nur eine mögliche Ausrichtung des cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes: Die Rille an der Seite des cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes muss nach links und der Verschluss nach oben zeigen.

17. Wenn das Röhrchen nicht eingesetzt wird, bis sich die Klappe wieder schließt, muss der Barcode des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes erneut eingelesen und das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube anschließend erneut eingesetzt werden. Wenn das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube richtig eingesetzt wurde, schließt sich die Klappe des **cobas**® Liat® Analyzers automatisch und der Test wird gestartet.
18. Während des Tests zeigt der **cobas**® Liat® Analyzer den aktuellen Status und die ungefähr verbleibende Zeit an. Nach Abschluss des Tests zeigt der **cobas**® Liat® Analyzer die Meldung *Entnehmen Sie das Assay Tube langsam und vorsichtig.* an und öffnet die Klappe automatisch. Nehmen Sie das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube aus dem **cobas**® Liat® Analyzer. Entsorgen Sie das gebrauchte **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube gemäß den Vorschriften für biologisch gefährliches Material.

19. Wird nach Abschluss des Laufs die Meldung **Ergebnis der Negativkontrolle akzeptiert.** angezeigt, wählen Sie **Bestätigen**. Wenn das Ergebnis zurückgewiesen wird, wiederholen Sie den Lauf der Negativkontrolle (Schritte 8–19). Wenn wiederholte Läufe mit Kontrollen nicht zu den erwarteten Ergebnissen führen, wenden Sie sich an einen Servicemitarbeiter von Roche.
20. Wählen Sie **Bestätigen**, um den Test mit der **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positivkontrolle auf diesem Gerät durchzuführen.
21. Bereiten Sie die Positivkontrollprobe gemäß den folgenden Anweisungen vor.

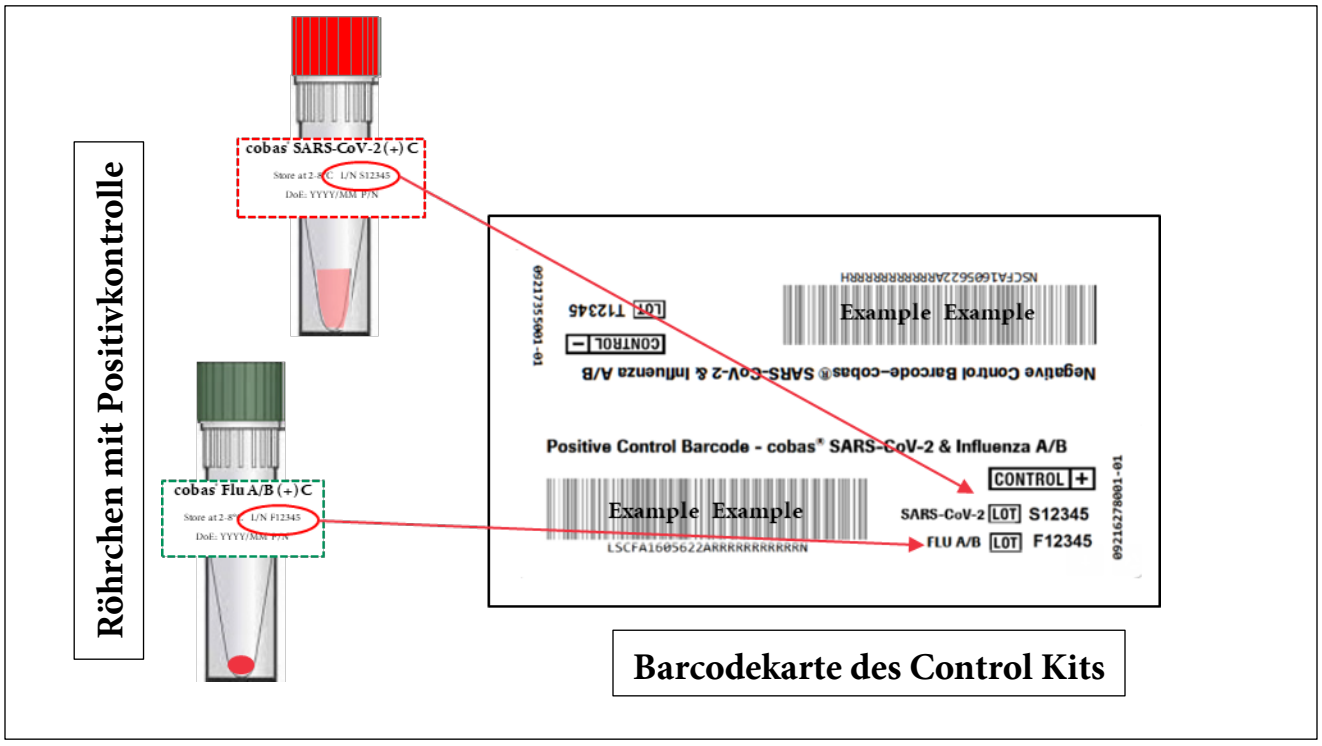
Vorbereitung der cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positivkontrolle und anschließende Chargenvalidierung

Benötigte Materialien:

- 1 Transferpipette (Verwenden Sie nur die Transferpipetten aus dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Kit oder Quality Control Kit.)
- 1 **cobas**® SARS-CoV-2 Positivkontrolle
- 1 **cobas**® Influenza A/B Positivkontrolle (Pellet mit getrocknetem Positivkontrollmaterial am Boden des Röhrchens)

Hinweis: Gleichen Sie vor dem Resuspendieren der Positivkontrolle wie in Abbildung 3 dargestellt die Chargennummer (L/N) auf dem Etikett des Röhrchens mit der Positivkontrolle für **cobas**® SARS-CoV-2 & **cobas**® Influenza A/B mit der Chargennummer (LOT) auf dem Barcodeetikett der Positivkontrolle auf der Barcodekarte des Control Kits ab. Verwenden Sie den Barcode der Positivkontrolle (auf der Barcodekarte des Control Kits) bei Analysen mit der Positivkontrolle als Proben-ID.

Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Röhrchens mit **cobas**® SARS-CoV-2 & **cobas**® Influenza A/B Positivkontrolle und der Barcodekarte des Control Kits



1. Entsorgen Sie nach dem Öffnen der Verpackung der **cobas**® Influenza A/B Positivkontrolle die Packung mit dem Trockenmittel.
2. Halten Sie das Röhrchen nach dem Öffnen der Verpackung der **cobas**® SARS-CoV-2 Positivkontrolle aufrecht und klopfen Sie es leicht auf einer ebenen Fläche auf, damit sich die Flüssigkeit am Boden des Röhrchens sammelt. Überprüfen Sie durch eine Sichtkontrolle, dass sich die Flüssigkeit unten im Röhrchen angesammelt hat.
3. Überführen Sie mit der mitgelieferten Transferpipette ca. 0,2 ml Flüssigkeit aus der **cobas**® SARS-CoV-2 Positivkontrolle in das Röhrchen mit der **cobas**® Influenza A/B Positivkontrolle.
    a) Vergewissern Sie sich, dass sich das **cobas**® Influenza A/B Positivkontroll-Pellet am Boden des Röhrchens befindet, bevor Sie die **cobas**® SARS-CoV-2 Positivkontrolle zugeben. Verwenden Sie die **cobas**® Influenza A/B Positivkontrolle nicht, wenn vor der Rehydratation kein Pellet erkennbar ist.
    b) Drücken Sie den Pipettenballon zusammen, bis er ganz flach ist. Halten Sie den Ballon zusammengedrückt und führen Sie die Pipettenspitze bis knapp unter den Flüssigkeitsspiegel in das Röhrchen mit **cobas**® SARS-CoV-2 Positivkontrolle ein.
    c) Lassen Sie den Ballon langsam los und sorgen Sie dafür, dass die Pipettenspitze dabei in die Flüssigkeit eingetaucht bleibt. Die Flüssigkeit steigt in die Pipette auf. Nachdem Sie den Ballon vollständig losgelassen haben, nehmen Sie die Pipette aus dem Röhrchen mit der **cobas**® SARS-CoV-2 Positivkontrolle. Nachdem der Ballon ganz losgelassen wurde, kann etwas Restflüssigkeit im Röhrchen verbleiben.
    d) Führen Sie die Pipette in das Röhrchen mit der **cobas**® Influenza A/B Positivkontrolle ein, bis die Spitze den Röhrchenboden berührt.
    e) Drücken Sie den Ballon langsam zusammen, um den Pipetteninhalt zu entleeren. Vermeiden Sie die Bildung von Luftblasen in der Probe. Lassen Sie den Pipettenballon nicht los.
    f) Ziehen Sie die Pipette mit dem zusammengedrückten Pipettenballon aus dem Röhrchen. Entsorgen Sie das Röhrchen mit der **cobas**® SARS-CoV-2 Positivkontrolle und die Transferpipette gemäß den Sicherheitsrichtlinien des Labors zur ordnungsgemäßen Entsorgung von biologisch gefährlichem Material. Transferpipetten dürfen nicht mehrmals verwendet werden.
    g) Verschließen Sie das Röhrchen mit der **cobas**® Influenza A/B Positivkontrolle. Halten Sie das Röhrchen mit der **cobas**® Influenza A/B Positivkontrolle am Verschluss fest und schütteln Sie es mit einer schnellen, abrupten Bewegung aus dem Handgelenk nach unten.
4. Lassen Sie das Röhrchen mit der **cobas**® Influenza A/B Positivkontrolle 5 Minuten inkubieren, damit sich das getrocknete Material auflöst.
5. Nachdem das Röhrchen mit der Positivkontrolle 5 Minuten stehen gelassen wurde, pipettieren Sie die Probe mit einer anderen Transferpipette aus dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit langsam 10-mal auf und ab, um die Positivkontrolle vollständig aufzulösen und zu mischen. Blasenbildung ist dabei zu vermeiden. Verschließen Sie das Röhrchen mit **cobas**® Influenza A/B Positivkontrolle wieder und entsorgen Sie die Transferpipette gemäß den Vorschriften für biologisch gefährliche Materialien.
6. Wiederholen Sie die Schritte **8** bis **19** des Arbeitsablaufs **Chargenvalidierung** mit der resuspendierten **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positivkontrolle anstelle der Negativkontrolle.

7. Wird nach Abschluss des Laufs die Meldung **Ergebnis der Positivkontrolle akzeptiert.** angezeigt, wählen Sie **Bestätigen** und dann **Zurück**, um zum Startmenü zurückzukehren. Wenn das Ergebnis zurückgewiesen wurde, wiederholen Sie den Test der **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positivkontrolle. Wenn wiederholte Läufe mit Kontrollen nicht zu den erwarteten Ergebnissen führen, wenden Sie sich an einen Servicemitarbeiter von Roche.
8. Wählen Sie **Testmenü**, um das Hinzufügen der neuen Charge zu überprüfen.

Überführen von Assay Tube-Chargeninformationen

Übertragen Sie die Chargendaten nach Abschluss des Arbeitsablaufs zur Chargenvalidierung auf einem Analyzer mit den Advanced Tools auf die anderen Analyzer an Ihrem Standort. Auf diese Weise kann diese **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube-Charge auf anderen Analyzern verwendet werden, ohne dass die Charge auf jedem Analyzer einzeln validiert werden muss. Ausführliche Informationen zur Bedienung sind der Anleitung für die Advanced Tools der jeweiligen Softwareversionen zu entnehmen.

Durchführen des cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests an klinischen Proben

Benötigte Materialien zur Durchführung des cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests

- **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test in Folienverpackung mit **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube
- 1 Transferpipette
- 1 Probe in Abstrichmedium

Verfahren

1. Stellen Sie sicher, dass der **cobas**® Liat® Analyzer eingeschaltet ist.
2. Wählen Sie auf dem Bildschirm des **cobas**® Liat® Analyzers die Option **Anmelden**.
3. Wenn die entsprechende Aufforderung erscheint, geben Sie Ihren Benutzernamen ein und wählen Sie **OK**.
4. Wenn die entsprechende Aufforderung erscheint, geben Sie Ihr Benutzerkennwort ein und wählen Sie **OK**.

   Hinweis: Möglicherweise werden Sie aufgefordert zu bestätigen, dass Sie das Benutzerhandbuch zum cobas® Liat® System gelesen haben.
5. Wählen Sie im Startmenü die Option **Test starten**.
6. Öffnen Sie die Verpackung eines **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes und nehmen Sie das Assay Tube heraus. Wenn die Aufforderung zum **Scannen** der **Liat Assay Tube-ID** erscheint, wählen Sie **Scannen** und legen Sie das SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube unter dem Barcodeleser waagerecht auf den Tisch, so dass der rote Lichtstrahl den ganzen Barcode erfasst.
7. Wenn die Aufforderung **Proben-ID scannen** erscheint, wählen Sie **Scannen**, um den Probenbarcode einzulesen. Wenn die Probe nicht eingelesen werden kann, wählen Sie **Eingeben**, um die Proben-ID manuell einzugeben.
   a. **Hinweis:** Ist die Patientenverifizierung aktiviert, zeigt der Analyzer den Status der Verifizierung an.
      i. Bei erfolgreicher Patientenverifizierung zeigt der Analyzer vor der Durchführung des Tests die eingegebenen Informationen an und der Benutzer wird möglicherweise aufgefordert diese zu bestätigen.

ii. Bei Fehlschlagen der Patientenverifizierung zeigt der Analyzer ggf. eine entsprechende Benachrichtigung an:

1. Diese muss möglicherweise vor der Durchführung des Tests bestätigt werden oder
2. Wenn die Durchführung des Tests nicht fortgesetzt werden kann, wenden Sie sich an Ihren Labor-Administrator.

8. Entnehmen Sie vorsichtig eine Transferpipette aus der **cobas**® Transferpipettenpackung. Vermeiden Sie es dabei möglichst, andere Pipetten in der Packung zu berühren. Verschließen Sie die Packung wieder.
9. Wenn Sie dazu aufgefordert werden, die Probe zuzugeben, überführen Sie diese mit der Transferpipette aus dem Testkit. Drücken Sie den Pipettenballon ganz flach, tauchen Sie die Pipettenspitze in die Flüssigkeit und ziehen Sie die Probe auf, indem Sie den Ballon langsam loslassen.
10. Nehmen Sie vorsichtig den Verschluss des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes ab und führen Sie die Pipette in die Öffnung ein. Die Pipettenspitze muss sich kurz vor dem Boden der Probenkammer befinden.
11. Drücken Sie den Ballon langsam zusammen, um den Inhalt der Pipette in das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube zu überführen. Lassen Sie den Pipettenballon nicht los, solange sich die Pipette noch im **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube befindet.

Hinweis: ***Das cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube und die Versiegelung am Boden der Probenkammer dürfen nicht durchstochen werden. Wird eines von beiden beschädigt, entsorgen Sie sowohl das cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube als auch die Transferpipette und beginnen Sie das Testverfahren mit einem neuen cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube und einer neuen Pipette von vorne.***

12. Verschließen Sie das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube wieder und entsorgen Sie die Transferpipette gemäß den Vorschriften für biologisch gefährliche Materialien.

Hinweis: ***Achten Sie darauf, dass die Handschuhe, die Ausrüstung und die Arbeitsflächen nicht mit dem Restinhalt der Pipette kontaminiert werden.***

13. Wählen Sie **Scannen** und lesen Sie den Barcode desselben **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes erneut ein. Die Klappe zur Einführung des Röhrchens an der Oberseite des **cobas**® Liat® Analyzers öffnet sich automatisch.
14. Entfernen Sie die Hülle vom **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube und setzen Sie das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube sofort in den **cobas**® Liat® Analyzer ein, bis es einrastet.

Hinweis: ***Es gibt nur eine mögliche Ausrichtung des SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes: Die Rille an der Seite des cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes muss nach links und der Verschluss nach oben zeigen.***

15. Wenn das Assay Tube nicht eingesetzt wird, bis sich die Klappe wieder schließt, muss der Barcode des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes erneut eingelesen und das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube anschließend erneut eingesetzt werden. Wenn das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube richtig eingesetzt wurde, schließt sich die Klappe des **cobas**® Liat® Analyzers automatisch und der Test wird gestartet.

16. Während des Tests zeigt der **cobas**® Liat® Analyzer den aktuellen Status und die ungefähr verbleibende Zeit an. Nach Abschluss des Tests zeigt der **cobas**® Liat® Analyzer die Meldung *Entnehmen Sie das Assay Tube langsam und vorsichtig.* an und öffnet die Klappe automatisch. Nehmen Sie das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube aus dem **cobas**® Liat® Analyzer. Entsorgen Sie das gebrauchte **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tube gemäß den Vorschriften für biologisch gefährliches Material.
17. Wählen Sie **Bericht**, um einen Ergebnisbericht anzuzeigen. Wählen Sie ggf. **Drucken**, um den Bericht zu drucken.
18. Wählen Sie **Zurück** und anschließend **Start**, um zum Hauptmenü zurückzukehren und den nächsten Test durchzuführen.

Durchführen zusätzlicher Kontrollläufe

Mit einer Charge von **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes, die bereits gemäß dem Arbeitsablauf zur Chargenvalidierung validiert wurde, können zusätzliche Kontrollläufe durchgeführt werden, die aufgrund von örtlichen, regionalen oder überregionalen Vorschriften erforderlich sein können. Verwenden Sie für diese Läufe das **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit zur Verwendung auf dem **cobas**® Liat® System.

Für zusätzliche Kontrollläufe benötigte Materialien

- **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Assay Tubes
- 1 Transferpipette
- **cobas**® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positivkontrollen und/oder Negativkontrolle
- Barcodes der **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positivkontrollen und/oder Negativkontrolle

Verfahren

Gehen Sie zur Durchführung zusätzlicher Kontrollläufe vor wie im Abschnitt „Durchführen des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests an klinischen Proben“ beschrieben. Achten Sie in Schritt **7** darauf, dass Sie als Proben-ID-Barcodes die Barcodes einlesen, die dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Control Kit beiliegen. Die Interpretation der Ergebnisse des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests bei der Analyse zusätzlicher **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positivkontrollen oder Negativkontrollen ist im Abschnitt „Interpretation der Ergebnisse“ aufgeführt (Tabelle 6 bis Tabelle 8). Wenn anstelle der beigelegten Kontrollbarcodes andere Barcodes eingelesen werden, kann es zu falschen Kontrollergebnissen kommen.

Ergebnisse

Qualitätskontrolle und Interpretation der Ergebnisse

Tabelle 6: Interpretation der Ergebnisse des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests bei der Chargenvalidierung

Anzeige auf dem cobas® Liat® Analyzer	Interpretation
Negativkontrolle gültig	**Negativkontrolle gültig** Die Kontrolle ist negativ auf SARS-CoV-2-, Influenza A- und Influenza B-Virus-RNA.
Negativkontrolle ungültig. Lauf wiederholen.	**Negativkontrolle ungültig** Ergebnis ist ungültig. Die Negativkontrolle muss erneut getestet werden, damit ein gültiges Ergebnis erzielt wird. Lauf wiederholen.
Positivkontrolle gültig	**Positivkontrolle gültig** Die Kontrolle ist positiv auf SARS-CoV-2-, Influenza A- und Influenza B-Virus-RNA.
Positivkontrolle ungültig. Lauf wiederholen.	**Positivkontrolle ungültig** Ergebnis ist ungültig. Die Positivkontrolle muss erneut getestet werden, damit ein gültiges Ergebnis erzielt wird. Lauf wiederholen.

Hinweis: Ist der Wiederholungslauf weiterhin ungültig, die zuständige Roche-Vertretung kontaktieren.

Tabelle 7: Interpretation der Ergebnisse des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests beim Testen von Proben

Ergebnisbericht		**Interpretation**
SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Nicht erkannt	Negativ auf SARS-CoV-2 (keine SARS-CoV-2-RNA nachgewiesen)
	SARS-CoV-2 Erkannt	Positiv auf SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2-RNA nachgewiesen)
	SARS-CoV-2 Ungültig	SARS-CoV-2 konnte nicht nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollte der Test mit derselben oder, falls möglich, einer neuen Probe wiederholt werden.
Influenza A	Influenza A Nicht erkannt	Test auf Influenza A negativ (keine Influenza A-RNA nachgewiesen)
	Influenza A Erkannt	Test auf Influenza A positiv (Influenza A-RNA nachgewiesen)
	Influenza A Ungültig	Influenza A konnte nicht nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollte der Test mit derselben oder, falls möglich, einer neuen Probe wiederholt werden.
Influenza B	Influenza B Nicht erkannt	Test auf Influenza B negativ (keine Influenza B-RNA nachgewiesen)
	Influenza B Erkannt	Test auf Influenza B positiv (Influenza B-RNA nachgewiesen)
	Influenza B Ungültig	Influenza B konnte nicht nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollte der Test mit derselben oder, falls möglich, einer neuen Probe wiederholt werden.
Test ungültig		SARS-CoV-2, Influenza A und Influenza B konnten nicht nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Wiederholen Sie den Test mit derselben oder, falls möglich, mit einer neuen Probe.
[Fehler]. Test abgebrochen		SARS-CoV-2, Influenza A und Influenza B konnten nicht nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Wiederholen Sie den Test mit derselben oder, falls möglich, mit einer neuen Probe.

Tabelle 8: Interpretation der Ergebnisse beim Testen zusätzlicher Kontrollen nach der Chargenvalidierung

Positivkontrolle

Anzeige auf dem cobas® Liat® Analyzer	Interpretation
Positivkontrolle gültig	**Positivkontrolle gültig** Die Kontrolle ist positiv auf SARS-CoV-2-, Influenza A- und Influenza B-Virus-RNA.
Positivkontrolle ungültig	**Positivkontrolle ungültig** Ergebnis ist ungültig. Die Positivkontrolle muss erneut getestet werden, damit ein gültiges Ergebnis erzielt wird. Lauf wiederholen.

Hinweis: Ist der Wiederholungslauf weiterhin ungültig, die zuständige Roche-Vertretung kontaktieren.

Negativkontrolle

Anzeige auf dem cobas® Liat® Analyzer	Interpretation
Negativkontrolle gültig	**Negativkontrolle gültig** Die Kontrolle ist negativ auf SARS-CoV-2-, Influenza A- und Influenza B-Virus-RNA.
Negativkontrolle ungültig	**Negativkontrolle ungültig** Ergebnis ist ungültig. Die Negativkontrolle muss erneut getestet werden, damit ein gültiges Ergebnis erzielt wird. Lauf wiederholen.

Hinweis: Ist der Wiederholungslauf weiterhin ungültig, die zuständige Roche-Vertretung kontaktieren.

Verfahrenseinschränkungen

- Der **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test ist ausschließlich für den Gebrauch mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit und dieser Gebrauchsanweisung validiert. Durch eine Änderung dieser Verfahren können sich auch die Leistungsdaten des Tests verändern.
- Bevor Benutzer zwischen verschiedenen Verfahren wechseln, sollten sie aufgrund der inhärenten Unterschiede zwischen den Verfahren in ihrem Labor Studien zur Korrelation der Methoden durchführen, um die Unterschiede der Verfahren zu ermitteln. Eine hundertprozentige Übereinstimmung der Ergebnisse ist aufgrund der bereits erwähnten Unterschiede zwischen den Verfahren nicht zu erwarten. Außerdem sollten Benutzer stets die eigenen spezifischen Strategien und Verfahren beachten.
- Dieser Test ist für den Nachweis von SARS-CoV-2-, Influenza A- und Influenza B-RNA in Nasal- und Naso-pharyngealabstrichproben vorgesehen, die in einem Copan UTM System (UTM), einem BD™ Universal Viral Transport System (UVT), einem Thermo Fisher™ Scientific Remel™ Medium oder in 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen wurden. Wenn andere Probenmaterialien getestet oder andere Abstrichmedien verwendet werden, können falsche Ergebnisse erzielt werden.
- Negative Ergebnisse schließen, wie bei anderen Tests auch, eine SARS-CoV-2-, Influenza A- oder Influenza B-Virus-infektion nicht aus und dürfen nicht als alleinige Grundlage für die Behandlung oder andere Entscheidungen bezüglich der Versorgung des Patienten herangezogen werden.
- Falsch-negative Ergebnisse können auftreten, wenn eine Probe nicht fachgerecht entnommen, transportiert oder gehandhabt wird, wenn zu wenig nachweisbare RNA vorhanden ist oder wenn mindestens ein Zielvirus die Amplifikation anderer Zielsequenzen hemmt.
- Es kann zu ungültigen Ergebnissen kommen, wenn zu wenig Probe vorhanden ist oder die Probe hemmende Substanzen enthält, die die Isolierung und/oder Amplifikation und Detektion der Ziel-Nukleinsäuren verhindern.

- Mutationen in den Zielregionen, die durch den **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test abgedeckt werden, können die Primer- und/oder Sondenbindung beeinträchtigen und dadurch zur Nichterkennung des Virus führen.
- Interferenzen können zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen. **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B umfasst eine interne Kontrolle zur Erkennung von Proben, die Stoffe enthalten, die bei der Isolierung von Nukleinsäuren und der PCR-Amplifikation störend wirken.
- Ergebnisse aus analytischen Studien zeigen eine potenzielle kompetitive Hemmung von niedrigen Konzentrationen von Influenza-Viren in Proben, die außerdem hohe Konzentrationen von SARS-CoV-2-Viren enthielten. Liegt ein negatives Ergebnis für Influenza vor, wird aber eine Koinfektion vermutet und würde ein Nachweis von Influenza die klinische Versorgung ändern, sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Nicht-klinische Leistung – SARS-CoV-2

Wichtigste Leistungsmerkmale

Die Entwicklung des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests bestand hauptsächlich darin, die RSV-Primer und -Sonden aus dem vorhandenen **cobas**® Influenza A/B & RSV-Test mit solchen zum Nachweis von SARS-CoV-2 Zielregionen zu ersetzen. Die damaligen Untersuchungen zum **cobas**® Influenza A/B & RSV-Test gelten daher auch für die Influenza A/B-Zielregionen des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests.

Analytische Sensitivität

In Studien zur Nachweisgrenze (LoD) wird die niedrigste nachweisbare SARS-CoV-2-Konzentration bestimmt, bei der mindestens 95 % aller (richtig-positiven) Replikate als positiv erkannt werden.

Zur Bestimmung der Nachweisgrenze für SARS-CoV-2 wurde ein hitzeinaktiviertes Kulturvirus aus einem Isolat eines US-amerikanischen Patienten (USA-WA1/2020, Chargennummer 324047, 3,16E+06 $TCID_{50}$/ml, ZeptoMetrix, NY, USA) in einer gepoolten negativen Nasopharyngealabstrich-Matrix seriell verdünnt. Es wurden fünf Konzentrationen mit je 20 Replikaten und die höchste Konzentration mit 10 Replikaten getestet. In der Studie wurden drei Assay Tube-Chargen (ungefähr dieselbe Replikatanzahl pro Charge) und zwei unabhängige Verdünnungsreihen (dieselbe Replikatanzahl pro Verdünnungsreihe) verwendet.

Wie in Tabelle 9 gezeigt, lag die Konzentrationsstufe mit Trefferquoten von mindestens 95 % bei 0,012 $TCID_{50}$/ml (12 Kopien/ml) bei SARS-CoV-2. Wie in Tabelle 10 gezeigt, lag die vorausgesagte Trefferquote von 95 % der Probit-Analyse für SARS-CoV-2 bei 0,010 $TCID_{50}$/ml.

Tabelle 9: Bestimmung der Nachweisgrenze anhand des Stamms USA-WA1/2020

Stamm	Konzentration [$TCID_{50}$/ml]	Konzentration [Kopien/ml]	Gesamtzahl gültiger Ergebnisse	Trefferquote [%]	Mittlerer Ct*
USA-WA1/2020 (Konzentration der Stammlösung: 3,16E+06 $TCID_{50}$/ml)	0,048	49	10	100	32,6
	0,024	24	20	100	33,5
	0,012	12	20	100	35,2
	0,006	6	20	70	35,9
	0,003	3	20	25	36,7

* Nur positive Ergebnisse wurden in die Berechnungen einbezogen.

Tabelle 10: Vorausgesagte Trefferquote von 95 % der Probit-Analyse mit dem Stamm USA-WA1/2020

Stamm	Vorausgesagte Trefferquote von 95 % der Probit-Analyse [$TCID_{50}$/ml]
USA-WA1/2020 (Konzentration der Stammlösung: 3,16E+06 $TCID_{50}$/ml)	0,010 (95-%-KI: 0,007–0,018)

Reaktivität/Inklusivität

Eine *In-silico*-Analyse hat gezeigt, dass der **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test durch die duale Ausrichtung auf die Zielsequenzen alle analysierten SARS-CoV-2-Sequenzen aus NCBI- und GISAID-Datenbanken nachweisen kann (Tabelle 11). Weniger als 1,44 % der analysierten Sequenzen wiesen nicht-signifikante Fehlpaarungen im RdRp-Gen auf, von denen jedoch alle eine 100%ige Übereinstimmung im N-Gen aufwiesen. Umgekehrt wiesen weniger als 0,69 % der analysierten Sequenzen nicht-signifikante Fehlpaarungen im N-Gen auf, von denen jedoch alle eine 100%ige Übereinstimmung im RdRp-Gen aufwiesen. Eine Sequenz wies drei Fehlpaarungen nahe dem 5'-Ende der Sondenbindungsregion des N-Gen-Nachweissets auf. Da diese Sequenz jedoch eine 100%ige Übereinstimmung mit dem RdRp-Nachweisset aufwies, werden keine Auswirkungen auf die Leistung des Tests erwartet.

Tabelle 11: *In-silico*-Analyse zur Inklusivität von SARS-CoV-2

Zielsequenz	RdRp-Gen (ORF1ab)				N-Gen			
Datenbank	NCBI		GISAID		NCBI		GISAID	
Anzahl der Sequenzen	3552	100 %	27350	100 %	3342	100 %	27175	100 %
Sequenzen mit Mutation	51	1,44 %	119	0,44 %	23	0,69 %	142	0,52 %
Kein Nachweis erwartet	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1	0,004 %

Kreuzreaktivität – *In-silico*-Analyse

Für die *In-silico*-Analyse zur Ermittlung möglicher Kreuzreaktionen mit allen in Tabelle 12 aufgeführten Organismen wurden die Primer und Sonden des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Tests mit den in den NCBI-Datenbanken verfügbaren Sequenzen verglichen. Die prozentuale Homologie der Sequenzen, die teilweise mit den Primern und Sonden zu SARS-CoV-2-N- und RdRp-Zielsequenzen übereinstimmten, ist in der folgenden Tabelle aufgeführt. Wenn zwei beliebige Primer jeweils gegenüberliegenden Strängen derselben Sequenz mit geringem Abstand zugeordnet wurden, wurden mögliche Amplifikationen markiert. Laut dieser *In-silico*-Analyse ist keine unerwünschte potenzielle Kreuzreaktivität zu erwarten; eine Ausnahme bildet nur SARS-CoV-1, auf das zusätzlich getestet wurde, wie in Tabelle 13 gezeigt.

Tabelle 12: Organismen mit Homologie zu SARS-CoV-2-N- und RdRp-Primern und -Sonden

Stamm	Homologie zu N (in %)			Homologie zu RdRp (in %)		
	Forward-Primer	Sonde	Reverse-Primer	Forward-Primer	Sonde	Reverse-Primer
Humanes Coronavirus HKU1	-	-	-	-	-	81,50 %
SARS-Coronavirus (SARS-CoV-1)	100,00 %	81,48 %	94,74 %	95,80 %	87,50 %	96,30 %
MERS-Coronavirus	80,00 %	-	-	-	-	-
Haemophilus influenzae	95,00 %	-	-	-	-	-
Legionella pneumophila	80,00 %	-	-	-	-	-
Streptococcus pyogenes	80,00 %	-	-	-	-	-
Mycoplasma pneumoniae	-	-	-	83,30 %	-	-
Candida albicans	90,00 %	-	-	83,30 %	-	-
Staphylococcus epidermidis	85,00 %	-	-	-	-	-
Staphylococcus salivarius	-	-	89,47 %	-	-	-
Humanes Coronavirus 229E/OC43/NL63	Keine Übereinstimmung gefunden*			Keine Übereinstimmung gefunden*		
Adenovirus (z. B. C1 Ad. 71)	Keine Übereinstimmung gefunden*			Keine Übereinstimmung gefunden*		
Humanes Metapneumovirus (hMPV)	Keine Übereinstimmung gefunden*			Keine Übereinstimmung gefunden*		
Influenza A (alle verfügbaren Sequenzen)	Keine Übereinstimmung gefunden*			Keine Übereinstimmung gefunden*		
Influenza B (alle verfügbaren Sequenzen)	Keine Übereinstimmung gefunden*			Keine Übereinstimmung gefunden*		
Enterovirus (z. B. EV68)	Keine Übereinstimmung gefunden*			Keine Übereinstimmung gefunden*		
Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV)	Keine Übereinstimmung gefunden*			Keine Übereinstimmung gefunden*		
Rhinovirus	Keine Übereinstimmung gefunden*			Keine Übereinstimmung gefunden*		
Chlamydia pneumoniae	Keine Übereinstimmung gefunden*			Keine Übereinstimmung gefunden*		
Mycobacterium tuberculosis	Keine Übereinstimmung gefunden*			Keine Übereinstimmung gefunden*		
Streptococcus pneumoniae	Keine Übereinstimmung gefunden*			Keine Übereinstimmung gefunden*		
Bordetella pertussis	Keine Übereinstimmung gefunden*			Keine Übereinstimmung gefunden*		
Pneumocystis jirovecii (PJP)	Keine Übereinstimmung gefunden*			Keine Übereinstimmung gefunden*		
Pseudomonas aeruginosa	Keine Übereinstimmung gefunden*			Keine Übereinstimmung gefunden*		

* Die Primer und Sonden zu den SARS-CoV-2- und RdRp-Zielsequenzen wurden mit den exklusiven Sequenzen verglichen. Der dabei angelegte Cutoff für Übereinstimmung betrug ≥ 80 %. In der Tabelle sind die Fälle mit einer Übereinstimmung von ≥ 80 % dargestellt.

Kreuzreaktivität – Tests im nasschemischen Labor

Kreuzreaktivität mit SARS-CoV-1

Die Kreuzreaktivität mit SARS-CoV-1 wurde anhand von inaktiviertem SARS-CoV-1-Vollvirus bestimmt. Gamma-bestrahltes, kultiviertes SARS-CoV-1 (Urbani-Stamm, Chargennummer 58542036, BEI Resources, VA, USA) wurde in gepoolten negativen Nasopharyngealabstrichen aus UTM (1,0E+05 PFU/ml) verdünnt. Wie in Tabelle 13 dargestellt, wurde die Leistung des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests durch die Zugabe von SARS-CoV-1 nicht beeinträchtigt.

Tabelle 13: Kreuzreaktivität von SARS-CoV-2 mit SARS-CoV-1

	cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B			
Getestete SARS-CoV-1-Konzentration	**SARS-CoV-2**	**Influenza A**	**Influenza B**	**IPC**
	Ergebnis	**Ergebnis**	**Ergebnis**	**Ct**
1,00E+05 PFU/ml	Nicht erkannt	Nicht erkannt	Nicht erkannt	31,6

Kreuzreaktivität mit / mikrobielle Störung durch andere Mikroorganismen

Die Kreuzreaktivität mit anderen Mikroorganismen als SARS-CoV-2- und Influenzaviren wurde anhand eines Panels aus 24 Mikroorganismen evaluiert. Bakterien und *Candida albicans* wurden in einer Konzentration von ≥ 10^6 Einheiten/ml getestet. Viren wurden mit einer Konzentration von ≥ 10^5 Einheiten/ml oder der höchsten verfügbaren Konzentration getestet. Als Probenmatrices wurden gepoolte negative klinische Nasopharyngealabstriche in UTM verwendet, teilweise mit SARS-CoV-2- bzw. Influenza-A-/-B-Viren in 3facher Höhe der Nachweisgrenze, teilweise ohne. In den getesteten Konzentrationen wurde keine Kreuzreaktivität oder mikrobielle Störung im Zusammenhang mit den Mikroorganismen beobachtet.

Tabelle 14: Potenziell kreuzreagierende Organismen und getestete Konzentrationen

Potenziell kreuzreagierender Organismus	**Getestete Konzentration***
Adenovirus	1,00E+05
Humanes Coronavirus 229E	1,00E+05
Humanes Coronavirus HKU1	1,00E+05
Humanes Coronavirus OC43	1,00E+05
Humanes Enterovirus D	1,00E+05
Humanes Metapneumovirus 27	1,00E+05
Humanes Rhinovirus B	1,00E+05
MERS-Coronavirus	1,00E+05
Parainfluenzavirus Typ 1	1,00E+05
Parainfluenzavirus Typ 2	1,00E+05
Parainfluenzavirus Typ 3	1,00E+05
Parainfluenzavirus Typ 4A	1,00E+05
Respiratorisches Synzytial-Virus (Stamm A2)	1,00E+05
Humanes Coronavirus NL63	2,55E+04
Bordetella pertussis	1,00E+06
Candida albicans	1,00E+06
Haemophilus influenzae	1,00E+06

Potenziell kreuzreagierender Organismus	Getestete Konzentration*
Legionella pneumophila	1,00E+06
Mycobacterium tuberculosis	1,00E+06
Mycoplasma pneumoniae	1,00E+06
Pseudomonas aeruginosa	1,00E+06
Staphylococcus epidermidis	1,00E+06
Streptococcus pneumoniae	1,00E+06
Streptococcus pyogenes	1,00E+06
Streptococcus salivarius	1,00E+06
Chlamydia pneumonia	7,90E+04
Pneumocystis jirovecii	5,00E+03

* EB/ml, CFU/ml, IE/ml, $TCID_{50}$/ml, Partikel/ml, Kopien/ml oder PFU/ml

Koinfektion (kompetitive Hemmung)

Die kompetitive Hemmung beim **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Test wurde anhand einer Serie von Verdünnungsanalysen von Proben mit Koinfektionen evaluiert, wobei eine Zielsequenz des Panels in hoher Konzentration und eine oder mehrere andere Zielsequenzen in niedriger Konzentration vorlagen. Zweck dieser Analysen war es, die Konzentrationen zu ermitteln, bei denen das Vorhandensein der Zielsequenz mit hoher Konzentration den Nachweis der Zielsequenz(en) mit niedriger Konzentration aufgrund der kompetitiven Hemmung störte. Niedrige Konzentration waren hier als ungefähr 3fache Nachweisgrenze definiert. Zielsequenzen mit hoher Konzentration waren hier entweder als hohe Titer (Ct 20–24) oder sehr hohe Titer (Ct 12–16) definiert. Die Proben wurden in Verdünnungsreihen getestet, bis die Zielsequenzen mit niedriger Konzentration mit 100%iger Trefferquote nachgewiesen wurden.

Inaktiviertes SARS-CoV-2-Virus (USA-WA1/2020), kultiviertes Influenza-A-Virus (Brisbane/59/07) und kultiviertes Influenza-B-Virus (Florida/04/06 und Colorado/06/2017) wurden als in einer UTM-Probenmatrix eluierte gepoolte negative Nasopharyngealabstriche vorbereitet. Pro Bedingung wurden drei Replikate getestet. Die in den Verdünnungsanalysen getesteten Konzentrationen, bei denen keine kompetitive Hemmung mehr beobachtet wurde, werden sowohl in ID50/ml als auch in Kopien/ml angegeben.

Bei der Detektion von Nukleinsäuren durch den **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Test werden die Virustiter ebenfalls in Kopien/ml angegeben. Die Konzentrationen der einzelnen Virusstammlösungen in Kopien/ml wurden anhand RT-ddPCR (Reverse-Transkriptase-/digitaler Droplet-PCR) in einem individuellen Test für eine einzige Zielsequenz unter Verwendung zielsequenzspezifischer PCR-Primer- und -Sonden-Sets zur unabhängigen Amplifikation von Influenza A, Influenza B oder SARS-CoV-2 mit dem One-Step RT-ddPCR Advanced Kit for Probes (Bio-Rad, Kat.-Nr. 1864021) quantifiziert.

Die Testergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Tabelle 15). Bei den unten aufgeführten Konzentrationen der Zielsequenzen mit hohem Titer wurde für die Konzentrationen der Zielsequenzen mit niedrigem Titer bei der dreifachen Nachweisgrenze eine Trefferquote von 100 % erzielt.

Tabelle 15: Kompetitive Hemmung – simulierte Koinfektionsstudie von Influenza-A-, Influenza-B- und SARS-CoV-2-Zielsequenzen

Für die Zielsequenz mit hohem Titer verwendeter Virusstamm	Für den Test verwendete Konzentration der Zielsequenz mit hohem Titer			Konzentration der Zielsequenz mit niedrigem Titer, die in Gegenwart der Zielsequenz mit hohem Titer noch nachgewiesen werden konnte (3 × LoD)					
				Influenza A		Influenza B		SARS-CoV-2	
	ID_{50}/ml	Kopien/ml	Mittlerer Ct-Wert	ID_{50}/ml	Kopien/ml	ID_{50}/ml	Kopien/ml	ID_{50}/ml	Kopien/ml
A/Brisbane/59/07	1,40E+04	8,34E+08	12	n.g.	n.g.	1,20E-02	4,85E+02	3,60E-02	3,60E+01
B/Florida/04/06	2,00E+01	8,09E+05	21	3,00E-03	1,79E+02	n.g.	n.g.	3,60E-02	3,60E+01
B/Colorado/06/2017	7,00E+03	8,54E+05	20	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	3,60E-02	3,60E+01
SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	3,60E+01	3,65E+04	24	3,00E-03	1,79E+02	1,20E-02	4,85E+02	n.g.	n.g.

n.g. = nicht getestet

Es wurden weitere Tests zur Ermittlung der kompetitiven Hemmung durchgeführt, indem die Konzentrationen der Zielsequenzen mit hohem Titer auf Werte eingestellt wurden, die bei > 95 % der positiv auf Influenza-B- und SARS-CoV-2-Zielsequenzen getesteten klinischen Proben beobachtet worden waren. Bei Vorliegen dieser Zielsequenzen mit sehr hohem Titer konnten weitere Zielsequenzen in der Probe bei folgenden Konzentrationen nachgewiesen werden: SARS-CoV-2: 4,50E-01 ID_{50}/ml; Influenza A: 8,00E-01 ID_{50}/ml; Influenza B: 3,20E+00 ID_{50}/ml (Tabelle 16).

Tabelle 16: Kompetitive Hemmung bei sehr hohem Titer der Zielsequenz – simulierte Koinfektionsstudie von Influenza-A-, Influenza-B- und SARS-CoV-2-Zielsequenzen

Für die Zielsequenz mit sehr hohem Titer verwendeter Virusstamm	Für den Test verwendete Konzentration der Zielsequenz mit sehr hohem Titer			Konzentration der Zielsequenz, die in Gegenwart der Zielsequenz mit sehr hohem Titer noch nachgewiesen werden konnte					
				Influenza A		Influenza B		SARS-CoV-2	
	ID_{50}/ml	Kopien/ml	Mittlerer Ct-Wert	ID_{50}/ml	Kopien/ml	ID_{50}/ml	Kopien/ml	ID_{50}/ml	Kopien/ml
B/Florida/04/06	1,00E+03	4,04E+07	15	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	4,50E-01	4,56E+02
B/Colorado/06/2017	3,20E+05	3,94E+07	15	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	4,50E-01	4,56E+02
SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	5,00E+03	5,07E+06	16	8,00E-01	4,77E+04	3,20E+00	1,29E+05	n.g.	n.g.

n.g. = nicht getestet

Bewertung der klinischen Leistung – SARS-CoV-2

Die klinische Leistung des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2 wurde separat anhand retrospektiv und prospektiv entnommener klinischer Proben von Personen mit Anzeichen einer viralen Atemwegserkrankung mit COVID-19-typischen Symptomen untersucht.

Bewertung der klinischen Leistung anhand retrospektiver klinischer Proben

Die klinische Leistung des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2 wurde anhand von 56 klinischen Nasopharyngealabstrichproben aus Restbeständen bewertet, die nachweislich SARS-CoV-2-positiv waren, sowie anhand von 231 negativen klinischen Proben (sowohl Nasal- als auch Nasopharyngealabstriche), die Patienten mit Verdacht auf eine Atemwegsinfektion noch vor der COVID-19-Pandemie in UTM entnommen worden waren. Diese retrospektiven klinischen Proben wurden mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test sowie einem hochsensitiven durch die FDA zugelassenen laborbasierten RT-PCR-SARS-CoV-2-Test getestet.

Wie in Tabelle 17 dargestellt, wurde SARS-CoV-2 sowohl mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test auf dem **cobas**® Liat® System als auch mit dem Vergleichstest in allen 56 zuvor als positiv bekannten Proben nachgewiesen.

Wie in Tabelle 17 dargestellt, fiel das Ergebnis für 229 richtig negative Proben für SARS-CoV-2 sowohl mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test als auch mit dem Vergleichstest negativ aus. Für fünf der 231 negativen klinischen Proben wurde mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test zunächst ein ungültiges Testergebnis erzielt; für 3 Proben wurde beim Wiederholungstest ein gültiges Ergebnis gemessen, so dass diese in die Analyse einbezogen wurden. Die anderen beiden Proben hatten auch beim Wiederholungstest ein ungültiges Ergebnis und wurden daher von der Analyse ausgeschlossen. Somit umfasste die Analyse 229 gültige negative Proben. Eine negative Probe wurde mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test positiv auf Influenza A getestet. Dieses Ergebnis konnte anschließend mit einem von der FDA zugelassenen molekularen Influenzatest bestätigt werden.

Bei den retrospektiven Proben ergab sich im Rahmen der Bewertung der klinischen Leistung sowohl eine positive als auch eine negative Übereinstimmung von 100 % mit dem Vergleichstest.

Tabelle 17: Klinische Leistung im Vergleich mit einem hochsensitiven durch die FDA zugelassenen RT-PCR-SARS-CoV-2-Test – retrospektive Proben

		SARS-CoV-2-Vergleichstest	
		Positiv	Negativ
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test auf dem **cobas**® Liat® System	Positiv	56	0
	Negativ	0	229*

* 2 Proben, die auch beim Wiederholungstest ungültig waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

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

Bewertung der klinischen Leistung anhand prospektiver klinischer Proben

Die klinische Leistung des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2 wurde anhand von gepaarten klinischen Nasopharyngeal- und Nasalabstrichproben bewertet, die Patienten mit Verdacht auf eine Atemwegsinfektion prospektiv in UTM entnommen worden waren. Die Nasalabstrichproben umfassten sowohl von medizinischem Fachpersonal entnommene als auch von den Patienten selbst entnommene Abstrichproben. Die prospektiven klinischen Proben wurden mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test getestet und mit den Ergebnissen zu Nasopharyngealabstrichproben verglichen, die mit einem hochsensitiven durch die FDA zugelassenen Multiplex-RT-PCR-Labortest erzielt wurden (Referenzmethode).

Dabei wurde keine Koinfektion mit SARS-CoV-2 und Influenza A/B festgestellt. Im Rahmen dieser Leistungsbewertung wurde keine der verwendeten Proben mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test positiv auf Influenza A oder B getestet.

Für die prospektiven Proben wurden insgesamt 963 Probanden in diese Studie aufgenommen. Von diesen Probanden erfüllten 2 die Eignungskriterien nicht. Außerdem wurden 26 Nasopharyngealabstrichproben ausgeschlossen, weil mit dem Analyzer bzw. mit der Referenzmethode keine oder ungültige Ergebnisse erzielt wurden. Damit verblieben insgesamt 935 Nasopharyngealabstrichproben, die sowohl für den **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test als auch die Referenzmethode für auswertbar befunden und in die Leistungsanalyse einbezogen wurden. Des Weiteren waren insgesamt 930 gepaarte Nasalabstrichproben für den **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test und die Referenzmethode auswertbar.

Wie in Tabelle 18 dargestellt, wies der **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test für prospektive Nasopharyngealabstrichproben eine positive Übereinstimmung von 95,2 % und eine negative Übereinstimmung von 99,6 % mit der Referenzmethode für den Nachweis von SARS-CoV-2 auf.

Tabelle 18: Klinische Leistung im Vergleich mit der Referenzmethode – prospektive Nasopharyngealabstrichproben

		Referenzmethode Ergebnis für SARS-CoV-2	
		Positiv	Negativ
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test auf dem **cobas**® Liat® System **Nasopharyngealabstriche**	Positiv	79	3[a]
	Negativ	4[a]	849

PPA 95,2 % (95-%-KI: 88,3–98,1 %)

NPA 99,6 % (95-%-KI: 99,0–99,9 %)

[a] Der **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test und die Referenzmethode erzielten in sieben Fällen voneinander abweichende Ergebnisse mit den getesteten Nasopharyngealabstrichproben. Diese wiesen hohe Ct-Werte auf, was darauf hinweist, dass die Patienten eine Viruslast nahe oder unterhalb der Nachweisgrenze der beiden Tests hatten.

Wie in Tabelle 19 dargestellt, wies der **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test für prospektive Nasalabstrichproben eine positive Übereinstimmung von 96,4 % und eine negative Übereinstimmung von 99,5 % mit den Ergebnissen der gepaarten Nasalabstrichproben aus der Referenzmethode für den Nachweis von SARS-CoV-2 auf.

Tabelle 19: Klinische Leistung im Vergleich mit der Referenzmethode – prospektive Nasalabstrichproben

		Referenzmethode Ergebnis für SARS-CoV-2	
		Positiv	Negativ
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test auf dem **cobas**® Liat® System **Nasalabstriche**	Positiv	80	4[a]
	Negativ	3[a]	843

PPA	96,4 % (95-%-KI: 89,9–98,8 %)
NPA	99,5 % (95-%-KI: 98,8–99,8 %)

[a] Der **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-Test und die Referenzmethode erzielten in sieben Fällen voneinander abweichende Ergebnisse mit den getesteten gepaarten Nasal- und Nasopharyngealabstrichproben. Diese wiesen hohe Ct-Werte auf, was darauf hinweist, dass die Patienten eine Viruslast nahe oder unterhalb der Nachweisgrenze der beiden Tests hatten.

Nicht-klinische Leistung – Influenza A/B

Analytische Sensitivität

Die Nachweisgrenze (LoD) wurde unter Verwendung von 3 Influenza-A- und 2 Influenza-B-Stämmen durch die Testung einer Verdünnungsreihe bestimmt. Die negative UTM-Probenmatrix der Nasopharyngealabstriche wurde mit den Viren versetzt. Die Nachweisgrenze lag für die Influenza-A-Stämme bei 2×10^{-3} bis 2×10^{-2} $TCID_{50}$/ml und für die Influenza-B-Stämme bei 2×10^{-3} bis 4×10^{-3} $TCID_{50}$/ml (Tabelle 20).

Tabelle 20: Bestimmung der Nachweisgrenze für Influenza A- und Influenza B-Stämme

Virusstamm	LoD ($TCID_{50}$/ml)
A/Brisbane/10/07	$2{,}0 \times 10^{-2}$
A/Brisbane/59/07	$2{,}0 \times 10^{-3}$
A/NY/01/2009	$2{,}0 \times 10^{-2}$
B/Florida/04/06	$2{,}0 \times 10^{-3}$
B/Malaysia/2506/04	$4{,}0 \times 10^{-3}$

Hinweis: Laut einer Evaluierung der analytischen Sensitivität des **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Tests entspricht dieser bei Verwendung von A/Brisbane/59/07- und B/Florida/04/06-Kulturen dem **cobas**® Influenza A/B & RSV Test (Daten nicht dargestellt).

Reproduzierbarkeit

Im Rahmen einer Studie zur Reproduzierbarkeit wurde die Gesamtvariabilität des Tests zum Nachweis von Influenza A/B über Anwender, Testzentren, Testtage, Analyzer und Assay Tube-Chargen bestimmt. Die Reproduzierbarkeit wurde in 3 Testzentren evaluiert. Dabei testeten zwei Anwender an jedem der 3 Zentren ein aus 10 Proben bestehendes Reproduzierbarkeits-Panel an 5 unterschiedlichen Tagen in insgesamt ~900 Läufen in Dreifachbestimmungen (10 Panelproben × 3 Replikate × 2 Anwender × 5 Tage × 3 Zentren). Es wurden 9 Analyzer und 3 Chargen von Assay Tubes verwendet. Das Reproduzierbarkeits-Panel bestand aus einer hoch negativen, einer niedrig positiven und einer mäßig positiven Probe für jeweils Influenza A und Influenza B sowie aus einer negativen Probe. Das für ein gegebenes Virus erwartete Ergebnis für die richtig-negative und stark negative Panelprobe lautet „Nicht erkannt“, das für die niedrig positive und mäßig positive Panelprobe erwartete Ergebnis lautet dagegen „Erkannt“. Die prozentuale Übereinstimmung mit dem erwarteten Ergebnis, der mittlere Ct (Cycle threshold) und der prozentuale Variationskoeffizient des Ct (%VK) sind für die verschiedenen Zentren in Tabelle 21 und Tabelle 22 zusammengefasst.

Tabelle 21: Reproduzierbarkeit von Influenza A

	Zentrum 1			Zentrum 2			Zentrum 3			Gesamt	
Probe	**Übereinst. mit erw. Ergebnis**	**Mittl. Ct**	**Ct VK%**	**Übereinst. mit erw. Ergebnis**	**Mittl. Ct**	**Ct VK%**	**Übereinst. mit erw. Ergebnis**	**Mittl. Ct**	**Ct VK%**	**Übereinst. mit erw. Ergebnis**	**95-%-KI**
Negativ	30/30	-	-	31/31	-	-	30/30	-	-	91/91 (100,0 %)	96,0–100,0 %
Stark negativ Inf. A*	29/30	37,0	-	30/30	-	-	29/30	35,7	-	88/90 (97,8 %)	92,3–99,4 %
Niedrig positiv Inf. A*	30/30	32,7	2,9 %	30/30	32,1	1,6 %	30/30	32,3	1,6 %	90/90 (100,0 %)	95,9–100,0 %
Mäßig positiv Inf. A*	30/30	30,4	1,0 %	30/30	30,0	1,2 %	30/30	30,1	0,9 %	90/90 (100,0 %)	95,9–100,0 %
Stark negativ Inf. B*	30/30	-	-	31/31	-	-	30/30	-	-	91/91 (100,0 %)	96,0–100,0 %
Niedrig positiv Inf. B*	30/30	-	-	30/30	-	-	29/29†	-	-	89/89 (100,0 %)	95,9–100,0 %
Mäßig positiv Inf. B*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0 %)	95,9–100,0 %
Gesamtüber-einstimmung	209/210 (99,5 %)			212/212 (100,0 %)			208/209 (99,5 %)			629/631 (99,7 %)	98,9–100,0 %

† Eines der 30 niedrig positiven Influenza-B-Replikate ergab „Test ungültig. Test wiederholen“ und wurde nicht wiederholt.

* Guidance for Industry and FDA Staff Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Influenza Viruses. Dokument veröffentlicht am: 15. Juli 2011

Tabelle 22: Reproduzierbarkeit von Influenza B

	Zentrum 1			Zentrum 2			Zentrum 3			Gesamt	
Probe	**Übereinst. mit erw. Ergebnis**	**Mittl. Ct**	**Ct VK%**	**Übereinst. mit erw. Ergebnis**	**Mittl. Ct**	**Ct VK%**	**Übereinst. mit erw. Ergebnis**	**Mittl. Ct**	**Ct VK%**	**Übereinst. mit erw. Ergebnis**	**95-%-KI**
Negativ	30/30	-	-	31/31	-	-	30/30	-	-	91/91 (100,0 %)	96,0–100,0 %
Stark negativ Inf. A*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0 %)	95,9–100,0 %
Niedrig positiv Inf. A*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0 %)	95,9–100,0 %
Mäßig positiv Inf. A*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0 %)	95,9–100,0 %
Stark negativ Inf. B*	29/30	35,1	-	31/31	-	-	30/30	-	-	90/91 (98,9 %)	94,0–99,8 %
Niedrig positiv Inf. B*	30/30	31,9	1,8 %	30/30	31,6	1,4 %	29/29†	31,6	1,5 %	89/89 (100,0 %)	95,9–100,0 %
Mäßig positiv Inf. B*	30/30	30,8	1,3 %	30/30	30,4	1,4 %	30/30	30,5	1,3 %	90/90 (100,0 %)	95,9–100,0 %
Gesamtüber-einstimmung	209/210 (99,5 %)			212/212 (100,0 %)			208/209 (99,5 %)			629/631 (99,7 %)	98,9–100,0 %

† Eines der 30 niedrig positiven Influenza-B-Replikate ergab „Test ungültig. Test wiederholen“ und wurde nicht wiederholt.

* Guidance for Industry and FDA Staff Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Influenza Viruses. Dokument veröffentlicht am: 15. Juli 2011

Reaktivität/Inklusivität

In der Reaktivitätsstudie wurde die Fähigkeit untersucht, Influenza-Stämme unter Berücksichtigung der zeitlichen und geographischen Diversität nachzuweisen. Dazu wurde die Reaktivität/Inklusivität anhand von 28 Influenza-A- und 15 Influenza-B-Stämmen evaluiert. Die Influenza-A-Stämme umfassten 14 Influenza-A/H1-Stämme (darunter 3 H1N1-pdm09-Stämme), 12 Influenza-A/H3-Stämme (darunter 1 H3N2v-Stamm), 1 Influenza-A/H7N9-Stamm und 1 reassortierten Influenza-A/H5N1-Stamm. Zu den Influenza-B-Stämmen gehören die Victoria- und Yamagata-Linien. Alle Stämme wurden in den angegebenen Konzentrationen nachgewiesen (Tabelle 23).

Tabelle 23: Testergebnisse für Influenza A- und Influenza B-Stämme

Virusstamm	Typ/Subtyp	Getestete Konzentration	Ergebnis Inf A	Ergebnis Inf B
A/Aichi/2/68	Influenza A/H3N2	$1{,}0 \times 10^{2}$ $CEID_{50}$/ml	+	–
A/Alice	Influenza A/H3N2	$5{,}0 \times 10^{1}$ $CEID_{50}$/ml	+	–
A/Anhui/1/2013	Influenza A/H7N9 (eurasische Linie)	$1{,}0 \times 10^{3}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
A/Brisbane/10/07	Influenza A/H3N2	$2{,}0 \times 10^{-2}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
A/Brisbane/59/07	Influenza A/H1N1	$2{,}0 \times 10^{-3}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
A/Cambodia/X0810301/2013(H5N1)-PR8-IDCDC-RG34B	Influenza A/H5N1 reassortiert	$2{,}5 \times 10^{1}$ $CEID_{50}$/ml	+	–
A/Denver/1/57	Influenza A/H1N1	$1{,}0 \times 10^{2}$ $CEID_{50}$/ml	+	–
A/FM/1/47	Influenza A/H1N1	$1{,}0 \times 10^{2}$ $CEID_{50}$/ml	+	–
A/H3/Perth/16/09	Influenza A/H3N2	$2{,}5 \times 10^{-1}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
A/Hong Kong/8/68	Influenza A/H3N2	$1{,}0 \times 10^{2}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
A/Indiana/8/2011	Influenza A/H3N2v	$5{,}0 \times 10^{-1}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
A/Mal/302/54	Influenza A/H1N1	$4{,}0 \times 10^{2}$ $CEID_{50}$/ml	+	–
A/MRC2	Influenza A/H3	$1{,}0 \times 10^{2}$ $CEID_{50}$/ml	+	–
A/New Caledonia/20/99	Influenza A/H1N1	$1{,}0 \times 10^{2}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
A/New Jersey/8/76	Influenza A/H1N1	$1{,}0 \times 10^{1}$ $CEID_{50}$/ml	+	–
A/NY/01/2009	Influenza A/H1N1 pdm09	$2{,}0 \times 10^{-2}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
A/NY/02/2009	Influenza A/H1N1 pdm09	$2{,}5 \times 10^{-2}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
A/NY/03/2009	Influenza A/H1N1 pdm09	$2{,}0 \times 10^{-1}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
A/Port Chalmers/1/73	Influenza A/H3N2	$1{,}0 \times 10^{2}$ $CEID_{50}$/ml	+	–
A/PR/8/34	Influenza A/H1N1	$5{,}0 \times 10^{0}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
A/Solomon Island/3/2006	Influenza A/H1N1	$5{,}0 \times 10^{-2}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
A/Swine/1976/31	Influenza A/H1N1	$1{,}0 \times 10^{1}$ $CEID_{50}$/ml	+	–
A/Swine/Iowa/15/30	Influenza A/H1N1	$1{,}0 \times 10^{2}$ $CEID_{50}$/ml	+	–
A/Texas/50/2012	Influenza A/H3N2	$1{,}0 \times 10^{-1}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
A/Victoria/3/75	Influenza A/H3N2	$1{,}0 \times 10^{2}$ $CEID_{50}$/ml	+	–
A/Victoria/361/2011	Influenza A/H3N2	$2{,}0 \times 10^{-2}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
A/Weiss/43	Influenza A/H1N1	$1{,}0 \times 10^{3}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
A/Wisconsin/67/05	Influenza A/H3N2	$5{,}0 \times 10^{-1}$ $TCID_{50}$/ml	+	–
B/Allen/45	Influenza B	$5{,}0 \times 10^{-1}$ $TCID_{50}$/ml	–	+
B/Brisbane/60/2008	Influenza B (Victoria-Linie)	$1{,}0 \times 10^{-2}$ $TCID_{50}$/ml	–	+
B/Florida/04/06	Influenza B (Yamagata-Linie)	$2{,}0 \times 10^{-3}$ $TCID_{50}$/ml	–	+
B/Florida/07/04	Influenza B (Yamagata-Linie)	$5{,}0 \times 10^{-2}$ $TCID_{50}$/ml	–	+

Virusstamm	Typ/Subtyp	Getestete Konzentration	Ergebnis Inf A	Ergebnis Inf B
B/GL/1739/54	Influenza B	$2{,}0 \times 10^{0}$ $TCID_{50}$/ml	–	+
B/Hong Kong/5/72	Influenza B	$2{,}5 \times 10^{-1}$ $TCID_{50}$/ml	–	+
B/Lee/40	Influenza B	$2{,}5 \times 10^{-1}$ $TCID_{50}$/ml	–	+
B/Malaysia/2506/04	Influenza B (Victoria-Linie)	$4{,}0 \times 10^{-3}$ $TCID_{50}$/ml	–	+
B/Maryland/1/59	Influenza B	$2{,}0 \times 10^{-2}$ $TCID_{50}$/ml	–	+
B/Mass/3/66	Influenza B	$1{,}0 \times 10^{1}$ $TCID_{50}$/ml	–	+
B/Massachusetts/2/2012	Influenza B (Yamagata-Linie)	$5{,}0 \times 10^{-3}$ $TCID_{50}$/ml	–	+
B/Nevada/03/2011	Influenza B (Victoria-Linie)	$2{,}5 \times 10^{-1}$ $CEID_{50}$/ml	–	+
B/Taiwan/2/62	Influenza B	$2{,}0 \times 10^{-1}$ $TCID_{50}$/ml	–	+
B/Texas/6/2011	Influenza B (Yamagata-Linie)	$1{,}0 \times 10^{-1}$ $TCID_{50}$/ml	–	+
B/Wisconsin/1/2010	Influenza B (Yamagata-Linie)	$5{,}0 \times 10^{-1}$ $TCID_{50}$/ml	–	+

Kreuzreaktivität

Im Rahmen einer Studie wurden potenzielle Kreuzreaktivitäten mit anderen Mikroorganismen als Influenza untersucht, die in Nasopharyngealabstrichproben vorliegen können. Die Kreuzreaktivität wurde anhand eines Panels aus humaner genomischer DNA und 35 Mikroorganismen evaluiert. Bakterien und *Candida albicans* wurden in einer Konzentration von $\geq 10^{6}$ CFU/ml getestet. Viren wurden mit einer Konzentration von $\geq 10^{5}$ $TCID_{50}$/ml oder der höchsten verfügbaren Konzentration getestet. In den getesteten Konzentrationen wurde keine Kreuzreaktivität für die humane genomische DNA oder die Mikroorganismen beobachtet (Tabelle 24).

Tabelle 24: Ergebnisse der Kreuzreaktivitätstests zu Influenza A/B

Mikroorganismus	Getestete Konzentration	Ergebnis Inf A	Ergebnis Inf B
Adenovirus Typ 1	$9{,}0 \times 10^{5}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Adenovirus Typ 7	$1{,}4 \times 10^{5}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Cytomegalievirus	$4{,}5 \times 10^{4}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Epstein-Barr-Virus	$2{,}5 \times 10^{5}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Herpes-simplex-Virus	$1{,}4 \times 10^{5}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Humanes Coronavirus 229E	$8{,}0 \times 10^{3}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Humanes Coronavirus OC43	$8{,}0 \times 10^{4}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Humanes Enterovirus 68	$1{,}0 \times 10^{5}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Humanes Metapneumovirus	$7{,}0 \times 10^{3}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Humanes Parainfluenza-Virus, Typ 1	$3{,}7 \times 10^{5}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Humanes Parainfluenza-Virus, Typ 2	$7{,}5 \times 10^{5}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Humanes Parainfluenza-Virus, Typ 3	$4{,}5 \times 10^{5}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Humanes Rhinovirus Typ 1A	$8{,}0 \times 10^{5}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Masern	$8{,}0 \times 10^{4}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Mumps-Virus	$8{,}0 \times 10^{4}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Varicella-Zoster-Virus	$4{,}4 \times 10^{3}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Bordetella pertussis	$2{,}2 \times 10^{6}$ CFU/ml	–	–
Candida albicans	$4{,}2 \times 10^{6}$ CFU/ml	–	–
Chlamydia pneumoniae	$8{,}0 \times 10^{4}$ $TCID_{50}$/ml	–	–
Corynebacterium sp	$3{,}6 \times 10^{6}$ CFU/ml	–	–

Mikroorganismus	Getestete Konzentration	Ergebnis Inf A	Ergebnis Inf B
Escherichia coli	1,9 × 10^6 CFU/ml	–	–
Haemophilus influenzae	2,3 × 10^6 CFU/ml	–	–
Lactobacillus sp	1,9 × 10^6 CFU/ml	–	–
Legionella pneumophila	6,7 × 10^6 CFU/ml	–	–
Moraxella catarrhalis	2,5 × 10^6 CFU/ml	–	–
Mycobacterium tuberculosis	2,8 × 10^6 Kopien/ml†	–	–
Mycoplasma pneumoniae	2,9 × 10^6 Kopien/ml†	–	–
Neisseria elongata	2,0 × 10^6 CFU/ml	–	–
Neisseria meningitidis	2,2 × 10^6 CFU/ml	–	–
Pseudomonas aeruginosa	2,3 × 10^6 CFU/ml	–	–
Staphylococcus aureus	2,4 × 10^6 CFU/ml	–	–
Staphylococcus epidermidis	1,9 × 10^6 CFU/ml	–	–
Streptococcus pneumoniae	1,8 × 10^6 CFU/ml	–	–
Streptococcus pyogenes	2,5 × 10^6 CFU/ml	–	–
Streptococcus salivarius	4,3 × 10^6 CFU/ml	–	–
Humane genomische DNA	1,0 × 10^4 Kopien/ml	–	–

† Die Tests wurden aufgrund von Schwierigkeiten bei der Vermehrung dieser Bakterien mit genomischer DNA durchgeführt.

Störende Mikroorganismen

Im Rahmen einer Studie zu störenden Mikroorganismen wurde untersucht, ob andere Mikroorganismen als Influenza, die in Nasopharyngealabstrichproben vorliegen können, den Nachweis von Influenza A oder Influenza B stören können. Dazu wurde das aus humaner genomischer DNA und 35 Mikroorganismen bestehende Panel verwendet, das bereits in der Kreuzreaktivitätsstudie zum Einsatz kam. In Gegenwart eines Influenza-A-Stammes und eines Influenza-B-Stammes (mit einer Konzentration der ca. dreifachen Nachweisgrenze) wurden Bakterien und *Candida albicans* in einer Konzentration von ≥ 10^6 CFU/ml und Viren in einer Konzentration von ≥ 10^5 $TCID_{50}$/ml oder der höchsten verfügbaren Konzentration in einer negativen Nasopharyngealabstrich-Matrix aus UTM getestet. Die Ergebnisse zeigen, dass humane genomische DNA oder Mikroorganismen in den getesteten Konzentrationen den Nachweis von Influenza A oder Influenza B nicht stören (Tabelle 25).

Tabelle 25: Studienergebnisse zu störenden Mikroorganismen bei Influenza A/B

Mikroorganismus	Getestete Konzentration	1 Influenza-A-Stamm und 1 Influenza-B-Stamm (Konzentration ca. 3 × LoD)	
		Ergebnis Inf A	Ergebnis Inf B
Adenovirus Typ 1	9,0 × 10^5 $TCID_{50}$/ml	+	+
Adenovirus Typ 7	1,4 × 10^5 $TCID_{50}$/ml	+	+
Cytomegalievirus	4,5 × 10^4 $TCID_{50}$/ml	+	+
Epstein-Barr-Virus	2,5 × 10^5 $TCID_{50}$/ml	+	+
Herpes-simplex-Virus	1,4 × 10^5 $TCID_{50}$/ml	+	+
Humanes Coronavirus 229E	8,0 × 10^3 $TCID_{50}$/ml	+	+
Humanes Coronavirus OC43	8,0 × 10^4 $TCID_{50}$/ml	+	+
Humanes Enterovirus 68	1,0 × 10^5 $TCID_{50}$/ml	+	+
Humanes Metapneumovirus	7,0 × 10^3 $TCID_{50}$/ml	+	+
Humanes Parainfluenza-Virus, Typ 1	3,7 × 10^5 $TCID_{50}$/ml	+	+

Mikroorganismus	Getestete Konzentration	1 Influenza-A-Stamm und 1 Influenza-B-Stamm (Konzentration ca. 3 × LoD)	
		Ergebnis Inf A	Ergebnis Inf B
Humanes Parainfluenza-Virus, Typ 2	$7{,}5 \times 10^5$ $TCID_{50}$/ml	+	+
Humanes Parainfluenza-Virus, Typ 3	$4{,}5 \times 10^5$ $TCID_{50}$/ml	+	+
Humanes Rhinovirus Typ 1A	$8{,}0 \times 10^5$ $TCID_{50}$/ml	+	+
Masern	$8{,}0 \times 10^4$ $TCID_{50}$/ml	+	+
Mumps-Virus	$8{,}0 \times 10^4$ $TCID_{50}$/ml	+	+
Varicella-Zoster-Virus	$4{,}4 \times 10^3$ $TCID_{50}$/ml	+	+
Bordetella pertussis	$2{,}2 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Candida albicans	$4{,}2 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Chlamydia pneumoniae	$8{,}0 \times 10^4$ $TCID_{50}$/ml	+	+
Corynebacterium sp	$3{,}6 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Escherichia coli	$1{,}9 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Haemophilus influenzae	$2{,}3 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Lactobacillus sp	$1{,}9 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Legionella pneumophila	$6{,}7 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Moraxella catarrhalis	$2{,}5 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Mycobacterium tuberculosis	$2{,}8 \times 10^6$ Kopien/ml†	+	+
Mycoplasma pneumoniae	$2{,}9 \times 10^6$ Kopien/ml†	+	+
Neisseria elongata	$2{,}0 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Neisseria meningitidis	$2{,}2 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Pseudomonas aeruginosa	$2{,}3 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Staphylococcus aureus	$2{,}4 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Staphylococcus epidermidis	$1{,}9 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Streptococcus pneumoniae	$1{,}8 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Streptococcus pyogenes	$2{,}5 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Streptococcus salivarius	$4{,}3 \times 10^6$ CFU/ml	+	+
Humane genomische DNA	$1{,}0 \times 10^4$ Kopien/ml	+	+

† Die Tests wurden aufgrund von Schwierigkeiten bei der Vermehrung dieser Bakterien mit genomischer DNA durchgeführt.

Störsubstanzen

Potenzielle Störsubstanzen, die in Atemwegsabstrichproben vorkommen können, wurden untersucht. Es wurden medizinisch und/oder physiologisch relevante Konzentrationen potenzieller Störsubstanzen mit 2 Influenza-A- und 2 Influenza-B-Stämmen mit einer Konzentration der ca. dreifachen Nachweisgrenze getestet. In Tabelle 26 ist ersichtlich, das die Substanzen den Nachweis von Influenza-A- und Influenza-B-Stämmen in den getesteten Konzentrationen nicht stören.

Tabelle 26: Studienergebnisse zu Störsubstanzen bei Influenza A/B

Potenzielle Störsubstanz	Aktiver Bestandteil	Konzentration
Mucin: Unterkieferdrüse vom Rind, Typ I–S	Aufgereinigtes Mucinprotein	5 mg/ml
Blut	-	5 % (Vol.-%)
Nasenspray – Afrin	Oxymetazolin	5 % (Vol.-%)
Nasale Corticosteroide – Veramyst	Fluticason	5 % (Vol.-%)
Nasengel – Zicam	Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, Luffa operculata, Schwefel	5 % (Vol.-%)
Halstabletten, orales Anästhetikum und Analgetikum – Cepacol	Benzocain, Menthol	5 mg/ml
Antibiotikum, Nasensalbe – Bactroban	Mupirocin	5 mg/ml
Virostatikum – Relenza	Zanamivir	5 mg/ml
Virostatikum – Tamiflu	Oseltamivir	7,5 mg/ml
Systemisches Antimikrobiotikum	Tobramycin	4 µg/ml

Klinische Studien – Influenza A/B

Die klinische Leistung des Tests wurde an 12 Gesundheitseinrichtungen mit CLIA-Waiver untersucht. Es wurden in den USA in der Influenza-Saison 2013–2014 und der Saison 2014–2015 prospektive Nasopharyngealabstriche von Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Atemwegsinfektion entnommen und in den teilnehmenden Zentren prospektiv getestet. Darüber hinaus wurden von 2 Referenzlaboren retrospektive Nasopharyngealabstriche bezogen und an 3 der 12 Zentren zum Testen gesendet. Die retrospektiven Proben wurden zum Testen in das tägliche Arbeitspensum der Zentren integriert.

Jede Patientenprobe wurde sowohl auf Influenza A/B als auch mit einem von der FDA zugelassenen und als Vergleichstest dienenden Echtzeit-RT-PCR-Multiplex-Test (Reverse-Transkriptase-PCR) getestet. Die Ergebnisse des Influenza A/B-Tests wurden mit den Ergebnissen des Vergleichstests verglichen. In die Bestimmung der Leistungsmerkmale wurden insgesamt 1350 prospektive Nasopharyngealabstriche und 292 retrospektive Nasopharyngealabstriche einbezogen.

Für die prospektiven Proben wurden insgesamt 1421 Probanden in diese Studie aufgenommen. Von diesen Proben erfüllten 41 Proben die Eignungskriterien nicht. Weitere 17 bzw. 13 Proben wurden ausgeschlossen, weil mit dem Analyzer bzw. mit den Vergleichstests ungültige Ergebnisse erzielt wurden. Somit wurden für die Bestimmung der Leistungsmerkmale insgesamt 1350 prospektive Nasopharyngealabstriche verwendet (Tabelle 27 und Tabelle 28). Im Vergleich zum Vergleichstest zeigte der Test eine positive Übereinstimmung von 98,3 % für Influenza A und 95,2 % für Influenza B sowie eine negative Übereinstimmung von 96,0 % für Influenza A und 99,4 % für Influenza B.

Tabelle 27: Klinische Leistung bei prospektiven Nasopharyngealabstrichen – Influenza A

		Vergleichstest		
		Positiv	**Negativ**	**Gesamt**
Liat	Positiv	172	47[a]	219
	Negativ	3	1128	1131
	Gesamt	175	1175	1350

	%	**95-%-KI**
Positive Übereinstimmung	98,3 %	(95,1–99,4 %)
Negative Übereinstimmung	96,0 %	(94,7–97,0 %)

[a] Es wurden 41 Proben, die mit dem **cobas**® Influenza A/B-Test positiv und mittels laborbasierter RT-PCR negativ getestet wurden, mittels PCR/Sequenzierung getestet. Von diesen Proben wurden mittels PCR/Sequenzierung 18 Proben positiv und 23 negativ getestet.

Tabelle 28: Klinische Leistung bei prospektiven Nasopharyngealabstrichen – Influenza B

		Vergleichstest		
		Positiv	**Negativ**	**Gesamt**
Liat	Positiv	40	8[a]	48
	Negativ	2	1300	1302
	Gesamt	42	1308	1350

	%	**95-%-KI**
Positive Übereinstimmung	95,2 %	(84,2–98,7 %)
Negative Übereinstimmung	99,4 %	(98,8–99,7 %)

[a] Es wurden 6 Proben, die mit dem **cobas**® Influenza A/B-Test positiv und mittels laborbasierter RT-PCR negativ getestet wurden, mittels PCR/Sequenzierung getestet. Von diesen Proben wurden mittels PCR/Sequenzierung 5 Proben positiv und 1 negativ getestet.

Für die retrospektiven Proben wurden insgesamt 300 Proben in klinischen Zentren getestet. Von diesen Proben wurden 5 bzw. 3 Proben ausgeschlossen, weil mit dem System bzw. mit den Vergleichstests ungültige Ergebnisse erhalten wurden. Somit wurden für die Bestimmung der Leistungsmerkmale insgesamt 292 retrospektive Nasopharyngealabstriche verwendet (Tabelle 29 und Tabelle 30). Im Vergleich zum Vergleichstest zeigten die Ergebnisse eine positive Übereinstimmung von 98,7 % für Influenza A und 99,0 % für Influenza B sowie eine negative Übereinstimmung von 99,1 % für Influenza A und 99,5 % für Influenza B.

Tabelle 29: Klinische Leistung bei retrospektiven Nasopharyngealabstrichen – Influenza A

		Vergleichstest		
		Positiv	**Negativ**	**Gesamt**
Liat	Positiv	76	2[a]	78
	Negativ	1	213	214
	Gesamt	77	215	292

	%	**95-%-KI**
Positive Übereinstimmung	98,7 %	(93,0–99,8 %)
Negative Übereinstimmung	99,1 %	(96,7–99,7 %)

[a] Es wurde eine Probe, die mit dem **cobas**® Influenza A/B-Test positiv und mittels laborbasierter RT-PCR negativ getestet wurde, mittels PCR/Sequenzierung getestet. Diese Probe wurde mittels PCR/Sequenzierung negativ getestet.

Tabelle 30: Klinische Leistung bei retrospektiven Nasopharyngealabstrichen – Influenza B

		Vergleichstest		
		Positiv	**Negativ**	**Gesamt**
Liat	Positiv	97	1	98
	Negativ	1	193	194
	Gesamt	98	194	292

	%	**95-%-KI**
Positive Übereinstimmung	99,0 %	(94,4–99,8 %)
Negative Übereinstimmung	99,5 %	(97,1–99,9 %)

Die Rate anfänglich ungültiger Ergebnisse mit dem Test betrug bei den im Rahmen der klinischen Studie getesteten prospektiven und retrospektiven Proben 1,8 % (29/1656 Proben, 95-%-KI: 1,2–2,5 %). Von diesen 29 Proben mit anfänglich ungültigen Ergebnissen hatten 5 Proben 2 ungültige oder abgebrochene Läufe, 16 Proben hatten 1 ungültigen Lauf und wurden nicht wiederholt, weil keine Proben mehr verfügbar waren, und 8 Proben hatten einen anfänglich ungültigen Lauf und ein gemäß Gebrauchsanweisung durchgeführter Wiederholungstest ergab ein gültiges Ergebnis.

Nach der Zugabe der SARS-CoV-2-Zielsequenzen wurde eine Studie mit eingelagerten retrospektiven klinischen Proben durchgeführt, um zu demonstrieren, dass sich die Sensitivität und Inklusivität der vorhandenen Influenza-A- und Influenza-B-Zielsequenzen nicht geändert haben. Für diese Studie wurden 11 Nasopharyngeal-Abstrichproben von Patienten mit bestätigter Influenza-A- (n = 5) oder Influenza-B-Infektion (n = 6) gleichzeitig mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Test und dem **cobas**® Influenza A/B & RSV Test getestet. Im Rahmen dieser Studie wurden auch das CDC Human Influenza Virus Panel für 2019 einschließlich zweier zusätzlicher Influenza-A-Stämme (H1N1-Stamm Brisbane/02/2018 und H3N2-Stamm Perth/16/2009) und zweier zusätzlicher Influenza-B-Stämme (Victoria-Linie Colorado/06/2017 und Yamagata-Linie Phuket/3073/2013) getestet. Die Ct-Werte der in der Studie enthaltenen Proben lagen zwischen 17,3 und 36,0. Für beide Testskripte wurden die erwarteten Ergebnisse zu 100 % (15/15) ermittelt.

Fehlercodes

Der Ergebnisbericht kann bei fehlgeschlagenen Läufen evtl. Fehlercodes enthalten (vgl. Tabelle 31). Bei Fragen wenden Sie sich bitte an einen Servicemitarbeiter von Roche.

Tabelle 31: Fehlercodes und Definitionen

Übersicht der Fehlercodes			
Fehlercodes	**Probe**	**Negativkontrolle**	**Positivkontrolle**
g0*	IPC außerhalb des zulässigen Bereichs. Lauf wiederholen.	IPC außerhalb des zulässigen Bereichs. Lauf wiederholen.	IPC außerhalb des zulässigen Bereichs. Lauf wiederholen.
g1			
g2			
g3			
g4			
x4	Mindestens eine Zielregion außerhalb des zulässigen Bereichs. Lauf wiederholen.	k. A.	k. A.
FP	k. A.	Mindestens eine Zielregion außerhalb des zulässigen Bereichs. Lauf wiederholen.	k. A.
b1	k. A.	k. A.	Zielregion außerhalb des zulässigen Bereichs. Lauf wiederholen.
b2			
b4			
a1	k. A.	k. A.	Zielregion außerhalb des zulässigen Bereichs. Lauf wiederholen.
a2			
a4			
r1	k. A.	k. A.	Zielregion außerhalb des zulässigen Bereichs. Lauf wiederholen.
r2			
r3			
r4			

Hinweis: * Fehlercode g0 wird für die Positivkontrolle nicht angezeigt.

Weitere Informationen

Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests

Probenmaterial	Nasopharyngeal- und Nasalabstrichproben, die in Copan UTM, BD™ UVT, Thermo Fisher™ Remel (M4®, M4RT®, M5®, M6®) oder 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen wurden.
Erforderliche Probenmindestmenge	Ca. 0,2 ml
Testdauer	Die Ergebnisse liegen ca. 20 Minuten nach dem Laden der Proben in das Gerät vor.

Symbole

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

Tabelle 32: Symbole zur Kennzeichnung von Roche PCR-Diagnostikprodukten

Age/DOB	Alter oder Geburtsdatum		Produkt nicht für patientennahe Tests geeignet	QS IU/PCR	Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Internationalen Einheiten pro PCR-Reaktion
SW	Zusatz-Software		Produkt nicht zur Eigenanwendung 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	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	TDF	Datei mit Testdefinitionen
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
Σ	Ausreichend für <*n*> Tests	NON STERILE	Nicht steril	Urine Fill Line	Fülllinie für Urin
CONTENT	Inhalt der Packung		Patientenname	Rx Only	Nur für die USA: In den USA darf dieser Test 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 33: 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 http://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany

Literatur

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

16. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated on May 11, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/lab-biosafety-guidelines.html.

17. World Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19): Interim Guidance. May 13, 2020. https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19).

Dokumentversion

Dokumentversionsübersicht	
Doc Rev. 3.0 04/2022	Der Abschnitt **Bewertung der klinischen Leistung anhand prospektiver klinischer Proben** wurde hinzugefügt und die für die klinische Bewertung anhand retrospektiver Proben verwendeten Proben wurden genauer beschrieben. Verweise in Bezug auf Softwareversion 3.2 wurden entfernt. Die Fußnote zu Tabelle 12 wurde zur Präzisierung der verwendeten Abgleichmethode angepasst. Die Symbolbezeichnungen auf der Symbolseite wurden im Zuge der Harmonisierung aktualisiert. Die Herstellerangaben wurden aktualisiert. Der Abschnitt **Marken und Patente** wurde aktualisiert. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort.
Doc Rev. 4.0 11/2022	Die im **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Kit enthaltenen Transferpipetten wurden zu Transferpipetten aus der **cobas**® Transferpipettenpackung (P/N 09329676001) aktualisiert. Es wurde die Angabe hinzugefügt, wo das Produkt hergestellt wurde. Der Abschnitt **Marken und Patente** einschließlich des darin enthaltenen Links wurde aktualisiert. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort.