



Rx Only

cobas[®] ADV/hMPV/EV-RV UC

**Kwalitatieve nucleïnezuurtest
voor gebruik met de cobas[®] 6800/8800 systemen**

Voor gebruik bij *in-vitro* diagnostiek

cobas[®] ADV/hMPV/EV-RV UC	P/N: 09555625190
cobas[®] ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit	P/N: 09555595190
cobas omni Utility Channel Reagent Kit	P/N: 09052011190
cobas[®] Buffer Negative Control Kit	P/N: 09051953190

Inhoudsopgave

Beoogd gebruik	4
Samenvatting en verklaring van de test	4
Reagentia en materialen	7
cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC-reagentia en controles	7
cobas omni-reagentia voor monstervoorbereiding.....	9
Vereisten voor opslag en verwerking van reagentia	10
Aanvullende vereiste materialen	11
Vereiste instrumentatie en software	11
Voorzorgsmaatregelen en vereisten voor verwerking	12
Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen.....	12
Omgang met reagentia	13
Goede laboratoriumpraktijken.....	13
Afname, vervoer en opslag van monsters	14
Monsterafname.....	14
Transport en opslag	14
Gebruiksaanwijzing	14
Procedurele opmerkingen.....	14
Een cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC-test uitvoeren	15
Voorbereiden van de reagentiacassette.....	16
Voorbereiden van monsters en controles.....	17
Bepalen van de opdracht voor de testen	18
Resultaten.....	18
Kwaliteitscontrole en geldigheid van run en resultaten.....	18
Interpretatie van resultaten.....	19
Procedurele beperkingen.....	20

Niet-klinische evaluatie.....	21
Belangrijkste prestatiekenmerken.....	21
Detectielimiet (LoD)	21
Precisie — binnenlab.....	22
Reproduceerbaarheid	22
Inclusiviteit	23
Analytische specificiteit (kruisreactiviteit en microbiële interferentie)	24
Interfererende stoffen.....	25
Co-infectie (competitieve interferentie)	25
Klinische evaluatie.....	26
Aanvullende informatie	27
Belangrijke testfuncties.....	27
Symbolen	28
Technische ondersteuning.....	28
Fabrikant en importeur	29
Handelsmerken en patenten.....	29
Copyright.....	29
Referenties	30
Documentrevisie	31

Beoogd gebruik

De cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC kwalitatieve nucleïnezuurtest voor gebruik met het cobas omni Utility Channel op de cobas® 6800/8800 systemen is een geautomatiseerde, multiplex, realtime reverse transcriptie polymerase kettingreactie (RT-PCR)-test voor snelle, kwalitatieve *in vitro*-detectie van humaan adenovirus (ADV), metapneumovirus (hMPV) en enterovirus/rhinovirus (EV-RV).

Deze test is bedoeld voor gebruik als hulpmiddel bij de diagnose en differentiatie van ADV, hMPV en EV-RV in nasofaryngeale monsters met wattenstaafjes van patiënten met tekenen en symptomen van een infectie van de luchtwegen.

De resultaten van de cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC moeten worden geïnterpreteerd in de context van alle relevante klinische, epidemiologische en laboratoriumgegevens. Negatieve resultaten sluiten een virale infectie niet uit en dienen niet te worden gebruikt als enige basis voor behandeling of andere beslissingen op het gebied van patiëntbeheer. Anderzijds sluiten positieve resultaten een bacteriële infectie of co-infectie met andere virussen niet uit. De gedetecteerde ziekteverwekker is mogelijk niet de definitieve oorzaak van de ziekte.

De cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC kwalitatieve nucleïnezuurtest voor gebruik met het cobas omni Utility Channel op de cobas® 6800/8800 systemen is bedoeld voor professioneel gebruik in een klinische laboratoriumomgeving.

Samenvatting en verklaring van de test

Achtergrond

Acute infectie van de luchtwegen is wereldwijd de meest voorkomende ziekte, ongeacht leeftijd of geslacht¹ en de tweede doodsoorzaak bij kinderen jonger dan 5 jaar.² Tijdige identificatie van gewone niet-influenza- en niet-SARS-CoV-2-ademhalingsvirussen bij acuut zieke personen kan helpen om dure monitoring, isolatie, behandeling en ziekenhuisopname te voorkomen.

Humane adenovirussen zijn niet-omhulde virussen met een icosahedrale nucleocapside die een dubbelstrengs DNA-genoom bevatten. Momenteel zijn er acht subgroepen geïdentificeerd (A–G).³ Adenovirussen zijn ongebruikelijk stabiel ten opzichte van chemische of fysische agentia en ongunstige pH-condities, waardoor zij langdurig buiten het lichaam en water kunnen overleven. Adenovirussen verspreiden zich voornamelijk via ademhalingsdruppeltjes. Ze zijn wereldwijd aanwezig en worden vaak in verband gebracht met ziekten als bindvliesontsteking, gastro-enteritis, huiduitslag, neurologische aandoeningen en infecties van de luchtwegen.⁴ De symptomen van de ziekte hangen af van het bevoorkeurde weefseltropisme van het virus. Zo veroorzaken adenovirus 40 en 41, behorend tot subgroep F, gastro-enteritis, meestal bij kinderen.⁴ Epidemische keratoconjunctivitis wordt geassocieerd met de subgroepen D en E en ademhalingsaandoeningen worden meestal geassocieerd met de soorten B, C of E.⁵ Adenovirusinfectie wordt gewoonlijk tijdens de kinderjaren opgelopen en het virus kan jarenlang latent aanwezig blijven in menselijk lymfoïd weefsel.³

Het humaan metapneumovirus (hMPV) is een RNA-virus van de paramyxovirusfamilie en kan aandoeningen van de bovenste en onderste luchtwegen veroorzaken bij mensen van alle leeftijden, vooral bij jonge kinderen, oudere volwassenen en mensen met een verzwakt immuunsysteem.⁶ hMPV is het primaire etiologische agens dat verantwoordelijk is voor ongeveer 5 tot 10% van de ziekenhuisopnames van kinderen die lijden aan acute luchtweginfecties. De eerste besmetting met hMPV vindt meestal plaats tijdens de vroege kinderjaren en kan bronchiolitis en longontsteking veroorzaken, maar herinfecties komen gedurende de gehele levensduur voor. Door de langzame groei van het virus in celcultuur zijn moleculaire methoden zoals RT-PCR de diagnostische methode bij uitstek om hMPV op te sporen.⁶

Humane rhinovirussen (RV's) en enterovirussen (EV's) zijn belangrijke veroorzakers van infecties bij de mens. Deze twee picornavirussen delen een identieke genomische organisatie, hebben vergelijkbare functionele secundaire RNA-structuren en worden in hetzelfde genus ingedeeld vanwege hun grote sequentiehomologie.⁷ Ondanks hun gemeenschappelijke genomische kenmerken hebben deze twee groepen virussen echter verschillende fenotypische kenmerken. *In vivo* blijven rhinovirussen beperkt tot de luchtwegen en zijn ze verantwoordelijk voor meer dan de helft van de infecties van de bovenste luchtwegen (URTI). Daarom worden zij beschouwd als een van de meest frequente infectieuze agentia bij de mens wereldwijd.⁸ De meeste gevallen van RV-infecties zijn goedaardige, op zichzelf staande verkoudheidsachtige aandoeningen. Deze virussen kunnen echter ook ernstige longontsteking veroorzaken bij oudere en immuun-gecompromitteerde patiënten, alsook exacerbaties van chronische obstructieve longziekte en astma.⁸ Enterovirussen infecteren voornamelijk het maagdarmkanaal en kunnen zich verspreiden naar andere plaatsen, zoals het centrale zenuwstelsel. Sommige enterovirussen, zoals D68, vertonen echter een specifiek respiratoir tropisme en hebben dus eigenschappen die vergelijkbaar zijn met die van rhinovirussen.⁹⁻¹¹

Redenering voor PCR-testen

Realtime PCR (polymerasekettingreactie) is een nucleïnezuuramplificatiemethode die wordt gebruikt voor het opsporen van specifieke DNA-sequenties die zijn verkregen na extractie en door reverse transcriptie van RNA. Realtime PCR-technologie maakt een snelle en specifieke meting mogelijk van de aanwezigheid van genen van micro-organismen die in verband worden gebracht met infectieziekten. Een van de belangrijkste voordelen van deze technologie is een combinatie van snelheid en gevoeligheid die ongeëvenaard is door antigeendetectie of virale cultuur.^{12, 13}

Uitleg van de test

De cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC voor gebruik met het cobas omni Utility Channel op de cobas® 6800/8800 systemen is een geautomatiseerde, multiplex, realtime reverse transcriptie polymerase kettingreactie (RT-PCR)-test voor snelle, kwalitatieve *in vitro*-detectie en discriminatie van humane ADV, hMPV en EV-RV in nasofaryngeale (NPS) monsters verzameld in Copan Universal Transport Medium System (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport System (UVT) of gelijkwaardig. Het interne controle RNA, dat wordt gebruikt om de gehele monstervoorbereiding en het PCR-amplificatieproces te bewaken, wordt aan elk specimen toegevoegd tijdens monsterverwerking. Bovendien maakt de test gebruik van externe controles (positieve controle met lage titer en een negatieve controle).

Principes van de procedure

De cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC voor gebruik met het cobas omni Utility Channel is gebaseerd op volledig geautomatiseerde monstervoorbereiding (extractie en zuivering van nucleïnezuuren), gevolgd door PCR-amplificatie en detectie. De cobas® 6800/8800 systemen bestaan uit de monstertoevoermodule, de overdrachtsmodule, de verwerkingsmodule en de analytische module. Geautomatiseerd gegevensbeheer wordt uitgevoerd door de software van de cobas® 6800/8800 systemen, die testresultaten toewijst voor alle testen. Resultaten kunnen rechtstreeks op het scherm van het systeem worden geëvalueerd en worden afgedrukt als een rapport.

Nucleïnezuur uit patiëntmonsters en toegevoegde RNA-moleculen voor interne controle (RNA IC) worden tegelijkertijd geëxtraheerd. Nucleïnezuur wordt vrijgemaakt door toevoeging van proteïnase en een lyseerreagentia aan het monster. Het vrijgekomen nucleïnezuur bindt aan het silicaoppervlak van de toegevoegde magnetische glasdeeltjes. Ongebonden stoffen en onzuiverheden, zoals gedenuatureerd proteïne, celresten en potentiële PCR-remmers, worden verwijderd met hierop volgende wasstappen en gezuiverd nucleïnezuur wordt geëluëerd van de magnetische glasdeeltjes met elutiebuffer.

bij een verhoogde temperatuur. Externe controles (positieve en negatieve) worden op dezelfde manier verwerkt met elke run van **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC.

cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC bevat de primers en probes voor ADV, hMPV en EV-RV, die worden gebruikt in combinatie met het **cobas omni** Utility Channel Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2) en de testcassette voor 192 testen, die is meegeleverd in de **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit. De cassette voor 192 testen bevat een interne controle, die wordt herkend door specifieke primers en probes die onderdeel uitmaken van het **cobas omni** Utility Channel Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2).

Selectieve amplificatie van het doelnucleïnezuur van het monster en de positieve controle wordt bereikt door het gebruik van doelvirusspecifieke forward en reverse primers die zijn geselecteerd uit geconserveerde gebieden van de ADV-genen (pVI, precursor van het capside-eiwit, en pTP, precursor van het terminale eiwit), hMPV-genen (matrixeiwit) en EV-RV-genen (polyproteïne). Selectieve amplificatie van het interne controle RNA wordt bereikt door gebruik van niet-competitieve sequentiespecifieke forward en reverse primers, die geen homologie vertonen met de ADV-, hMPV- en EV-RV-genomen. Vermenigvuldigd doel-RNA wordt gedetecteerd door middel van splitsing van een fluorescent gelabelde oligonucleotideprobe. Een DNA-polymerase-enzym wordt gebruikt voor amplificatie.

De bereide **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-mastermix bevat detectieprobes die specifiek zijn voor humaan adenovirus, metapneumovirus en enterovirus/rhinovirus en het RNA-nucleïnezuur van de interne controle. Detectieprobes voor ADV, hMPV, EV-RV en het interne controle RNA zijn allemaal gelabeld met unieke fluorescente kleurstoffen, die dienen als reporters. Elke probe heeft daarnaast een tweede kleurstof, die dient als doofkleurstof. Wanneer de fluorescente kleurstof niet is gebonden aan de doelsequentie, worden de fluorescente signalen van de intacte probes onderdrukt door de doofkleurstof. Tijdens de PCR-amplificatiestap resulteert de hybridisering van de probes aan de specifieke, enkelstrengs-DNA-sjabloon in splitsing van de probe door de 5' naar -3' exonuclease-activiteit van het DNA-polymerase, wat resulteert in scheiding van de reporter- en doofkleurstoffen en de generatie van een fluorescent signaal. In elke PCR-cyclus worden er grotere hoeveelheden gespleten probes gegenereerd en het cumulatieve signaal van de reporterkleurstof neemt gelijktijdig toe. Elke reporterkleurstof wordt gemeten bij bepaalde golflengten, wat gelijktijdige detectie en onderscheiding van het vermenigvuldigde doel-RNA en het interne controle RNA mogelijk maakt. De Master Mix omvat deoxyuridine trifosfaat (dUTP) in plaats van deoxythimidine trifosfaat (dTTP), wat wordt opgenomen in het nieuw gevormde DNA (amplicon). Verontreinigende amplicons van eerdere PCR-runs worden vernietigd door het AmpErase-enzym [uracil-N-glycosylase], dat onderdeel uitmaakt van de PCR-mix, tijdens verhitting in de eerste thermische cyclusstap. Nieuw gevormde amplicons worden echter niet vernietigd, aangezien het AmpErase-enzym wordt geïnactiveerd bij blootstelling aan temperaturen boven 55 °C.

Reagentia en materialen

De meegeleverde materialen voor cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC zijn te vinden in Tabel 1. Vereiste, maar niet meegeleverde materialen kunnen worden gevonden in Tabel 2, Tabel 3, Tabel 4, Tabel 5 en Tabel 9.

cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC-reagentia en controles

Alle ongeopende reagentia en controles moeten worden bewaard zoals aanbevolen in Tabel 1 tot en met Tabel 5.

Tabel 1 cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC (primers en probes)

Bewaren bij 2–8 °C

(P/N 09555625190)

Onderdelen kit	Ingrediënten reagentia	Hoeveelheid per kit 192 testen
ADV/hMPV/EV-RV UC PP	10 mM Tris, 0,1 mM EDTA, 0,09% natriumazide upstream- en downstream-primers voor ADV, hMPV, EV-RV, fluorescent-gelabelde oligonucleotide probes specifiek voor ADV, hMPV, EV-RV	1 × 0,65 ml

Tabel 2 cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit

Bewaren bij 2–8 °C

(P/N 09555595190)

Onderdelen kit	Ingrediënten reagentia	Hoeveelheid per kit
ADV/hMPV/EV-RV UC (+) C	0,005% v/v lineair synthetisch ADV-, MPV- en EV/RV-DNA in 99,9% w/v verdunningsmiddel bestaande uit 0,05% w/v natriumazide, 20 µg/ml Poly rA, 0,10 mM EDTA, 10 mM Tris, pH 8,0	16 ml (10 × 1,6 ml)

Tabel 3 cobas omni Utility Channel Reagent Kit (UC)

Bewaren bij 2–8 °C
(P/N 09052011190)

Reagentia	Ingrediënten reagentia	Hoeveelheid per kit 192 testen
Cassette voor 192 testen		
Proteïnase-oplossing (PASE)	Tris-buffer, < 0,05% EDTA, calciumchloride, calciumacetaat, 8% proteïnase, glycerol EUH210: Veiligheidsinformatieblad op verzoek verkrijgbaar. EUH208: Bevat subtilisine van <i>Bacillus subtilis</i> . Kan een allergische reactie veroorzaken.	22,3 ml
Interne controle RNA (RNA-QS)	Tris-buffer, < 0,05% EDTA, < 0,001% beschermde RNA-constructie met primer en probe-specifieke sequentieregio's (niet-infectief RNA in MS2-bacteriofaag), < 0,1% natriumazide	21,2 ml
Elutiebuffer (EB)	Tris-buffer, 0,2% methyl-4-hydroxybenzoaat	21,2 ml
Master Mix Reagent 1 (MMX-R1)	Mangaanacetaat, kaliumhydroxide, < 0,1% natriumazide	7,5 ml
R2 Lege cassette (R2 EV)	Niet van toepassing	1
Flesje met Master Mix Reagent 2		
cobas omni Utility Channel Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2)	Tricine-buffer, kaliumacetaat, < 18% dimethylsulfoxide, glycerol, < 0,1% Tween 20, EDTA, < 0,12% dATP's, dCTP's, dGTP's, dUTP's, < 0,01% forward en reverse primers voor interne controle, < 0,01% met fluorescente kleurstof gelabelde oligonucleotideprobes die specifiek zijn voor RNA-IC, < 0,01% oligonucleotideaptameer, < 0,01% Z05D DNA-polymerase, < 0,1% AmpErase (uracil-N-glycosylase)-enzym (microbieel), < 0,1% natriumazide	19,6 ml (2 × 9,8 ml)

Tabel 4 cobas® Buffer Negative Control Kit

Bewaren bij 2–8 °C
(P/N 09051953190)

Onderdelen kit	Ingrediënten reagentia	Hoeveelheid per kit
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Tris-buffer, < 0,1% natriumazide, EDTA, < 0,002% Poly rA RNA (synthetisch)	16 ml (16 × 1 ml)

cobas omni-reagentia voor monstervoorbereiding

Tabel 5 cobas omni-reagentia voor monstervoorbereiding*

Reagentia	Ingrediënten reagentia	Hoeveelheid per kit	Veiligheidssymbool en waarschuwing**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Bewaren bij 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetische glasdeeltjes, Tris-buffer, 0,1% methyl-4-hydroxybenzoesaat, < 0,1% natriumazide	480 testen	Niet van toepassing
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Bewaren bij 2–8 °C (P/N 06997511190)	Tris-buffer, 0,1% methyl-4-hydroxybenzoesaat, < 0,1% natriumazide	4 × 875 ml	Niet van toepassing
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Bewaren bij 2–8 °C (P/N 06997538190)	42,56% (w/w) guanidinetiocyanaat***, 5% (w/v) polydocanol***, 2% (w/v) dithiothreitol***, dihydro-natriumcitraat	4 × 875 ml	 GEVAAR H302 + H332: Schadelijk bij inslikken en bij inademing. H314: Veroorzaakt ernstige brandwonden en oogletsel. H411: Giftig voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen. EUH032: Vormt zeer giftig gas in contact met zuren. P273: Voorkom lozing in het milieu. P280: Draag beschermende handschoenen/beschermende kleding/oogbescherming/gelaatsbescherming/gehoorbescherming. P303 + P361 + P353: BIJ CONTACT MET DE HUID (of het haar): Verontreinigde kleding onmiddellijk uittrekken. Huid met water afspoelen. P304 + P340 + P310: NA INADEMING: De persoon in de frisse lucht brengen en ervoor zorgen dat deze gemakkelijk kan ademen. Onmiddellijk een ANTIGIFCENTRUM/arts raadplegen. P305 + P351 + P338 + P310: BIJ CONTACT MET DE OGEN: Voorzichtig afspoelen met water gedurende een aantal minuten. Contactlenzen verwijderen, indien mogelijk; blijven spoelen. Onmiddellijk een ANTIGIFCENTRUM/arts raadplegen. P391: Gelekte/gemorste stof opruimen. 593-84-0 Guanidiniumthiocynaat 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimeercaptobutaan-2,3-diol
cobas omni Wash Reagent (WASH) Bewaren bij 15–30 °C (P/N 06997503190)	Natriumcitraatdihydraat, 0,1% methyl-4-hydroxybenzoesaat	4,2 l	Niet van toepassing

* Deze reagentia worden niet meegeleverd met de cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC kit. Zie de lijst met aanvullende benodigde materialen (Tabel 8).

** Productveiligheidslabels volgen hoofdzakelijk EU GHS-richtlijnen.

*** Gevaarlijke stof.

Vereisten voor opslag en verwerking van reagentia

Reagentia moeten worden opgeslagen en verwerkt zoals beschreven in Tabel 6 en Tabel 7.

Wanneer reagentia niet zijn geladen op de **cobas**® 6800/8800 systemen, moeten deze worden opgeslagen bij de overeenkomende temperatuur die is opgegeven in Tabel 6.

Tabel 6 Opslag van reagentia (wanneer reagens zich niet op het systeem bevindt)

Reagentia	Opslagtemperatuur
cobas ® ADV/hMPV/EV-RV UC ^a	2–8 °C
cobas ® ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit	2–8 °C
cobas omni Utility Channel Reagent Kit	2–8 °C
cobas ® Buffer Negative Control Kit	2–8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

^a De cassette met voorbereide reagentia kan tot 7 dagen worden bewaard bij 2–8 °C voorafgaand aan het eerste gebruik. Raadpleeg na het eerste gebruik de vervelvoorwaarden van de **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit in Tabel 7.

Reagentia die zijn geladen op de **cobas**® 6800/8800 systemen worden bewaard bij gepaste temperaturen en hun vervaldatum wordt bewaakt door het systeem. De **cobas**® 6800/8800 systemen gebruiken reagentia uitsluitend als aan alle voorwaarden in Tabel 7 wordt voldaan. Het systeem voorkomt automatisch gebruik van verlopen reagentia. Tabel 7 helpt de gebruiker om de omgangsvoorwaarden van reagentia te begrijpen die worden geïmplementeerd door de **cobas**® 6800/8800 systemen.

Tabel 7 Vervelvoorwaarden van reagentia geïmplementeerd op de **cobas**® 6800/8800 systemen

Reagentia	Vervaldatum kit	Stabiliteit van geopende kit	Aantal runs waarvoor deze kit kan worden gebruikt	Stabiliteit op het systeem (cumulatieve tijd op systeem buiten koelkast)
cobas omni Utility Channel Reagent Kit	Datum niet verstreken	90 dagen vanaf eerste gebruik	Max. 40 runs	Max 40 uur
cobas ® Buffer Negative Control Kit	Datum niet verstreken	Niet van toepassing ^a	Niet van toepassing	Max 10 uur
cobas omni Lysis Reagent	Datum niet verstreken	30 dagen na laden ^b	Niet van toepassing	Niet van toepassing
cobas omni MGP Reagent	Datum niet verstreken	30 dagen na laden ^b	Niet van toepassing	Niet van toepassing
cobas omni Sample Diluent	Datum niet verstreken	30 dagen na laden ^b	Niet van toepassing	Niet van toepassing
cobas omni Wash Reagent	Datum niet verstreken	30 dagen na laden ^b	Niet van toepassing	Niet van toepassing

^a Reagentia voor eenmalig gebruik.

^b Tijd wordt gemeten vanaf de eerste keer dat het reagens wordt geladen op de **cobas**® 6800/8800 systemen.

Aanvullende vereiste materialen

Tabel 8 Materialen en verbruiksgoederen voor gebruik op **cobas®** 6800/8800 systemen

Materiaal	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Zak en container voor vast afval of Zak voor vast afval met insteekstuk en update voor kitlade voor vast afval	07435967001 en 07094361001 of 08030073001 en 08387281001
cobas omni -testbuisjes 13×75 (optioneel)	06438776001

Vereiste instrumentatie en software

De **cobas®** 6800/8800-software en het **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC-analysepakket moeten worden geïnstalleerd op het instrument/de instrumenten. De Instrument Gateway (IG)-server wordt meegeleverd met het systeem.

Tabel 9 Instrumentatie

Apparatuur	P/N
cobas® 6800 systeem (optie verplaatsbaar)	05524245001 en 06379672001
cobas® 6800 systeem (vast)	05524245001 en 06379664001
cobas® 8800 systeem	05412722001
Monstertoevoermodule	06301037001
Instrument Gateway	06349595001
TWN3 Legic NFC USB (RFID lezer/schrijver)	07450460001
Externe pc met externe aansluiting, geleverd door de klant	N.v.t.
Streepjescodeprinter	N.v.t.

Raadpleeg voor meer informatie de gebruikershulp en/of gebruikershandleiding voor **cobas®** 6800/8800 systemen.

Opmerking: Neem contact op met uw plaatselijk Roche-vertegenwoordiger voor een gedetailleerde bestellijst voor monsterrekken, rekken voor gebruikte pipetpunten en rekhouders die worden geaccepteerd op de instrumenten.

Voorzorgsmaatregelen en vereisten voor verwerking

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Zoals voor elke testprocedure geldt zijn goede laboratoriumpraktijken essentieel voor goede prestaties van deze test. Vanwege de hoge gevoeligheid van deze test moet ervoor worden gezorgd dat reagentia en amplificatiemengsels vrij zijn van besmetting.

- Uitsluitend voor gebruik bij *in-vitro*-diagnostiek.
- **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC is niet geëvalueerd voor gebruik als screeningtest op de aanwezigheid van ADV, hMPV en EV-RV in andere monsters dan NPS-specimens.
- Alle patiëntmonsters moeten als infectieus worden behandeld en goede laboratoriumprocedures moeten worden gebruikt, zoals beschreven in Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories en in het CLSI-document M29-A4.^{14, 15} Alleen personeel dat bekwaam is in de hantering van infectieuze materialen en het gebruik van de **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC en **cobas**® 6800/8800 systemen mogen deze procedure uitvoeren.
- Alle materialen van menselijke afkomst moeten worden beschouwd als potentieel infectieus en moeten worden behandeld met algemene voorzorgsmaatregelen. Als er materiaal wordt gemorst, moet er onmiddellijk worden gedesinfecteerd met een vers bereide oplossing van 0,5% natriumhypochloriet in gedistilleerd of gedeïoniseerd water (huishoudbleekmiddel 1:10 verdunnen) of volg de passende procedures van de locatie.
- Het gebruik van steriele pipetten voor eenmalig gebruik en nucleasevrije pipetpunten wordt aanbevolen. Gebruik alleen meegeleverde of gespecificeerde benodigde verbruiksmaterialen om optimale testprestaties te verzekeren.
- Veiligheidsinformatiebladen (SDS, Safety Data Sheets) zijn op verzoek verkrijgbaar bij uw lokale vertegenwoordiger van Roche.
- Volg nauwkeurig de aangegeven procedures en richtlijnen om te verzekeren dat de test correct wordt uitgevoerd. Elke afwijking van de procedures en richtlijnen kan optimale testprestaties beïnvloeden.
- Onjuist positieve resultaten kunnen optreden wanneer overdracht van monsters niet afdoende wordt beheerst tijdens de verwerking van monsters.
- Informeer uw plaatselijke bevoegde instantie over ernstige incidenten die zich kunnen voordoen bij gebruik van deze test.

Omgang met reagentia

- Hanteer alle reagentia, controles en monsters volgens goede laboratoriumpraktijken om overdracht van monsters of controles te voorkomen.
- Voer voor gebruik een visuele inspectie uit van de reagentiacassette en de vaatjes, het verdunningsmiddel, lyseermiddel en wasreagens om te verzekeren dat deze geen tekenen van lekkage vertonen. Als er tekenen van lekkage worden gevonden, gebruik dat materiaal dan niet voor het testen.
- **cobas omni** Lysis Reagent bevat guanidiniethiocynaat, een potentieel gevaarlijke stof. Voorkom dat reagentia in contact komen met de huid, ogen of slijmvliesen. Als een dergelijk contact toch optreedt, dient onmiddellijk te worden gewassen met grote hoeveelheden water, anders kunnen brandwonden ontstaan.
- De **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC, **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas omni** MGP Reagent en **cobas omni** Specimen Diluent bevatten natriumazide als conserveermiddel. Voorkom dat reagentia in contact komen met de huid, ogen of slijmvliesen. Als een dergelijk contact toch optreedt, dient onmiddellijk te worden gewassen met grote hoeveelheden water, anders kunnen brandwonden ontstaan. Als deze reagentia worden gemorst, moeten ze eerst worden verdund met water voordat het oppervlak wordt drooggeveegd.
- Laat **cobas omni** Lysis Reagent, dat guanidiniethiocynaat bevat, niet in contact komen met natriumhypochloriet (bleekmiddel)-oplossing. Dit mengsel kan een zeer toxisch gas produceren.
- Werp alle materialen die in contact zijn gekomen met monsters en reagentia weg volgens de landelijke en lokale richtlijnen.

Goede laboratoriumpraktijken

- Pipetteer niet met de mond.
- Eet, drink en rook niet in de aangegeven werkgebieden.
- Draag laboratoriumhandschoenen, een laboratoriumjas en oogbescherming wanneer monsters en reagentia worden verwerkt. Handschoenen moeten worden vervangen tussen het hanteren van monsters en **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC kits, **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit, **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit en **cobas omni**-reagentia om besmetting te voorkomen. Voorkom het besmetten van handschoenen bij verwerking van monsters en controles.
- Was uw handen grondig na het hanteren van monsters en kitreagentia en na het verwijderen van de handschoenen.
- Desinfecteer en reinig alle werkoppervlakken in het laboratorium grondig met een vers bereide oplossing van 0,5% natriumhypochloriet in gedestilleerd of gedeïoniseerd water (verdun huishoudelijk bleekmiddel in het water tot een verhouding van 1:10). Neem het oppervlak vervolgens af met 70% ethanol.
- Als er materiaal wordt gemorst op het **cobas**® 6800/8800 instrument, volgt u de instructies in de gebruikershulp en/of gebruikershandleiding voor de **cobas**® 6800/8800 systemen om het oppervlak van het instrument/de instrumenten op de juiste wijze te reinigen en ontsmetten.

Afname, vervoer en opslag van monsters

Opmerking: Behandel alle monsters en controles alsof overdracht van infectueuze stoffen mogelijk is.

Bewaar alle monsters bij de aangegeven temperaturen.

De stabiliteit van de monsters wordt beïnvloed door hogere temperaturen.

Zorg ervoor dat monsters geëquilibreerd zijn tot kamertemperatuur voorafgaand aan overdracht naar een **cobas omni**-testbuisje.

Monsterafname

- Nasofaryngeale monsters moeten worden afgenomen volgens de standaardafnametechniek met behulp van bevlokte wattenstaafjes en onmiddellijk in 3 ml UTM-RT, UVT of equivalent worden geplaatst.
- Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de afnamehulpmiddelen voor informatie over gevaren.

Transport en opslag

- Vervoer van afgenomen monsters moet voldoen aan alle van toepassing zijnde voorschriften voor het vervoer van etiologische agentia.
- Na verzameling kunnen monsters maximaal 4 uur worden opgeslagen in monsterafnamebuisjes bij 15–25 °C, maximaal 3 dagen bij 2–8 °C of maximaal 30 dagen bij -20 tot -80 °C met maximaal 3 vries- en ontdooicycli.

Gebruiksaanwijzing

Procedurele opmerkingen

- De test is uitsluitend bedoeld voor gebruik met de **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC USAP van Roche.
- Gebruik geen **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit, **cobas**® Buffer Negative Control kit, **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-kit, **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit of **cobas omni**-reagentia na de vervaldatum.
- Gebruik uitsluitend de UC MMX-R2-flesjes die zijn meegeleverd met de reagentiacassette.
- Hergebruik geen verbruiksgoederen. Ze zijn voor eenmalig gebruik.
- Zorg ervoor dat streepjescodelabels van de monsters op monsterbuisjes zichtbaar zijn door de openingen op de zijkant van de monsterrekjes. Raadpleeg de gebruikershandleiding van de **cobas**® 6800/8800 systemen voor de juiste streepjescodespecificaties en aanvullende informatie over het laden van monsterbuisjes.
- Raadpleeg de gebruikershulp en/of gebruikershandleiding van de **cobas**® 6800/8800 systemen voor gepast onderhoud van de instrumenten.

Een cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC-test uitvoeren

cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC kan worden uitgevoerd met een minimaal benodigd monstervolume van 0,6 ml in het cobas omni-testbuisje voor monsters die zijn verzameld in UTM-RT, UVT of equivalent.

Afbeelding 1 Testprocedure cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC

1	Meld u aan bij het systeem Druk op Start om het systeem voor te bereiden Geef opdracht voor de testen
2	Vul reagentia en verbruiksgoederen volgens aanwijzingen van het systeem: • Laad testspecifieke reagentiacassette • Laad controlecassettes • Laad pipetpunten • Laad verwerkingsplaten • Laad MGP-reagens • Laad amplificatieplaten • Vul het monsterverdunningsmiddel • Vul het lyseermiddel • Vul het wasreagens
3	Monsters laden op het systeem: • Laad monsterrekjes en rekjes voor gebruikte pipetpunten op de monstertoevoermodule • Bevestig dat monsters zijn aanvaard in de overdrachtsmodule
4	Start de run door de knop "Start manually" op de gebruikersinterface in te drukken of laat deze automatisch starten na 120 minuten of zodra de batch vol is
5	Evalueer en exporteer resultaten
6	Verwijder en sluit monsterbuisjes af die voldoen aan de minimale volumevereisten als deze nodig zijn voor toekomstig gebruik Reinig het instrument: • Verwijder lege controlecassettes • Verwijder de amplificatieplaatlade • Verwijder vloeibaar afval • Verwijder vast afval

Voorbereiden van de reagentiacassette

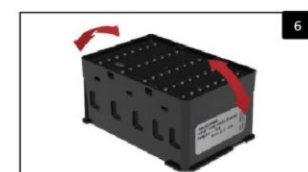
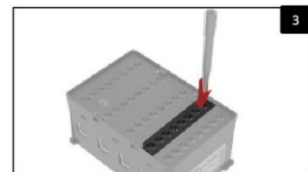
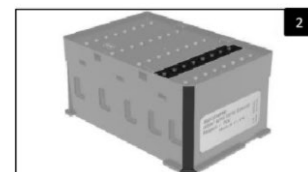
De PCR MMX R2 wordt bereid uit de mix van Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2) en **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-primers en -probes die zijn geladen in de **cobas omni** Utility Channel Reagent kit-cassette voor 192 testen.

- Verwijder de Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2, zie afbeelding 1) uit de **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit en de **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-primers en -probes uit hun opslaglocatie bij 2–8 °C.
- Meng UC MMX-R2 op de rolmenger gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur.
Opmerking: Als er geen rolmenger aanwezig is, draait u het flesje 20 maal ondersteboven.
- Breng 10 ml UC MMX-R2 reagens over naar een tegen licht beschermd polypropyleen buisje.
Opmerking: Raadpleeg de gebruikershulp voor het **cobas omni** Utility Channel voor meer informatie over de optionele overdrachtsstappen.
- Mix en draai de **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-primers en -probes kort af.
- Voeg 0,6 ml van de **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-primers en -probes (raadpleeg Tabel 1) toe aan het tegen licht beschermde polypropyleen buisje.
- Meng het polypropyleen buisje gedurende 5 minuten op de rolmenger.
Opmerking: Als er geen rolmenger aanwezig is, draait u het flesje 20 maal ondersteboven.



De reagentiacassette wordt voorbereid door de PCR-mix vanuit de **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit in de reagentiacassette te laden.

- Plaats de reagentiacassette door de schuine rand in de hoek rechtsonder te plaatsen (zie afbeelding 2).
Opmerking: De tweede rij vanaf de rechterzijde bevat de lege MMX-container.
- Plaats een pipetpunt van 1 ml in de bovenste septumopening van rij 2 (zie afbeelding 3).
Opmerking: Door de pipetpunt kan de luchtdruk in de cassette zich aanpassen terwijl de bereide PCR-mix wordt toegevoegd.
- Pak een repeatpipet met een pipetpunt van 10 ml. Laad de pipetpunt met 9,7 ml bereide PCR-mix.
- Plaats de geladen pipet in de onderste septumopening van de reagentiacassette. Doorboor het septum diep genoeg om morsen in rij 2 te voorkomen (zie afbeelding 4).
- Kantel de reagentiacassette onder een hoek van 45° in de lengterichting van de bodem. Zorg ervoor dat de cassette langs de zijde wordt gekanteld waar de pipetpunt van 10 ml is ingebracht (zie afbeelding 5).
- Pipetteer 9,7 ml bereide PCR-mix langzaam en voorzichtig door het onderste septum in de lege container in rij 2 (zie afbeelding 5). Dispenseer zo mogelijk de bereide PCR-mix in één enkele beweging. Zorg ervoor dat het juiste volume bereide PCR-mix wordt gepipetteerd.
- Zorg ervoor dat er geen vloeistof achterblijft in de pipetpunt van 1 ml en verwijder deze uit het septum.



Opmerking: als zich nog vloeistof in de pipetpunt bevindt, roteert u de punt voorzichtig om de vloeistof vanuit de pipetpunt weg te laten lopen in de cassette. Als er nog steeds vloeistof achterblijft in de pipetpunt van 1 ml, doet u het volgende: Zuig met behulp van de repeatpipet met een pipetpunt van 10 ml een gedeelte van de gepipetteerde PCR-mix op uit de cassette totdat er geen vloeistof meer achterblijft in de pipetpunt van 1 ml. Pipetteer vloeistof in de pipetpunt van 10 ml langzaam en voorzichtig terug in de cassette. Zodra beide pipetpunten leeg zijn, kunnen de punten worden verwijderd van de cassette.

- Kantel de reagentiacassette langzaam 20 maal heen en weer om luchtballen te verwijderen uit de zojuist gevulde container (zie afbeelding 6).
- Op het etiket van de **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit voor 192 testen documenteert u de naam van de test (**cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC), de datum waarop de cassette is voorbereid, het lotnummer van de gebruikte primers en probes van de testkit (lotnummer P&P-mix) en markeert u de kit met “P&P Added” ter bevestiging dat de mix van primers en probes is toegevoegd.

Het RFID-etiket van de voorbereide **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit reagentiacassette wordt als volgt gelabeld:

- Open de **cobas omni** Utility Channel Tool met behulp van het startpictogram voor de Roche Utility Channel Tool op het bureaublad.
- Klik op de knop “Open UC analysis package” en selecteer het USAP.zip-bestand uit het gedeelte “Recently used UC specific analysis packages” of laad de UC_AMER USAP via “Open published UC analysis package to write on reagent cassette RFID tag”. Het UC-analysepakkettscherm verschijnt in het tabblad UCAP.
- Klik in het UC-analysepakketvenster op de knop “Reagent cassette”.
- Voer het lotnummer van de **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit in het veld dat overeenkomt met de lot-id van de reagentiacassette.
- Plaats de RFID-reader/writer naast het RFID-etiket van de Utility Channel reagentiacassette die beschreven moet worden.
- Klik op de knop “Write data on the RFID tag” om het RFID-etiket te schrijven.
- Laad de voorbereide reagentiacassette op de **cobas**® 6800/8800 systemen.
- De voorbereide reagentiacassette kan tot 7 dagen worden bewaard bij 2–8 °C voorafgaand aan het eerste gebruik. Raadpleeg na het eerste gebruik de vervalvoorwaarden van de **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit in Tabel 7.

Vorbereiden van monsters en controles

Er moet één positieve controle worden uitgevoerd als een monster in elke run en voor elke nieuwe reagentiacassette. Om te garanderen dat elke controlebatch een positieve controle bevat, wordt het aanbevolen om de hele **cobas omni** Utility Channel reagentiacassette te gebruiken voordat u een nieuwe **cobas omni** Utility Channel reagentiacassette laadt.

Monsters die zijn verzameld in UTM-RT, UVT of gelijkwaardig en positieve controles moeten worden gemixt en overgebracht in afzonderlijke **cobas omni**-testbuisjes (0,6 ml) vóór verwerking op de **cobas**® 6800/8800 systemen. Monsters die zijn overgebracht naar **cobas omni**-testbuisjes moeten worden verwerkt met de monstertypeselectie “VTM”.

Opmerking: Bij gebruik van bevroren NPS-monsters moeten de monsters op kamertemperatuur worden gebracht totdat ze volledig zijn ontdooid en vóór gebruik 3 tot 5 seconden worden gevortexed.

Wees altijd voorzichtig wanneer u monsters overbrengt van een monsterafnamebuisje naar een cobas omni-testbuisje.

Gebruik pipetten met aerosolbarrière of positieve-verplaatsingspunten voor de hantering van monsters.

Gebruik altijd een nieuwe pipetpunt voor elk monster.

Zorg ervoor dat monsters geëquilibreerd zijn tot kamertemperatuur voorafgaand aan overdracht naar een cobas omni-testbuisje.

Bepalen van de opdracht voor de testen

Maak een testopdracht aan zoals beschreven in de gebruikershandleiding van de **cobas**® 6800/8800 systemen.

- Selecteer in het veld Sample type “VTM” in het vervolgkeuzemenu.
- Selecteer in het gebied Test “UC_AMER” in het vervolgkeuzemenu.
- Controleer in het gebied Volume of het volume ingesteld is op 400 µl.
- Sla de test op en voer deze uit zoals beschreven in de gebruikershandleiding van de **cobas**® 6800/8800 systemen.

Raadpleeg de gebruikershandleiding van de **cobas**® 6800/8800 systemen voor meer informatie.

Resultaten

De **cobas**® 6800/8800 systemen detecteren automatisch ADV, hMPV en EV-RV voor elk individueel verwerkt monster en controle, waarbij individuele doelresultaten voor monsters en de positieve controle worden weergegeven, alsook de geldigheid van de test en algemene resultaten voor de negatieve controle.

Kwaliteitscontrole en geldigheid van run en resultaten

- Bij elke batch moet er één **cobas**® Buffer Negative Control [BUF (-) C] en één **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC Control [ADV/hMPV/EV-RV UC (+) C] worden verwerkt.
- In de **cobas**® 6800/8800-software en/of het rapport kunt u nagaan of er vlaggetjes en bijbehorende resultaten zijn geplaatst om de geldigheid van de batch te verzekeren.
- Alle vlaggetjes zijn beschreven in de gebruikershandleiding van de **cobas**® 6800/8800 systemen.
- De batch is geldig als er geen vlaggetjes zijn geplaatst voor de negatieve controle en als de positieve controle positief is voor alle doelen. Als de batch ongeldig is, herhaalt u het testen van de hele batch.

Validatie van de resultaten wordt automatisch uitgevoerd door de **cobas**® 6800/8800-software op basis van het resultaat van de negatieve controle.

De validatie van de positieve controle moet worden uitgevoerd door de operator, op basis van het resultaat van de positieve controle.

Om deze geldigheid te bepalen, interpreteert u de resultaten van de controles en IC zoals beschreven in Tabel 10 hieronder.

Tabel 10 Run en interpretatie van geldigheid van het resultaat

Geldigheid	Controle	Geldig	Ongeldig	Validatie
Run	(-) Ctrl	Aangegeven als “Valid” in kolom “Test Result”	Aangegeven als “Invalid” in kolom “Test Result” (Alle monsters van de run moeten opnieuw worden getest)	cobas ® 6800/8800 systemen
	(+) Ctrl	Ct-waarde aangegeven in elke kolom “Target”	Aangegeven als “Invalid” of “Negative” in één van de Target-kolommen (1, 2 OF 3) (Alle monsters van de run moeten opnieuw worden getest)	Operator
Monster	IC	Aangegeven als “Yes” in kolom “Valid”	Aangegeven als “No” in de kolom “Valid” EN Target 1, 2 EN 3: Ongeldig (Ongeldig monster moet opnieuw worden getest)	cobas ® 6800/8800 systemen

Interpretatie van resultaten

Als de run en het monster geldig zijn, wordt de interpretatie van de resultaten voor elk doel gebaseerd op de resultaten die worden geleverd door de cobas® 6800/8800 systemen en die zijn beschreven in Tabel 11. Ongeldige resultaten voor één of meer doelcombinaties zijn mogelijk en worden specifiek gerapporteerd voor elk kanaal op de cobas® 6800/8800 systemen. In deze gevallen moet het oorspronkelijke monster opnieuw worden getest om een geldig doelresultaat te verkrijgen. Als het doelresultaat nog steeds ongeldig is, moet een nieuw monster worden verkregen.

Resultaten en de overeenkomstige interpretatie ervan voor de detectie van ADV, hMPV en EV-RV worden hieronder getoond (Tabel 11).

Tabel 11 Interpretatie van resultaten van cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC

Doel 1 (MPV)	Doel 2 (ADV)	Doel 3 (EVRV)	Beoordeling
MPV Negatief	Willekeurig	Willekeurig	Doelresultaat voor MPV is geldig. Resultaat voor MPV RNA is niet gedetecteerd.
MPV Ct-waarde	Willekeurig	Willekeurig	Doelresultaat voor MPV is geldig. Resultaat voor MPV RNA is gedetecteerd.
Ongeldig	Willekeurig	Willekeurig	Doelresultaat voor MPV is ongeldig. Monster moet opnieuw worden getest. Als het resultaat nog steeds ongeldig is, moet een nieuw monster worden verkregen.
Willekeurig	ADV Negatief	Willekeurig	Doelresultaat voor ADV is geldig. Resultaat voor ADV DNA is niet gedetecteerd.
Willekeurig	ADV Ct-waarde	Willekeurig	Doelresultaat voor ADV is geldig. Resultaat voor ADV DNA is gedetecteerd.
Willekeurig	Ongeldig	Willekeurig	Doelresultaat voor ADV is ongeldig. Monster moet opnieuw worden getest. Als het resultaat nog steeds ongeldig is, moet een nieuw monster worden verkregen.
Willekeurig	Willekeurig	EVRV Negatief	Doelresultaat voor EVRV is geldig. Resultaat voor EVRV RNA is niet gedetecteerd.
Willekeurig	Willekeurig	EVRV Ct-waarde	Doelresultaat voor EVRV is geldig. Resultaat voor EVRV RNA is gedetecteerd.
Willekeurig	Willekeurig	Ongeldig	Doelresultaat voor EVRV is ongeldig. Monster moet opnieuw worden getest. Als het resultaat nog steeds ongeldig is, moet een nieuw monster worden verkregen.
Ongeldig	Ongeldig	Ongeldig	Geen van de doelresultaten is geldig. Monster moet opnieuw worden getest. Als het resultaat nog steeds ongeldig is, moet een nieuw monster worden verkregen.

Procedurele beperkingen

- **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC is uitsluitend geëvalueerd voor gebruik in combinatie met de **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit, **cobas omni** Utility Channel Reagent kit, **cobas®** Buffer Negative Control Kit, **cobas omni** MGP Reagent, **cobas omni** Lysis Reagent, **cobas omni** Specimen Diluent en **cobas omni** Wash Reagent voor gebruik op de **cobas®** 6800/8800 systemen.
- De test is uitsluitend bedoeld voor gebruik met UC_AMER USAP van Roche.
- Betrouwbare resultaten zijn afhankelijk van juiste monsterafname, opslag en omgangsprocedures.
- Deze test moet worden gebruikt voor de opsporing van ADV, hMPV en EV-RV (serotypen/soorten beschreven in inclusiviteit van niet-klinische prestatie-evaluatiestudies) in nasofaryngeale monsters die zijn afgenomen in een UTM-RT, UVT of equivalent. Het testen van andere monstertypen met **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC kan resulteren in onnauwkeurige resultaten.
- Detectie van ADV-, hMPV- en EV-RV-nucleïnezuur kan worden beïnvloed door monsterafnamemethoden, patiëntfactoren (bijv. aanwezigheid van symptomen) en/of infectiefase.
- Net als bij andere moleculaire testen kunnen mutaties binnen de doelgebieden van **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC de binding van de primer en/of probe beïnvloeden, waardoor de aanwezigheid van een virus niet gedetecteerd kan worden.
- Vals negatieve of ongeldige resultaten kunnen optreden als gevolg van interferentie. De interne controle is inbegrepen in **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC (in de **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit) voor de identificatie van monsters die stoffen bevatten die mogelijke interferentie veroorzaken met nucleïnezuurisolaties en PCR-amplificatie.
- De toevoeging van AmpErase-enzym aan de **cobas omni** Utility Channel Master Mix-reagentia maakt selectieve amplificatie van doelnucleïnezuur mogelijk; goede laboratoriumpraktijken en zorgvuldige naleving van de procedures vastgesteld in deze gebruiksaanwijzing zijn echter noodzakelijk om besmetting van reagentia en amplificatiemengsels te voorkomen.

Niet-klinische evaluatie

Belangrijkste prestatiekenmerken

Detectielimiet (LoD)

De detectielimieten van cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC werden bepaald door analyse van seriële verdunningen van hMPV A1_9-, ADV C2- en Cox A21-stammen, geleverd en gekwantificeerd in TCID₅₀/ml (ZeptoMetrix), in een pool van ADV-hMPV-EV-RV-negatieve NPS specimens. Panels van zes concentratieniveaus, waaronder een negatief panellid, werden getest met drie reagenssloten cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC (Tabel 12). De studie toont aan dat cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC hMPV A1_9, ADV C2 en Cox A21 detecteert bij respectieve concentraties van 0,81, 3,29 en 2,05 TCID₅₀/ml (Tabel 13).

Tabel 12 Bepaling LoD

Virusstam	Lot	LoD _{95%} [TCID ₅₀ /ml]	95% CI van LoD [TCID ₅₀ /ml]	Positief percentage ≥ 95% [TCID ₅₀ /ml]	Gemiddelde Ct bij pos. perc. van ≥ 95%
hMPV A1_9	Lot 1	0,27	0,27–0,27	0,67	42,40
	Lot 2	0,81	0,45–1,17	2,00	38,80
	Lot 3	0,23	0,23–0,23	0,67	41,43
	Lot 1–3	0,57	0,43–0,72	0,67	42,21
ADV C2	Lot 1	2,23	1,57–2,90	5,00	34,68
	Lot 2	3,29	1,57–5,00	5,00	34,37
	Lot 3	2,39	1,58–3,19	5,00	34,02
	Lot 1–3	2,61	1,58–3,64	5,00	34,36
Cox A21	Lot 1	1,48	0,17–2,78	1,67	36,60
	Lot 2	2,05	0–7,03	5,00	34,28
	Lot 3	1,62	0,34–2,89	1,67	35,86
	Lot 1–3	0,65	0–1,93	1,67	36,23

Tabel 13 LoD — samenvatting van minst gevoelige reagenslot

Virusstam	Matrix	LoD _{95%}	Onder – Boven LoD _{95%}
hMPV A1_9	NPS	0,81 TCID ₅₀ /ml	0,45–1,17
ADV C2	NPS	3,29 TCID ₅₀ /ml	1,57–5,00
Cox A21	NPS	2,05 TCID ₅₀ /ml	0–7,03

Precisie — binnenlab

De precisie van de **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC werd bepaald door analyse van twee concentraties ($3 \times$ en $5 \times \text{LoD}_{95\%}$) van de ADV C2-, hMPV A1_9- en Cox A21-isolaten waar afzonderlijk UTM werd toegevoegd, aangevuld met relevante concentraties genomische DNA en mucine om het NPS-monster na te bootsen (UTM-matrix). De monsters werden gedurende vijf dagen getest, waarbij gebruik werd gemaakt van drie loten **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-reagentia en drie operators op één instrument. Elk monster doorliep de volledige **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-procedure op het volledig geautomatiseerde **cobas**® 6800/8800 systeem. De resultaten worden weergegeven in Tabel 14.

Tabel 14 Overzicht van precisie

Target	Toevoegings-niveau	Variabiliteit tussen operatoren			Variabiliteit tussen cobas ® ADV/hMPV/EV-RV UC-reagensloten			Variabiliteit tussen dagen/runs		
		Gemiddelde Ct	SD	CV (%)	Gemiddelde Ct	SD	CV (%)	Gemiddelde Ct	SD	CV (%)
ADV C2	$3 \times \text{LoD}_{95\%}$	31,91	0,09	0,28	32,07	0,21	0,65	31,90	0,27	0,85
	$5 \times \text{LoD}_{95\%}$	30,18	0,11	0,38	30,11	0,26	0,88	30,12	0,21	0,69
hMPV A1_9	$3 \times \text{LoD}_{95\%}$	37,88	0,17	0,46	36,97	0,44	1,20	37,26	1,03	2,76
	$5 \times \text{LoD}_{95\%}$	33,59	0,27	0,81	33,70	0,09	0,26	33,35	1,06	3,18
Cox A21	$3 \times \text{LoD}_{95\%}$	34,74	0,15	0,44	34,47	0,20	0,58	34,39	0,14	0,40
	$5 \times \text{LoD}_{95\%}$	32,68	0,21	0,65	32,89	0,13	0,41	32,73	0,49	1,49

Reproduceerbaarheid

De reproduceerbaarheid van **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC werd bepaald door positieve panelleden te testen op twee concentraties ($3 \times$ en $5 \times \text{LoD}_{95\%}$) van de ADV-, hMPV- en Cox A21-stammen afzonderlijk toegevoegd in UTM-matrix. De monsters werden getest op twee instrumenten/sites. Elk monster doorliep de volledige **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-procedure op het volledig geautomatiseerde **cobas**® 6800/8800 systeem. De resultaten worden weergegeven in Tabel 15.

Tabel 15 Overzicht van reproduceerbaarheid

Target	Toevoegingsniveau	Reproduceerbaarheid		
		Gemiddelde Ct	SD	CV (%)
ADV	$3 \times \text{LoD}_{95\%}$	32,14	0,45	1,40
	$5 \times \text{LoD}_{95\%}$	30,54	0,33	1,08
hMPV	$3 \times \text{LoD}_{95\%}$	37,91	0,17	0,46
	$5 \times \text{LoD}_{95\%}$	34,18	0,61	1,78
Cox A21	$3 \times \text{LoD}_{95\%}$	35,07	0,29	0,82
	$5 \times \text{LoD}_{95\%}$	33,01	0,14	0,42

Inclusiviteit

Tien ADV-stammen (soorten B, C en E), acht hMPV-stammen (serotypen A1, A2, B1 en B2), zeven RV-stammen (RV-soorten A en B) en tien EV-stammen (EV-soorten A, B, C en D) werden getest bij $3 \times \text{LoD}_{95\%}$ in UTM-matrix. Uit de resultaten blijkt dat cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC de stammen detecteert die zijn opgenomen in Tabel 16.

Tabel 16 Overzicht van inclusiviteit

Doelziekteverwekker	Isolaat
ADV	ADV B3
	ADV B7
	ADV B11
	ADV B14
	ADV B21
	ADV C1
	ADV C2
	ADV C5
	ADV C6
	ADV E4
hMPV	hMPV9 A1
	hMPV16 A1
	hMPV27 A2
	hMPV 3 B1
	hMPV 5 B1
	hMPV 4 B2
	hMPV 8 B2
	hMPV 18 B2
EV-RV	Rhinovirus B14
	Rhinovirus A16
	Rhinovirus B42
	Rhinovirus B70
	Rhinovirus A80
	Rhinovirus A2
	Rhinovirus 1A
	Coxsackievirus A21
	Coxsackievirus A10
	Enterovirus 68
	Echovirus 6
	Echovirus 9
	Echovirus 11
	Enterovirus 71
	Coxsackievirus B3
	Coxsackievirus B4
	Coxsackievirus A9

Analytische specificiteit (kruisreactiviteit en microbiële interferentie)

De analytische specificiteit van cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC werd geëvalueerd door verdunning van virussen, bacteriën, schimmels of gisten (vermeld in Tabel 17) met en zonder ADV C2, hMPV A1_9 en Cox A21-stammen (samengevoegd tot $3 \times \text{LoD}_{95\%}$) in UTM-matrix. De virussen werden getest met $1,00\text{E}+04$ of $1,00\text{E}+05$ TCID₅₀/ml of kopieën/ml. Bacteriën, gisten en schimmels werden getest met $1,00\text{E}+06$ CFU/ml, IFU/ml of CCU/ml. Geen van deze niet-gerichte ziekteverwekkers had invloed op de prestaties van de cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC. In totaal werd 100% van de negatieve resultaten verkregen met cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC voor alle ADV/hMPV/EV-RV-negatieve monsters en 100% van de positieve resultaten werd verkregen voor alle ADV/hMPV/EV-RV-positieve monsters.

Tabel 17 Micro-organismen getest op analytische specificiteit/kruisreactiviteit

Naam van het micro-organisme	Geteste concentratie
<i>Aspergillus fumigatus</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	$1,00\text{E}+06$ IFU/ml
Coronavirus-SARS-Cov-2	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
Cytomegalovirus (CMV)	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
Epstein-Barrvirus (EBV)	$1,00\text{E}+05$ kopieën/ml
<i>Escherichia coli</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	$1,00\text{E}+04$ TCID ₅₀ /ml
Influenzavirus A H1N1	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
Influenzavirus B	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Legionella pneumophila</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
Mazelenvirus	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
Bof	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
<i>Mycobacterium avium</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	$1,00\text{E}+06$ CCU/ml
<i>Neisseria elongata</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
Para-influenza 1	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
Para-influenza 2	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
Para-influenza 3	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
Parainfluenza 4 b	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
Respiratoir syncytieel virus A (RSV-A)	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
Respiratoir syncytieel virus B (RSV-B)	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Streptococcus salivarius</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
Varicella-zostervirus (VZV)	$1,00\text{E}+05$ kopieën/ml

Interfererende stoffen

Het effect van mogelijk storende stoffen op de prestaties van de **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-test werd geëvalueerd door tien exogene en twee endogene stoffen te testen, met en zonder ADV-, hMPV-, EV-RV-stammen in UTM-matrix (co-formulering bij $3 \times \text{LoD}_{95\%}$). Zowel exogene als endogene stoffen werden getest in klinisch relevante concentraties (Tabel 18). Geen van deze stoffen interfereerde met de prestaties van de **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC bij de geteste concentraties. In totaal werd 100% van de negatieve resultaten verkregen met **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC voor alle ADV-, hMPV-, EV-RV-negatieve monsters en 100% van de positieve resultaten werd verkregen voor alle ADV-, hMPV-, EV-RV-positieve monsters.

Tabel 18 Exogene en endogene stoffen getest op interferentie

Stof	Eindconcentratie
Zanamivir	5 mg/ml
Fluticason (Flixotide-vernevelaars)	5% (v/v)
Budesonide	0,039 mg/ml
Mupirocin	5 mg/ml
Oxymetazoline (Nasivin)	5% (v/v)
Oseltamivir-fosfaat	8 mg/ml
Tobramycin	4 µg/ml
Lidocaïne	2,68 mg/ml
Benzocaïne	5 mg/ml
<i>Galphimia glauca</i> , <i>Histaminum hydrochloricum</i> , <i>Luffa operculata</i> , zwavel (Luffeel)	5% (v/v)
Mucine	0,5% (v/v)
Volbloed	1,5% (v/v)

Co-infectie (competitieve interferentie)

Het co-infectiecijfer bij patiënten met respiratoire symptomen kan hoog zijn, vooral co-infecties met rhinovirussen/enterovirussen zoals beschreven in de literatuur.^{16, 17} Eén laaggeconcentreerd ($3 \times \text{LoD}_{95\%}$) oel werd samen met twee hooggeconcentreerde ($1000 \times \text{LoD}_{95\%}$) doelen getest. De referentie met individueel toegevoegd doel ($3 \times \text{LoD}_{95\%}$) en de negatieve NPS-exemplaren werden ook getest. De resultaten tonen aan dat **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC in staat is ADV-, hMPV- en EV-RV-doelen te detecteren, zowel in individuele als in samengestelde toegevoegde toestand.

Klinische evaluatie

De prestaties van cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC-test werden intern geëvalueerd in vergelijking met drie CE-IVD-kits voor detectie van ADV (Diagenode R-DiaADV), hMPV (Diagenode R-DiaRes), en EV-RV (Altona RealStar Enterovirus PCR Kit 1.0) met gebruikmaking van gearhiveerde nasofaryngeale wattenstaafjesmonsters (NPS).

De klinische evaluatiestudie omvatte 188 monsters, waaronder 96 vooraf geselecteerde klinische specimens van NPS met een bekende status en 92 klinische specimens van NPS met een onbekende status.

Zoals te zien is in Tabel 19, vertoonde cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC-test een hoog overeenkomstpercentage met de vergelijkingstest voor de detectie van ADV, hMPV en EV-RV.

Tabel 19 Samenvatting van de klinische prestaties van cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC

Virus	Aantal monsters	Testresultaten				Overeenkomststatistieken		
		Eenduidig positief (N)	Niet-eenduidig positief (N)	Eenduidig negatief (N)	Niet-eenduidig negatief (N)	Overeenkomst-parameter	Overeenkomst-percentage (%)	95% CI (LCL, UCL)*
ADV	186	22	4	159	1	PPA	95,7%	(79,0%, 99,2%)
						NPA	97,5%	(93,9%, 99,0%)
hMPV	188	22	2	164	0	PPA	100,0%	(85,1%, 100,0%)
						NPA	98,8%	(95,7%, 99,7%)
EV-RV	188	40	7	139	2	PPA	95,2%	(84,2%, 98,7%)
						NPA	95,2%	(90,4%, 97,7%)

* Twee monsters werden van de analyse uitgesloten omdat bevestigd werd dat zij tot de ADV-soorten D en F behoorden.

Voor 16 monsters werden niet-eenduidige resultaten waargenomen tussen de cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC en de vergelijkende testen. Voor ADV waren er 4 niet-eenduidige positieven waarvoor sequencing geen interpreteerbare resultaten opleverde, maar 1 van de 4 werd door de leverancier ADV-positief bevestigd. Het niet-eenduidige negatieve ADV-monster werd gesequenced, maar de resultaten waren niet interpreteerbaar. Voor hMPV werden de 2 niet-eenduidige positieve monsters gesequenced maar deze leverden geen interpreteerbare resultaten op; één van deze 2 positieve monsters werd door de leverancier positief voor hMPV bevonden. Voor EV-RV hadden drie van de zeven niet-eenduidige positieve monsters die aan een sequentie waren onderworpen, interpreteerbare resultaten die de positiviteit van RV bevestigden. De sequencingresultaten waren voor vier monsters niet interpreteerbaar, maar de leverancier bevestigde dat drie van deze monsters EV-RV-positief waren. De 2 niet-eenduidige negatieve resultaten werden door de leverancier ER/RV-positief bevestigd.

Aanvullende informatie

Belangrijke testfuncties

Monstertype	Nasofaryngeale wattenstaafjesmonsters verzameld in het UTM-RT-systeem of het UVT-systeem of equivalent
Vereiste minimumhoeveelheid monster	0,6 ml*
Monsterverwerkingsvolume	0,4 ml
Testduur	Resultaten zijn beschikbaar binnen minder dan 3,5 uur nadat het monster op het systeem is geladen.

* Een dood volume van 0,2 ml is geïdentificeerd voor de **cobas omni**-testbuisjes. Andere buisjes die compatibel zijn met **cobas**® 6800/8800 systemen (raadpleeg de gebruikershulp/-handleiding) kunnen een ander dood volume hebben en een groter of kleiner minimumvolume vereisen.

Symbolen

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

Tabel 20 Symbolen die worden gebruikt op de etiketten van diagnostische PCR-producten van Roche

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

Technische ondersteuning

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

Fabrikant en importeur

Tabel 21 Fabrikant en importeur



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

Geproduceerd in de V.S.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Handelsmerken en patenten

Zie <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referenties

1. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med.* 2002;112 Suppl 6A:4s-12s. PMID: 11955454.
2. Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD, Stein C. The Global Burden of Disease 2000 Project: Aims, Methods and Data Sources. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No. 36. Rev. November 2001. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/healthinfo/paper36.pdf>. Accessed: 05-MAR-2022.
3. Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:441-62. PMID: 24982316.
4. World Health Organization. Chapter 6 – Viruses. In: *Water Recreation and Disease. Plausibility of Associated Infections: Acute Effects, Sequelae and Mortality* by Kathy Pond. IWA Publishing, London, UK. Available at: https://www.who.int/water_sanitation_health/bathing/recreadischap6.pdf. Accessed 05-MAR-2022.
5. Ghebremedhin B. Human adenovirus: Viral pathogen with increasing importance. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2014;4:26-33. PMID: 24678403.
6. Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: Review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis.* 2014;25:45-52. PMID: 24841931.
7. Tapparel C, Junier T, Gerlach D, et al. New complete genome sequences of human rhinoviruses shed light on their phylogeny and genomic features. *BMC Genomics.* 2007;8:224. PMID: 17623054.
8. Royston L, Tapparel C. Rhinoviruses and respiratory enteroviruses: Not as simple as ABC. *Viruses.* 2016;8. PMID: 26761027.
9. Dufresne AT, Gromeier M. A nonpolio enterovirus with respiratory tropism causes poliomyelitis in intercellular adhesion molecule 1 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:13636-41. PMID: 15353596.
10. Kujawski SA, Midgley CM, Rha B, et al. Enterovirus D68-Associated Acute Respiratory Illness – New Vaccine Surveillance Network, United States, July-October, 2017 and 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:277-80. PMID: 30921299.
11. Oberste MS, Maher K, Schnurr D, et al. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. *J Gen Virol.* 2004;85:2577-84. PMID: 15302951.
12. Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, et al. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2382-8. PMID: 16825353.
13. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:716-47. PMID: 18854489.
14. Centers 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.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline, 4th ed. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI, 2014.
16. Lee J. Mixed respiratory viral infections in children with adenoviral infections. *Infect Chemother.* 2016;48:347-9. PMID: 28032489.
17. Al-Turab M, Chehadeh W, Al-Mulla F, Al-Nakib W. Human metapneumovirus in patients with respiratory tract infection in Kuwait. *J Med Virol.* 2011;83:1811-7. PMID: 21837799.

Documentrevisie

Informatie over documentrevisie	
Doc Rev. 1.0 03/2022	Eerste uitgave.
Doc Rev. 2.0 05/2022	De sectie over het Beoogd gebruik is bijgewerkt met het gebruik van de test als hulpmiddel bij de diagnose en differentiatie van ADV, hMPV en EV-RV. Fout in tabel 10 gecorrigeerd. Typografische fouten in het hele document gecorrigeerd. Neem contact op met uw plaatselijke Roche-vertegenwoordiger als u vragen hebt.