

cobas[®] Respiratory flex

Kvalitatív nukleinsavteszt a cobas[®] 5800/6800/8800 rendszeren végzett használatra

In vitro diagnosztikai célra

cobas[®] Respiratory flex

P/N: 09623701190

cobas[®] 5800 rendszeren végzett használatra

cobas[®] Respiratory flex Control Kit

P/N: 09623728190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

cobas[®] 6800/8800 rendszeren végzett használatra

cobas[®] Respiratory flex Control Kit

P/N: 09623728190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190 vagy

P/N: 07002238190

Tartalomjegyzék

Alkalmazási terület.....	4
A teszt összegzése és ismertetése	4
Reagensek és anyagok.....	8
cobas® Respiratory flex reagensek és kontrollok.....	8
cobas® omni reagensek minta-előkészítéshez	10
A reagens tárolási követelményei.....	11
Reagensek kezelési követelményei a cobas® 5800 rendszeren	11
Reagensek kezelési követelményei a cobas® 6800/8800 rendszereken	12
További szükséges anyagok a cobas® 5800 rendszerhez.....	12
További szükséges anyagok a cobas® 6800/8800 rendszerekhez.....	13
A szükséges eszközök és szoftverek	14
Óvintézkedések és kezelési követelmények	15
Figyelmeztetések és óvintézkedések.....	15
Reagensek kezelése	15
Helyes laboratóriumi gyakorlat	16
Minta levétele, szállítása és tárolása	16
Mintavétel.....	16
Szállítás és tárolás	16
Használati utasítás.....	17
Megjegyzések az eljárással kapcsolatban	17
Az orr-garati kenetminták feldolgozása	17
A cobas® Respiratory flex futtatása	18
A cobas® Respiratory flex futtatása a cobas® 5800 rendszeren.....	18
A cobas® Respiratory flex futtatása a cobas® 6800/8800 rendszereken.....	20

Eredmények..... 21

Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a cobas ® 5800 rendszeren.....	21
Eredmények értelmezése a cobas ® 5800 rendszeren	21
Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a cobas ® 6800/8800 rendszereken.....	22
Eredmények értelmezése a cobas ® 6800/8800 rendszereken	22
Eredmények értelmezése.....	23
Az eljárással kapcsolatos korlátozások	24

A nem klinikai teljesítmény értékelése..... 25

A fontosabb teljesítményjellemzők	25
Analitikai érzékenység (kimutatási határ)	25
Pontosság – laboratóriumon belül	26
Inkluzivitás	28
Mátrixok ekvivalenciája	32
Analitikus specificitás (keresztreaktivitás és mikrobiális interferencia).....	32
Analitikai specificitás – zavaró anyagok	34
Vegyes fertőzés (kompetitív interferencia)	36
Teljes rendszerhiba	37
Keresztzennyeződés	37

Klinikai teljesítmény értékelése 38**További információk..... 41**

A teszt legfontosabb tulajdonságai.....	41
Szimbólumok	42
Technikai segítségnyújtás.....	43
Gyártó és importőr.....	43
Védjegyek és szabadalmak	43
Szerzői jogok	43
Hivatkozások.....	44
Dokumentumverzió.....	46

Alkalmazási terület

A **cobas**® 5800/6800/8800 rendszereken használható **cobas**® Respiratory flex teszt (**cobas**® Respiratory flex) automatizált, multiplex nukleinsavteszt, amely valós idejű polimeráz-láncreakciós (polymerase chain reaction, PCR) technológiával mutatja ki *in vitro* kvalitatív módon, valamint különbözteti meg az adenovírust (B, C és E fajok), a gyakori humán koronavírusokat (229E, HKU1, NL63, OC43), a humán metapneumovírust, a humán rhinovírust/enterovírust, az influenza A vírust, az influenza B vírust, a parainfluenza-vírusokat (1, 2, 3 és 4), a légúti óriássejtes vírust (Respiratory Syncytial Virus, RSV), valamint a SARS-CoV-2-t a légúti fertőzés tüneteit mutatók orr-garati kenetmintáiból a klinikai és epidemiológiai kockázati tényezők figyelembe vételével.

Az adott virális nukleinsavak kimutatása és azonosítása olyanok mintáiból, akik a légúti fertőzés jeleit és tüneteit mutatják, az egyéb klinikai és epidemiológiai információkkal együtt segít a légúti fertőzés diagnózisának felállításában. A negatív eredmény nem zárja ki a légúti fertőzést, és önmagában nem használható a beteg egyéni vagy közegészségügyi kezeléséről hozott döntések alapjaként. Fordítva is igaz: a pozitív eredmények nem zárják ki, hogy egyéb organizmusok miatt is fennáll fertőzés, és a kimutatott anyag nem feltétlenül a betegség egyértelmű oka.

Mivel a humán rhinovírus és az enterovírus genetikailag hasonlóak, a **cobas**® Respiratory flex teszt nem tudja megbízhatóan megkülönböztetni őket.

A teszt összegzése és ismertetése

Háttér

Az akut légúti fertőzések világszerte a megbetegedések és halálos esetek jelentős okai.¹⁻⁵ Bár az akut légúti fertőzések (Upper Respiratory Tract Infections, URTI) kevésbé súlyosak az alsó légúti fertőzéseknél (Lower Respiratory Tract Infections, LRTI), gyakrabban fordulnak elő, és vezető helyet foglalnak el az orvosi vizitek és a hiányzások leggyakoribb okai között.⁶ Az URTI-k leggyakrabban „megfázásként” jelentkeznek, amely magától gyógyuló fertőzést jelent olyan, gyakori tünetekkel, mint az orrfolyás és -dugulás, tüsszögés, köhögés, fáradtságérzet, torokfájás és láz. A megfázás ritkán bakteriális okú; a legtöbb háttérben olyan vírussal történik a fertőzés, amilyen a rhinovírus, metapneumovírus, koronavírus, parainfluenza-vírus, RSV és influenzavírus.^{6,7}

Az URTI-k a magasabb kockázatú populációkban – csecsemők, kisgyermekek, idősek vagy csökkent ellenálló képességűek körében – gyakrabban progrediálnak olyan, komoly LRTI-vé, amilyen a tüdőgyulladás, a hörghurut vagy a hörgőgyulladás.^{8,9} Az URTI-k fertőzésre utaló tünetei azonban – különösen a fertőzés első szakaszában – nem elégségesek a kórokozó egyértelmű diagnosztizálásához, vagy ahhoz, hogy a betegséget klinikailag meg lehessen különböztetni az LRTI-ktől, amelyeket még többféle kórokozó – köztük baktériumok, vírusok és gombák – okozhat.¹⁰ Nukleinsav-amplifikációs tesztet (Nucleic Acid Amplification Test, NAAT) használó technológiával a vírusos URTI-k megbízhatóan tesztelhetők orr-garati kenetmintából, ambuláns ellátásból, ahol a betegek többsége megjelenik, és ahol a vírusos légúti fertőzések gyakoribbak.^{11,12} Az LRTI-k kimutatásához gyakran ennél invazívabb (például légcsőből szívott, felköhögtetés utáni köpet- vagy bronchoalveoláris mosásból származó) minta szükséges; ezeket a beavatkozásokat általában bennfekvő vagy a sürgősségi osztályon megjelenő betegeknél végzik. Az URTI-k leggyakoribb vírus kórokozóinak egyszerűbb diagnosztizálása azért lehet értékes, mert segítségével több információ alapulhat a beteg felmérése, például hogy van-e szükség antibiotikumkezelésre, hogy milyen fertőzésmegelőzési intézkedések szükségesek, és van-e szükség további tesztelésre vagy kórházi kezelésre.¹³

Az Influenza, az RSV és a súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus-2 (SARS-CoV-2) URTI-ket okoz, amelyek gyakran progrediálnak LRTI-kké, és erre azért érdemes külön figyelmet fordítani, mert (az egyéb URTI-khoz képest) világszerte magasabb az előfordulási arányuk, valamint a megbetegedések és a halálos esetek száma.^{1, 3, 14} Adott betegeknél értékes diagnosztikai információ, ha az influenza-, a SARS-CoV-2- és az RSV-fertőzést hatékonyan lehet diagnosztizálni, és a kórokozókat meg lehet különböztetni az egyéb légúti kórokozóktól. Az influenza és az RSV globális szezonális és klinikai megjelenése fedi egymást; a fertőzések számának csúcsa az északi, illetve a déli félteke mérsékelt éghajlatú részének téli hónapjaiban jellemző.¹⁵ Az influenza- és az RSV-fertőzések megbízható és pontos kimutatása segít a célzott antivirális szer kiválasztásában, valamint a fertőzésmegelőzési intézkedések megvalósításában, a téves antibiotikumhasználat megelőzésében, a további vizsgálatok és kórházi kezelések mennyiségének csökkentésében, valamint a helyi járványok hamarabbi felismerésében.

Az első COVID-19-esetek 2019 végén jelentek meg, és az új koronavírus okozta járvány világszerte elterjedt; az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) nemzetközi közegészségügyi vészhelyzetet hirdetett 2020 elején.^{16, 17} 2023 januárjára világszerte több mint 750 millió igazolt COVID-19-eset történt, amelyek közül a WHO-nak 6,8 millió halálos esetet jelentettek, de a tényleges esetszámok ennél valószínűleg még magasabbak.¹⁸ A betegség kórokozója, a SARS-CoV-2 állatok útján terjedő, burokkal rendelkező ribonukleinsav-vírus.¹⁹ A koronavírusok (CoV-ok) nagy víruscsoport, amely gyakran előfordul sokféle állatfaj között, egyesek pedig emberek között is (pl. a 229E, az NL63, az OC43 és a HKU1).^{19, 20}

A becslések szerint az influenzavírus világszerte évi egymilliárdnál is több megbetegedésért, valamint 500 000 halálos esetért felelős; leginkább a csecsemőkre, kisgyermekekre, idősekre, valamint az olyan alapbetegségekben szenvedőkre veszélyes, amilyen például a krónikus tüdőbetegség.²¹ Az influenza „A” és „B” típusai is humán járványt okozhatnak, a legtöbb ilyen járványt az „A” típus új törzsei okozzák, és ez a típus a felelős a legtöbb megbetegedésért.^{2, 22} Az RSV az LRTI-k vezető okozója, a legtöbb csecsemő és kisgyermek emiatt a vírusfertőzés miatt szorul kórházi kezelésre, és a legtöbb gyermek két éves korára már átesett RSV-fertőzésen.^{4, 23} Az alsó légúti RSV-fertőzések miatt a legfeljebb öt éves gyermekek közül évente hárommilliónál többen kerülnek kórházba, és 100 000-nél többen halnak meg világszerte és évente.⁴ A fejlődő diagnosztikai módszereknek köszönhetően ma már azt is tudjuk, hogy az RSV az idősebb felnőttek körében is jelentős mértékű megbetegedéseket okoz.¹⁴

A vizsgálat háttere

A cobas® 5800 rendszeren, a cobas® 6800 rendszeren vagy a cobas® 8800 rendszeren használható cobas® Respiratory flex (cobas® Respiratory flex) kvalitatív nukleinsavteszt különféle vírusok – adenovírus (B, C és E fajok), gyakori humán koronavírusok (229E, HKU1, NL63, OC43), humán metapneumovírus, humán rhinovírus/enterovírus, influenza A vírus, influenza B vírus, parainfluenza-vírusok (1, 2, 3 és 4), légúti óriássejtes vírus (Respiratory Syncytial Virus, RSV), SARS-CoV-2 RNS – kimutatására és megkülönböztetésére Copan Universal Transport Medium System (UTM-RT®), BD™ Universal Viral Transport System (UVT) vagy ezekkel egyenértékű közegbe vett orr-garati kenetmintából. A teljes minta-előkészítési és PCR-amplifikálási eljárást monitorozó RNS belső kontroll (RNA IC) a mintafeldolgozás során adják az egyes mintákhoz. A teszt ezenfelül külső kontrollokat (egy alacsony titerű pozitív és egy negatív kontrollt) használ.

Az eljárás alapelvei

A cobas® Respiratory flex teljesen automatizált minta-előkészítésen (nukleinsav-kivonás és -tisztítás) alapul, amelyet PCR-amplifikálás és -kimutatás követ. A cobas® 5800 rendszert egyetlen integrált eszközként alakítottuk ki. A cobas® 6800/8800 rendszerek ugyanazon mintaadagoló, átviteli, feldolgozó- és elemzőmodulokból állnak. Az automatizált adatkezelést a cobas® 5800 rendszer vagy a cobas® 6800/8800 rendszerszoftver végzi, amely az összes teszthez eredményt rendel.

Az eredményeket közvetlenül a rendszer képernyőjén lehet áttekinteni vagy jelentésként nyomtatni.

A teszt a betegek mintáiból származó nukleinsavat és a hozzáadott RNS belső kontroll (RNA IC) molekuláit egyszerre extrahálja. A mintába proteináz és lízisreagens kerül, és ennek hatására a nukleinsav felszabadul. A felszabadult nukleinsav a hozzáadott mágneses üvegpartikulumok szilikonfelületéhez köt. A kötetlen anyagokat és szennyeződések, például a denaturált fehérjét, sejttörmeléket és lehetséges PCR-inhibitorokat az ezt követő mosási lépések eltávolítják, és egy eluáló puffer magasabb hőmérsékleten eluálja a tisztított nukleinsavat a mágneses üvegpartikulumokról. A külső kontrollok (pozitív és negatív) feldolgozása ugyanígy történik.

A teszt a mintában a célnukleinsav szelektív amplifikálását a targetre (lásd 1. táblázat) specifikus forward és reverz primerekkel éri el, amelyek kimutatják a konzervált virális genomok régióit.

1. táblázat cobas® Respiratory flex targetrégiói

Célzott organizmus	Targetgén (és a jele)
Influenza A	Mátrixfehérje 1 (M1)
Influenza B	Nem strukturált fehérje NS-1/2 (NS1/NEP)
Légúti óriássejtes vírus	Mátrixfehérje (M)
SARS-CoV-2	ORF1 ab polifehérje (ORF1ab) és ORF 1a polifehérje (ORF1a)
Adenovírus B/E	Határoló fehérjeprekurzor (E2B)
Adenovírus C	Kapszid fehérjeprekurzor (L3)
Humán metapneumovírus	Mátrixfehérje (M)
Enterovírus/rhinovírus	5'-nem átírt régió (5'UTR)
Koronavírus OC43	Replikáz polifehérje 1 a/b (ORF1ab)
Koronavírus HKU1	Replikáz polifehérje 1 a/b (ORF1ab)
Koronavírus 229E	Replikáz polifehérje 1 a/b (ORF1ab)
Koronavírus NL63	Replikáz polifehérje 1 a/b (ORF1ab)
Humán parainfluenzavírus 1	L polimeráz-fehérje (L)
Humán parainfluenzavírus 2	Nagy molekulájú fehérje (L)
Humán parainfluenzavírus 3	Nukleokapszid fehérje (N)
Humán parainfluenzavírus 4	Nagy molekulájú fehérje (L)

Az RNS belső kontroll (RNA IC) szelektív amplifikálását a teszt olyan nem kompetitív szekvenciaspecifikus forward és reverz primerekkel végzi, amelyek nem homológok a vírustarget specifikus genomjaival. A teszt az amplifikált targetet a fluoreszcensen jelölt oligonukleotid-próbák hasításával mutatja ki. A Roche új, hőmérséklettel segített jelgenerálási (temperature assisted generation of signal, TAGS) technológiája fluoreszcenciás csatornánként megkülönböztet legfeljebb három targetet, ami lehetővé teszi 12 target, valamint a belső kontroll kimutatását. Az amplifikálás hőstabil DNS-polimeráz enzim segítségével történik.

A cobas® Respiratory flex Master Mix reagens kimutatási próbái specifikusak az adenovírusra (B, C és E fajok), a gyakori humán koronavírusokra (229E, HKU1, NL63, OC43), a humán metapneumovírusra, a humán rhinovírusra/enterovírusra, az influenza A vírusra, az influenza B vírusra, a parainfluenza-vírusokra (1, 2, 3 és 4), a légúti óriássejtes vírusra (Respiratory Syncytial Virus, RSV), a SARS-CoV-2-re, valamint az RNS belső kontroll nukleinsavára. A több target kimutatását a hasított fluoreszcens targetspecifikus próbák hőmérsékletfüggő blokkolása teszi lehetővé. Ezt a teszt azzal

éri el, hogy a próbák jelét bevezetett hőcsatornákra osztja el, ahol megállapítja a fluoreszcenciát két további, állandó hőmérsékleten minden amplifikálási ciklusnál.

A PCR-amplifikálás minden egyes lépése során a próbák a specifikus, egyszálú DNS-templáthoz hibridizálnak. Ennek eredményeként a próbát a DNS-polimeráz 5'-3'-exonukleáz-aktivitása hasítja, így a jelzőfesték és a blokkolófesték elválik, és fluoreszcens jel keletkezik. A hagyományos próbák a fluoreszcens jelet azonnal kibocsátják, amikor a jelzőfesték elválik a blokkolófestéktől. A TAGS-próbák a fluoreszcencia hőmérsékletfüggő aktivitásának felhasználásával működnek, amelyhez szükség van mind nukleázhasításra az extenziós fázisban, mind a reakció hőmérsékletének növelésére: ezek aktiválják az egyébként inaktív fluorofórt. Ezért a teszt minden PCR-ciklusban meghatározza a fluoreszcenciát a rendelkezésre álló öt fluoreszcenciás csatornán és a három hőcsatornán (a fluoreszcencia kimutatása a T1, T2 és T3 meghatározott hőmérsékleteken történik), amelynek segítségével egyszerre ki tudja mutatni és meg tudja különböztetni az amplifikált vírustargeteket – az adenovírust (B, C és E fajok), a gyakori humán koronavírusokat (229E, HKU1, NL63, OC43), a humán metapneumovírust, a humán rhinovírust/enterovírust, az influenza A vírust, az influenza B vírust, a parainfluenza-vírusokat (1, 2, 3 és 4), a légúti óriássejtes vírust (Respiratory Syncytial Virus, RSV) és a SARS-CoV-2-t –, valamint az RNS belső kontrollt (RNA IC).

A master mix dezoxitimidin-trifoszfát (dTTP) helyett dezoxiuridin-trifoszfátot (dUTP) tartalmaz, amely beépül az újonnan szintetizált DNS-be (amplikon). Az első hevítési lépés során a PCR reagensben lévő AmpErase enzim [uracil-N-glikoziláz] az előző PCR-futtatásokból származó minden szennyező amplikont bont. Az újonnan kialakuló amplikonokat viszont nem semmisíti meg, mert az 55 °C-ot meghaladó hőmérséklet miatt az AmpErase enzim maga is inaktív lesz.

Reagensek és anyagok

A cobas® Respiratory flex készletben lévő anyagok felsorolása: 2. táblázat. Itt találja a szükséges, de nem biztosított anyagokat: 3. táblázat – 5. táblázat és 9. táblázat – 11. táblázat.

A termékhez kapcsolódó veszélyekkel kapcsolatos információkat a **Reagensek és anyagok** és az **Óvintézkedések és kezelési követelmények** részekben találja.

cobas® Respiratory flex reagensek és kontrollok

Minden felbontatlan reagenst és kontrollt az 2. táblázat – 6. táblázat ajánlásai szerint tároljon.

2. táblázat cobas® Respiratory flex

(RESP FLEX)

Tárolás: 2–8 °C

192 tesztkazetta (P/N 09623701190)

A készlet összetevői	Reagens-összetevők	Készletenkénti mennyiség 192 teszt
Proteinázoldat (PASE)	Trisz puffer, < 0,05% EDTA, kalcium-klorid, kalcium-acetát, 8% proteináz, glicerin EUH210: Kérésre biztonsági adatlap kapható. EUH208: <i>Bacillus subtilis</i> -ből származó szubtilizint tartalmaz. Allergiás reakciót válthat ki.	22,3 ml
RNS belső kontroll (RNA IC)	Trisz puffer, < 0,05% EDTA, < 0,001% nem targethez kapcsolódó Armored RNS-konstrukció primer és próbapecifikus szekvenciaregiókkal (nem fertőző RNS MS2 bakteriofágban), < 0,1% nátrium-azid	21,2 ml
Eluálópuffer (EB)	Tris puffer, 0,2% metil-4-hidroxi-benzoát	21,2 ml
Master Mix reagens 1 (MMX-R1)	Mangán-acetát, kálium-hidroxid, < 0,1% nátrium-azid	7,5 ml
Respiratory flex Master Mix reagens 2 (RESP FLEX MMX-R2)	Tricin puffer, kálium-acetát, < 18% dimetil-szulfoxid, glicerin, < 0,1% Tween 20, EDTA, < 0,12% dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01% upstream és downstream primerek, < 0,01% belső kontroll forward és reverz primer, < 0,01% fluoreszcensen jelölt, az RNS belső kontrollra specifikus oligonukleotid-próbák, < 0,01% oligonukleotid aptamer, < 0,1% Z05D DNS-polimeráz, < 0,10% AmpErase (uracil-N-glikoziláz) enzim (mikrobiális), < 0,1% nátrium-azid	9,7 ml

3. táblázat cobas® Respiratory flex Control Kit (kontrollkészlet)**(RESP FLEX CTL)**

Tárolás: 2–8 °C

(P/N 09623728190)

A készlet összetevői	Reagens-összetevők	Készletenkénti mennyiség
Respiratory flex pozitív kontroll (RESP FLEX CTL)	Trisz puffer, < 0,05% nátrium-azid, < 0,005% EDTA, 0,003% Poly rA, < 0,01% adenovírus-szekvenciákat tartalmazó, nem fertőző plazmid DNS (mikrobiális), < 0,01% koronavírus-szekvenciákat (229E) tartalmazó, nem fertőző plazmid DNS (mikrobiális), < 0,01% humán metapneumovírus-szekvenciákat tartalmazó, nem fertőző plazmid DNS (mikrobiális), < 0,01% rhinovírus-szekvenciákat tartalmazó, nem fertőző plazmid DNS (mikrobiális), < 0,01% influenza A -szekvenciákat tartalmazó, nem fertőző plazmid DNS (mikrobiális), < 0,01% influenza B -szekvenciákat tartalmazó, nem fertőző plazmid DNS (mikrobiális), < 0,01% humán parainfluenza-vírus 1-szekvenciákat tartalmazó, nem fertőző plazmid DNS (mikrobiális), < 0,01% humán parainfluenza-vírus 2-szekvenciákat tartalmazó, nem fertőző plazmid DNS (mikrobiális), < 0,01% humán parainfluenza-vírus 3-szekvenciákat tartalmazó, nem fertőző plazmid DNS (mikrobiális), < 0,01% humán parainfluenza-vírus 4-szekvenciákat tartalmazó, nem fertőző plazmid DNS (mikrobiális), < 0,01% légútióriássejtesvírus-szekvenciákat tartalmazó, nem fertőző plazmid DNS (mikrobiális), < 0,01% SARS-CoV-2-szekvenciákat tartalmazó, nem fertőző plazmid DNS (mikrobiális)	6,4 ml (16 × 0,4 ml)

4. táblázat cobas® Buffer Negative Control Kit (puffer negatívkontroll-készlet)**(BUF (-) C)**

Tárolás: 2–8 °C

cobas® 5800 rendszeren végzett használatra (P/N 09051953190)**cobas®** 6800/8800 rendszereken végzett használatra (P/N 07002238190 vagy P/N 09051953190)

A készlet összetevői	Reagens-összetevők	Készletenkénti mennyiség
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Trisz puffer, < 0,1% nátrium-azid, EDTA, 0,002% Poly rA RNS (szintetikus)	16 ml (16 × 1 ml)

cobas® omni reagensek minta-előkészítéshez

5. táblázat cobas® omni reagensek minta-előkészítéshez*

Reagensek	Reagens-összetevők	Készletenkénti mennyiség	Biztonsági jelzés és figyelmeztetés**
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Tárolás: 2–8 °C (P/N 06997546190)	Mágneses üvegpartikulumok, trisz puffer, 0,1% metil-4-hidroxibenzoát, < 0,1% nátrium-azid	480 teszt	n/a
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Tárolás: 2–8 °C (P/N 06997511190)	Tris puffer, 0,1% metil-4-hidroxibenzoát, < 0,1% nátrium-azid	4 × 875 ml	n/a
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Tárolás: 2–8 °C (P/N 06997538190)	43% (m/m) guanidin-tiocianát***, 5% (m/V) polidokanol***, 2% (m/V) ditiotreitol***, nátrium-citrát-dihidrát	4 × 875 ml	 VESZÉLY H302: Lenyelve ártalmas. H314: Súlyos égési sérülést és szemkárosodást okoz. H412: Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz. EUH032: Savval érintkezve nagyon mérgező gázok képződnek. EUH071: Maró hatású a légutakra. P273: Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását. P280: Védőkesztyű/védőruha/szemvédő/arcvédő/hallásvédelem használata kötelező. P301 + P330 + P331: LENYELÉS ESETÉN: A szájat ki kell öblíteni. Hánytatni TILOS. P303 + P361 + P353: HA BŐRRE (vagy hajra) KERÜL: Az összes szennyezett ruhadarabot azonnal le kell vetni. A bőrt le kell öblíteni vízzel. P304 + P340 + P310: BELÉLEGZÉS ESETÉN: Az érintett személyt friss levegőre kell vinni, és olyan nyugalmi testhelyzetbe kell helyezni, hogy könnyen tudjon lélegezni. Azonnal forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ/orvoshoz. P305 + P351 + P338 + P310: SZEMBE KERÜLÉS ESETÉN: Több percig tartó óvatos öblítés vízzel. Adott esetben a kontaktlencsék eltávolítása, ha könnyen megoldható. Az öblítés folytatása. Azonnal forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ/orvoshoz. 593-84-0 Guanidin-tiocianát 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercapto-bután-2,3-diol
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Tárolás: 15–30 °C (P/N 06997503190)	Nátrium-citrát-dihidrát, 0,1% metil-4-hidroxibenzoát	4,2 l	n/a

* Ezeket a reagenseket a cobas® Respiratory flex tesztkészlet nem tartalmazza. Lásd a további szükséges anyagok felsorolását (9. táblázat – 11. táblázat).

** A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHS előírásainak.

*** Veszélyes anyag.

A reagens tárolási követelményei

A reagenseket a 6. táblázatban, a 7. táblázatban és a 8. táblázatban megadott módon kell tárolni és kezelni.

Amikor a reagensek nincsenek a cobas® 5800 vagy cobas® 6800/8800 rendszerekben, tárolja őket az 6. táblázatban megadott hőmérsékleten.

6. táblázat Reagensek tárolása (amikor a reagens nincs a rendszerben)

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

Reagensek kezelési követelményei a cobas® 5800 rendszeren

A cobas® 5800 rendszerre töltött reagenseket a rendszer megfelelő hőmérsékleten tárolja, és figyeli a lejárat idejüket. A rendszer csak akkor engedi a reagensek használatát, ha a 7. táblázatban felsorolt minden feltétel teljesül. A rendszer automatikusan megakadályozza a lejárt reagens használatát. 7. táblázat a cobas® 5800 rendszer által alkalmazott reagenskezelési szabályok felhasználói leírását tartalmazza.

7. táblázat A reagensek cobas® 5800 rendszerhez kapcsolódó lejárat feltételei

Reagens	Készlet lejárat dátuma	A bontott készlet stabilitása	Hány futtatásra használható ez a készlet	Stabilitás a rendszerben
cobas® Respiratory flex – 192T	Nem érte el a dátumot	90 nap az első használatától	Max. 40 futtatás	Legfeljebb 36 nap ^b
cobas® Respiratory flex Control Kit	Nem érte el a dátumot	n/a ^a	n/a	Legfeljebb 36 nap ^b
cobas® Buffer Negative Control Kit	Nem érte el a dátumot	n/a ^a	n/a	Legfeljebb 36 nap ^b
cobas® omni Lysis Reagent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől ^b	n/a	n/a
cobas® omni MGP Reagent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől ^b	n/a	n/a
cobas® omni Specimen Diluent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől ^b	n/a	n/a
cobas® omni Wash Reagent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől ^b	n/a	n/a

^a A készletben egyszer használatos kontrollfóliák vannak.

^b Az azóta eltelt idő, hogy a reagenst először betöltötték a cobas® 5800 rendszerbe.

Reagensek kezelési követelményei a cobas® 6800/8800 rendszereken

A cobas® 6800/8800 rendszerbe helyezett reagenseket a rendszer megfelelő hőmérsékleten tárolja, és figyeli a lejárat idejüket. A cobas® 6800/8800 rendszerek csak akkor engedik a reagensek használatát, ha a 8. táblázatban minden feltétele teljesül. A rendszer automatikusan megakadályozza a lejárt reagensek használatát. A 8. táblázat a cobas® 6800/8800 rendszerek által alkalmazott reagenskezelési szabályok felhasználói leírását tartalmazza.

8. táblázat A reagensek cobas® 6800/8800 rendszerekhez kapcsolódó lejárat feltételei

Reagens	Készlet lejárat dátuma	A bontott készlet stabilitása	Hány futtatásra használható ez a készlet	Stabilitás a rendszerben (összes hűtőn kívül töltött idő)
cobas® Respiratory flex – 192T	Nem érte el a dátumot	90 nap az első használatától	Max. 40 futtatás	Max. 40 óra
cobas® Respiratory flex Control Kit	Nem érte el a dátumot	n/a ^a	n/a	Max. 10 óra
cobas® Buffer Negative Control Kit	Nem érte el a dátumot	n/a ^a	n/a	Max. 10 óra
cobas® omni Lysis Reagent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől ^b	n/a	n/a
cobas® omni MGP Reagent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől ^b	n/a	n/a
cobas® omni Specimen Diluent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől ^b	n/a	n/a
cobas® omni Wash Reagent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől ^b	n/a	n/a

^a A készletben egyszer használatos kontrollfiolák vannak.

^b Az azóta eltelt idő, hogy a reagenst először betöltötték a cobas® 6800/8800 rendszerekbe.

További szükséges anyagok a cobas® 5800 rendszerhez

9. táblázat A cobas® 5800 rendszeren használt anyagok és fogyóeszközök

Anyag	P/N
cobas® omni Processing Plate 24	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Tip CORE TIPS with Filter, 1 ml (hegyek)	04639642001
Tip CORE TIPS with Filter, 300 µl (hegyek)	07345607001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Szilárdhulladék-zsák vagy Szilárdhulladék-zsák béléssel	07435967001 vagy 08030073001
cobas® omni Secondary Tubes 13×75 másodlagos csövek (opcionális)	06438776001
MPA RACK 13 vagy 16 MM ^a	N/A
RD5 RACK – RD Standard rack (standard állvány) ^a	N/A

Anyag	P/N
16 pozíciós csőhordozó ^a	09224319001
5 pozíciós állványhordozó ^b	09224475001

^a Az eszközökkel használható és a vizsgálattal kompatibilis mintaállványok, eltömődött hegyek tárolására szolgáló állványok és állványhordozók részletes megrendelőlistájáért forduljon a Roche helyi képviselőjéhez.

^b Az 5 pozíciós állványhordozóval együtt RD5 vagy MPA állványok szükségesek a cobas® 5800 rendszeren.

További szükséges anyagok a cobas® 6800/8800 rendszerekhez

10. táblázat A cobas® 6800/8800 rendszerekben használt anyagok és fogyóeszközök

Anyag	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
Szilárdhulladék-zsák és szilárdhulladék-tartály vagy Szilárdhulladék-zsák béléssel és készletfiókkal	07435967001 és 07094361001 vagy 08030073001 és 08387281001
cobas® omni Secondary Tubes 13×75 másodlagos csövek (opcionális)	06438776001
MPA RACK 13 vagy 16 MM ^a	N/A
RD5 RACK – RD Standard rack (standard állvány) ^a	N/A

^a Az eszközökkel használható és a vizsgálattal kompatibilis mintaállványok, eltömődött hegyek tárolására szolgáló állványok és állványhordozók részletes megrendelőlistájáért forduljon a Roche helyi képviselőjéhez.

A preanalitikai munkafolyamathoz szükséges egyéb anyagok

11. táblázat A preanalitikai munkafolyamathoz szükséges egyéb anyagok

Anyag	P/N
cobas® Microbial Inactivation Solution	08185476001

A szükséges eszközök és szoftverek

A **cobas® 5800** rendszer szoftvere és a **cobas® 5800** rendszerhez tartozó **cobas® Respiratory flex** elemzőcsomag legyen telepítve a **cobas® 5800** készüléken. A **cobas® 5800** rendszerhez szükséges Data Manager szoftvert és számítógépegységet a rendszer részeként biztosítjuk.

A **cobas® 6800/8800** rendszer szoftvere és a **cobas® 6800/8800** rendszerekhez tartozó **cobas® Respiratory flex** elemzőcsomag legyen telepítve a készülék(ek)en. Az Instrument Gateway (IG) szerver a rendszer része.

12. táblázat Eszközök

Berendezés	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (mozgatható platform)	05524245001 és 06379672001
cobas® 6800 System (rögzített platform)	05524245001 és 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Sample Supply Module (mintaadagoló modul a rendszerekhez csak a cobas® 6800/8800 rendszerek esetén)	06301037001
Instrument Gateway	06349595001

A **cobas® 5800** rendszer vagy a **cobas® 6800/8800** rendszerek felhasználói segédletében és/vagy felhasználói útmutatójában további információkat talál.

Óvintézkedések és kezelési követelmények

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mint minden teszteljárásnál, a helyes laboratóriumi gyakorlat alapvető a teszt megfelelő kivitelezéséhez. A vizsgálat nagy érzékenysége miatt ügyeljen arra, hogy a reagensek és amplifikálási keverékek szennyeződéstől mentesek maradjanak.

- *In vitro* diagnosztikai célra.
- Minden betegről származó mintát fertőzőként, megfelelő biztonságos laboratóriumi eljárásokat alkalmazva kell kezelni. Ilyeneket ír le a Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories és a CLSI Document M29-A4.^{24, 25} Ezt a vizsgálatot csak a fertőző anyagok kezelésében és a **cobas® Respiratory flex** és **cobas® 5800/6800/8800** rendszerek használatában jártas személy végezheti.
- Minden humán eredetű anyagot potenciálisan fertőzőnek kell tekinteni, és az általános óvintézkedések szerint kell kezelni. Kiömlés esetén azonnal fertőtlenítsen a létesítmény protokollja szerint.
- Ha a (guanidin-tiocianát-tartalmú), MIS-szel kevert minta kiömlik, ne engedje, hogy érintkezésbe kerüljön nátrium-hipokloritot tartalmazó fertőtlenítőszerrel, például fehérítővel. Az ilyen keverékből erősen mérgező gáz fejlődhet.
- Ha MIS-ben lévő minta ömlik ki, ELŐSZÖR megfelelő laboratóriumi tisztítószerrel és vízzel, majd 70%-os etanololdattal tisztítsa.
- A MIS fényérzékeny, ezért fényvédő palackban szállítják. A MIS-palackokat állítva tárolja.
- Steril, egyszer használatos pipetták és nukleázmentes pipettahegyek használata javasolt. Az optimális vizsgálati feltételek biztosítása érdekében csak a mellékelt vagy a megadott szükséges fogyóeszközöket alkalmazza.
- A biztonsági adatlapok (SDS) igény esetén hozzáférhetőek a Roche helyi képviselőjétől.
- A vizsgálat helyes kivitelezésének biztosítása végett szigorúan tartsa be a megadott eljárásokat és irányelveket. A megadott eljárásoktól és irányelvektől való bármilyen eltérés befolyásolhatja a vizsgálat teljesítményét.
- Álpozitív eredmények fordulhatnak elő, ha a minták átszennyezését a mintakezelés és -feldolgozás során nem kontrollálják megfelelően.
- Ha a vizsgálat használatakor súlyos nem várt esemény történik, tájékoztassa róla a helyi illetékes hatóságot és a gyártót.

Reagensek kezelése

- A mintákkal vagy kontrollokkal történő átszennyezés elkerülése érdekében minden reagenst, kontrollt és mintát a helyes laboratóriumi gyakorlat szerint kezeljen.
- Felhasználás előtt szemrevételezzon minden reagenskazettát, hígítót, lízisreagenst és mosóreagenst, hogy nem tapasztal-e szivárgásra utaló jeleket. Szivárgás esetén azt az anyagot ne használja fel a vizsgálatához.
- A lízisreagens **cobas® omni** Lysis Reagent és a MIS guanidin-tiocianátot tartalmaz, ami potenciálisan veszélyes vegyület. Kerülje a reagensek bőrrel, szemmel vagy nyálkahártyával való érintkezését. Ha mégis előfordul érintkezés, azonnal mossa le bő vízzel, mert ellenkező esetben égési sérülés történhet.
- A **cobas® Respiratory flex** készlet, pozitívkontroll-készlet **cobas® Respiratory flex Positive Control Kit**, puffer negatívkontroll-készlet **cobas® Buffer Negative Control Kit**, reagens **cobas® omni** MGP Reagent és mintahígító **cobas® omni** Specimen Diluent tartósítószerként nátrium-azidot tartalmaz. Kerülje a reagensek bőrrel, szemmel vagy nyálkahártyával való érintkezését. Ha mégis előfordul érintkezés, azonnal mossa le bő vízzel, mert ellenkező esetben égési sérülés történhet. Ha a reagensek kiömlenek, szárazra törlés előtt hígítsa őket vízzel.

- Ügyeljen rá, hogy a guanidin-tiocianát tartalmú lízisreagens **cobas® omni** Lysis Reagent vagy a MIS ne lépjen érintkezésbe nátrium-hipoklorit-oldattal (fehérítővel). Az ilyen keverékből erősen mérgező gáz fejlődhet.
- Minden anyagot, amely mintákkal vagy reagensekkel kapcsolatba került, az országos, állami és helyi szabályozások szerint semmisítsen meg.

Helyes laboratóriumi gyakorlat

- Ne pipetázzon szájjal.
- Ne egyen, igyon vagy dohányozzon a kijelölt munkaterületeken.
- A minták és reagensek kezelése közben viseljen laboratóriumi kesztyűt, köpenyt és szemvédőt. A szennyeződés megelőzése céljából kötelező kesztyűt cserélni a minták és a **cobas®** Respiratory flex készülétek, a **cobas®** Respiratory flex kontrollkészlet, a **cobas®** Buffer Negative Control Kit és a **cobas® omni** reagensek kezelése között. A minták és kontrollok kezelése során ügyeljen a kesztyűk szennyezésének elkerülésére.
- Alaposan mosson kezet a minták és a készlet reagenseinek kezelése és kesztyűlevétel után.
- Gondosan tisztítson meg, és desztillált vagy ioncserélt vízből frissen készített 0,5% nátrium-hipoklorit oldattal fertőtlenítsen minden laboratóriumi munkafelületet. Utána törölje át a felületet 70%-os etanollal.
- Ha a **cobas®** 5800 vagy **cobas®** 6800/8800 készülékre folyadék ömlik, a **cobas®** 5800 vagy **cobas®** 6800/8800 rendszerek felhasználói segédletében és/vagy felhasználói útmutatóiban leírtak szerint tisztítsa és fertőtlenítsa a készülék(ek) felületét.

Minta levétele, szállítása és tárolása

Megjegyzés: Valamennyi mintát és kontrollt fertőzések átvitelére alkalmasként kell kezelni.

Az összes mintát az előírt hőmérséklet-tartományban tárolja.

A minták stabilitását a magasabb hőmérséklet befolyásolja.

Mindig óvatosan járjon el, amikor az elsődleges mintavevőcsőből a másodlagos csőbe visz át mintát.

A minták kezelésekor használjon a pipettákhoz szűrős vagy pozitív kisorításos hegyeket.

Minden egyes mintához mindig új pipettahegyet használjon.

Gondoskodjon róla, hogy a minták felvegyék a szobahőmérsékletet, mielőtt **cobas® omni** másodlagos csőbe kerülnek.

Mintavétel

- Az orr-garati mintát a szokásos mintavételi eljárással vegye szálpelyhes vagy poliészter végű vattapálcával, majd azonnal helyezze 3 ml UTM-RT®, UVT vagy ezekkel egyenértékű közegbe.
- A kockázatokkal kapcsolatos tájékoztatást lásd a mintavételi eszközök használati utasításában.

Szállítás és tárolás

- A levett minták szállításának meg kell felelnie az etiológiai anyagok szállítására vonatkozó összes kapcsolódó előírásnak.
- UTM-RT®, UVT vagy ezekkel egyenértékű közegbe vett minták:
- Mintavétel után a minták 2–25 °C-on legfeljebb 12 óráig tárolhatóak, amit követhet legfeljebb 3 nap 2–8 °C-on és legfeljebb 30 nap ≤ –18 °C-on.
- A minták ≤ –18 °C hőmérsékleten fagyasztva legfeljebb három fagyasztás/olvasztás ciklusban maradnak stabilak.

Használati utasítás

Megjegyzések az eljárással kapcsolatban

- Lejárat idejük után ne használja a **cobas®** Respiratory flex tesztreagenseket, a kontrollkészletet **cobas®** Respiratory flex Control Kit, a negatívkontroll-készlet **cobas®** Buffer Negative Control Kit vagy a **cobas®** **omni** reagenseket.
- A fogyóeszközöket ne használja újra. Csak egyszeri használatra készültek.
- Gondoskodjon róla, hogy a mintacsövek vonalkódcímkei láthatóak legyenek a mintaállványok oldalán található nyílásokon keresztül. A vonalkódok megfelelő specifikációit, valamint a mintacsövek betöltésére vonatkozó további információkat a **cobas®** 5800 rendszer vagy a **cobas®** 6800/8800 rendszerek felhasználói útmutatójában találja.
- Az eszközök megfelelő karbantartásának leírását a **cobas®** 5800 rendszer vagy a **cobas®** 6800/8800 rendszerek felhasználói segédletében és/vagy felhasználói útmutatójában találja.

Az orr-garati kenetminták feldolgozása

Mielőtt a **cobas®** Respiratory flex tesztet futtatja a **cobas®** 5800/6800/8800 rendszereken, a mintákat elő kell készíteni egy másodlagos, legfeljebb 350 µl holtterfogató csőben. Lehetőleg **cobas®** **omni** másodlagos csövet használjon. Kínálunk a **cobas®** Respiratory flex teszteléshez szükséges további másodlagos csöveket. Részletes tesztelési utasításokért forduljon a Roche helyi képviselőjéhez, akitől rendelhet a készülékekkel kompatibilis másodlagos csöveket is.

Megjegyzés: Mindig óvatosan járjon el, amikor az elsődleges mintavevőcsőből a másodlagos csőbe visz át mintát. A minták kezelésekor használjon a pipettákhoz szűrős vagy pozitív kiszorításos hegyeket. Minden egyes mintához mindig új pipettahegyet használjon. Gondoskodjon róla, hogy a minták felvegyék a szobahőmérsékletet, mielőtt **cobas®** **omni** másodlagos csőbe kerülnek.

Az alábbi lépésekkel vigye át a betegmintát az elsődleges mintavevőcsőből **cobas®** **omni** másodlagos csőbe, és hígítsa:

- Ellenőrizze az orr-garati mintát tároló cső megfelelő címkézését, és hogy van-e benne legalább 0,4 ml minta. Fagyasztva tárolt minta esetén olvassza ki, majd várja meg, amíg felveszi a környezeti hőmérsékletet.
- Használat előtt kétszer–négyyszer fordítsa fel-le a MIS-palackokat.
- Vigyen át 0,8 ml MIS-t az előkészített és vonalkóddal ellátott másodlagos csőbe. A 0,8 ml MIS-t tartalmazó, előkészített másodlagos csövek lezárva legfeljebb 7 napig tárolhatók 2–8 °C-on.
- Csavarja le az elsődlegesminta-cső kupakját.
- Emelje meg a kupakot és az esetlegesen hozzá csatlakozó vattapálcát, hogy pipettával hozzáférhessen a mintacső belsejéhez.
- Vigyen át 0,4 ml-t a MIS-t tartalmazó, előkészített és vonalkóddal ellátott másodlagos csőbe. További keverésre nincs szükség.
- Helyezze a másodlagos csövet állványra.
- Csavarja vissza az elsődlegesminta-cső kupakját.

Megjegyzés: A MIS-ben hígított orr-garati kenetminták legfeljebb 8 órán át tárolhatók 37 °C-on vagy 20 órán át 25 °C-on.

A cobas® Respiratory flex futtatása

A cobas® Respiratory flex 1,2 ml-es (0,4 ml mintaanyag és 0,8 ml MIS) mintatérfogattal futtathatók, amelyből a teszt 850 µl-t dolgoz fel. A „Diluted in cobas® MIS” mintatípust kell választani a cobas® Respiratory flex futtatásához.

A cobas® Respiratory flex futtatása a cobas® 5800 rendszeren

A teszteljárás részletes leírását a cobas® 5800 rendszer felhasználói segédletében és/vagy felhasználói útmutatójában találja. Az alábbi 1. ábra összegzi az eljárást. A cobas® Respiratory flex rugalmas tesztkérdéseket tesz lehetővé:

- Targetcsoportok összeállítása: minden mintát a vírustargetek (adenovírus, többféle koronavírus (229E, HKU1, NL63, OC43), humán metapneumovírus, humán rhinovírus/enterovírus, influenza A vírus, influenza B vírus, parainfluenza-vírusok (1, 2, 3 és 4), RSV, SARS-CoV-2) tetszőleges kombinációjára lehet tesztelni.
- További targetek számítása („digitális reflex” technológia): az első teszt eredmények alapján a több vírust tartalmazó multiplex vizsgálati panelből további targetek tesztelését lehet kérni az előre meghatározott időtartamon belül. A kiegészítésképpen kért targeteket a rendszer a már mért nyers adatokból számítja. Az ilyen további teszt eredményekhez nem szükséges ismét feldolgozni a mintát.

1. ábra cobas® Respiratory flex teszteljárás a cobas® 5800 rendszeren

1	Jelentkezzen be a rendszerbe
2	Mintaállványok betöltése a rendszerbe: • Töltse be a mintaállványokat a rendszerbe • A rendszer automatikusan elvégzi az előkészítést • Rendelje meg a vizsgálatokat
3	Töltse be a reagenseket és fogyóeszközöket a rendszer utasításai szerint: • Töltse be a vizsgálatspecifikus reagenskazettá(ka)t • Töltse be a kontrollok miniállványait • Töltse be a feldolgozóhegyeket • Töltse be az eluálólóhegyeket • Töltse be a feldolgozólemezeket • Töltse be a folyékonyhulladék-lemezeket • Töltse be az amplifikálólemezeket • Töltse be az MGP-kazettát • Töltse fel a mintahigítót • Töltse fel a lízisreagenst • Töltse fel a mosóreagenst
4	Indítsa a futtatást a felhasználói felület „Start processing” gombjával. Minden későbbi futtatás is automatikusan el fog indulni, hacsak manuálisan nem halasztják őket későbbre
5	Tekintse át és fogadja el az eredményeket
6	Ha a jövőben szükség lehet még egyes mintacsövekre, vegye ki ezeket, és zárja őket a kupakjukkal, ha megfelelnek a minimális térfogatra vonatkozó követelményeknek Tisztítsa meg az eszközt: • Távolítsa el az üres kontrollkazettákat • Üritse ki az amplifikálólemez fiókját • Távolítsa el a folyékony hulladékot • Távolítsa el a szilárd hulladékot

A cobas® Respiratory flex futtatása a cobas® 6800/8800 rendszereken

A teszteljárás részletes leírását a **cobas®** 6800/8800 rendszerek felhasználói segédletében és/vagy felhasználói útmutatójában találja. Az alábbi 2. ábra összegzi az eljárást. A **cobas®** Respiratory flex rugalmas tesztkérdéseket tesz lehetővé. Mindegyik minta tesztelhető a rendelkezésre álló vizsgálatspecifikus elemzőcsomagokkal (Assay Specific Analysis Package, ASAP), amelyekkel a teljes panelt vagy az előre meghatározott alcsoportokat lehet tesztelni, illetve választható a „digitális reflex” kiegészítő használata is. Az automatizált „digitális reflex” ASAP először kiszámítja és megjeleníti a targetek (pl. FluA, FluB, RSV, SARS-CoV-2) előre meghatározott csoportját. Ha a minta negatív ezekre a targetekre, a teszt automatikusan kiszámítja és megjeleníti a panel többi targetjének eredményét (ez az automatizált „digitális reflex” technológia). Ha a minta az egyik eredeti targetre pozitív vagy érvénytelen, a teszt nem számítja ki a többi target eredményét. A mintákat a többitől függetlenül kezeli. Így egyes mintáknak csak a leggyakoribb targetekre lesz eredménye, másoknak pedig több targetre.

2. ábra cobas® Respiratory flex teszteljárás a cobas® 6800/8800 rendszereken

1	Jelentkezzen be a rendszerbe A rendszer előkészítéséhez nyomja meg a Start gombot Rendelje meg a vizsgálatokat
2	Töltse be a reagenseket és fogyóeszközöket a rendszer utasításai szerint: • Töltse be a vizsgálatspecifikus reagenskazettát • Töltse be a kontrollkazettákat • Töltse be a pipettahegyeket • Töltse be a feldolgozólemezeket • Töltse be az MGP-reagenst • Töltse be az amplifikálólemezeket • Töltse fel a mintahígítót • Töltse fel a lízisreagenst • Töltse fel a mosóreagenst
3	Töltse be a mintákat a rendszerbe: • Töltse be a mintaállványokat és a szeparátorhegyes állványokat a mintaadagoló modulba • Ellenőrizze, hogy a mintákat elfogadta-e az átviteli modul
4	Indítsa a futtatást: válassza a „Start manually” (Kézi indítás) gombot a felhasználói felületen, vagy hagyja, hogy a készülék automatikusan induljon 120 perc elteltével vagy amikor a mintacsoport betelik
5	Tekintse át és fogadja el az eredményeket
6	Ha a jövőben szükség lehet még egyes mintacsövekre, vegye ki ezeket, és zárja őket a kupakjukkal, ha megfelelnek a minimális térfogatra vonatkozó követelményeknek Tisztítsa meg az eszközt: • Távolítsa el az üres kontrollkazettákat • Üritse ki az amplifikálólemez fiókját • Távolítsa el a folyékony hulladékot • Távolítsa el a szilárd hulladékot

Eredmények

A **cobas**® 5800 rendszer és a **cobas**® 6800/8800 rendszerek automatikusan kimutatják az adenovírust (B, C és E fajok), a gyakori humán koronavírusokat (229E, HKU1, NL63, OC43), a humán metapneumovírust, a humán rhinovírust/enterovírust, az influenza A vírust, az influenza B vírust, a parainfluenza-vírusokat (1, 2, 3 és 4), a légúti óriássejtes vírust (Respiratory Syncytial Virus, RSV) és a SARS-CoV-2-t minden külön feldolgozott mintából és kontrollból, majd megjeleníti a minták targeteredményeit, hogy a teszt érvényes-e, és a kontrollok teljes eredményét.

Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a **cobas**® 5800 rendszeren

- A rendszer legalább 72 óránként, valamint minden új készletlittel egy **cobas**® Buffer Negative Control [(-) Ctrl] puffer negatív kontrollt és egy pozitív kontrollt [RESP-FLEX (+) C] dolgoz fel. A pozitív és/vagy negatív kontrollok feldolgozását gyakrabban is lehet végezni a laboratórium eljárásrendje és/vagy a helyi előírások szerint.
- Az eredmény érvényességének biztosítása érdekében figyelje a jelzőket és a hozzájuk tartozó eredményeket a **cobas**® 5800 rendszer szoftverében és/vagy jelentéseiben.

A **cobas**® 5800 szoftver automatikusan érvényteleníti az eredményeket a negatív vagy pozitív kontrollok helytelen jelzői alapján.

MEGJEGYZÉS: A **cobas**® 5800 rendszer gyári beállítása szerint (pozitív és negatív) kontrollt kell futtatni minden munkamenetben, de ez ritkább, legfeljebb 72 órás gyakoriságra is állítható a laboratórium eljárásrendje és/vagy a helyi előírások szerint. A Roche helyi szerviztechnikusától és/vagy a Roche technikai támogatásától további tájékoztatást kaphat.

Eredmények értelmezése a **cobas**® 5800 rendszeren

A minták eredménye a **cobas**® 5800 szoftverben a „Results” alkalmazásban jelenik meg.

Érvényes kontrolltétel esetén ellenőrizze az egyes minták jelölőit a **cobas**® 5800 rendszer szoftverében és/vagy jelentésben. Az eredményeket így kell értelmezni:

- Az érvényes kontrolltételhez tartozó mintáknál a „Control result” oszlopban „Valid” szerepel, ha az összes kontroll-targeteredmény érvényes lett. A sikertelen kontrolltételhez tartozó mintáknál a „Control result” oszlopban „Invalid” szerepel, ha kontrolleredmények érvénytelenek lettek.
- Ha egy minta eredményéhez tartozó kontrollok érvénytelenek, erre utaló jelölő kerül a minta eredményéhez a következők szerint:
- Q05D: A minta validálása sikertelen egy érvénytelen pozitív kontroll miatt.
- Q06D: A minta validálása sikertelen egy érvénytelen negatív kontroll miatt.
- Az egyes minták „Results” oszlopban szereplő targeteredményeit a 13. táblázat szerint kell értelmezni.

Ha egy vagy több mintatarget „Invalid” jelölést kap, a **cobas**® 5800 szoftverben jelölő szerepel a „Flag” oszlopban. A részletes nézetben további információkat talál arról, hogy a mintatarget(ek) miért lett(ek) érvénytelen(ek), valamint hogy mit jelent a jelölő.

Egy vagy több targetkombináció eredménye érvénytelen lehet, és ezeket a rendszer külön jelenti mindegyik targetnél. Ha egy target eredménye érvénytelen, az adott target jelenlétét vagy hiányát nem lehet meghatározni.

13. táblázat Példa a cobas® Respiratory flex eredményeinek megjelenítésére a cobas® 5800 rendszeren

Mintaazonosító	Teszt	Kontrolleredmény	Jelzés*	Állapot	Eredmény	Létrehozás dátuma/ideje
Sample_01	RESP-FLEX	Valid		Released	Negative (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_C1	RESP-FLEX	Valid		Released	Invalid (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B1	RESP-FLEX	Valid		Released	Positive (1), Negative (11)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B2	RESP-FLEX	Valid		Released	Negative (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_D1	RESP-FLEX	Valid		Released	Positive (2), Negative (10)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A6	RESP-FLEX	Valid		Released	Negative (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A2	RESP-FLEX	Invalid		Released	Invalid (12)	7/7/2021 8:27:39 AM

* Az eredmények áttekintésében az érvénytelen eredményeknél jelölők szerepelnek. A jelölők részletes leírását lásd az eredmények részletei között.

Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a cobas® 6800/8800 rendszereken

- A rendszer minden mintacsoporttal együtt egy cobas® Buffer Negative Control [(-) Ctrl] puffer negatív kontrollt és egy pozitív kontrollt [RESP-FLEX (+) C] dolgoz fel.
- A mintacsoport érvényes eredményének biztosítása érdekében figyelje a jelzőket és a hozzájuk tartozó eredményeket a cobas® 6800/8800 rendszerek szoftverben és/vagy jelentésben.
- A mintacsoport akkor érvényes, ha a kontrollok egyike sem kap jelölőt. Ha a mintacsoport érvénytelen, ismételje meg az egész mintacsoport tesztelését.
- A jelölők leírását a cobas® 6800/8800 rendszer felhasználói útmutatója tartalmazza.

A cobas® 6800/8800 rendszer szoftver automatikusan validálja az eredményeket a negatív és pozitív kontrollok állása alapján.

Eredmények értelmezése a cobas® 6800/8800 rendszereken

Érvényes mintacsoport esetén ellenőrizze az egyes minták jelzőit a cobas® 6800/8800 rendszerek szoftverben és/vagy jelentésben. Az eredményeket így kell értelmezni:

- Egy érvényes mintacsoport érvényes és érvénytelen mintaeredményeket is tartalmazhat.
- Egy vagy több targetkombináció eredménye érvénytelen lehet, és ezeket a rendszer külön jelenti mindegyik targetnél. Ha egy target eredménye érvénytelen, az adott target jelenlétét vagy hiányát nem lehet meghatározni.
- A többi, első futtatáskor érvényesnek bizonyult targeteredményeket a táblázat szerint lehet értelmezni. Az eredményeket és az értelmezésüket a 15. táblázatban találja.

A 14. táblázat példákat tartalmaz a cobas® Respiratory flex eredményeire.

14. táblázat Példa a cobas® Respiratory flex eredményeinek megjelenítésére a cobas® 6800/8800 rendszeren

Mintaazonosító	Teszt neve*	Pozitív	Negatív	Érvénytelen	Állapot	Létrehozás dátuma/ideje
Sample_01	RESP-FLEX	0	12	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_C1	RESP-FLEX	0	0	12	Not Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B1	RESP-FLEX	1	11	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B2	RESP-FLEX	4	8	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_D1	RESP-FLEX	0	12	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A6	RESP-FLEX	0	12	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A2	RESP-FLEX	0	0	12	Released	7/7/2021 8:27:39 AM

* A teszt név más is lehet a cobas® Respiratory flex teszthez választott ASAP-tól függően

Eredmények értelmezése

Érvényes futtatás/kontrolltétel esetén ellenőrizze az egyes minták jelölőit a cobas® 5800 rendszer és a cobas® 6800/8800 rendszerek szoftverében és/vagy jelentésben. Az eredményeket így kell értelmezni:

- Egy érvényes mintacsoport érvényes és érvénytelen mintakeredményeket is tartalmazhat.
- Egy vagy több targetkombináció eredménye érvénytelen lehet, és ezeket a rendszer külön jelenti mindegyik csatornához.
- A vizsgálat eredményét csak a beteg klinikai értékeléséből és kórelőzményéből származó egyéb információkkal együtt szabad értelmezni.

A cobas® Respiratory flex eredményeire példákat talál a 13. táblázatban és a 14. táblázatban.

Az eredményeket és az adenovírus (B, C és E fajok), gyakori humán koronavírusok (229E, HKU1, NL63, OC43), humán metapneumovírus, humán rhinovírus/enterovírus, influenza A vírus, influenza B vírus, parainfluenza-vírusok (1, 2, 3 és 4), légúti óriássejtes vírus (Respiratory Syncytial Virus, RSV) és SARS-CoV-2 kimutatásának értelmezését lásd alább (15. táblázat).

15. táblázat Az egyes targetek eredményének értelmezése

Target eredménye*	Értelmezés
Negative	Nem mutatható ki az adott vírustargetre utaló jel, és a belső kontroll (IC) jele kimutatható.
Positive	Kimutatható az adott vírustargetre utaló jel, és a belső kontroll (IC) jele vagy kimutatható, vagy nem kimutatható.

* Külön szerepel mind a 12 vírustargetre (influenza A vírus (FluA), influenza B vírus (FluB), légúti óriássejtes vírus (RSV), SARS-CoV-2 (SCoV2), adenovírus (AdV), human metapneumovírus (MPV), human rhinovírus/enterovírus (EVRV), humán koronavírus (CoV) és a parainfluenza-vírusok: 1 (hPIV1), 2 (hPIV2), 3 (hPIV3) és 4 (hPIV4)).

Ha egy target eredménye érvénytelen, az adott target jelenlétét vagy hiányát nem lehet meghatározni. A többi, első futtatáskor érvényesnek bizonyult targeteredményeket a 15. táblázat szerint lehet értelmezni.

Az eljárással kapcsolatos korlátozások

- A **cobas®** Respiratory flex tesztet a pozitívkontroll-készlet **cobas®** Respiratory flex Control Kit, a puffer negatívkontroll-készlet **cobas®** Buffer Negative Control Kit, a reagens **cobas®** **omni** MGP Reagent, a lízisreagens **cobas®** **omni** Lysis Reagent, a mintaoldószer **cobas®** **omni** Specimen Diluent és a mosóreagens **cobas®** **omni** Wash Reagent használatával értékelték ki a **cobas®** 5800/6800/8800 rendszereken.
- A beteget kezelését érintő döntések nem alapulhatnak kizárólag a **cobas®** Respiratory flex teszteredményein; meghozatalukhoz figyelembe kell venni a klinikai megfigyeléseket, a beteg kórelőzményeit, hogy a közelmúltban ki volt-e téve fertőzésnek, az epidemiológiai információkat, valamint a diagnosztizáláshoz használható egyéb információkat.
- A megbízható eredmény a megfelelő mintavétel, -tárolás és -kezelési eljárásokon múlik. A mintavétel előtti 30 percen belül az adott beteg ne egyen, igyon, dohányozzon, használjon elektromos cigarettát vagy tubákat.
- A FluMist® Quadrivalent élő kórokozót tartalmazó, négy vegyértékű, orrspray-val adagolható vakcina pozitív eredményt adhat az influenza A és B vírusra. A teszt klinikai teljesítményét nem vizsgálták a többi targetre esetlegesen gyakorolt interferenciára olyan esetekben, amikor a beteg FluMist® vakcinát kapott a mintavétel előtti 6 héten belül.
- Ezt a tesztet UTM-RT®, UVT vagy ezekkel egyenértékű közegbe vett orr-garati kenetmintákkal lehet rendeltetésszerűen használni. Más típusú minták tesztelése a **cobas®** Respiratory flex teszttel pontatlan eredménnyel járhat.
- A légúti vírusok kimutatását befolyásolhatja a mintavételi mód, a beteggel kapcsolatos tényezők (pl. a tünetek jelenléte) és/vagy a fertőzés stádiuma.
- Mint minden molekuláris teszt esetén, a **cobas®** Respiratory flex target régiókban előforduló mutációk is hatással lehetnek a primerek és/vagy próbák kötődésére, ami miatt a vírus kimutatása sikertelen lesz.
- Álnegatív vagy érvénytelen eredmények interferenciák miatt is előfordulhatnak. A **cobas®** Respiratory flex belső kontrollt tartalmaz, hogy segítse a nukleinsav-izoláló eljárásokat és PCR-amplifikálást esetlegesen zavaró anyagokat tartalmazó minták azonosítását.
- Az AmpErase enzim **cobas®** Respiratory flex Master Mix reagenshez adása lehetővé teszi a target RNS-ének vagy DNS-ének szelektív amplifikálását, ugyanakkor a reagens szennyeződésének elkerüléséhez a helyes laboratóriumi gyakorlat és a jelen használati útmutatóban meghatározott eljárások gondos betartása szükséges.

A nem klinikai teljesítmény értékelése

A fontosabb teljesítményjellemzők

Analitikai érzékenység (kimutatási határ)

A cobas® Respiratory flex kimutatási határát (Limit Of Detection, LoD) UTM™ közegben stabilizált negatív szimulált klinikai mátrixban végzett sorozathígítások elemzésével határozták meg, amelyeket a következő vírusok kevert mintáiból készítettek: humán koronavírus, RSV, influenza A, influenza B, SARS-CoV-2, adenovírus, rhinovírus, humán metapneumovírus, valamint humán parainfluenza-vírusok (1, 2, 3 és 4). Legalább öt koncentrációsintből és egy referencia-mintából álló paneleket teszteltek a cobas® Respiratory flex tesztreagensnek három gyártási tételével több futtatásban, napon, kezelővel és készüléken. Az eredményeket és a használt anyagokat lásd 16. táblázat.

16. táblázat Kimutatási határ $\geq 95\%$ -os találati aránynál és 95%-os Probit-értéknél, valamint a konfidenciaintervallumok

Target	Törzs / izolátum	LoD $\geq 95\%$ találati arárnál	95%-os LoD PROBIT	95% konfidenciaintervallum	Koncentráció mértékegysége
Influenza A (H1N1)	Brisbane/02/2018	1,00E+02	8,39E+01	6,59E+01–1,19E+02	kópia/ml
Influenza A (H3N2)	A/Darwin/6/2021	5,00E+01	5,36E+01	4,06E+01–8,09E+01	kópia/ml
Influenza B (Victoria)	B/Austria/1359417/2021	2,50E+02	2,28E+02	1,82E+02–3,16E+02	kópia/ml
Influenza B (Yamagata)	Phuket/3073/13	8,00E+02	6,84E+02	5,57E+02–9,12E+02	kópia/ml
RSV A	Légúti óriássejtes vírus A2	4,00E+03	3,28E+03	2,60E+03–4,58E+03	kópia/ml
SARS-CoV-2	1. WHO nemzetközi standard, NIBSC-kód: 20/146	8,00E+01	7,07E+01	5,45E+01–1,04E+02	IU/ml
Adenovírus B	3-as típus, 1921/08 izolátum	5,00E+02	5,00E+02	4,30E+02–6,21E+02	kópia/ml
Adenovírus C	1. WHO nemzetközi standard, NIBSC-kód: 16/324	1,20E+02	7,77E+01	5,92E+01–1,14E+02	IU/ml
humán metapneumovírus	hMPV-27, A2 IA27-2004 típus	1,70E+03	1,96E+03	1,61E+03–2,55E+03	kópia/ml
Rhinovírus B	B42 ZeptoMetrix 0810286CF	1,80E+03	9,07E+02	7,29E+02–1,21E+03	kópia/ml
Koronavírus 229E	229E ZeptoMetrix 0810229CF	3,50E+02	3,64E+02	2,83E+02–5,23E+02	kópia/ml
Koronavírus NL63	NL63 ZeptoMetrix 0810228CF-CL	1,80E+02	1,77E+02	1,34E+02–2,72E+02	kópia/ml
Koronavírus OC43	OC43 ZeptoMetrix 0810024CF	1,60E+03	8,53E+02	6,50E+02–1,27E+03	kópia/ml
Koronavírus HKU1	aRNS	2,40E+02	1,84E+02	1,44E+02–2,58E+02	kópia/ml
humán parainfluenza 1	1-es típusú Zeptomatrix, 0810014CF-CL	3,00E+03	2,11E+03	1,82E+03–2,61E+03	kópia/ml
humán parainfluenza 2	2-es típusú Zeptomatrix, 0810015CF-CL	7,00E+02	6,85E+02	5,13E+02–1,06E+03	kópia/ml
humán parainfluenza 3	3-es típusú Zeptomatrix, 0810016CF-CL	3,80E+03	2,56E+03	2,15E+03–3,26E+03	kópia/ml
humán parainfluenza 4	4a típusú Zeptomatrix, 0810060CF-CL	4,80E+04	3,05E+04	2,49E+04–4,02E+04	kópia/ml

Pontosság – laboratóriumon belül

A **cobas®** Respiratory flex pontosságának megállapításához UTM™ közegben stabilizált negatív szimulált klinikai mátrixban lévő különböző törzsek sejtenyészetéből álló paneleket elemeztek. Két hígítási szintet vizsgáltak szintenként 216 ismétléssel a **cobas®** Respiratory flex tesztreagensekkel hat készüléken és öt kezelővel, tizenkét napon keresztül. Minden mintát végigvittek a teljes **cobas®** Respiratory flex teszteljáráson a teljesen automatizált **cobas®** 5800/6800/8800 rendszereken. Ezért az itt közölt pontosság a vizsgálati eljárás valamennyi aspektusát reprezentálja. Az eredményeket az 17. táblázat és a 18. táblázat tartalmazza. A vizsgálat eredményei szerint a **cobas®** 5800/6800/8800 rendszereken használható **cobas®** Respiratory flex teszt következetesen kimutatja az összes target jelenlétét $\geq 95\%$ -os találati aránnyal a LoD körül ($\sim 1 \times \text{LoD}$), és $\geq 99\%$ -os találati aránnyal a LoD fölött ($\sim 3 \times \text{LoD}$).

17. táblázat Pontosság – találati arányok és konfidenciaintervallumuk összefoglalása

Target	Szint	Pozitív eredmények	Összes eredmény	Pozitivitási %	Kétoldalú 95%-os CI alsó határértéke	Kétoldalú 95%-os CI felső határértéke
Influenza A (H3N2)	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Influenza A (H3N2)	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Influenza B (Victoria)	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Influenza B (Victoria)	$\sim 1 \times \text{LoD}$	215	216	99,54	97,45	99,99
RSV A	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
RSV A	$\sim 1 \times \text{LoD}$	214	216	99,07	96,70	99,89
SARS-CoV-2	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
SARS-CoV-2	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Adenovírus B	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Adenovírus B	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
humán metapneumovírus	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
humán metapneumovírus	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Rhinovírus B	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Rhinovírus B	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Koronavírus 229E	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Koronavírus 229E	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
humán parainfluenza 1	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
humán parainfluenza 1	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
humán parainfluenza 2	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
humán parainfluenza 2	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
humán parainfluenza 3	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
humán parainfluenza 3	$\sim 1 \times \text{LoD}$	215	216	99,54	97,45	99,99
humán parainfluenza 4	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
humán parainfluenza 4	$\sim 1 \times \text{LoD}$	214	216	99,07	96,70	99,89
N/A	Üres	0	216	0	0,00	3,36

18. táblázat Pontosság – Ct-értékek szórásai és relatív szórásai

Target	Szint	Találathi arány	Átlag Ct	Készülék szerint		Lot szerint		Naponként		Futtatások között		Futtatáson belül		Összesen	
				SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%
Influenza A (H3N2)	~3 × LoD	100,00%	37,28	0,09	0,24	0,08	0,21	0,00	0,00	0,07	0,20	0,48	1,28	0,50	1,34
Influenza A (H3N2)	~1 × LoD	100,00%	39,00	0,13	0,33	0,13	0,34	0,23	0,60	0,00	0,00	1,02	2,62	1,06	2,73
Influenza B (Victoria)	~3 × LoD	100,00%	34,61	0,04	0,11	0,09	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22	0,64	0,24	0,69
Influenza B (Victoria)	~1 × LoD	99,54%	35,34	0,04	0,12	0,08	0,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,24	0,69	0,26	0,73
RSV A	~3 × LoD	100,00%	33,20	0,06	0,18	0,08	0,25	0,04	0,11	0,00	0,00	0,19	0,58	0,22	0,66
RSV A	~1 × LoD	99,07%	33,62	0,04	0,11	0,05	0,16	0,02	0,06	0,02	0,06	0,24	0,70	0,25	0,73
SARS-CoV-2	~3 × LoD	100,00%	35,62	0,03	0,09	0,00	0,00	0,03	0,09	0,00	0,00	0,32	0,89	0,32	0,90
SARS-CoV-2	~1 × LoD	100,00%	36,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,09	0,00	0,00	0,41	1,13	0,42	1,14
Adenovírus B	~3 × LoD	100,00%	30,50	0,18	0,58	0,00	0,00	0,06	0,19	0,00	0,00	0,69	2,28	0,72	2,36
Adenovírus B	~1 × LoD	100,00%	31,22	0,07	0,21	0,06	0,18	0,02	0,07	0,00	0,00	0,16	0,52	0,19	0,59
humán metapneumovírus	~3 × LoD	100,00%	34,18	0,08	0,24	0,02	0,06	0,05	0,15	0,00	0,00	0,24	0,70	0,26	0,76
humán metapneumovírus	~1 × LoD	100,00%	35,15	0,08	0,23	0,02	0,07	0,04	0,11	0,00	0,00	0,30	0,86	0,32	0,90
Rhinovírus B	~3 × LoD	100,00%	33,68	0,08	0,24	0,25	0,73	0,02	0,07	0,00	0,00	0,26	0,79	0,37	1,10
Rhinovírus B	~1 × LoD	100,00%	34,74	0,04	0,10	0,20	0,56	0,07	0,19	0,00	0,00	0,30	0,87	0,37	1,06
Koronavírus 229E	~3 × LoD	100,00%	33,11	0,12	0,36	0,05	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45	1,36	0,47	1,41
Koronavírus 229E	~1 × LoD	100,00%	33,63	0,08	0,23	0,03	0,08	0,00	0,00	0,03	0,09	0,32	0,95	0,33	0,98
humán parainfluenza 1	~3 × LoD	100,00%	33,62	0,08	0,23	0,00	0,00	0,08	0,24	0,02	0,05	0,22	0,66	0,25	0,74
humán parainfluenza 1	~1 × LoD	100,00%	34,46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,34	0,99	0,34	0,99
humán parainfluenza 2	~3 × LoD	100,00%	34,83	0,14	0,41	0,07	0,21	0,10	0,28	0,05	0,13	0,59	1,70	0,62	1,79
humán parainfluenza 2	~1 × LoD	100,00%	36,45	0,11	0,30	0,06	0,17	0,15	0,41	0,00	0,00	0,80	2,21	0,83	2,27
humán parainfluenza 3	~3 × LoD	100,00%	34,82	0,06	0,17	0,04	0,12	0,04	0,11	0,00	0,00	0,21	0,59	0,22	0,64
humán parainfluenza 3	~1 × LoD	99,54%	35,72	0,09	0,25	0,02	0,06	0,04	0,11	0,00	0,00	0,26	0,71	0,27	0,77
humán parainfluenza 4	~3 × LoD	100,00%	35,00	0,09	0,26	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,12	0,26	0,75	0,28	0,80
humán parainfluenza 4	~1 × LoD	99,07%	35,65	0,07	0,20	0,02	0,05	0,04	0,12	0,00	0,00	0,31	0,88	0,33	0,91

Inkluzivitás

A különféle vírustörzsek – influenza A, influenza B, RSV, SARS-CoV-2, adenovírus, humán metapneumovírus, enterovírus, rhinovírus, humán koronavírus, valamint humán parainfluenza-vírusok (1, 2, 3 és 4) – kimutatásának inkluzivitását az egyes vírustargetek érintett törzseinek tesztelésével végezték. Minden törzset 3 ismétlésben tesztelték a LoD körül, a $\sim 3 \times \text{LoD}$ koncentrációtól kezdve. A 100%-os találati arányt adó koncentrációkat lásd 19. táblázat – 28. táblázat.

19. táblázat Influenza A inkluzivitására vizsgált törzsek

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

20. táblázat Influenza B inkluzivitására vizsgált törzsek

Vírustípus	Törzs	Kereskedelmi azonosító	100%-os találati arány ennél:
Influenza B – Victoria	Colorado/6/17	0810573CF	~3 × LoD
Influenza B – Victoria	B/Hong Kong/5/72	VR-823	~3 × LoD
Influenza B – Victoria	Brisbane/60/08	0810254CF	~3 × LoD
Influenza B – Victoria	Florida/02/06	0810037CF	~3 × LoD
Influenza B – Yamagata	B/Massachusetts/2/2012	VR-1813	~3 × LoD
Influenza B – Yamagata	B/Wisconsin/1/2010	VR-1883	~3 × LoD
Influenza B – Yamagata	B/Florida/4/2006	VR-1804	~3 × LoD
Influenza B – Yamagata	Texas/6/11	0810242CF	~3 × LoD
Influenza B – Yamagata	Florida/07/04	0810256CF	~3 × LoD
Influenza B – ismeretlen	B/Taiwan/2/62	VR-295	~3 × LoD
Influenza B – ismeretlen	B/Allen/45	VR-102	~3 × LoD
Influenza B – ismeretlen	B/Lee/40	VR-101	~3 × LoD

21. táblázat Légúti óriássejtes vírus inkluzivitására vizsgált törzsek

Vírustípus	Törzs	Kereskedelmi azonosító	100%-os találati arány ennél:
RSV, „A” típus	2006-os izolátum	0810040ACF-CL	~3 × LoD
RSV, „A” típus	02/2015	0810475CF	~3 × LoD
RSV, „A2” típus	A2	VR-1540	~3 × LoD
RSV, „B” típus	CH93(18)-18	0810040CF-CL	~3 × LoD
RSV, „B” típus	9320	VPL-030	~3 × LoD
RSV, „B” típus	B WV/14617/85	VR-1400	~3 × LoD
RSV, „B” típus	18537	VR-1580	~3 × LoD

22. táblázat SARS-CoV-2 inkluzivitására vizsgált törzsek

Vírustípus	Törzs	Kereskedelmi azonosító	100%-os találati arány ennél:
SARS-CoV-2, B.1.1.7 vonal	England/204820464/2020	0810614CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2, B.1.351 vonal	South Africa/KRISP-K005325/2020	0810613CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2 P.1 vonal	Japan/TY7-503/2021	0810616CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2 B.1.617.2	USA/PHC658/2021	0810624CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2, B.1.1.529 vonal	USA/MD-HP20874/2021	0810642CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2	USA-WA1/2020	0810587CFHI	~3 × LoD

23. táblázat Adenovírus inkluzivitására vizsgált törzsek

Vírustípus	Altípus	Kereskedelmi azonosító	100%-os találati arány ennél:
Humán mastadenovírus B	03. típus	0810062CF	~3 × LoD
Humán mastadenovírus B	Típus 7A	0810021CF	~3 × LoD
Humán mastadenovírus B	11. típus	0810112CF	~3 × LoD
Humán mastadenovírus B	14. típus	0810108CF	~3 × LoD
Humán mastadenovírus B	16. típus	VR-17	~12 × LoD
Humán mastadenovírus B	21. típus	0810116CF	~6 × LoD
Humán mastadenovírus B	34. típus	VR-716	~3 × LoD
Humán mastadenovírus B	35. típus	VR-718	~3 × LoD
Humán mastadenovírus C	1. típus	VR-1	~3 × LoD
Humán mastadenovírus C	2. típus	VR-846	~3 × LoD
Humán mastadenovírus C	5. típus	0810020CF	~3 × LoD
Humán mastadenovírus C	5. típus	0810020CF	~3 × LoD
Humán mastadenovírus C	6. típus	VR-6	~3 × LoD
Humán mastadenovírus E	4. típus	0810070CF	~3 × LoD
Humán mastadenovírus E	4. típus	0810326CF	~3 × LoD

24. táblázat Humán metapneumovírus inkluzivitására vizsgált törzsek

Vírustípus	Típus/törzs	Kereskedelmi azonosító	100%-os találati arány ennél:
Humán metapneumovírus A1	9. típus – törzs: IA3-2002	0810160CF	~3 × LoD
Humán metapneumovírus A1	16. típus – törzs: IA10-2003	0810161CF-CL	~3 × LoD
Humán metapneumovírus A2	27. típus – törzs: IA27-2004	0810164CF	~3 × LoD
Humán metapneumovírus B1	5. típus – törzs: Peru3-2003	0810158CF-CL	~6 × LoD
Humán metapneumovírus B2	8. típus – törzs: Peru6-2003	0810159CF	~3 × LoD
Humán metapneumovírus B2	18. típus – törzs: IA18-2003	0810162CF	~3 × LoD

25. táblázat Enterovírus inkluzivitására vizsgált törzsek

Vírustípus	Altípus	Kereskedelmi azonosító	100%-os találati arány ennél:
Enterovírus A	Típus A10	VR-168	~3 × LoD
Enterovírus A	71. típus	VR-1775	~3 × LoD
Enterovírus B	Típus A9	0810017CF	~3 × LoD
Enterovírus B	Típus B3	0810074CF	~3 × LoD
Enterovírus B	Típus B4	0810075CF	~3 × LoD
Enterovírus B	6. típus	0810076CF	~3 × LoD
Enterovírus B	9. típus	0810077CF	~3 × LoD
Enterovírus B	11. típus	0810023CF	~3 × LoD
Enterovírus C	Típus A21	VR-850	~3 × LoD
Enterovírus C	Típus A24	VR-1662	~3 × LoD
Enterovírus D	68. típus	VR-1823	~3 × LoD

26. táblázat Rhinovírus inkluzivitására vizsgált törzsek

Vírustípus	Altípus	Kereskedelmi azonosító	100%-os találati arány ennél:
Humán rhinovírus A	Típus 1A	0810012CFN	~3 × LoD
Humán rhinovírus A	2. típus	VR-482	~3 × LoD
Humán rhinovírus A	7. típus	VR-1601	~35 × LoD*
Humán rhinovírus A	16. típus	VR-283	~6 × LoD
Humán rhinovírus A	34. típus	VR-1365	~3 × LoD
Humán rhinovírus A	57. típus	VR-1600	~3 × LoD
Humán rhinovírus A	77. típus	VR-1187	~3 × LoD
Humán rhinovírus A	85. típus	VR-1195	~3 × LoD
Humán rhinovírus B	3. típus	VR-483	~3 × LoD
Humán rhinovírus B	14. típus	VR-284	~3 × LoD
Humán rhinovírus B	17. típus	VR-1663	~3 × LoD
Humán rhinovírus B	27. típus	VR-502	~3 × LoD
Humán rhinovírus B	83. típus	VR-1193	~3 × LoD

* A humán rhinovírus 7-es típusa (ATCC VR-1601) törzset *in vitro* származtatták a V-127-001-021 (VR-117) NIAID reagensből passzázzsal az ATCC szervezetben, és nem klinikai jelentőségű klinikai izolátum. Az altípusok genetikai változatait szélesebben fedő *in silico* elemzés alapján a rhinovírus 7-es típusú törzsei valószínűleg kimutathatók a cobas® Respiratory flex teszttel.

27. táblázat Koronavírus inkluzivitására vizsgált törzsek

Vírustípus	Törzs	Kereskedelmi azonosító	100%-os találati arány ennél:
Koronavírus	229E	0810229CF	~3 × LoD
Koronavírus	229E	VR-740	~3 × LoD
Koronavírus	NL63	NR-470	~3 × LoD
Koronavírus	OC43	VR-1558	~3 × LoD

28. táblázat Humán parainfluenza-vírus inkluzivitására vizsgált törzsek

Vírustípus	Törzs	Kereskedelmi azonosító	100%-os találati arány ennél:
Humán parainfluenzavírus 1	N/A	0810014CF	~3 × LoD
Humán parainfluenzavírus 1	C35	VR-94	~3 × LoD
Humán parainfluenzavírus 2	N/A	0810015CF	~3 × LoD
Humán parainfluenzavírus 2	Greer	VR-92	~3 × LoD
Humán parainfluenzavírus 3	N/A	0810016CF	~3 × LoD
Humán parainfluenzavírus 4A	N/A	0810060CF	~3 × LoD
Humán parainfluenzavírus 4B	CH 19503	VR-1377	~3 × LoD
Humán parainfluenzavírus 4B	N/A	0810060BCF	~3 × LoD

Mátrixok ekvivalenciája

Vizsgálták az orrgarati kenetek és az UTM-RT® közegben stabilizált, szimulált klinikai mátrix közötti ekvivalenciát. Negatív (orr-garati) klinikai mintákból egyesített anyagba, illetve UTM™ közegben stabilizált negatív szimulált klinikai mátrixba oltottak három kevert mintájú panelt, amelyek a következő vírusokat tartalmazták ~2 × LoD koncentrációban: humán koronavírus, RSV, influenza A és SARS-CoV-2 (1. panel); influenza B, adenovírus, rhinovírus és humán parainfluenza-vírus 3 (2. panel); humán metapneumovírus, valamint humán parainfluenza-vírus 1, 2, 3 és 4 (3. panel). Koncentrációnként negyvenkét ismétlést teszteltek mindegyik mintatípusból. A 2 × LoD koncentrációjú panellel tesztelt összes ismétlés 100% találati aránnyal pozitív volt az adott vírustargetre mindegyik mátrixnál.

Analitikus specificitás (keresztreaktivitás és mikrobiális interferencia)

A cobas® Respiratory flex analitikai specificitását mikroorganizmusok paneljének tesztelésével határozták meg. A panel tagjai többek között a légutakban általában található mikroorganizmusok voltak, valamint egyesített humán orrmosófolyadék.

A 29. táblázatban felsorolt organizmusokat 1,00E+06 egység/ml koncentrációban tesztelték baktériumok és gombák, és 1,00E+05 egység/ml koncentrációban vírusok esetében a külön jelölt koncentrációk kivételével. Az egyes esetlegesen zavaró hatású organizmusok tesztelését a vírustargetek – humán koronavírus, RSV, influenza A, influenza B, SARS-CoV-2, adenovírus, rhinovírus, humán metapneumovírus, valamint humán parainfluenza-vírusok (1, 2, 3 és 4) – hiányában, valamint ~3 × LoD koncentrációjú hígításával végezték.

A cobas® Respiratory flex teszttel minden vírustarget nélküli mikroorganizmus-mintára negatív eredményt kaptak, és minden ~3 × LoD koncentrációban vírustargetet tartalmazó mikroorganizmus-mintára pozitív lett az eredmény.

29. táblázat Analitikus specificitás/keresztreaktivitásra vizsgált mikroorganizmusok

Mikroorganizmus	Koncentráció
<i>Aspergillus flavus</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Bordetella parapertussis</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Bordetella pertussis</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,00E+06 IFU/ml
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,00E+06 CFU/ml
Cytomegalovírus	1,00E+05 TCID50/ml
Epstein-Barr vírus	1,00E+05 kópia/ml
<i>Escherichia coli</i>	1,00E+06 CFU/fiola
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1,00E+06 CFU/fiola
<i>Legionella pneumophila</i>	1,00E+06 CFU/ml
Kanyaróvírus	1,00E+05 TCID50/ml
MERS koronavírus	1,00E+05 kópia/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,00E+06 CFU/ml
Mumpszvírus	1,00E+05 TCID50/ml
<i>Mycobacterium bovis</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Mycoplasma genitalium</i>	1,00E+06 CFU/fiola
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+06 CCU/ml
<i>Neisseria elongata</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	5,00E+03 organizmus/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,00E+06 CFU/ml
SARS koronavírus (SARS-CoV-1)	1,00E+05 kópia/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+06 CFU/ml

Analitikai specificitás – zavaró anyagok

UTM-RT® közegben stabilizált klinikai mátrixban, emelkedett koncentrációban jelen lévő nyákanyagot (0,3–0,5% m/V) és teljes vért (1,5–3,0% V/V) tesztelték a vírustargetek – humán koronavírus, RSV, influenza A, influenza B, SARS-CoV-2, adenovírus, rhinovírus, humán metapneumovírus, valamint humán parainfluenza-vírusok (1, 2, 3 és 4) – hiányában, valamint $\sim 3 \times \text{LoD}$ koncentrációjú hígításával. A vizsgált endogén anyagok nem mutattak interferenciát a cobas® Respiratory flex teszt teljesítményével.

Ezenfelül egyenértékű gyűjtőközegként Remel media (M4RT, M5 and M6) közegbe, valamint Greiner-csőbe (VACUETTE® 3 ml Virus Stabilization Tube) vett negatív klinikai orr-garati kenetmintákat is tesztelték. Ezeket az eltérő gyűjtőközeget önmagában, illetve $\sim 3 \times \text{LoD}$ koncentrációra oltva tesztelték. Az eltérő gyűjtőközegek egyikénél sem figyeltek meg interferenciát a cobas® Respiratory flex teljesítményével.

A 30. táblázatban felsorolt gyógyszervegyületeket is vizsgálták az összes vírustarget target jelenlétében, valamint hiányában.

A vizsgálat a FluMist® és a tubák kivételével minden potenciálisan zavaró anyagról kimutatta, hogy nincs hatással a teszt teljesítményére. A cobas® Respiratory flex tesztrel minden vírustarget nélküli mintára negatív eredményt kaptak, és minden vírustargetet tartalmazó mintára pozitív lett az eredmény.

Az élő kórokozót tartalmazó, négy vegyértékű, orrspray-vel adagolható, két influenza A és két influenza B vakcina-vírustörzset tartalmazó FluMist® Quadrivalent vakcina a várákosoknak megfelelően pozitív eredményt adott az influenza A és influenza B vírusokra, és negatív eredményt az összes egyéb targetre, amikor a FluMist®-et önmagában tesztelték.

Ezenfelül a tubákról kimutatták, hogy valóban zavarhatja a cobas® Respiratory flex tesztet: amikor a tubákat 0,1% (m/V) koncentrációban, vírustargetek nélkül tesztelték, érvénytelen eredmények keletkeztek, amikor pedig vírustargetet tartalmazó mintákkal tesztelték, megfigyeltek negatív és érvénytelen eredményeket is.

30. táblázat Tesztelt gyógyszervegyületek a cobas® Respiratory flex interferenciája szempontjából

Gyógyszer generikus neve	Hatóanyag	Koncentráció
AXOTIDE Diskus Multidose, 250 µg	Flutikazon-propionát	0,167 mg/ml
BACTROBAN Nasal Ointment	Mupirocin	0,20 mg/ml
BUDESONID Sandoz Nasal Spray, 64 µg	Budenzoid	0,039 mg/ml
CEPACOL Extra Strength Sore Throat	Benzokain	5 mg/ml
Chloraseptic max	Fenol	0,47 mg/ml
FLUMIST® Quadrivalent	élő, gyengített influenza A és B vírusok	50 000 000 FFU/ml
Heel Luffeel Nasal Spray	<i>Luffa operculata</i> <i>Thryallis glauca</i> <i>Histaminum</i> Kén	2,99 mg/ml 2,99 mg/ml 1,5 mg/ml 1,5 mg/ml
NASIVIN Pur Spray, 0,05%	Oximetazolin	0,011 mg/ml
OBRACIN Inj Solution, 40 mg/ml	Tobramicin	0,018 mg/ml
RELENZA Disk, 5 mg	Zanamivir	0,0015 mg/ml
TAMIFLU Kaps, 75 mg	Oseltamivir	0,0073 mg/ml
Tubák	Nikotin	0,1% m/V
Vazelin	Petrolátum	1% m/V
VICKS VapoRub	Eukaliptuszolaj és mentol	1% m/V
XYLOCAIN Spray, 10%	Lidokain	2,68 mg/ml

Vegyes fertőzés (kompetitív interferencia)

A vírusok közötti esetleges kompetitív interferencia felmérésére összesen 30 panelt teszteltek, amelyek a cobas® Respiratory flex targetjeinek különféle kombinációiból álltak. A kombinációkban szerepelt az összes klinikailag jelentős, a target mellett szintén légúti fertőzést okozó organizmus; lásd 31. táblázat. Tizenkét ismétlésben teszteltek egy vagy két vírustargetet $\sim 3 \times \text{LoD}$ koncentrációban, valamint egyet magas koncentrációban ($1,0\text{E}+06$ egység/ml) tartalmazó mintát. A magas koncentrációjú targetek egyike sem zavarta az alacsony koncentrációjú targetek kimutatását.

31. táblázat Esetleges kompetitív inhibíció szempontjából tesztelt kombinációk

Kombináció	1. target (magas) $\geq 1,00\text{E}+06$ egység/ml	2. target (alacsony) $\sim 3 \times \text{LoD}$	3. target (alacsony) $\sim 3 \times \text{LoD}$
1	Influenza A	Adenovírus	SARS-CoV-2
2	Influenza B	Adenovírus	SARS-CoV-2
3	RSV	Adenovírus	SARS-CoV-2
4	Humán koronavírus	Influenza A	SARS-CoV-2
5	Adenovírus	Influenza A	SARS-CoV-2
6	EV/RV	RSV	SARS-CoV-2
7	hMPV	RSV	SARS-CoV-2
8	SARS-CoV-2	EV/RV	Influenza A
9	Influenza B	EV/RV	Influenza A
10	RSV	EV/RV	Influenza A
11	hPIV-1	Influenza B	Influenza A
12	hPIV-2	Influenza B	Influenza A
13	hPIV-3	SARS-CoV-2	Influenza A
14	hPIV-4	SARS-CoV-2	Influenza A
15	Influenza A	Humán koronavírus	Influenza B
16	SARS-CoV-2	Humán koronavírus	Influenza B
17	RSV	Humán koronavírus	Influenza B
18	CoV	RSV	Influenza B
19	Adenovírus	RSV	Influenza B
20	EV/RV	Influenza A	Influenza B
21	hMPV	Influenza A	Influenza B
22	Influenza A	EV/RV	RSV
23	Influenza B	CoV	RSV
24	SARS-CoV-2	Adenovírus	RSV
25	hPIV-1	SARS-CoV-2	RSV
26	hPIV-2	SARS-CoV-2	RSV
27	hPIV-3	Influenza B	RSV
28	hPIV-4	Influenza B	RSV
29	Adenovírus	EV/RV	-
30	EV/RV	Adenovírus	-

Teljes rendszerhiba

A cobas® Respiratory flex teljes rendszerhibaarányát vírustargettel oltott negatív szimulált klinikai mátrix 100 ismétlésének tesztelésével határozták meg. Ezeket a mintákat a kimutatási határ háromszorosának megfelelő koncentráción vizsgálták ($\sim 3 \times \text{LoD}$). A vizsgálat eredményei szerint az összes ismétlés teszteredménye érvényes és az adott vírustargetre pozitív volt, vagyis a teljes rendszerhiba aránya 0% (2,95%-os felső egyoldali 95%-os konfidenciaintervallum).

Keresztszennyeződés

A cobas® Respiratory flex keresztszennyeződési arányát egy negatív szimulált klinikai mátrix 480 ismétlésével és egy magas ($6,50\text{E}+08$ partikulum/ml) titerű SARS-CoV-2-panel 430 ismétlésével határozták meg. Összesen öt futtatást végeztek a cobas® 6800/8800 rendszereken, és 25 futtatást a cobas® 5800 rendszereken sakktábla-elrendezésben pozitív és negatív mintákkal. A negatív minták mind a 480 ismétlése negatív volt, vagyis a keresztszennyeződési arány 0% (egyoldali, felső, 0,62% értékű 95%-os konfidenciaintervallum).

Klinikai teljesítmény értékelése

A cobas® 5800/6800/ 8800 rendszereken futtatott cobas® Respiratory flex klinikai teljesítményét tüneteket mutató betegek orrgerati kenetmintáit (NPS-eket) tesztelve állapították meg az FDA (az USA élelmiszer- és gyógyszerügyi hatósága) 510(k) engedélyével és CE-jelöléssel is rendelkező teszteket használva komparátorként. A vizsgált minták között voltak prospektív, a cobas® Respiratory flex teszt futtatása előtt fagyaszttva tárolt minták, valamint UTM-RT® vagy UVT közegbe korábban levett, archivált klinikai minták.

A vizsgálatban összesen 1439 NPS-minta (884 prospektív és 555 archivált) szerepelt, amelyek közül 1360-at (824 prospektív és 536 archivált) lehetett tesztelni; végül 1306 (792 prospektív és 514 archivált) bizonyult kiértékelhetőnek. A cobas® Respiratory flex jó klinikai teljesítményt mutatott. A teljes pozitív megfelelési arány (Positive Percent Agreement, PPA) és a negatív megfelelési arány (Negative Percent Agreement, NPA) pontbecsléseket a cobas® Respiratory flex és a használt komparátorok között a különféle vizsgált kórokozókra a 32. táblázat tartalmazza.

32. táblázat A megfelelési elemzés összegzése a cobas® Respiratory flex és a komparátorok között

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

Vírustarget	Mintatípus	PPA (a/a+b)	PPA 95% CI	NPA (c/c+d)	NPA 95% CI	OPA (a + d/N)	OPA 95% CI
Humán metapneumovírus	Prospektív	90,9% (10/11)	(62,3%, 98,4%)	99,9% (780/781)	(99,3%, 100,0%)	99,7% (790/792)	(99,1%, 99,9%)
Humán metapneumovírus	Archivált	97,7% (42/43)	(87,9%, 99,6%)	99,7% (334/335)	(98,3%, 99,9%)	99,5% (376/378)	(98,1%, 99,9%)
Humán metapneumovírus	Összesen	96,3% (52/54)	(87,5%, 99,0%)	99,8% (1114/1116)	(99,3%, 100,0%)	99,7% (1166/1170)	(99,1%, 99,9%)
Rhinovírus és enterovírus	Prospektív	77,0% (47/61)	(65,1%, 85,8%)	99,2% (725/731)	(98,2%, 99,6%)	97,5% (772/792)	(96,1%, 98,4%)
Rhinovírus és enterovírus	Archivált	96,9% (31/32)	(84,3%, 99,4%)	96,8% (332/343)	(94,3%, 98,2%)	96,8% (363/375)	(94,5%, 98,2%)
Rhinovírus és enterovírus	Összesen	83,9% (78/93)	(75,1%, 90,0%)	98,4% (1057/1074)	(97,5%, 99,0%)	97,3% (1135/1167)	(96,2%, 98,1%)
Humán koronavírusok (229E, HKU1, NL63, OC43)	Prospektív	90,0% (18/20)	(69,9%, 97,2%)	99,9% (771/772)	(99,3%, 100,0%)	99,6% (789/792)	(98,9%, 99,9%)
Humán koronavírusok (229E, HKU1, NL63, OC43)	Archivált	98,4% (63/64)	(91,7%, 99,7%)	91,0% (283/311)	(87,3%, 93,7%)	92,3% (346/375)	(89,1%, 94,6%)
Humán koronavírusok (229E, HKU1, NL63, OC43)	Összesen	96,4% (81/84)	(90,0%, 98,8%)	97,3% (1054/1083)	(96,2%, 98,1%)	97,3% (1135/1167)	(96,2%, 98,1%)
Parainfluenza-vírus 1	Prospektív	0/0	Nem számítható	100,0% (792/792)	(99,5%, 100,0%)	100,0% (792/792)	(99,5%, 100,0%)
Parainfluenza-vírus 1	Archivált	100,0% (40/40)	(91,2%, 100,0%)	97,6% (327/335)	(95,4%, 98,8%)	97,9% (367/375)	(95,8%, 98,9%)
Parainfluenza-vírus 1	Összesen	100,0% (40/40)	(91,2%, 100,0%)	99,3% (1119/1127)	(98,6%, 99,6%)	99,3% (1159/1167)	(98,7%, 99,7%)
Parainfluenza-vírus 2	Prospektív	100,0% (2/2)	(34,2%, 100,0%)	100,0% (790/790)	(99,5%, 100,0%)	100,0% (792/792)	(99,5%, 100,0%)
Parainfluenza-vírus 2	Archivált	100,0% (44/44)	(92,0%, 100,0%)	98,5% (330/335)	(96,6%, 99,4%)	98,7% (374/379)	(96,9%, 99,4%)
Parainfluenza-vírus 2	Összesen	100,0% (46/46)	(92,3%, 100,0%)	99,6% (1120/1125)	(99,0%, 99,8%)	99,6% (1166/1171)	(99,0%, 99,8%)
Parainfluenza-vírus 3	Prospektív	100,0% (5/5)	(56,6%, 100,0%)	100,0% (787/787)	(99,5%, 100,0%)	100,0% (792/792)	(99,5%, 100,0%)
Parainfluenza-vírus 3	Archivált	95,3% (41/43)	(84,5%, 98,7%)	99,7% (336/337)	(98,3%, 99,9%)	99,2% (377/380)	(97,7%, 99,7%)
Parainfluenza-vírus 3	Összesen	95,8% (46/48)	(86,0%, 98,8%)	99,9% (1123/1124)	(99,5%, 100,0%)	99,7% (1169/1172)	(99,3%, 99,9%)
Parainfluenza-vírus 4	Prospektív	100,0% (1/1)	(20,7%, 100,0%)	100,0% (791/791)	(99,5%, 100,0%)	100,0% (792/792)	(99,5%, 100,0%)
Parainfluenza-vírus 4	Archivált	97,3% (36/37)	(86,2%, 99,5%)	98,3% (337/343)	(96,2%, 99,2%)	98,2% (373/380)	(96,2%, 99,1%)
Parainfluenza-vírus 4	Összesen	97,4% (37/38)	(86,5%, 99,5%)	99,5% (1128/1134)	(98,9%, 99,8%)	99,4% (1165/1172)	(98,8%, 99,7%)

Megjegyzések: a = az olyan minták száma, amelyeknél mind a cobas® Respiratory flex, mind a komparátorként használt tesztek eredménye pozitív volt; b = az olyan minták száma, amelyeknél a cobas® Respiratory flex eredménye negatív, a komparátoré pedig pozitív volt; c = az olyan minták száma, amelyeknél a cobas® Respiratory flex eredménye pozitív, a komparátoré pedig negatív volt; d = az olyan minták száma, amelyeknél mind a cobas® Respiratory flex, mind a komparátor eredménye negatív volt; N = a párban vizsgált minták száma. PPA: Pozitív megfelelési arány. NPA: Negatív megfelelési arány. OPA: Teljes megfelelési arány.

RSV: légúti óriássejtes vírus; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus 2.

09964517001-01HU

Összesen 140 eredmény volt eltérő a cobas® Respiratory flex teszten és a használt komparátoron. Ezek közül 113 eredmény volt pozitív a cobas® Respiratory flex szerint, és negatív a komparátor szerint, és 27 eredmény volt negatív a cobas® Respiratory flex szerint, és pozitív a komparátor szerint. Amikor a 113, a cobas® Respiratory flex szerint pozitív mintát tovább tesztelték egy másik, 510(k) engedéllyel és CE-jelöléssel rendelkező teszttel és/vagy az amplikonok DNS-szekvenálásával, 104 mintában igazolták a vizsgált organizmusok jelenlétét. A fennmaradó 9 mintánál nem tudták elemezni az eltérések okát, mert a mintatérfoghat nem volt elégséges. A cobas® Respiratory flex teszt ezen eltérő eredményeinek döntő (96/113, 85,0%) többsége valószínűleg alacsony titerű volt ($C_t > 30$ az adott target és a komparátor LoD-jánál vagy a környékén), és ilyen körülmények között a tesztek LoD-jai közötti különbségek gyakran vezetnek eltérő eredményekhez.

A cobas® Respiratory flex szerint negatív 27 mintánál nem tudták elemezni az eltérések okát a korlátozott mintatérfoghat miatt. A többi 26, a cobas® Respiratory flex szerint negatív mintánál vizsgálták az eltérések okát egy másik, 510(k) engedéllyel és CE-jelöléssel rendelkező nukleinsav-amplifikációs teszttel (Nucleic Acid Amplification Test, NAAT). Az eltérések tesztelése igazolta a cobas® Respiratory flex által eredetileg mutatott eredményt 16 mintánál, és a komparátor eredményét 10 mintánál.

A 33. táblázat azokat az eseteket mutatja, amikor a cobas® Respiratory flex több vírust mutatott ki. A leggyakrabban – kilenc mintánál – előforduló kombináció az adenovírus és a rhinovírus/enterovírus párosa volt. Ezek közül hatot a komparátor is kimutatott.

33. táblázat Amikor a cobas® Respiratory flex több vírust mutatott ki (≥ 3 esetben)

1. analit	2. analit	Több vírus kimutatásainak száma	Álpozitív kimutatású minták száma	Álpozitív analit(ok)
Adenovírus	Rhinovírus/enterovírus	9	3	Rhinovírus/enterovírus (1), adenovírus (2)
Légúti óriássejtes vírus	Rhinovírus/enterovírus	8	3	Rhinovírus/enterovírus (2), légúti óriássejtes vírus (1)
Adenovírus	Légúti óriássejtes vírus	6	5	Adenovírus (5)
Humán parainfluenza 1	Rhinovírus/enterovírus	6	3	Rhinovírus/enterovírus (1), humán parainfluenza 1 (2)
Koronavírus	Influenza A	5	3	Influenza A (1), Koronavírus (2)
Koronavírus	Légúti óriássejtes vírus	5	4	Koronavírus (4), légúti óriássejtes vírus (1)
Koronavírus	Rhinovírus/enterovírus	5	4	Koronavírus (4), rhinovírus/enterovírus (1)
Adenovírus	Koronavírus	4	2	Adenovírus (2)
Adenovírus	Humán metapneumovírus	3	1	Adenovírus (1)
Koronavírus	Humán metapneumovírus	3	1	Koronavírus (1)
Koronavírus	Humán parainfluenza 3	3	2	Koronavírus (2)
Koronavírus	SARS-CoV-2	3	1	Koronavírus (1)
Humán parainfluenza 1	Influenza A	3	2	Humán parainfluenza 1 (2)

Megjegyzés: Álpozitívnak itt azt tekintettük, amikor a cobas® Respiratory flex kimutatta a targetet, de a komparátor nem.

További információk

A teszt legfontosabb tulajdonságai

Mintatípus	Copan UTM-RT® System vagy BD™ UVT System vagy egyenértékű közegbe levett orr-garati kenetminták cobas® MIS-szel hígítva
Szükséges mintamennyiség	1,2 ml (0,4 ml betegminta 0,8 ml cobas® MIS-szel hígítva)
Mintafeldolgozási térfogat	0,85 ml

Szimbólumok

A Roche PCR diagnosztikai termékek jelölésére a következő szimbólumokat használják.

34. táblázat A Roche PCR diagnosztikai termékek címkéjén használt szimbólumok

 Age/DOB	Életkor vagy születési dátum		Nem a beteg közelében használható teszteszköz	 QS IU/PCR	Kvantifikációs standard-IU-k száma PCR-reakciónként; használja a kvantifikációs standard-IU-k (nemzetközi egységek) reakciónkénti számát az eredmények számításához.
 SW	Segédsoftver		Nem öntesztelő eszköz	 SN	Sorozatszám
 Assigned Range [copies/mL]	Megadott tartomány (kópia/ml)		Forgalmazó (Megjegyzés: Az alkalmazandó ország/régió a szimbólum alatt jelölhető meg)	 Site	Hely
 Assigned Range [IU/mL]	Megadott tartomány (IU/ml)		Ne használja újra	 Procedure Standard	Szokásos eljárás
 EC REP	Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben		Nő	 STERILE EO	Etilén-oxiddal sterilizálva
 BARCODE	Vonalkód-adatlap		Csak IVD teljesítmény értékelésre		Sötétben tárolandó
 LOT	Mintacsoportkód	 GTIN	Globális kereskedelmi cikkszám		Hőmérsékletkorlát
	Biológiai veszély		Importőr	 TDF	Vizsgálatdefiníciós fájl
 REF	Katalógusszám	 IVD	<i>In vitro</i> diagnosztikai felhasználásra		Felfelé nézzen
	CE megfelelési jelzés: ez az eszköz megfelel az <i>in vitro</i> diagnosztikai felhasználású orvostechnikai eszközök CE jelölésére vonatkozó előírásoknak	 LLR	Megadott tartomány alsó határa	 Procedure UltraSensitive	Ultraérzékeny eljárás
 Collect Date	Adatgyűjtés		Férfi	 UDI	Egyedi eszközazonosító
	Olvassa el a használati utasítást		Gyártó	 ULR	Megadott tartomány felső határa
	Tartalma <n> vizsgálathoz elegendő	 CONTROL -	Negatív kontroll	 Urine Fill Line	Eddig töltendő vizelettel
 CONTENT	A készlet tartalma		Nem steril	 Rx Only	Csak az USA-ban: Az USA szövetségi törvényei értelmében az eszköz csak orvos részére vagy rendelvényére adható ki.
 CONTROL	Kontroll		Beteg neve		Lejárat dátuma
	Gyártás napja		Beteg száma		
	Beteg közelében használható teszteszköz		Itt válassza le		
	Öntesztelő eszköz	 CONTROL +	Pozitív kontroll		
		 QS copies / PCR	Kvantifikációs standard-kópiák száma PCR-reakciónként; használja a kvantifikációs standard-kópiák reakciónkénti számát az eredmények számításához.		

Technikai segítségnyújtás

Technikai segítségnyújtásért (segítségért) forduljon a helyi kirendeltséghez:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Gyártó és importőr

35. táblázat Gyártó és importőr



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

Készült az USA-ban



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Védjegyek és szabadalmak

Lásd: <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Szerzői jogok

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Hivatkozások

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

20. American Academy of Pediatrics. Coronaviruses, including SARS and MERS. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. *Red Book: 2018. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st Edition. American Academy of Pediatrics; 2018:297-301.
21. World Health Organization. Influenza (seasonal) [Fact sheet]. Published: 3 Oct 2023; Accessed: 29 Jan 2024. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
22. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med*. 2017;167:ITC33-ITC48.
23. Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and socioeconomic burden of respiratory syncytial virus infection in children. *J Infect Dis*. 2017;215:17-23.
24. Chosewood LC, Wilson DE, editors. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th Edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. Atlanta, GA (USA): Centers for Disease Control and Prevention; 2009.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. 4th Edition. M29-A4. Wayne, PA (USA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

Dokumentumverzió

Dokumentum verzióinformációi	
Doc. Rev. 1.0 09/2024	Első közzététel.

A biztonsági és teljesítményjelentés összegzését a következő hivatkozáson találja: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>