



Rx Only

cobas[®] Influenza A/B & RSV UC

**Qualitativer Nukleinsäuretest
zur Verwendung auf den cobas[®] 6800/8800 Systems**

In-vitro-Diagnostikum

cobas[®] Influenza A/B & RSV UC	P/N: 09233962190
cobas[®] Influenza A/B & RSV UC Control Kit	P/N: 09356525190
cobas omni Utility Channel Reagent Kit	P/N: 09052011190
cobas[®] Buffer Negative Control Kit	P/N: 07002238190

Inhaltsverzeichnis

Verwendungszweck	4
Zusammenfassung und Erklärung des Tests	4
Reagenzien und Materialien	7
Reagenzien und Kontrollen für den cobas® Influenza A/B & RSV UC-Test	7
cobas omni-Reagenzien für die Probenvorbereitung	9
Lagerung und Handhabung der Reagenzien	10
Zusätzlich benötigtes Material	11
Benötigte Geräte und Software	11
Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung	12
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	12
Umgang mit Reagenzien	12
Gute Laborpraxis	13
Entnahme, Transport und Lagerung von Proben	14
Probennahme	14
Transport und Lagerung	14
Gebrauchsanweisung	14
Hinweise zum Verfahren	14
Durchführung des cobas® Influenza A/B & RSV UC-Tests	15
Vorbereitung der Reagenzkassette	16
Vorbereitung von Proben und Kontrollen	17
Definieren von Testanforderungen	18
Ergebnisse	19
Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse	19
Interpretation der Ergebnisse	20
Verfahrenseinschränkungen	21

Nichtklinische Leistungsmerkmale	22
Wichtigste Leistungsmerkmale	22
Nachweisgrenze (LoD)	22
Laborinterne Präzision	23
Inklusivität	27
Analytische Spezifität (Kreuzreaktivität und mikrobielle Störung)	28
Störsubstanzen	30
Koinfektion (kompetitive Hemmung)	31
Gesamtsystemausfall	31
Klinische Leistungsmerkmale	32
Weitere Informationen	33
Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests	33
Symbole	34
Technischer Support	35
Herstellung und Import	35
Marken und Patente	35
Copyright	35
Literatur	36
Dokumentversion	38

Verwendungszweck

Bei dem **cobas**® Influenza A/B & RSV UC-Test, einem qualitativen Nukleinsäuretest zur Verwendung mit dem **cobas omni** Utility Channel auf den **cobas**® 6800/8800 Systems, handelt es sich um einen automatisierten Echtzeit-RT-PCR-Multiplex-Test (RT-PCR: Polymerase-Kettenreaktion nach reverser Transkription) für den schnellen qualitativen In-vitro-Nachweis und die Differenzierung von Influenza-A-Virus-, Influenza-B-Virus- und RSV-RNA (Respiratorisches Synzytial-Virus) in Nasopharyngealabstrichen von Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Atemwegsinfektion in Verbindung mit klinischen und epidemiologischen Risikofaktoren. Dieser Test ist als Hilfe bei der Diagnose und Differenzierung von Influenza A, Influenza B und RSV bei Menschen vorgesehen und dient nicht zum Nachweis von Influenza C.

Negative Ergebnisse schließen eine Influenza-Virusinfektion nicht aus und dürfen nicht als alleinige Grundlage für die Behandlung oder andere Entscheidungen bezüglich der Versorgung des Patienten herangezogen werden. Umgekehrt schließen positive Ergebnisse eine bakterielle Infektion oder Koinfektion mit anderen Viren nicht aus. Der nachgewiesene Krankheitserreger ist u. U. nicht die letztendliche Ursache der Erkrankung.

Der qualitative Nukleinsäuretest **cobas**® Influenza A/B & RSV UC für die Verwendung mit dem **cobas omni** Utility Channel auf den **cobas**® 6800/8800 Systems ist für den professionellen Einsatz in einer klinischen Laborumgebung vorgesehen.

Zusammenfassung und Erklärung des Tests

Hintergrund

Influenza und Infektionen der unteren Atemwege stellen weltweit eine erhebliche Ursache für Morbidität und Mortalität dar.¹⁻⁴ Schätzungen zufolge werden jedes Jahr über eine Milliarde Infektionen und 500.000 Todesfälle durch Influenza-Viren verursacht. Hauptsächlich betroffen sind Säuglinge und Kleinkinder, ältere Menschen und Personen mit Vorerkrankungen wie chronischen Lungenerkrankungen.^{3,4} Influenza-A- und -B-Viren können zu Epidemien bei Menschen führen, wobei im Fall der meisten Pandemien das Auftreten neuer Stämme sowie insgesamt mehr Krankheitsfälle auf Influenza-A-Viren zurückgeführt werden.^{3,4}

Das Respiratorische Synzytial-Virus ist eine der häufigsten Ursachen für Infektionen der unteren Atemwege und damit verbundene Krankenhausaufenthalte bei Säuglingen und Kindern. Mit zwei Jahren haben die meisten Kinder bereits eine RSV-Infektion hinter sich.⁵⁻⁷ Bei Kindern im Alter von fünf Jahren oder darunter führen RSV-Infektionen der unteren Atemwege weltweit zu über 3 Millionen Krankenhausaufenthalten und schätzungsweise über 100.000 Todesfällen.⁵ Teilweise aufgrund von Fortschritten in der Diagnostik werden RSV-Infektionen in der jüngeren Vergangenheit auch mit einer beträchtlichen gesundheitlichen Belastung bei älteren Erwachsenen und den damit verbundenen Krankenkassenkosten in Verbindung gebracht.⁸

Um auf diese erhebliche Belastung reagieren zu können, müssen Infektionen mit Influenza und RSV bei gefährdeten Patienten effektiv erkannt und von anderen Atemwegspathogenen unterschieden werden.⁹ Das weltweite saisonale Auftreten von Influenza- und RSV-Epidemien überschneidet sich, wobei das höchste Infektionsaufkommen in den gemäßigten Klimazonen der Nord- und Südhalbkugel in den jeweiligen Wintermonaten zu verzeichnen ist.¹⁰ Hinzu kommt, dass die Anzeichen und Symptome für eine Infektion bei Influenza und RSV häufig nicht ausreichen, um eine definitive Diagnose zu stellen oder klinisch zwischen „grippeähnlichen“ und „Erkältungs“-Symptomen zu unterscheiden, denn Fieber, Husten, eine verstopfte Nase und Müdigkeit können sowohl bei einer Infektion mit Influenza als auch mit

RSV als auch bei Infektionen mit einer Reihe von anderen viralen und bakteriellen Atemwegspathogenen auftreten.⁹ Der schnelle und genaue Nachweis einer Infektion mit Influenza oder RSV kann dabei helfen, antivirale Medikamente gezielt einzusetzen, Maßnahmen zur Infektionsbekämpfung umzusetzen, den unverhältnismäßigen Einsatz von Antibiotika zu vermeiden, die Notwendigkeit zusätzlicher Tests und Krankenhausaufenthalte zu reduzieren und lokale Krankheitsausbrüche früher zu erkennen.⁹

Nutzen von PCR-Tests

Herkömmliche Verfahren zur Diagnose von Influenza und RSV wie Schnelltests zum Nachweis von Antigenen weisen eine niedrigere Sensitivität auf als neuere molekulare Schnelltestmethoden.^{11, 12} Für eine rasche medizinische Behandlung und effektive Infektionsbekämpfung bedarf es einer schnellen, genauen, durchsatzstarken und benutzerfreundlichen diagnostischen Lösung, mit der Influenza-Viren und RSV bei Risikopatienten jeden Alters nachgewiesen werden können, die Symptome einer akuten Atemwegserkrankung zeigen.¹³ Aufgrund ihrer verbesserten klinischen Leistung haben sich Methoden auf der Basis molekularer Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT) wie die Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion nach reverser Transkription (RT-PCR) zu den bevorzugten Labormethoden für den Nachweis von Influenza-Viren und RSV entwickelt, da sie weniger zeitaufwendig als die kulturbasierten Alternativen sind.^{14, 15}

Erklärung des Tests

Bei dem qualitativen Nukleinsäuretest **cobas**® Influenza A/B & RSV UC zur Verwendung mit dem **cobas omni** Utility Channel auf den **cobas**® 6800/8800 Systems handelt es sich um einen automatisierten Echtzeit-RT-Multiplex-PCR-Test (RT-PCR: Polymerase-Kettenreaktion nach reverser Transkription) für den schnellen qualitativen In-vitro-Nachweis und die Differenzierung von Influenza-A-Virus-, Influenza-B-Virus- und RSV-RNA (Respiratorisches Synzytial-Virus) in Nasopharyngealabstrichen, die in Copan Universal Transport Medium System (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport System (UVT) oder einem gleichwertigen Produkt aufgenommen wurden. Die zur Überwachung des gesamten Prozesses aus Probenvorbereitung und PCR-Amplifikation eingesetzte interne RNA-Kontrolle wird jeder Probe bei der Probenverarbeitung zugegeben. Zusätzlich kommen beim Test externe Kontrollen zum Einsatz (eine niedrig konzentrierte Positiv- und eine Negativkontrolle).

Testprinzipien

Der **cobas**® Influenza A/B & RSV UC-Test für die Verwendung mit dem **cobas omni** Utility Channel beruht auf einer vollautomatisierten Probenvorbereitung (Extraktion und Aufreinigung der Nukleinsäuren) gefolgt von PCR-Amplifikation und Detektion. Die **cobas**® 6800/8800 Systems bestehen aus einem Probenzufuhrmodul, einem Transfermodul, einem Aufarbeitungsmodul und einem Analysenmodul. Die automatisierte Datenverwaltung wird von der **cobas**® 6800/8800 Systems-Software durchgeführt, die die Testergebnisse für alle Tests zuweist. Die Ergebnisse können direkt am Bildschirm des Systems eingesehen und als Bericht gedruckt werden.

Die Nukleinsäuren der Patientenproben und die zugegebene interne Kontroll-RNA (RNA IC) werden simultan extrahiert. Die Nukleinsäure wird durch Zugabe von Proteinase und Lysereagenz zur Probe freigesetzt. Die freigesetzte Nukleinsäure bindet an die Silica-Oberfläche der hinzugefügten magnetischen Glaspartikel. Nicht gebundene Substanzen und Verunreinigungen, beispielsweise denaturiertes Protein, Zelltrümmer und potenzielle PCR-Inhibitoren, werden durch anschließende Waschstschritte entfernt. Die aufgereinigte Nukleinsäure wird danach mit einem Elutionspuffer bei erhöhter Temperatur von den magnetischen Glaspartikeln eluiert. Externe (positive und negative) Kontrollen werden bei jedem Lauf mit dem **cobas**® Influenza A/B & RSV UC-Test auf die gleiche Weise verarbeitet.

Der **cobas**® Influenza A/B & RSV UC-Test enthält Influenza-A-, Influenza-B- und RSV-Primer und -Sonden, die in Verbindung mit dem **cobas omni** Utility Channel Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2) und der im **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit enthaltenen Kassette mit 192 Tests verwendet werden. Die Kassette mit 192 Tests enthält eine interne Kontrolle, die von den im **cobas omni** Utility Channel Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2) enthaltenen spezifischen Primern und Sonden erkannt wird.

Zur selektiven Amplifikation der Zielnukleinsäure von Influenza-A- und Influenza-B-Viren aus der Probe werden zielregionspezifische Forward- und Reverse-Primer für die Matrixproteine 1 und 2 (M1/M2) für Influenza A bzw. das Nuklearexportprotein (NEP) / Nichtstrukturprotein-Gen 1 (NS1) für Influenza B eingesetzt. Für RSV werden zur selektiven Amplifikation der Zielregion in der Probe spezifische Forward- und Reverse-Primer für RSV-Matrixproteinsequenzen eingesetzt. Zur selektiven Amplifikation der internen RNA-Kontrolle werden nicht-kompetitive sequenzspezifische Forward- und Reverse-Primer eingesetzt, die keine Homologie mit den RSV- bzw. Influenza-Genomen aufweisen. Die amplifizierte Zielregion wird durch Spaltung der fluoreszenzmarkierten Oligonukleotidsonde detektiert. Für die Amplifikation wird ein thermostabiles DNA-Polymeraseenzym eingesetzt.

Der vorbereitete **cobas**® Influenza A/B & RSV UC-Master-Mix enthält Detektionssonden, die für Influenza-A- und Influenza-B-Viren, für RSV sowie für die Nukleinsäuren der internen RNA-Kontrolle spezifisch sind. Die Detektionssonden für Influenza A, Influenza B, RSV und die interne RNA-Kontrolle sind alle mit verschiedenen Reporter-Fluorochromen markiert. Zudem ist jede Sonde mit einem zweiten Farbstoff versehen, der als Quencher dient. Die Fluoreszenzsignale der intakten, nicht an die Zielregion gebundenen Sonden werden durch den Quencher-Farbstoff unterdrückt. Während des PCR-Amplifikationsschritts hybridisieren die Sonden an die betreffenden einsträngigen DNA-Templates und werden durch die 5'-3'-Exonukleaseaktivität der DNA-Polymerase gespalten. Dadurch kommt es zur Trennung der Reporter- und Quencher-Farbstoffe, und es entsteht ein Fluoreszenzsignal. Mit jedem PCR-Zyklus werden zunehmende Mengen gespaltener Sonden erzeugt, und das kumulative Signal des Reporter-Farbstoffs steigt entsprechend an. Da jeder Reporter-Farbstoff bei definierten Wellenlängen gemessen wird, ist die gleichzeitige Detektion und Unterscheidung der amplifizierten Zielregionen sowie der internen RNA-Kontrolle möglich. Der Master-Mix enthält anstelle von Desoxythymidintriphosphat (dTTP) Desoxyuridintriphosphat (dUTP), das in die neu synthetisierte DNA (Amplifikat) eingebaut wird. Etwaige Verunreinigungen durch Amplifikate aus vorherigen PCR-Läufen werden beim Erwärmen im ersten thermozyklischen Schritt durch das im PCR-Mix enthaltene Enzym AmpErase (Uracil-N-Glykosylase) zerstört. Neu gebildete Amplifikate dagegen werden nicht zerstört, da das AmpErase-Enzym durch Temperaturen über 55 °C inaktiviert wird.

Reagenzien und Materialien

Die mit dem **cobas**® Influenza A/B & RSV-Test mitgelieferten Materialien sind in Tabelle 1 aufgeführt. Alle zusätzlich benötigten Materialien sind in Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle 9 aufgeführt.

Die Gefahrenhinweise für das Produkt finden Sie in den Abschnitten **Reagenzien und Materialien** und **Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung**.

Reagenzien und Kontrollen für den **cobas**® Influenza A/B & RSV UC-Test

Sämtliche ungeöffnete Reagenzien und Kontrollen sollten wie in Tabelle 1 bis Tabelle 5 empfohlen gelagert werden.

Tabelle 1 **cobas**® Influenza A/B & RSV UC-Test (Primer und Sonden)

Bei 2–8 °C lagern.

Primer und Sonden (P/N 09233962190)

Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit 192 Tests
INFLUENZA A/B & RSV UC PP (FluA/B-RSV)	TE-Puffer, < 0,02 % Upstream- und Downstream-Influenza-A-Primer, < 0,02 % Upstream- und Downstream-Influenza-B-Primer, < 0,02 % Upstream- und Downstream-RSV-Primer, < 0,01 % fluoreszenzmarkierte, für Influenza A, Influenza B, RSV und die interne RNA-Kontrolle spezifische Oligonukleotidsonden, < 0,1 % Natriumazid	1 × 0,65 ml

Tabelle 2 **cobas**® Influenza A/B & RSV UC Control Kit

Bei 2–8 °C lagern.

(P/N 09356525190)

Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit
INFLUENZA A/B & RSV UC (+) C (FluA/B-RSV (+) C)	< 0,001 % synthetische (Plasmid-) Influenza-A-DNA, Influenza-B-DNA und RSV-DNA in Tris-Puffer, < 0,1 % Natriumazid, EDTA, < 0,002 % Poly-rA- RNA (synthetisch)	16 ml (10 × 1,6 ml)

Tabelle 3 cobas omni Utility Channel Reagent Kit (UC)

Bei 2–8 °C lagern.
(P/N 09052011190)

Reagenzien	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit mit 192 Tests
Kassette mit 192 Tests		
Proteinase-Lösung (PASE)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, Calciumchlorid, Calciumacetat, 8 % (Massenvol.-%) Proteinase EUH210: Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich. EUH208: Enthält Subtilisin. Kann allergische Reaktionen hervorrufen.	22,3 ml
Interne RNA-Kontrolle (RNA-QS)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % Armored-RNA-Konstrukt mit primer- und sondenspezifischen Sequenzregionen (nicht-infektiöse RNA in MS2-Bakteriophage), < 0,1 % Natriumazid	21,2 ml
Elutionspuffer (EB)	Tris-Puffer, 0,2 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	21,2 ml
Master-Mix-Reagenz 1 (MMX-R1)	Manganacetat, Kaliumhydroxid, < 0,1 % Natriumazid	7,5 ml
Leeres R2-Gefäß (R2 EV)	k. A.	1
Flasche mit Master-Mix-Reagenz 2		
cobas omni Utility Channel Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2)	Tricin-Puffer, Kaliumacetat, < 18 % Dimethylsulfoxid, Glycerin, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01 % Forward- und -Reverse-Primer für die interne Kontrolle, < 0,01 % fluoreszenzmarkierte, für RNA-IC spezifische Oligonukleotidsonden, < 0,01 % Oligonukleotid-Aptamer, < 0,01 % Z05D-DNA-Polymerase, < 0,1% AmpErase-Enzym (Uracil-N-Glykosylase, mikrobiell), < 0,1 % Natriumazid	19,6 ml (2 × 9,8 ml)

Tabelle 4 cobas® Buffer Negative Control Kit**(BUF (-) C)**

Bei 2–8 °C lagern.
(P/N 07002238190)

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

cobas omni-Reagenzien für die Probenvorbereitung

Tabelle 5 cobas omni Reagenzien für die Probenvorbereitung*

Reagenzien	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997546190)	Magnetische Glaspartikel, Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4 Hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	480 Tests	Keine Angabe
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997511190)	Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4 Hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	4 × 875 ml	Keine Angabe
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997538190)	43 % (Gew.-%) Guanidinthiocyanat***, 5 % (Massenvol.-%) Polidocanol***, 2 % (Massenvol.-%) Dithiothreitol***, Dihydro-Natriumcitrat	4 × 875 ml	 <p>GEFAHR</p> <p>H302 + H332: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Einatmen.</p> <p>H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.</p> <p>H411: Giftig für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung.</p> <p>EUH032: Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase.</p> <p>P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden.</p> <p>P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz/Gehörschutz tragen.</p> <p>P303 + P361 + P353: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen.</p> <p>P304 + P340 + P310: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.</p> <p>P391: Verschüttete Mengen aufnehmen.</p> <p>593-84-0 Guanidinthiocyanat 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-Dimercaptobutan-2,3-diol</p>
cobas omni Wash Reagent (WASH) Bei 15–30 °C lagern. (P/N 06997503190)	Natriumcitratdihydrat, 0,1 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	4,2 l	Keine Angabe

* Diese Reagenzien sind nicht Bestandteil des cobas® Influenza A/B & RSV UC-Kits. Siehe Liste der zusätzlich benötigten Materialien (Tabelle 8).

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

*** Gefährliche Substanz

Lagerung und Handhabung der Reagenzien

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

Reagenzien, die sich nicht in den cobas® 6800/8800 Systems befinden, bei der in Tabelle 6 angegebenen Temperatur lagern.

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

Reagenz	Lagertemperatur
cobas® Influenza A/B & RSV UC ^a	2–8 °C
cobas® Influenza A/B & RSV UC Control Kit	2–8 °C
cobas omni Utility Channel Reagent Kit	2–8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2–8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

^a Die vorbereitete Reagenzkassette kann vor der Erstverwendung bis zu 30 Tage bei 2–8 °C gelagert werden. Haltbarkeitsangaben für das cobas omni Utility Channel Reagent Kit nach der Erstverwendung entnehmen Sie bitte Tabelle 7.

Reagenzien in den cobas® 6800/8800 Systems werden bei angemessenen Temperaturen aufbewahrt und ihr Verfallsdatum wird vom System überwacht. Die cobas® 6800/8800 Systems lassen die Verwendung der Reagenzien nur zu, wenn alle in Tabelle 7 angegebenen Bedingungen erfüllt sind. Das System verhindert automatisch die Verwendung von abgelaufenen Reagenzien. Tabelle 7 enthält die Bedingungen für die Reagenzhandhabung, die von den cobas® 6800/8800 Systems geprüft werden.

Tabelle 7 Haltbarkeit für Reagenzien, die von den cobas® 6800/8800 Systems geprüft werden

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

^a Reagenzien sind nicht abgelaufen

^b Reagenzien für den Einmalgebrauch

^c Zeit ab dem erstmaligen Laden des Reagenzes in die cobas® 6800/8800 Systems

Zusätzlich benötigtes Material

Tabelle 8 Materialien und Verbrauchsmaterialien zur Verwendung auf den **cobas®** 6800/8800 Systems

Material	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Beutel für Festabfälle und Festabfallbehälter oder Beutel für Festabfälle mit Einsatz und neuer Beutel für Festabfälle für Kit-Schublade	07435967001 und 07094361001 oder 08030073001 und 08387281001
cobas omni Sekundärröhrchen 13 × 75 (optional)	06438776001

Benötigte Geräte und Software

Die **cobas®** 6800/8800 Software und das **cobas®** Influenza A/B & RSV UC-Analysenpaket müssen auf dem Gerät (bzw. den Geräten) installiert werden. Der IG-Server (Instrument Gateway) ist Bestandteil des Systems.

Tabelle 9 Geräte

Ausstattung	P/N
cobas® 6800 System (mit beweglicher Plattform)	05524245001 und 06379672001
cobas® 6800 System (feststehend)	05524245001 und 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Probenzufuhrmodul	06301037001
Instrument Gateway	06349595001
TWN3 Legic NFC USB (RFID-Lese-/Schreibgerät)	07450460001
Vom Kunden bereitgestellter externer PC mit Remote-Verbindung	k. A.
Barcode-Drucker	k. A.

Weitere Informationen finden Sie in der Benutzerunterstützung und/oder im Benutzerhandbuch der **cobas®** 6800/8800 Systems.

Hinweis: Eine ausführliche Bestellliste für Probenracks, Racks für gestopfte Spitzen und Racktrays, die auf den Geräten verwendet werden können, ist bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.

Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- Nur zur Verwendung als *in vitro*-Diagnostikum bestimmt.
- Alle Patientenproben sind als potenziell infektiös und gemäß den Vorschriften für sicheres Arbeiten im Labor wie in „Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories“ und dem CLSI-Dokument M29-A4 beschrieben zu behandeln.^{16, 17} Dieses Verfahren darf nur von Personal angewandt werden, das mit dem **cobas®** Influenza A/B & RSV UC-Test und den **cobas®** 6800/8800 Systems vertraut und in der Handhabung infektiöser Materialien geschult ist.
- Alle von Menschen gewonnenen Materialien sind als potenziell infektiös zu betrachten und müssen unter Anwendung genereller Vorsichtsmaßnahmen gehandhabt werden. Wenn Material verschüttet wurde, betroffenes Areal unverzüglich mit einer frisch zubereiteten Lösung aus 0,5%igem Natriumhypochlorit in destilliertem oder entionisiertem Wasser (Haushaltsbleiche im Verhältnis 1:10 verdünnen) desinfizieren oder die jeweiligen Laborverfahren beachten.
- Es wird empfohlen, sterile Einwegpipetten und nukleasefreie Pipettierspitzen zu verwenden. Nur die mitgelieferten oder die als erforderlich angegebenen Verbrauchsmaterialien verwenden, um eine optimale Leistung des Tests zu gewährleisten.
- Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDS) sind auf Anfrage bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.
- Alle Verfahren und Vorschriften sind sorgfältig einzuhalten, um eine korrekte Durchführung des Tests sicherzustellen. Jede Abweichung von den Verfahren und Vorschriften kann sich auf die optimale Leistung des Tests auswirken.
- Es kann zu falsch-positiven Ergebnissen kommen, wenn während der Handhabung und Bearbeitung der Proben eine Probenverschleppung nicht vermieden wird.
- Schwerwiegende Vorkommnisse, die bei Verwendung dieses Tests auftreten, müssen den zuständigen Behörden gemeldet werden.

Umgang mit Reagenzien

- Alle Reagenzien, Kontrollen und Proben sind gemäß der guten Laborpraxis zu handhaben, um eine Verschleppung der Proben und Kontrollen zu vermeiden.
- Reagenzkassetten und -fläschchen, Verdünnungslösungen, Lysereagenzien und Waschreagenzien vor der Verwendung visuell auf auslaufende Flüssigkeit überprüfen. Liegen Anzeichen für undichte Stellen vor, das betreffende Material nicht für den Test verwenden.
- **cobas omni** Lysis Reagent enthält die potenziell gefährliche Chemikalie Guanidinthiocyanat. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit Reagenzien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen, um Verätzungen zu vermeiden.

- Das **cobas**® Influenza A/B & RSV UC-Testkit, das **cobas**® Influenza A/B & RSV UC Control Kit, das **cobas omni** Utility Channel Kit, das **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas omni** MGP Reagent und **cobas omni** Specimen Diluent enthalten Natriumazid als Konservierungsmittel. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit Reagenzien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen, um Verätzungen zu vermeiden. Verschüttete Reagenzien vor dem Aufwischen zunächst mit Wasser verdünnen.
- **cobas omni** Lysis Reagent enthält Guanidinthiocyanat und darf nicht in Kontakt mit Natriumhypochloritlösung (Haushaltsbleiche) gebracht werden. Dieses Gemisch kann ein hochgiftiges Gas erzeugen.
- Sämtliche Materialien, die mit Proben und Reagenzien in Berührung gekommen sind, gemäß den geltenden Vorschriften entsorgen.

Gute Laborpraxis

- Nicht mit dem Mund pipettieren.
- In den Arbeitsbereichen des Labors nicht essen, trinken oder rauchen.
- Beim Umgang mit Proben und Reagenzien sind Laborhandschuhe, Laborkittel und Schutzbrille zu tragen. Um Kontaminationen zu vermeiden, müssen die Handschuhe jeweils zwischen der Handhabung von Proben und der **cobas**® Influenza A/B & RSV UC-Kits, **cobas**® Influenza A/B & RSV UC Control Kits, **cobas omni** Utility Channel Reagent Kits, **cobas**® Buffer Negative Control Kits und **cobas omni** Reagenzien gewechselt werden. Darauf achten, dass die Handschuhe beim Umgang mit den Proben und Kontrollen nicht kontaminiert werden.
- Nach Gebrauch der Proben und Kitreagenzien sowie nach dem Ausziehen der Handschuhe gründlich die Hände waschen.
- Alle Arbeitsflächen im Labor gründlich mit einer frisch hergestellten Lösung aus 0,5%igem Natriumhypochlorit in destilliertem oder entionisiertem Wasser reinigen und desinfizieren (Haushaltsbleiche im Verhältnis 1:10 verdünnen). Anschließend die Arbeitsflächen mit 70%igem Ethanol abwischen.
- Wenn Flüssigkeiten auf den **cobas**® 6800/8800 Systems verschüttet wurden, die Oberflächen gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung und/oder im Benutzerhandbuch der **cobas**® 6800/8800 Systems reinigen und dekontaminieren.

Entnahme, Transport und Lagerung von Proben

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

Alle Proben bei den angegebenen Temperaturen lagern.

Erhöhte Umgebungstemperaturen wirken sich auf die Probenstabilität aus.

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

Probennahme

- Nasopharyngealabstriche nach dem Standardverfahren mit beflochtenen Tupfern nehmen und unmittelbar danach in 3 ml Copan Universal Transport Medium (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport (UVT) oder ein gleichwertiges Produkt geben.
- Gefahrenhinweise zu den Abstrichinstrumenten finden Sie in den jeweiligen Gebrauchsanweisungen.

Transport und Lagerung

- Beim Transport der entnommenen Proben sind alle geltenden Vorschriften für den Transport von Krankheitserregern zu beachten.
- Die Proben können nach der Entnahme bis zu 48 Stunden bei 2 bis 25 °C in Primärröhrchen und anschließend max. 3 Tage bei 2 bis 8 °C oder max. 30 Tage bei ≤ -15 °C aufbewahrt werden.
- Bei ≤ -15 °C in Primärröhrchen gelagerte Proben dürfen dreimal eingefroren und wieder aufgetaut werden.

Gebrauchsanweisung

Hinweise zum Verfahren

- Der Test ist nur zur Verwendung mit dem **cobas**® UC_FluAB_RSV USAP oder dem **cobas**® RSV USAP von Roche vorgesehen.
- **cobas**® Influenza A/B & RSV UC-Reagenzien, das **cobas**® Influenza A/B & RSV UC Control Kit, das **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit, das **cobas**® Buffer Negative Control Kit und **cobas omni** Reagenzien dürfen nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwendet werden.
- Verwenden Sie ausschließlich die mit der Reagenzkassette bereitgestellten UC MMX-R2-Flaschen.
- Verbrauchsmaterialien nicht wiederverwenden. Sie sind ausschließlich zum Einmalgebrauch vorgesehen.
- Darauf achten, dass die Barcode-Etiketten auf den Probenröhrchen durch die Öffnungen an der Seite der Probenracks sichtbar sind. Barcode-Spezifikationen und zusätzliche Informationen zum Laden von Probenröhrchen sind im Benutzerhandbuch der **cobas**® 6800/8800 Systems enthalten.
- Informationen zur ordnungsgemäßen Wartung der Geräte finden Sie in der Benutzerunterstützung und/oder dem Benutzerhandbuch der **cobas**® 6800/8800 Systems.

Durchführung des cobas® Influenza A/B & RSV UC-Tests

Zur Durchführung des cobas® Influenza A/B & RSV UC-Tests ist für Proben, die in Copan Universal Transport Medium (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport (UVT) oder einem gleichwertigen Produkt aufgenommen wurden, ein Probenvolumen von mindestens 0,6 ml im **cobas omni** Sekundärrohrchen erforderlich.

Abbildung 1 cobas® Influenza A/B & RSV UC-Testablauf

1	<p>Beim System anmelden. Zum Vorbereiten des Systems „Start“ drücken. Tests auswählen.</p>
2	<p>Reagenzien und Verbrauchsmaterialien auf Anforderung des Systems nachfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testspezifische Reagenzkassette laden. • Kontrollkassetten laden. • Pipettierspitzen laden. • Probenaufarbeitungsplatten laden. • MGP-Reagenz laden. • Amplifikationsplatten laden. • Probenverdünnungslösung nachfüllen. • Lysereagenz nachfüllen. • Waschreagenz nachfüllen.
3	<p>Proben in das System laden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probenracks und Racks für gestopfte Spitzen in das Probenzufuhrmodul laden. • Sicherstellen, dass die Proben im Transfermodul aufgenommen wurden.
4	<p>Lauf mit der Schaltfläche „Manuell starten“ in der Benutzeroberfläche starten oder den automatischen Start des Laufs nach 120 Minuten (oder wenn der Batch vollständig ist) programmieren.</p>
5	<p>Ergebnisse prüfen und exportieren.</p>
6	<p>Probenrohrchen, die die Anforderungen an das Mindestvolumen erfüllen, bei Bedarf für den zukünftigen Gebrauch entnehmen und verschließen.</p> <p>Das Gerät reinigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leere Kontrollkassetten entnehmen. • Die Amplifikationsplattenschublade leeren. • Flüssigabfall entsorgen. • Festabfall entsorgen.

Vorbereitung der Reagenzkassette

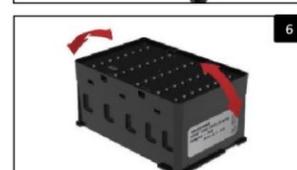
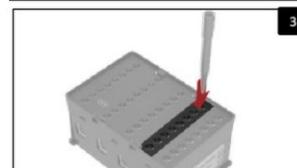
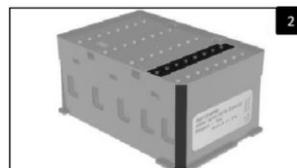
Das PCR MMX R2 wird durch Mischen von Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2) und **cobas®** Influenza A/B & RSV UC-Primer und -Sonden hergestellt und in die Kassette für 192 Tests aus dem **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit gefüllt.

- Nehmen Sie das Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2, siehe Abbildung 1) aus dem **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit und die **cobas®** Influenza A/B & RSV UC-Primer und -Sonden aus der Kühlung bei 2–8 °C.
- Mischen Sie das UC MMX-R2 auf dem Rollmischer 5 Minuten bei Raumtemperatur.
Hinweis: Steht kein Rollmischer zur Verfügung, die Flasche 20-mal umschwenken.
- Überführen Sie 10 ml UC MMX-R2 in ein lichtgeschütztes Polypropylen-Röhrchen.
Hinweis: Einzelheiten zur Vorgehensweise bei verschiedenen Überführungsarten entnehmen Sie der **cobas omni** Utility-Channel Benutzerunterstützung.
- Mischen Sie die **cobas®** Influenza A/B & RSV UC-Primer und -Sonden durch 20-maliges Umschwenken.
- Geben Sie 0,6 ml **cobas®** Influenza A/B & RSV UC-Primer und -Sonden (siehe Tabelle 1) in das lichtgeschützte Polypropylen-Röhrchen zu.
- Legen Sie das Polypropylen-Röhrchen 5 Minuten lang zum Mischen auf den Rollmischer.
Hinweis: Steht kein Rollmischer zur Verfügung, die Flasche 20-mal umschwenken.



Zur Vorbereitung der Reagenzkassette aus dem **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit wird diese mit dem PCR-Mix befüllt.

- Positionieren Sie die Kassette so, dass die abgeschrägte Kante nach vorne rechts zeigt (siehe Abbildung 2).
Hinweis: Die zweite Reihe von rechts enthält den leeren MMX-Behälter.
- Platzieren Sie eine 1-ml-Pipettierspitze in das hintere Loch der 2. Reihe (siehe Abbildung 3).
Hinweis: Die Pipettierspitze sorgt dafür, dass sich der Luftdruck im Behälter anpasst, während der vorbereitete PCR-Mix eingefüllt wird.
- Nehmen Sie eine Repetierpipette mit 10-ml-Pipettierspitze zur Hand. Füllen Sie die Pipettierspitze mit 9,7 ml vorbereitetem PCR-Mix.
- Führen Sie die befüllte Pipette in das vordere Loch der Reagenzkassette ein. Stechen Sie tief genug in das Septum, so dass in Reihe 2 kein Reagenz ausläuft (siehe Abbildung 4).
- Neigen Sie die Reagenzkassette entlang der Längsseite in einem Winkel von 45° nach vorn. Stellen Sie sicher, dass die Kassette entlang der Kante geneigt ist, auf deren Seite sich die Pipette mit der 10-ml-Spitze befindet (siehe Abbildung 5).
- Pipettieren Sie langsam und vorsichtig 9,7 ml des vorbereiteten PCR-Mixes durch das vordere Septum in den leeren Behälter in Reihe 2 (siehe Abbildung 5).
Pipettieren Sie den vorbereiteten PCR-Mix wenn möglich auf einmal ab. Stellen Sie sicher, dass das korrekte Volumen an vorbereitetem PCR-Mix pipettiert wird.
- Stellen Sie sicher, dass sich in der 1-ml-Pipettierspitze keine Flüssigkeit befindet und entnehmen Sie die Spitze aus dem Septum.



Hinweis: Bei Flüssigkeit in der Spitze drehen Sie diese vorsichtig, um die Flüssigkeit von der Spitze zurück in die Kassette laufen zu lassen. Gehen Sie bei in der 1-ml-Spitze verbleibender Restflüssigkeit wie folgt vor: Entnehmen Sie mit der Repetierpipette mit 10-ml-Spitze so lange einen Teil des pipettierten PCR-Mixes aus dem Kassettenbehälter, bis keine Flüssigkeit mehr in der 1-ml-Spitze verbleibt. Pipettieren Sie die gesamte Flüssigkeit aus der 10-ml-Pipettierspitze langsam und vorsichtig in den Behälter zurück. Wenn beide Spitzen leer sind, können diese aus der Kassette genommen werden.

- Neigen Sie die Reagenzkassette langsam 20-mal, um sämtliche Luftblasen aus dem gerade gefüllten Behälter zu entfernen (siehe Abbildung 6).
- Dokumentieren Sie auf dem Etikett des **cobas omni** Utility Channel Reagent Kits mit 192 Tests den Testnamen (Influenza A/B & RSV UC), das Vorbereitungsdatum der Kassette, die Chargennummer der verwendeten Testkit-Primer und -Sonden (P&P Mix Lot) und kreuzen Sie das Kästchen „P&P Added“ an, um zu bestätigen, dass Primer und Sonden hinzugefügt wurden.

Das RFID-Etikett auf der vorbereiteten Reagenzkassette des **cobas omni** Utility Channel Reagent Kits wird wie folgt beschriftet:

- Öffnen Sie das **cobas omni** Utility Channel Tool über das „Roche Utility Channel Tool“-Symbol auf dem Desktop.
- Klicken Sie auf die Schaltfläche zum Öffnen des UC-Analysenpakets und wählen Sie die Datei „USAP.zip“ aus dem Bereich der zuletzt verwendeten UC-Analysenpakete aus. Laden Sie alternativ das **cobas**® Flu AB_RSV USAP oder das **cobas**® RSV USAP über „Open published UC analysis package to write on reagent cassette RFID tag.“ Der Bildschirm für UC-Analysenpakete wird auf der Registerkarte „UCAP“ geöffnet.
- Klicken Sie im Panel für UC-Analysenpakete auf die Schaltfläche „Reagent cassette“.
- Geben Sie in das der Chargen-ID der Reagenzkassette entsprechende Feld die Chargennummer des **cobas omni** Utility Channel Reagent Kits ein.
- Platzieren Sie das RFID-Lese-/Schreibgerät neben dem RFID-Etikett der Utility Channel-Reagenzkassette, das beschrieben werden soll.
- Klicken Sie auf die Schaltfläche „Write data on the RFID tag“, um das RFID-Etikett zu beschriften.
- Laden Sie die vorbereitete Reagenzkassette in die **cobas**® 6800/8800 Systems.
- Die vorbereitete Reagenzkassette kann vor der Erstverwendung bis zu 30 Tage bei 2–8 °C gelagert werden. Haltbarkeitsangaben für das **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit nach der Erstverwendung entnehmen Sie bitte Tabelle 7.

Vorbereitung von Proben und Kontrollen

Für jeden Lauf und jede neue Reagenzkassette muss eine Positivkontrolle wie eine Probe getestet werden. Es wird empfohlen, die gesamte **cobas omni** Utility Channel-Reagenzkassette vor dem Laden einer neuen **cobas omni** Utility Channel-Reagenzkassette zu verwenden, um zu gewährleisten, dass jeder Kontroll-Batch eine Positivkontrolle enthält.

Proben, die in Copan Universal Transport Medium (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport (UVT) oder einem gleichwertigen Produkt aufgenommen wurden, müssen vor der Verarbeitung auf den **cobas**® 6800/8800 Systems in ein **cobas omni** Sekundärröhrchen überführt werden. Für Proben, die in ein **cobas omni** Sekundärröhrchen überführt wurden, muss für die Verarbeitung das Probenmaterial „VTM“ ausgewählt werden.

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

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

Für jede Probe stets eine neue Pipettierspitze verwenden.

Sicherstellen, dass die Proben auf Raumtemperatur äquilibriert wurden, bevor sie in ein cobas omni Sekundärrohrchen überführt werden.

Führen Sie die nachstehenden Schritte aus, um eine Patientenprobe aus einem Primärrohrchen in ein **cobas omni** Sekundärrohrchen zu überführen:

- Öffnen Sie den Schraubverschluss des Primärprobenrohrchens.
- Überführen Sie 0,6 ml in das vorbereitete und mit einem Barcode versehene Sekundärrohrchen.
- Stellen Sie das Sekundärrohrchen in ein Rack. Schließen Sie das Primärprobenrohrchen mit dem Schraubverschluss.

Definieren von Testanforderungen

Erstellen Sie wie im Benutzerhandbuch der **cobas**® 6800/8800 Systems beschrieben eine Testanforderung.

- Wählen Sie im Feld für das Probenmaterial die Option **VTM** aus der Dropdown-Liste aus.
- Wählen Sie unter **Test** die Option **UC_FluAB_RSV** oder **RSV** aus der Dropdown-Liste aus.
- Überprüfen Sie unter **Volumen**, dass für das Volumen **400 µl** eingestellt ist.
- Speichern Sie den Test und führen Sie ihn wie im Benutzerhandbuch der **cobas**® 6800/8800 Systems beschrieben durch.

Weitere Informationen sind dem Benutzerhandbuch der **cobas**® 6800/8800 Systems zu entnehmen.

Ergebnisse

Influenza A und Influenza B sowie RSV werden von den **cobas**® 6800/8800 Systems in jeder einzeln bearbeiteten Probe und Kontrolle automatisch nachgewiesen, wobei die einzelnen Zielregionsergebnisse für die Proben und die Positivkontrolle sowie die Gültigkeit des Tests und die Gesamtergebnisse der Negativkontrolle angezeigt werden.

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse

- In jeder Testreihe muss eine **cobas**® Buffer Negative Control [BUF (-) C] und eine **cobas**® Influenza A/B & RSV UC Control [FluA/B-RSV (+) C] mitgeführt werden.
- Die **cobas**® 6800/8800 Software und/oder den Bericht auf Flags und entsprechende Ergebnisse kontrollieren, um die Gültigkeit des Batches zu überprüfen.
- Eine Beschreibung aller Flags ist dem Benutzerhandbuch der **cobas**® 6800/8800 Systems zu entnehmen.
- Der Batch ist gültig, wenn für die Negativkontrolle keine Flags ausgegeben werden und die Positivkontrolle für alle Zielregionen positiv ist. Wenn der Batch ungültig ist, muss der Test mit dem gesamten Batch wiederholt werden.

Die **cobas**® 6800/8800 Software nimmt je nach den Ergebnissen der Negativkontrolle automatisch eine Validierung der Ergebnisse vor. Die Validierung der Positivkontrolle ist vom Anwender je nach den Ergebnissen der Positivkontrolle durchzuführen.

Für die Gültigkeitsprüfung sind die Ergebnisse der Kontrollen, einschließlich der internen Kontrolle wie in Tabelle 10 unten beschrieben, zu interpretieren.

Tabelle 10 Interpretation des Laufs und der Gültigkeit der Ergebnisse

Gültigkeit	Kontrolle	Gültig	Ungültig	Validierung
Lauf	BUF (-) C	In der Testergebnis-Spalte als „Gültig“ angezeigt	In der Testergebnis-Spalte als „Ungültig“ angezeigt (Alle Proben aus diesem Lauf müssen erneut getestet werden)	cobas ® 6800/8800 Systems
Lauf	FluA/B-RSV (+) C	Ct-Wert wird in jeder Zielregions-Spalte angezeigt.	Wird in einer der Zielregions-Spalten (2, 3 ODER 4) als „Ungültig“ oder „Negativ“ angezeigt. (Alle Proben aus diesem Lauf müssen erneut getestet werden)	Anwender
Probenergebnis	IC	Wird in der Gültigkeits-Spalte als „Yes“ angezeigt.	Wird in der Gültigkeits-Spalte und für Zielregion 2, 3 UND 4 als „No“ angezeigt: Ungültig (Ungültige Proben müssen erneut getestet werden.)	cobas ® 6800/8800 Systems

Interpretation der Ergebnisse

Sind Lauf und Probe gültig, basiert die Ergebnisinterpretation für jede Zielregion auf den von den cobas® 6800/8800 Systems ausgegebenen Ergebnissen (siehe Tabelle 11). Für eine oder mehrere Zielregionkombinationen können ungültige Ergebnisse auftreten, die für jeden Kanal auf den cobas® 6800/8800 Systems separat angegeben werden. In diesem Fall sollte die Originalprobe neu getestet werden, um ein gültiges Ergebnis für die Zielregion zu erhalten. Ist das Ergebnis für die Zielregion weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.

Die Ergebnisse und die zugehörige Interpretation bei der Detektion von Influenza A/B & RSV sind nachstehend in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11 cobas® Influenza A/B & RSV UC-Ergebnisinterpretation (Flu = Influenza)

Zielregion 2 (RSV)	Zielregion 3 (Flu A)	Zielregion 4 (Flu B)	Interpretation
RSV Negativ	Beliebig	Beliebig	Das Ergebnis für die Zielregion für RSV lautet „Gültig“. Das Ergebnis für die RSV-RNA lautet „Nicht erkannt“.
RSV Ct-Wert	Beliebig	Beliebig	Das Ergebnis für die Zielregion für RSV lautet „Gültig“. Das Ergebnis für die RSV-RNA lautet „Erkannt“.
Ungültig	Beliebig	Beliebig	Das Ergebnis für die Zielregion für RSV lautet „Ungültig“. Die Probe sollte erneut getestet werden. Ist das Ergebnis weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
Beliebig	Flu A Negativ	Beliebig	Das Ergebnis für die Zielregion für Flu A lautet „Gültig“. Das Ergebnis für die Flu-A-RNA lautet „Nicht erkannt“.
Beliebig	Flu A Ct-Wert	Beliebig	Das Ergebnis für die Zielregion für Flu A lautet „Gültig“. Das Ergebnis für die Flu-A-RNA lautet „Erkannt“.
Beliebig	Ungültig	Beliebig	Das Ergebnis für die Zielregion für Flu A lautet „Ungültig“. Die Probe sollte erneut getestet werden. Ist das Ergebnis weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
Beliebig	Beliebig	Flu B Negativ	Das Ergebnis für die Zielregion für Flu B lautet „Gültig“. Das Ergebnis für die Flu-B-RNA lautet „Nicht erkannt“.
Beliebig	Beliebig	Flu B Ct-Wert	Das Ergebnis für die Zielregion für Flu B lautet „Gültig“. Das Ergebnis für die Flu-B-RNA lautet „Erkannt“.
Beliebig	Beliebig	Ungültig	Das Ergebnis für die Zielregion für Flu B lautet „Ungültig“. Die Probe sollte erneut getestet werden. Ist das Ergebnis weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
Ungültig	Ungültig	Ungültig	Keines der Ergebnisse für die Zielregionen lautet „Gültig“. Die Probe sollte erneut getestet werden. Ist das Ergebnis weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.

Verfahrenseinschränkungen

- Der **cobas**® Influenza A/B & RSV UC-Test ist ausschließlich für den Gebrauch mit dem **cobas**® Influenza A/B & RSV UC Control Kit, dem **cobas** **omni** Utility Channel Reagent Kit, dem **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas** **omni** MGP Reagent, **cobas** **omni** Lysis Reagent, **cobas** **omni** Specimen Diluent und **cobas** **omni** Wash Reagent auf **cobas**® 6800/8800 Systems validiert.
- Der Test ist nur zur Verwendung mit der **cobas**® UC_FluAB_RSV USAP oder der **cobas**® RSV USAP von Roche vorgesehen.
- Zuverlässige Ergebnisse hängen von der sachgemäßen Gewinnung, Lagerung und Bearbeitung der Proben ab.
- Dieser Test ist für den Nachweis von Influenza-A-, Influenza-B- und RSV-RNA in Nasopharyngealabstrichproben vorgesehen, die in einem Copan UTM-RT System (UTM-RT), einem BD™ Universal Viral Transport System (UVT) oder einem gleichwertigen Produkt entnommen wurden. Wenn mit dem **cobas**® Influenza A/B & RSV UC-Test andere Arten von Proben getestet werden, können falsche Ergebnisse erzielt werden.
- Der Nachweis von Influenza-A-, Influenza-B- und RSV-RNA kann durch das Probenentnahmeverfahren, patientenbezogene Faktoren (z. B. das Vorhandensein von Symptomen) und/oder das Infektionsstadium beeinflusst werden.
- Wie bei allen molekularen Tests können Mutationen in den Zielregionen, die durch den **cobas**® Influenza A/B & RSV UC-Test abgedeckt werden, die Primer- und/oder Sondenbindung beeinträchtigen und dadurch zur Nichterkennung des Virus führen.
- Interferenzen können zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen. Der **cobas**® Influenza A/B & RSV UC-Test umfasst eine interne Kontrolle (im **cobas** **omni** Utility Channel Reagent Kit) zur Erkennung von Proben, die Stoffe enthalten, die bei der Isolierung von Nukleinsäuren und der PCR-Amplifikation störend wirken.
- Das Enzym AmpErase im **cobas** **omni** Utility Channel Master-Mix-Reagenz ermöglicht eine selektive Amplifikation der Ziel-RNA; es ist jedoch gute Laborpraxis sowie die genaue Einhaltung der in dieser Gebrauchsanweisung beschriebenen Verfahren erforderlich, um eine Kontamination von Reagenzien zu vermeiden.

Nichtklinische Leistungsmerkmale

Wichtigste Leistungsmerkmale

Nachweisgrenze (LoD)

In Studien zur Nachweisgrenze (LoD) wird die niedrigste nachweisbare Konzentration von Influenza A, Influenza B und RSV bestimmt, bei der mindestens 95 % aller (richtig-positiven) Replikate als positiv erkannt werden.

Zur Bestimmung der Nachweisgrenze wurden sechs Kulturviren – jeweils zwei Influenza-A-, Influenza-B- und RSV-Stämme – in einer simulierten klinischen Matrix seriell verdünnt, um zwei koformulierte Zielregion-Panels mit einem Stamm pro Virus herzustellen. Es wurden sechs Konzentrationsstufen mit Reihenverdünnungen von jeweils 1:2 zwischen den einzelnen Stufen an drei Tagen angesetzt und mit insgesamt 63 Replikaten pro Konzentration mit drei Reagenzchargen getestet. In Tabelle 12 bis Tabelle 14 sind die ermittelten Nachweisgrenzen aufgeführt.

Tabelle 12 Nachweisgrenzen für Influenza A

Virusstamm	Kit-Charge	95 % Probit [TCID ₅₀ /ml]	95%-KI Probit [TCID ₅₀ /ml]	Trefferquote ≥ 95 % [TCID ₅₀ /ml]	Mittlerer Ct bei Trefferquote ≥ 95 %
A/Brisbane/02/2018 (H1N1) Bestell-Nr. 0810585CF Charge 323771	Charge 1	0,029	0,018–0,076	0,024	37,2
	Charge 2	0,017	0,011–0,38	0,024	37,1
	Charge 3	0,016	0,011–0,034	0,024	36,9
	Charge 1–3	0,020	0,015–0,031	0,024	37,1
A/Kansas/14/2017 (H3N2) Bestell-Nr. 0810586CF Charge 324412	Charge 1	0,56	0,39–1,05	0,50	37,3
	Charge 2	0,78	0,49–1,80	1,00	35,8
	Charge 3	0,52	0,37–0,98	0,50	37,5
	Charge 1–3	0,61	0,48–0,86	1,00	36,0

Tabelle 13 Nachweisgrenzen für Influenza B

Virusstamm	Kit-Charge	95 % Probit [TCID ₅₀ /ml]	95%-KI Probit [TCID ₅₀ /ml]	Trefferquote ≥ 95 % [TCID ₅₀ /ml]	Mittlerer Ct bei Trefferquote ≥ 95 %
B/Colorado/06/17 (Victoria-Linie) Bestell-Nr. 0810573CF Charge 323459	Charge 1	0,022	0,015–0,043	0,026	36,0
	Charge 2	0,020	0,013–0,045	0,026	35,6
	Charge 3	0,017	0,012–0,034	0,013	37,0
	Charge 1–3	0,020	0,015–0,028	0,026	35,9
B/Phuket/3073/13 (Yamagata-Linie) Bestell-Nr. 0810515CF Charge 324397	Charge 1	0,010	0,0062–0,022	0,010	36,1
	Charge 2	0,0054	0,0036–0,011	0,010	36,7
	Charge 3	0,0079	0,0052–0,017	0,010	36,5
	Charge 1–3	0,0077	0,0059–0,011	0,010	36,4

Tabelle 14 Nachweisgrenzen für RSV

Virusstamm	Kit-Charge	95 % Probit [TCID ₅₀ /ml]	95-%-KI Probit [TCID ₅₀ /ml]	Trefferquote ≥ 95 % [TCID ₅₀ /ml]	Mittlerer Ct bei Trefferquote ≥ 95 %
2/2015 Isolat Nr. 2 (Typ A) Bestell-Nr. 0810474CF Charge 317572 (Teilcharge: 526637)	Charge 1	0,074	0,046–0,18	0,080	36,2
	Charge 2	0,11	0,067–0,28	0,080	36,5
	Charge 3	0,073	0,048–0,15	0,080	36,0
	Charge 1–3	0,085	0,063–0,13	0,080	36,2
3/2015 Isolat Nr. 2 (Typ B) Bestell-Nr. 0810480CF Charge 318797 (Teilcharge: 531071)	Charge 1	0,015	0,0098–0,033	0,020	36,8
	Charge 2	0,019	0,012–0,046	0,020	36,3
	Charge 3	0,014	0,0088–0,034	0,010	37,6
	Charge 1–3	0,016	0,012–0,024	0,020	36,5

Laborinterne Präzision

Die laborinterne Präzision wurde anhand von sechs Kulturviren – jeweils zwei Influenza-A-, Influenza-B- und RSV-Stämmen – bestimmt, die in einer simulierten klinischen Matrix seriell verdünnt wurden, um zwei koformulierte Zielregion-Panels herzustellen. Mögliche Quellen der Variabilität wurden anhand zweier Panels bestimmt, die aus drei Konzentrationsstufen von je ungefähr der 0,3fachen, 1fachen und 3fachen Nachweisgrenze von cobas® Influenza A/B & RSV UC bestanden. Alle negativen Panelproben erwiesen sich in der Studie als negativ.

Die Tests wurden für die folgenden Variabilitätskomponenten durchgeführt:

- Tag-zu-Tag-Variabilität über 12 Tage
- Lauf-zu-Lauf-Variabilität
- Charge-zu-Charge-Variabilität unter Verwendung von 3 verschiedenen Reagenzchargen des cobas® Influenza A/B & RSV UC-Tests
- Gerät-zu-Gerät-Variabilität unter Verwendung von 3 verschiedenen cobas® 6800/8800 Systems, die von 3 Anwendern bedient wurden

Es wurden 24 Replikate mit jeweils 3 Panelproben pro Reagenzcharge getestet. Dies entsprach insgesamt 72 Replikaten über alle Reagenzchargen pro Zielsequenz. Zur Evaluierung der Präzisionswerte wurde für jede der analysierten Variabilitätskomponenten der Prozentsatz der reaktiven Testergebnisse für jede Konzentration berechnet.

Die Grenzen der zweiseitigen 95-%-Konfidenzintervalle für jede Reaktivitätsrate wurden für jeden der unterschiedlichen Influenza-A-, Influenza-B- und RSV-Stämme für jede Konzentration an 12 Tagen mit 3 Reagenzchargen auf 3 cobas® 6800/8800 Systems von 3 Anwendern getestet. Die Ergebnisse des cobas® Influenza A/B & RSV UC-Tests sind über mehrere Tage, Reagenzchargen und Instrumente/Anwender hinweg reproduzierbar. Die Ergebnisse der Charge-zu-Charge-Variabilität sind in Tabelle 15 bis Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 15 Zusammenfassung der Charge-zu-Charge-Präzision für Influenza A

Analyt	Konzentration	Reagenzcharge	% reaktiv (reaktive/gültige Replikate)	Untergrenze des 95-%- Konfidenzintervalls	Obergrenze des 95-%- Konfidenzintervalls
A/Brisbane/02/2018 (H1N1)	~0,3 × LoD	1	83,3 % (20/24)	62,6 %	95,3 %
A/Brisbane/02/2018 (H1N1)	~0,3 × LoD	2	75,0 % (18/24)	53,3 %	90,2 %
A/Brisbane/02/2018 (H1N1)	~0,3 × LoD	3	70,8 % (17/24)	48,9 %	87,4 %
A/Brisbane/02/2018 (H1N1)	~1 × LoD	1	95,8 % (23/24)	78,9 %	99,9 %
A/Brisbane/02/2018 (H1N1)	~1 × LoD	2	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
A/Brisbane/02/2018 (H1N1)	~1 × LoD	3	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
A/Brisbane/02/2018 (H1N1)	~3 × LoD	1	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
A/Brisbane/02/2018 (H1N1)	~3 × LoD	2	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
A/Brisbane/02/2018 (H1N1)	~3 × LoD	3	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
A/Kansas/14/2017 (H3N2)	~0,3 × LoD	1	66,7 % (16/24)	44,7 %	84,4 %
A/Kansas/14/2017 (H3N2)	~0,3 × LoD	2	75,0 % (18/24)	53,3 %	90,2 %
A/Kansas/14/2017 (H3N2)	~0,3 × LoD	3	62,5 % (15/24)	40,6 %	81,2 %
A/Kansas/14/2017 (H3N2)	~1 × LoD	1	95,8 % (23/24)	78,9 %	99,9 %
A/Kansas/14/2017 (H3N2)	~1 × LoD	2	95,8 % (23/24)	78,9 %	99,9 %
A/Kansas/14/2017 (H3N2)	~1 × LoD	3	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
A/Kansas/14/2017 (H3N2)	~3 × LoD	1	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
A/Kansas/14/2017 (H3N2)	~3 × LoD	2	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
A/Kansas/14/2017 (H3N2)	~3 × LoD	3	100 % (24/24)	85,8 %	100 %

Tabelle 16 Zusammenfassung der Charge-zu-Charge-Präzision für Influenza B

Analyt	Konzentration	Reagenzcharge	% reaktiv (reaktive/gültige Replikate)	Untergrenze des 95-%- Konfidenzintervalls	Obergrenze des 95-%- Konfidenzintervalls
B/Colorado/06/2017 (Victoria-Linie)	~0,3 × LoD	1	79,2 % (19/24)	57,8 %	92,9 %
B/Colorado/06/2017 (Victoria-Linie)	~0,3 × LoD	2	83,3 % (20/24)	62,6 %	95,3 %
B/Colorado/06/2017 (Victoria-Linie)	~0,3 × LoD	3	95,8 % (23/24)	78,9 %	99,9 %
B/Colorado/06/2017 (Victoria-Linie)	~1 × LoD	1	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
B/Colorado/06/2017 (Victoria-Linie)	~1 × LoD	2	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
B/Colorado/06/2017 (Victoria-Linie)	~1 × LoD	3	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
B/Colorado/06/2017 (Victoria-Linie)	~3 × LoD	1	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
B/Colorado/06/2017 (Victoria-Linie)	~3 × LoD	2	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
B/Colorado/06/2017 (Victoria-Linie)	~3 × LoD	3	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
B/Phuket/3073/2013 (Yamagata-Linie)	~0,3 × LoD	1	75,0 % (18/24)	53,3 %	90,2 %
B/Phuket/3073/2013 (Yamagata-Linie)	~0,3 × LoD	2	83,3 % (20/24)	62,6 %	95,3 %
B/Phuket/3073/2013 (Yamagata-Linie)	~0,3 × LoD	3	79,2 % (19/24)	57,8 %	92,9 %
B/Phuket/3073/2013 (Yamagata-Linie)	~1 × LoD	1	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
B/Phuket/3073/2013 (Yamagata-Linie)	~1 × LoD	2	95,8 % (23/24)	78,9 %	99,9 %
B/Phuket/3073/2013 (Yamagata-Linie)	~1 × LoD	3	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
B/Phuket/3073/2013 (Yamagata-Linie)	~3 × LoD	1	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
B/Phuket/3073/2013 (Yamagata-Linie)	~3 × LoD	2	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
B/Phuket/3073/2013 (Yamagata-Linie)	~3 × LoD	3	100 % (24/24)	85,8 %	100 %

Tabelle 17 Zusammenfassung der Charge-zu-Charge-Präzision für RSV

Analyt	Konzentration	Reagenzcharge	% reaktiv (reaktive/gültige Replikate)	Untergrenze des 95-%- Konfidenzintervalls	Obergrenze des 95-%- Konfidenzintervalls
2/2015 Isolat Nr. 2 (Typ A)	~0,3 × LoD	1	75,0 % (18/24)	53,3 %	90,2 %
2/2015 Isolat Nr. 2 (Typ A)	~0,3 × LoD	2	75,0 % (18/24)	53,3 %	90,2 %
2/2015 Isolat Nr. 2 (Typ A)	~0,3 × LoD	3	83,3 % (20/24)	62,6 %	95,3 %
2/2015 Isolat Nr. 2 (Typ A)	~1 × LoD	1	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
2/2015 Isolat Nr. 2 (Typ A)	~1 × LoD	2	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
2/2015 Isolat Nr. 2 (Typ A)	~1 × LoD	3	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
2/2015 Isolat Nr. 2 (Typ A)	~3 × LoD	1	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
2/2015 Isolat Nr. 2 (Typ A)	~3 × LoD	2	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
2/2015 Isolat Nr. 2 (Typ A)	~3 × LoD	3	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
3/2015 Isolat Nr. 2 (Typ B)	~0,3 × LoD	1	79,2 % (19/24)	57,8 %	92,9 %
3/2015 Isolat Nr. 2 (Typ B)	~0,3 × LoD	2	66,7 % (16/24)	44,7 %	84,4 %
3/2015 Isolat Nr. 2 (Typ B)	~0,3 × LoD	3	95,8 % (23/24)	78,9 %	99,9 %
3/2015 Isolat Nr. 2 (Typ B)	~1 × LoD	1	91,7 % (22/24)	73,0 %	99,0 %
3/2015 Isolat Nr. 2 (Typ B)	~1 × LoD	2	95,8 % (23/24)	78,9 %	99,9 %
3/2015 Isolat Nr. 2 (Typ B)	~1 × LoD	3	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
3/2015 Isolat Nr. 2 (Typ B)	~3 × LoD	1	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
3/2015 Isolat Nr. 2 (Typ B)	~3 × LoD	2	100 % (24/24)	85,8 %	100 %
3/2015 Isolat Nr. 2 (Typ B)	~3 × LoD	3	100 % (24/24)	85,8 %	100 %

Inklusivität

Die Inklusivität des cobas® Influenza A/B & RSV UC-Tests zum Nachweis von Influenza A, Influenza B und RSV wurde durch Tests mit 10 Influenza-A-, 5 Influenza-B- und 9 RSV-Stämmen bestätigt. Die niedrigste Konzentration an analysierten Zielsequenzen, bei der alle vier getesteten Replikate positiv waren, sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Tabelle 18 Die Inklusivität im Überblick

Viruszielsequenz	Stamm	Bestellnummer	Chargennummer	Niedrigste nachgewiesene Konzentration
Influenza A	A/Canada/6294/09 (H1N1)	0810109CFJ	306161 (Teilcharge: 511440)	0,010 TCID ₅₀ /ml
	A/California/07/09 (H1N1)	0810165CF	325194	0,055 TCID ₅₀ /ml
	A/Mexico/4108/09 (H1N1)	0810166CF	313217 (Teilcharge: 514161)	0,0079 TCID ₅₀ /ml
	A/Singapore/63/04 (H1N1)	0810246CF	313221 (Teilcharge: 514205)	2,72 TCID ₅₀ /ml
	A/Michigan/45/15 (H1N1)	0810538CF	321053 (Teilcharge: 533618)	0,056 TCID ₅₀ /ml
	A/Texas/50/12 (H3N2)	0810238CF	325079	0,20 TCID ₅₀ /ml
	A/Perth/16/09 (H3N2)	0810251CF	325143	0,0072 TCID ₅₀ /ml
	A/Wisconsin/67/05 (H3N2)	0810252CF	325407	0,098 TCID ₅₀ /ml
	A/Schweiz/9715293/13 (H3N2)	0810511CF	325276	0,018 TCID ₅₀ /ml
	A/HongKong/4801/14 (H3N2)	0810526CF	325191	0,095 TCID ₅₀ /ml
Influenza B	B/Florida/78/2015 (Victoria-Linie)	VR-1931	70020870	0,23 TCID ₅₀ /ml
	B/Brisbane/60/08 (Victoria-Linie)	0810254CF	313257 (Teilcharge: 513438)	0,0029 TCID ₅₀ /ml
	B/Alabama/2/17 (Victoria-Linie)	0810572CF	322548	0,022 TCID ₅₀ /ml
	B/Wisconsin/1/2010 (Yamagata-Linie)	VR-1883	70012127	0,20 CEID ₅₀ /ml
	B/Utah/9/14 (Yamagata-Linie)	0810516CF	323752	0,0039 TCID ₅₀ /ml
RSV	Long (Typ A)	VR-26PQ	70024412	0,79 TCID ₅₀ /ml
	2/2015 Isolat Nr. 3 (Typ A)	0810475CF	317870 (529910)	0,26 TCID ₅₀ /ml
	4/2015 Isolat Nr. 1 (Typ A)	0810481CF	322739 (534595)	0,058 TCID ₅₀ /ml
	ATCC-2012-10 (Typ B)	VR-1794	61635142	0,045 TCID ₅₀ /ml
	18537 (Typ B)	VR-1580PQ	70025292	2,49 TCID ₅₀ /ml
	9320 (Typ B)	VR-955	70030486	3,25 TCID ₅₀ /ml
	12/2014 Isolat Nr. 1 (Typ B)	0810450CF	318798 (531073)	0,0054 TCID ₅₀ /ml
	3/2015 Isolat Nr. 1 (Typ B)	0810479CF	325279	0,049 TCID ₅₀ /ml
	11/2014 Isolat Nr. 2 (Typ B)	0810451CF	318796 (531072)	0,036 TCID ₅₀ /ml

Analytische Spezifität (Kreuzreaktivität und mikrobielle Störung)

Zur Bestimmung der analytischen Spezifität wurde ein Panel aus 44 Viren, Bakterien und Pilzen (einschließlich solcher, die häufig in den Atemwegen vorkommen) mit dem cobas® Influenza A/B & RSV UC-Test getestet. Die in Tabelle 19 aufgeführten Organismen wurden mit einer Konzentration von 1×10^5 Einheiten/ml (Viren) und 1×10^6 Einheiten/ml (andere Organismen) eingesetzt, sofern nicht anders angegeben. Es wurden sowohl in Abwesenheit als auch in Gegenwart der Zielregionen von Influenza A, Influenza B und RSV (koformuliert zugesetzt in einer Konzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze – 0,060, 0,057 bzw. 0,23 TCID₅₀/ml) Tests mit jedem potenziell störenden Organismus durchgeführt. Keiner der Organismen führte in Form falsch-positiver Ergebnisse zu einer Störung des Tests. Der Nachweis der Zielregionen von Influenza A, Influenza B und RSV wurde durch die Gegenwart der getesteten Organismen nicht beeinträchtigt. Die potenzielle Kreuzreaktivität von Influenza C, *Leptospira interrogans*, *Chlamydia psittaci*, *Bacillus anthracis* und *Coxiella burnetii* wurde *in silico* untersucht. Laut dieser *in silico*-Analysen ist es äußerst unwahrscheinlich, dass die ausgewählten Organismen die Leistung des cobas® Influenza A/B & RSV UC-Tests beeinträchtigen.

Tabelle 19 Zur Bestimmung der analytischen Spezifität bzw. Kreuzreaktivität getestete Mikroorganismen

Mikroorganismus	Konzentration
Adenovirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Bordetella pertussis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	7,9E+04 TCID ₅₀ /ml
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,0E+06 CFU/ml
Cytomegalievirus	1,0E+05 IE/ml
Epstein-Barr-Virus	1,0E+05 Kopien/ml
<i>Escherichia coli</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,0E+06 CFU/ml
Herpes-simplex-Virus Typ I	1,0E+05 Kopien/ml
Herpes-simplex-Virus Typ II	1,0E+05 Kopien/ml
Humanes Coronavirus 229E	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Humanes Coronavirus HKU1	1,0E+05 Genom Kopien/ml
Humanes Coronavirus NL63	2,5E+04 TCID ₅₀ /ml
Humanes Coronavirus OC43	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Humanes Enterovirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Humanes Metapneumovirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Humanes Rhinovirus	1,0E+05 PFU/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella longbeachae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella pneumophila</i>	1,0E+06 CFU/ml

Mikroorganismus	Konzentration
Masernvirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
MERS-Coronavirus	1,0E+05 Kopien/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,0E+06 CFU/ml
Mumps-Virus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,0E+06 CCU/ml
<i>Neisseria elongata</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
Parainfluenza-Virus Typ 1	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Parainfluenza-Virus Typ 2	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Parainfluenza-Virus Typ 3	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Parainfluenza-Virus Typ 4	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Parechovirus	1,0E+05 U/ml
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	5,0E+03 Organismen/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0E+06 CFU/ml
SARS-Coronavirus	1,0E+05 PFU/ml
SARS-CoV-2 (hitzeinaktiviert)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,0E+06 CFU/ml
Varicella-Zoster-Virus	1,0E+05 Kopien/ml

Störsubstanzen

Es wurde die Wirkung exogener Substanzen untersucht, die sich in respiratorischen Proben befinden könnten (Tabelle 20). Jede potenzielle Störsubstanz wurde in oder über klinisch relevanten Konzentrationen in einer in UTM™ stabilisierten, negativen simulierten klinischen Matrix untersucht, sowohl in Abwesenheit als auch in Gegenwart der Zielregionen von Influenza A, Influenza B und RSV (koformuliert zugesetzt in einer Konzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze – 0,060, 0,057 bzw. 0,23 TCID₅₀/ml).

Keine der Substanzen führte in Form falsch-negativer oder falsch-positiver Ergebnisse zu einer Störung des Tests. Keine der Substanzen führte in Form ungültiger Ergebnisse zu einer Störung des Tests.

Tabelle 20 Liste der auf Störungen getesteten exogenen Substanzen

Substanz	Konzentration
Oxymetazolin	0,011 mg/ml
Budesonid	0,039 mg/ml
Fluticasonpropionat	0,167 mg/ml
Luffa operculata, Thryallis glauca	2,14 mg/ml
Histaminum, Schwefel	1,072 mg/ml
Benzocain	5,0 mg/ml
Menthol	1,2 mg/ml
Glyzerin	10,31 mg/ml
Phenol	0,47 mg/ml
Lidocain	2,68 mg/ml
Mupirocin	0,2 mg/ml
Zanamivir	0,0015 mg/ml
Oseltamivir	0,0073 mg/ml
Tobramycin	0,018 mg/ml

Außerdem wurde FluMist® Quadrivalent, ein quadrivalenter Lebendimpfstoff, der als Nasenspray verabreicht wird und zwei Influenza A- sowie zwei Influenza B-Virusstämme enthält, in einer in UTM™ stabilisierten, negativen simulierten klinischen Matrix untersucht (siehe Tabelle 21), sowohl in Abwesenheit als auch in Gegenwart der Zielregionen von Influenza A, Influenza B und RSV (koformuliert zugesetzt in einer Konzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze – 0,060, 0,057 und 0,23 TCID₅₀/ml). Wie erwartet wurden mit dem cobas® Influenza A/B & RSV UC-Test bei alleiniger Testung von FluMist® Quadrivalent positive Ergebnisse für die Zielregionen von Influenza A und Influenza B und negative Ergebnisse für die Zielregionen von RSV ermittelt; nach dem Versetzen des Impfstoffs mit niedrigen Konzentrationen koformulierter Influenza A-, Influenza B- und RSV-Viren wurden sowohl für die Zielregionen von Influenza A und Influenza B als auch für die Zielregionen von RSV positive Ergebnisse ermittelt.

Tabelle 21 Untersuchung von Störeinflüssen durch den Impfstoff FluMist® Quadrivalent

Produkt	Substanz	Konzentration
FluMist® Quadrivalent (Intranasaler Lebendimpfstoff gegen Influenza)	Influenza-A-Virus A/Hawaii/6 6/20 19 (H1N1) lebend (verdünntes) Antigen	1336620,81 FFU/ml
	Influenza-A-Virus A/Hong Kong/26 71/20 19 (H3N2) lebend (verdünntes) Antigen	
	Influenza-B-Virus B/Phuket/30 73/20 13 lebend (verdünntes) Antigen	
	Influenza-B-Virus B/Washington/0 2/20 19 lebend (verdünntes) Antigen	

Auch endogene Substanzen, die in respiratorischen Proben vorkommen können, wurden auf Interferenz mit dem Test untersucht (Tabelle 22). Jede potenzielle Störsubstanz wurde in oder über klinisch relevanten Konzentrationen in einer in UTM™ stabilisierten, negativen simulierten klinischen Matrix untersucht, sowohl in Abwesenheit als auch in Gegenwart der Zielregionen von Influenza A, Influenza B und RSV (koformuliert zugesetzt in einer Konzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze – 0,060, 0,057 bzw. 0,23 TCID₅₀/ml).

In oder über klinisch relevanten Konzentrationen wurde bei den getesteten endogenen Substanzen – mit Ausnahme von Schleim, wo oberhalb der medizinisch relevanten Konzentration (0,4 %) ein Störeinfluss auftrat –, kein Störeinfluss auf die Leistung des Tests festgestellt.¹⁸ Unterhalb einer medizinisch relevanten Schleimkonzentration (Tabelle 22) wurde allerdings kein Störeinfluss beobachtet.

Tabelle 22 Liste der auf Störungen getesteten endogenen Substanzen

Substanz	Konzentration ohne Störeinfluss
Schleim	0,3 % (Massenvol.-%)
Menschliches Vollblut	3,0 % (Vol.-%)

Koinfektion (kompetitive Hemmung)

Zur Beurteilung der potenziellen kompetitiven Hemmung zwischen Influenza A, Influenza B und RSV wurden Proben mit 5 Replikaten getestet, bei denen niedrige Konzentrationen (ca. 3fache Nachweisgrenze) von zwei Zielsequenzen mit sehr hohen Konzentrationen (1,0E+05 TCID₅₀/ml) der dritten Zielsequenz gemischt wurden. Keine der Zielsequenzen mit sehr hoher Konzentration führten zu einer Störung der Detektion der beiden Zielsequenzen mit niedriger Konzentration.

Gesamtsystemausfall

Zur Bestimmung der Gesamtsystemausfallrate wurden 100 Proben einer simulierten klinischen Matrix getestet, die mit jeweils einem Stamm für Influenza A (A/Brisbane/02/2018 (H1N1)), Influenza B (B/Colorado/06/2017 (Victoria-Linie)) und RSV (2/2015 Isolat Nr. 2 (Typ A)) auf eine Konzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze der jeweiligen Zielsequenz versetzt wurden. Die Ergebnisse dieser Studie ergaben, dass alle Replikate gültig und für Influenza A, Influenza B und RSV

positiv waren, was einer Gesamtsystemausfallrate von 0 % mit einem oberen einseitigen 95-%-Konfidenzintervall von 3,0 % entspricht.

Klinische Leistungsmerkmale

Die Leistung des cobas® Influenza A/B & RSV UC-Tests wurde an einem externen Standort im Vergleich mit dem cobas® Influenza A/B & RSV-Test anhand von archivierten, in UTM® oder UVT aufgenommenen Nasopharyngealabstrichen von Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Atemwegsinfektion evaluiert. Die klinischen Proben wurden von qualifiziertem Fachpersonal gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage des Abstrichbestecks genommen.

Die Studie zur klinischen Leistung umfasste insgesamt 377 Nasopharyngealabstriche mit gültigen Ergebnissen.

Tabelle 23 zeigt die hohe prozentuale Übereinstimmung des cobas® Influenza A/B & RSV UC-Tests mit dem Vergleichstest zum Nachweis von Influenza A, Influenza B und RSV.

Tabelle 23 Vergleich des cobas® Influenza A/B & RSV UC-Tests mit dem cobas® Influenza A/B & RSV-Test zur Verwendung auf dem cobas® Liat® System

Virus	Anzahl Proben	Testergebnisse				Übereinstimmung		
		Übereinstimmend positiv (N)	Nicht übereinstimmend positiv (N)	Übereinstimmend negativ (N)	Nicht übereinstimmend negativ (N)	Übereinstimmungsparameter	Prozentuale Übereinstimmung (%)	95-%-KI (UKI, OKI)*
Influenza A	377	91	6	280	0	PPA	100,0 %	(95,9 %, 100,0 %)
						NPA	97,9 %	(95,5 %, 99,0 %)
Influenza B	377	85	4	287	1	PPA	98,8 %	(93,7 %, 99,8 %)
						NPA	98,6 %	(96,5 %, 99,5 %)
RSV	377	98	2	277	0	PPA	100,0 %	(96,2 %, 100,0 %)
						NPA	99,3 %	(97,4 %, 99,8 %)

PPA = Positive Übereinstimmung in Prozent (*Positive Percent Agreement*)

NPA = Negative Übereinstimmung in Prozent (*Negative Percent Agreement*)

KI = Konfidenzintervall, UKI = Untergrenze Konfidenzintervall, OKI = Obergrenze Konfidenzintervall

* Das Konfidenzintervall wird anhand des Wilson-Intervalls berechnet.

Bei 13 Proben stimmten die Ergebnisse des cobas® Influenza A/B & RSV UC-Tests nicht mit den Ergebnissen des Vergleichstests überein. Bei 12 dieser Proben wurden mit dem cobas® Influenza A/B & RSV UC-Test im Vergleich zum cobas® Influenza A/B & RSV-Test zur Verwendung auf dem cobas® Liat® System für das Influenza-A-Virus sechs, für das Influenza-B-Virus vier und für RSV zwei zusätzliche Proben positiv getestet. Mit einer Ausnahme wiesen alle diese Proben Ct-Werte nahe oder unterhalb der Nachweisgrenze des jeweiligen Pathogens auf. Eine Analyse der PCR-Amplifikate dieser Proben mit nicht übereinstimmenden positiven Ergebnissen bestätigte das Vorliegen von Influenza A, Influenza B bzw. RSV. Eine der 13 Proben wurde nur im Vergleichstest als positiv erkannt. Nach weiteren Tests kamen sowohl der cobas® Influenza A/B & RSV UC-Test als auch der Vergleichstest zu einem positiven Ergebnis für Influenza B, wobei die Ct-Werte nahe der Nachweisgrenze für beide Tests lagen.

Weitere Informationen

Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests

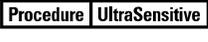
Probenmaterial	Nasopharyngealabstriche, die im Copan UTM-RT® System, im BD™ UVT System oder einem gleichwertigen Produkt aufgenommen wurden
Erforderliche Probenmindestmenge	0,6 ml*
Probenverarbeitungsvolumen	0,4 ml
Testdauer	Die Ergebnisse liegen weniger als 3,5 Stunden nach dem Laden der Proben in das System vor.

* Für die **cobas omni** Sekundärrohrchen wurde ein Totvolumen von 0,2 ml ermittelt. Andere mit den **cobas**® 6800/8800 Systems kompatible Rohrchen weisen möglicherweise ein anderes Totvolumen auf und erfordern daher ein höheres oder geringeres Mindestvolumen (weitere Informationen finden Sie in der Benutzerunterstützung).

Symbole

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

Tabelle 24 Symbole zur Kennzeichnung von Roche PCR-Diagnostikprodukten

 Alter oder Geburtsdatum	 Gerät nicht für eine patientennahe Testung geeignet	 Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Internationalen Einheiten pro PCR-Reaktion
 Zusatz-Software	 Gerät nicht für Selbsttests geeignet	 Seriennummer
 Sollbereich (Kopien/ml)	 Vertrieb <i>(Hinweis: ggf. Angabe von Land/Region unter dem Symbol)</i>	 Zentrum, Labor
 Sollbereich (IE/ml)	 Nicht wiederverwenden	 Standardverfahren
 Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft	 Frauen, weiblich	 Mit Ethylenoxid sterilisiert
 Barcode-Datenblatt	 Nur zur Beurteilung der IVD-Leistung	 Im Dunkeln lagern
 Chargenbezeichnung	 Globale Artikelnummer GTIN	 Temperaturbegrenzung
 Biogefährdung	 Import	 Datei mit Testdefinitionen
 Bestellnummer	 <i>In-vitro</i> -Diagnostikum	 Diese Seite oben
 CE-Kennzeichnung für Konformität; dieses Produkt entspricht den geltenden Vorschriften für die CE-Kennzeichnung für <i>In-vitro</i> -Diagnostika.	 Unterer Grenzwert des Sollbereichs	 Ultrasensitives Verfahren
 Entnahmedatum	 Männer, männlich	 Eindeutige Gerätekennung
 Gebrauchsanweisung beachten	 Hersteller	 Oberer Grenzwert des Sollbereichs
 Ausreichend für <n> Tests	 Negativkontrolle	 Fülllinie für Urin
 Inhalt der Packung	 Nicht steril	 Nur für die USA: In den USA darf dieser Test nach den gesetzlichen Vorschriften nur durch einen Arzt oder auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden.
 Kontrolle	 Patientennamen	 Verwendbar bis
 Herstellungsdatum	 Patienten-ID	
 Gerät für eine patientennahe Testung	 Hier abziehen	
 Gerät für Selbsttests	 Positivkontrolle	
	 Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Kopien pro PCR-Reaktion	

Technischer Support

Für technischen Support wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort:

https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Herstellung und Import

Tabelle 25 Herstellung und Import



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

Hergestellt in den USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marken und Patente

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

Copyright

©2021 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Literatur

1. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:1191-210. PMID: 30243584.
2. Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition. Sheffield, European Respiratory Society. 2017. Accessed: 17 June 2021. https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf.
3. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. *BMJ.* 2016;355:i6258. PMID: 27927672.
4. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018-2019. *Pediatrics.* 2018;142. PMID: 30177511.
5. 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. PMID: 28689664.
6. Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and Socioeconomic Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *J Infect Dis.* 2017;215:17-23. PMID: 27738052.
7. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician.* 2017;95:94-9. PMID: 28084708.
8. Ackerson B, Tseng HF, Sy LS, et al. Severe Morbidity and Mortality Associated With Respiratory Syncytial Virus Versus Influenza Infection in Hospitalized Older Adults. *Clin Infect Dis.* 2019;69:197-203. PMID: 30452608.
9. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019;68:895-902. PMID: 30834445.
10. 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. PMID: 23457451.
11. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2015;53:3738-49. PMID: 26354816.
12. Merckx J, Wali R, Schiller I, et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167:394-409. PMID: 28869986.
13. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis.* 2018;67:e1-e94. PMID: 29955859.
14. 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. PMID: 29695519.

15. Vos LM, Bruning AHL, Reitsma JB, et al. Rapid Molecular Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy and Clinical Impact Studies. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1243-53. PMID: 30689772.
16. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.
18. Bose ME, McCaul KC, Mei H, et al. Simulated Respiratory Secretion for Use in the Development of Influenza Diagnostic Assays. *PLoS One*. 2016;11:e0166800. PMID: 27870895.

Dokumentversion

Dokumentversionsübersicht	
Doc Rev. 1.0 06/2021	Erstveröffentlichung.
Doc Rev. 2.0 11/2021	Der Name des USAP wurde von „FluAB_RSV“ zu „UC_FluAB_RSV“ geändert. Die Symbolbezeichnungen auf der Symbolseite wurden im Zuge der Harmonisierung aktualisiert. Die Angaben zum Importeur wurden hinzugefügt. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort.