

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative

Nukleinsäuretest zur Verwendung auf den cobas[®] 5800/6800/8800 Systems

In-vitro-Diagnostikum

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative 192T	P/N: 09446109190
cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative 480T	P/N: 09448870190
cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	P/N: 09446117190
cobas[®] Buffer Negative Control Kit	P/N: 09051953190

Inhaltsverzeichnis

Verwendungszweck	5
Zusammenfassung und Erklärung des Tests	5
Reagenzien und Materialien	7
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Reagenzien und Kontrollen	7
cobas omni Reagenzien für die Probenvorbereitung.....	9
Lagerungsbedingungen für Reagenzien	10
Handhabung der Reagenzien für das cobas® 5800 System	11
Handhabung der Reagenzien für die cobas® 6800/8800 Systems	12
Zusätzlich benötigte Materialien für das cobas® 5800 System	13
Zusätzlich benötigte Materialien für die cobas® 6800/8800 Systems	14
Alternative Probenentnahmekits für Abstrichproben zur Verwendung auf den cobas® 5800/6800/8800 Systems.....	15
Benötigte Geräte und Software.....	15
Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung	16
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.....	16
Umgang mit Reagenzien	17
Gute Laborpraxis.....	17
Entnahme, Transport und Lagerung von Proben	18
Probenentnahme – Abstrichproben.....	18
Nasalabstriche (Nasenvorhof) – vom Arzt oder vor Ort vom Patienten entnommen.....	19
Probenentnahme – Speichelproben.....	20
Transport und Lagerung – Abstrichproben	21
Transport und Lagerung – Speichelproben.....	21

Gebrauchsanweisung	22
Hinweise zum Verfahren	22
Durchführung des cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative Tests mit Abstrichproben	22
Proben, die in cobas ® PCR Media, 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung, UTM-RT oder UVT aufgenommen wurden	22
Proben, die mit dem cobas ® PCR Media Uni oder Dual Swab Sample Kit oder mit dem cobas ® PCR Media Kit zusammen mit dem cobas ® Uni Swab 100 Kit entnommen wurden.....	23
Durchführung des cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative Tests mit Speichelproben.....	24
Proben-Pooling für die Testung auf SARS-CoV-2.....	25
Poolingverfahren.....	25
Ergebnisberichte und Folgetests für Pools.....	26
Durchführung des cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative Tests auf dem cobas ® 5800 System	27
Durchführung des cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative Tests auf den cobas ® 6800/8800 Systems	28
Ergebnisse	29
Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf dem cobas ® 5800 System.....	29
Kontrollergebnisse auf dem cobas ® 5800 System.....	29
Interpretation der Ergebnisse auf dem cobas ® 5800 System	30
Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf den cobas ® 6800/8800 Systems	31
Interpretation der Ergebnisse auf den cobas ® 6800/8800 Systems	31
Verfahrenseinschränkungen.....	34
Einsatz von Prävalenz-basiertem Pooling.....	35

Nichtklinische Leistungsmerkmale	37
Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze) – Abstrichproben	37
Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze) – Speichelproben.....	39
Inklusivität	40
Präzision	40
Analytische Spezifität und Kreuzreaktivität	41
Störeinflüsse	43
Matrixgleichwertigkeit – UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media und 0,9%ige physiologische Kochsalzlösung.....	45
Gesamtsystemausfall.....	45
Kreuzkontamination.....	45
Leistung von Proben-Pools.....	46
Klinische Leistungsmerkmale.....	48
Leistung mit klinischen Proben – Abstrichproben.....	48
Leistung mit klinischen Proben – Speichelproben	49
Reproduzierbarkeit	51
Systemäquivalenz und -vergleich.....	52
Weitere Informationen.....	53
Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests	53
Symbole	54
Technischer Support.....	55
Hersteller und Importeur.....	55
Marken und Patente.....	55
Copyright.....	55
Literatur	56
Dokumentversion.....	57

Verwendungszweck

Der Test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative zur Verwendung auf den **cobas**® 5800/6800/8800 Systems ist ein Echtzeit-RT-PCR-Test zum qualitativen Nachweis von SARS-CoV-2-Nukleinsäuren in Nasalabstrichen und Speichelproben, die nach Anweisung durch medizinisches Fachpersonal vom Patienten selbst vor Ort entnommen wurden, sowie in von medizinischem Fachpersonal entnommenen Nasal-, Nasopharyngeal- und Oropharyngealabstrichen von Personen, bei denen aus fachlicher Sicht der Verdacht auf eine COVID-19-Erkrankung besteht, bzw. von symptomfreien Personen, bei denen auch keine anderen Gründe für den Verdacht auf eine COVID-19-Erkrankung vorliegen.

Dieser Test ist außerdem für den qualitativen Nachweis von SARS-CoV-2-Nukleinsäuren in gepoolten Proben von bis zu sechs Einzelproben aus Nasalabstrichen, die nach Anweisung durch medizinisches Fachpersonal vom Patienten selbst vor Ort entnommen wurden, sowie aus von medizinischem Fachpersonal entnommenen Nasal-, Nasopharyngeal- und Oropharyngealabstrichen vorgesehen. Negative Ergebnisse aus gepoolten Proben sollten als mutmaßlich negativ behandelt werden; wenn sie nicht zu den klinischen Anzeichen und Symptomen passen oder es für die weitere Behandlung des Patienten erforderlich ist, sollten die gepoolten Proben einzeln getestet werden. Proben aus Pools mit einem positiven oder mutmaßlich positiven Ergebnis müssen einzeln getestet werden, bevor ein Ergebnis gemeldet werden kann. Geringe SARS-CoV-2-RNA-Konzentrationen können in Probenpools aufgrund der verminderten Sensitivität von Pool-Tests ggf. nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse dienen dem Nachweis von SARS-CoV-2-RNA. In der akuten Phase einer Infektion ist die SARS-CoV-2-RNA in Proben aus den Atemwegen grundsätzlich nachweisbar. Positive Ergebnisse deuten zwar auf das Vorliegen von SARS-CoV-2-RNA hin, bedeuten aber u. U. nicht tatsächlich den Nachweis von SARS-CoV-2-RNA; um den Infektionsstatus des Patienten zu bestimmen, ist eine klinische Korrelation mit der Krankengeschichte des Patienten und anderen für die Diagnose relevanten Informationen erforderlich. Positive Ergebnisse schließen eine bakterielle Infektion oder Koinfektion mit anderen Viren nicht aus.

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

Der Test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative ist zur Verwendung durch ausgebildetes klinisches Laborpersonal vorgesehen, das speziell in der Echtzeit-PCR-Technik und in-vitro-diagnostischen Verfahren geschult ist.

Zusammenfassung und Erklärung des Tests

Erklärung des Tests

Der Test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative ist ein qualitativer Nukleinsäuretest zur Verwendung auf dem **cobas**® 5800 System, dem **cobas**® 6800 System oder dem **cobas**® 8800 System zum Nachweis von RNA des neuartigen Coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) in einzelnen Speichelproben, die in einem leeren, sterilen Sammelbehälter aufgenommen wurden, oder in Einzel- und Poolproben aus Nasal-, Nasopharyngeal- und Oropharyngealabstrichen, die in Copan Universal Transport Medium System (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport System (UVT), **cobas**® PCR Media oder 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung 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 Test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative beruht auf einer vollautomatisierten Probenvorbereitung (Extraktion und Aufreinigung der Nukleinsäuren) gefolgt von PCR-Amplifikation und Detektion. Das **cobas**® 5800 System ist als ein integriertes Gerät ausgelegt. Die **cobas**® 6800/8800 Systems bestehen aus einem Probenzufuhrmodul, einem Transfermodul, einem Aufarbeitungsmodul und einem Analysenmodul. Die automatisierte Datenverwaltung wird von der Software des **cobas**® 5800 Systems oder der **cobas**® 6800/8800 Systems durchgeführt, die die Ergebnisse 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 RNA-Kontrolle (RNA IC) werden simultan extrahiert. Die Nukleinsäure wird durch Zugabe von Proteinase und Lysereagenz zur Probe freigesetzt. Die freigesetzte Nukleinsäure bindet an die Silica-Oberfläche der hinzugefügten magnetischen Glaspartikel. Nicht gebundene Substanzen und Verunreinigungen, beispielsweise denaturiertes Protein, Zelltrümmer und potenzielle PCR-Inhibitoren, werden durch anschließende Waschschrte entfernt. Die aufgereinigte Nukleinsäure wird danach mit einem Elutionspuffer bei erhöhter Temperatur von den magnetischen Glaspartikeln eluiert. Externe (positive und negative) Kontrollen werden auf die gleiche Weise verarbeitet.

Zur selektiven Amplifikation der Zielnukleinsäure aus der Probe werden zielregionspezifische Forward- und Reverse-Primer für ORF1 a/b eingesetzt, eine Nicht-Struktur-Region, die einzigartig für SARS-CoV-2 ist. Zudem wurde eine konservierte Region im E-Gen für ein Hüllstrukturprotein („Envelope“, E-Gen) für den Nachweis von pan-Sarbecoviren ausgewählt. Mit dem Nachweis der pan-Sarbecoviren wird auch das SARS-CoV-2-Virus erfasst.

Zur selektiven Amplifikation der internen RNA-Kontrolle werden nicht-kompetitive sequenzspezifische Forward- und Reverse-Primer eingesetzt, die keine Homologie mit dem Coronavirus-Genom aufweisen. Für die Amplifikation wird ein thermostabiles DNA-Polymeraseenzym eingesetzt.

Der **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative-Master-Mix enthält Detektionssonden, die für den Coronavirustyp SARS-CoV-2, für Spezies der Untergattung Sarbecovirus und für die Nukleinsäure der internen RNA-Kontrolle spezifisch sind. Die Detektionssonden für das Coronavirus und die interne RNA-Kontrolle sind alle mit fluoreszierenden Reporterfarbstoffen 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 Coronavirus-Zielregion sowie der internen RNA-Kontrolle möglich. Der Master-Mix enthält anstelle von Desoxythymidin-triphosphat (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® SARS-CoV-2 Qualitative Test mitgelieferten Materialien sind in Tabelle 1 aufgeführt. Alle zusätzlich benötigten Materialien sind in Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 8, Tabelle 9 und Tabelle 10 aufgeführt.

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

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Reagenzien und Kontrollen

Sämtliche ungeöffnete Reagenzien und Kontrollen sollten wie in Tabelle 1 bis Tabelle 4 empfohlen gelagert werden.

Tabelle 1 cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Bei 2–8 °C lagern. Kassette mit 192 Tests (P/N 09446109190) Kassette mit 480 Tests (P/N 09448870190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit 192 Tests	Menge je Kit 480 Tests
Proteinase-Lösung (PASE)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, Calciumchlorid, Calciumacetat, 8 % Proteinase, Glycerin EUH210: Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich. EUH208: Enthält Subtilisin von <i>Bacillus subtilis</i> . Kann allergische Reaktionen hervorrufen.	22,3 ml	38 ml
Interne RNA-Kontrolle (RNA IC)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % nicht aus Sarbecovirus stammendes Armored-RNA-Konstrukt mit primer- und sonden- spezifischen Primer-Sequenzregionen (nicht-infektiöse RNA in MS2-Bakteriophage), < 0,1 % Natriumazid	21,2 ml	38 ml
Elutionspuffer (EB)	Tris-Puffer, 0,2 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	21,2 ml	38 ml
Master-Mix- Reagenz 1 (MMX-R1)	Manganacetat, Kaliumhydroxid, < 0,1 % Natriumazid	7,5 ml	14,5 ml
SARS-CoV-2 QL Master-Mix- Reagenz 2 (SARS-CoV-2 QL MMX-R2)	Tricin-Puffer, Kaliumacetat, < 18 % Dimethylsulfoxid, Glycerin, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01 % Upstream- und Downstream-SARS-CoV-2- und Sarbecovirus- Primer, < 0,01 % Forward- und -Reverse-Primer für die interne Kontrolle, < 0,01 % fluoreszenzmarkierte, für SARS-CoV-2, Sarbecovirus und die interne RNA-Kontrolle spezifische Oligonukleotidsonden, < 0,01 % Oligonukleotid-Aptamer, < 0,1 % Z05D-DNA-Polymerase, < 0,10 % AmpErase-Enzym (Uracil-N-Glykosylase, mikrobiell), < 0,1 % Natriumazid	9,7 ml	17,5 ml

Tabelle 2 cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit Bei 2–8 °C lagern. (P/N 09446117190)		
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit
SARS-CoV-2 QL-Positivkontrolle (SARS-CoV-2 QL (+)C)	Tris-Puffer, < 0,05 % Natriumazid, < 0,005 % EDTA, 0,003 % Poly-rA, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit SARS-CoV-2-Sequenz, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit pan-Sarbecovirus-Sequenz	16 ml (16 × 1 ml)

Tabelle 3 cobas® Buffer Negative Control Kit

cobas® Buffer Negative Control Kit Bei 2–8 °C lagern. (P/N 09051953190)		
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit
cobas® Buffer-Negative Control (BUF (-) C)	Tris-Puffer, < 0,1 % Natriumazid, EDTA, 0,002 % Poly-rA-RNA (synthetisch)	16 ml (16 × 1 ml)

cobas omni Reagenzien für die Probenvorbereitung

Tabelle 4 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 H302 + H332: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Einatmen. H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden. H411: Giftig für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. EUH032: Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase. P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz/Gehörschutz tragen. P303 + P361 + P353: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen. P304 + P340 + P310: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. P305 + P351 + P338 + P310: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. P391: Verschüttete Mengen aufnehmen. 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® SARS-CoV-2 Qualitative Kits. Siehe Liste der zusätzlich benötigten Materialien (Tabelle 8 und Tabelle 9).

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

*** Gefährliche Substanz.

Lagerungsbedingungen für Reagenzien

Reagenzien müssen wie in Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 7 angegeben gelagert und gehandhabt werden.

Reagenzien, die sich nicht im **cobas**® 5800 System oder den **cobas**® 6800/8800 Systems befinden, bei der in Tabelle 5 angegebenen Temperatur lagern.

Tabelle 5 Reagenzlagerung (wenn sich das Reagenz nicht im System befindet)

Reagenz	Lagertemperatur
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	2–8 °C
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	2–8 °C
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	2–8 °C
cobas ® Buffer Negative Control Kit	2–8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

Handhabung der Reagenzien für das cobas® 5800 System

Reagenzien im cobas® 5800 System werden bei angemessenen Temperaturen aufbewahrt und ihr Verfallsdatum wird vom System überwacht. Das System lässt die Verwendung der Reagenzien nur zu, wenn alle in Tabelle 6 angegebenen Bedingungen erfüllt sind. Das System verhindert automatisch die Verwendung von abgelaufenen Reagenzien. In Tabelle 6 sind die Bedingungen für die Reagenzhandhabung aufgeführt, die vom cobas® 5800 System geprüft werden.

Tabelle 6 Bedingungen für die Haltbarkeit der Reagenzien, die vom cobas® 5800 System geprüft werden

Reagenz	Verfallsdatum des Kits	Haltbarkeit nach dem Öffnen des Kits	Anzahl der Läufe, für die dieses Kit verwendet werden kann	Haltbarkeit im Gerät
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	Datum nicht überschritten	90 Tage ab erstem Gebrauch	Max. 40 Läufe	Max. 36 Tage**
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	Datum nicht überschritten	90 Tage ab erstem Gebrauch	Max. 40 Läufe	Max. 36 Tage**
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe*	Keine Angabe	Max. 36 Tage**
cobas® Buffer Negative Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe*	Keine Angabe	Max. 36 Tage**
cobas omni Lysis Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden**	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni MGP Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden**	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni Specimen Diluent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden**	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni Wash Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden**	Keine Angabe	Keine Angabe

* Reagenzien für den Einmalgebrauch

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

Handhabung der Reagenzien für die cobas® 6800/8800 Systems

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. In Tabelle 7 sind die Bedingungen für die Reagenzhandhabung aufgeführt, die von den cobas® 6800/8800 Systems geprüft werden.

Tabelle 7 Bedingungen für die Haltbarkeit der 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® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	Datum nicht überschritten	90 Tage ab erstem Gebrauch	Max. 40 Läufe	Max. 40 Stunden**
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	Datum nicht überschritten	90 Tage ab erstem Gebrauch	Max. 20 Läufe	Max. 20 Stunden**
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe*	Keine Angabe	Max. 8 Stunden**
cobas® Buffer Negative Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe*	Keine Angabe	Max. 10 Stunden**
cobas omni Lysis Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden**	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni MGP Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden**	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni Specimen Diluent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden**	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni Wash Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden**	Keine Angabe	Keine Angabe

* Reagenzien für den Einmalgebrauch

** Zeit ab dem erstmaligen Laden des Reagenzes in die cobas® 6800/8800 Systems.

Zusätzlich benötigte Materialien für das cobas® 5800 System

Tabelle 8 Materialien und Verbrauchsmaterialien zur Verwendung auf dem cobas® 5800 System

Material	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Pipettenspitzen CORE TIPS mit Filter, 1 ml	04639642001
Pipettenspitzen CORE TIPS mit Filter, 300 µl	07345607001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Beutel für Festabfälle oder Beutel für Festabfälle mit Einsatz	07435967001 oder 08030073001
cobas omni Sekundärröhrchen 13 × 75 (optional)	06438776001
cobas ® PCR Media Tube Replacement Cap Kit	07958056190
cobas ® PCR Media Disposable Tube Stand (Halterung für Einweg-Röhrchen, optional)	07958064190
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050*, **	03143449001
RD5 RACK – RD Standardrack 0001-0050 LR*, **	11902997001
Röhrchen-Carrier mit 16 Positionen*	09224319001
Rack-Carrier mit 5 Positionen*	09224475001

* Eine ausführliche Bestellliste für Probenracks ist bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.

** Das 16-mm-MPA-Rack und der Röhrchen-Carrier mit 16 Positionen sind die bevorzugten Racks für Proben, die in **cobas**® PCR Media-Röhrchen aufgenommen wurden. Wenn RD5-Racks verwendet werden, ist sicherzustellen, dass die Probenröhrchen mit dem empfohlenen Mindest-Probeninputvolumen befüllt sind. Die Röhrchen sitzen in einem RD5-Rack etwas höher, da sich unten an jeder Röhrchenposition eine Gummidichtung befindet. Es ist daher möglich, dass das System bei Verwendung von RD5-Racks Röhrchen akzeptiert, die weniger als das Mindest-Probeninputvolumen enthalten und später im Lauf Pipettierfehler verursachen.

Zusätzlich benötigte Materialien für die cobas® 6800/8800 Systems

Tabelle 9 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 Kit-Schublade	07435967001 und 07094361001 oder 08030073001 und 08387281001
cobas omni Sekundärröhrchen 13 × 75 (optional)	06438776001
cobas ® PCR Media Tube Replacement Cap Kit	07958056190
cobas ® PCR Media Disposable Tube Stand (Halterung für Einweg-Röhrchen, optional)	07958064190
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050*,**	03143449001
RD5 RACK – RD Standardrack 0001-0050 LR*,**	11902997001

* Für den cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test werden 16-mm-MPA-Racks oder RD5-Racks benötigt. Eine ausführliche Bestellliste für Probenracks, Racks für verstopfte Spitzen und Racktrays, die auf den Geräten verwendet werden können, ist bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.

** 16-mm-MPA ist das bevorzugte Rack für Proben, die in cobas® PCR Media-Röhrchen aufgenommen wurden. Wenn RD5-Racks verwendet werden, ist sicherzustellen, dass die Probenröhrchen mit dem empfohlenen Mindest-Probeninputvolumen befüllt sind. Die Röhrchen sitzen in einem RD5-Rack etwas höher, da sich unten an jeder Röhrchenposition eine Gummidichtung befindet. Es ist daher möglich, dass das System bei Verwendung von RD5-Racks Röhrchen akzeptiert, die weniger als das Mindest-Probeninputvolumen enthalten und später im Lauf Pipettierfehler verursachen.

Alternative Probenentnahmekits für Abstrichproben zur Verwendung auf den cobas® 5800/6800/8800 Systems

Tabelle 10 Alternative Probenentnahmekits für den cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test für Abstrichproben

Entnahmekit	P/N
cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit	07958030190
cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit	07958021190
cobas® PCR Media 100 Tube kit	06466281190
cobas® Uni Swab 100 Kit	09205098190

Benötigte Geräte und Software

Die cobas® 5800 Software und das cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Analysepaket für das cobas® 5800 System müssen auf dem cobas® 5800 Gerät installiert werden. Die Data Manager-Software und der PC für das cobas® 5800 System werden mit dem System bereitgestellt.

Die Software der cobas® 6800/8800 Systems und das cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Analysepaket für die cobas® 6800/8800 Systems müssen auf dem/den Gerät(en) installiert sein. Der IG-Server (Instrument Gateway) ist Bestandteil des Systems.

Tabelle 11 Geräte

Ausstattung	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (mit beweglicher Plattform)	05524245001 oder 06379672001
cobas® 6800 System (mit feststehender Plattform)	05524245001 oder 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Probenzufuhrmodul (nur cobas® 6800/8800 Systems)	06301037001

Zusätzliche Informationen finden Sie in der Benutzerunterstützung und/oder dem Benutzerhandbuch des cobas® 5800 Systems bzw. der cobas® 6800/8800 Systems.

Hinweis: Eine ausführliche Bestellliste für Probenracks, Racks für verstopfte 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.

- *In-vitro*-Diagnostikum.
- Positive Testergebnisse weisen auf die Präsenz von SARS-CoV-2-RNA hin.
- Die 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.^{1,2} Dieses Verfahren darf nur von Personal angewandt werden, das mit dem **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test** und den **cobas® 5800/6800/8800 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.
- **Unter Umständen werden positive Proben nicht erkannt, wenn sie in Pools verdünnt und getestet werden.** Die RNA-Konzentration von SARS-CoV-2 ist niedriger, wenn eine positive Probe mit anderen Proben gepoolt wird. Die Reduktion verhält sich umgekehrt zur Poolgröße. Ist z. B. in einem Pool aus 6 Proben nur eine positive Probe vorhanden, müsste die Konzentration in der ursprünglichen Probe das 6-fache der Nachweisgrenze des Tests betragen, damit die Konzentration im Pool an der Nachweisgrenze liegt.
- Schwerwiegende Vorkommnisse, die bei Verwendung dieses Tests auftreten, müssen den zuständigen Behörden gemeldet werden.
- Zuverlässige Ergebnisse für Speichelproben sind nur bei ordnungsgemäßer Entnahme, Handhabung und Lagerung der Proben gewährleistet. Bei sichtbaren Speiseresten oder Verfärbung der Speichelprobe ist diese nicht weiter zu verwenden und der Patient ist um Bereitstellung einer neuen Probe zu bitten. Speisereste und eine erhöhte Schleimkonzentration können zu Fehlern bei der Verarbeitung der Speichelprobe führen.

Umgang mit Reagenzien

- Alle Reagenzien, Kontrollen und Proben sind gemäß der guten Laborpraxis zu handhaben, um eine Verschleppung der Proben und Kontrollen zu vermeiden.
- Alle Reagenzkassetten, Verdünnungslösungen, Lysereagenzien und Waschreagenzien vor der Verwendung visuell auf auslaufende Flüssigkeit überprüfen. Liegen Anzeichen für undichte Stellen vor, das betreffende Material nicht für den Test verwenden.
- **cobas omni** Lysis Reagent 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.
- Der **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Test, das **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, das **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas omni** MGP Reagent und **cobas omni** Specimen Diluent enthalten Natriumazid als Konservierungsmittel. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit Reagenzien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen, um Verätzungen zu vermeiden. Verschüttete Reagenzien vor dem Aufwischen zunächst mit Wasser verdünnen.
- **cobas omni** Lysis Reagent 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 Kontamination zu vermeiden, müssen die Handschuhe zwischen der Handhabung von Proben und den **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Kits, dem **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, dem **cobas**® Buffer Negative Control Kit und den **cobas omni** Reagenzien jeweils gewechselt werden. Darauf achten, dass die Handschuhe beim Umgang mit den Proben und Kontrollen nicht kontaminiert werden.
- Nach Gebrauch der Proben und Kitreagenzien sowie nach dem Ausziehen der Handschuhe gründlich die Hände waschen.
- Alle Arbeitsflächen im Labor gründlich mit einer frisch hergestellten Lösung aus 0,5%igem Natriumhypochlorit in destilliertem oder entionisiertem Wasser reinigen und desinfizieren (Haushaltsbleiche im Verhältnis 1:10 verdünnen). Anschließend die Arbeitsflächen mit 70%igem Ethanol abwischen.
- Wenn Flüssigkeiten auf dem **cobas**® 5800 System bzw. den **cobas**® 6800/8800 Systems verschüttet wurden, die Oberflächen gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung und/oder im Benutzerhandbuch der **cobas**® 5800/6800/8800 Systems reinigen und dekontaminieren.

Entnahme, Transport und Lagerung von Proben

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

Probenentnahme – Abstrichproben

Stellen Sie anhand der folgenden Tabelle sicher, dass für jedes Probenmaterial das jeweils richtige Abstrichinstrument verwendet wird:

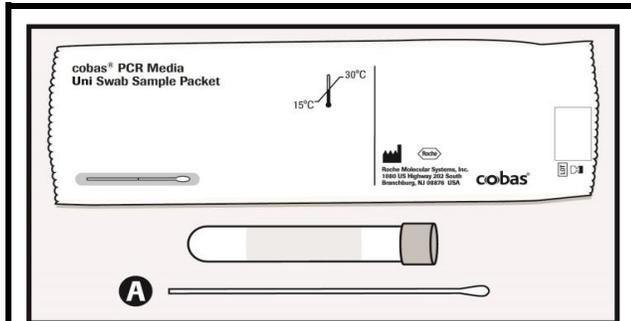
Tabelle 12 Abstrichinstrumente und Probenmaterialien im Überblick

Abstrichinstrument	Probenmaterial		
	Nasopharyngealabstriche	Oropharyngealabstriche	Nasalabstriche
Copan Universal Transport Media (UTM-RT®)	✓	✓	✓
BD™ Universal Viral Transport (UVT)	✓	✓	✓
cobas ® PCR Media Uni Swab Sample Kit			✓
cobas ® PCR Media Dual Swab Sample Kit			✓
cobas ® PCR Media Kit (und 100 Tube PCR Media Kit)			✓
0,9%ige physiologische Kochsalzlösung			✓

- Nasal-, Nasopharyngeal- und Oropharyngealabstriche nach dem Standardverfahren mit beflockten Tupfern oder Tupfern mit Polyester-Spitze nehmen und unmittelbar danach in 3 ml Copan Universal Transport Medium (UTM-RT) oder BD™ Universal Viral Transport (UVT) geben.
- Nasale Abstriche nach dem Standardverfahren mit beflockten Tupfern oder Tupfern mit Polyester-Spitze nehmen und unmittelbar danach in das **cobas**® PCR Media-Röhrchen des **cobas**® PCR Media Kits (P/N 06466281190) geben.
- Nasale Abstriche anhand der unten stehenden Anweisungen mit dem **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit (P/N 07958030190) oder mit dem **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit (P/N 07958021190) nehmen.
- Gefahrenhinweise zu den Abstrichinstrumenten finden Sie in den jeweiligen Gebrauchsanweisungen.

Nasalabstriche (Nasenvorhof) – vom Arzt oder vor Ort vom Patienten entnommen

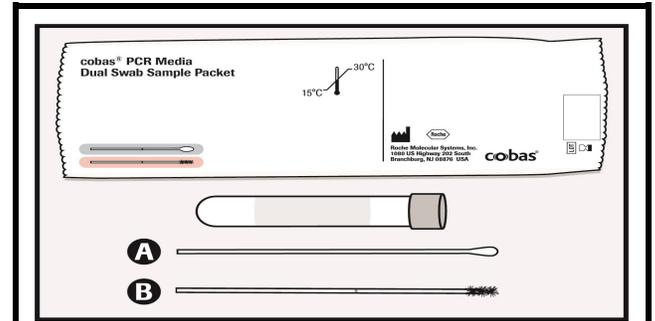
WARNUNG: TUPFER VOR DER PROBENENTNAHME NICHT MIT cobas® PCR MEDIA BEFEUCHTEN!



Das **cobas®** PCR Media Uni Swab Sample Kit enthält:

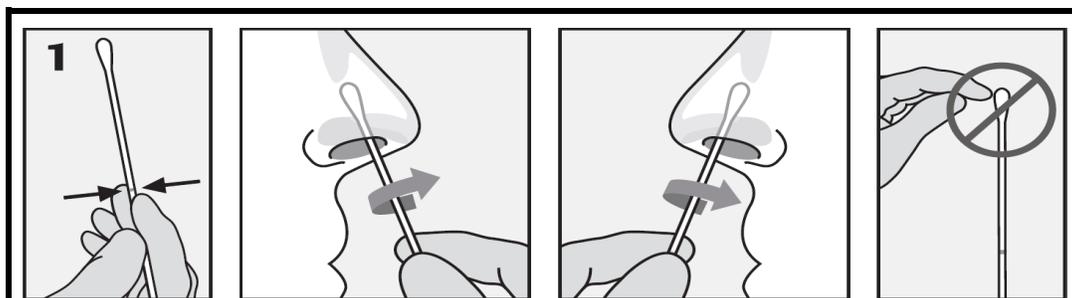
cobas® PCR Media-Röhrchen
Gewickelter Tupfer: A

ODER



Das **cobas®** PCR Media Dual Swab Sample Kit enthält:

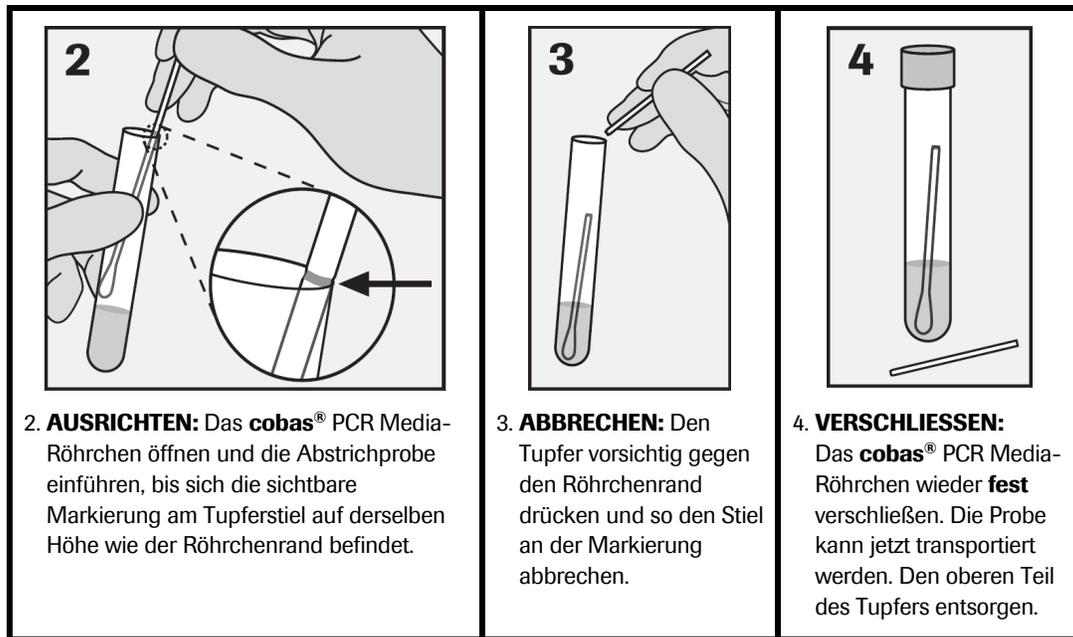
cobas® PCR Media-Röhrchen
Gewickelter Tupfer: A
Beflockter Tupfer: B



TUPFER VOR DER PROBENENTNAHME NICHT MIT **cobas®** PCR MEDIA BEFEUCHTEN!

- ENTNAHME:** Den gewickelten Tupfer (Tupfer A) bzw. den beflochten Tupfer (Tupfer B) so festhalten, dass sich die Markierung am oberen Ende der Fingerkuppe befindet. Den Tupfer 1–2 cm tief in den Nasenvorhof einführen. Den Tupfer ca. 3 Sekunden lang gegen die Nasenschleimhaut kreisen und wieder entnehmen. Den Vorgang mit demselben Tupfer im anderen Nasenvorhof wiederholen.

Der Tupfer darf vor dem Überführen in das Röhrchen nicht mit anderen Oberflächen in Kontakt kommen.



2. **AUSRICHTEN:** Das **cobas**® PCR Media-Röhrchen öffnen und die Abstrichprobe einführen, bis sich die sichtbare Markierung am Tupferstiel auf derselben Höhe wie der Röhrchenrand befindet.

3. **ABBRECHEN:** Den Tupfer vorsichtig gegen den Röhrchenrand drücken und so den Stiel an der Markierung abbrechen.

4. **VERSCHLIESSEN:** Das **cobas**® PCR Media-Röhrchen wieder **fest** verschließen. Die Probe kann jetzt transportiert werden. Den oberen Teil des Tupfers entsorgen.

- Nasale Abstriche nach dem Standardverfahren mit beflockten Tupfern oder Tupfern mit Polyesterspitze entnehmen und unmittelbar danach in 3 ml einer 0,9%igen physiologischen Kochsalzlösung geben.

Probenentnahme – Speichelproben

- Vor der Entnahme von Speichelproben 60 Minuten lang NICHT essen oder die Zähne putzen.
- Sammeln Sie möglichst ohne zu schlucken Speichel am Mundboden an. Nicht husten.
- Spucken Sie den angesammelten Speichel in einen sterilen Sammelbehälter.
- Wiederholen Sie den Vorgang solange, bis sich mindestens 1 ml, aber höchstens 5 ml Speichel im Behälter befinden.
- Verschließen Sie den Sammelbehälter wieder mit dem Verschluss.
- Geben Sie den Sammelbehälter mit dem Speichel zurück.

Unvorbehandelter Speichel muss innerhalb von 9 Tagen nach der Entnahme (48 Stunden bei 2 bis 25 °C und anschließend 7 Tage unter –18 °C) verflüssigt werden, indem zum ermittelten Speichelvolumen im Sammelbehälter die doppelte Menge 0,9%ige physiologische Kochsalzlösung hinzugegeben wird. Nach Hinzugabe der Kochsalzlösung muss die Probe vor der weiteren Lagerung oder Verarbeitung gemischt werden (z. B. 10 bis 20 Sekunden im Vortexer).

Transport und Lagerung – Abstrichproben

- Beim Transport der entnommenen Proben sind alle geltenden Vorschriften für den Transport von Krankheitserregern zu beachten.
- In UTM-RT® aufgenommene Proben:
 - Die Proben können nach der Entnahme bis zu 48 Stunden bei 2 bis 25 °C und anschließend max. 3 Tage bei 2 bis 8 °C oder max. 30 Tage bei ≤ -70 °C aufbewahrt werden.
- In cobas® PCR Media aufgenommene Proben:
 - Die Proben können nach der Entnahme bis zu 24 Stunden bei 2 bis 25 °C und anschließend max. 3 Tage bei 2 bis 8 °C oder max. 30 Tage bei ≤ -70 °C aufbewahrt werden.
- In 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung aufgenommene Proben:
 - Die Proben können nach der Entnahme bis zu 48 Stunden bei 2 bis 25 °C und anschließend max. 3 Tage bei 2 bis 8 °C oder max. 30 Tage bei ≤ -70 °C aufbewahrt werden.
- Die Proben dürfen bei Lagerung bei ≤ -70 °C zweimal eingefroren und wieder aufgetaut werden.

Transport und Lagerung – Speichelproben

- Beim Transport der entnommenen Proben sind alle geltenden Vorschriften für den Transport von Krankheitserregern zu beachten.
- Unvorbehandelte, in sterilem Entnahmesystem aus Polypropylen gesammelte Speichelproben:
 - Die Proben können nach der Entnahme bis zu 48 Stunden bei 2 bis 25 °C und anschließend max. 7 Tage bei ≤ -18 °C aufbewahrt werden.
- Verflüssigter Speichel:
 - Nach Zugabe von 2 Teilen 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung und gründlichem Mischen können die verflüssigten Speichelproben bis zu 48 Stunden bei 2 bis 25 °C und anschließend 7 Tage bei 2 bis 8 °C aufbewahrt werden.

Gebrauchsanweisung

Hinweise zum Verfahren

- Der **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Test, das **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, das **cobas**® Buffer Negative Control Kit und die **cobas** **omni** Reagenzien nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwenden.
- Verbrauchsmaterialien nicht wiederverwenden. Sie sind ausschließlich zum Einmalgebrauch vorgesehen.
- Darauf achten, dass die Barcode-Etiketten auf den Probenröhrchen durch die Öffnungen an der Seite der Probenracks sichtbar sind. Barcode-Spezifikationen und zusätzliche Informationen zum Laden von Probenröhrchen sind im Benutzerhandbuch des **cobas**® 5800 Systems bzw. der **cobas**® 6800/8800 Systems enthalten.
- Informationen zur ordnungsgemäßen Wartung der Geräte finden Sie in der Benutzerunterstützung und/oder dem Benutzerhandbuch des **cobas**® 5800 Systems bzw. der **cobas**® 6800/8800 Systems.

Durchführung des **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Tests mit Abstrichproben

Zur Durchführung des **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Tests mit Abstrichproben ist für Proben, die in Copan Universal Transport Medium (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport (UVT), **cobas**® PCR Media oder 0,9 %iger physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen wurden, ein Probenvolumen von mindestens 0,6 ml im **cobas** **omni** Sekundärröhrchen erforderlich. Proben, die mit dem **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit oder mit dem **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit genommen wurden, können in ihrem Primärröhrchen getestet werden; hierfür ist ein Probenvolumen von mindestens 1,0 ml erforderlich.

Proben, die in **cobas**® PCR Media, 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung, UTM-RT oder UVT aufgenommen wurden

Proben, die in mit dem **cobas**® 5800 System und den **cobas**® 6800/8800 Systems kompatiblen Röhrchen aufgenommen wurden, können direkt in das **cobas**® 5800 System bzw. die **cobas**® 6800/8800 Systems geladen werden. Proben, die in Copan Universal Transport Medium (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport (UVT), **cobas**® PCR Media oder in Röhrchen mit 0,9 %iger physiologischer Kochsalzlösung, die nicht mit dem **cobas**® 5800 System bzw. den **cobas**® 6800/8800 Systems kompatibel sind, aufgenommen wurden, müssen vor der Verarbeitung auf dem **cobas**® 5800 System bzw. den **cobas**® 6800/8800 Systems in ein Sekundärröhrchen überführt werden. Vorzugsweise ist hierbei das **cobas** **omni** Sekundärröhrchen zu verwenden. Für die Bearbeitung der Proben muss auf der Benutzeroberfläche wie in Tabelle 13 beschrieben das entsprechende Probenmaterial ausgewählt werden. Es sind zusätzliche Röhrchen für den **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Test erhältlich. Für ausführliche Testanweisungen und eine Bestellliste für gerätekompabile Primär- und Sekundärröhrchen wenden Sie sich an Ihre zuständige Roche-Vertretung.

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** Sekundärröhrchen überführt werden.*

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

- Öffnen Sie den Schraubverschluss des Primärprobenröhrchens.
- Heben Sie den Verschluss mit evtl. daran befindlichem Tupfer an, so dass eine Pipette in das Probenröhrchen eingeführt werden kann.
- Überführen Sie 0,6 ml in das vorbereitete und mit einem Barcode versehene Sekundärröhrchen.
- Stellen Sie das Sekundärröhrchen in ein Rack. Schließen Sie das Primärprobenröhrchen mit dem Schraubverschluss.

Proben, die mit dem cobas® PCR Media Uni oder Dual Swab Sample Kit oder mit dem cobas® PCR Media Kit zusammen mit dem cobas® Uni Swab 100 Kit entnommen wurden

Proben, die mit dem **cobas®** PCR Media Uni Swab Sample Kit oder mit dem **cobas®** PCR Media Dual Swab Sample Kit oder mit dem **cobas®** PCR Media Kit zusammen mit dem **cobas®** Uni Swab 100 Kit entnommen wurden, müssen geöffnet werden und können zur Verarbeitung auf den **cobas®** 5800/6800/8800 Systems direkt in die Racks geladen werden. Sie müssen nicht in ein Sekundärröhrchen überführt werden. **cobas®** PCR Media-Röhrchen passen auf das MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050 (P/N 03143449001) und den Röhrchen-Carrier mit 16 Positionen (P/N 09224319001); der Abstrichtupfer kann für die Verarbeitung im Röhrchen verbleiben. Für die Bearbeitung von Proben, die mit dem **cobas®** PCR Media Uni Swab Sample Kit oder mit dem **cobas®** PCR Media Dual Swab Sample Kit oder mit dem **cobas®** PCR Media Kit zusammen mit dem **cobas®** Uni Swab 100 Kit entnommen wurden, muss auf der Benutzeroberfläche für den **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative Test wie in Tabelle 13 beschrieben das Probenmaterial „**cobas®** PCR Media swab“ ausgewählt werden.

Eine fachgerecht entnommene Abstrichprobe sollte einen Einzeltupfer enthalten, dessen Stiel an der Markierung abgebrochen wurde. Abstrichtupferstiele, die über der Markierung abgebrochen wurden, sind länger als normal und wurden möglicherweise umgebogen, damit sie in das **cobas®** PCR Media-Röhrchen passen. Dies kann im Pipettiersystem ein Hindernis darstellen, das zu einem Verlust von Probe, Testergebnissen und/oder zu einer Beschädigung des Geräts führen könnte. Wenn bei einer Abstrichprobe der Stiel falsch abgebrochen wurde, muss dieser Abstrichtupfer vor der Probenverarbeitung auf den **cobas®** 5800/6800/8800 Systems entnommen werden. Gehen Sie bei der Entsorgung von Abstrichtupfern mit Probenmaterial vorsichtig vor. Spritzer oder das Berühren von anderen Oberflächen mit dem Abstrichtupfer ist zu vermeiden, um Kontaminationen auszuschließen.

Eingehende Primärröhrchen mit **cobas®** PCR Media, die keinen oder zwei Abstrichtupfer enthalten, wurden nicht gemäß der Gebrauchsanweisung des jeweiligen Entnahmekits entnommen und dürfen nicht getestet werden. Muss eine Probe mit zwei Abstrichtupfern im **cobas®** PCR Media-Primärröhrchen getestet werden, überführen Sie 0,6 ml in das vorbereitete und mit einem Barcode versehene Sekundärröhrchen.

Eingehende Abstrichproben enthalten gelegentlich viel Schleim, was bei der Verarbeitung auf den **cobas®** 5800/6800/8800 Systems zu einem Pipettierfehler (z. B. durch Verklumpungen oder andere Verstopfungen) führen kann. Vor der Wiederholungsmessung von Proben, die bei der Erstverarbeitung Verklumpungen aufgewiesen haben, den Abstrichtupfer entnehmen und entsorgen. Die Proben wieder verschließen und 30 Sekunden lang vortexen, um den überschüssigen Schleim aufzulösen.

Abstrichproben können auf den **cobas®** 5800/6800/8800 Systems zweimal getestet werden, während sich der Abstrichtupfer noch im Röhrchen befindet. Wenn ein weiterer Test erforderlich ist oder der erste Test wegen eines Probenpipettierfehlers fehlgeschlagen ist (z. B. durch Verklumpungen), muss der Abstrichtupfer entnommen werden. Die verbleibende Flüssigkeit muss ein Volumen von mindestens 1,0 ml aufweisen.

Durchführung des cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests mit Speichelproben

Unvorbehandelte Speichelproben, die in einem sterilen Polypropylen-Sammelbehälter aufgenommen wurden, müssen vor der Verarbeitung verflüssigt werden. Für die Verflüssigung wird das Volumen des unvorbehandelten Speichels bestimmt und die doppelte Menge 0,9%ige physiologische Kochsalzlösung zugegeben. Vor der erforderlichen Überführung in ein Sekundärrohrchen und der Verarbeitung auf den cobas® 5800/6800/8800 Systems muss das Entnahmesystem wieder verschlossen und die Lösung gemischt werden (z. B. 10 bis 20 Sekunden im Vortexer). Vorzugsweise ist hierbei das **cobas omni** Sekundärrohrchen zu verwenden. Für die Bearbeitung verflüssigter Speichelproben, die in Sekundärrohrchen überführt wurden, muss auf der Benutzeroberfläche für den cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test das Probenmaterial „Saliva“ ausgewählt werden.

Beim Überführen von Proben aus einem Primärsammelbehälter in das Sekundärrohrchen 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 verflüssigt und in ein Sekundärrohrchen überführt werden.

Führen Sie die nachstehenden Schritte aus, um eine Speichelprobe aus einem Primärsammelbehälter in ein Sekundärrohrchen zu überführen:

- Öffnen Sie den Schraubverschluss des Primärsammelbehälters und nehmen Sie ihn ab.
- Bestimmen Sie das Volumen des unvorbehandelten Speichels und geben Sie die doppelte Menge 0,9%ige physiologische Kochsalzlösung hinzu.
- Verschließen Sie den Behälter wieder und mischen Sie den Inhalt (z. B. 10 bis 20 Sekunden im Vortexer), bis Sie eine homogene Lösung erhalten.
- Öffnen Sie den Schraubverschluss des Primärsammelbehälters und nehmen Sie ihn ab.
- Überführen Sie 1,2 ml in das vorbereitete und mit einem Barcode versehene Sekundärrohrchen.
- Verschließen Sie den Primärsammelbehälter mit dem Schraubverschluss.
- Stellen Sie das Sekundärrohrchen in das Rack.

Tabelle 13 Auswahl des Probenmaterials auf der Benutzeroberfläche für den cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test

Entnahmekit/Matrixtyp	Mindestvolumen (ml) Röhrchenart	Auszuwählendes Probenmaterial
Copan Universal Transport Medium BD™ Universal Viral Transport 0,9%ige physiologische Kochsalzlösung cobas® PCR Media Kit	0,6 ml cobas omni Sekundärrohrchen	VTM
cobas® PCR Media Uni oder Dual Swab Sample Kit cobas® PCR Media Kit zusammen mit dem cobas® Uni Swab 100 Kit	1,0 ml Primärrohrchen	cobas® PCR Media swab
Verflüssigter Speichel in sterilem Polypropylen-Sammelbehälter	1,2 ml cobas omni Sekundärrohrchen	Saliva

Proben-Pooling für die Testung auf SARS-CoV-2

Mit dem cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test können Pools aus bis zu 6 Proben getestet werden. Labore sollten die Pool-Größe anhand der anvisierten Effizienzsteigerung, der Positivitätsrate von SARS-CoV-2 in der Testpopulation und der potenziellen Risiken beim Testen von Pools festlegen. Die Kombination aus mehreren Probentypen in einem Pool wurde nicht validiert.

Bei ausreichender Ressourcenverfügbarkeit für den Testbedarf sollten Labore abwägen, ob die Kosteneinsparungen die Risiken einer reduzierten Testsensitivität aufgrund des Poolings aufwiegen.

- Im Testverfahren sollte die Rückverfolgbarkeit der einzelnen Proben- und Pool-IDs gewährleistet sein.
- Zur Reduzierung einer möglichen Kontamination der cobas® 5800/6800/8800 Systems dürfen die Proben nicht in Sekundärröhrchen überführt werden, solange sie sich in den 5-Positionen-Racks von Roche (RD5 und/oder MPA und/oder Röhrchen-Carrier mit 16 Positionen) befinden.
- Es müssen geeignete Verfahren zur Handhabung der Proben angewendet werden, um das Risiko einer Kreuzkontamination zwischen Pools und ursprünglichen Patientenproben zu verringern.

Hinweis: Das Proben-Pooling wird nicht auf Speichelproben angewendet.

Poolingverfahren

1. Wählen Sie ein eindeutig markiertes Sekundärröhrchen für das Pooling.
2. Ordnen Sie mit einem Pooling-Arbeitsbogen oder einem validierten System zur Probennachverfolgung die zu poolenden Proben der Poolröhrchen-ID zu.
3. Roche empfiehlt, die Probenhandhabung (also den Transfer der Probe in das Sekundärröhrchen) in einer biologischen Sicherheitswerkbank oder unter Anwendung anderer zugelassener Sicherheitsmaßnahmen durchzuführen.
4. Bei manuellem Pooling sollte jeweils nur mit den Proben für einen Pool gearbeitet werden.
5. Das Volumen jeder Probe muss für die Poolbildung sowie für ggf. erforderliche Auflösungstests ausreichen. Beispiel: Bei Pools aus 6 Proben ist vor Beginn des Poolings ein Mindestvolumen von 700 µl erforderlich: 100 µl für den Pool und 600 µl für die Auflösung (Tabelle 14).

Tabelle 14 Mindestprobenvolumen für das Pooling

Pool-Größe	Für den Pool erforderliches Volumen (ml)	Für Auflösungstests erforderliches Volumen (ml)	Vor dem Pooling erforderliches Mindestvolumen (ml)
6	0,100	0,600	0,700
5	0,120	0,600	0,720
4	0,150	0,600	0,750
3	0,200	0,600	0,800
2	0,300	0,600	0,900

6. Verwenden Sie einen kalibrierten Mikropipettor mit einer frischen Pipettenspitze für jede Probe und überführen Sie jede einzelne Probe für den Pool vorsichtig in das entsprechende Sekundärröhrchen, um den Pool vorzubereiten.

7. Nach der Zugabe aller Proben in das Sekundärrohrchen müssen sie vollständig vermischt werden (d. h. durch Auf- und Abpipettieren). Dabei sollten keine Blasen, Schaum oder Aerosole entstehen.
8. Bei manuellem Pooling sollte das gepoolte Probenvolumen im Sekundärrohrchen visuell mit einem Sekundärrohrchen verglichen werden, das das Zielvolumen des Pools enthält. Wenn der Füllstand des Pooling-Röhrchens vom Standard-Poolvolumen nach oben oder unten abweicht, sollte der manuell vorbereitete Pool verworfen und neu vorbereitet werden.
9. Verfahren Sie mit den gepoolten Proben gemäß den Anweisungen in Abbildung 1 und Abbildung 2.

Ergebnisberichte und Folgetests für Pools

Die Interpretation von Pool-Ergebnissen entspricht dem Vorgehen bei Einzelproben, wie im Abschnitt **Interpretation der Ergebnisse** beschrieben.

- Ist das Ergebnis des Pools negativ, kann jede einzelne Probe als negativ gewertet werden. Im Ergebnisbericht sollte darauf hingewiesen werden, dass der Test unter Anwendung eines Pools durchgeführt wurde. Weitere Informationen zur geringeren Sensitivität bei Pool-Tests finden Sie im Abschnitt **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**.
- Ist das Ergebnis des Pools positiv oder mutmaßlich positiv, muss jede Probe im Pool als Einzelprobe erneut getestet werden. Stellen Sie mithilfe des im Labor befindlichen Nachverfolgungssystems für Proben sicher, dass die richtigen Einzelproben getestet werden. Die einzelnen Testergebnisse ersetzen dann das Pool-Ergebnis.

Durchführung des cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests auf dem cobas® 5800 System

Der Testablauf ist in der Benutzerunterstützung und/oder im Benutzerhandbuch des cobas® 5800 Systems ausführlich beschrieben. In Abbildung 1 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt.

Abbildung 1 Ablauf des cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests auf dem cobas® 5800 System

1	Beim System anmelden.
2	Proben in das System laden: <ul style="list-style-type: none"> • Probenracks in das System laden. • Vorbereitung erfolgt automatisch durch das System. • Tests auswählen.
3	Reagenzien und Verbrauchsmaterialien auf Anforderung des Systems nachfüllen: <ul style="list-style-type: none"> • Testspezifische Reagenzkassette(n) laden. • Kontroll-Miniracks laden. • Probenaufarbeitungsspitzen laden. • Elutionsspitzen laden. • Probenaufarbeitungsplatten laden. • Amplifikationsplatten laden. • MGP-Kassette laden. • Probenverdünnungslösung nachfüllen. • Lysereagenz nachfüllen. • Waschreagenz nachfüllen.
4	Den Lauf starten, indem Sie in der Benutzeroberfläche die Schaltfläche für den Bearbeitungsstart auswählen; alle nachfolgenden Läufe starten automatisch, sofern sie nicht manuell verschoben werden.
5	Ergebnisse prüfen und exportieren.
6	Probenröhrchen, die die Anforderungen an das Mindestvolumen erfüllen, bei Bedarf für den zukünftigen Gebrauch entnehmen und verschließen. Das Gerät reinigen: <ul style="list-style-type: none"> • Leere Kontroll-Miniracks entnehmen. • Leere testspezifische Reagenzkassette(n) entnehmen. • Die Amplifikationsplattenschublade leeren. • Flüssigabfall entsorgen. • Festabfall entsorgen.

Durchführung des cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests auf den cobas® 6800/8800 Systems

Der Testablauf ist in der Benutzerunterstützung und/oder im Benutzerhandbuch der cobas® 6800/8800 Systems ausführlich beschrieben. In Abbildung 2 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt.

Abbildung 2 Ablauf des cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests auf den cobas® 6800/8800 Systems

- | | |
|----------|--|
| 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 verstopfte 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 bzw. wenn der Batch vollständig ist wählen</p> |
| 5 | <p>Ergebnisse prüfen und exportieren.</p> |
| 6 | <p>Probenröhrchen, die die Anforderungen an das Mindestvolumen erfüllen, bei Bedarf für den zukünftigen Gebrauch entnehmen und verschließen.
Das Gerät reinigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leere Kontrollkassetten entnehmen. • Die Amplifikationsplattenschublade leeren. • Flüssigabfall entsorgen. • Festabfall entsorgen. |

Ergebnisse

Das SARS-CoV-2 wird von den **cobas**® 5800/6800/8800 Systems in jeder einzeln bearbeiteten Probe und Kontrolle automatisch nachgewiesen, wobei die einzelnen Zielregionsergebnisse für die Proben sowie die Gültigkeit des Tests und die Gesamtergebnisse der Kontrollen angezeigt werden.

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

- Mindestens alle 72 Stunden und mit jeder neuen Kitcharge werden eine **cobas**® Buffer Negative Control [BUF (-) C] und eine Positivkontrolle [SARS-CoV-2 QL (+) C] mitgeführt. Positiv- bzw. Negativkontrollen können, wenn dies aufgrund der Laborverfahren und/oder der geltenden Vorschriften erforderlich ist, auch häufiger angesetzt werden.
- Die **cobas**® 5800 Systemsoftware und/oder den Bericht auf Flags und entsprechende Ergebnisse kontrollieren, um die Gültigkeit der Ergebnisse zu überprüfen.

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

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

Kontrollergebnisse auf dem **cobas**® 5800 System

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

- Kontrollen werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ mit „Gültig“ gekennzeichnet, wenn alle Zielsequenzen der Kontrolle als gültig ausgegeben werden. Kontrollen werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ mit „Ungültig“ gekennzeichnet, wenn alle oder mindestens eine Zielsequenz der Kontrolle als ungültig ausgegeben werden.
- Bei mit „Ungültig“ gekennzeichneten Kontrollen erscheint in der Spalte „Flags“ ein Hinweis. In der Detailansicht werden weitere Informationen dazu angezeigt, warum die Kontrolle als ungültig ausgegeben wurde und was der Flag bedeutet.
- Ist eine der Kontrollen ungültig, müssen alle Kontrollen und alle zugehörigen Proben erneut getestet werden.

Interpretation der Ergebnisse auf dem cobas® 5800 System

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

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

Tabelle 15 Beispiel für die Anzeige von Ergebnissen für den cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test auf dem cobas® 5800 System

Proben-ID*	Test	Kontroll- ergebnis	Flags**	Status	Ergebnis		Erstellungsdatum/ -zeit
Sample_01	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarB Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_C1	SCoV2-QL	Invalid		Released	Invalid	Invalid	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarB Positive	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B2	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	PanSarB Positive	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_D1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarB Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A6	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	PanSarB Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_E1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	Invalid	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A2	SCoV2-QL	Valid		Released	Invalid	PanSarB Positive	7/7/2021 8:27:39 AM

* Die Tabelle gilt für alle verwendeten Probenarten.

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

- Einem gültigen Kontroll-Batch zugehörige Proben werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ als „Gültig“ angezeigt, wenn für alle Kontrollzielsequenzen das Ergebnis „Gültig“ ausgegeben wurde. Einem fehlgeschlagenen Kontroll-Batch zugehörige Proben werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ als „Ungültig“ angezeigt, wenn ein ungültiges Kontrollergebnis ermittelt wurde.
- Wenn die zu einer Probe gehörigen Kontrollen ungültig sind, wird das Probenergebnis mit einem der folgenden Flags versehen:
 - Q05D: Fehler bei der Ergebnisvalidierung infolge einer ungültigen Positivkontrolle
 - Q06D: Fehler bei der Ergebnisvalidierung infolge einer ungültigen Negativkontrolle
- Die Ergebniswerte in der Spalte „Ergebnis“ zu den einzelnen Zielsequenzen einer Probe sind wie in Tabelle 15 oben dargestellt zu interpretieren.
- Wenn mindestens eine Zielsequenz einer Probe als „Ungültig“ gekennzeichnet wurde, zeigt die cobas® 5800 Software einen Hinweis in der Spalte „Flags“ an. In der Detailansicht werden weitere Informationen dazu angezeigt, warum die Zielsequenz(en) der Probe als ungültig ausgegeben wurde(n) und was der Flag bedeutet.

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

- Mit jedem Batch werden eine cobas® Buffer Negative Control [BUF (-) C] und eine Positivkontrolle [SARS-CoV-2 QL (+)C] mitgeführt.
- Die Software der cobas® 6800/8800 Systems 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 keine der Kontrollen Flags ausgegeben werden. Wenn der Batch ungültig ist, muss der Test mit allen Proben wiederholt werden.

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

Interpretation der Ergebnisse auf den cobas® 6800/8800 Systems

Bei gültigen Batches die einzelnen Proben in der cobas® 6800/8800 Software und/oder im Bericht auf Flags kontrollieren.

Die Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren:

- Ein gültiger Batch kann sowohl gültige als auch ungültige Probenergebnisse enthalten.
- Tabelle 16 enthält Beispiele der Anzeige von Ergebnissen für den cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test.
- Die Spalten „Gültig“ und „Gesamtergebnis“ sind für Probenergebnisse des cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests nicht zutreffend.
- Für eine oder mehrere Zielregionkombinationen können ungültige Ergebnisse auftreten, die für jede Zielregion separat angegeben werden. Ist das Ergebnis einer einzelnen Zielregion ungültig, kann diese bestimmte Zielregion weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden.
- Andere anfänglich gültige Ergebnisse für Zielregionen können wie in Tabelle 17 angegeben interpretiert werden.

Tabelle 16 Beispiel für die Anzeige von Ergebnissen für den cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test auf den cobas® 6800/8800 Systems

Test	Proben-ID	Gültig*	Flags	Probenmaterial	Gesamtergebnis*	Zielregion 1	Zielregion 2
SCoV2-QL	Sample_01	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarB Negative
SCoV2-QL	Sample_C1	NA	Y40T	VTM	NA	Invalid	Invalid
SCoV2-QL	Sample_B1	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarB Positive
SCoV2-QL	Sample_B2	NA		VTM	NA	SCoV2 Positive	PanSarB Positive
SCoV2-QL	Sample_D1	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarB Negative
SCoV2-QL	Sample_A6	NA		VTM	NA	SCoV2 Positive	PanSarB Negative
SCoV2-QL	Sample_E1	NA	C01H2	VTM	NA	SCoV2 Positive	Invalid
SCoV2-QL	Sample_A2	NA	C01H1	VTM	NA	Invalid	PanSarB Positive
SCoV2-QL	C161420284090428828404	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid	Valid
SCoV2-QL	C161420284093009580264	Yes		SCoV2-QL (+) C	Valid	Valid	Valid

* Die Spalten „Gültig“ und „Gesamtergebnis“ sind für Probenergebnisse des cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests nicht zutreffend. Genaue Informationen zur Interpretation der Testergebnisse sind Tabelle 17, Ergebnisinterpretation des cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests, zu entnehmen.

Tabelle 17 Ergebnisinterpretation des cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests

Zielregion 1	Zielregion 2	Interpretation
SCoV2 Positive	PanSarB Positive	Alle Zielregionsergebnisse waren gültig. Das Ergebnis für die SARS-CoV-2-RNA lautet „Erkannt“.
SCoV2 Positive	PanSarB Negative	Alle Zielregionsergebnisse waren gültig. Das Ergebnis für die SARS-CoV-2-RNA lautet „Erkannt“. Ein positives Ergebnis für Zielregion 1 und ein negatives Ergebnis für Zielregion 2 weist auf Folgendes hin: 1) Probenkonzentrationen in der Nähe oder unterhalb der Nachweisgrenze des Tests, 2) eine Mutation in der Zielsequenz der Zielregion 2 oder 3) andere Faktoren.
SCoV2 Negative	PanSarB Positive	Alle Zielregionsergebnisse waren gültig. Das Ergebnis für die SARS-CoV-2-RNA lautet „Mutmaßlich positiv“. Ein negatives Ergebnis für Zielregion 1 und ein positives Ergebnis für Zielregion 2 weist auf Folgendes hin: 1) Probenkonzentrationen in der Nähe oder unterhalb der Nachweisgrenze des Tests, 2) eine Mutation an den Oligonukleotid-Bindungsstellen der Zielsequenz von Zielregion 1, 3) eine Infektion mit einem anderen Sarbecovirus (z. B. SARS-CoV oder einem bislang noch nicht für Humaninfektionen bekannten Sarbecovirus) oder 4) andere Faktoren. Für Proben, deren Ergebnis „Mutmaßlich positiv“ lautet, können zusätzliche Tests zur Bestätigung durchgeführt werden, falls aus epidemiologischen Gründen oder im Rahmen der klinischen Behandlung eine Unterscheidung zwischen SARS-CoV-2 und SARS-CoV-1 oder anderen, bislang noch nicht für Humaninfektionen bekannten Sarbecoviren notwendig ist.
SCoV2 Negative	PanSarB Negative	Alle Zielregionsergebnisse waren gültig. Das Ergebnis für die SARS-CoV-2-RNA lautet „Nicht erkannt“.
SCoV2	Invalid	Es waren nicht alle Zielregionsergebnisse gültig. Das Ergebnis für die SARS-CoV-2-RNA lautet „Erkannt“.
Invalid	PanSarB Positive	Es waren nicht alle Zielregionsergebnisse gültig. Das Ergebnis für die SARS-CoV-2-RNA lautet „Mutmaßlich positiv“. Für Proben, deren Ergebnis „Mutmaßlich positiv“ lautet, können zusätzliche Tests zur Bestätigung durchgeführt werden, falls aus epidemiologischen Gründen oder im Rahmen der klinischen Behandlung eine Unterscheidung zwischen SARS-CoV-2 und SARS-CoV-1 oder anderen, bislang noch nicht für Humaninfektionen bekannten Sarbecoviren notwendig ist.
SCoV2 Negative	Invalid	Es waren nicht alle Zielregionsergebnisse gültig. Die Probe sollte erneut getestet werden. Ist das Ergebnis weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
Invalid	PanSarB Negative	Es waren nicht alle Zielregionsergebnisse gültig. Die Probe sollte erneut getestet werden. Ist das Ergebnis weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
Invalid	Invalid	Alle Zielregionsergebnisse waren ungültig.* Die Probe sollte erneut getestet werden. Ist das Ergebnis weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.

* Weitere Informationen sind auch dem Abschnitt **Verfahrenseinschränkungen** zu entnehmen.

Verfahrenseinschränkungen

- Der **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Test ist ausschließlich für den Gebrauch mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas omni** MGP Reagent, **cobas omni** Lysis Reagent, **cobas omni** Specimen Diluent und **cobas omni** Wash Reagent auf den **cobas**® 5800/6800/8800 Systems validiert.
- Der Nachweis von SARS-CoV-2-RNA kann durch das Probenentnahmeverfahren, patientenbezogene Faktoren (z. B. das Vorhandensein von Symptomen) und/oder das Infektionsstadium beeinflusst werden.
- Zuverlässige Ergebnisse hängen von der sachgemäßen Gewinnung, Lagerung und Bearbeitung der Proben ab.
- Aufgrund der Beschaffenheit von Speichelproben und der Variabilität einzelner Patientenproben kann es vermehrt zu ungültigen Ergebnissen und Verklumpungen kommen. Darüber hinaus können Speisereste und eine erhöhte Schleimkonzentration, auf die eine etwaige Verfärbung der Probe hindeutet, Fehler bei der Verarbeitung von Speichelproben zur Folge haben. Die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen, die bei der Probenentnahme zur Gewährleistung der optimalen Leistung zu treffen sind, sind dem Abschnitt **Probenentnahme – Speichelproben** zu entnehmen.
- Eingehende Speichelproben können bei der Verarbeitung auf den **cobas**® 5800/6800/8800 Systems gelegentlich zu einem Pipettierfehler führen (z. B. durch Verklumpungen oder andere Verstopfungen). Vor der Wiederholungsmessung von Proben, die bei der Erstverarbeitung Verklumpungen aufgewiesen haben, können die Proben noch in einem zusätzlichen Verarbeitungsschritt 1 Minute lang bei 2000 g zentrifugiert und erneut in das Gerät geladen werden. Beim Zentrifugieren können Aerosole entstehen. Zentrifugierte Proben müssen daher vorsichtig gehandhabt werden, um eine Kontamination durch das Virus zu vermeiden bzw. seine Übertragung zu verhindern.
- Dieser Test dient dem Nachweis von SARS-CoV-2-RNA in Nasal-, Nasopharyngeal- und Oropharyngealabstrichen, die in einem Copan UTM-RT System (UTM-RT) oder einem BD™ Universal Viral Transport System (UVT) aufgenommen wurden, und in nasalen Abstrichen, die in **cobas**® PCR Media oder 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen wurden. Darüber hinaus dient dieser Test dem Nachweis von SARS-CoV-2-RNA in mit 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung verflüssigten Speichelproben. Wenn mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Test andere Arten von Proben getestet werden, können falsche Ergebnisse erzielt werden.
- Wie bei allen molekularen Tests können Mutationen in den Zielregionen, die durch den **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Test abgedeckt werden, die Primer- und/oder Sondenbindung beeinträchtigen und dadurch zur Nichterkennung des Virus führen.
- Bevor Benutzer zwischen verschiedenen Verfahren wechseln, sollten sie aufgrund der inhärenten Unterschiede zwischen den Verfahren in ihrem Labor Studien zur Korrelation der Methoden durchführen, um die Unterschiede der Verfahren zu ermitteln. Eine hundertprozentige Übereinstimmung der Ergebnisse ist aufgrund der bereits erwähnten Unterschiede zwischen den Verfahren nicht zu erwarten. Außerdem sollten Benutzer stets die eigenen Richtlinien und Verfahren beachten.
- Interferenzen können zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen. Der **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Test enthält eine interne Kontrolle zur Erkennung von Substanzen in den Proben, die bei der Isolierung von Nukleinsäuren und der PCR-Amplifikation störend wirken.
- Das Enzym AmpErase im Master-Mix-Reagenz des **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Tests 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.

Einsatz von Prävalenz-basiertem Pooling

Der Einsatz von Pooling kann in Laboren, die Proben von Bevölkerungsgruppen mit geringer SARS-CoV-2-Prävalenz testen, den Durchsatz erhöhen. In Bevölkerungsgruppen mit höherer Prävalenz ist u. U. eine kleinere Poolgröße bzw. das Testen von Einzelproben sinnvoll.

Beim Abwägen von Pooling-Strategien sollten Labore die Angemessenheit der jeweiligen Strategie anhand der Positivitätsrate in der Testpopulation und der Effizienz des Pooling-Arbeitsablaufs beurteilen. Auch die Sensitivität von Pool-Tests, basierend auf der Nachweisgrenze des Tests, kann hierbei eine Rolle spielen.

Tabelle 18 zeigt die geschätzte maximale Effizienz, ermittelt anhand von Pools aus n Proben und dem Prozentsatz an SARS-CoV-2-positiven Proben in einer Population.

Tabelle 18 Effizienz von Prävalenz-basiertem Pooling

P (Anteil positiver Ergebnisse in der Testpopulation in %)	n^{Effizienzmax.} (n entspricht der maximalen Effizienz)	Effizienz (F) eines Pools mit n Proben (maximale Zunahme der Anzahl an getesteten Patienten unter Anwendung der Pooling-Strategie nach Dorfman)
1-4 %	6	4,44-2,60
5-6 %	6	2,32-2,10
7-12 %	6	1,92-1,42
13-25 %	6	1,36-1,01
1-4 %	5	4,02-2,60
5-6 %	5	2,35-2,15
7-12 %	5	1,98-1,49
13-25 %	5	1,43-1,04
1-4 %	4	3,46-2,50
5-6 %	4	2,30-2,13
7-12 %	4	1,99-1,54
13-25 %	4	1,48-1,07
1-4 %	3	2,75-2,23
5-6 %	3	2,10-1,99
7-12 %	3	1,89-1,53
13-25 %	3	1,48-1,10
1-4 %	2	1,92-1,73
5-6 %	2	1,67-1,62
7-12 %	2	1,57-1,38
13-25 %	2	1,35-1,07

Da bei einem positiven Pool-Ergebnis jede Probe einzeln erneut getestet werden muss, bestimmt die Positivitätsrate die Effizienz jeder Pooling-Strategie. Die Effizienz (F) des Poolings mit n Proben für eine bestimmte Positivitätsrate (P) wird anhand der folgenden Formel berechnet: $F = 1 / (1 + 1/n - (1-P)n)$. Die Effizienz (F) gibt an, wie viel mehr Proben mit Pools aus n Proben im Vergleich zu Einzeltests getestet werden können. So können unter Einsatz von Pools aus 6 Proben bei einer Positivitätsrate von 6 % 2,1 × mehr Proben getestet werden (F = 2,10). Beträgt F = 2,10, können in 1000 Tests durchschnittlich 2100 Proben analysiert werden.

Nichtklinische Leistungsmerkmale

Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze) – Abstrichproben

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

Zur Bestimmung der Nachweisgrenze wurde der internationale WHO-Standard für SARS-CoV-2-RNA (NIBSC-Code: 20/146) in einer simulierten klinischen Matrix seriell verdünnt. Es wurden insgesamt 5 Konzentrationsstufen und 3 voneinander unabhängige Verdünnungsreihen mit insgesamt 24 Replikaten pro Konzentration und Charge getestet, und zusätzlich 60 Replikate einer Leerprobe (klinische Probenpools).

Wie in Tabelle 19 und Tabelle 20 gezeigt, lag die Konzentrationsstufe mit Trefferquoten von mindestens 95 % bei 250 IE/ml für SARS-CoV-2 (Zielregion 1) bzw. bei 125 IE/ml für pan-Sarbecoviren (Zielregion 2) und die vorausgesagte Trefferquote von 95 % der Probit-Analyse bei 200 IE/ml für SARS-CoV-2 (Zielregion 1) bzw. bei 102 IE/ml für pan-Sarbecoviren (Zielregion 2).

Tabelle 19 Nachweisgrenzen für SARS-CoV-2 bei Verwendung des internationalen WHO-Standards (NIBSC-Code: 20/146)

Virusstamm	Kit-Charge	95 % Probit [IE/ml]	95%-KI Probit [IE/ml]	Trefferquote ≥ 95 % [IE/ml]	Mittlerer Ct bei Trefferquote ≥ 95 %
Internationaler WHO-Standard für SARS-CoV-2-RNA (NIBSC-Code: 20/146)	Charge 1	202	157–319	250	33,2
	Charge 2	121	97–183	125	34,1
	Charge 3	259	196–413	250	33,2
	Charge 1–3	200	170–252	250	33,4

Tabelle 20 Nachweisgrenzen für pan-Sarbecoviren bei Verwendung des internationalen WHO-Standards (NIBSC-Code: 20/146)

Virusstamm	Kit-Charge	95 % Probit [IE/ml]	95%-KI Probit [IE/ml]	Trefferquote ≥ 95 % [IE/ml]	Mittlerer Ct bei Trefferquote ≥ 95 %
Internationaler WHO-Standard für SARS-CoV-2-RNA (NIBSC-Code: 20/146)	Charge 1	83	64–127	125	35,2
	Charge 2	67	46–454	125	36,0
	Charge 3	132	99–233	125	34,8
	Charge 1–3	102	83–140	125	35,3

Außerdem wurde die Sensitivität des Tests anhand eines Kulturvirus bestimmt, das aus einem Isolat eines US-amerikanischen Patienten stammt (USA-WA1/2020, Bestellnummer NR-52281, Chargennummer 70033175, $2,8E+05$ TCID₅₀/ml[§]) und in einer simulierten klinischen Matrix seriell verdünnt wurde. Es wurden insgesamt 7 Konzentrationsstufen mit Reihenverdünnungen von jeweils 1:3 zwischen den einzelnen Stufen mit insgesamt 21 Replikaten pro Konzentration getestet, und zusätzlich 10 Replikate einer Leerprobe (simulierte klinische Matrix).

Wie in Tabelle 21 gezeigt, lag die Konzentrationsstufe mit Trefferquoten von mindestens 95 % bei 0,009 TCID₅₀/ml bei SARS-CoV-2 (Zielregion 1) bzw. bei 0,003 TCID₅₀/ml bei pan-Sarbecoviren (Zielregion 2). Wie in Tabelle 22 gezeigt, lag die vorausgesagte Trefferquote von 95 % der Probit-Analyse bei 0,007 TCID₅₀/ml für SARS-CoV-2 (Zielregion 1) bzw. bei 0,004 TCID₅₀/ml für pan-Sarbecoviren (Zielregion 2).

Tabelle 21 Bestimmung der Nachweisgrenze anhand des Stamms USA-WA1/2020

Stamm	Konzentration [TCID ₅₀ /ml]	Gesamtzahl gültiger Ergebnisse	Trefferquote [%]**		Mittlerer Ct*	
			Zielregion 1	Zielregion 2	Zielregion 1	Zielregion 2
USA-WA1/2020* (Konzentration der Stammlösung: $2,8E+05$ TCID ₅₀ /ml) Charge 70033175***	0,084	21	100	100	31,0	33,0
	0,028	21	100	100	31,8	34,1
	0,009	21	100	100	32,7	35,2
	0,003	21	38,1	100	33,5	36,4
	0,001	21	0	52,4	k. A.	37,9
	0,0003	21	0	14,3	k. A.	37,2
	0,0001	21	0	9,5	k. A.	38,5
	0 (Leerprobe)	10	0	0	k. A.	k. A.

* Das folgende Reagenz wurde von der US-amerikanischen Behörde CDC (Centers for Disease Control and Prevention) bereitgestellt und über BEI Resources, NIAID, NIH bezogen: SARS-assoziiertes Coronavirus 2, Isolat USA-WA1/2020, NR-52281 bezogen.

** Alle Replikate, die positiv auf Zielregion 1 getestet wurden, wurden auf Zielregion 2 ebenfalls positiv getestet.

*** Laut den Angaben im Analysezertifikat des Herstellers ist 1 TCID₅₀/ml gleich 7393 Genomäquivalenten bei der ddPCR.

Tabelle 22 Vorausgesagte Trefferquote von 95 % der Probit-Analyse mit dem Stamm USA-WA1/2020

Stamm	Vorausgesagte Trefferquote von 95 % der Probit-Analyse [TCID ₅₀ /ml]	
	Zielregion 1	Zielregion 2
USA-WA1/2020 (Konzentration der Stammlösung: $2,8E+05$ TCID ₅₀ /ml)	0,007 (95-%-KI: 0,005–0,036)	0,004 (95-%-KI: 0,002–0,009)

Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze) – Speichelproben

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

Zur Bestimmung der Nachweisgrenze wurde der internationale WHO-Standard für SARS-CoV-2-RNA (NIBSC-Code: 20/146) in Pools aus negativen klinischen Speichelproben verdünnt. Es wurden insgesamt 8 Konzentrationsstufen und 3 voneinander unabhängige Verdünnungsreihen/Speichelprobenpools mit insgesamt 32 Replikaten pro Konzentration und Charge getestet, und zusätzlich 96 Replikate einer Leerprobe (klinische Probenpools).

Wie in Tabelle 23 und Tabelle 24 gezeigt, lag die Konzentrationsstufe mit Trefferquoten von mindestens 95 % bei 150 IE/ml für SARS-CoV-2 (Zielregion 1) bzw. bei 75 IE/ml für pan-Sarbecoviren (Zielregion 2) und die vorausgesagte Trefferquote von 95 % der Probit-Analyse bei 92 IE/ml für SARS-CoV-2 (Zielregion 1) bzw. bei 72 IE/ml für pan-Sarbecoviren (Zielregion 2).

Tabelle 23 Nachweisgrenzen für SARS-CoV-2 bei Verwendung des internationalen WHO-Standards (NIBSC-Code: 20/146)

Virusstamm	Kit-Charge	95 % Probit [IE/ml]	95-%-KI Probit [IE/ml]	Trefferquote ≥ 95 % [IE/ml]	Mittlerer Ct bei Trefferquote ≥ 95 %
Internationaler WHO-Standard für SARS-CoV-2-RNA (NIBSC-Code: 20/146)	Charge 1	102	76–156	150	34,0
	Charge 2	92	71–140	150	33,9
	Charge 3	82	64–121	150	33,8
	Charge 1–3	92	78–114	150	33,9

Tabelle 24 Nachweisgrenzen für pan-Sarbecoviren bei Verwendung des internationalen WHO-Standards (NIBSC-Code: 20/146)

Virusstamm	Kit-Charge	95 % Probit [IE/ml]	95-%-KI Probit [IE/ml]	Trefferquote ≥ 95 % [IE/ml]	Mittlerer Ct bei Trefferquote ≥ 95 %
Internationaler WHO-Standard für SARS-CoV-2-RNA (NIBSC-Code: 20/146)	Charge 1	62	48–94	75	36,6
	Charge 2	75	54–128	150	35,6
	Charge 3	79	58–130	75	36,5
	Charge 1–3	72	60–92	75	36,5

Inklusivität

Die Inklusivität des cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2 wurde durch Tests mit neun SARS-CoV-2-Stämmen bestätigt, darunter sechs variante Stämme. Die niedrigsten Konzentrationen, bei der alle vier getesteten Replikate positiv waren, sind in Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 25 Die Inklusivität im Überblick

Stamm	Bestellnummer	Chargennummer	Getestete Konzentration mit Positivitätsrate 100 %
Hong Kong/VM20001061/2020	0810590CFHI	325659	1,06E+02 Kopien/ml
Italy-INMI1	0810589CFHI	325658	1,00E+02 Kopien/ml
USA-WA1/2020	0810587CFHI	325656	5,03E+01 Kopien/ml
UK (B.1.1.7)	0810614CFHI	326230	2,4E+01 Kopien/ml
Japan/Brasilien (P.1)	NR-54982	70042875	1,9E+02 Kopien/ml
Südafrika (B.1.351)	0810613CFHI	326229	2,4E+01 Kopien/ml
USA, New York (B.1.526)	NR-55359	70043342	1,9E+02 Kopien/ml
Indien (B.1.617.1)	NR-55486	70044706	2,5E+02 Kopien/ml
Indien (B.1.617.2)	NR-55611	70045238	7,0E+01 Kopien/ml

Präzision

Die laborinterne Präzision wurde anhand eines Panels aus SARS-CoV-2-Kulturen (USA-WA1/2020, hitzeinaktiviert) bestimmt, die in universellem Transportmedium in einer simulierten klinischen Matrix verdünnt wurden. Mögliche Quellen der Variabilität wurden anhand eines aus drei Konzentrationsstufen bestehenden Panels, drei Chargen von cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Reagenzien und drei Geräten in insgesamt 30 Läufen über einen Geräteverwendungszeitraum von insgesamt 15 Tagen untersucht (2 Läufe pro Tag × 3 Geräte × 5 Tage pro Gerät). Tabelle 26 enthält eine Beschreibung der Präzisions-Panels und der ermittelten Positivitätsraten. Alle negativen Panelproben erwiesen sich in der Studie als negativ. Die Analyse der Standardabweichung und des prozentualen Variationskoeffizienten (VK) der Ct-Werte von Tests mit positiven Panelproben (siehe Tabelle 27) ergab für den cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test VK-Gesamtwerte von 1,1 % bis 2,2 %.

Tabelle 26 Zusammenfassung der laborinternen Präzision

Zielregion	Panelprobe	Konzentration (× LoD)	Positive Ergebnisse	Ergebnisse insgesamt	Positivitätsrate in %	Zweiseitiges 95%-KI Untergrenze	Zweiseitiges 95%-KI Obergrenze
Zielregion 1 (SARS-CoV-2)	Schwach positiv	~0,3 ×	9	90	10 %	5 %	18 %
	Niedrig positiv	~1,0 ×	82	90	91 %	83 %	96 %
	Mäßig positiv	~3,0 ×	90	90	100 %	96 %	100 %
Zielregion 2 (Pan-Sarbecovirus)	Schwach positiv	~0,3 ×	31	90	34 %	25 %	45 %
	Niedrig positiv	~1,0 ×	84	90	93 %	86 %	97 %
	Mäßig positiv	~3,0 ×	90	90	100 %	96 %	100 %
k. A.	Negativ	Keine Anzeige	0	90	0 %	0 %	4 %

Tabelle 27 Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient in % für Ct-Werte von positiven Panelproben

Zielregion	Konzentration (× LoD)	Trefferquote	Mittlerer Ct	Gerät-zu-Gerät		Charge-zu-Charge		Tag-zu-Tag		Lauf-zu-Lauf		Intra-Lauf		Gesamt	
				SD	VK %	SD	VK %	SD	VK %	SD	VK %	SD	VK %	SD	VK %
Zielregion 1 (SARS-CoV-2)	~0,3 ×	10,0 %	32,51	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,4	0,5	1,4
	~1,0 ×	91,1 %	32,1	0,0	0,0	0,2	0,6	0,1	0,3	0,0	0,0	0,6	1,8	0,6	1,9
	~3,0 ×	100,0 %	31,18	0,0	0,0	0,2	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0,4	1,1
Zielregion 2 (Pan-Sarbecovirus)	~0,3 ×	34,4 %	35,36	0,0	0,0	0,5	1,3	0,3	0,8	0,1	0,2	0,5	1,5	0,8	2,2
	~1,0 ×	93,3 %	34,21	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,6	0,0	0,0	0,7	2	0,7	2,2
	~3,0 ×	100,0 %	32,9	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,1	0,4	1,1

Analytische Spezifität und Kreuzreaktivität

Zur Bestimmung der analytischen Spezifität wurde ein Panel aus 48 Viren, Bakterien und Pilzen (einschließlich solcher, die häufig in den Atemwegen vorkommen) mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Test getestet. Die in Tabelle 28 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 der Abwesenheit als auch in der Gegenwart von SARS-CoV-2-Zielregionen Tests mit jedem potenziell störenden Organismus durchgeführt (zugesetzt in einer Konzentration, die ungefähr der dreifachen Nachweisgrenze entspricht). Keiner der Organismen führte zu einer Störung des Tests. Bei Tests auf SARS-CoV-1 wurde erwartungsgemäß ein positives Ergebnis für pan-Sarbecoviren ermittelt.

Tabelle 28 Ergebnisse der Kreuzreaktivitätstests

Mikroorganismus	Konzentration
Humanes Coronavirus 229E	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Humanes Coronavirus OC43	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Humanes Coronavirus HKU1	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Humanes Coronavirus NL63	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
MERS-Coronavirus	1,0E+05 genomisches Äquivalent/ml
SARS-Coronavirus	1,0E+05 PFU/ml
Adenovirus B (Typ 34)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Bocaparvovirus	1,0E+05 Kopien/ml
Cytomegalievirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Epstein-Barr-Virus	1,0E+05 Kopien/ml
Humanes Metapneumovirus (hMPV)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Masernvirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Mumps-Virus	1,0E+05 TCID ₅₀ /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

Mikroorganismus	Konzentration
Influenza A (H1N1)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Influenza-A-Virus (H1N1-2009, H1N3, H3N2)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Influenza B	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Enterovirus E (Typ 1)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Parechovirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Respiratorisches Synzytial-Virus	1,0E+05 PFU/ml
Rhinovirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Candida albicans</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,0E+06 TCID ₅₀ /ml
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Escherichia coli</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Lactobacillus gasseri</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella pneumophila</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella jordanis (non-pneumophila)</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1,0E+06 Zellen/ml
<i>Neisseria elongata</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1:20 aus einer Patientenprobe
<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
<i>Bordetella pertussis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml
Gepoolte Nasalspülung	1:20 aus einer Patientenprobe

Störeinflüsse

Es wurde die Wirkung exogener Substanzen untersucht, die sich in respiratorischen Proben befinden könnten (Tabelle 29). Jede potenzielle Störsubstanz wurde in oder über klinisch relevanten Konzentrationen in einer in universellem Transportmedium stabilisierten, negativen simulierten klinischen Matrix untersucht, sowohl in Abwesenheit als auch in Gegenwart der Zielregion von SARS-CoV-2 (zugesetzt in einer Konzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze).

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

Tabelle 29 Liste der auf Störungen getesteten exogenen Substanzen

Substanz	Konzentration
Oxymetazolin	0,011 mg/ml
<i>Galphimia glauca</i> , <i>Luffa operculata</i> , Sabadill	0,023 mg/ml
Lidocain und Phenylephrin	2,68 mg/ml
Budesonid	0,039 mg/ml
Phenol	0,47 mg/ml
Fluticasonpropionat	166,67 µg/ml
Mupirocin	0,20 mg/ml
Zanamivir	0,0015 mg/ml
Oseltamivir	0,0073 mg/ml
Benzocain und Menthol	5,00 mg/ml
Tobramycin	0,018 mg/ml
Petrolatum	1 % (Massenvol.-%)
Nikotin	1 % (Massenvol.-%)
Synthetischer Campher, Eukalyptusöl und Mentholsalbe	1 % (Massenvol.-%)
NaCl (0,65 %), Benzylalkohol, Benzalkoniumchlorid	1 % (Massenvol.-%)

Endogene Substanzen, die in respiratorischen Proben vorkommen können, wurden auf Interferenz mit dem Test untersucht (Tabelle 30). Jede potenzielle Störsubstanz wurde in oder über klinisch relevanten Konzentrationen in einer in universellem Transportmedium stabilisierten, negativen simulierten klinischen Matrix untersucht, sowohl in Abwesenheit als auch in Gegenwart der Zielregion von SARS-CoV-2 (zugesetzt in einer Konzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze).

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

Tabelle 30 Liste der auf Störungen getesteten endogenen Substanzen

Substanz	Konzentration
Humane genomische DNA	20 ng/µl
Schleim	Ein Sputumabstrich/ml
Humane mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC)	1,0E+03 Zellen/µl
Menschliches Vollblut	1 % (Vol.-%)
Menschliches Vollblut	2 % (Vol.-%)
Menschliches Vollblut	5 % (Vol.-%)

Matrixgleichwertigkeit – UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media und 0,9%ige physiologische Kochsalzlösung

Die Gleichwertigkeit der verschiedenen Transportmedien (UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media und Kochsalzlösung) wurde evaluiert. Die Gleichwertigkeit von UTM-RT/UVT und cobas® PCR Media wurde anhand des internationalen WHO-Standards für SARS-CoV-2-RNA (NIBSC-Code: 20/146) evaluiert. Unter Verwendung des internationalen WHO-Standards wurden verschiedene gepaarte negative klinische Proben, die entweder in Universal Transport Media (UTM-RT/UVT) oder cobas® PCR Media (CPM) stabilisiert wurden, auf eine Konzentration der Zielsequenz der ca. 2fachen (niedrig positiv) bzw. 4fachen (mäßig positiv) Nachweisgrenze formuliert.

Die Gleichwertigkeit von UTM-RT/UVT und 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung wurde anhand eines Kulturvirus (Stamm USA-WA1/2020) evaluiert. Unter Verwendung des Kulturvirus wurden verschiedene gepaarte negative klinische Proben, die entweder in Universal Transport Media (UTM-RT/UVT) oder 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) stabilisiert wurden, auf eine Konzentration der Zielsequenz der ca. 2fachen (niedrig positiv) bzw. 4fachen (mäßig positiv) Nachweisgrenze formuliert.

Für jedes Transportmedium wurden pro niedrig positiver Probe mindestens 20 Replikate und pro mäßig positiver Probe mindestens 10 Replikate getestet. Alle getesteten Replikate waren bei allen drei Transportmedien SARS-CoV-2-positiv. UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media und 0,9%ige physiologische Kochsalzlösung sind somit für den cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test zulässig.

Gesamtsystemausfall

Zur Bestimmung der Gesamtsystemausfallrate wurden 100 Proben einer simulierten klinischen Matrix getestet, die mit dem internationalen WHO-Standard für SARS-CoV-2-RNA (säure-/hitzeinaktiviertes Isolat England/02/2020, NIBSC-Code: 20/146) auf eine Konzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze versetzt wurden. Die Ergebnisse dieser Studie ergaben, dass alle Replikate gültig und für SARS-CoV-2 positiv waren, was einer Gesamtsystemausfallrate von 0 % mit einem oberen einseitigen 95-%-Konfidenzintervall von 2,95 % entspricht.

Kreuzkontamination

Es wurde die potenzielle Kreuzkontamination auf den cobas® 6800/8800 Systems bei Verwendung des cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests evaluiert. Kreuzkontaminationen können zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Die Kreuzkontaminationsrate von Probe zu Probe beim cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test lag bei dieser Untersuchung, bei der über mehrere Läufe abwechselnd positive Proben mit hoher Viruskonzentration und negative Proben getestet wurden, für UTM-Proben bei 0,0 % (0/239; mit einem oberen einseitigen 95-%-KI von 1,25 %) und für Speichelproben bei 0,6 % (3/480; mit einem 95-%-KI von 0,1 % bis 1,8 %). Die positiven Proben mit hoher Viruskonzentration wurden in der Untersuchung so angesetzt, dass der erhaltene Ct-Wert höher lag als bei 95 % der positiven Proben, die bei der Überwachung des cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests im realen Einsatz beobachtet wurden (> 10 Millionen Ergebnisse). Die Wahrscheinlichkeit, dass derartige Proben in der Routineanwendung des cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests vorkommen, ist proportional zur Prävalenz von SARS-CoV-2 in der Testpopulation. Die Kreuzkontaminationsrate von Probe zu Probe beim cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test liegt in der Routineanwendung mit Speichelproben daher wahrscheinlich unter dem Produkt aus $0,6 \% \times 5 \% \times \text{SARS-CoV-2-Prävalenz (in Prozent)}$ in der Testpopulation. Geht man von einer Prävalenz von 10 % aus, beträgt die entsprechende Kreuzkontaminationsrate $0,6 \% \times 5 \% \times 10 \% = 0,003 \%$.

Leistung von Proben-Pools

Die Leistung des cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests für in UTM oder UVT aufgenommene Nasopharyngealabstriche wurde auf dem cobas® 6800 System sowie dem cobas® 8800 System evaluiert. 30 positive Proben wurden einzeln und in folgenden Pools getestet: 6er-Pools aus 1 positiven und 5 negativen Proben sowie 3er-Pools aus 1 positiven und 2 negativen Proben. Außerdem wurden negative Proben einzeln, in 20 negativen Pools aus 6 Proben und in 20 negativen Pools aus 2 Proben getestet.

Bei den 30 einzeln getesteten, positiven Proben lagen die Ct-Werte für pan-Sarbecoviren (Zielregion 2) zwischen 15,1 und 35,3, darunter 8 niedrig positive Proben (ca. 27 % der Proben) mit Ct-Werten für Zielregion 2 zwischen 33,4 und 35,3. Die niedrig positiven Proben lagen mit 2–3 Ct (tatsächlich 1,1–3) des mittleren Ct-Wertes für Zielregion 2 an der Nachweisgrenze.

Die Leistung von Pool-Tests mit Pools aus 6 bzw. 3 Proben mit jeweils einer positiven Probe wird in Tabelle 31 und Tabelle 32 mit dem Testen von Einzelproben verglichen. Die PPA (positive Übereinstimmung in Prozent) bei Pools im Vergleich zu Einzeltests wurde anhand positiver und mutmaßlich positiver Ergebnisse (gemäß Definition in Tabelle 17) ermittelt, da in diesem Fall alle Proben im Pool einzeln erneut getestet werden müssen. Die Ergebnisse werden für jede getestete Poolgröße sowohl für alle Proben zusammen als auch separat für das Batch mit den niedrig positiven Proben dargestellt.

Tabelle 31 Reaktivität in Pools aus 6 Proben mit positivem Ergebnis

Pools aus 6 Proben	Negative Pool-Ergebnisse	Ungültige Pool-Ergebnisse	Positive oder mutmaßlich positive Pool-Ergebnisse	Gesamtzahl N gültiger Pool-Ergebnisse	PPA (Positive Übereinstimmung in Prozent) (Pools vs. Einzeltests)
Positiv (einschließlich niedrig positiv)	0	0	30*	30	100 % (30/30) (95-%-KI: 88,6–100 %)
Niedrig positiv	0	0	8*	8	100 % (8/8) (95-%-KI: 67,6–100 %)

* Hinweis: In einem Pool aus 6 Proben war eine niedrig positive Probe mutmaßlich positiv.

Tabelle 32 Reaktivität in Pools aus 3 Proben mit positivem Ergebnis

Pools aus 3 Proben	Negative Pool-Ergebnisse	Ungültige Pool-Ergebnisse	Positive oder mutmaßlich positive Pool-Ergebnisse	Gesamtzahl N gültiger Pool-Ergebnisse	PPA (Positive Übereinstimmung in Prozent) (Pools vs. Einzeltests)
Positiv (einschließlich niedrig positiv)	0	0	30	30	100 % (30/30) (95-%-KI: 88,6–100 %)
Niedrig positiv	0	0	8	8	100 % (8/8) (95-%-KI: 67,6–100 %)

Die Leistung von Pool-Tests mit Pools aus 6 bzw. 2 Proben mit ausschließlich negativen Proben wird in Tabelle 33 mit dem Testen von Einzelproben verglichen.

Tabelle 33 Spezifität von Pools aus 6 bzw. 2 Proben mit negativem Ergebnis

Pool-Größe	Negative Pool-Ergebnisse	Ungültige Pool-Ergebnisse	Positive oder mutmaßlich positive Pool-Ergebnisse	Gesamtzahl N gültiger Pool-Ergebnisse	Ermittelte Negativrate
Pools aus 6 Proben	20	0	0	20	100 % (20/20) (95-%-KI: 83,9–100 %)
Pools aus 2 Proben	20	0	0	20	100 % (20/20) (95-%-KI: 83,9–100 %)

Hinweis: Unter Umständen werden positive Proben nicht erkannt, wenn sie in Pools verdünnt und getestet werden.

Die genannten Schätzungen zur Leistung berücksichtigen Einschränkungen der Nachweisbarkeit bei Pool-Tests u. U. nicht in ausreichendem Maße. Labore sollten bei der Beurteilung von Pool-Tests auch die Nachweisgrenze des Tests berücksichtigen (siehe Abschnitt **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**).

Klinische Leistungsmerkmale

Leistung mit klinischen Proben – Abstrichproben

Die Leistung des **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Tests wurde in drei Studien mit archivierten oder frischen, prospektiv entnommenen Proben evaluiert. In diesen drei Studien wurde zusammenfassend die Leistung des **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Tests an vier externen Teststandorten verglichen (ein Standort in der EU, drei in den USA), wobei als Vergleichstest ein gängiger hochsensitiver CE-IVD SARS-CoV-2-Test verwendet wurde. In allen Studien wurden die Proben in VTM aufgenommen.

In der ersten Studie wurden Proben aus archivierten Nasopharyngealabstrichen (NPS) von Personen mit Anzeichen und Symptomen einer Atemwegsinfektion an einem externen Standort untersucht. In der zweiten Studie wurden an einem externen Standort archivierte Proben von Personen ohne Symptome oder anderweitig begründeten Verdacht auf eine COVID-19-Erkrankung untersucht. Bei der letzten, einer großangelegten multizentrischen Studie, wurden an drei externen Teststandorten prospektiv entnommene frische klinische Proben untersucht, die von Personen mit Anzeichen und Symptomen einer Atemwegsinfektion stammten. Probanden aus 12 geografisch verteilten Studienzentren spendeten im Rahmen eines dualen Verfahrens zur Probenentnahme Proben aus Nasopharyngeal- und Nasalabstrichen, wobei (a) die Entnahmereihenfolge so variiert wurde, dass von den zuerst entnommenen Proben jeweils ca. 50 % Nasopharyngeal- und ca. 50 % Nasalabstriche waren, und (b) die Entnahmemethode für die Nasalabstrichproben so variiert wurde, dass jeweils ca. 50 % der Proben von den Probanden und die anderen ca. 50 % von medizinischem Fachpersonal entnommen wurden.

Aus den drei Studien waren insgesamt 1500 Nasopharyngealabstriche für SARS-CoV-2 zur Auswertung geeignet und flossen in die Datenanalyse ein. Tabelle 34 zeigt die Genauigkeit (Korrelation der Methoden) des **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Tests im Vergleich mit einem hochsensitiven CE-IVD SARS-CoV-2-Test. Insgesamt betrug die positive Übereinstimmung in Prozent (PPA) des **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Tests 97,2 % (140/144) und die negative Übereinstimmung in Prozent (NPA) 99,9 % (1354/1356).

Tabelle 34 Zusammenfassung der klinischen Leistungsmerkmale des **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Tests für Nasopharyngealabstrichproben

Probentyp	Zielregion	Gesamt (N)	PPA	PPA UKI 95%-KI	PPA OKI 95%-KI	NPA	NPA UKI 95%-KI	NPA OKI 95%-KI
Nasopharyngeal-abstriche	SARS-CoV-2	1500	97,2 % (140/144)	93,1 %	98,9 %	99,9 % (1.354/1.356)	99,5 %	100 %

KI = Konfidenzintervall, NPA = Negative Übereinstimmung in Prozent (*Negative Percent Agreement*), OKI = Obergrenze Konfidenzintervall, PPA = Positive Übereinstimmung in Prozent (*Positive Percent Agreement*), UKI = Untergrenze Konfidenzintervall.

Darüber hinaus sollte mit der zuvor genannten prospektiven multizentrischen Evaluierungsstudie die Leistung des **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Tests anhand von Proben aus Nasopharyngeal- und Nasalabstrichen von Probanden mit Verdacht auf eine Atemwegsinfektion beurteilt werden. In der Studie kam eine kombinierte Vergleichsmethode zum Einsatz, bei der die Labore anhand von bis zu 3 hochsensitiven CE-IVD SARS-CoV-2-Tests nach dem Mehrheitsprinzip den Infektionsstatus bestimmten. Wenn bei 2 Vergleichstests (Test A und Test B) ein übereinstimmendes Ergebnis erzielt wurde, galt dieses Ergebnis als Ergebnis der kombinierten Vergleichsmethode. Falls bei den ersten 2 Vergleichstests voneinander abweichende Ergebnisse auftraten, wurde die Probe mit einem dritten Test (Test C) erneut getestet, wobei das Ergebnis dieses dritten Tests den Status des kombinierten Vergleichs bestimmte.

Im Vergleich zum kombinierten Vergleichsverfahren wurde mit dem **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test** eine positive Übereinstimmung in Prozent (PPA) von 98,7 % für Nasopharyngealabstrichproben und von 96,2 % für Nasalabstrichproben erzielt. Die negative Übereinstimmung in Prozent (NPA) lag für Proben aus Nasopharyngealabstrichen bei 99,7 % und für Proben aus Nasalabstrichen bei 100 %. Wie aus Tabelle 35 hervorgeht, zeigte der **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test** bei der Verwendung von Nasalabstrichproben, die von den getesteten Personen selbst, und solchen, die von medizinischem Fachpersonal entnommen wurden, ähnliche Leistungsmerkmale.

Tabelle 35 Zusammenfassung der klinischen Leistungsmerkmale des **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests** für Nasopharyngeal-/Nasalabstrichproben – Ergebnisse der prospektiven Studie

Probentyp	Zielregion	Gesamt (N)	PPA	PPA UKI 95-%-KI	PPA OKI 95-%-KI	NPA	NPA UKI 95-%-KI	NPA OKI 95-%-KI
Nasopharyngealabstriche*	SARS-CoV-2	938	98,7 % (77/78)	93,1 %	99,8 %	99,7 % (857/860)	99,0 %	99,9 %
Nasalabstriche	SARS-CoV-2	941	96,2 % (76/79)	89,4 %	98,7 %	100,0 % (862/862)	99,6 %	100,0 %
Nasalabstriche – Selbstentnahme	SARS-CoV-2	481	100,0 % (40/40)	91,2 %	100,0 %	100,0 % (441/441)	99,1 %	100,0 %
Nasalabstriche – durch MFP	SARS-CoV-2	460	92,3 % (36/39)	79,7 %	97,3 %	100,0 % (421/421)	99,1 %	100,0 %

KI = Konfidenzintervall, NPA = Negative Übereinstimmung in Prozent (*Negative Percent Agreement*), OKI = Obergrenze Konfidenzintervall, PPA = Positive Übereinstimmung in Prozent (*Positive Percent Agreement*), UKI = Untergrenze Konfidenzintervall, MFP = Medizinisches Fachpersonal.

* Die Daten zu den Nasopharyngealproben aus der prospektiven Studie finden sich sowohl in Tabelle 34 als auch in Tabelle 35. Bei Test A aus der kombinierten Vergleichsmethode für SARS-CoV-2 handelte es sich um den gleichen Test wie beim Einzelvergleich für die zusammengefassten Analyse aller drei Studien.

Leistung mit klinischen Proben – Speichelproben

Die Leistung des **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests** wurde mit prospektiv entnommenen Proben evaluiert. Dazu wurden die Leistungsmerkmale des **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests** für Speichelproben an einem externen Teststandort innerhalb der EU mit dem Ergebnis für gepaarte Nasopharyngealabstrichproben des **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests** als Vergleichstest verglichen. Die Proben aus Nasopharyngealabstrichen wurden in RT-UTM aufgenommen und die Speichelproben wurden unvorbehandelt in einem sterilen Gefäß gesammelt.

In der Studie wurden prospektiv entnommene klinische Proben evaluiert, die sowohl von Personen mit Anzeichen und Symptomen einer Atemwegsinfektion als auch von Personen ohne derartige Anzeichen oder Symptome stammten. Die Probanden stellten die Nasopharyngeal- und Nasalabstrichproben im Rahmen eines dualen Verfahrens zur Probenentnahme bereit.

Insgesamt waren gepaarte Proben von insgesamt 652 Probanden auswertbar und flossen in die Datenanalyse ein, wobei die Spender zum Testzeitpunkt in 298 Fällen (45,7 %) Symptome aufwiesen und in 354 Fällen (54,3 %) nicht. Tabelle 36 zeigt die Genauigkeit (Korrelation der Methoden) des **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests** bei Verwendung von Speichelproben im Vergleich zum **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test** bei Verwendung von Nasopharyngealabstrichproben. Insgesamt betrug die positive Übereinstimmung in Prozent (PPA) zwischen den Probenarten Speichel und Nasopharyngealabstrich mit dem **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test** 82,2 % (120/146) und die negative Übereinstimmung in Prozent (NPA) 97,2 % (492/506).

Tabelle 36 Zusammenfassung der klinischen Leistungsmerkmale des **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Tests bei Verwendung von Speichelproben im Vergleich zu Nasopharyngealabstrichproben

Probentyp	Zielregion	Gesamt (N)	PPA	PPA UKI 95-%-KI	PPA OKI 95-%-KI	NPA	NPA UKI 95-%-KI	NPA OKI 95-%-KI
Saliva	SARS-CoV-2	652	82,2 % (120/146)	75,2 %	87,5 %	97,2 % (492/506)	95,4 %	98,3 %

KI = Konfidenzintervall, NPA = Negative Übereinstimmung in Prozent (*Negative Percent Agreement*), OKI = Obergrenze Konfidenzintervall, PPA = Positive Übereinstimmung in Prozent (*Positive Percent Agreement*), UKI = Untergrenze Konfidenzintervall.

Tabelle 37 zeigt die positive Übereinstimmung in Prozent für den **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Test bei Verwendung von Speichelproben im Vergleich zu Nasopharyngealabstrichproben, eingeteilt in willkürliche Viruskonzentrationsgruppen. Mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Test betrug die positive Übereinstimmung in Prozent (PPA) zwischen den Probenarten Speichel und Nasopharyngealabstrich für Nasopharyngealabstriche mit einer hohen Viruskonzentration (Ct-Wert für Zielregion 1 (SARS-CoV-2) ≤ 23) 97,9 % (47/48), für Nasopharyngealabstriche mit einer mittleren Viruskonzentration (Ct-Wert für Zielregion 1 (SARS-CoV-2) > 23 und ≤ 30) 100,0 % (50/50) und für Nasopharyngealabstriche mit einer niedrigen Viruskonzentration an oder unterhalb der Nachweisgrenze von Nasopharyngealabstrichen (Ct-Wert für die Zielregion 1 (SARS-CoV-2) > 30) 47,9 % (23/48).

Tabelle 37 Positive Übereinstimmung in Prozent mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Test bei Verwendung von Speichelproben im Vergleich zu der für die gepaarte Nasopharyngealabstrichprobe ermittelte Viruskonzentration

Viruskonzentration auf Basis des Ct-Werts* der gepaarten Nasopharyngealabstrichprobe	Zielregion	Gesamt (N)	PPA	PPA UKI 95-%-KI	PPA OKI 95-%-KI
Hoch (NPS: Ct-Wert ≤ 23)	SARS-CoV-2	48	97,9 % (47/48)	89,1 %	99,6 %
Mittel (NPS: Ct-Wert > 23 bis ≤ 30)	SARS-CoV-2	50	100,0 % (50/50)	92,9 %	100,0 %
Niedrig (NPS: Ct-Wert > 30 , an und unterhalb der LoD für Probenart NPS)	SARS-CoV-2	48	47,9 % (23/48)	34,5 %	61,7 %

KI = Konfidenzintervall, NPA = Negative Übereinstimmung in Prozent (*Negative Percent Agreement*), OKI = Obergrenze Konfidenzintervall, PPA = Positive Übereinstimmung in Prozent (*Positive Percent Agreement*), UKI = Untergrenze Konfidenzintervall.

* Ct-Wert für Zielregion 1 (SARS-CoV-2)

Bei den Tests für 40 Speichelproben, die mit einem alternativen hochsensitiven CE-IVD NAT-Test Ergebnisse lieferten, die nicht mit denen für den gepaarten Nasopharyngealabstrich übereinstimmten, stimmte das Ergebnis zu 100 % mit dem Ergebnis des **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Tests für die Speichelprobe überein. Bei allen 14 **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Tests, die für den Nasopharyngealabstrich ein negatives, aber für Speichel ein positives Ergebnis lieferten, bestätigte der alternative Test das positive Ergebnis für Speichel, und bei allen 26 **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Tests, die für den Nasopharyngealabstrich ein positives, aber für Speichel ein negatives Ergebnis lieferten, bestätigte der alternative Test das negative Ergebnis für Speichel. Daraus lässt sich ableiten, dass abweichende Ergebnisse bei der Verwendung von Speichel als Probenmaterial auf Unterschiede zwischen beiden Probenmaterialien zurückzuführen sind und nicht etwa auf die Leistungsfähigkeit des Tests.

Zusätzlich wurde ein direkter Vergleich von Speichelproben durchgeführt, die sowohl mit dem **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Test als auch mit dem Hologic Aptima™ SARS-CoV-2 Test getestet wurden (Tabelle 38). Die Leistung beider Tests beim Nachweis von SARS-CoV-2-RNA in Speichelproben war vergleichbar, wobei die positive Übereinstimmung in Prozent (PPA) bei 97,8 % (131/134) und die negative Übereinstimmung in Prozent (NPA) bei 99,4 % (514/517) lag. Die

Grenzen des 95-%-Konfidenzintervalls reichten von 93,6 % bis 99,2 % für die positive prozentuale Übereinstimmung (PPA) und von 98,3 % bis 99,8 % für die negative prozentuale Übereinstimmung (NPA). Für alle Speichelproben mit dem Ergebnis cobas –/Aptima + lieferten die gepaarten Nasopharyngealabstrichproben negative Ergebnisse. Bei den Speichelproben mit dem Ergebnis cobas +/Aptima – waren bei den gepaarten Nasopharyngealabstrichproben zwei von drei Ergebnissen positiv. Die dritte Speichelprobe mit dem Ergebnis cobas +/Aptima – wurde nur auf Zielregion 2 (pan-Sarbecovirus) positiv getestet, mit einem späten Ct-Wert, der auf eine sehr niedrige SARS-CoV-2-RNA-Konzentration in der Nähe der Nachweisgrenze hindeutet.

Tabelle 38 Korrelation zwischen cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Test und Aptima™ SARS-CoV-2 Test

Probentyp	SARS-CoV-2				PPA [95-%-KI]	NPA [95-%-KI]
	Überein. +	Überein. –	cobas + Aptima –	cobas – Aptima +		
Saliva	131	515	3	3	97,8 % (131/134) [93,6–99,2 %]	99,4 % (515/518) [98,3–99,8 %]

Überein. = Übereinstimmend; + = Positiv; – = Negativ; KI = Konfidenzintervall; NPA = Negative Übereinstimmung in Prozent (*Negative Percent Agreement*); PPA = Positive Übereinstimmung in Prozent (*Positive Percent Agreement*)

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit des cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Tests wurde unter Einbeziehung mehrerer Faktoren evaluiert, die sich theoretisch darauf auswirken könnten, welche Ergebnisse ermittelt werden, darunter: Reagenzcharge, Testzentrum/Gerät, Tag und Lauf. Die Untersuchung wurde an 3 Testzentren mit 3 Reagenzchargen und einem aus 4 Proben (positive und negative) bestehenden Probenpanel durchgeführt. Daraus ergibt sich eine Gesamtanzahl von 216 Tests pro Konzentration (ohne Kontrollen). Die positiven Panelproben enthielten SARS-CoV-2-Viruskulturen [Internationaler WHO-Standard für SARS-CoV-2-RNA (NIBSC-Code: 20/146)] in 3 unterschiedlichen Konzentrationen in universellem Transportmedium (UTM), basierend auf einer simulierten klinischen Matrix. An jedem Testzentrum wurden zwei Reagenzchargen über 6 Tage hinweg getestet. Es wurden 2 Läufe pro Tag durchgeführt und für jeden Lauf wurden 3 Replikate jeder Panelprobe analysiert. Ein positives Gesamtergebnis für SARS-CoV-2 ergab sich, wenn für SARS-CoV-2 und/oder für pan-Sarbecoviren ein positives Ergebnis erhalten wurde. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 39 zusammengefasst.

Die Testergebnisse zeigten für Panelproben mit einer Viruskonzentration in Höhe der ca. 0,3fachen, der ca. 1fachen und der ca. 3fachen Nachweisgrenze eine gute Variabilität von Charge-zu-Charge, von Gerät-zu-Gerät (Testzentrum), von Tag-zu-Tag und zwischen den Batches (Tabelle 39). Unabhängig von der Viruszielsequenz und der Viruskonzentration gab es die höchste Variabilität innerhalb der Batches (zwischen 79,5 % und 100 %). Die Variabilität zwischen den Testzentren lag zwischen 0,0 % und 10,1 % und die Variabilität zwischen den Batches lag zwischen 0,0 % und 16,0 %.

Tabelle 39 Übersicht über Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten (%) für Zyklusschwellenwerte nach Viruszielsequenz und erwarteter Viruskonzentration (positive Panelproben)

Viruszielsequenz	Konzentration in Panelprobe	n*/N	Mittlerer Ct**	Zentrum SD	Zentrum VK (%)	Charge SD	Charge VK (%)	Tag SD	Tag VK (%)	Batch SD	Batch VK (%)	Batch-interne SD	Batch-interne VK (%)	Gesamt-SD**	Gesamt-VK (%)***
SARS-CoV-2	~0,3 × LoD	45/216	33,6	0,00	0,0	0,00	0,0	0,11	0,3	0,00	0,0	0,35	1,1	0,37	1,1
SARS-CoV-2	~1 × LoD	196/216	33,2	0,00	0,0	0,09	0,3	0,00	0,0	0,17	0,5	0,37	1,1	0,42	1,3
SARS-CoV-2	~3 × LoD	216/216	32,2	0,05	0,2	0,02	0,1	0,00	0,0	0,03	0,1	0,24	0,8	0,25	0,8
Pan-Sarbecovirus	~0,3 × LoD	158/216	36,5	0,18	0,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,71	2,0	0,74	2,0
Pan-Sarbecovirus	~1 × LoD	214/216	35,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,67	1,9	0,67	1,9
Pan-Sarbecovirus	~3 × LoD	216/216	34,1	0,11	0,3	0,05	0,2	0,00	0,0	0,00	0,0	0,32	0,9	0,34	1,0

Ct = Zyklusschwellenwert; LoD = Nachweisgrenze; SD = Standardabweichung; VK (%) = prozentualer Variationskoeffizient; SARS-CoV-2 = Schweres akutes Atemwegssyndrom Coronavirus Typ 2.

Hinweis: Der Test auf SARS-CoV-2 beruht auf dem „Dual Target“-Prinzip. Die inaktivierte Viruskulturlösung wurde ausgehend von der Nachweisgrenze für die Zielregion 2 (SARS-CoV-2) bis zu einer Konzentration der ca. 0,3fachen/1fachen/3fachen Nachweisgrenze verdünnt.

* n ist die Anzahl der positiven Tests, aus denen Ct-Werte in die Analyse einfließen. N ist die Gesamtanzahl gültiger Tests für die Panelprobe.

** Der Mittelwert und die Gesamtstandardabweichung (SD) wurden anhand des PROC-MIXED-Verfahrens berechnet.

*** Gesamt-VK (%) = (SD ÷ Mittelwert) × 100.

Das System wies eine negative Übereinstimmung in Prozent von 99,1 % bei einem 95%-KI von 96,7 % bis 99,9 % auf. Von den 216 gültigen Tests fielen 2 Tests positiv aus (jew. 1 für SARS-CoV-2 und pan-Sarbecovirus). Die DNA-Sequenzierung nach der Amplifikation bestätigte die Gegenwart eines Amplifikationsprodukts in 1 Probe (positiv für pan-Sarbecovirus, Ct-Wert 36,7) und wies in der anderen Probe (positiv für SARS-CoV-2, Ct-Wert 34,4) für keine Zielregion ein Amplifikationsprodukt nach. Die Ct-Werte und die Kurvenanalyse der reaktiven negativen Panelprobe deuten möglicherweise auf eine geringe Kontamination während der Handhabung der Probe hin.

Systemäquivalenz und -vergleich

Die Systemäquivalenz der cobas® 5800, cobas® 6800 und cobas® 8800 Systems wurde anhand von Leistungsstudien belegt. Die in der Gebrauchsanweisung aufgeführten Ergebnisse zeigen, dass die Leistungsmerkmale für alle Systeme gleich sind.

Weitere Informationen

Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests

Probenmaterial	Nasopharyngeal- und Oropharyngealabstriche, die im Copan UTM-RT-System oder im BD™ UVT-System aufgenommen wurden Nasale Abstriche, die im Copan UTM-RT-System, im BD™ UVT-System, in cobas ® PCR Media oder in 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen wurden Speichelproben
Erforderliche Probenmindestmenge	Abstrichproben: 0,6 oder 1,0 ml** Verflüssigter Speichel: 1,2 ml
Probenverarbeitungsvolumen	Abstrichproben: 0,4 ml Verflüssigter Speichel: 0,85 ml

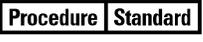
* Für die **cobas omni** Sekundärröhrchen wurde ein Totvolumen von 0,2 ml ermittelt. Für die **cobas**® PCR Media-Primärröhrchen wurde ein Totvolumen von 0,6 ml ermittelt. Andere mit den **cobas**® 5800/6800/8800 Systems kompatible Röhrchen weisen möglicherweise ein anderes Totvolumen auf und erfordern daher ein höheres oder geringeres Mindestvolumen (weitere Informationen finden Sie in der Benutzerunterstützung).

** Für die Testung in Pools ist zusätzliches Volumen erforderlich.

Symbole

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

Tabelle 40 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

Hersteller und Importeur

Tabelle 41 Hersteller und Importeur



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

Hergestellt in den USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marken und Patente

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

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Literatur

1. 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.
2. 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.

Dokumentversion

Dokumentversionsübersicht	
Doc Rev. 1.0 11/2021	Erstveröffentlichung.
Doc Rev. 2.0 01/2022	Die Eignung des Tests wurde um die Durchführung auf dem cobas ® 5800 System erweitert und die gesamte Gebrauchsanweisung wurde dementsprechend mit allen erforderlichen Informationen ergänzt. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort.