



cobas[®] eplex

respiratory pathogen panel 2

(Atemwegspathogen-Panel 2)

In-vitro-Diagnostikum

Nur für den professionellen Einsatz im Labor

P/N: 09556486001



GenMark Diagnostics, Inc.
5964 La Place Court
Carlsbad, CA 92008
USA
+1 800 428 5076



EMERGO EUROPE
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
Niederlande

UK Responsible Person

Emergo Consulting (UK) Limited
c/o Cr360 – UL International
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ, Großbritannien

Inhaltsverzeichnis

Verwendungszweck	4
Zusammenfassung und Erklärung des Tests	4
Zusammenfassung der nachweisbaren Organismen	6
Technische Grundlagen	8
Mitgelieferte Materialien	9
Zusammensetzung der Reagenzien	9
Lagerung, Stabilität und Handhabung der Reagenzien	10
Zusätzlich benötigtes Material	10
Ausstattung	10
Verbrauchsmaterialien	11
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	11
Allgemeines	11
Sicherheit	11
Labor	12
Entnahme, Handhabung und Lagerung von Proben	13
Verfahren	13
Hinweise zum Verfahren	13
Das Verfahren im Detail	14
Qualitätskontrolle	15
Interne Kontrollen	15
Externe Kontrollen	16
Ergebnisse	17
Ergebnisse für Influenza A	17
Testberichte	18
Detektionsbericht	18
Bericht für externe Kontrollen	19
Übersichtsbericht	19
Verfahrensgrenzen	19
LEISTUNGSMERKMALE	21
Klinische Leistung – SARS-CoV-2	21
Analytische Leistungsmerkmale	22
cobas® eplex RP- und RP2-Panels	22
Nachweisgrenze für SARS-CoV-2	22

Nachweisgrenze für alle anderen Ziel-Nukleinsäuresequenzen des RP2-Panels.....	22
Analytische Reaktivität (Inklusivität)	24
Analytische Spezifität (Kreuzreaktivität und Exklusivität).....	32
<i>In-silico</i> -Analyse der SARS-CoV-2-Tests des cobas® eplex RP2-Panels.....	33
Analytische Spezifität (Kreuzreaktivität und Exklusivität) für andere Ziel-Nukleinsäuresequenzen des RP2-Panels	33
Reproduzierbarkeit	36
Proben mit mehreren nachgewiesenen Organismen	40
Gleichwertigkeit der Probenmatrix	41
Störsubstanzen	41
Zusätzliche Tests mit weiteren potenziellen Störsubstanzen	42
Verschleppung und Kreuzkontamination.....	43
Fehlerbehebung	44
Technischer Support.....	45
Glossar der Symbole	45
Literatur	46
Dokumentversion	48
Marken	49
Patenthinweise	49

VERWENDUNGSZWECK

Das **cobas® eplex** respiratory pathogen panel 2 (Atemwegspathogen-Panel 2, RP2-Panel) ist ein Multiplex-Nukleinsäuretest für die *In-Vitro*-Diagnostik zur Verwendung mit dem **cobas® eplex** System und dient zum qualitativen Nachweis sowie zur gleichzeitigen Identifikation mehrerer Nukleinsäuren von Atemwegsviren und -bakterien, darunter das schwere akute Atemwegssyndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), in Nasopharyngealabstrichen in Transportmedien von Personen, bei denen nach Ansicht einer medizinischen Fachkraft der Verdacht auf COVID-19 oder andere Atemwegsinfektionen besteht.

Folgende Virenarten, Subtypen und Bakterien können mit dem **cobas® eplex** RP2-Panel identifiziert werden: Adenovirus, Coronavirus 229E, Coronavirus HKU1, Coronavirus NL63, Coronavirus OC43, schweres akutes Atemwegssyndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), humanes Bocavirus, humanes Metapneumovirus, humanes Rhinovirus/Enterovirus, Influenza A, Influenza A H1, Influenza A H1-2009, Influenza A H3, Influenza B, Parainfluenza-Virus Typ 1, Parainfluenza-Virus Typ 2, Parainfluenza-Virus Typ 3, Parainfluenza-Virus Typ 4, Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV) A, Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV) B, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila* und *Mycoplasma pneumoniae*.

Die Detektion und Identifikation spezifischer Virus- und Bakteriennukleinsäuren bei Personen mit Anzeichen und Symptomen einer Atemwegsinfektion unterstützen die Diagnose von Atemwegsinfektionen, wenn sie in Verbindung mit anderen klinischen und epidemiologischen Informationen genutzt werden.

Die Ergebnisse dienen dem Nachweis von Nukleinsäuren aus SARS-CoV-2 und anderen Atemwegspathogenen, die während einer Infektion in Nasopharyngealabstrichen nachweisbar sind. Positive Ergebnisse deuten auf eine aktive Infektion mit dem identifizierten Atemwegspathogen hin. Um den Infektionsstatus des Patienten zu bestimmen, ist jedoch 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. Der nachgewiesene Krankheitserreger ist u. U. nicht die letztendliche Ursache der Erkrankung.

Negative Ergebnisse schließen eine Atemwegsinfektion mit anderen nicht durch das Panel abgedeckten Erregern nicht aus und dürfen nicht als alleinige Grundlage für die Diagnose, Behandlung oder andere Entscheidungen bezüglich der Versorgung des Patienten herangezogen werden. Positive Ergebnisse schließen eine Koinfektion mit anderen Organismen nicht aus. Die mit dem **cobas® eplex** RP2-Panel nachgewiesenen Organismen sind u. U. nicht die letztendliche Ursache der Erkrankung. Bei der endgültigen Diagnose einer Atemwegsinfektion müssen zusätzliche Laboruntersuchungen (z. B. anhand von Bakterien- und Viruskulturen, Immunfluoreszenz und Radiographie) und das klinische Erscheinungsbild berücksichtigt werden.

Positive Ergebnisse schließen eine Koinfektion mit anderen Organismen nicht aus. Die mit dem **cobas® eplex** RP2-Panel nachgewiesenen Organismen sind u. U. nicht die letztendliche Ursache der Erkrankung. Bei der Diagnostik eines Patienten mit Verdacht auf COVID-19 können zusätzliche Laboruntersuchungen (z. B. anhand von Bakterien- und Viruskulturen, Immunfluoreszenz und Radiographie) erforderlich sein.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG DES TESTS

Das **cobas® eplex** RP2-Panel ist ein automatisierter qualitativer Multiplex-Nukleinsäuretest für die *In-vitro*-Diagnostik zur gleichzeitigen Detektion und Identifikation mehrerer Nukleinsäuren von Atemwegsviren und -bakterien in Nasopharyngealabstrichen. Der Test kann 21 Ziel-Nukleinsäuresequenzen von Atemwegsviren und drei Ziel-Nukleinsäuresequenzen von Atemwegsbakterien erkennen. Diese sind in **Tabelle 1** aufgeführt. Der Test wird auf dem **cobas® eplex** System durchgeführt.

Atemwegsviren und -bakterien sind für eine Vielzahl von Atemwegsinfektionen verantwortlich, darunter Erkältungen, Grippe und Krupphusten, und stellen die häufigste Ursache für akute Erkrankungen dar. Diese Erkrankungen können besonders bei jungen, immundefizienten und älteren Patienten einen schweren Verlauf nehmen. Atemwegsinfektionen führen zu mehr Arztbesuchen und Fehlzeiten in der Schule und am Arbeitsplatz als jede andere Krankheit.¹ Schätzungen zufolge infizieren sich 10–30 % der Europäer jedes Jahr mit Influenza.² Weltweit kommt es jährlich zu etwa 3–5 Millionen schweren Fällen und 250.000–500.000 Todesfällen durch saisonale Influenza.³ Ende 2019 wurde im chinesischen Wuhan ein neuartiges Coronavirus identifiziert. Die durch dieses neuartige, zunächst „2019-nCoV“ benannte Coronavirus verursachte Erkrankung wird als „COVID-19“ bzw. im deutschsprachigen Raum einfach als „Corona“ bezeichnet.⁴ Bis Juli 2020 wurden weltweit in 188 Ländern über 25 Millionen Fälle und 851.000 Todesfälle registriert.^{5, 6}

Grippeähnliche Erkrankungen sind unspezifische Atemwegserkrankungen, die durch Fieber, Erschöpfung, Husten und andere Symptome gekennzeichnet sind. Die meisten grippeähnlichen Erkrankungen werden nicht durch Influenza, sondern durch andere Viren (wie Rhinoviren, respiratorische Synzytial-Viren, Adenoviren und Parainfluenza-Viren) verursacht.⁷ Zu den weniger häufigen Ursachen grippeähnlicher Erkrankungen gehören Bakterien wie *Legionella pneumophila* und *Mycoplasma pneumoniae*.⁷

Tabelle 1: Mit dem cobas® eplex RP2-Panel nachweisbare Ziel-Nukleinsäuresequenzen

Ziel	Klassifizierung (Genomtyp)	Saisonale Prävalenz*	Am häufigsten infizierte Population
Adenovirus	Adenovirus (DNA)	Spätwinter bis Frühsommer ⁸	Alle Altersgruppen, immundefiziente Personen ⁹
Coronavirus 229E	Coronavirus (RNA)	Winter, Frühling ¹⁰	Alle Altersgruppen ¹⁰
Coronavirus HKU1			
Coronavirus NL63			
Coronavirus OC43			
Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus		April bis Juni ¹¹	Alle Altersgruppen ¹¹
SARS-CoV-2	Coronavirus (RNA)	Unbekannt ¹²	Nicht ermittelt ¹²
Humanes Bocavirus	Parvovirus (DNA)	Keine starke saisonale Häufung identifiziert ¹³	Säuglinge, Kinder ¹³
Humanes Metapneumovirus	Paramyxovirus (RNA)	Winter ¹⁴	Kinder, ältere und immundefiziente Personen ¹⁵
Humanes Rhinovirus/Enterovirus	Picornavirus (RNA)	Herbst, Frühling ¹⁶ / Sommer ¹⁷	Alle Altersgruppen, immundefiziente Personen ¹⁶⁻¹⁸
Influenza A	Orthomyxovirus (RNA)	Winter ³	Alle Altersgruppen ³
Influenza A H1			
Influenza A H1-2009			
Influenza A H3			
Influenza B			
Parainfluenza-Virus Typ 1	Paramyxovirus (RNA)	Herbst ¹⁹	Alle Altersgruppen ²⁰
Parainfluenza-Virus Typ 2		Herbst, Frühwinter ¹⁹	
Parainfluenza-Virus Typ 3		Frühling, Sommer ¹⁹	
Parainfluenza-Virus Typ 4		Herbst, Frühwinter ¹⁹	
Respiratorisches Synzytial-Virus A	Paramyxovirus (RNA)	Winter ^{21, 22}	Säuglinge, Kinder, ältere Menschen ^{21, 22}
Respiratorisches Synzytial-Virus B			

Ziel	Klassifizierung (Genomtyp)	Saisonale Prävalenz*	Am häufigsten infizierte Population
<i>Bordetella pertussis</i>	Bakterium (DNA)	Keine starke saisonale Häufung ²³	Alle Altersgruppen ²³
<i>Legionella pneumophila</i>	Bakterium (DNA)	Keine starke saisonale Häufung ^{24, 25}	Ältere Menschen, Raucher, immundefiziente Personen ^{24, 25}
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bakterium (DNA)	Spätsommer, Herbst ²⁶	Kinder, Jugendliche ²⁶

* Basierend auf den Jahreszeiten der nördlichen Hemisphäre

ZUSAMMENFASSUNG DER NACHWEISBAREN ORGANISMEN

Adenovirus: Adenoviren sind unbehüllte DNA-Viren, die sieben humane Arten (A bis G) und über 60 Serotypen umfassen.²⁷ Die Adenovirus-Arten B, C und E werden häufig mit Infektionen der oberen Atemwege in Verbindung gebracht. Infektionen treten häufig bei Kindern auf, und Ausbrüche kommen oft in Gemeinschaftseinrichtungen wie Kasernen vor.^{9, 28} Es gibt keinen Impfstoff für die Allgemeinbevölkerung, aber durch die Einführung eines oralen Lebendimpfstoffs für das US-Militär im Jahr 2011 konnte die Häufigkeit von Adenovirus-Ausbrüchen in dieser Population verringert werden.^{9, 29} Adenovirus-Infektionen verursachen in der Regel leichte Erkrankungen, können jedoch bei Säuglingen oder immundefizienten Personen, insbesondere bei Empfängern hämatopoetischer Stammzelltransplantate, zu schweren Erkrankungen führen.^{9, 27} Neben Atemwegsinfektionen können Adenoviren auch Gastroenteritis, Konjunktivitis und Zystitis verursachen.^{9, 27}

Coronavirus: Es gibt 6 Coronaviren, die Infektionen beim Menschen verursachen können: 229E und NL63 (Alpha-Coronaviren), OC43, HKU1, SARS (das Coronavirus, welches das schwere akute Atemwegssyndrom verursacht) und MERS-CoV (Beta-Coronaviren).³⁰ Humane Coronaviren verursachen in der Regel leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege, können jedoch bei älteren Menschen, Kleinkindern und immundefizienten Personen zu schweren Verläufen führen.³⁰⁻³² Infektionen mit den Coronaviren 229E, HKU1, NL63 und OC43 sind weltweit verbreitet, Infektionen durch SARS und MERS-CoV hingegen sind eher selten. Seit 2004 wurden keine Fälle von SARS (nicht Teil des cobas® eplex RP-Panels) gemeldet.³³ MERS-CoV wurde erstmals 2012 in Saudi-Arabien gemeldet und verursacht bei Menschen mit Vorerkrankungen schwere Erkrankungen mit einer Sterblichkeitsrate von 40 %.³⁴

SARS-CoV-2: Ende 2019 wurde im chinesischen Wuhan ein neuartiges Coronavirus identifiziert. Die durch dieses neuartige, zunächst „2019-nCoV“ benannte Coronavirus verursachte Erkrankung wird als „COVID-19“ bzw. im deutschsprachigen Raum einfach als „Corona“ bezeichnet.⁴ Aufgrund der genetischen Ähnlichkeit mit dem Coronavirus, das 2003 für einen Ausbruch verantwortlich war, wurde dem neuartigen Coronavirus die Bezeichnung „schweres akutes Atemwegssyndrom Coronavirus Typ 2“ oder SARS-CoV-2 gegeben.⁴ Bis Juli 2020 wurden weltweit in 188 Ländern über 16 Millionen Fälle und 655.000 Todesfälle registriert.^{5, 6}

Humanes Bocavirus: Die Rolle des humanen Bocavirus als Erreger von Atemwegsinfektionen ist umstritten. Das humane Bocavirus wurde erstmals 2005 in Atemwegsproben in Schweden entdeckt. Es wird angenommen, dass es bei Atemwegsinfektionen eine Rolle spielt. Da das Virus jedoch häufig sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen Personen vorkommt, bleiben Fragen zu seiner Rolle als Erreger offen.^{35, 36} Studien haben hohe Prävalenzraten in Atemwegsproben von Kindern gezeigt. Das Bocavirus wird jedoch häufig zusammen mit anderen Viren nachgewiesen und lässt sich auch bei asymptomatischen Personen über längere Zeit oder dauerhaft nachweisen, was die Bestimmung der tatsächlichen Ätiologie erschwert.^{13, 35} Zwar verlaufen die meisten Fälle mild, doch es wurde auch von schweren Atemwegserkrankungen berichtet.¹³

Humanes Metapneumovirus: Das humane Metapneumovirus gehört zur Familie der *Paramyxoviridae* und ist eng mit dem RSV verwandt.¹⁵ Das Metapneumovirus wurde als wichtiger Erreger von Atemwegserkrankungen bei Kleinkindern identifiziert und ist das zweithäufigste Virus im Zusammenhang mit Atemwegsinfektionen bei Kindern.¹⁵ Bei immundefizienten Kindern und Kindern mit Vorerkrankungen wie Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder Herzerkrankungen ist der Krankheitsverlauf schwerer. Auch bei immundefizienten Erwachsenen, insbesondere Personen mit COPD, Asthma oder Krebs oder Transplantationspatienten, kann es zu einem schwereren Verlauf kommen.³⁷

Humanes Rhinovirus und Enterovirus: Rhinoviren und Enteroviren sind eng verwandte RNA-Viren aus der Familie der *Picornaviridae*.¹⁸ Es gibt über 100 verschiedene Serotypen, die alle eine hohe Sequenzhomologie aufweisen.³⁸ Rhinoviren sind weltweit für bis zu 80 % aller Erkältungsfälle verantwortlich und treten häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auf. Sie verursachen das ganze Jahr über eine beträchtliche Anzahl leichter Infektionen der oberen Atemwege, insbesondere jedoch im Frühling und Herbst.^{16, 39} Die meisten Rhinovirus-Infektionen verlaufen mild, bei Risikogruppen wie Kleinkindern, älteren Menschen, immundefizienten Patienten und Personen mit Asthma kann der Verlauf jedoch schwer sein.^{16, 17}

Es gibt 62 Nicht-Polio-Enteroviren, die Erkrankungen beim Menschen verursachen können.¹⁸ Enteroviren infizieren in erster Linie den Magen-Darm-Trakt, können aber auch Atemwegserkrankungen auslösen, die in der Regel ähnlich einer Erkältung mild verlaufen. Insbesondere bei Säuglingen kann die Infektion jedoch zu schwerwiegenden Komplikationen führen.¹⁸ Im Jahr 2014 führte ein Ausbruch des Enterovirus D68 (EV-D68) zu Fällen schwerer Atemwegsinfektionen mit zum Teil tödlichem Verlauf.⁴⁰

Influenza-Virus: Es gibt drei Arten von Influenzaviren: A, B und C.³ In der nördlichen Hemisphäre zirkulieren Influenza A und B vor allem während der Wintermonate und verursachen in den meisten Jahren saisonale Epidemien. Influenza-C-Infektionen sind seltener und verursachen vermutlich keine Epidemien.^{3, 41} Influenza-A- und Influenza-B-Viren mutieren. Die Auswirkungen der Influenza variieren von Jahr zu Jahr, je nach Ausmaß der Veränderungen und der Wirksamkeit der Influenza-Impfstoffe.⁴² Die beiden häufigsten Influenza-A-Subtypen, mit denen sich Menschen infizieren, sind H1N1 (einschließlich der 2009 entdeckten H1N1-Variante, die eine Pandemie auslöste) und H3N2. Ihre Prävalenz variiert jährlich.⁴¹ Andere seltene Influenza-A-Subtypen, von denen ebenfalls bekannt ist, dass sie Infektionen beim Menschen verursachen können, wie H5N1 (Vogelgrippe) und H3N2v, können schwere, mitunter tödlich verlaufende Erkrankungen hervorrufen.⁴³ Influenza ist sehr ansteckend. Säuglinge und Kinder, ältere Menschen und Personen mit geschwächtem Immunsystem oder Begleiterkrankungen wie Herz- oder Lungenerkrankungen sind durch Komplikationen einer Infektion besonders gefährdet.⁴⁴

Influenza A 2009 H1N1: Während der Grippesaison 2009/2010 wurde ein neuer Influenza-A-Stamm, der heute als 2009 H1N1 bekannt ist, zum vorherrschenden zirkulierenden Virus und war für etwa 95 % der gemeldeten Grippeinfektionen verantwortlich.⁴⁵ Dieser Stamm trat an die Stelle des H1N1-Virus, das zuvor beim Menschen zirkulierte und ist sowohl in Europa als auch in den USA weit verbreitet.^{3, 41}

Parainfluenza-Virus: Parainfluenzaviren gehören zur Familie der Paramyxoviren, die häufige Ursache von Atemwegsinfektionen bei Kindern sind.⁴⁶ Die Prävalenz von Parainfluenzaviren ist saisonabhängig und variiert je nach Typ. Die meisten Infektionen verlaufen mild und selbstlimitierend. Bei immundefizienten Menschen, wie z. B. Mukoviszidose-Patienten oder Transplantatempfängern, können Parainfluenzaviren jedoch eine lebensbedrohliche Lungenentzündung verursachen.⁴⁷

Respiratorisches Synzytial-Virus: RSV ist die häufigste Ursache für virale Atemwegsinfektionen bei Kindern.¹⁵ RSV-Infektionen können in jedem Alter auftreten. Kleinkinder, insbesondere Frühgeborene, sowie ältere und immundefiziente Menschen haben ein besonders hohes Risiko für schwere Verläufe und Komplikationen.⁴⁸ Es gibt zwei Arten des respiratorischen Synzytial-Virus: RSV A und B. RSV-A-Infektionen gelten als schwerwiegender als RSV-B-Infektionen.^{22, 49}

***Bordetella pertussis*:** Keuchhusten (Pertussis) ist eine hochansteckende, akute Atemwegserkrankung, die durch das gramnegative Bakterium *Bordetella pertussis* verursacht wird.²³ Charakteristisch für die Erkrankung ist ein schwerer, unkontrollierbarer Husten, der das Atmen erschwert, und ein pfeifendes Geräusch beim Einatmen.⁵⁰ Bei Säuglingen ist das Sterblichkeitsrisiko durch Keuchhusten am höchsten. Bei Erwachsenen verläuft die Infektion in der Regel mild und wird vermutlich häufig nicht diagnostiziert, da der charakteristische Husten nicht auftritt.⁵¹ Die Zahl der Keuchhusten-Fälle hat zuletzt zugenommen, insbesondere bei Kleinkindern und Jugendlichen. Dieser Anstieg wird auf mehrere Faktoren zurückgeführt, darunter eine verbesserte Diagnostik und eine nachlassende Immunität.⁵⁰ Trotz einer hohen weltweiten Impfquote von 82 % bei Säuglingen traten 2008 schätzungsweise 16 Millionen Keuchhusten-Fälle auf und 195.000 Kinder starben an der Krankheit.⁵² Infektionen mit *B. pertussis* sind in den USA und in allen EU- und EWR-Mitgliedstaaten meldepflichtig.^{53, 54}

***Legionella pneumophila*:** *Legionella pneumophila* ist ein Bakterium, das weltweit in Süßgewässern wie Seen, Flüssen und heißen Quellen vorkommt.^{24, 55} Es vermehrt sich auch leicht in warmen, künstlich geschaffenen Wasserquellen wie Whirlpools, Kühltürmen und Sanitäranlagen.^{24, 55} Die Ansteckung erfolgt durch das Einatmen von vernebeltem Wasser, das *L. pneumophila* enthält. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist selten, aber möglich. Eine Legionellose, also eine Infektion mit Legionellen, kann die Legionärskrankheit (eine schwere Form der Lungenentzündung) oder das mild verlaufende Pontiac-Fieber hervorrufen.²⁴ Die Legionärskrankheit verläuft in etwa 10 % der Fälle tödlich, kann aber mit Antibiotika behandelt werden. Beim Pontiac-Fieber bringt eine antibiotische Therapie keinen Vorteil.^{24, 25} Zu den Risikofaktoren für die Legionärskrankheit gehören chronische Lungenerkrankungen, Rauchen, Diabetes, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit und die Wirkung von Medikamenten, die das Immunsystem unterdrücken.⁵⁶ Infektionen mit *L. pneumophila* sind in den USA und in allen EU- und EWR-Mitgliedstaaten meldepflichtig.^{57, 58}

***Mycoplasma pneumoniae*:** *Mycoplasma pneumoniae* ist ein Bakterium ohne Zellwand und eine der Hauptursachen für Atemwegserkrankungen.²⁶ *M. pneumoniae* wird durch Tröpfchen in der Atemluft von Mensch zu Mensch übertragen und ist eine häufige Ursache für die atypische bzw. „wandernde“ Lungenentzündung.⁵⁹ *M. pneumoniae* bleibt häufig undiagnostiziert, ist aber schätzungsweise an bis zu 30 % der Infektionen der Atemwege beteiligt.²⁶ Die Infektion führt oft zu einer leichten Erkrankung wie Tracheobronchitis oder einer Erkältung und tritt vor allem bei Jugendlichen und Kindern im Schulalter auf.^{26, 59} Zu Ausbrüchen von *M. pneumoniae* kommt es vorwiegend in Gemeinschaftseinrichtungen wie Schulen, Studentenwohnheimen, Kasernen und Pflegeheimen.⁵⁹

TECHNISCHE GRUNDLAGEN

Das **cobas® eplex** System automatisiert alle Aspekte der Nukleinsäuretestung wie Extraktion, Amplifikation und Detektion. Dabei sind Elektrobenetzung und die eSensor-Technologie in einer Einwegkartusche kombiniert. Die eSensor-Technologie basiert auf dem Prinzip der kompetitiven DNA-Hybridisierung und elektrochemischen Detektion, die hochspezifisch ist und nicht auf Fluoreszenzdetektion oder optischer Detektion beruht.

Bei der Elektrobenetzung bzw. digitalen Mikrofluidik werden anhand elektrischer Felder einzelne Tröpfchen auf der Oberfläche einer hydrophob beschichteten Leiterplatte (PCB) direkt manipuliert. Probenmaterial und Reagenzien werden programmierbar in der eplex Kartusche transportiert, um alle Schritte der Probenverarbeitung von der Nukleinsäureextraktion bis zur Detektion durchzuführen.

Eine Probe wird auf die **cobas® eplex** Kartusche geladen, und die Nukleinsäuren werden mittels magnetischer Festphasenextraktion aus der Probe extrahiert und aufgereinigt. Für RNA-Zielsequenzen wird eine reverse Transkription durchgeführt, um komplementäre DNA aus der RNA zu erzeugen, gefolgt von einer PCR zur Amplifikation der Ziel-Nukleinsäuresequenzen. Durch Exonuklease-Verdau wird als Vorbereitung für die eSensor-Detektion einzelsträngige DNA erzeugt.

Die Ziel-DNA wird mit Ferrocen-markierten Signal-DNA-Sonden gemischt, die zu den spezifischen Ziel-Nukleinsäuresequenzen des Panels komplementär sind. Die Ziel-DNA hybridisiert an die komplementäre Signal-DNA-Sonde und die Fangsonden, die an vergoldete Elektroden gebunden sind, wie in **Abbildung 1** dargestellt. Das Vorhandensein der einzelnen Ziel-Nukleinsäuresequenzen wird durch Voltammetrie ermittelt, bei der spezifische elektrische Signale von der Ferrocen-markierten Signal-DNA-Sonde erzeugt werden.

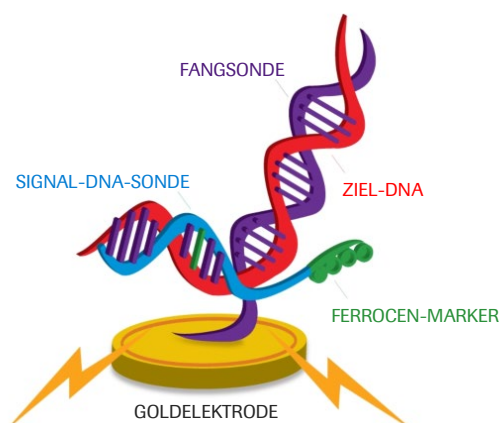


Abbildung 1: Hybridisierungskomplex. Zielspezifische Fangsonden sind an die Goldelektroden im eSensor-Microarray der **cobas® eplex** Kartusche gebunden. Die amplifizierte Ziel-DNA hybridisiert an die Fangsonde und eine komplementäre, Ferrocen-markierte Signal-DNA-Sonde. In einer elektrochemischen Analyse wird mittels Voltammetrie das Vorhandensein oder die Abwesenheit der Ziel-Nukleinsäuresequenzen bestimmt.

MITGELIEFERTE MATERIALIEN

Tabelle 2: **cobas® eplex** respiratory pathogen panel 2 (Atemwegspathogen-Panel 2) – Kit-Inhalt

Produkt	Materialnummer	Komponenten (Menge)	Lagerung
cobas® eplex respiratory pathogen panel 2 (Atemwegspathogen-Panel 2)	9556486001	cobas® eplex Atemwegspathogen-Panel 2 Kartusche (12)	2–8 °C (bis zum aufgedruckten Verfallsdatum) bzw. 30 Tage bei bis zu 25 °C (Kartuschen müssen ab dem Tag der Lagerung bei bis zu 25 °C innerhalb von 30 Tagen verwendet werden)

Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDS) für alle in diesem Kit enthaltenen Reagenzien sind auf folgender Website abrufbar: <https://navifyportal.roche.com/>. Sicherheitsdatenblätter in Papierform sind auf Anfrage bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich: https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

ZUSAMMENSETZUNG DER REAGENZIEN

Tabelle 3: Zusammensetzung der Reagenzien der **cobas® eplex** RP2-Panelkartuschen

Zusammensetzung der Reagenzien der cobas® eplex RP2-Panelkartuschen	
2-(N-Morpholino)ethansulfonsäure (MES)	NaH ₂ PO ₄ /NaHPO ₄
6-Mercapto-1-Hexanol	NaN ₃
Acetonitril	PEG 8000
Calciumchlorid	Phenolrot
Cysteamin-HCl	Polydimethylsiloxan, Trimethyl-terminiert, 5 cSt
Dynol-604	Ribonuklease-Inhibitor
EDTA	Natriumlaurylsulfat, pH-Wert mit HCl eingestellt
EGTA	Natriumperchlorat
Ethanol	Sorbitantrioleat
Glyzerin	Mit Super-Q Plus System aufbereitetes Wasser (Reinstwasser)
Guanidinhydrochlorid	Trehalose
Lithiumdodecylsulfat	Tris-HCl
Magnesiumchlorid (MgCl ₂)	Tween 20
MTG, pH-Wert mit Natriumhydroxid eingestellt + Tween 20	Harnstoff
NaCl	

LAGERUNG, STABILITÄT UND HANDHABUNG DER REAGENZIEN

- Die Kitkomponenten des **cobas® eplex** RP2-Panels bei 2–8 °C lagern. Alternativ können die Kartuschen auch bei bis zu 25 °C bis zu 30 Tage lang gelagert werden. Die Kartuschen müssen ab dem Tag der Lagerung bei bis zu 25 °C innerhalb von 30 Tagen verwendet werden und sind nach diesem Zeitraum als abgelaufen zu betrachten. Nachdem das Kit bei bis zu 25 °C gelagert wurde, darf es nicht mehr gekühlt gelagert werden.
- Die Kitkomponenten des **cobas® eplex** RP2-Panels nicht nach Ablauf des Verfalldatums verwenden.
- Die Kartuschenschutzhülle erst unmittelbar vor Durchführung des Tests öffnen.

ZUSÄTZLICH BENÖTIGTES MATERIAL

Ausstattung

- cobas® eplex** System und Software
- Pipetten, die zur Abgabe einer Tropfengröße von 200 µl kalibriert sind
- Vortexmischer
- Drucker (optional) – Kompatibilitätsinformationen sind dem **cobas® eplex** Bedienerhandbuch zu entnehmen

Verbrauchsmaterialien

- Pipettenspitzen, aerosolbeständig, RNase-/DNase-frei
- Puderfreie Laborhandschuhe
- 10%iges Bleichmittel für geeignete Oberflächen
- 70%iges Ethanol oder 70%iger Isopropylalkohol

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMAßNAHMEN

Allgemeines

- Zur Verwendung als *In-vitro*-Diagnostikum durch Laborfachpersonal bestimmt.
- Die Ergebnisse des **cobas® eplex** RP2-Panels sind in Verbindung mit den Anzeichen und Symptomen des Patienten sowie den Ergebnissen anderer Diagnostiktests von einer geschulten medizinischen Fachkraft sorgfältig zu interpretieren.
- Positive Ergebnisse schließen keine Koinfektion mit anderen Viren oder Bakterien aus. Der nachgewiesene Krankheitserreger ist u. U. nicht die letztendliche Ursache der Erkrankung. Bei der endgültigen Diagnose einer Atemwegsinfektion müssen zusätzliche Laboruntersuchungen (z. B. anhand von Bakterien- und Viruskultur, Immunfluoreszenz und Radiographie) und das klinische Erscheinungsbild berücksichtigt werden.
- Die Kitkomponenten des **cobas® eplex** RP2-Panels nicht wiederverwenden.
- Reagenzien nicht nach Ablauf des auf dem Etikett aufgedruckten Verfalldatums verwenden.
- Reagenzien aus beschädigten Behältern nicht verwenden.
- Das in dieser Packungsbeilage beschriebene Verfahren genau befolgen. Vor Beginn des Tests alle Anweisungen durchlesen. Jede Abweichung von den Verfahren und Vorschriften kann sich auf die optimale Leistung des Tests auswirken.
- Alle von Menschen gewonnenen Materialien sind als potenziell infektiös zu betrachten und müssen unter Anwendung genereller Vorsichtsmaßnahmen gehandhabt werden.
- Es wird empfohlen, sterile, nukleasefreie Einweg-Pipettierspitzen zu verwenden. Nur die mitgelieferten oder die als erforderlich angegebenen Verbrauchsmaterialien verwenden, um eine optimale Leistung des Tests zu gewährleisten.
- Schwerwiegende Vorkommnisse, die bei Verwendung dieses Tests auftreten, müssen den zuständigen Behörden und dem Hersteller gemeldet werden.

Sicherheit

- Alle Proben und Abfallmaterialien sind in Übereinstimmung mit den allgemein geltenden Vorsichtsmaßnahmen als potenziell infektiös zu handhaben. Labortechnische Richtlinien zur Biosicherheit wie die der US-Gesundheitsbehörden CDC/NIH (*Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, CLSI-Dokument M29 *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*) bzw. andere relevante Richtlinien sind zu befolgen.
- In Bereichen, in denen mit Reagenzien oder Humanproben gearbeitet wird, nicht essen, rauchen, trinken, Kosmetika auftragen oder Kontaktlinsen einsetzen oder entnehmen.
- Die üblichen labortechnischen Sicherheitsverfahren zur Handhabung von Reagenzien befolgen (z. B. kein Pipettieren mit dem Mund, angemessene Schutzkleidung und angemessenen Augenschutz tragen).
- Die Sicherheitsverfahren Ihrer Einrichtung bezüglich der Handhabung biologischer Proben befolgen.
- Wenn auf der Grundlage aktueller klinischer und epidemiologischer Screening-Kriterien, die von den Gesundheitsbehörden empfohlen werden, eine Infektion mit einem neuartigen Influenza-A-Virus vermutet wird, sind unter Ergreifung geeigneter Maßnahmen zur Infektionskontrolle Proben des neuen

Influenzavirus zu entnehmen und zu Testzwecken an die zuständige Gesundheitsbehörde zu senden. Eine Kultivierung der Viren darf nur in Betracht gezogen werden, wenn für die Entgegennahme und Kultivierung der Proben eine Einrichtung mit der biologischen Schutzstufe 3 oder höher zur Verfügung steht.

- Die im Rahmen dieses Tests verwendeten Materialien wie Reagenzien, Proben und gebrauchte Fläschchen in Übereinstimmung mit allen auf Bundes-, Landes- und kommunaler Ebene geltenden Vorschriften entsorgen.
- Keine Finger oder Gegenstände in die Kartuschenfächer des **cobas® eplex** Systems einführen.
- Hände nach der Handhabung von Reagenzien gründlich mit Wasser und Seife waschen. Kontaminierte Kleidung vor der Wiederverwendung waschen.
- Die Reagenzien-Blisterverpackungen der **cobas® eplex** Kartusche nicht durchstechen oder durchbohren. Die Reagenzien können Haut-, Augen- und Atemwegsreizungen verursachen. Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Einatmen. Enthält oxidierende Flüssigkeiten.
- Die **cobas® eplex** RP2-Panelkartusche enthält Chemikalien, die als gefährlich eingestuft sind. Vor dem Gebrauch das Sicherheitsdatenblatt (SDS) einsehen und im Expositionsfall die entsprechenden Informationen im SDS beachten. Sicherheitsdatenblätter sind auf Anfrage bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich oder können unter <https://navifyportal.roche.com/> abgerufen werden.
- Die in *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 5th Edition* (<https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>) genannten Sicherheitsrichtlinien befolgen, wie z. B. das Tragen einer angemessenen Schutzausrüstung mit Labormantel, Kittel, Handschuhen und Augenschutz und die Verwendung einer biologischen Sicherheitswerkbank.
- Wenn auf der Grundlage aktueller klinischer und epidemiologischer Screening-Kriterien, die von den Gesundheitsbehörden empfohlen werden, eine Infektion mit SARS-CoV-2 vermutet wird, sollten die Proben unter Einhaltung geeigneter Infektionsschutzvorkehrungen entnommen werden.
- Vor der Verarbeitung von Proben das Labor und alle Geräte gründlich mit 10%igem Bleichmittel und anschließend mit 70%igem Ethanol oder Isopropylalkohol (oder einem äquivalenten Produkt) dekontaminieren.
- Verschüttete Flüssigkeiten, die potenziell infektiöses Material enthalten, sofort mit 0,5–1%igem (Massenvol.-%) Natriumhypochlorit (20%igem Bleichmittel [Vol.-%]) reinigen.
- Die Leistungsmerkmale wurden mit Nasopharyngealabstrichen von Personen ermittelt, bei denen nach Ansicht einer medizinischen Fachkraft der Verdacht auf COVID-19 oder eine Atemwegsinfektion bestand.
- Die Proben sollten in einer biologischen Sicherheitswerkbank der Klasse 2 (oder höher) verarbeitet werden.
- Nach dem Dispensieren der Probe in die Kartusche die Handschuhe wechseln, um das Risiko einer Kreuzkontamination zu verringern.
- Erfolgt die Probeneinbringung in einem Bereich, in dem PCR-Amplifikationsprodukte (Amplifikate) für Atemwegserreger erzeugt werden, kann es zu einer Kontamination der Probe kommen. Die Probeneinbringung nicht in Bereichen durchführen, die möglicherweise mit PCR-Amplifikaten kontaminiert sind.

Labor

- Sind Laborfachkräfte, die die Probe verarbeiten, mit Atemwegserregern infiziert, kann es zu einer Kontamination der Probe kommen. Um dies zu vermeiden, sollten Proben auf Sicherheitswerkbänken verarbeitet werden. Wird nicht mit einer Sicherheitswerkbank gearbeitet, ist bei der Verarbeitung von Proben ein Spritzschutz oder eine Gesichtsmaske zu verwenden.
- Sicherheitswerkbänke, die für Virus- oder Bakterienkulturen verwendet werden, dürfen nicht für die Probenvorbereitung verwendet werden.
- Handschuhe während des Testens häufig wechseln, um das Kontaminationsrisiko zu reduzieren.

- Das Labor und alle Geräte gründlich mit 10%igem Bleichmittel und anschließend mit 70%igem Ethanol oder Isopropylalkohol (oder einem äquivalenten Produkt) dekontaminieren.
- Erfolgt die Probeneinbringung in einem Bereich, in dem PCR-Amplifikationsprodukte (Amplikate) für Atemwegserreger erzeugt werden, kann es zu einer Kontamination der Probe kommen. Die Probeneinbringung nicht in Bereichen durchführen, die möglicherweise mit PCR-Amplikaten kontaminiert sind.

ENTNAHME, HANDHABUNG UND LAGERUNG VON PROBEN

Zur ordnungsgemäßen Entnahme von Nasopharyngealabstrichen die Verfahren des Krankenhauses und die Gebrauchsanweisung des Abstrichtupfer-/Kit-Herstellers beachten.

Laut WHO ist ein Nasopharyngealabstrich folgendermaßen durchzuführen⁶⁰:

- Den Tupfer gerade in das Nasenloch einführen und dabei den Kopf des Patienten leicht nach hinten neigen.
- Der Tupfer wird im unteren Nasengang in Richtung Ohrgrübchen eingeführt und muss bei Erwachsenen mindestens 5–6 cm eingeführt werden, um sicherzustellen, dass der hintere Rachen erreicht wird. (Für diese Methode KEINE Tupfer mit starrem Schaft verwenden, der Schaft muss flexibel sein.)
- Den Tupfer für einige Sekunden in dieser Position belassen.
- Anschließend langsam in einer Drehbewegung herausziehen.
- Den Tupfer in ein Virustransportmedium (VTM) oder ein Transportmedium geben, das für die Virusidentifizierung mit molekulardiagnostischen Methoden bestimmt ist. Entnahmetupfer und Medien, die mit dem **cobas® eplex** RP2-Panel kompatibel sind, sind in **Tabelle 37** „Störsubstanzen“ und in **Tabelle 38** „Auf Störeinflüsse getestete Entnahme- und Transportmedien“ aufgeführt.
- **Hinweis:** Ein Nasopharyngealabstrich ist ein invasiver Vorgang, der für den Patienten sehr unangenehm sein kann.

Weitere Anleitungen zur korrekten Durchführung eines Nasopharyngealabstrichs (sowie Abbildungen und Videos) sind auf Websites von Herstellern häufig verwendeter Abstrich- und Entnahmekits (z. B. BD, Remel und Copan) zu finden.

Durchführung eines Nasopharyngealabstrichs: Die Standardtechnik anwenden und den Tupfer in ein Virustransportmedium geben.

Mindestprobenvolumen: Für Testzwecke werden 200 µl Nasopharyngealabstrichprobe in Virustransportmedium benötigt.

Transport und Lagerung: Klinische Proben können nach der Entnahme in Virustransportmedium bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (15–30 °C) oder bis zu 10 Tage gekühlt bei 2–8 °C aufbewahrt werden. Die Proben können auch 30 Monate lang bei –20 °C oder –80 °C eingefroren und dabei maximal 2-mal aufgetaut und wieder eingefroren werden.

VERFAHREN

Hinweise zum Verfahren

- Alle gefrorenen Proben sind vor dem Testen vollständig aufzutauen.
- Als Probenmaterial dienen Nasopharyngealabstrichproben in einem Transportmedium.
- Die Reagenzien und die Kartusche können sofort nach der Entnahme aus der Lagerung bei 2–8 °C verwendet werden. Sie müssen vor der Verwendung nicht Raumtemperatur annehmen.

- Alternativ können die Kartuschen auch bei bis zu 25 °C bis zu 30 Tage lang gelagert werden. Die Kartuschen müssen ab dem Tag der Lagerung bei bis zu 25 °C innerhalb von 30 Tagen verwendet werden und sind nach diesem Zeitraum als abgelaufen zu betrachten. Nachdem das Kit bei bis zu 25 °C gelagert wurde, darf es nicht mehr gekühlt gelagert werden.
- Kartuschen sind nach der Entnahme aus der Schutzhülle innerhalb von 2 Stunden zu verwenden. Die Kartuschenschutzhülle erst unmittelbar vor der Probestellung öffnen.
- Die Probe muss nach dem Einbringen in die **cobas® eplex** RP2-Panelkartusche sobald wie möglich bzw. spätestens innerhalb von 2 Stunden verarbeitet werden.
- Die Kartuschen nicht wiederverwenden.
- Für das Einbringen der einzelnen Proben jeweils eine neue sterile Pipettenspitze verwenden.
- Keine feuchte Kartusche in das **cobas® eplex** System einführen. Befindet sich Feuchtigkeit an den Außenflächen der Testkartusche, ist diese vor dem Einführen in das **cobas® eplex** Kartuschenfach mit einem Kimwipe™ trocken zu wischen.
- Proben sind in einer amplifikatfreien, sauberen Umgebung in die **cobas® eplex** RP2-Panelkartusche einzubringen.
- Proben, Verbrauchsmaterialien und Laborbereiche sollten vor Aerosol und direkter Kontamination mit Amplifikaten geschützt werden. Laborbereiche und verwendete Geräte mit 10%igem Bleichmittel und anschließend mit 70%igem Ethanol oder Isopropylalkohol (oder einem äquivalenten Produkt) dekontaminieren.
- Handschuhe während des Testens häufig wechseln, um das Kontaminationsrisiko zu reduzieren.
- Proben sollten auf Sicherheitswerkbänken verarbeitet werden. Wird nicht mit einer Sicherheitswerkbank gearbeitet, ist bei der Verarbeitung von Proben ein Spritzschutz oder eine Gesichtsmaske zu verwenden.
- Die im Rahmen dieses Tests verwendeten Materialien wie Reagenzien, Proben und gebrauchte Fläschchen in Übereinstimmung mit allen geltenden Vorschriften entsorgen.

Das Verfahren im Detail

1. Den sauberen Bereich, in dem das **cobas® eplex** RP2-Panel verwendet werden soll, mit einem 10%igen Bleichmittel, gefolgt von 70%igem Ethanol oder Isopropylalkohol (oder einem äquivalenten Produkt) dekontaminieren.
2. Eine **cobas® eplex** RP2-Panelkartusche in ihrer Schutzhülle aus der Kit-Packung entnehmen.
3. Die Schutzhülle um die RP2-Panelkartusche öffnen.
4. Die Aufnahmekennung auf die RP2-Panelkartusche schreiben bzw. ein Barcodeetikett mit der Aufnahmekennung auf der Kartusche anbringen.
5. Die Probe 3–5 Sekunden lang vortexen.
6. Mit einer kalibrierten Pipette 200 µl Probe aspirieren und in die Probenöffnung der **cobas® eplex** RP2-Panelkartusche einbringen.
7. Die Probenöffnung unverzüglich schließen; dazu die Kappe über die Öffnung schieben und fest auf die Kappe drücken, um die Probenöffnung dicht zu verschließen.
HINWEIS: Beim Verschließen mit der Kappe können Luftbläschen vorhanden sein.
8. Die RP2-Panelkartusche mit dem im Lieferumfang des **cobas® eplex** Systems enthaltenen Barcodeleser scannen.

HINWEIS: Wird für die Aufnahmekennung kein Barcode-Etikett verwendet, die Aufnahmekennung manuell über die Bildschirmtastatur eingeben und den Kartuschen-Barcode bei entsprechender Aufforderung durch das **cobas® eplex** System scannen.

HINWEIS: Der Barcodeleser liest sowohl den Barcode der Aufnahmekennung (falls diese vom Bediener auf der Kartusche angebracht wurde) als auch den 2D-Barcode, der auf dem Kartuschenetikett aufgedruckt ist. Es ertönt jedoch nur ein Piepton, wenn beide Barcodes erfasst wurden.

9. Die RP2-Panelkartusche in ein freies Kartuschenfach (an der blinkenden weißen LED zu erkennen) einführen. Der Test beginnt automatisch nach Einführen der Kartusche in das Fach und nach Abschluss der Vor-Laufprüfung (Initialisierung der Kartusche), was durch eine blaue LED angezeigt wird.

QUALITÄTSKONTROLLE

Interne Kontrollen

Jede Kartusche umfasst interne Kontrollen, mit denen die Leistung bei jedem Schritt des Testverfahrens überwacht wird. DNA-Kontrollen verifizieren die Extraktion, Amplifikation und Detektion von DNA-Zielsequenzen, und RNA-Kontrollen verifizieren die Amplifikation und Detektion von RNA-Zielsequenzen.

Für jede Amplifikationsreaktion in der Kartusche gibt es mindestens eine interne Kontrolle und bei jeder Reaktion muss entweder die interne Kontrolle oder eine Ziel-Nukleinsäuresequenz ein Signal erzeugen, das den für ein gültiges Testergebnis festgelegten Grenzwert überschreitet. Die Ergebnisse der internen Kontrollen werden von der **cobas® eplex** Software interpretiert und in den RP2-Panel-Berichten im Bereich für die interne Kontrolle mit dem Ergebnis PASS, FAIL, N/A oder INVALID angegeben. **Tabelle 4** enthält nähere Angaben zur Interpretation der Ergebnisse für interne Kontrollen.

Tabelle 4: Ergebnisse für interne Kontrollen

Ergebnis für interne Kontrolle	Erläuterung	Vorgehen
PASS	Die interne Kontrolle oder eine Ziel-Nukleinsäuresequenz aus jeder Amplifikationsreaktion hat ein Signal oberhalb des Grenzwerts erzeugt. Der Test wurde abgeschlossen und die Erkennung der internen Kontrollen war erfolgreich, was bedeutet, dass gültige Ergebnisse erzielt wurden.	Alle Ergebnisse werden im Detektionsbericht für das RP2-Panel angezeigt. Test ist gültig; Ergebnisse ausgeben.
FAIL	In mindestens einer Amplifikationsreaktion hat weder die interne Kontrolle noch eine Ziel-Nukleinsäuresequenz ein Signal oberhalb des Grenzwerts erzeugt. Der Test wurde abgeschlossen, aber mindestens eine interne Kontrolle wurde nicht detektiert, was bedeutet, dass die Ergebnisse ungültig sind.	Im Detektionsbericht für das RP2-Panel werden keine Ergebnisse angezeigt. Test ist ungültig; den Test mit einer neuen Kartusche wiederholen.
N/A	In jeder Amplifikationsreaktion hat die interne Kontrolle kein Signal oberhalb des Grenzwerts erzeugt, aber in jeder Amplifikationsreaktion hat eine Ziel-Nukleinsäuresequenz ein Signal oberhalb des Grenzwerts erzeugt. Der Test wurde abgeschlossen und die Erkennung der internen Kontrollen war nicht erfolgreich. Dass jedoch in jeder Amplifikationsreaktion für eine Ziel-Nukleinsäuresequenz ein Signal oberhalb des Grenzwerts erzeugt wurde, zeigt an, dass gültige Ergebnisse erzielt wurden.	Alle Ergebnisse werden im Detektionsbericht für das RP2-Panel angezeigt. Test ist gültig; Ergebnisse ausgeben.
INVALID	Während der Verarbeitung ist ein Fehler aufgetreten, der eine Analyse der Signaldaten verhindert. Der Test wurde nicht erfolgreich abgeschlossen und die Ergebnisse für diesen Test sind ungültig. Dies ist wahrscheinlich auf einen Geräte- oder Softwarefehler zurückzuführen.	Im Detektionsbericht für das RP2-Panel werden keine Ergebnisse angezeigt. Test ist ungültig; den Test mit einer neuen Kartusche wiederholen.

Externe Kontrollen

Mit jeder neuen Reagenzcharge bzw. einmal im Monat (je nachdem, was zuerst eintritt) sollten positive und negative externe Kontrollen getestet werden. Ein Virustransportmedium kann als negative Kontrolle verwendet werden. Zuvor charakterisierte positive Proben oder mit gut charakterisierten Organismen versetztes Virustransportmedium können als externe positive Kontrolle verwendet werden. Externe Kontrollen sollten in Übereinstimmung mit Laborprotokollen und den Vorgaben von Akkreditierungsorganisation getestet werden.

ERGEBNISSE

Tabelle 5: Interpretation der Ergebnisse im **cobas® eplex** RP2-Detektionsbericht

Ergebnis für Zielsequenz	Erläuterung	Vorgehen
Detected	Der Test wurde erfolgreich abgeschlossen, die Ziel-Nukleinsäuresequenz hat ein Signal oberhalb des festgelegten Grenzwerts erzeugt, und die interne Kontrolle hatte das Ergebnis „PASS“.	Alle Ergebnisse werden im Detektionsbericht für das RP2-Panel angezeigt. Test ist gültig; Ergebnisse ausgeben.
Multiple Targets Detected	Der Test wurde erfolgreich abgeschlossen, mehrere Ziel-Nukleinsäuresequenzen haben ein Signal oberhalb des festgelegten Grenzwerts erzeugt, und die interne Kontrolle hatte das Ergebnis „PASS“.	Alle Ergebnisse werden im Detektionsbericht für das RP2-Panel angezeigt. Test ist gültig; Ergebnisse ausgeben. Werden mehr als 3 Erreger nachgewiesen, kann dies auf eine Kontamination hinweisen. Es wird empfohlen, die Probe erneut zu testen, um die Ergebnisse zu bestätigen.
Not Detected	Der Test wurde erfolgreich abgeschlossen, die Ziel-Nukleinsäuresequenz hat kein Signal oberhalb des festgelegten Grenzwerts erzeugt, und die interne Kontrolle hatte das Ergebnis „PASS“.	Alle Ergebnisse werden im Detektionsbericht für das RP2-Panel angezeigt. Test ist gültig; Ergebnisse ausgeben.
Invalid	Der Test wurde nicht erfolgreich abgeschlossen und die Ergebnisse für diesen Test sind ungültig. Dies ist häufig auf einen Geräte- oder Softwarefehler oder ein Fehlschlagen einer internen Kontrolle zurückzuführen.	Im Detektionsbericht für das RP2-Panel werden keine Ergebnisse angezeigt. Test ist nicht gültig; Test wiederholen.

Ergebnisse für Influenza A

Mit dem **cobas® eplex** RP2-Panel können Influenza A und die Subtypen H1, H1-2009 und H3 nachgewiesen werden, wobei jeweils separate Tests verwendet werden. Die Interpretation der Ergebnisse für Influenza A ist in **Tabelle 6** beschrieben.

Tabelle 6: Ergebnisse für Influenza A

Ergebnisse für Influenza A und Subtypen	Erläuterung	Ergebnisse im Bericht	Empfohlenes Vorgehen
Influenza A Detected, mindestens ein Subtyp (H1, H1-2009, H3) als nachgewiesen gemeldet	Dies ist das erwartete Ergebnis.	Ergebnis wird als „Influenza A Detected“ einschließlich des nachgewiesenen Subtyps ausgegeben.	n. z.
Influenza A Detected, alle Subtypen (H1, H1-2009, H3) als nicht nachgewiesen gemeldet	Niedrige Virustiter können zur Detektion von Influenza A ohne Subtyp führen. Die Detektion von Influenza A ohne Subtyp kann auf das Vorliegen eines neuartigen Stamms hindeuten.	Ergebnis wird als „Influenza A Detected“ ausgegeben. Kein Influenza-A-Subtyp nachgewiesen. Eine Testwiederholung wird empfohlen, um Influenza A (Subtyp) zu bestätigen. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.	Test wiederholen, falls eine Subtypenbestimmung erforderlich ist.

Ergebnisse für Influenza A und Subtypen	Erläuterung	Ergebnisse im Bericht	Empfohlenes Vorgehen
Influenza A Detected, mehr als ein Subtyp (H1, H1-2009, H3) als nachgewiesen gemeldet	Es liegt eine Koinfektion mit mehreren Influenza-Subtypen vor. Infektionen mit mehreren Influenza-Subtypen sind möglich, aber selten. Ein intranasaler multivalenter Influenza-Lebendimpfstoff kann zu falsch positiven Ergebnissen für Influenza A, A/H1, A/H3, A/H1-2009 und/oder Influenza B führen. Es liegt eine Kontamination vor.	Ergebnis wird als „Influenza A Detected“ einschließlich mehrerer nachgewiesener Subtypen ausgegeben.	Eine Testwiederholung wird empfohlen, um das Ergebnis zu bestätigen.
Influenza A Not Detected, mindestens ein Subtyp (H1, H1-2009, H3) als nachgewiesen gemeldet	Niedrige Virustiter können zur Detektion von Influenza A-Subtypen ohne Influenza-A-Matrix führen. Die Detektion eines Influenza A-Subtyps ohne Influenza-A-Matrix kann auch auf das Vorliegen eines neuartigen Stamms hindeuten.	Influenza A (Subtyp) nachgewiesen. Eine Testwiederholung wird empfohlen, um Influenza A (Subtyp) zu bestätigen. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.	Test wiederholen, um das Ergebnis zu bestätigen. Wird das ursprüngliche Ergebnis durch die Testwiederholung bestätigt, gilt die Probe als positiv für den Influenza-A-Subtyp.

TESTBERICHTE

Mit dem **cobas® eplex** System können mehrere verschiedene Berichte erstellt werden. Die Ergebnisse werden im Druckformat bereitgestellt und können elektronisch angezeigt oder zur weiteren Analyse exportiert werden. Die Berichte können mit kundenspezifischen Angaben wie Anschrift, Logo und einrichtungsspezifischen Fußzeilen individuell angepasst werden. Weitere Informationen zu **cobas® eplex** Berichten sind dem **cobas® eplex** Bedienerhandbuch zu entnehmen.

Detektionsbericht

Der Detektionsbericht für das RP2-Panel enthält die Ergebnisse für jede einzelne auf dem **cobas® eplex** System analysierte Probe.

Im Abschnitt „Summary“ werden die Gesamttestergebnisse sowie alle in der jeweiligen Probe nachgewiesenen Ziel-Nukleinsäuresequenzen aufgeführt. Der Abschnitt „Results“ umfasst eine Liste aller Ziel-Nukleinsäuresequenzen des Panels mit einem Einzelergebnis für jede Ziel-Nukleinsäuresequenz. Die Ergebnisse für jede Ziel-Nukleinsäuresequenz werden als „Detected“, „Not Detected“ oder „Invalid“ angegeben (letzteres mit einem roten ✖). Die Ergebnisse für die internen Kontrollen werden als „PASS“, „FAIL“, „INVALID“ oder „N/A“ angegeben.

Bericht für externe Kontrollen

Der Bericht für externe Kontrollen für das **cobas® eplex** RP2-Panel wird für externe Kontrollen generiert, die in der **cobas® eplex** RP2-Panel-Software vordefiniert wurden. Weitere Informationen zum Definieren externer Kontrollen auf dem **cobas® eplex** System sind dem **cobas® eplex** Bedienerhandbuch zu entnehmen.

Im Abschnitt „Summary“ werden das Gesamtergebnis (PASS oder FAIL) sowie alle für diese externe Kontrolle nachgewiesenen Ziel-Nukleinsäuresequenzen aufgeführt. Der Abschnitt „Results“ umfasst eine Liste aller Ziel-Nukleinsäuresequenzen des Panels mit jeweils dem Ergebnis, erwarteten Ergebnis und dem Status PASS/FAIL. Ergebnisse werden als „Detected“, „Not Detected“ oder „Invalid“ angegeben (letzteres mit einem roten **x**). Für eine Ziel-Nukleinsäuresequenz wird „PASS“ angegeben, wenn das tatsächliche Ergebnis mit dem erwarteten Ergebnis (wie für die jeweilige Kontrolle definiert) übereinstimmt. Für eine Ziel-Nukleinsäuresequenz wird „FAIL“ angegeben, wenn das tatsächliche Ergebnis nicht mit dem erwarteten Ergebnis übereinstimmt. Stimmt das tatsächliche Ergebnis für jede Ziel-Nukleinsäuresequenz mit dem erwarteten Ergebnis überein (d. h. für alle Ziel-Nukleinsäuresequenzen wird „PASS“ angegeben), wird das Gesamtergebnis für die externe Kontrolle im Abschnitt „Summary“ als „PASS“ angegeben. Stimmt das tatsächliche Ergebnis bei wenigstens einer Ziel-Nukleinsäuresequenz nicht mit dem erwarteten Ergebnis überein, wird das Gesamtergebnis für die externe Kontrolle im Abschnitt „Summary“ als „FAIL“ angegeben.

Übersichtsbericht

Mit dem Übersichtsbericht können anhand von Suchkriterien wie Ziel-Nukleinsäuresequenzen, Datum, Datumsbereich, Probe, externe Kontrolle, Kartuschenfach oder Bediener an die eigenen Präferenzen angepasste Berichte erstellt werden. Weitere Informationen zur Erstellung von Übersichtsberichten sind dem **cobas® eplex** Bedienerhandbuch zu entnehmen.

VERFAHRENSGRENZEN

- Das Produkt kann nur in Verbindung mit dem **cobas® eplex** System verwendet werden.
- Aufgrund der genetischen Ähnlichkeit zwischen humanem Rhinovirus/Enterovirus und dem Poliovirus kann das **cobas® eplex** RP2-Panel die beiden Viren nicht zuverlässig unterscheiden. Besteht der Verdacht auf eine Poliovirus-Infektion, sollte ein mit dem **cobas® eplex** RP2-Panel ermitteltes positives Ergebnis für das humane Rhinovirus/Enterovirus mit einer alternativen Methode (z. B. einer Zellkultur) bestätigt werden.
- Aufgrund der genetischen Ähnlichkeit zwischen humanem Rhinovirus und dem Enterovirus kann das **cobas® eplex** RP2-Panel die beiden Viren nicht zuverlässig unterscheiden. Falls eine Differenzierung erforderlich ist, kann diese im Anschluss an ein positives Ergebnis für humanes Rhinovirus/Enterovirus mit einer alternativen Methode durchgeführt werden.
- Bei hohen Titern wurde beim **cobas® eplex** RP2-Panel eine Kreuzreaktivität mit SARS-CoV-1 beobachtet.
- Bei diesem Test handelt es sich um einen qualitativen Test, der keinen quantitativen Wert für die nachgewiesenen Organismen liefert.
- Die Leistung dieses Tests wurde ausschließlich für den Gebrauch mit Probenmaterial menschlichen Ursprungs evaluiert.
- Dieser Test wurde ausschließlich für die Analyse von Nasopharyngealabstrichproben validiert.
- Die Leistung dieses Tests bei immundefizienten Personen wurde nicht evaluiert.
- Die Leistung dieses Tests bei Personen, bei denen nach Ansicht einer medizinischen Fachkraft kein Verdacht auf COVID-19 oder eine Atemwegsinfektion besteht, wurde nicht evaluiert.
- Die Ergebnisse dieses Tests sind stets im Kontext der klinischen Anamnese, epidemiologischer Daten und anderer Daten, die dem Mediziner bei der Beurteilung des Patienten vorliegen, zu betrachten.

- Der Einfluss einer Antibiotikabehandlung auf die Testleistung wurde nicht untersucht.
- Die Ziel-Nukleinsäuresequenzen (Virus- und Bakteriennukleinsäuren) können unabhängig von der Lebensfähigkeit des Virus oder Bakteriums *in vivo* persistieren. Der Nachweis der Ziel-Nukleinsäuresequenzen bedeutet nicht zwangsläufig, dass die entsprechenden Viren oder Bakterien infektiös sind oder die Ursache für die klinischen Symptome darstellen.
- Der Nachweis von Virus- und Bakteriennukleinsäure hängt von der ordnungsgemäßen Entnahme, Handhabung, Transportierung, Lagerung und Vorbereitung der Proben ab. Ein Missachten der angemessenen Verfahrensweisen bei einem dieser Schritte kann zu falschen Ergebnissen führen. Es besteht das Risiko falsch-negativer Werte durch unsachgemäß entnommene, transportierte oder gehandhabte Proben.
- Es besteht das Risiko falsch-negativer Werte durch das Vorliegen von Sequenzvarianten in den viralen oder bakteriellen Ziel-Nukleinsäuresequenzen des Tests, Inhibitoren, technische Fehler, Probenverwechslungen oder Infektionen mit einem Organismus, der nicht mit dem Panel nachgewiesen werden kann. Die Testergebnisse können durch eine gleichzeitige antibakterielle oder antivirale Therapie oder durch Bakterien- oder Viruskonzentrationen in der Probe, die unter der Nachweisgrenze des Tests liegen, beeinflusst werden. Werden mit dem **cobas® eplex** RP2-Panel keine Ziel-Nukleinsäuresequenzen nachgewiesen, darf dieses Ergebnis nicht als alleinige Grundlage für die Diagnose, Behandlung oder andere Entscheidungen bezüglich der Versorgung des Patienten herangezogen werden.
- Wenn im Zusammenhang mit einer Atemwegserkrankung mit dem **cobas® eplex** RP2-Panel keine Ziel-Nukleinsäuresequenzen nachgewiesen werden, kann dies auf eine Infektion mit Erregern zurückzuführen sein, die mit diesem Test nicht nachgewiesen werden können, oder auf eine Infektion der unteren Atemwege, die mit einem Nasopharyngealabstrich nicht nachgewiesen werden kann.
- Werden in einer Probe vier oder mehr Organismen nachgewiesen, wird eine Testwiederholung empfohlen, um das Ergebnis zu bestätigen.
- Die Reagenzien des **cobas® eplex** RP2-Panels zur Subtypendetektion bei Influenza A zielen nur auf das Hämagglutinin-Gen von Influenza A ab. Das Neuraminidase-Gen von Influenza A wird mit dem **cobas® eplex** RP2-Panel weder nachgewiesen noch differenziert.
- Die Eignung des Tests für die Verlaufskontrolle der Behandlung einer Infektion mit einem der Organismen des Panels wurde nicht festgestellt.
- Die positiven und negativen prädiktiven Werte hängen stark von der Prävalenz ab. Falsch-negative Testergebnisse sind in der Hochphase der Aktivität wahrscheinlicher, wenn die Prävalenz der Krankheit hoch ist. Falsch-positive Testergebnisse sind wahrscheinlicher in Phasen mit moderater bis niedriger Prävalenz.
- Die klinische Leistung wurde ermittelt, als Influenza A H3 und Influenza A H1-2009 die vorherrschenden Influenza-A-Viren im Umlauf waren. Die Leistung kann sich beim Auftreten anderer Influenza-A-Viren ändern.
- Die Leistungsmerkmale in Bezug auf Influenza A H1 wurden nur mit künstlich hergestellten klinischen Proben ermittelt.
- Der Einfluss von Störsubstanzen wurde nur für die in dieser Packungsbeilage aufgeführten Substanzen evaluiert. Interferenzen durch Substanzen, die nicht im Abschnitt „Störsubstanzen“ beschrieben sind, können zu fehlerhaften Ergebnissen führen.
- Tobramycin in Konzentrationen von mehr als 1,0 % (Massenvol.-%) in der Probe hemmt die Testleistung.
- Phenylephrin-Hydrochlorid in Konzentrationen von mehr als 1,0 % (Vol.-%) in der Probe hemmt die Testleistung.
- Die Leistung dieses Tests wurde nicht speziell für Proben von Personen untersucht, die kürzlich einen Influenza-Impfstoff erhalten haben. Die kürzliche Verabreichung eines intranasalen Influenza-Lebendimpfstoffs kann zu falsch-positiven Ergebnissen für Influenza A, H1, H3, H1-2009 und/oder Influenza B führen.

- Das **cobas® eplex** RP2-Panel kann nicht zwischen Virusvarianten, wie z. B. H3N2v, und saisonalen Influenza-A-Viren unterscheiden. Bei Verdacht auf eine Infektion mit Virusvarianten sollten sich Mediziner an die zuständige Gesundheitsbehörde wenden, um einen Probentransport zu organisieren und eine zeitnahe Diagnose in einem staatlichen Gesundheitslabor anzufordern.

LEISTUNGSMERKMALE

Klinische Leistung – SARS-CoV-2

Die Leistungsmerkmale des **cobas® eplex** RP2-Panels bezüglich des Nachweises von SARS-CoV-2 wurden anhand von zuvor eingefrorenen klinischen Proben (Nasopharyngealabstriche) von Patienten aus den USA ermittelt.

Im ersten Arm der Studie wurden insgesamt 189 Proben – 174 Nasopharyngealabstrichproben (60 bekanntermaßen SARS-CoV-2-positive, 114 aus der ersten klinischen Studie mit dem RP-Panel) und 15 künstlich hergestellte Proben – mit dem **cobas® eplex** RP2-Panel in der klinischen Evaluierungsstudie getestet. Proben mit endgültigen, gültigen Ergebnissen und einem Ergebnis eines Vergleichstests wurden als auswertbar betrachtet. Vier Proben (1 bekanntermaßen SARS-CoV-2-positiv, 3 aus der ersten klinischen Studie mit dem RP-Panel) waren nicht auswertbar, da sie keine endgültigen, gültigen Ergebnisse mit dem **cobas® eplex** RP2 Panel lieferten, und wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Bei den Vergleichsmethoden für die SARS-CoV-2-Ziel-Nukleinsäuresequenz handelte es sich um molekular-diagnostische COVID-19-Tests, die in den USA von der FDA eine Zulassung für die Anwendung in Notfallsituationen (Emergency Use Authorization, EUA) erhalten haben. Nur die 60 bekanntermaßen SARS-CoV-2-positiven Nasopharyngealabstrichproben wurden mit diesen Methoden getestet. Bei den übrigen 114 Nasopharyngealabstrichproben aus der ersten klinischen Studie gab es keine Vergleichsmethode für SARS-CoV-2. Da diese Proben vor 2017 gewonnen wurden, wurde davon ausgegangen, dass sie SARS-CoV-2-negativ waren. Die Vergleichsmethode für die anderen Ziel-Nukleinsäuresequenzen des RP2-Panels war das **cobas® eplex** RP-Panel. Nur die 114 Nasopharyngealabstrichproben aus der ersten klinischen Studie mit dem RP-Panel wurden mit dieser Methode getestet.

Die positive prozentuale Übereinstimmung (PPA) wurde berechnet, indem die Anzahl der richtig-positiven (True Positive, TP) Ergebnisse durch die Summe der TP- und falsch-negativen (FN) Ergebnisse geteilt wurde. Die negative prozentuale Übereinstimmung (NPA) wurde berechnet, indem die Anzahl der richtig-negativen (True Negative, TN) Ergebnisse durch die Summe der TN- und falsch-positiven (FP) Ergebnisse geteilt wurde. Richtig-positiv ist ein Ergebnis, wenn ein mit dem **cobas® eplex** RP2-Panel ermitteltes positives Ergebnis mit dem Ergebnis übereinstimmte, das mit der Vergleichsmethode ermittelt wurde. Richtig-negativ war ein Ergebnis, wenn mit dem **cobas® eplex** RP2-Panel und der Vergleichsmethode übereinstimmend ein negatives Ergebnis ermittelt wurde. Das zweiseitige 95-%-Konfidenzintervall wurde ebenfalls berechnet. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden **Tabelle 7** zusammengefasst.

Tabelle 7: Positive prozentuale Übereinstimmung (PPA) und negative prozentuale Übereinstimmung (NPA) für SARS-CoV-2 in der klinischen Studie mit dem **cobas® eplex** RP2-Panel

Organismus	Positive Übereinstimmung in %		Negative Übereinstimmung in %	
	TP/TP+FN	PPA (95 % KI)	TN/TN+FP	NPA (95 % KI)
SARS-CoV-2	59/59	100 (93,9–100)	111/111	100 (96,7–100)

KI = Konfidenzintervall, FN = falsch-negativ, FP = falsch-positiv, TN = richtig-negativ, TP = richtig-positiv

ANALYTISCHE LEISTUNGSMERKMALE

cobas® eplex RP- und RP2-Panels

Das **cobas® eplex** RP2-Panel wurde entwickelt, indem die Reagenzien aus dem SARS-CoV-2-Test, die für die Detektion von SARS-CoV-2-Ziel-Nukleinsäuresequenzen erforderlich sind, in das bestehende **cobas® eplex** Atemwegspathogen-Panel (RP-Panel) integriert wurden. Die Tests zur Detektion von SARS-CoV-2 wurden zu PCR-Pools hinzugefügt, die zusätzliche Ziel-Nukleinsäuresequenzen enthalten. Die Ziel-Nukleinsäuresequenzen, die nun zusammen mit SARS-CoV-2 amplifiziert werden, sind Influenza A, Influenza A H1, Influenza A H1-2009, Influenza A H3, Influenza B und Adenovirus. Die Tests für alle anderen Ziel-Nukleinsäuresequenzen wurden nicht verändert. Es wurden Studien durchgeführt, um zu belegen, dass die Leistungsmerkmale des RP-Panels durch das Hinzufügen der SARS-CoV-2-Tests nicht beeinträchtigt wurden. Zusätzliche Studien, die das Hinzufügen der SARS-CoV-2-Tests stützen, sind den folgenden Abschnitten zu entnehmen. Die ursprünglichen Studien mit dem RP-Panel bleiben auch für das RP2-Panel relevant.

Nachweisgrenze für SARS-CoV-2

Die Nachweisgrenze (LoD) bzw. analytische Empfindlichkeit wurde für SARS-CoV-2 unter Verwendung von quantifiziertem Referenzmaterial ermittelt und überprüft. In einer natürlichen klinischen Matrix (gepoolter, negativer Nasopharyngealabstrich in VTM) wurden Reihenverdünnungen angesetzt und es wurden mindestens 20 Replikate pro Konzentration in der Studie getestet. Die Nachweisgrenze war definiert als die niedrigste Konzentration, bei der SARS-CoV-2 in mindestens 95 % der Fälle nachgewiesen wird. Die bestätigte Nachweisgrenze für die Detektion von SARS-CoV-2 ist in **Tabelle 8** angegeben.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Nachweisgrenze von SARS-CoV-2

Ziel	Stamm	LoD-Konzentration
SARS-CoV-2	USA-WA1/2020	1×10^{-2} TCID ₅₀ /ml ^a

^a Als LoD-Konzentration für die Detektion von SARS-CoV-2 wurden 0,01 TCID₅₀/ml ermittelt. Dies entspricht 250 Genomkopien pro Milliliter, ermittelt durch digitale Tröpfchen-PCR.

Nachweisgrenze für alle anderen Ziel-Nukleinsäuresequenzen des RP2-Panels

Die Nachweisgrenze (LoD) bzw. analytische Sensitivität wurde für jede virale und bakterielle Ziel-Nukleinsäuresequenz des **cobas® eplex** RP2-Panels unter Verwendung quantifizierter Referenzstämme oder synthetischer Transkripte ermittelt und überprüft. In einer natürlichen klinischen Matrix (gepoolter, negativer Nasopharyngealabstrich in VTM) wurden Reihenverdünnungen mit einem oder mehr Organismen pro Reihe angesetzt und es wurden mindestens 20 Replikate pro Ziel-Nukleinsäuresequenz getestet. Die Nachweisgrenze war definiert als die niedrigste Konzentration, bei der die jeweilige Ziel-Nukleinsäuresequenz in ≥ 95 % der Fälle nachgewiesen wird. Die bestätigte Nachweisgrenze für die einzelnen Organismen des **cobas® eplex** RP2-Panels ist in **Tabelle 9** angegeben.

Tabelle 9: Zusammenfassung der LoD-Ergebnisse

Ziel	Stamm	LoD-Konzentration
Adenovirus	Typ 1 (C)	1×10^3 TCID ₅₀ /ml
	Typ 4 (E)	2×10^0 TCID ₅₀ /ml
	Typ 7 (B)	2×10^0 TCID ₅₀ /ml
Coronavirus 229E	229E	1×10^0 TCID ₅₀ /ml

Ziel	Stamm	LoD-Konzentration
Coronavirus HKU1	HKU1 ^a	5 × 10 ⁴ Kopien/ml
Coronavirus NL63	NL63	7,5 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml
Coronavirus OC43	OC43	5 × 10 ² TCID ₅₀ /ml
Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus	MERS-CoV ^b	1 × 10 ⁴ Kopien/ml
Humanes Bocavirus	Bocavirus-Plasmid ^c	1 × 10 ⁴ Kopien/ml
Humanes Metapneumovirus	A1 IA3-2002	2 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml
	A2 IA14-2003 ^d	2 × 10 ³ TCID ₅₀ /ml
	B1 Peru2-2002	2 × 10 ² TCID ₅₀ /ml
	B2 Peru1-2002	2,25 × 10 ² TCID ₅₀ /ml
Humanes Rhinovirus/Enterovirus	Enterovirus Typ 68 (2007)	1 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml
	Rhinovirus 1A	1,5 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml
	Rhinovirus B14	1 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml
	Rhinovirus C ^a	1 × 10 ⁵ Kopien/ml
Influenza A	H1N1 Brisbane/59/07	3 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml
Influenza A H1	H1N1 Brisbane/59/07	3 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml
Influenza A H1-2009	NY/01/2009	1 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml
Influenza A H3	A/Perth/16/2009	1 × 10 ¹ TCID ₅₀ /ml
	A/Texas/50/2012	1 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml
	A/Victoria/361/2011	5 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml
	H3N2 Brisbane/10/07	5 × 10 ¹ TCID ₅₀ /ml
Influenza B (Victoria-Linie)	B/Brisbane/60/2008	1 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml
	B/Montana/5/2012	1 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml
	B/Nevada/03/2011	1 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml
Influenza B (Yamagata-Linie)	B/Florida/02/06	1 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml
	B/Massachusetts/02/2012	1 × 10 ² TCID ₅₀ /ml
	B/Texas/06/2011	1 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml
	B/Wisconsin/01/2010	1 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml
Parainfluenza-Virus Typ 1	Klinisches Isolat	4 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml
Parainfluenza-Virus Typ 2	Klinisches Isolat	5 × 10 ¹ TCID ₅₀ /ml
Parainfluenza-Virus Typ 3	Klinisches Isolat	5 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml
Parainfluenza-Virus Typ 4	Typ 4a	3 × 10 ¹ TCID ₅₀ /ml
Respiratorisches Synzytial-Virus A	2006-Isolat	1,5 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml
Respiratorisches Synzytial-Virus B	CH93(18)-18	2 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml
<i>Bordetella pertussis</i>	18323 [NCTC 10739]	5 × 10 ⁴ CFU/ml
<i>Legionella pneumophila</i>	Philadelphia-1	3 × 10 ¹ CFU/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	FH-Stamm von Eaton Agent [NCTC 10119]	3 × 10 ² CCU/ml

^a Zur Bestimmung der LoD wurden klinische Proben verwendet, die durch bidirektionale Sequenzierung als positiv für das Coronavirus HKU1 und das humane Rhinovirus C bestätigt und durch RT-PCR in Echtzeit quantifiziert wurden.

^b Zur Bestimmung der LoD wurde ein synthetisches RNA-Transkript verwendet.

^c Zur Bestimmung der LoD wurde Plasmid-DNA verwendet.

^d In einer Kundenmitteilung vom 9. Juli 2020 wies der Hersteller darauf hin, dass es sich bei dem als IA14-2003 verkauften humanen Metapneumovirus-Stamm tatsächlich um Typ B handelte.

Analytische Reaktivität (Inklusivität)

Reaktivität der SARS-CoV-2-Tests

Die Inklusivität wurde anhand von RNA für SARS-CoV-2 (Hong Kong/VM20001061/2020) mit $7,5 \times 10^2$ Kopien/ml evaluiert. Alle Replikate wurden wie erwartet nachgewiesen, wie in **Tabelle 10** gezeigt.

Tabelle 10: Ergebnisse zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) für SARS-CoV-2

Ziel	Testmaterial	Konzentration
SARS-CoV-2	Hong Kong/VM20001061/2020 (BEI Resource – isolierte RNA)	$7,5 \times 10^2$ Kopien/ml

Erwartete (*in silico*) Ergebnisse zur Reaktivität (Inklusivität) für SARS-CoV-2

In-silico-Analysen von Sequenzen aus GISAID werden routinemäßig durchgeführt, um die Leistung des cobas® eplex RP2-Panels beim Nachweis der neuesten COVID-19 Stämme zu bewerten. Die Ergebnisse dieser Analysen zeigen für die Sequenzen, dass das RP2-Panel alle im Umlauf befindlichen Varianten erkennt. Aktuelle Informationen zur Detektion von derzeit zirkulierenden SARS-CoV-2-Stämmen können bei der zuständigen Roche-Vertretung angefordert werden:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm.

Inklusivität aller anderen RP2-Ziel-Nukleinsäuresequenzen

Ein Panel von 115 Stämmen/Isolaten, die die genetische, im Zeitverlauf betrachtete und geografische Vielfalt der einzelnen Ziel-Nukleinsäuresequenzen des cobas® eplex RP2-Panels repräsentieren, wurde evaluiert, um die analytische Reaktivität zu demonstrieren. Jeder Stamm wurde dreimal bei der 3-fachen LoD in einer natürlichen klinischen Matrix (gepoolte, negative Nasopharyngealabstriche) getestet. Wurde der Organismus in dieser Konzentration nicht nachgewiesen, wurden Tests mit höheren Konzentrationen durchgeführt. Mit einer Teilmenge der Organismen des cobas® eplex RP2-Panels wurden zusätzliche *In-silico*-Analysen durchgeführt.

Alle 115 auf Inklusivität getesteten Stämme/Isolate wurden mit dem cobas® eplex RP2-Panel nachgewiesen. Die Ergebnisse zur analytischen Reaktivität sind in **Tabelle 11** bis **Tabelle 24** dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) für das Adenovirus

Hinweis: Die Adenovirus-Spezies B, C und E gehen mit Atemwegsinfektionen einher. Die Spezies A, D und F stehen normalerweise nicht mit Atemwegsinfektionen in Verbindung.

Adenovirus-Spezies	Serotyp	Konzentration	Nachweis bei (X-Faches der LoD)
A	Typ 31	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
B	Typ 3	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	Typ 11	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	De Wit Typ 14	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	Ch.79 Typ 16	2×10^2 TCID ₅₀ /ml	100× ^a
	Typ 21	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	Compton Typ 34	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	Holden Typ 35	6×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	Wan Typ 50	2×10^1 TCID ₅₀ /ml	10× ^b
C	Typ 2	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
	Typ 5	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
	Typ 6	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
D	Typ 26	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
	Typ 37	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
F	Typ 40 Dugan	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×
	Typ 41/Tak-Stamm	3×10^3 TCID ₅₀ /ml	3×

^a Die *In-silico*-Analyse ergab eine gute Homologie zu Primern und Sonden. Eine geringere Sensitivität ist wahrscheinlich das Ergebnis einer falschen Schätzung des genetischen Materials, das in der Kultur dieses oder des Referenzstammes vorhanden ist (der TCID₅₀-Wert basiert nur auf infektiösen Viruspartikeln).

^b Die *In-silico*-Analyse ergab, dass die geringere Sensitivität auf Fehlpaarungen der Primer und/oder Sonden des Tests zurückzuführen sein könnte.

Tabelle 12: Ergebnisse zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) für das Coronavirus

Coronavirus-Subtyp	Stamm	Konzentration	Nachweis bei (X-Faches der LoD)
229E	229E	1×10^0 TCID ₅₀ /ml	1×
HKU1	Klinische Probe ^a	5×10^4 Kopien/ml	1×
NL63	NL63	$7,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	1×
OC43	OC43	5×10^2 TCID ₅₀ /ml	1×
MERS	MERS (IVT)	1×10^4 Kopien/ml	1×

^a Zur Bestimmung der LoD wurde eine klinische Probe verwendet, die durch bidirektionale Sequenzierung als positiv für das Coronavirus HKU1 bestätigt und durch RT-PCR in Echtzeit quantifiziert wurde.

Tabelle 13: Ergebnisse zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) für das humane Bocavirus

Bocavirus-Subtyp	Stamm	Konzentration	Nachweis bei (X-Faches der LoD)
A1	Plasmid	1×10^4 Kopien/ml	1×

Tabelle 14: Ergebnisse zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) für das humane Metapneumovirus

Metapneumovirus-Subtyp	Stamm	Konzentration	Nachweis bei (X-Faches der LoD)
B2	Peru6-2003 G, B2	$6,75 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	3×

Tabelle 15: Ergebnisse zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) für das humane Rhinovirus/Enterovirus

Rhinovirus/Enterovirus	Stamm	Konzentration	Nachweis bei (X-Faches der LoD)
Humanes Rhinovirus	Typ A2	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Typ A7	$1,5 \times 10^1$ TCID ₅₀ /ml	10× ^a
	Typ A16	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Typ A18	$1,5 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	100× ^a
	Typ A34	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Typ A57	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Typ A77	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	277G	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Typ B3	$1,5 \times 10^1$ TCID ₅₀ /ml	10× ^a
	Typ B17	$1,5 \times 10^1$ TCID ₅₀ /ml	10× ^a
	Typ B42	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Typ B83	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Typ B84	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	FO2-2547	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
Enterovirus	Typ 71	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
Coxsackie-Virus	A9	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	A10	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	A21	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	A24	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	B2	1×10^2 TCID ₅₀ /ml	100× ^a
	B3	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	B4	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	B5	1×10^1 TCID ₅₀ /ml	10× ^a
Echovirus	9	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
	E6	1×10^1 TCID ₅₀ /ml	10× ^b
	25	1×10^1 TCID ₅₀ /ml	10× ^a
	30	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	3×
Poliovirus	1	1×10^2 TCID ₅₀ /ml	100× ^a

^a Die *In-silico*-Analyse ergab, dass die geringere Sensitivität auf Fehlpaarungen der Primer und/oder Sonden des Tests zurückzuführen sein könnte.

^b Die *In-silico*-Analyse ergab eine gute Homologie zu Primern und Sonden. Eine geringere Sensitivität ist wahrscheinlich das Ergebnis einer falschen Schätzung des genetischen Materials, das in der Kultur dieses oder des Referenzstammes vorhanden ist (der TCID₅₀-Wert basiert nur auf infektiösen Viruspartikeln).

Tabelle 16: Ergebnisse zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) für Influenza A

Hinweis: Aufgrund der unterschiedlichen Tests für die Influenza-A-Matrix und Influenza-A-Subtypen im cobas® eplex RP-Panel werden die Unterschiede in der Spalte „Nachweis bei (X-Faches der LoD)“ vermerkt, wenn unterschiedliche LoDs für die Inklusivität der Influenza-A-Matrix gegenüber einem Subtyp beobachtet werden.

Influenza-A-Subtyp	Stamm	Konzentration	Nachweis bei (X-Faches der LoD)
Influenza A H1	A/New Caledonia/20/1999	3×10^1 TCID ₅₀ /ml	100× ^b
	A/PR/8/34	9×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3× (Influenza-A-Matrix) H1-Subtyp nicht nachgewiesen ^a
	A/Solomon Islands/3/2006	3×10^0 TCID ₅₀ /ml	10× ^b
	A/Taiwan/42/06	3×10^1 TCID ₅₀ /ml	100× ^b

Influenza-A-Subtyp	Stamm	Konzentration	Nachweis bei (X-Faches der LoD)
Influenza A H3	A/Port Chalmers/1/73	$1,5 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	3×
	A/Nanchang/933/95		
	A/Victoria/3/75		
	A/Wisconsin/67/05		
Influenza A 2009 H1N1	A/California/7/2009	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
	A/Mexico/4108/09	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
	A/NY/02/2009	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
	A/Swine NY/03/2009	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×

^a Die *In-silico*-Analyse ergab eine geringe Homologie zwischen der Sequenz dieses nicht aktuellen Influenzastamms und den H1-Primersequenzen.

^b Für die Influenza-A-Matrix ergab die *In-silico*-Analyse eine gute Homologie zu Primern und Sonden. Eine geringere Sensitivität ist wahrscheinlich das Ergebnis einer falschen Schätzung des genetischen Materials, das in der Kultur dieses oder des Referenzstammes vorhanden ist (der TCID₅₀-Wert basiert nur auf infektiösen Viruspartikeln). Für den H1-Subtyp ergab die *In-silico*-Analyse, dass die geringere Sensitivität auf Fehlpaarungen der Primer und/oder Sonden des Tests zurückzuführen sein könnte.

Tabelle 17: Ergebnisse zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) für Influenza-A-Stämme, die mit anderen Methoden als dem Referenzstamm titriert wurden

Influenza-A-Subtyp	Stamm	Konzentration
Influenza A H1	A/FM/1/47	$2,81 \times 10^4$ CEID ₅₀ /ml
	A/NWS/33	$7,40 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml (Influenza-A-Matrix) H1-Subtyp nicht nachgewiesen ^c
Influenza A H3	A/Hong Kong/8/68	$1,58 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml
Influenza A H1N1	A/Virginia/ATCC1/2009	$2,90 \times 10^0$ PFU/ml
	A/Virginia/ATCC2/2009	$6,10 \times 10^2$ PFU/ml
	A/Virginia/ATCC3/2009	$1,80 \times 10^3$ PFU/ml
Influenza A H5N8	A/Gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 BPL	$1,58 \times 10^3$ EID ₅₀ /ml (Influenza-A-Matrix) Kein Subtyp nachgewiesen ^a
Influenza A H5N2	A/Northern Pintail/Washington/40964/2014 BPL	$2,51 \times 10^3$ EID ₅₀ /ml (Influenza-A-Matrix) Kein Subtyp nachgewiesen ^a
Influenza A H7N9	A/ANHUI/1/2013	$7,94 \times 10^3$ EID ₅₀ /ml (Influenza-A-Matrix) Kein Subtyp nachgewiesen ^b
Influenza A H3N2v	A/Indiana/21/2012	$2,51 \times 10^4$ EID ₅₀ /ml (Influenza-A-Matrix und H3-Subtyp)

^a Detektion des H5-Subtyps nicht erwartet

^b Detektion des H7-Subtyps nicht erwartet

^c Die *In-silico*-Analyse ergab eine geringe Homologie zwischen dieser nicht aktuellen Stammsequenz und den H1-Signal-DNA-Sonden-/Fangsondensequenzen.

HINWEIS: CEID₅₀/ml = Chicken Embryo Infectious Dose (infektiöse Dosis in Hühnerembryos); EID₅₀/ml = Egg Infectious Dose (Embryo-Infektionsdosis); PFU/ml = Plaque Forming Units (Plaques-bildende Einheiten)

Ergänzung zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) von Influenza

Für Influenzastämme von Menschen, Vögeln und Schweinen, die nicht mit dem **cobas® eplex** RP-Panel getestet werden können, wurde eine *In-silico*-Analyse durchgeführt. Mithilfe der Bioinformatik-Analyse wurde ein simuliertes Ergebnis auf der Grundlage der Anzahl und Lage der Fehlpaarungen auf der Basis des Alignments von GenBank-Sequenzen mit den Primern, Fangsonden und Signal-DNA-Sonden des **cobas® eplex** RP-Panels erstellt.

Tabelle 18: Simulierte (*in silico*) Ergebnisse zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) für Influenza A

Influenza-A-Subtyp	Host	Stamm	GenBank-ID	Simuliertes cobas® eplex Ergebnis
H2N2	Mensch	A/Albany/20/1957(H2N2)	CY022014	Influenza A
		Kilbourne F38: A/Korea/426/68 (HA, NA) x A/Puerto Rico/8/34	CY037296	Influenza A
	Vogel	A/chicken/New York/13828-3/1995(H2N2)	CY014822	Influenza A
		A/Japan/305/1957(H2N2)	CY014977	Influenza A
		A/Korea/426/1968(H2N2)	CY031596	Influenza A
H4N6		A/Blue-winged teal/Minnesota/Sg-00043/2007(H4N6)	CY063978	Influenza A
H5N1	Vogel	A/Peregrine falcon/Aomori/7/2011	AB629716	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/239022/2010	CY061305	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/193936/2009	GU272009	Influenza A
		A/Chicken/Hunan/1/2009	HM172150	Influenza A
		A/Chicken/Hunan/8/2008	GU182162	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/106181/2008	GU083632	Influenza A
		A/Chicken/Primorsky/85/2008	FJ654298	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/82613/2008	GU083648	Influenza A
		A/Duck/France/080036/2008	CY046185	Influenza A
		A/Duck/Vietnam/G12/2008	AB593450	Influenza A
		A/Chicken/Thailand/PC-340/2008	EU620664	Influenza A
		A/Great egret/Hong Kong/807/2008	CY036240	Influenza A
		A/Rook/Rostov-on-Don/26/2007(H5N1)	EU814504	Influenza A
		A/Turkey/VA/505477-18/2007(H5N1)	GU186510	Influenza A
		A/Chicken/Bangladesh/1151-10/2010(H5N1)	HQ156766	Influenza A
	Mensch	A/Bangladesh/3233/2011	CY088772	Influenza A
		A/Cambodia/R0405050/2007(H5N1)	HQ200572	Influenza A
		A/Cambodia/S1211394/2008	HQ200597	Influenza A
		A/Hong Kong/486/97(H5N1)	AF255368	Influenza A
	Schwein	A/Swine/East Java/UT6010/2007(H5N1)	HM440124	Influenza A
H5N2	Vogel	A/Duck/Pennsylvania/10218/1984(H5N2)	AB286120	Influenza A
		A/American black duck/Illinois/08OS2688/2008	CY079453	Influenza A
		A/American green-winged teal/California/HKWF609/2007	CY033447	Influenza A
		A/Canada goose/New York/475813-2/2007	GQ923358	Influenza A
		A/Blue-winged teal/Saskatchewan/22542/2007	CY047705	Influenza A
		A/Chicken/Taiwan/A703-1/2008	AB507267	Influenza A
		A/Duck/France/080032/2008	CY046177	Influenza A
		A/Duck/New York/481172/2007	GQ117202	Influenza A
		A/Gadwall/Altai/1202/2007	CY049759	Influenza A
		A/Mallard/Louisiana/476670-4/2007	GQ923390	Influenza A
		A/Waterfowl/Colorado/476466-2/2007	GQ923374	Influenza A

Influenza-A-Subtyp	Host	Stamm	GenBank-ID	Simuliertes cobas® eplex Ergebnis	
H5N3	Vogel	A/Duck/Singapore/F119/3/1997(H5N3)	GU052803	Influenza A	
H6N1		A/Duck/PA/486/1969(H6N1)	EU743287	Influenza A	
H6N2		A/Mallard/Czech Republic/15902-17K/2009(H6N2)	HQ244433	Influenza A	
H7N2	Vogel	A/Chicken/Hebei/1/2002	AY724263	Influenza A	
		A/Chicken/PA/149092-1/02	AY241609	Influenza A	
		A/Chicken/NJ/294508-12/2004	EU743254	Influenza A	
		A/Chicken/New York/23165-6/2005	CY031077	Influenza A	
		A/Muscovy duck/New York/23165-13/2005	CY033226	Influenza A	
		A/Muscovy duck/New York/87493-3/2005	CY034791	Influenza A	
		A/Mallard/Netherlands/29/2006	CY043833	Influenza A	
		A/Northern shoveler/California/JN1447/2007	CY076873	Influenza A	
H7N3	Mensch	A/New York/107/2003(H7N2)	EU587373	Influenza A	
		A/Canada/rv504/2004(H7N3)	CY015007	Influenza A	
H7N7	Vogel	A/American green-winged teal/Mississippi/09OS046/2009	CY079309	Influenza A	
		A/Chicken/Germany/R28/03	AJ619676	Influenza A	
		A/Chicken/Netherlands/1/03	AY340091	Influenza A	
		A/Mallard/California/HKWF1971/2007	CY033383	Influenza A	
		A/Mallard/Korea/GH171/2007	FJ959087	Influenza A	
		A/Mute swan/Hungary/5973/2007	GQ240816	Influenza A	
		A/Northern shoveler/Mississippi/ 09OS643/2009	CY079413	Influenza A	
	Mensch	A/Netherlands/219/03(H7N7)	AY340089	Influenza A	
H7N9	Mensch	A/Shanghai/1/2013(H7N9)	EPI439493	Influenza A	
	Vogel	A/Northern shoveler/Mississippi/11OS145/2011(H7N9)	CY133650	Influenza A	
		A/Ruddy turnstone/Delaware Bay/220/1995(H7N9)	CY127254	Influenza A	
		A/Turkey/Minnesota/1/1988(H7N9)	CY014787	Influenza A	
		A/Blue-winged teal/Ohio/566/2006(H7N9)	CY024819	Influenza A	
H9N2	Mensch	A/Hong Kong/1073/99(H9N2)	AJ278647	Influenza A	
H10N7	Vogel	A/Turkey/Wisconsin/1/1966(H9N2)	CY014664	Influenza A	
H11N9		A/chicken/Germany/N/1949(H10N7)	GQ176135	Influenza A	
H1N1	Schwein	A/Duck/Memphis/546/1974(H11N9)	GQ257441	Influenza A	
		A/Swine/Wisconsin/1/1971(H1N1)	CY022414	Influenza A	
	Mensch	A/California/UR06-0393/2007(H1N1)	CY026540	Influenza A H1	
			CY026539		
		A/New York/297/2003(H1N2)	CY002664	Influenza A H1	
			CY002665		
		H1N1 (2009)	A/Aalborg/INS133/2009(H1N1)	CY063606	Influenza A H1-2009
				CY063607	
A/South Carolina/02/2010(H1N1)	KC781370		Influenza A H1-2009		
	KC781372				
H1N2	Schwein	A/Swine/Hong Kong/NS857/2001(H1N2)	GQ229350	Influenza A	
		A/Swine/Sweden/1021/2009(H1N2)	GQ495135	Influenza A	

Influenza-A-Subtyp	Host	Stamm	GenBank-ID	Simuliertes cobas® eplex Ergebnis
H3N1	Vogel	A/Blue-winged teal/ALB/452/1983(H3N1)	CY004635	Influenza A
H3N2v	Mensch	A/Iowa/07/2011(H3N2)	JQ070760 JQ290177	Influenza A H3
		A/Iowa/08/2011(H3N2)	JQ070768 JQ290167	Influenza A H3
		A/Iowa/09/2011(H3N2)	JQ070776 JQ290183	Influenza A H3
		A/Indiana/08/2011(H3N2)	JQ070800 JQ070795	Influenza A H3
		A/Maine/06/2011(H3N2)	JN866181 JN866186	Influenza A H3
		A/Maine/07/2011(H3N2)	JN992746	Influenza A
		A/Pennsylvania/09/2011(H3N2)	JN655534	Influenza A
		A/Pennsylvania/11/2011(H3N2)	JN655540	Influenza A
		A/Pennsylvania/10/2011(H3N2)	JN655550	Influenza A
		A/West Virginia/06/2011(H3N2)	JQ290159 JQ290164	Influenza A H3
		A/West Virginia/07/2011(H3N2)	JQ348839	Influenza A
		A/Indiana/10/2011(H3N2)	KJ942592 JQ070787	Influenza A H3
		A/Boston/38/2008(H3N2)	CY044580 CY044581	Influenza A H3
	Schwein	A/swine/NY/A01104005/2011(H3N2v)	JN940422	Influenza A H3
		A/Maine/06/2011(H3N2)	JN866181 JN866186	Influenza A H3
		A/Indiana/08/2011(H3N2)	JN655558 JN638733	Influenza A H3
	Vogel	A/American black duck/North Carolina/675-075/2004(H3N2)	GU051135 GU051136	Influenza A
		A/Mallard/Netherlands/2/1999(H3N5)	CY060261 CY060264	Influenza A
		A/American black duck/New Brunswick/25182/2007(H3N6)	CY047696 CY047697	Influenza A
		A/Northern shoveler/California/HKWF1367/2007(H3N7)	CY033372 CY033375	Influenza A
		A/American black duck/Washington/699/1978(H3N8)	GU052300 GU052299	Influenza A H3
H3N5				
H3N6				
H3N7				
H3N8				

Tabelle 19: Ergebnisse zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) für Influenza B

Influenza-B-Subtyp	Stamm	Konzentration	Nachweis bei (X-Faches der LoD)
Influenza B (Yamagata-Linie)	B/Lee/40	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
	B/Allen/45	1×10^0 TCID ₅₀ /ml	10× ^a
	B/Maryland/1/59	$3,38 \times 10^1$ CEID ₅₀ /ml	n. z. (Stamm mit anderen Methoden als dem Referenzstamm titriert)
	B/Taiwan/2/62	1×10^2 TCID ₅₀ /ml	1000× ^a
Influenza B (Victoria-Linie)	B/Hong Kong/5/72	1×10^1 TCID ₅₀ /ml	100× ^b
	B/Malaysia/2506/04	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
Influenza B (Linie unbekannt)	B/GL/1739/54	3×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×

^a Keine Sequenzdaten verfügbar. Die geringere Sensitivität könnte auf Fehlpaarungen der Primer und/oder Sonden des Tests zurückzuführen sein. Darüber hinaus kann die geringere Sensitivität das Ergebnis einer falschen Schätzung des genetischen Materials sein, das in der Kultur dieses oder des Referenzstammes vorhanden ist (der TCID₅₀/ml-Wert basiert nur auf infektiösen Viruspartikeln).

^b Die *In-silico*-Analyse ergab, dass die geringere Sensitivität auf Fehlpaarungen der Primer und/oder Sonden des Tests zurückzuführen sein könnte.

Tabelle 20: Ergebnisse zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) für das Parainfluenza-Virus

Parainfluenza-Subtyp	Stamm	Konzentration	Nachweis bei (X-Faches der LoD)
Parainfluenza-Virus Typ 1	C35	$1,2 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
Parainfluenza-Virus Typ 2	Greer	$1,5 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	3×
Parainfluenza-Virus Typ 3	C-243	5×10^1 TCID ₅₀ /ml	10× ^a
Parainfluenza-Virus Typ 4	4b	9×10^1 TCID ₅₀ /ml	3×

^a Die *In-silico*-Analyse ergab, dass die geringere Sensitivität auf Fehlpaarungen der Primer und/oder Sonden des Tests zurückzuführen sein könnte.

Tabelle 21: Ergebnisse zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) für das respiratorische Synzytial-Virus

RSV-Subtyp	Stamm	Konzentration	Nachweis bei (X-Faches der LoD)
Respiratorisches Synzytial-Virus A	A2	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
	Long	$4,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	3×
Respiratorisches Synzytial-Virus B	9320	6×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
	Wash/18537/62	6×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×
	WV/14617/85	6×10^{-1} TCID ₅₀ /ml	3×

Tabelle 22: Ergebnisse zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) für *Bordetella pertussis*

<i>Bordetella pertussis</i>	Stamm	Konzentration	Nachweis bei (X-Faches der LoD)
<i>Bordetella pertussis</i>	5 [17921]	$1,5 \times 10^5$ CFU/ml	3×
	5374 [3747]		3×
	589		3×
	F		3×
	PT9/28G [W28]		3×
	Tohama I		3×

Tabelle 23: Ergebnisse zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) für *Legionella pneumophila*

<i>Legionella pneumophila</i>	Stamm	Konzentration	Nachweis bei (X-Faches der LoD)
<i>Legionella pneumophila</i>	11EJ	3×10^3 CFU/ml	10×
	Chicago 8 [NCTC 11984]	3×10^5 CFU/ml	1000×
	FAUC 19	3×10^4 CFU/ml	100×
	Reims 97 II no. 1	3×10^4 CFU/ml	100×
	RIO	3×10^4 CFU/ml	100×

Tabelle 24: Ergebnisse zur analytischen Reaktivität (Inklusivität) für *Mycoplasma pneumoniae*

<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Stamm	Konzentration	Nachweis bei (X-Faches der LoD)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	[Bru]	9×10^2 CCU/ml	3×
	M129-B170	9×10^2 CCU/ml	3×
	M129-B7	9×10^2 CCU/ml	3×
	[M52]	9×10^2 CCU/ml	3×
	[Mac]	9×10^2 CCU/ml	3×
	Mutante 22	3×10^4 CCU/ml	100× ^a
	PI 1428	3×10^4 CCU/ml	100× ^b

^a Keine Sequenzdaten verfügbar. Die geringere Sensitivität könnte auf Fehlpaarungen der Primer und/oder Sonden des Tests zurückzuführen sein. Darüber hinaus kann die geringere Sensitivität das Ergebnis einer falschen Schätzung des genetischen Materials sein, das in der Kultur dieses oder des Referenzstammes vorhanden ist (der CCU/ml-Wert basiert nur auf Lebendbakterien).

^b Die *In-silico*-Analyse ergab eine gute Homologie zu Primern und Sonden. Die verringerte Sensitivität ist wahrscheinlich das Ergebnis einer falschen Schätzung des genetischen Materials, das in der Kultur dieses oder des Referenzstammes vorhanden ist (der CCU/ml-Wert basiert nur auf Lebendbakterien).

Analytische Spezifität (Kreuzreaktivität und Exklusivität)

Kreuzreaktivität bei den SARS-CoV-2-Tests

Die Kreuzreaktivität bei den SARS-CoV-2-Tests wurde sowohl durch *In-silico*-Analysen als auch durch das Testen quantifizierter Analyten auf Organismen, die wahrscheinlich im Umlauf sind, und auf andere Erreger derselben genetischen Familie bewertet. Für Analyten, für die keine Hochtiter-Kulturen verfügbar waren (SARS-CoV-1, MERS-CoV, humanes Bocavirus und Coronavirus HKU1), wurden synthetische Konstrukte verwendet. Ein Pool von zwei bis vier Analyten wurde dreimal getestet. Virale Analyten wurden auf Testkonzentrationen von 1×10^4 – 1×10^6 TCID₅₀/ml verdünnt. Bakterielle und mykotische Analyten wurden auf Testkonzentrationen von 1×10^7 – 1×10^8 CFU/ml verdünnt. Synthetische Konstrukte wurden in Konzentrationen von 1×10^5 – 1×10^6 Kopien/ml getestet. Bei dem Parainfluenza-Virus 3 handelte es sich um eine klinische Probe, die als Diluent für die Herstellung eines Viruspools verwendet wurde, daher wird keine Viruskonzentration angegeben. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Kreuzreaktivitätstests ist in **Tabelle 25** dargestellt. Bei hohen Titern wurde beim **cobas® eplex** RP2-Panel eine Kreuzreaktivität mit SARS-CoV-1 beobachtet.

Tabelle 25: Kreuzreaktivität bei SARS-CoV-2-Tests mit Organismen aus dem Panel und außerhalb des Panels

Virus/Bakterium	Stamm	Konzentration	Kreuzreaktivität
Adenovirus C	1	1×10^3 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Coronavirus	229E	1×10^4 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Coronavirus	HKU1 ^a	1×10^5 Kopien/ml	Nicht beobachtet
Coronavirus	NL63	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Coronavirus	OC43	1×10^6 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet

Virus/Bakterium	Stamm	Konzentration	Kreuzreaktivität
Coronavirus	MERS-CoV ^b	1 × 10 ⁵ Kopien/ml	Nicht beobachtet
Coronavirus	SARS-CoV-1 ^a	1 × 10 ⁶ Kopien/ml	Gemessen
Humanes Bocavirus	HBoV1 ^b	1 × 10 ⁶ Kopien/ml	Nicht beobachtet
Echovirus	30	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Enterovirus	68	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Influenza A	H1N1/NY01/2009	1 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Influenza B	Yamagata B/Florida/02/06	1 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Humanes Metapneumovirus	B2 Peru1-2002	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Parainfluenza	1	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Parainfluenza	2	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Parainfluenza	3	n. z.	Nicht beobachtet
Parainfluenza	4a	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Respiratorisches Synzytial-Virus A	2006	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Humanes Rhinovirus	B14	1 × 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
<i>Bordetella pertussis</i>	ATCC53894	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Candida albicans</i>	ATCC24433	1 × 10 ⁷ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	ATCC53281	1 × 10 ⁷ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC43065	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Legionella pneumophila</i>	ATCC35096	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ATCC25177	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC23246	1 × 10 ⁷ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	ATCC29085	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Neisseria meningitidis</i>	NCTC10026	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC BAA-1744	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC25923	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC700567	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Staphylococcus salivarius</i>	ATCC25975	1 × 10 ⁷ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC49136	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC49399	1 × 10 ⁸ CFU/ml	Nicht beobachtet
Gepoolte Nasenabstrichprobe	Klinische Humanprobe	n. z.	Nicht beobachtet

^a *In-vitro*-Transkript^b Plasmid

***In-silico*-Analyse der SARS-CoV-2-Tests des cobas® eplex RP2-Panels**

Für die Genregionen, die mit dem **cobas® eplex** RP2-Panel nachgewiesen werden, wurde eine *In-silico*-Analyse durchgeführt, um die Kreuzreaktivität zu bewerten. Roche führte eine Suche mit Primer-BLAST® in der NCBI-Datenbank für alle Bakterien, negativsträngigen RNA-Viren (*Negarnaviricota*), Pikornaviren, Adenoviren, häufigen humanen Coronaviren, MERS-CoV, *Candida albicans* und *Pneumocystis* durch. Die BLAST-Suchen ergaben keine Kreuzreaktivität mit Ausnahme des SARS-Coronavirus, das zur selben Untergattung (Sarbecovirus) gehört wie SARS-CoV-2.

Analytische Spezifität (Kreuzreaktivität und Exklusivität) für andere Ziel-Nukleinsäuresequenzen des RP2-Panels

Das Design des **cobas® eplex** RP2-Panels umfasst Tests für die Detektion von SARS-CoV-2. Die ursprünglichen Designs der **cobas® eplex** RP-Paneltests bleiben davon unberührt. Die Ziel-Nukleinsäuresequenzen des ursprünglichen RP-Panels, die vom Hinzufügen der SARS-CoV-2-Tests betroffen sind (Influenza A, Influenza A H1, Influenza A H1-2009, Influenza A H3, Influenza B und Adenovirus), wurden getestet und es wurde keine Kreuzreaktivität festgestellt. Daher gelten die Angaben zur Kreuzreaktivität des **cobas® eplex** RP-Panels auch für das RP2-Panel.

Die Kreuzreaktivität jeder viralen und bakteriellen Ziel-Nukleinsäuresequenz des **cobas® eplex** RP-Panels wurde bei hohen Konzentrationen (1×10^5 TCID₅₀/ml für Viren, 1×10^6 CFU/ml oder CCU/ml für Bakterienstämme bzw. 1×10^6 Kopien/ml für *In-vitro*-Transkripte) von quantifizierten Stämmen untersucht, die in Virustransportmedien verdünnt wurden. Das *In-vitro*-Transkript des Coronavirus HKU1 wurde in PBS verdünnt. Weitere Influenza-A-Stämme wurden in den folgenden Konzentrationen getestet: Influenza A H7N9 bei $7,94 \times 10^5$ EID₅₀/ml, Influenza A H3N2v bei $2,51 \times 10^5$ EID₅₀/ml, Influenza A H5N2 bei $2,51 \times 10^5$ EID₅₀/ml, Influenza A H5N8 bei $1,58 \times 10^5$ EID₅₀/ml. In **Tabelle 26** sind die Ergebnisse zu den getesteten Viren- und Bakterienstämmen dargestellt. Es wurde keine Kreuzreaktivität zwischen den Viren oder Bakterien des Panels beobachtet.

Tabelle 26: Kreuzreaktivität mit den Ziel-Nukleinsäuresequenzen des **cobas® eplex** RP-Panels

Ziel	Stamm	Konzentration	Kreuzreaktivitätsergebnisse
Adenovirus A	Typ 31	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Adenovirus B	Typ 7A	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Adenovirus C	Typ 1	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Adenovirus D	Typ 9	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Adenovirus E	Typ 4	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Adenovirus F	Typ 41	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Coronavirus	229E	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Coronavirus	HKU1- <i>In-vitro</i> -Transkript	1×10^6 Kopien/ml	Nicht beobachtet
Coronavirus	NL63	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Coronavirus	MERS- <i>In-vitro</i> -Transkript	1×10^6 Kopien/ml	Nicht beobachtet
Coronavirus	OC43	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Enterovirus	Typ 68 (2007-Isolat)	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Humanes Bocavirus	Bocavirus-Plasmid	1×10^6 Kopien/ml	Nicht beobachtet
Humanes Metapneumovirus	B1	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Humanes Rhinovirus	1A	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Influenza A	A/Brisbane/59/07	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
H1	A/Brisbane/59/07	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
H1-2009	A/NY/01/2009	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
H3	A/Brisbane/10/07	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Influenza B	B/Florida/02/06	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Parainfluenza-Virus Typ 1	C35	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Parainfluenza-Virus Typ 2	Typ 2	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Parainfluenza-Virus Typ 3	Typ 3	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Parainfluenza-Virus Typ 4	Typ 4a	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet

Ziel	Stamm	Konzentration	Kreuzreaktivitätsergebnisse
RSV A	2006-Isolat	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
RSV B	CH93(18)-18	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
<i>Bordetella pertussis</i>	18323 [NCTC 10739]	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Legionella pneumophila</i>	Philadelphia-1	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	FH-Stamm von Eaton Agent [NCTC 10119]	1×10^6 CCU/ml	Nicht beobachtet

Die Kreuzreaktivität von Viren, Bakterien und Pilzen, die keine Ziel-Nukleinsäuresequenzen des **cobas® eplex** RP-Panels sind, wurden bei hohen Konzentrationen (1×10^5 TCID₅₀/ml für Viren, 1×10^6 CFU/ml für Bakterien und Hefeisolate) untersucht, indem quantifizierte Stämmen in Virustransportmedien verdünnt wurden. Das Varicella-Zoster-Virus wurde nicht verdünnt und mit dem Stamm-Titer von $8,9 \times 10^3$ TCID₅₀/ml getestet. In **Tabelle 27** sind die Ergebnisse zu den getesteten Stämmen dargestellt. Es wurde keine Kreuzreaktivität zwischen den nicht durch das Panel abgedeckten Viren, Bakterien oder Pilzen und den Zielorganismen bzw. -strukturen des **cobas® eplex** RP-Panels beobachtet.

Tabelle 27: Kreuzreaktivität mit Organismen, die nicht mit dem **cobas® eplex** RP-Panel nachgewiesen werden können (Exklusivität)

Ziel	Stamm	Konzentration	Kreuzreaktivitätsergebnisse
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC® 19606	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Bordetella parapertussis</i>	ATCC 15311	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Burkholderia cepacia</i>	ATCC 25416	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Candida glabrata</i>	ATCC 15126	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	AR-39	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	ATCC 13812	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
Cytomegalievirus	AD 169	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
Epstein-Barr-Virus	Stamm B95-8	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 10279	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 43065	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
Herpes-simplex-Virus	Isolat 2	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 51504	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	ATCC 314	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Lactobacillus plantarum</i>	ATCC 8014	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
Masern	n. z.	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 23246	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
Mumps	Isolat 2	1×10^5 TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ATCC 25177	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Neisseria meningitidis</i>	ATCC 13077	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Neisseria sicca</i>	ATCC 29193	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	ATCC 33277	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 33420	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 15442	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Serratia marcescens</i>	ATCC 13880	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	NRS384	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	ATCC 25923	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	ATCC 35983	1×10^6 CFU/ml	Nicht beobachtet

Ziel	Stamm	Konzentration	Kreuzreaktivitätsergebnisse
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	ATCC 49134	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	ATCC 29970	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Streptococcus agalactiae</i>	ATCC 12401	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	ATCC 35666	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Streptococcus mitis</i>	ATCC 15914	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 12384	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Nicht beobachtet
<i>Streptococcus salivarius</i>	ATCC 13419	1 × 10 ⁶ CFU/ml	Nicht beobachtet
Varicella-Zoster-Virus	82	8,9 × 10 ³ TCID ₅₀ /ml	Nicht beobachtet

Reproduzierbarkeit

Eine multizentrische Reproduzierbarkeitsstudie des **cobas® eplex** RP-Panels wurde durchgeführt, um die Übereinstimmung mit erwarteten Ergebnissen für verschiedene wichtige Quellen der Variabilität zu bewerten, wie etwa für die Variabilität zwischen Zentren, zwischen Chargen, zwischen Tagen und zwischen Anwendern. Die Tests wurden an 3 Zentren durchgeführt (2 extern, 1 intern). Dabei wurde an jedem Zentrum ein **cobas® eplex** System mit entweder 3 oder 4 Towers verwendet. Zwei Anwender führten an jedem Zentrum an 6 Tagen (5 nicht aufeinanderfolgenden Tagen) Tests mit 3 verschiedenen Chargen von RP-Panel-Kartuschen durch. Ein Reproduzierbarkeitspanel, das aus 3 Panelproben mit 7 Organismen (die für 8 RP-Panel-Ziel-Nukleinsäuresequenzen standen) in 3 Konzentrationen (mäßig positiv bei 3 × LoD, niedrig positiv bei 1 × LoD und negativ) bestand, wurde dreimal getestet. Die 7 getesteten Viren bzw. Bakterien waren Adenovirus, Coronavirus OC43, humanes Metapneumovirus, Influenza A H3, Parainfluenza-Virus 1, RSV A und *Bordetella pertussis*. Die Organismen wurden in einer natürlichen klinischen Matrix verdünnt (gepoolte, negative Nasopharyngealabstrichproben). Als negative Proben wurde nur die natürliche klinische Matrix verwendet. Jede simulierte Probe wurde in Aliquots aufgeteilt und vor dem Testen bei -70 °C tiefgekühlt aufbewahrt. Jeder Anwender testete jeden Tag 9 Proben (dreifaches Testen der 3 Reproduzierbarkeitspanelproben); jede Panelprobe wurde 108-mal getestet (3 Replikate × 3 Zentren × 2 Anwender × 3 Chargen × 2 Tage mit Tests/Anwender/Charge), sodass mindestens 324 Tests durchgeführt wurden.

Die prozentuale Übereinstimmung (95%-KI) mit den erwarteten Ergebnissen betrug 100 % für alle 8 Ziel-Nukleinsäuresequenzen für das mäßig positive und negative Panel und 100 % für 6 der 8 niedrig positiven Ziel-Nukleinsäuresequenzen des Panels (Coronavirus OC43, humanes Metapneumovirus, Influenza A, Influenza A H3, Parainfluenza 1 und RSV A); die prozentuale Übereinstimmung für das Adenovirus betrug 91,6 % und für *B. pertussis* 99,1 %. Die Ergebnisse für die 8 Zielorganismen bzw. -strukturen des **cobas® eplex** RP-Panels, die den 7 Organismen des Reproduzierbarkeitspanels entsprechen, sind in **Tabelle 28–Tabelle 35** dargestellt.

Tabelle 28: Prozentuale Übereinstimmung für das Adenovirus

Adenovirus-Konzentration	Zentrum, Labor	Übereinst. mit erwart. Ergebnissen		
		Übereinst. / N	%	95%-KI
Mäßig positiv 3 × LoD 6 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)

Adenovirus-Konzentration	Zentrum, Labor	Übereinst. mit erwart. Ergebnissen		
		Übereinst. / N	%	95-%-KI
Niedrig positiv 1 × LoD 2 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	34/36	94,4	(81,9–98,5)
	3	28/35	80,0	(64,1–90,0)
	Alle	98/107	91,6	(84,8–95,5)
Negativ	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)

KI = Konfidenzintervall

Tabelle 29: Prozentuale Übereinstimmung für das Coronavirus OC43 (CoV OC43)

CoV-OC43-Konzentration	Zentrum, Labor	Übereinst. mit erwart. Ergebnissen		
		Übereinst. / N	%	95-%-KI
Mäßig positiv 3 × LoD 1,5 × 10 ³ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)
Niedrig positiv 1 × LoD 5 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	35/35	100	(90,1–100)
	Alle	107/107	100	(96,5–100)
Negativ	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)

Tabelle 30: Prozentuale Übereinstimmung für das humane Metapneumovirus (hMPV)

hMPV-Konzentration	Zentrum, Labor	Übereinst. mit erwart. Ergebnissen		
		Übereinst. / N	%	95-%-KI
Mäßig positiv 3 × LoD 6,75 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)
Niedrig positiv 1 × LoD 2,25 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	35/35	100	(90,1–100)
	Alle	107/107	100	(96,5–100)
Negativ	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)

Tabelle 31: Prozentuale Übereinstimmung für Influenza A

Influenza-A-Konzentration	Zentrum, Labor	Übereinst. mit erwart. Ergebnissen		
		Übereinst. / N	%	95-%-KI
Mäßig positiv 3 × LoD 1,5 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)
Niedrig positiv 1 × LoD 5 × 10 ¹ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	35/35	100	(90,1–100)
	Alle	107/107	100	(96,5–100)
Negativ	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)

Tabelle 32: Prozentuale Übereinstimmung für Influenza A H3

Influenza-A-H3-Konzentration	Zentrum, Labor	Übereinst. mit erwart. Ergebnissen		
		Übereinst. / N	%	95-%-KI
Mäßig positiv 3 × LoD 1,5 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)
Niedrig positiv 1 × LoD 5 × 10 ¹ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	35/35	100	(90,1–100)
	Alle	107/107	100	(96,5–100)
Negativ	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)

Tabelle 33: Prozentuale Übereinstimmung für das Parainfluenza-Virus (PIV) 1

PIV-1-Konzentration	Zentrum, Labor	Übereinst. mit erwart. Ergebnissen		
		Übereinst. / N	%	95-%-KI
Mäßig positiv 3 × LoD 1,2 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)
Niedrig positiv 1 × LoD 4 × 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	35/35	100	(90,1–100)
	Alle	107/107	100	(96,5–100)

PIV-1-Konzentration	Zentrum, Labor	Übereinst. mit erwart. Ergebnissen		
		Übereinst. / N	%	95-%-KI
Negativ	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)

Tabelle 34: Prozentuale Übereinstimmung für das respiratorische Synzytial-Virus (RSV) A

RSV-A-Konzentration	Zentrum, Labor	Übereinst. mit erwart. Ergebnissen		
		Übereinst. / N	%	95-%-KI
Mäßig positiv 3 × LoD 4,5 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)
Niedrig positiv 1 × LoD 1,5 × 10 ⁰ TCID ₅₀ /ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	35/35	100	(90,1–100)
	Alle	107/107	100	(96,5–100)
Negativ	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)

Tabelle 35: Prozentuale Übereinstimmung für *Bordetella pertussis*

<i>B. pertussis</i> -Konzentration	Zentrum, Labor	Übereinst. mit erwart. Ergebnissen		
		Übereinst. / N	%	95-%-KI
Mäßig positiv 3 × LoD 1,5 × 10 ⁵ CFU/ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)
Niedrig positiv 1 × LoD 5 × 10 ⁴ CFU/ml	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	35/36	97,2	(85,8–99,5)
	3	35/35	100	(90,1–100)
	Alle	106/107	99,1	(94,9–99,8)
Negativ	1	36/36	100	(90,4–100)
	2	36/36	100	(90,4–100)
	3	36/36	100	(90,4–100)
	Alle	108/108	100	(96,6–100)

Proben mit mehreren nachgewiesenen Organismen

Der Nachweis von mehr als einem klinisch relevanten viralen und/oder bakteriellen Organismus in einer Probe wurde mit dem **cobas® eplex** RP-Panel unter Verwendung einer natürlichen klinischen Matrix (gepoolte, negative Nasopharyngealabstrichproben) bewertet, die mit zwei Organismen des RP-Panels versetzt wurde: ein Organismus in einer niedrigen Konzentration ($1-3 \times \text{LoD}$) und der zweite Organismus in einer hohen Konzentration ($1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$ für Viren und $1 \times 10^6 \text{ CFU}/\text{ml}$ für Bakterien). **Tabelle 36** zeigt die Ergebnisse für Tests mit mehreren nachgewiesenen Organismen, welche zeigten, dass das **cobas® eplex** RP-Panel in der Lage ist, 2 Organismen in einer Probe in hohen und niedrigen Konzentration, wie in der Tabelle angegeben, zu detektieren.

Tabelle 36: Detektion von Koinfektionen

Organismus 1	Hoher Titer	Organismus 2	Niedriger Titer	X-Faches der LoD
Influenza A H3	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Adenovirus B	$2 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
Adenovirus	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Influenza A H3	$5 \times 10^1 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
Influenza A H3	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	RSV A	$1,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
RSV A	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Influenza A H3	$5 \times 10^1 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
Influenza A H1-2009	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	RSV B	$6 \times 10^{-1} \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	3×
RSV B	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Influenza A H1-2009	$1 \times 10^{-1} \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
Influenza A H1-2009	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Rhinovirus	$1,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
Rhinovirus	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Influenza A H1-2009	$3 \times 10^{-1} \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	3×
Influenza A H1-2009	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Parainfluenza-Virus Typ 3	$5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
Parainfluenza-Virus Typ 3	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Influenza A H1-2009	$1 \times 10^{-1} \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
Influenza A H1-2009	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	<i>Bordetella pertussis</i>	$1,5 \times 10^5 \text{ CFU}/\text{ml}$	3×
<i>B. pertussis</i>	$1 \times 10^6 \text{ CFU}/\text{ml}$	Influenza A H1-2009	$1 \times 10^{-1} \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
Rhinovirus	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	RSV A	$1,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
RSV A	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Rhinovirus	$1,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
Coronavirus NL63	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	RSV A	$1,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
RSV A	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Coronavirus NL63	$7,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
Humanes Metapneumovirus	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Adenovirus	$2 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
Adenovirus	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Humanes Metapneumovirus	$2,25 \times 10^2 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
Adenovirus	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	RSV A	$1,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
RSV A	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	Adenovirus	$2 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
<i>B. pertussis</i>	$1 \times 10^6 \text{ CFU}/\text{ml}$	RSV A	$1,5 \times 10^0 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	1×
RSV A	$1 \times 10^5 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$	<i>B. pertussis</i>	$5 \times 10^4 \text{ CFU}/\text{ml}$	1×

Gleichwertigkeit der Probenmatrix

In allen analytischen Studien, in denen Virus- und Bakterienkulturen in Konzentrationen nahe der LoD verwendet wurden, wurden die Virus- und Bakterienkulturen gepoolten negativen Nasopharyngealabstrichproben als Probenmatrix zugesetzt. In analytischen Studien, in denen Virus- und Bakterienkulturen in einer Konzentration von mindestens $10 \times$ LoD verwendet wurden, wurden die Virus- und Bakterienkulturen aus Gründen der Anwenderfreundlichkeit MicroTest™ M5® Transportmedium von Remel anstelle von gepoolten negativen Nasopharyngealabstrichproben zugesetzt. Es wurde eine Studie zur Gleichwertigkeit der Probenmatrix durchgeführt, um die Gleichwertigkeit der natürlichen klinischen Matrix (gepoolte, negative Nasopharyngealabstrichproben) mit klinisch gesammelten Nasopharyngealabstrichproben in Virustransportmedien für Ziel-Nukleinsäuresequenzen nachzuweisen, die in einer Konzentration von etwa $10 \times$ LoD zugesetzt wurden. Quantifizierte, repräsentative Viren- und Bakterienstämme wurden in einer natürlichen klinischen Matrix (gepoolte, negative Nasopharyngealabstrichproben) und in Virustransportmedien verdünnt. Es wurde kein Unterschied bei der Detektion von Ziel-Nukleinsäuresequenzen in der natürlichen klinischen Matrix und in Virustransportmedien festgestellt.

Störsubstanzen

Substanzen, die häufig in Atemwegsproben vorkommen, Substanzen, die während der Probenentnahme eingebracht werden könnten, und zur Behandlung von Schnupfen, Allergien oder Asthmasymptomen gängige Medikamente wurden hinsichtlich möglicher Störeinflüsse auf das **cobas® eplex** RP-Panel einzeln bewertet. Um klinische Proben zu simulieren, wurden quantifizierte, repräsentative Viren- und Bakterienstämme in einer natürlichen klinischen Matrix (gepoolte, negative Nasopharyngealabstrichproben) auf $1 \times$ LoD verdünnt und dreimal getestet. Die natürliche klinische Matrix (gepoolte, negative Nasopharyngealabstrichproben) ohne Zusatz von Organismen diente als Kontrolle. Alle auf Störeinflüsse getesteten Substanzen und Organismen erwiesen sich als kompatibel mit dem **cobas® eplex** RP-Panel. Bei keiner potenziellen Störsubstanz wurden Störeinflüsse auf das **cobas® eplex** RP-Panel festgestellt, wenn sie in den in **Tabelle 37** genannten Konzentrationen angewendet werden.

Tabelle 37: Liste der getesteten Substanzen

Potenzielle Störsubstanz	Aktiver Bestandteil	Getestete Konzentration
Probenmatrix als Kontrolle ^a	Becton Dickinson UVT	n. z.
Transportmedium ^a	Copan eSwab (flüssiges Amies-Medium)	n. z.
Virustransportmedium ^a	MicroTest M4	n. z.
	MicroTest M4-RT	n. z.
	MicroTest M5	n. z.
	MicroTest M6	n. z.
Beflockte Tupfer	Copan Minitip in UVT	n. z.
	Copan Regular Tip in UVT	n. z.
Blut (human)	Blut	2 % (Vol.-%)
	Humane gDNA	50 ng/rxn
Halstabletten, orales Anästhetikum und Analgetikum	Benzocain, Menthol	26 % Massenvol.-%
Schleim	Aufgereinigtes Mucinprotein	1 % Massenvol.-%
Nasenspray oder -tropfen	Phenylephrin-HCl (Neo-Synephrine®) ^b	1,0 % (Vol.-%)
	Oxymetazolin-HCl (Afrin®)	1 % (Vol.-%)
	Natriumchlorid	0,8 % Massenvol.-%
Antibakteriell, systemisch	Tobramycin ^c	1 % Massenvol.-%
Antibiotikum, Nasensalbe	Mupirocin	2 % Massenvol.-%

Potenzielle Störsubstanz	Aktiver Bestandteil	Getestete Konzentration
Intranasale Kortikosteroide	Beclometason	1,5 % Massenvol.-%
	Dexamethason	1,5 % Massenvol.-%
	Flunisolid	1,5 % Massenvol.-%
	Budesonid (Rhinocort®)	0,9 % (Vol.-%)
	Triamcinolon (Nasacort®)	1,5 % Massenvol.-%
	Fluticason (Flonase®)	1,5 % Massenvol.-%
ZICAM® Allergy Relief Nasal Gel	<i>Luffa operculata</i>	1 % (Vol.-%)
	Schwefel	
	<i>Galphimia glauca</i>	
	<i>Histaminum hydrochloricum</i>	
Antivirale Medikamente	Zanamivir	550 ng/ml
	Oseltamivir	142 ng/ml
Virus	Cytomegalievirus	1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml
Bakterien	<i>Bordetella parapertussis</i>	1 × 10 ⁶ CFU/ml
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	
	<i>Neisseria meningitidis</i>	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	

^a Zum Testen der Medien wurde eine negative Nasopharyngealabstrichprobe zugegeben, die in den angegebenen Medien gesammelt und mit der natürlichen klinischen Matrix verdünnt wurde.

^b Phenylephrin-Hydrochlorid in Konzentrationen von mehr als 1,0 % (Vol.-%) in der Probe hemmt die Testleistung.

^c Tobramycin in Konzentrationen von mehr als 1 % (Massenvol.-%) in der Probe hemmt die Testleistung.

Zusätzliche Tests mit weiteren potenziellen Störsubstanzen

Es wurden zusätzliche Leistungstests mit potenziellen Störsubstanzen durchgeführt, die üblicherweise für die Probenentnahme und den Probentransport verwendet werden. Um klinische Proben zu simulieren, wurden quantifizierte, repräsentative Viren- und Bakterienstämme in einer natürlichen klinischen Matrix (gepoolte, negative Nasopharyngealabstrichproben) auf eine Konzentration nahe der LoD verdünnt und es wurden für jede Substanz 20 Replikate getestet. Als Kontrolle dienten Organismen in natürlicher klinischer Matrix, die in Virustransportmedien vorbereitet wurden. Alle auf Störeinflüsse getesteten Entnahme-/Transportmedien, die in **Tabelle 38** aufgeführt sind, erwiesen sich als kompatibel mit dem **cobas® eplex RP**-Panel.

Tabelle 38: Auf Störeinflüsse getestete Entnahme- und Transportmedien

Potenzielle Störsubstanz	Ergebnis
1 × PBS	Kein Störeinfluss beobachtet
0,9%ige Kochsalzlösung	Kein Störeinfluss beobachtet
PrimeStore® Molecular Transport Media	Kein Störeinfluss beobachtet

Verschleppung und Kreuzkontamination

Die Verschleppungs-/Kreuzkontaminationsrate des **cobas® eplex** RP-Panels und des **cobas® eplex** Systems wurde in einem Schachbrettmusterverfahren getestet, wobei abwechselnd platzierte hoch positive und negative Proben in allen Kartuschenfächern eines **cobas® eplex** Systems mit vier Towers über 5 separate Durchgänge an 5 separaten Tagen analysiert wurden. Das quantifizierte Parainfluenza-Virus 3 wurde in Virustransportmedium in einer hohen Konzentration (1×10^5 TCID₅₀/ml, 20.000 $\times$ LoD) vorbereitet, um eine klinisch relevante hoch positive Probe zu simulieren, und wurde als repräsentativer Zielorganismus getestet. Als negative Proben wurden Transportmedien verwendet. In jedem Testdurchgang wurden 24 **cobas® eplex** RP-Panelkartuschen ausgewertet. 100 % der Parainfluenza-3-positiven Proben lieferten das Ergebnis „Detected“ und 100 % der Parainfluenza-3-negativen Proben lieferten das Ergebnis „No Target Detected“ für Parainfluenza 3. Dies zeigt, dass mit dem **cobas® eplex** RP-Panel keine Verschleppung oder Kreuzkontamination innerhalb von oder zwischen Kartuschenfächern zu beobachten war, wenn nacheinander oder in benachbarten Fächern getestet wurde.

FEHLERBEHEBUNG

Tabelle 39: Fehlerbehebung

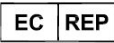
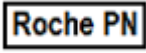
Eine vollständige Liste aller **cobas® eplex** Fehlermeldungen ist dem **cobas® eplex** Bedienerhandbuch zu entnehmen.

Fehler	Fehlermeldungen	Beschreibung	Empfehlungen bzgl. erneuter Testung
Test wurde nicht gestartet	Cartridge failure The cartridge initialization test failed Cartridge not present Bay heater failure Unknown error Bay main / fluid motor failure Bay over pressured Bay temperature out of range The system was unable to read the cartridge Cartridge inserted doesn't match the serial number of the cartridge scanned The system is not ready to accept the cartridge The system failed to prepare the cartridge for processing	Ein Fehler, der während der Vorabprüfung (Initialisierung) der Kartusche beim Einsetzen in das Kartuschenfach auftritt. Die Initialisierung der Kartusche erfolgt, wenn die Kartusche zum ersten Mal in das Kartuschenfach eingesetzt wird und dauert etwa 90 Sekunden. Die Kartusche kann nach Abschluss der Kartuscheninitialisierung nicht neu gestartet werden, davor ist dies allerdings möglich. Um zu überprüfen, ob die Initialisierung der Kartusche abgeschlossen ist, das Etikett der Kartusche beim Herausnehmen inspizieren. Wurde das Etikett der RP-Kartusche durchstoßen, wurde die Initialisierung gestartet und die Kartusche kann nicht erneut getestet werden. Wurde das Etikett nicht durchstoßen, die Empfehlung wie angegeben befolgen.	- Kartusche aus dem Kartuschenfach nehmen. - Kartuschenfach zurücksetzen, um den Fehler zu löschen. - Kartusche in einem verfügbaren Kartuschenfach neu starten. - Wenn die Kartusche beim zweiten Versuch nicht verarbeitet werden kann und bei der Initialisierung erneut ein Fehler auftritt, deutet dies auf ein Problem mit der Kartusche hin. Die Kartusche gemäß den Laborverfahren entsorgen und die Probe mit einer neuen Kartusche erneut analysieren. Betroffene Fächer sollten zurückgesetzt werden, um die Fehler zu löschen. Den technischen Support über den Fehler informieren. Wenn sich das Kartuschenfach nach dem Entnehmen der Kartusche weiterhin in einem Fehlerzustand befindet (LED blinkt rot), muss das Fach über das Menü „Bay Configuration“ zurückgesetzt werden, bevor weitere Kartuschen in diesem Fach analysiert werden können.
Test wurde nicht beendet	Bay heater failure Bay main / fluid motor failure Bay voltage failure Bay sub-system communication timeout Cartridge failure Bay over pressured Bay auto-calibration failure Bay temperature out of range The system was unable to eject the cartridge from the bay	Diese Art von Fehler tritt während des Laufs auf, nachdem die Vorabprüfungen (Kartuscheninitialisierung) abgeschlossen sind, und verhindert, dass die Kartusche bis zum Ende verarbeitet wird.	Die Reagenzien wurden verbraucht und die Kartusche kann nicht wiederverwendet werden. Den technischen Support kontaktieren und die Probe mit einer neuen Kartusche erneut analysieren. Wenn sich das Kartuschenfach nach dem Entnehmen der Kartusche weiterhin in einem Fehlerzustand befindet (LED blinkt rot), muss das Fach über das Menü „Bay Configuration“ zurückgesetzt werden, bevor weitere Kartuschen in diesem Fach analysiert werden können.
Ungültig		Dieser Fehler, führt dazu, dass keine gültigen Ergebnisse erzeugt werden. Es wird zwar ein Testbericht erstellt, aber alle Ziel-Nukleinsäuresequenzen und die interne Kontrolle sind ungültig.	Die Reagenzien wurden verbraucht und die Kartusche kann nicht wiederverwendet werden. Den technischen Support kontaktieren und die Probe mit einer neuen Kartusche erneut analysieren.

Technischer Support

Für technischen Support wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm.

GLOSSAR DER SYMBOLE

Symbol	Beschreibung	Symbol	Beschreibung
	Chargenbezeichnung		Verwendbar bis JJJJ-MM-TT
	Vorsicht		Seriennummer
	Ausreichend für <n> Tests		Katalognummer
	EU-Konformitätskennzeichnung		Biogefährdung
	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum		Obergrenze des zulässigen Temperaturbereichs
	Gebrauchsanweisung beachten		Untergrenze des zulässigen Temperaturbereichs
	Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft		Temperaturbereich
	Hersteller		Reizend, hautsensibilisierend, akute Toxizität (schädlich), narkotisierende Wirkungen, Atemwegsreizung
	Kartuschencharge		Oxidationsmittel
	Konformitätskennzeichnung für das Vereinigte Königreich		Zum Einmalgebrauch
	Einmalige Produktkennung		Globale Artikelnummer (Globale Trade Identification Number)
	Import		Roche-Bestellnummer

LITERATUR

1. John Hopkins Medicine. Upper respiratory infection (URI or common cold). Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/upper-respiratory-infection-uri-or-common-cold>.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza. Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza>.
3. World Health Organization. Influenza (seasonal). Published: 3 Oct 2023; Accessed: 27 Aug 2024. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
4. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Accessed: 6 Sept 2024. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
5. John Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Last updated: 10 Mar 2023; Accessed: 6 Sept 2024. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
6. Worldometer. COVID-19 Coronavirus Pandemic [coronavirus tracker]. Last updated: 13 Apr 2024; Accessed: 6 Sept 2024. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
7. Mossad SB. Upper respiratory tract infections. Published: Aug 2013; Accessed: 27 Aug 2024. <https://teachmemedicine.org/cleveland-clinic-upper-respiratory-tract-infections/>.
8. University of Rochester Medical Center. Adenovirus infections in children. Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=90&contentid=p02508>.
9. Centers for Disease Control and Prevention. About adenovirus. Updated: 14 May 2024; Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/adenovirus/about/index.html>.
10. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2940-7. PMID: 20554810.
11. Sharif-Yakan A, Kanj SS. Emergence of MERS-CoV in the Middle East: Origins, transmission, treatment, and perspectives. *PLoS Pathog*. 2014;10:e1004457. PMID: 25474536.
12. Centers for Disease Control and Prevention. About COVID-19. Reviewed: 13 Jun 2024; Accessed: 6 Sept 2024. <https://www.cdc.gov/covid/about/index.html>.
13. Meriluoto M, Hedman L, Tanner L, et al. Association of human bocavirus 1 infection with respiratory disease in childhood follow-up study, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:264-71. PMID: 22305021.
14. Centers for Disease Control and Prevention. About human metapneumovirus. Updated: 11 Apr 2024; Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/human-metapneumovirus/about/index.html>.
15. Fabre V, Auwaerter PG. Human metapneumovirus. Last updated: 8 Mar 2020; Accessed: 27 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540614/all/Metapneumovirus.
16. Anzueto A, Niederman MS. Diagnosis and treatment of rhinovirus respiratory infections. *Chest*. 2003;123:1664-72. PMID: 12740288.
17. Auwaerter P. Rhinovirus. Last updated: 18 Mar 2023; Accessed: 27 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540476/all/Rhinovirus?q=rhinovirus&ti=0#0.
18. Fabre V, Auwaerter P. Enterovirus. Last updated: 5 Sept 2020; Accessed: 27 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540204/all/Enterovirus?q=enterovirus&ti=0#0.
19. Henrickson KJ. Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:242-64. PMID: 12692097.
20. Schomacker H, Schaap-Nutt A, Collins PL, Schmidt AC. Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses. *Curr Opin Virol*. 2012;2:294-9. PMID: 22709516.
21. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:716-47. PMID: 18854489.
22. Resch B, Kurath S, Manzoni P. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Open Microbiol J*. 2011;5:135-43. PMID: 22262986.
23. Havers FP, Moro PL, Hariri S, Skoff T. Chapter 16: Pertussis [14th edition of Pink Book published Aug 2021]. Reviewed: 12 Apr 2024; Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-16-pertussis.html>.
24. World Health Organization. Legionellosis. Published: 6 Sept 2022; Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/legionellosis>.
25. Centers for Disease Control and Prevention. About Legionnaires' disease. Updated: 29 Jan 2024; Accessed: 27 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/legionella/about/index.html>.

26. Auwaerter P. *Mycoplasma pneumoniae*. Last updated: 13 Jun 2024; Accessed: 27 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540373/all/Mycoplasma%20pneumoniae.
27. Spacek LA. Adenovirus. Updated: 5 Feb 2023; Accessed: 28 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540009/all/Adenovirus?q=adenovirus&ti=0#0.
28. Scott MK, Chommanard C, Lu X, et al. Human adenovirus associated with severe respiratory infection, Oregon, USA, 2013-2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:1044-51. PMID: 27191834.
29. Radin JM, Hawksworth AW, Blair PJ, et al. Dramatic decline of respiratory illness among US military recruits after the renewed use of adenovirus vaccines. *Clin Infect Dis*. 2014;59:962-8. PMID: 24991024.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Human coronavirus types. Last updated: 15 Feb 2020; Accessed: 28 Aug 2024. https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/coronavirus/types.html.
31. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronaviruses. Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/coronaviruses>.
32. Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (*Coronaviridae*). *Encyclopedia of Virology*. 2021:428-40.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Archived SARS-CoV page. Last reviewed: 6 Dec 2017; Accessed: 29 Aug 2024. https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/sars/index.html.
34. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus/factsheet>.
35. Hustedt JW, Vazquez M. The changing face of pediatric respiratory tract infections: How human metapneumovirus and human bocavirus fit into the overall etiology of respiratory tract infections in young children. *Yale J Biol Med*. 2010;83:193-200. PMID: 21165338.
36. Milder E, Arnold JC. Human metapneumovirus and human bocavirus in children. *Pediatr Res*. 2009;65:78R-83R. PMID: 19190535.
37. Hermos CR, Vargas SO, McAdam AJ. Human metapneumovirus. *Clin Lab Med*. 2010;30:131-48. PMID: 20513544.
38. Tapparel C, Junier T, Gerlach D, et al. New respiratory enterovirus and recombinant rhinoviruses among circulating picornaviruses. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:719-26. PMID: 19402957.
39. Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:135-62. PMID: 23297263.
40. European Centre for Disease Prevention and Control. Enterovirus 68 detected in the USA, Canada and Europe – Second update 25 November 2014. Stockholm: ECDC; 2014.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Types of influenza viruses. Last reviewed: 30 Mar 2023; Accessed: 28 Aug 2024. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>.
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about seasonal influenza. Last updated: 12 Apr 2022; Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>.
43. Short KR, Richard M, Verhagen JH, et al. One health, multiple challenges: The inter-species transmission of influenza A virus. *One Health*. 2015;1:1-13. PMID: 26309905.
44. Auwaerter PG. Influenza. Last updated: 10 Sept 2023; Accessed: 28 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540285/all/Influenza?q=influenza&ti=0#0.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Update: influenza activity - United States, 2009-10 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:901-8. PMID: 20671661.
46. Centers for Disease Control and Prevention. About human parainfluenza viruses (HPIVs). Reviewed: 5 Jun 2024; Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/parainfluenza/about/index.html>.
47. Auwaerter PG. Parainfluenza virus. Last updated: 8 Aug 2022; Accessed: 28 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540415/all/Parainfluenza_virus?q=parainfluenza&ti=0#0.
48. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical overview of RSV. Reviewed: 3 Jul 2024; Accessed: 29 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/clinical-overview/index.html>.
49. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis*. 1997;175:814-20. PMID: 9086135.
50. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of whooping cough. Reviewed: 2 Apr 2024; Accessed: 29 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/pertussis/signs-symptoms/index.html>.
51. Auwaerter P. *Bordetella* species. Last updated: 8 May 2023; Accessed: 28 Aug 2024. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540061/all/Bordetella_species.
52. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert consultation on pertussis. Published: 12 May 2014; Accessed 29 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-consultation-pertussis>.

53. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis surveillance and trends. Reviewed: 28 Aug 2024; Accessed: 29 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/pertussis/php/surveillance/index.html>
54. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and disease data for pertussis. Accessed 29 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/pertussis/surveillance-and-disease-data>.
55. European Centre for Disease Prevention and Control. Facts about Legionnaires' disease. Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/legionnaires-disease/facts>.
56. Centers for Disease Control and Prevention. How *Legionella* spreads. Reviewed: 29 Jan 2024; Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/legionella/causes/index.html>.
57. Centers for Disease Control and Prevention. Legionellosis surveillance and trends. Reviewed: 31 Jan 2024; Accessed: 28 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/legionella/php/surveillance/index.html>.
58. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance reports on Legionnaires' disease. Accessed: 29 Aug 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/legionnaires-disease/surveillance-and-disease-data/surveillance>.
59. Centers for Disease Control and Prevention. *Mycoplasma pneumoniae* infection: Causes and how it spreads. Reviewed: 27 Dec 2023; Accessed: 29 Aug 2024. <https://www.cdc.gov/mycoplasma/causes/index.html>.
60. World Health Organization. Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of avian influenza A(H5N1) virus infection: Guide for field operations. Published: Oct 2006; Accessed: 6 Sept 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/69392>.

DOKUMENTVERSION

Dokumentversionsübersicht	
Doc Rev. 2.0 01/2025	Auf der Titelseite wurde das cobas®-Markenlogo ergänzt. Fehlerkorrektur in der Tabelle „Zusammensetzung der Reagenzien“. In der englischen Version wurde im Abschnitt „Verfahren“ die Bezeichnung „sample loading delivery port“ zu „sample inlet“ geändert. Die Angaben bezüglich der Reagenzienlagerung wurden präzisiert zu „bei bis zu 25 °C“. Die bisherige Angabe wurde durch die Website-Adresse navifyportal.roche.com ersetzt. Die Telefonnummer wurde aktualisiert. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an den Kundendienst von Roche Diagnostics vor Ort.
Doc Rev. 1.0 09/2024	Erstveröffentlichung für Branchburg auf Grundlage der IFU PI121-F. Im Abschnitt Sicherheit wurden die Informationen zur Sicherheitsdatenblatt-Website aktualisiert. Die Literaturangaben wurden aktualisiert. Der Satz „Alle Rechte vorbehalten“ wurde aus dem Copyright-Abschnitt gelöscht. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an den Kundendienst von Roche Diagnostics vor Ort.

MARKEN

COBAS und EPLEX sind Marken von Roche.

Kimwipes™ ist eine Marke der Kimberly-Clark Corporation.

Flonase® ist eine eingetragene Marke von GlaxoSmithKline, plc.

Nasacort® ist eine eingetragene Marke von Sanofi-Aventis Pharmaceuticals.

Rhinocort® ist eine eingetragene Marke von AstraZeneca AB.

Afrin® ist eine eingetragene Marke von Bayer.

MicroTest™ M4®, M4RT®, M5® und M6® sind eingetragene Marken von Thermo Fisher Scientific.

Neo-Syneprine® ist eine eingetragene Marke von Foundation Consumer Healthcare, LLC.

Zicam® ist eine eingetragene Marke von Matrixx Initiatives, Inc.

ATCC® ist eine eingetragene Marke der American Type Culture Collection.

FluMist® ist eine eingetragene Marke der AstraZeneca-Unternehmensgruppe.

PATENTHINWEISE

Das **cobas® eplex** respiratory pathogen panel und/oder dessen Anwendung beinhaltet Technologie, die unter einem oder mehreren der folgenden US-amerikanischen Patente geschützt ist; diese Patente befinden sich im Besitz von GenMark Diagnostics, Inc. oder seiner Tochtergesellschaften oder werden von ihnen lizenziert. Eine Reihe von zusätzlichen Patenten sind in den USA und in anderen Ländern angemeldet: US-Patentnummern 7,820,391, 8,486,247, 9,222,623, 9,410,663, 9,453,613, 9,498,778, 9,500,663, 9,598,722, 9,957,553, 10,001,476, 10,391,489, 10,495,656, 10,106,847, 10,273,535, 10,352,983, 10,564,211, 10,669,592, 10,670,591, 10,753,986, 10,807,090, 10,864,522, 11,156,605, D881,409 und D900,330 sowie weitere internationale Patente und Patentanmeldungen.

Vorbehaltlich anders lautender schriftlicher Vereinbarungen bestätigt der Empfänger durch den Gebrauch einer Kartusche, dass er die Allgemeinen Geschäftsbedingungen auf der Website von Roche, die gelegentlich von Roche ohne Zustimmung geändert werden können, gelesen und akzeptiert hat, für sich selbst als verbindlich anerkennt und sich zu ihrer Einhaltung verpflichtet. Akzeptiert der Empfänger die Allgemeinen Geschäftsbedingungen und deren Verbindlichkeit für sich selbst nicht, stellt er jeden weiteren Gebrauch der Kartusche unverzüglich ein.

Dieses Produkt unterliegt einer beschränkten Lizenz für die Produktnutzung auf dem Gebiet der *In-vitro*-Humandiagnostik und damit verbundener angemessener Forschungsmaßnahmen. Dieses Produkt darf nicht für andere Anwendungen genutzt werden, wie z. B. für forensische Zwecke (einschl. Testung zur Humanidentifizierung).

Datum des Inkrafttretens: Januar 2025

© 2025 Roche Molecular Systems, Inc.

GenMark Diagnostics, Inc. Ein Unternehmen der Roche-Gruppe

5964 La Place Court, Carlsbad, CA 92008

+1 800 428 5076

<https://diagnostics.roche.com>