

Aptima™ SARS-CoV-2 Assay (Panther™ System)

Gebrauchsanweisung

In-vitro-Diagnostikum.

Verschreibungspflichtig

INHALT

Allgemeine Informationen 2

 Verwendungszweck 2

 Zusammenfassung und Testerklärung 2

 Verfahrensprinzipien 2

 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 3

 Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien 7

 Probenentnahme und -lagerung 8

 Bearbeitung von Patientenproben 8

Panther System 11

 Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien 11

 Erforderliche und nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien 12

 Testverfahren mit dem Panther System 13

 Verfahrenshinweise 16

Qualitätskontrolle 18

Interpretation der Ergebnisse 18

Einschränkungen 19

Analytische Leistung 20

 Analytische Sensitivität 20

 Test mit dem SARS-CoV-2-Referenzpanel der FDA 21

 Reaktivität – Nasstest 21

 Reaktivität – In-silico-Analyse 22

 Analytische Spezifität und mikrobielle Interferenz 22

 Interferenz 24

 Verschleppungskontamination 25

 Assay-Präzision 25

 Entnahmegefäß-Äquivalenz 26

 Reproduzierbarkeit 26

Klinische Leistung 28

Literatur 31

Kontaktinformationen und Änderungsprotokoll 32

Allgemeine Informationen

Verwendungszweck

Der Aptima™ SARS-CoV-2 Assay ist ein Nukleinsäure-Amplifikationstest als *in-vitro*-Diagnostikum für den qualitativen Nachweis der RNA von SARS-CoV-2, isoliert und gereinigt aus nasopharyngealen (NP) und nasalen Abstrichproben, entnommen von Personen, bei denen eine Infektion mit COVID-19 vermutet wird und die Anzeichen und Symptome einer Atemwegsinfektion aufweisen.

Positive Ergebnisse weisen auf das Vorhandensein von SARS-CoV-2-RNA hin. Für die Bestimmung des Infektionsstatus des Patienten sind eine klinische Korrelation mit der Krankengeschichte des Patienten sowie andere diagnostische Informationen erforderlich. Positive Ergebnisse schließen eine bakterielle Infektion oder Co-Infektion mit anderen Viren nicht aus.

Negative Ergebnisse schließen eine SARS-CoV-2-Infektion nicht aus und dürfen nicht als alleinige Grundlage für Entscheidungen zur Patientenversorgung dienen. Negative Ergebnisse müssen mit klinischen Beobachtungen, der Krankengeschichte des Patienten und epidemiologischen Informationen kombiniert werden.

Der Aptima SARS-CoV-2 Assay auf dem Panther™ und Panther Fusion™ System ist für die Verwendung durch Laborpersonal bestimmt, das spezifisch für die Bedienung des Panther und Panther Fusion Systems und *in-vitro*-Diagnoseverfahren angewiesen und geschult ist.

Zusammenfassung und Testerklärung

Coronaviren sind eine große Familie von Viren, die Erkrankungen bei Tieren oder Menschen verursachen können. Einige Coronaviren sind dafür bekannt, Atemwegsinfektionen beim Menschen zu verursachen, die von einer gewöhnlichen Erkältung bis hin zu schwerwiegenderen Erkrankungen, wie dem Middle East Respiratory Syndrome (MERS, Mittlerer-Osten-Atemwegssyndrom) und SSevere Acute Respiratory Syndrome (SARS, Schweres akutes Atemwegssyndrom), reichen. Das zuletzt entdeckte Coronavirus, SARS-CoV-2, verursacht die assoziierte Coronavirus-Erkrankung COVID-19. Dieses neue Virus und die Erkrankung waren bis zum Ausbruch in Wuhan, China, im Dezember 2019 unbekannt.¹ Für Personen mit COVID-19 wurde ein breites Spektrum an Symptomen gemeldet, die von mäßigen Symptomen bis hin zu schwerwiegenden Erkrankungen reichen. Die Symptome können 2–14 Tage nach der Aussetzung gegenüber dem Virus auftreten. Personen mit COVID-19 können Fieber oder Schüttelfrost, Husten, Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Erschöpfung, Muskel- oder Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, einen neuartigen Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, eine verstopfte oder laufende Nase, Übelkeit oder Erbrechen und/oder Durchfall zeigen.² Am 11. März 2020 wurde der Ausbruch von COVID-19 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Pandemie eingestuft.³ Seit Dezember 2019 wurden weltweit über 760 Millionen Fälle und 6,9 Millionen Todesfälle gemeldet, die tatsächliche Zahl ist jedoch vermutlich höher.^{4,6}

Verfahrensprinzipien

Der Aptima SARS-CoV-2 Assay vereint die Technologien von Target Capture, Transkriptionsvermittelter Amplifikation (TMA) und Dual Kinetic Assay (DKA).

Die Proben werden in ihren jeweiligen Proben-Transportröhrchen gesammelt und transportiert. Die Transportlösungen in diesen Reaktionsröhrchen setzen die RNA-Targets frei und schützen sie vor

Abbau während der Lagerung. Bei der Durchführung des Aptima SARS-CoV-2 Assays im Labor werden die Target-RNA-Moleküle durch Verwendung von Fänger-Oligomeren mittels Target Capture mit magnetischen Mikropartikeln von den Patientenproben isoliert. Die Fänger-Oligomere enthalten Sequenzen, die zu spezifischen Bereichen der Targetmoleküle komplementär sind, sowie Desoxyadenosinreste. Für jedes Target wird ein separates Fänger-Oligomer verwendet. Während des Hybridisierungsschritts binden sich die sequenzspezifischen Regionen der Fänger-Oligomere an spezifische Regionen der Targetmoleküle. Die Isolierung des Fänger-Oligomer/Target-Komplexes aus der Lösung erfolgt dann durch Absenkung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur. Diese Temperatursenkung ermöglicht die Hybridisierung des Desoxyadenosinbereichs auf dem Fänger-Oligomer mit den Polydesoxythymidin-Molekülen, die kovalent an die Magnetpartikel gebunden sind. Diese Mikropartikel, einschließlich die an sie gebundenen Targetmoleküle, werden mit Hilfe von Magneten zur Seite des Reaktionsgefäßes gezogen und der Überstand wird aspiriert. Die Partikel werden gewaschen, um Restprobenmatrix zu entfernen, die Amplifikationsreaktionshemmer enthalten könnte. Nach Abschluss der Target Capture-Schritte sind die Proben zur Amplifikation bereit.

Targetamplifikationsassays basieren auf der Fähigkeit, komplementäre Oligonukleotid-Primer spezifisch reassoziieren zu lassen (Annealing) und eine enzymatische Amplifikation der Target-Nukleinsäurestränge zu ermöglichen. Der Aptima SARS-CoV-2 Assay bildet spezifische Regionen der RNA des SARS-CoV-2-Virus nach. Die Detektion der RNA-Amplifikationsproduktsequenzen (Amplikon) wird durch Nukleinsäurehybridisierung erbracht. Chemilumineszente Einzelstrang-Nukleinsäuresonden, die einzigartig und komplementär zu einer Region jedes Target-Amplikons und jedes Amplikons der Internal Control (IC) sind, werden mit verschiedenen Acridiniumesternmolekülen (AE) markiert. Die mit AE markierten Sonden vereinigen sich mit Amplikon und bilden stabile Hybride. Das Selection Reagent differenziert die hybridisierte von der nicht hybridisierten Sonde und eliminiert somit die Erzeugung eines Messsignals von einer nicht hybridisierten Sonde. Während des Detektionsschritts wird Licht, das von den markierten Hybriden emittiert wird, als Photonensignale in einem Luminometer gemessen und als Relative Lichteinheiten (Relative Light Units, RLU) berichtet. Beim DKA können Signale anhand der unterschiedlichen Kinetikprofile der markierten Sonden unterschieden werden. Kinetikprofile werden aus den Messwerten für die Photonenabgabe während der Detektionslesezeit abgeleitet. Die chemilumineszierende Nachweisreaktion für das IC-Signal hat eine sehr schnelle Kinetik und ist vom „Flasher“-Kinetiktyp. Die chemilumineszierende Nachweisreaktion für das SARS-CoV-2-Signal ist relativ langsamer und ist vom „Glower“-Kinetiktyp. Die Testergebnisse werden nach einem Grenzwert auf der Grundlage der Gesamtanzahl der RLU und des kinetischen Kurventyps ermittelt.

Der Aptima SARS-CoV-2 Assay amplifiziert und weist unter Verwendung desselben „Glower“-Kinetiktyps zwei konservierte Regionen des ORF1ab-Gens in derselben Reaktion nach. Die beiden Regionen werden nicht unterschieden und die Amplifikation einer oder beider Regionen führt zu einem RLU-Signal. Die Testergebnisse werden nach einem Grenzwert auf der Grundlage der Gesamtanzahl der RLU und des kinetischen Kurventyps ermittelt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- A. *In-vitro*-Diagnostikum.
- B. Lesen Sie diese Packungsbeilage und die *Bedienungsanleitung für das Panther/Panther Fusion System* sorgfältig und vollständig durch.
- C. Für den professionellen Einsatz.

Laborbezogen

- D. Diese Verfahren sollten nur von Personen durchgeführt werden, die in der Anwendung dieses Assays und in der Handhabung potenziell infektiösen Materials entsprechend geschult sind. Bei Materialverschüttung sind die betroffenen Flächen unter Einhaltung entsprechender vor Ort gültiger Verfahren sofort zu desinfizieren.
- E. Alle Patientenproben sind gemäß der Laborpraxis sowie den Verfahren, welche die Grundlage der guten mikrobiologischen Praxis und Verfahren (GMPP) bilden, als infektiös zu handhaben und zu verarbeiten. Siehe „Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19)“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO Leitfaden zur Biosicherheit in Laboren in Bezug auf die Coronavirus-Krankheit [COVID-19]): vorläufiger Leitfaden. [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19)).
- F. Patientenproben können infektiös sein. Bei der Durchführung dieses Assays sind die allgemein gültigen Vorsichtsmaßnahmen zu befolgen. Der Laborleiter muss die richtigen Handhabungs- und Entsorgungsverfahren festlegen. Es darf nur Personal, das in der Handhabung von infektiösen Materialien geschult wurde, gestattet werden, dieses Diagnoseverfahren auszuführen.⁶
- G. Im Falle eines bestehenden Verdachts auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 auf Basis aktueller klinischer Screening-Kriterien, die von Gesundheitsbehörden empfohlen werden, sollten die Patientenproben unter angemessenen Vorsichtsmaßnahmen zur Infektionskontrolle entnommen werden.
- H. Nur die im Lieferumfang enthaltenen oder angegebenen Einweg-Laborprodukte verwenden.
- I. Verwenden Sie angemessene persönliche Schutzausrüstung bei der Entnahme und Handhabung von Patientenproben von Personen, bei denen der Verdacht einer SARS-CoV-2-Infektion besteht, wie in den Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) des CDC beschrieben.
- J. Beim Umgang mit Proben und Reagenzien ungepuderte Einweghandschuhe, Augenschutz und Laborkittel tragen. Nach dem Umgang mit Proben und Reagenzien die Hände gründlich waschen.
- K. Sämtliches Material, das mit den Proben und Reagenzien in Kontakt gekommen ist, gemäß den geltenden regionalen, nationalen und internationalen Vorschriften entsorgen.
- L. Anwendung guter Standardpraktiken für Molekularbiologie-Laboratorien, einschließlich Überwachung der Laborumgebung. Siehe *Überwachungsprotokoll für Laborkontamination für das Panther System*.

Probenbezogen

- M. Die auf den Panther Fusion Specimen Lysis Tube und dem RespDirect™-Entnahmekit angegebenen Verfallsdaten beziehen sich auf den Transfer der Probe in das Röhrchen und nicht auf die Testung der Probe. Die zu irgendeinem Zeitpunkt vor diesen Verfallsdaten entnommenen/transferierten Proben sind selbst dann für Tests gültig, wenn diese

Verfallsdaten abgelaufen sind, vorausgesetzt die Proben wurden gemäß der entsprechenden Packungsbeilage transportiert oder gelagert.



- N. Um die Probenintegrität zu wahren, müssen während des Probenversands die ordnungsgemäßen Lagerungsbedingungen aufrechterhalten werden. Die Probenstabilität unter anderen Versandbedingungen als den hier empfohlenen wurde nicht untersucht.
- O. Kreuzkontamination während der Probenhandhabungsschritte vermeiden. Die Proben können sehr hohe Konzentrationen von Viren oder anderen Organismen aufweisen. Es ist sicherzustellen, dass die Probenbehälter nicht miteinander in Berührung kommen. Benutzte Materialien dürfen nicht über offene Behälter hinweg entsorgt werden. Wechseln Sie die Handschuhe, wenn diese mit Proben in Kontakt kommen.

Assaybezogen

- P. Reagenzien und Kontrollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwenden.
- Q. Die Assay-Bestandteile unter den empfohlenen Lagerungsbedingungen aufbewahren. Weitere Informationen finden Sie unter *Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien* (Seite 7) und *Testverfahren mit dem Panther System* (Seite 13).
- R. Assayreagenzien oder Flüssigkeiten nicht miteinander kombinieren. Reagenzien und Flüssigkeiten nicht nachfüllen. Das Panther System überprüft die Reagenzien-Füllstände.
- S. Eine Kontamination der Reagenzien mit Mikroben und Ribonuklease vermeiden.
- T. Kein Material auf dem Gerät verwenden, das Guanidinthiocyanat oder guanidinhaltige Materialien enthält. Hoch reaktive und/oder toxische Verbindungen können sich in Verbindung mit Natriumhypochlorit bilden.
- U. Ein Reagenz in diesem Kit ist mit Gefahren- und Sicherheitssymbolen gekennzeichnet.

Hinweis: Die Gefahrenkommunikation spiegelt die Einstufung der EU-Sicherheitsdatenblätter (SDB) wider. Informationen zur Gefahrenkommunikation spezifisch für Ihre Region finden Sie im regionsspezifischen SDB in der Sicherheitsdatenblatt-Sammlung (Safety Data Sheet Library) unter www.hologic.com. Weitere Informationen zu den Symbolen finden Sie in der Symbollegende auf www.hologic.com/package-inserts.

Gefahrenhinweise für die EU	
—	<p>Amplification Reagent 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylethans ulfonsäure 25–30 %</p> <p>—</p> <p>H402 - Schädlich für Wasserorganismen. H412 - Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. P273 - Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P501 - Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.</p>
—	<p>Enzyme Reagent Poly(oxy-1,2-ethandiyl), .alpha.-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl) phenyl-omega.-hydroxy 1–5 % 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylethans ulfonsäure 1–5 %</p> <p>—</p> <p>H412 - Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. P273 - Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P501 - Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.</p>

	<p>Enzyme Reconstitution Solution <i>Glycerin 20–25 %</i> <i>Poly(oxy-1,2-ethandiy), .alpha.-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl) phenyl-.omega.-hydroxy 5–10 %</i> <i>4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylethans ulfonsäure 1–5 %</i></p> <p>—</p> <p>—</p> <p>H412 - Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. P273 - Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P501 - Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.</p>
	<p>Probe Reagent <i>Lauryl Sulfate Lithium Salt 35–40 %</i> <i>Bernsteinsäure 10–15 %</i></p> <p>—</p> <p>—</p> <p>H412 - Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. P273 - Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P501 - Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.</p>
 	<p>Selection Reagent <i>Borsäure 1–5 %</i> <i>Poly(oxy-1,2-ethandiy), .alpha.-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl) phenyl-.omega.-hydroxy 1–5 %</i> <i>Natriumhydroxid < 1 %</i></p> <p>Gefahr H315 - Verursacht Hautreizungen H360FD -Kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen. Kann das Kind im Mutterleib schädigen. P264 - Nach Gebrauch Gesicht, Hände und exponierte Haut gründlich waschen. P280 - Schutzhandschuhe/Schutz-kleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P302 + P352 - BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen. P321 – Besondere Behandlung (siehe ergänzende Anweisungen zur Ersten Hilfe auf diesem Kennzeichnungsetikett). P332 + P313 - Bei Hautreizung: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P362 + P364 - Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen. P201 – Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen. P202 – Vor Gebrauch alle Sicherheitshinweise lesen und verstehen. P308 + P313 - Bei Exposition oder falls betroffen: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P405 – Unter Verschluss aufbewahren. P501 - Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.</p>
	<p>Target Capture Reagent <i>4-(2-HYDROXYETHYL)PIPERAZIN-1-YLETHANS ULFONSÄURE 5–10 %</i> <i>EDETINSÄURE 1–5 %</i> <i>LITHIUMHYDROXID, MONOHYDRAT 1–5 %</i></p> <p>—</p> <p>—</p> <p>H412 - Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. P273 - Freisetzung in die Umwelt vermeiden P501 - Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.</p>

Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien

- A. Die folgende Tabelle zeigt die Lagerungsbedingungen und die Stabilität der Reagenzien und Kontrollen.

Reagenz	Lagerung im ungeöffneten Zustand	Offenes Kit (rekonstituiert)	
		Lagerung	Stabilität
Aptima SARS-CoV-2 Amplification Reagent	2 °C bis 8 °C	N. Z.	N. Z.
Aptima SARS-CoV-2 Enzyme Reagent	2 °C bis 8 °C	N. Z.	N. Z.
Aptima SARS-CoV-2 Probe Reagent	2 °C bis 8 °C	N. Z.	N. Z.
Aptima SARS-CoV-2 Internal Control	2 °C bis 8 °C	N. Z.	N. Z.
Aptima SARS-CoV-2 Positivkontrolle	2 °C bis 8 °C	N. Z.	N. Z.
Aptima SARS-CoV-2 Negativkontrolle	2 °C bis 8 °C	N. Z.	N. Z.
Aptima SARS-CoV-2 Amplification Reconstitution Solution	2 °C bis 30 °C	2 °C bis 8 °C	30 Tage
Aptima SARS-CoV-2 Lösung zur Enzyme Reconstitution Solution	2 °C bis 30 °C	2 °C bis 8 °C	30 Tage
Aptima SARS-CoV-2 Probe Reconstitution Solution	2 °C bis 30 °C	2 °C bis 8 °C	30 Tage
Aptima SARS-CoV-2 Selection Reagent	2 °C bis 30 °C	2 °C bis 30 °C	30 Tage
Aptima SARS-CoV-2 Selection Reagent	15 °C bis 30 °C	15 °C bis 30 °C	30 Tage

- B. Bei gekühlter Lagerung des Selection Reagent sollte dieses sich erst auf Raumtemperatur erwärmen, bevor es in das Panther System eingebracht wird.
- C. Das Target Capture Reagent (wTCR) ist 30 Tage lang stabil, wenn es bei 15 °C bis 30 °C gelagert wird. Nicht gekühlt lagern.
- D. Nach der Rekonstitution sind das Enzyme Reagent, Amplification Reagent und das Probe Reagent stabil für 30 Tage bei Lagerung im Temperaturbereich von 2 °C bis 8 °C.
- E. Alle unbenutzten rekonstituierten Reagenzien und das wTCR nach 30 Tagen oder nach Ablauf des Verfallsdatums der Hauptcharge (das frühere Datum ist ausschlaggebend) entsorgen.
- F. Kontrollen sind bis zum auf dem jeweiligen Fläschchen angegebenen Datum stabil.
- G. Im Panther System aufbewahrte Reagenzien sind im Gerät 120 Stunden stabil.
- H. Das Probe Reagent und das rekonstituierte Probe Reagent sind lichtempfindlich. Die Reagenzien sind vor Licht geschützt zu lagern. Die angegebene rekonstituierte Stabilität basiert auf einer 12-stündigen Aussetzung des rekonstituierten Probe Reagent gegenüber zwei 60-Watt-Leuchtstoffbirnen, im Abstand von ca. 43 cm und einer Temperatur unter 30 °C. Die Lichtexposition des rekonstituierten Probe Reagent sollte entsprechend eingeschränkt werden.
- I. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur können manche Kontrollröhrchen eine Trübung aufweisen oder Präzipitate enthalten. Trübung oder Präzipitate in Verbindung mit Kontrollen haben keine Auswirkung auf die Leistung der Kontrollen. Die Kontrollen können sowohl klar als auch getrübt/mit Präzipitaten verwendet werden. Wenn klare Kontrollen gewünscht

werden, kann die Solubilisierung beschleunigt werden, indem sie im oberen Raumtemperaturbereich (15 °C bis 30 °C) inkubiert werden.

J. Die Reagenzien nicht einfrieren.

Probenentnahme und -lagerung

Patientenproben – Vom Patienten entnommenes klinisches Material, das in ein passendes Transportsystem gefüllt wird. Für den Aptima SARS-CoV-2 Assay umfasst dies NP- und nasale Abstrichproben, die in Virus-Transportmedium (VTM/UTM) oder erweitertem Probentransportmedium (eSTM) mit dem RespDirect-Entnahmekit gesammelt werden.

Proben – Ist ein allgemeiner Begriff zur Beschreibung von Material zur Testung im Panther System, einschließlich Patientenproben, in ein Panther Fusion Specimen Lysis Tube umgefüllte Patientenproben und Kontrollen.

Hinweis: *Alle Patientenproben sind als potenziell infektiös zu handhaben. Es sind allgemeine Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.*

Hinweis: *Bei den Schritten, die eine Handhabung von Patientenproben erfordern, darauf achten, eine Kreuzkontamination zu vermeiden. Benutztes Material ist beispielsweise so zu entsorgen, dass es nicht über geöffnete Röhrchen geführt wird.*

Probenentnahme

NP- und nasale Abstrichproben entsprechend der Standardtechnik mit einem Polyester-, Viskose- oder Nylon-bestückten Tupfer entnehmen. Die Tupferprobe umgehend in 3 ml des VTM oder UTM geben. NP- und nasale Abstrichproben können auch mit dem RespDirect-Entnahmekit entnommen werden.

Die folgenden Typen des VTM/UTM wurden für die Verwendung mit dem Aptima SARS-CoV-2 Assay verifiziert:

- Remel MicroTest M4RT, M5 oder M6 Formulierungen
- Copan Universal Transport Medium
- BD Universal Viral Transport Medium
- Hardy Diagnostics Viral Transport Medium

Bearbeitung von Patientenproben

Bearbeitung von Patientenproben mit dem Panther Fusion Specimen Lysis Tube

1. Vor der Testung im Panther System 500 µl der entnommenen Patientenprobe aus einem UTM oder VTM in ein Panther Fusion Specimen Lysis Tube umfüllen.

Hinweis: *Wenn Sie eine eingefrorene Patientenprobe testen, bringen Sie die Patientenprobe vor der Verarbeitung auf Raumtemperatur.*

Bearbeitung von Patientenproben mit dem erweiterten Direct Load-Röhrchen (RespDirect-Entnahmekit)

1. Nach der Entnahme der Patientenprobe in das erweiterte Direct Load-Röhrchen (RespDirect-Entnahmekit) kann die Patientenprobe in das Panther System geladen werden.

Hinweis: Wenn Gerinnsel beobachtet werden, können die Proben 5–10 Minuten lang bei 1.800 U/min auf einem Vortex-Mischer für mehrere Reaktionsgefäße gemischt werden (oder Einstellung 5 bei Kat.- Nr. 102160G).

Alternativ können einzelne Röhrchen 15 Sekunden lang von Hand bei maximaler Geschwindigkeit auf einem handelsüblichen Vortex-Tischmischer gemischt werden.

Sofern bereits durchstochen, vor dem Mischen mit dem Vortex-Mischer einen neuen durchstechbaren Deckel auf dem Röhrchen anbringen.

Wenn beim Wiederholungstest ein CLT-Ergebnis erhalten wird, eine neue Probe entnehmen.

Hinweis: Wenn Sie eine eingefrorene Patientenprobe testen, bringen Sie die Patientenprobe vor dem Laden auf das Panther System auf Raumtemperatur.

Hinweis: Wenn das Labor ein Enhanced Direct Load-Röhrchen (RespDirect-Entnahmekit) ohne Tupfer oder mit zwei Tupfern erhält, muss die Probe abgelehnt werden.

Probenlagerung

Lagerung von Patientenproben mit dem Panther Specimen Lysis Tube

1. Nach der Entnahme können NP- und nasale Abstrichproben in VTM/UTM bis zu 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden, bevor sie in das Panther Fusion Specimen Lysis Tube umgefüllt werden. Übrige Patientenprobenvolumina können bei ≤-70 °C gelagert werden. Gefrier-/Auftauzyklen sollten wegen der möglichen Schädigung der Proben minimiert werden.
2. Proben im Panther Fusion Specimen Lysis Tube können unter den folgenden Bedingungen gelagert werden:
 - bis zu 6 Tage bei 15 °C bis 30 °C oder
 - bis zu 3 Monate bei 2 °C bis 8 °C, -20 °C und -70 °C. Gefrier-/Auftauzyklen sollten wegen der möglichen Schädigung der Proben minimiert werden.
3. Bereits getestete Proben sind mit einer neuen sauberen Plastikfolie oder einer Barrierefolie abzudecken.
4. Wenn getestete Proben gefroren oder versandt werden müssen, entfernen Sie den durchstechbaren Deckel und setzen Sie einen neuen nicht-durchstechbaren Deckel auf die Probenröhrchen. Beim Versand von Proben zum Testen an einer anderen Einrichtung müssen die empfohlenen Temperaturen eingehalten werden. Vor der Entfernung des Deckels von bereits getesteten und wieder verschlossenen Proben können die Probenröhrchen 5 Minuten bei einer relativen Zentrifugalkraft (RCF) von 420 zentrifugiert werden, um die gesamte Flüssigkeit zum Boden des Röhrchens zu bringen. Spritzer und Kreuzkontamination vermeiden.

Probenlagerung mit dem Enhanced Direct Load-Röhrchen (RespDirect-Entnahmekit)

1. NP- und nasale Abstrichproben können unter den folgenden Bedingungen gelagert werden:
 - bis zu 6 Tage bei 15 °C bis 30 °C oder
 - bis zu 3 Monate bei 2 °C bis 8 °C, -20 °C und -70 °C. Gefrier-/Auftauzyklen sollten wegen der möglichen Schädigung der Proben minimiert werden.

2. Bereits getestete Proben sind mit einer neuen sauberen Plastikfolie oder einer Barrierefolie abzudecken.
3. Wenn getestete Proben gefroren oder versandt werden müssen, entfernen Sie den durchstechbaren Deckel und setzen Sie einen neuen nicht-durchstechbaren Deckel auf die Probenröhrchen. Beim Versand von Proben zum Testen an einer anderen Einrichtung müssen die empfohlenen Temperaturen eingehalten werden. Vor der Entfernung des Deckels von bereits getesteten und wieder verschlossenen Proben können die Probenröhrchen 5 Minuten bei 420 RCF (relative Zentrifugalkraft) zentrifugiert werden, damit sich die gesamte Flüssigkeit am Boden des Gefäßes sammelt. Spritzer und Kreuzkontamination vermeiden.

Transport von Patientenproben

Die Probenlagerungsbedingungen aufrechterhalten, wie im Abschnitt *Probenentnahme und -lagerung* auf Seite 8 beschrieben.

Hinweis: Ein Versand der Patientenproben muss in Übereinstimmung mit geltenden nationalen, internationalen und regionalen Frachtbestimmungen erfolgen.

Panther System

Nachstehend sind die Reagenzien für den Aptima SARS-CoV-2 Assay für das Panther System gelistet. Die Symbole zur Identifikation der Reagenzien sind neben dem Reagenznamen angegeben.

Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien

Aptima SARS-CoV-2 Assay Kit PRD-07881

100 Tests (2 Schachteln)

Aptima SARS-CoV-2, gekühlte Schachtel (Schachtel 1 von 2)
(Lagerung bei 2 °C bis 8 °C nach Empfang)

Symbol	Komponente	Menge Kit für 100 Tests
A	Aptima SARS-CoV-2 Amplification Reagent <i>Nicht-infektiöse Nukleinsäuren, getrocknet, in gepufferter Lösung mit < 5 % Füllstoff.</i>	1 Fläschchen
E	Aptima SARS-CoV-2 Enzyme Reagent <i>Reverse Transkriptase und RNA-Polymerase, getrocknet in HEPES-gepufferter Lösung mit < 10 % Füllreagenz.</i>	1 Fläschchen
P	Aptima SARS-CoV-2 Probe Reagent <i>Nicht infektiöse chemilumineszierende DNA-Sonden, getrocknet in Succinatpufferlösung mit < 5 % Detergens.</i>	1 Fläschchen
IC	Aptima SARS-CoV-2 Internal Control	1 Fläschchen

Aptima SARS-CoV-2, Raumtemperatur-Schachtel (Schachtel 2 von 2)
(Lagerung bei 15 °C bis 30 °C nach Empfang)

Symbol	Komponente	Menge Kit für 100 Tests
AR	Aptima SARS-CoV-2 Amplification Reconstitution Solution <i>Wässrige Lösung mit Konservierungsmitteln.</i>	1 x 12,2 ml
ER	Aptima SARS-CoV-2 Lösung zur Enzyme Reconstitution Solution <i>HEPES-gepufferte Lösung mit oberflächenaktiver Substanz und Glycerol.</i>	1 x 6,6 ml
PR	Aptima SARS-CoV-2 Probe Reconstitution Solution <i>Succinatpufferlösung mit < 5 % Detergens.</i>	1 x 15,7 ml
S	Aptima SARS-CoV-2 Selection Reagent <i>600 mM gepufferte Boratlösung mit oberflächenaktiver Substanz.</i>	1 x 45,0 ml
TCR	Aptima SARS-CoV-2 Selection Reagent <i>Gepufferte Salzlösung mit Festphase und Fänger-Oligomeren.</i>	1 x 27,0 ml
	Rekonstitutionsverbindungsstücke	3
	Barcode-Blatt für Hauptcharge	1 Blatt

Erforderliche und nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

Hinweis: Die von Hologic erhältlichen Materialien sind mit der Katalognummer aufgeführt, sofern nicht anders angegeben.

	<u>Kat.- Nr.</u>
Panther System	303095
Panther Fusion Modul-Upgrade	PRD-04173
Panther Fusion System	PRD-04172
Panther System Continuous Fluid and Waste (Panther Plus)	PRD-06067
Aptima Assayflüssigkeitskit <i>(Aptima Waschlösung, Aptima Puffer für Deaktivierungsflüssigkeit und Aptima Ölreagenz)</i>	303014 (1000 Tests)
Aptima Auto Detect Kit	303013 (1000 Tests)
Multi-Röhrchen-Einheiten (MTU)	104772-02
Panther Entsorgungsbeutel-Kit	902731
Panther Abfallabdeckung	504405
Oder Panther Durchlaufkit <i>enthält MTUs, Entsorgungsbeutel, Abdeckungen für Abfallbehälter, Assayflüssigkeiten und Auto Detects</i>	303096 (5000 Tests)
Spitzen, 1000 µl, gefiltert, leitfähig, zur Flüssigkeitsstandmessung und Einwegmaterial <i>Nicht alle Produkte sind in allen Regionen verfügbar. Wenden Sie sich an Ihren Vertreter, um regionsspezifische Informationen zu erhalten.</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04128 MME-04134 (30180117 Tecan)
Aptima SARS-CoV-2 Kit mit Kontrollen <i>PK – Aptima SARS-CoV-2 Positivkontrolle. Nicht infektiöse Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit < 5 % Detergens. Menge: 5 x 1,7 ml</i> <i>NK – Aptima SARS-CoV-2 Negativkontrolle. Eine gepufferte Lösung mit < 5 % Detergens. Menge: 5 x 1,7 ml</i>	PRD-07882
RespDirect-Entnahmekit, 50 pro Box	PRD-07403
Aptima Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für endozervikale Tupferproben und Tupferproben der männlichen Harnröhre	301041
Panther Fusion Specimen Lysis Tube, 100 pro Beutel <i>Röhrchen enthält 0,71 ml STM mit einem durchstechbaren Deckel</i>	PRD-04339
Chlorbleiche, 5 % bis 8,25 % (0,7 M bis 1,16 M) Natriumhypochloritlösung	—
Einweghandschuhe	—
Nicht-durchstechbare Ersatzdeckel	504415
Ersatzdeckel für die Kits mit 100 Tests <i>Rekonstitutionslösungen für Amplification Reagent, Enzyme Reagent und Probe Reagent CL0041(100 Deckel)</i> <i>TCR und Selection Reagent</i>	— 501604 (100 Deckel)

Optionale Materialien

	<u>Kat.- Nr.</u>
Hologic Bleichmittel-Verstärker für die Reinigung für die routinemäßige Reinigung von Oberflächen und Geräten	302101
Wippschüttler für Röhrchen	—
Vortex-Mischer für mehrere Reaktionsgefäße	102160G
Tisch-Vortex-Mischer	—

Testverfahren mit dem Panther System

Hinweis: Nähere Verfahrensinformationen finden Sie in der Bedienungsanleitung für das Panther/Panther Fusion System.

A. Vorbereitung des Arbeitsbereichs

Reinigen Sie die Arbeitsflächen, wo die Reagenzien und Proben vorbereitet werden. Die Arbeitsflächen mit einer 2,5%igen bis 3,5%igen (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung abwischen. Lassen Sie die Natriumhypochloritlösung mindestens 1 Minute auf den Flächen einwirken. Spülen Sie sie anschließend mit Wasser ab. Die Natriumhypochloritlösung darf nicht antrocknen. Decken Sie die Arbeitsfläche, auf der die Reagenzien und Proben vorbereitet werden, mit sauberen, absorbierenden Labortischunterlagen mit Kunststoffunterschicht ab.

B. Reagenzrekonstitution/Vorbereitung eines neuen Kits

Hinweis: Die Reagenzrekonstitution sollte vor Beginn von Arbeiten mit dem Panther System durchgeführt werden.

1. Vor dem Test müssen Amplification, Enzyme und Probe Reagents rekonstituiert werden, indem der Inhalt der Flaschen mit gefriergetrocknetem Reagenz mit entsprechender Rekonstitutionslösung kombiniert wird.
 - a. Lassen Sie die gefriergetrockneten Reagenzien vor der Verwendung auf Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) aufwärmen.
 - b. Paaren Sie jede Rekonstitutionslösung mit ihrem gefriergetrockneten Reagenz. Vor Anschluss des Rekonstitutionsverbindungsstücks kontrollieren, dass Rekonstitutionslösung und Reagenz übereinstimmende Symbole auf den Etiketten aufweisen.
 - c. Die Chargennummern auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt kontrollieren, um sicherzustellen, dass die richtigen Reagenzien miteinander gepaart werden. Beschriften Sie die Verschlüsse der Flaschen mit Rekonstitutionslösung.
 - d. Öffnen Sie das Glasfläschchen mit dem gefriergetrockneten Reagenz und stecken Sie das gekerbte Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks fest in die Glasfläschchenöffnung (Abbildung 1, Schritt 1).
 - e. Öffnen Sie die entsprechende Rekonstitutionslösung und legen Sie den Deckel auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche.
 - f. Halten Sie die Flasche mit der Rekonstitutionslösung auf dem Labortisch fest und stecken Sie das andere Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks in die Flaschenöffnung (Abbildung 1, Schritt 2).

- g. Drehen Sie die zusammengefügt Flaschen langsam um. Lassen Sie die Lösung aus der Flasche in das Glasfläschchen ablaufen (Abbildung 1, Schritt 3).
- h. Schwenken Sie die zusammengefügt Flaschen mindestens 10 Sekunden lang. Beim Schwenken der Flasche Schaumbildung vermeiden. (Abbildung 1, Schritt 4)
- i. Um sicherzustellen, dass sich das gefriergetrocknete Reagenz vollständig auflöst, schwenken Sie die Flaschen erneut mindestens 10 Sekunden lang und mischen Sie anschließend die Lösung gründlich, indem Sie das Glasfläschchen leicht nach vorne und hinten kippen.
- j. Überprüfen Sie per Sichtprüfung, ob sich das Reagenz vollständig aufgelöst hat und kein Pulver, keine Klumpen oder Schlieren vorhanden sind.
- k. Drehen Sie die zusammengefügt Flaschen dann wieder langsam um, damit die Lösung komplett in die Flasche mit der Rekonstitutionslösung zurück fließen kann (Abbildung 1, Schritt 5).
- l. Entfernen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück und das Glasfläschchen (Abbildung 1, Schritt 6).
- m. Verschließen Sie die Plastikflasche entweder mit dem aufbewahrten, beschrifteten Verschluss für das Reagenz oder mit einem neuen Verschluss. Achten Sie darauf, dass die Verschlüsse nicht vertauscht werden. Tragen Sie die Initialen des Anwenders und das Rekonstitutionsdatum auf dem Etikett ein (Abbildung 1, Schritt 7).
- n. Entsorgen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück und das Glasfläschchen (Abbildung 1, Schritt 8).
- o. Mischen Sie alle Reagenzien vor dem Laden in das Panther System durch vorsichtiges Umdrehen gründlich durch.

Option: Ein zusätzliches Mischen der Amplification, Enzyme und Probe Reagents ist zulässig, wenn die wieder verschlossenen Plastikflaschen bei mäßiger Geschwindigkeit auf einen Wippschüttler für Röhrchen gestellt und mindestens 5 Minuten gewippt werden. Stellen Sie sicher, dass die Reagenzien gründlich gemischt sind.

Warnung: Bei der Rekonstitution von Reagenzien Schaumbildung vermeiden. Schaum beeinträchtigt die Füllstandsmessung im Panther System.

Warnung: Ausreichendes Mischen der Reagenzien ist erforderlich, um die erwarteten Testergebnisse zu erhalten.

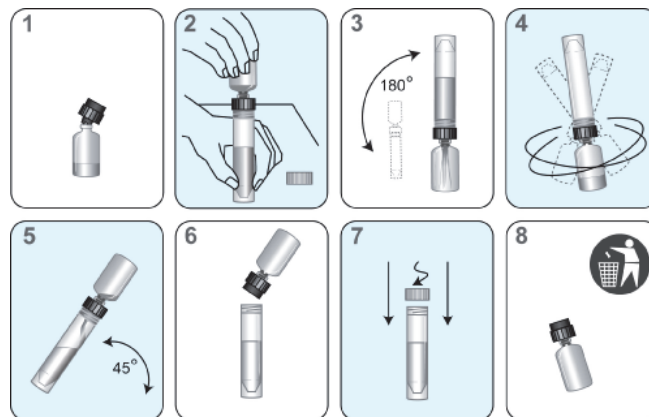


Abbildung 1. Rekonstitutionsverfahren mit dem Panther System

2. Vorbereitung des working Target Capture Reagent (wTCR)
 - a. Stellen Sie sicher, dass die richtigen Flaschen TCR und IC miteinander gepaart wurden.
 - b. Prüfen Sie die Reagenzchargennummern auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt, um sicherzustellen, dass die entsprechenden Reagenzien im Kit miteinander gepaart wurden.
 - c. Öffnen Sie die Flasche mit TCR und legen Sie den Verschluss auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche.
 - d. Öffnen Sie die Flasche mit der IC und gießen Sie den gesamten Inhalt in die Flasche mit TCR. Sie können erwarten, dass eine geringe Menge Flüssigkeit in der IC Flasche verbleibt.
 - e. Die TCR-Flasche verschließen und die Lösung behutsam schwenken, um den Inhalt zu durchmischen. Während dieses Schritts Schaumbildung vermeiden.
 - f. Tragen Sie die Initialen des Anwenders und das aktuelle Datum auf dem Etikett ein.
 - g. Entsorgen Sie die IC-Flasche und den Deckel.
3. Vorbereitung des Selection Reagent
 - a. Die Chargennummer auf der Reagenzflasche überprüfen, um sicherzustellen, dass sie mit der Chargennummer auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt übereinstimmt.
 - b. Tragen Sie die Initialen des Anwenders und das aktuelle Datum auf dem Etikett ein.

Hinweis: Alle Reagenzien vor dem Laden in das System durch vorsichtiges Umdrehen gründlich durchmischen. Beim Umdrehen der Reagenzien Schaumbildung vermeiden.

C. Reagenzienvorbereitung für bereits rekonstituierte Reagenzien

1. Zuvor rekonstituierte Amplifikation, Enzyme und Probe Reagents müssen vor dem Start des Assays auf Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) gebracht werden.

Option: Die mit Deckel verschlossenen Plastikflaschen mit dem rekonstituierten Amplifikation, Enzyme und Probe Reagents können bei mäßiger Geschwindigkeit auf einen Wippschüttler für Röhrchen gestellt und mindestens 25 Minuten geneigt werden, um sicherzustellen, dass die Reagenzien Raumtemperatur erreichen und gründlich gemischt sind.
2. Wenn das rekonstituierte Probe Reagent ein Präzipitat enthält, das bei Raumtemperatur nicht wieder in Lösung geht, erwärmen Sie die mit Deckel verschlossene Flasche 1 bis 2 Minuten auf eine Temperatur von nicht über 62 °C. Nach diesem Erwärmungsschritt kann das Probe Reagent verwendet werden, selbst wenn noch ein Restpräzipitat vorhanden ist. Mischen Sie das Probe Reagent vor dem Laden in das System durch Umdrehen, ohne Schaum zu bilden.
3. Mischen Sie alle Reagenzien vor dem Laden in das System durch vorsichtiges Umdrehen gründlich durch. Beim Umdrehen der Reagenzien Schaumbildung vermeiden. Dieser Schritt ist nicht erforderlich, wenn Reagenzien nach dem Mischen auf dem Wippschüttler für Röhrchen direkt in das System geladen werden.
4. Reagenzflaschen nicht nachfüllen. Das Panther System erkennt Flaschen, die nachgefüllt wurden, und nimmt sie nicht an.
5. *Ausreichendes Mischen der Reagenzien ist erforderlich, um die erwarteten Testergebnisse zu erhalten.*

D. Probenhandhabung

Hinweis: Vor Laden von Patientenproben in das Panther System, sind die Patientenproben entsprechend den Probenhandhabungsanweisungen im Abschnitt Probenentnahme und -lagerung vorzubereiten.

1. Prüfen Sie die Probenröhrchen vor dem Laden in den Ständer. Wenn ein Probenröhrchen Luftblasen enthält oder ein geringeres Volumen als üblicherweise besitzt, klopfen Sie leicht auf den Boden des Röhrchens, damit der Inhalt auf den Boden sinkt.

Hinweis: Zur Vermeidung von Bearbeitungsfehlern bei Proben, die in das Panther Fusion Specimen Lysis Tube umgefüllt wurden, ist sicherzustellen, dass dem Röhrchen das korrekte Probenvolumen hinzugefügt wird. Wenn dem Röhrchen die korrekte entnommene Patientenprobe hinzugefügt wird, reicht das Volumen für die Durchführung von 3 Nukleinsäureextraktionen.

Hinweis: Beim Enhanced Direct Load-Röhrchen (RespDirect-Entnahmekit) reicht das Volumen für die Durchführung von 4 Nukleinsäureextraktionen.

E. Vorbereitung des Systems

1. Richten Sie das System entsprechend den Anweisungen in der *Bedienungsanleitung für das Panther/Panther Fusion System (Panther/Panther Fusion System Operator's Manual)* und den *Verfahrenshinweise* ein. Achten Sie darauf, dass Reagenzienstände und TCR Adapter geeigneter Größe verwendet werden.
2. Laden Sie die Proben.

Verfahrenshinweise

A. Kontrollen

1. Um einen vorschriftsmäßigen Betrieb mit der Aptima Assay Software für das Panther System sicherzustellen, ist ein Paar Kontrollen erforderlich. Die Aptima SARS-CoV-2 Positivkontrollen und Negativkontrollen können in eine beliebige Ständerposition bzw. Bahn im Probenfach des Panther Systems geladen werden. Die Pipettierung der Patientenproben beginnt, sobald eine der beiden folgenden Bedingungen erfüllt ist:
 - a. Das System verarbeitet derzeit ein Kontrollenpaar.
 - b. Gültige Ergebnisse für die Kontrollen werden auf dem System registriert.
2. Sobald die Kontrollenröhrchen für ein bestimmtes Reagenzien-Kit pipettiert wurden und in Bearbeitung sind, können mit dem zugehörigen Kit bis zu 24 Stunden lang Patientenproben ausgeführt werden, es sei denn, dass:
 - a. die Kontrollenergebnisse ungültig sind.
 - b. das zugehörige Assay-Reagenzien-Kit aus dem System genommen wird.
 - c. die Haltbarkeit des zugehörigen Assayreagenzienkits überschritten ist.
3. Jedes Aptima-Kontrollröhrchen kann einmal getestet werden. Wenn versucht wird, mehr als einmal aus dem Röhrchen zu pipettieren, kann es zu Verarbeitungsfehlern kommen.
4. Die Pipettierung der Patientenproben beginnt, sobald eine der beiden folgenden Bedingungen erfüllt ist:
 - a. Gültige Ergebnisse für die Kontrollen werden auf dem System registriert.
 - b. Das System behandelt derzeit die Assaykontrollen.

B. Temperatur

Raumtemperatur ist definiert als 15 °C bis 30 °C.

C. Handschuhpuder

Wie in jedem Reagenzsystem kann übermäßiger Puder auf manchen Handschuhen eine Kontamination geöffneter Röhrchen verursachen. Es werden ungepuderte Handschuhe empfohlen.

D. Überwachungsprotokoll für Laborkontamination für das Panther System

Es gibt viele laborspezifische Faktoren, die zu einer Kontamination beitragen können, darunter Testvolumen, Arbeitsablauf, Krankheitsprävalenz und verschiedene andere Laboraktivitäten. Diese Faktoren sind zu berücksichtigen, wenn die Häufigkeit der Kontaminationsüberwachung festgelegt wird. Die Intervalle zur Kontaminationsüberwachung sollten im Hinblick auf die Praktiken und Verfahren jedes Labors festgelegt werden.

Zur Überwachung der Laborkontamination kann das folgende Verfahren mit dem Aptima Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für endozervikale und männliche urethrale Tupferproben durchgeführt werden:

1. Beschriften Sie die Tupfertransportröhrchen mit den Zahlen, die den zu testenden Bereichen entsprechen.
2. Nehmen Sie den Probenentnahmetupfer (blauer Schaft mit grünem Aufdruck) aus der Verpackung, feuchten Sie den Tupfer im Probenentransportmedium (STM) an und nehmen Sie im ausgewiesenen Bereich mit einer Kreisbewegung eine Tupferprobe auf.
3. Setzen Sie den Tupfer sofort in das Transportröhrchen ein.
4. Brechen Sie den Tupferschaft an der Einkerbung vorsichtig ab. Achten Sie dabei darauf, dass der Inhalt nicht verspritzt wird.
5. Verschließen Sie das Transportröhrchen für den Probenentnahmetupfer wieder fest.
6. Wiederholen Sie Schritt 2 bis 5 für alle Abstrichbereiche.

E. Wenn die Ergebnisse positiv sind, siehe *Interpretation der Ergebnisse*. Für weitere Informationen über die spezifische Kontaminationsüberwachung des Panther Systems wenden Sie sich an den Technischen Kundendienst von Hologic.

Qualitätskontrolle

Ein Lauf oder ein Patientenprobenergebnis kann vom Panther System für ungültig erklärt werden, wenn während der Durchführung des Assays Probleme auftreten. Proben mit ungültigen Ergebnissen müssen erneut getestet werden.

Negativ- und Positivkontrollen

Zur Erzeugung gültiger Ergebnisse muss ein Satz von Assaykontrollen getestet werden. Ein Replikat der negativen Assaykontrolle und der positiven Assaykontrolle müssen jedes Mal getestet werden, wenn ein neues Kit in das Panther System geladen wird oder wenn das aktuelle Set gültiger Kontrollen das Verfallsdatum überschritten hat.

Das Panther System ist so konfiguriert, dass Assaykontrollen in einem vom Administrator festgelegten Intervall von bis zu 24 Stunden durchgeführt werden. Die Software des Panther Systems warnt den Anwender, wenn Assaykontrollen notwendig sind und beginnt neue Tests erst, wenn die Assaykontrollen geladen wurden und die Verarbeitung begonnen hat.

Während der Verarbeitung werden die Annahmekriterien für die Assaykontrollen vom Panther System automatisch verifiziert. Zur Erzeugung gültiger Ergebnisse müssen die Assaykontrollen eine Reihe von Gültigkeitsprüfungen bestehen, die vom Panther System durchgeführt werden.

Wenn die Assaykontrollen alle Gültigkeitsprüfungen bestanden haben, werden sie für das vom Administrator festgelegte Zeitintervall als gültig erachtet. Wenn dieses Zeitintervall abgelaufen ist, sind die Assaykontrollen für das Panther System verfallen, weshalb die Testung eines neuen Assaykontrollsets notwendig ist, bevor neue Probendurchläufe begonnen werden.

Wenn eine der Assaykontrollen die Gültigkeitsprüfungen nicht besteht, annulliert das Panther System automatisch die betroffenen Proben, und es ist die Testung eines neuen Assaykontrollsets erforderlich, bevor neue Probendurchläufe begonnen werden.

Internal Control

Jeder Probe mit dem wTCR wird eine Internal Control hinzugefügt. Während der Verarbeitung werden die Annahmekriterien für Internal Control von der Software auf dem Panther System automatisch verifiziert. Der Nachweis der Internal Control ist nicht erforderlich für Proben, die für SARS-CoV-2 positiv sind. Die Internal Control muss in allen Proben nachgewiesen werden, die negativ für SARS-CoV-2-Targets sind; Proben, die diese Kriterien nicht erfüllen, werden als ungültig berichtet. Jede Probe mit einem ungültigen Ergebnis muss erneut getestet werden.

Das Panther System verifiziert alle Prozesse genau, wenn gemäß den Anweisungen in dieser Packungsbeilage und in der *Bedienungsanleitung für das Panther/Panther Fusion System* verfahren wird.

Interpretation der Ergebnisse

Das Panther System bestimmt automatisch die Ergebnisse für Proben und Kontrollen. Testergebnisse können negativ, positiv oder ungültig sein.

Das erste gültige Ergebnis ist das Ergebnis, das berichtet werden sollte. Proben mit ungültigen Ergebnissen sollten erneut getestet werden. Wenn das Ergebnis nach dem erneuten Test ungültig ist, sollte eine neue Patientenprobe entnommen werden.

Tabelle 1 zeigt die möglichen Ergebnisse, die in einem gültigen Lauf mit den Interpretationen des Ergebnisses angegeben werden.

Tabelle 1: Ergebnisinterpretation

SARS-CoV-2-Ergebnis	IC-Ergebnis	Interpretation
Neg.	Gültig	Kein SARS-CoV-2 nachgewiesen.
POS	Gültig	SARS-CoV-2 nachgewiesen.
Ungültig	Ungültig	Ungültig. Bei der Erzeugung des Ergebnisses ist ein Fehler aufgetreten; Probe erneut testen.

Hinweis: Der Nachweis der Internal Control ist nicht erforderlich für Proben, die für SARS-CoV-2 positiv sind.

Einschränkungen

- A. Dieser Test darf nur von Mitarbeitern durchgeführt werden, die in der Durchführung des Tests unterwiesen wurden. Eine Nichtbefolgung dieser Anweisungen kann fehlerhafte Ergebnisse zur Folge haben.
- B. Zuverlässige Ergebnisse hängen von der korrekten Entnahme, dem Transport, der Lagerung und der Verarbeitung der Patientenproben ab.
- C. Eine Kontamination ist durch Einhaltung der guten Laborpraxis und der in der vorliegenden Packungsbeilage angegebenen Vorgehensweise zu vermeiden.
- D. Ein positives Ergebnis zeigt den Nachweis von Nukleinsäure aus dem entsprechenden Virus an. Nukleinsäure kann weiter vorhanden sein, auch nachdem das Virus nicht mehr vermehrungsfähig ist.

Analytische Leistung

Analytische Sensitivität

Die analytische Sensitivität (Nachweisgrenze oder LoD) des Aptima SARS-CoV-2 Assay wurde nachgewiesen, indem Verdünnungsreihen gemischter, bearbeiteter negativer klinischer NP-Abstrichproben-VTM-/UTM-Matrix getestet wurden, die mit dem inaktivierten, kultivierten SARS-CoV-2-Virus (USA-WA1/2020; BEI Resources; NR-52281) und dem internationalen WHO-Standard für SARS-CoV-2 (NIBSC 20/146) versetzt war. Für das kultivierte Virus wurden zehn Replikate jeder Verdünnungsreihe für jeweils zwei Assayreagenzienchargen auf zwei Panther Systemen untersucht. Für die LoD wurde 0,01 TCID₅₀/ml in der Testprobe (0,026 TCID₅₀/ml in der reinen, unbehandelten Probe) nachgewiesen und durch Testung von mindestens 20 zusätzlichen Replikaten mit einer Assayreagenziencharge verifiziert. Für den internationalen WHO-Standard wurden mindestens 24 Replikate mit jeder der drei Reagenzienchargen unter Verwendung der Probit-Analyse für jede Charge getestet und mit weiteren 24 Replikaten unter Verwendung einer einzigen Charge bestätigt. Die niedrigste Konzentration, bei der ein Nachweis von $\geq 95\%$ beobachtet wurde, lag bei 87,5 IE/ml (224 IE/ml in der reinen, unbehandelten Probe). Die LoD-Bestätigung erfolgte ebenfalls mit dem RespDirect-Entnahmekit bei 24 Replikaten mit einer einzigen Reagenziencharge, und es wurde ein Nachweis von $\geq 95\%$ bei 27,7 IE/ml beobachtet.

Die analytische Sensitivität des Aptima SARS-CoV-2 Assay wurde zusätzlich unter Verwendung von Referenzmaterial von drei gewerblichen Anbietern beurteilt. Es wurden Verdünnungsreihen der Nukleinsäurematerialien in STM hergestellt und 20 oder mehr Replikate auf jeder Stufe unter Verwendung von zwei Assayreagenzienchargen auf zwei Panther Systemen getestet. Die niedrigste Verdünnungsstufe, die eine Detektion von $\geq 95\%$ für die Referenzmaterialien ergab, betrug 83 Kopien/ml (212,5 Kopien/ml in der reinen, unbehandelten Probe) und ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Beurteilung der analytischen Sensitivität von gewerblichem Referenzmaterial

Anbieter	Name	Referenznr.	Chargen-Nr.	Analytische Sensitivität
ZeptoMetrix	SARS-CoV-2 Externe Laufkontrolle	NATSARS(COV2)-ERC	324332	83 Kopien/ml
SeraCare	AccuPlex SARS-Cov-2-Referenzmaterial	0505-0126	10483977	83 Kopien/ml
Exact Diagnostic	SARS-CoV-2 Standard	COV019	20033001	83 Kopien/ml

Test mit dem SARS-CoV-2-Referenzpanel der FDA

Die Beurteilung der Sensitivität und der MERS-CoV-Kreuzreaktivität wurde mit Referenzmaterial (T1), verblindeten Proben und einem von der FDA bereitgestellten Standardprotokoll durchgeführt. Die Studie umfasste eine Bereichsfindungsstudie und eine Bestätigungsstudie für die LoD. Zur Feststellung der Spezifität und zur Bestätigung der LoD wurden Tests mit verblindeten Proben durchgeführt. Die Studie wurde auf dem vollautomatischen Panther System durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Zusammenfassung der LoD-Bestätigungsergebnisse mit dem SARS-CoV-2-Referenzpanel der FDA

Von der FDA bereitgestellte Referenzmaterialien	Probenart	Produkt-LoD	Kreuzreaktivität
SARS-CoV-2	NP-Abstriche in VTM/	600 NDU/ml	N. Z.
MERS-CoV	UTM	N. Z.	ND

NDU/ml = nachweisbare RNA-NAAT-Einheiten/ml.

N. Z. = Nicht zutreffend.

ND = Nicht nachgewiesen.

Reaktivität – Nasstest

Die Reaktivität des Aptima SARS-CoV-2 Assays wurde durch das Testen von Virusstämmen in bearbeiteter negativer klinischer NP-Abstrichproben-VTM/UTM-Matrix ermittelt. Jeder Stamm wurde dreifach bei 3X LoD mit einer Reagenzcharge getestet. Für Stämme, die bei der 3X LoD nicht nachgewiesen wurden, wurden zusätzliche Tests mit höheren Konzentrationen durchgeführt, bis eine Positivität von 100 % festgestellt wurde. Tabelle 4 zeigt die niedrigste Konzentration jedes Stamms, bei der eine Positivität von 100 % festgestellt wurde.

Tabelle 4: Zusammenfassung der analytischen Reaktivität für SARS-CoV-2

Beschreibung	Konzentration
USA-WA1/2020*	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA-CA1/2020	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA-AZ1/2020	0,10 ¹ TCID ₅₀ /ml
USA-WI1/2020	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/OR-OHSU-PHL00037/2021 B.1.1.7	0,03 TCID ₅₀ /ml
Uganda/MUWRP-20200195568/2020 A.23.1	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/PHC658/2021 B.1.617.2	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP05285/2021 B.1.617.2	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/CA/VRLC009/2021 B.1.427	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/CA/VRLC012/2021 P.2	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP03056/2021 B.1.525	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/CA-Stanford-15_S02/2021 B.1.617.1	0,03 TCID ₅₀ /ml
Peru/un-CDC-2-4069945/2021 C.37	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP20874/2021 B.1.1.529	0,03 TCID ₅₀ /ml

Tabelle 4: Zusammenfassung der analytischen Reaktivität für SARS-CoV-2 (Fortsetzung)

Beschreibung	Konzentration
USA/GA-EHC-2811C/2021 B.1.1.529	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP30386/2022 BA.4	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/COR-22-063113/2022 BA.5	0,03 TCID ₅₀ /ml
South Africa/CERI-KRISP-K040013/2022 BA.5	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP38861/2022 BQ.1.1	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP40900/2022 XBB.1.5	0,10 ¹ TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP47865/2023 XXB.2.3	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP46933/2023 EG.1.2	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP47946/2023 EG.5.1	0,03 TCID ₅₀ /ml
USA/CA-Stanford-139_S35/2023 XBB.1.9	0,10 ¹ TCID ₅₀ /ml
USA/CA-Stanford-139_S23/2023 XBB.1.16	0,10 ¹ TCID ₅₀ /ml
USA/MI-UM-10052670540/2023 BA.2.86	0,10 ² TCID ₅₀ /ml
USA/New York-PV96109/2023 JN.1	0,15 ¹ TCID ₅₀ /ml
USA/MD-HP49152/2023 HV.1	0,015 TCID ₅₀ /ml

*Für die Ermittlung der LoD verwendeter Stamm.

¹ Die In-silico-Analyse ergab eine 100%ige Homologie zur Amplifikationsregion. Der Abbau des Virusbestandes oder Fehler bei der TCID₅₀/ml-Quantifizierung könnten die Konzentration bei 100%-Nachweis beeinflusst haben.

² Die In-silico-Analyse identifizierte eine einzelne Nichtübereinstimmung im Sondenoligo einer Region. Aufgrund der Position der Nichtübereinstimmung und der 100%igen Homologie zur zweiten Region ist nicht davon auszugehen, dass die Detektion beeinträchtigt wird. Der Abbau des Virusbestandes oder Fehler bei der TCID₅₀/ml-Quantifizierung könnten die Konzentration bei 100%-Nachweis beeinflusst haben.

Reaktivität – In-silico-Analyse

Die Inklusivität des Aptima SARS-CoV-2 Assays wurde unter Verwendung der In-silico-Analyse der Assay-Target Capture-Oligos, Amplifikationsprimer und Detektionssonden für die SARS-CoV-2-Target-Systeme in Bezug auf die Sequenzen untersucht, die in den Gen-Datenbanken des NCBI und der GISAID verfügbar sind. Jede Sequenz mit fehlenden oder mehrdeutigen Sequenzinformationen wurde aus der Analyse für diese Region entfernt. Basierend auf der In-silico-Analyse der für SARS-CoV-2 verfügbaren GISAID- und NCBI-Sequenzen (10 % Zufallsstichprobe von 16.553.661 Millionen Sequenzen bis zum 31. Juli 2023 und alle 508.436 Sequenzen vom 1. August 2023 bis 31. Januar 2024) wird für den Aptima SARS-CoV-2 Assay eine Erkennung von 99,98 % (2.136.815/2.137.175 Sequenzen) aller bewerteten Sequenzen prognostiziert.

Zu den bewerteten Sequenzen gehörten Abstammungslinien und besorgniserregende Varianten (VOC) oder Varianten unter Beobachtung (VUI), die aus Sicht der öffentlichen Gesundheit wichtige epidemiologische, immunologische oder pathogene Eigenschaften haben könnten. Alle bis zum 31. Januar 2024 identifizierten Linien und Varianten, die für die öffentliche Gesundheit von Interesse sind, werden voraussichtlich entdeckt werden; neue Sequenzen und Varianten werden weiterhin auf ihre Auswirkungen auf den Nachweis durch den Aptima SARS-CoV-2 Assay überwacht.

Analytische Spezifität und mikrobielle Interferenz

Die analytische Spezifität (Kreuzreaktivität) und mikrobielle Interferenz mit dem Aptima SARS-CoV-2 Assay wurden bei Vorhandensein eng verwandter und von Non-Target-Organismen

beurteilt. Panels bestehend aus 48 Organismen (Tabelle 5) wurden in bearbeiteter negativer klinischer NP-Abstrichproben-VTM/UTM-Matrix bei Fehlen oder Vorhandensein von 3X LoD SARS-CoV-2 getestet. Bakterien wurden bei 10^6 CFU/ml getestet und Viren bei 10^5 TCID₅₀/ml, sofern nicht anders angegeben. Es wurde keine Kreuzreaktivität oder mikrobielle Interferenz für einen der 48 Organismen beobachtet, die in den aufgeführten Konzentrationen im Aptima SARS-CoV-2 Assay getestet wurden. Eine In-silico-Kreuzreaktivitätsanalyse von 112 ausgewerteten GenBank-Sequenzen ergab keine Kreuzreaktivität oder mikrobielle Interferenz.

Tabelle 5: Analytische Spezifität für Aptima SARS-CoV-2 und Mikroorganismen mit mikrobieller Interferenz

Mikroorganismus	Konzentration ¹	Mikroorganismus	Konzentration ¹
Adenovirus 1	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Aspergillus fumigatus</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Adenovirus 7a	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Bordetella parapertussis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
CMV-Stamm AD 169	5x10 ³ TCID ₅₀ /ml	<i>Bordetella pertussis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
EBV	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Enterovirus Typ 71	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Humanes Coronavirus 229E	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Humanes Coronavirus OC43	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Humanes Coronavirus HKU1 ²	1x10 ⁶ Kopien/ml	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Humanes Coronavirus NL63	1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Humanes Metapneumovirus (hMPV)	1x10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	<i>Lactobacillus plantarum</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Influenza A	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Legionella pneumophila</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Influenza B	2x10 ³ TCID ₅₀ /ml	<i>Moraxella catarrhalis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Masern	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
MERS-Coronavirus	1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Mumps	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Parainfluenzavirus 1	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Parainfluenzavirus 2	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Parainfluenzavirus 3	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Neisseria mucosa</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Parainfluenzavirus 4	1x10 ³ TCID ₅₀ /ml	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)	1x10 ⁶ Nuklei/ml
Respiratory syncytial virus	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Rhinovirus	1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
SARS-Coronavirus ²	1x10 ⁶ Kopien/ml	<i>Staphylococcus epidermis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Varicella-Zoster-Virus	1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
Gemischte humane Nasalspülung ³ – zur Darstellung einer vielfältigen mikrobiologischen Flora in den menschlichen Atemwegen	N. Z.	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
		<i>Streptococcus salivarius</i>	1x10 ⁶ KBE/ml

¹KBE = koloniebildende Einheiten; TCID₅₀ = durchschnittliche Gewebekultur-Infektionsdosis

² Das kultivierte Virus und die gereinigte Nukleinsäure des Gesamtgenoms für das Humane Coronavirus HKU1 und SARS-Coronavirus sind nicht stets verfügbar. Es wurden IVTs des HKU1 und des SARS-Coronavirus, die den ORF1ab-Genregionen entsprechen, auf die der Assay abzielt, zur Untersuchung der Kreuzreaktivität und mikrobiellen Interferenz verwendet.

³ Anstelle der Untersuchung von gemischter Nasalspülung wurde eine Testung von 30 einzelnen, negativen klinischen NP-Abstrichproben durchgeführt, um eine vielfältige mikrobiologische Flora in den menschlichen Atemwegen zu repräsentieren.

Interferenz

Interferierende endogene und exogene Stoffe (Mucin, Vollblut, potenzielle Medikationen und rezeptfreie Präparate), die in den Proben vorhanden sein können, wurden im Aptima SARS-CoV-2 Assay beurteilt. Klinisch relevante Konzentrationen potenziell interferierender Substanzen wurden gemischter, klinischer negativer NP-Abstrichproben-VTM-/UTM-Matrix hinzugefügt und in Abwesenheit und Gegenwart von inaktiviertem SARS-CoV-2-Virus bei 3X LoD getestet. Die Substanzen und Konzentrationen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Bei keiner der Substanzen wurde in den getesteten Konzentrationen eine Auswirkung auf die Leistung des Aptima SARS-CoV-2 Assays festgestellt.

Tabelle 6: Mögliche Störsubstanzen

Substanztyp	Name der Substanz	Wirkstoff(e)	Höchste Testkonzentration*
Endogen	Mucin	Gereinigtes Mucinprotein	60 µg/ml
	Blut (human)	N. Z.	2 % V/V
Nasensprays oder -tropfen	Neo-Syneprine®	Phenylephrin	15 % V/V
	Anefrin	Oxymetazolin	15 % V/V
	NaCl	Natriumchlorid	15 % V/V
	Ventolin HFA ²	Albuterol	45 ng/ml
	QVAR® Beconase AQ ²	Beclometason	15 ng/ml
Nasale Corticosteroide	Dexacort ²	Dexamethason	12 µg/ml
	Flonase	Fluticason	5 % V/V
	Nasacort	Triamcinolon	5 % V/V
	Rhinocort	Budesonid	5 % V/V
	Nasonex ²	Mometason	0,5 ng/ml
	AEROSPAN® ²	Flunisolid	9,9 µg/ml
Nasengel	Zicam® (Erleichterung bei Allergien)	Luffa operculata, Galphimia, Glauca, Histaminum hydrochloricum, Sulfur	5 % V/V
Lutschtabletten	Cepacol Extra Strength	Benzocain, Menthol	0,7 mg/ml
	Cold-Eeze Lutschtabletten	Zinkgluconat	0,7 mg/ml
Virostatika	Relenza® ²	Zanamivir	3,3 mg/ml
	TamiFlu ²	Oseltamivir	399 ng/ml
	Virazole ²	Ribavirin	10,5 µg/ml
Antibiotikum,	Bactroban-Creme ²	Mupirocin	1,6 µg/ml
Antibakteriell,	Tobramycin ²	Tobramycin	33,1 µg/ml
Lösungsmittelkontroll e	Wasser	N. Z.	5 % V/V
	Dimethylsulfoxid (DMSO)	N. Z.	5 % V/V

¹ V/V: Volumenprozent

² Wirkstoff getestet, nicht Substanz

Verschleppungskontamination

Die Verschleppungskontaminationsrate des Aptima SARS-CoV-2 Assays wurde ermittelt durch Testen von Panels mit hohem Titer bestehend aus SARS-CoV-2-Viren in einer negativen klinischen NP-Abstrichproben-VTM/UTM-Matrix, versetzt mit 100 TCID₅₀/ml (10.000-fache Nachweisgrenze des Assays). Positive Panels wurden in einem Schachbrettmuster abwechselnd mit negativen Panels getestet. Die Tests umfassten 588 negative und positive gültige Tests in drei Panther Systemen. Beim Aptima SARS-CoV-2 Assay wurde eine Verschleppungsrate von 0 % (0/294) beobachtet.

Assay-Präzision

Die Präzision des Aptima SARS-CoV-2 Assays innerhalb eines Labors wurde mit einem aus 4 Proben bestehenden Panel bewertet, bestehend aus Virus in negativer klinischer NP-Abstrichproben-VTM-/UTM-Matrix. Das aus 4 Proben bestehende Panel umfasste ein negatives, ein stark negatives (0,1X LoD), ein schwach positives (1X LoD) und ein mäßig positives (5X LoD) Panel. Die Panels wurden von zwei Anwendern mit drei Reagenzchargen auf drei Panther Systemen über sechs Tage hinweg getestet. Pro Anwender wurden pro Tag zwei Durchläufe durchgeführt, insgesamt also 36 Durchläufe. Jedes der vier Panels wurde in drei Replikaten pro Lauf getestet, insgesamt also 108 Replikate pro Panel.

Die Übereinstimmung mit erwarteten Ergebnissen betrug 100 % bei den negativen, schwach positiven und mäßig positiven Panelproben. Die stark negative Panelprobe lag 10X unter der LoD des Assays, daher wurde eine Mischung aus positiven und negativen Ergebnissen erwartet. Dieses Panel hatte 68/108 (63 %) positive Ergebnisse. Die Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen für alle vier Panels ist Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Übereinstimmung der Ergebnisse mit dem Aptima SARS-CoV-2 Assay mit den erwarteten Ergebnissen

Panelbezeichnung	Panelzusammensetzung	Panel-Konzentration TCID ₅₀ /ml	Erwartetes Ergebnis	N positiv	N getestet	kRLU-Mittelwert	Übereinstimmung mit Erwartung (95%-KI)
Negativ	N. Z.	N. Z.	Negativ	0	108	289	100 % (96,6–100)
Stark negativ	0,1x LoD	0,001	N. Z.	68	108	627	N. Z.
Schwach positiv	1,0x LoD	0,01	Positiv	108	108	1131	100 % (96,6–100)
Mäßig positiv	5,0x LoD	0,05	Positiv	108	108	1147	100 % (96,6–100)

Die gesamte als %VK gemessene SARS-CoV-2-Signalschwankung lag bei den negativen, schwach positiven und mäßig positiven Panelproben zwischen 2,75 % und 3,84 %. Für die Abweichungsquellen wiesen alle sechs ausgewerteten Faktoren %VK-Werte von < 3,0 % auf, wie in Tabelle 8 gezeigt. Die stark negative Panelprobe liegt 10x unter der LoD des Assays und es ist davon auszugehen, dass der %VK für dieses Panel höher ist als bei den anderen. Die größte Abweichungsquelle für dieses Panel war die Variabilität innerhalb des Laufs.

Tabelle 8: kRLU-Signalschwankung des Aptima SARS-CoV-2 Assays nach Panelprobe

Panel	Zwischen Tagen		Zwischen Geräten		Zwischen Anwendern		Zwischen Chargen		Zwischen Läufen		Innerhalb von Läufen		Gesamt	
	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)
Negativ	0,91	0,31	4,97	1,72	0,0	0,0	4,04	1,40	0,0	0,0	6,75	2,33	9,35	3,23
Stark negativ*	30,45	4,85	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	244,08	38,91	245,97	39,21
Schwach positiv	6,46	0,57	6,74	0,60	0,0	0,0	28,10	2,48	0,0	0,0	31,77	2,81	43,43	3,84
Mäßig positiv	8,53	0,74	5,59	0,49	0,0	0,0	22,98	2,00	11,06	0,96	15,59	1,36	31,59	2,75

* Das Panel wurde auf einen Wert 10x unter der LoD des Assays erstellt. Bei diesem Panel wird eine höhere Variabilität erwartet.

Hinweis: Falls die Variabilität einiger Faktoren numerisch negativ ist, werden SA und VK als 0,0 angezeigt.

Entnahmegefäß-Äquivalenz

Die Äquivalenz zwischen NP-Proben, die in VTM/UTM gesammelt wurden, und NP- und nasalen Abstrichproben, die in RespDirect (eSTM) gesammelt wurden, wurde durch Testen einzelner negativer Proben und künstlich hergestellter positiver Panels bewertet, die aus gepaarten klinischen Proben von Patienten mit Symptomen einer Atemwegsinfektion oder im Rahmen eines SARS-CoV-2-Screenings hergestellt wurden. Künstliche Panels wurden hergestellt, indem gepaarte NP-Proben und nasale Abstrichproben nur für RespDirect mit SARS-CoV-2 auf 2X und 5X LoD versetzt wurden.

Die Ergebnisse der negativen und künstlich hergestellten Panels zeigten eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität zwischen den beiden Entnahmegefäßen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse negativer und künstlich hergestellter Panels, bestehend aus gepaarten klinischen Einzelspender-Proben (NP für VTM/UTM und NP/nasaler Abstrich für RespDirect), entnommen mit jedem Entnahmegefäß, versetzt mit SARS-CoV-2

Analyt	Probenkonzentration	N pro Entnahmegefäß	VTM/UTM – NP % positiv	RespDirect – NP % positiv	RespDirect – nasaler Abstrich % positiv
Keiner (Negative Probe)	0	150	0	0	0
SARS-CoV-2	2X LoD	50	100	100	100
	5X LoD	50	100	100	100

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit des Aptima SARS-CoV-2 Assays wurde an drei Standorten in den USA unter Verwendung von einer negativen Panelprobe und zwei positiven Panelproben beurteilt. Die Tests wurden unter Verwendung von einer Charge Assayreagenzien von sechs Anwendern

(zwei an jedem Standort) durchgeführt. An jedem Standort wurden mindestens fünf Tage lang Tests durchgeführt. Für jeden Lauf gab es drei Replikate jeder Panelprobe.

Eine negative Panelprobe wurde mit gepoolten negativen klinischen NP-Abstrichproben in VTM/UTM erstellt, die zu STM (d. h. negativer Matrix) verarbeitet wurden. Positive Panelproben wurden erstellt, indem die negative Matrix mit 1–2X LoD (niedrig positiv) oder 3–5X LoD (moderat positiv) Konzentrationen von inaktiviertem SARS-CoV-2-Virus versetzt wurde.

Die Übereinstimmung mit dem erwarteten Ergebnis betrug 100 % für alle Panelproben. Die gesamte SARS-CoV-2-Signalvariabilität, gemessen als %VK, betrug $\leq 7,93$ % (SA kleiner oder gleich 91,35) für alle positiven Panelproben (Tabelle 10).

Tabelle 10: kRLU-Signalschwankung des Aptima SARS-CoV-2 Assays nach Panelprobe

Panelbezeichnung	N	kRLU-Mittelwert	Zwischen Standorten		Zwischen Anwendern/Läufen ¹		Zwischen Tagen		Innerhalb von Läufen		Gesamt	
			SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)
Negativ	90	286,0	27,04	9,45	25,42	8,89	0,45	0,16	6,55	2,29	37,69	13,18
SARS-CoV-2 schwach pos.	90	1152,2	67,79	5,88	15,16	1,32	25,06	2,18	53,77	4,67	91,35	7,93
SARS-CoV-2 mäß. pos.	90	1163,7	77,30	6,64	36,60	3,15	4,10	0,35	26,67	2,29	89,68	7,71

VK = Variationskoeffizient, mäß. = mäßig, pos. = positiv, kRLU = relative Lichteinheit \times 1000, SA = Standardabweichung

¹ „Zwischen Anwendern“ kann mit „Zwischen Läufen“ verwechselt werden; daher sind die Schätzwerte für „Zwischen Anwendern“ und „Zwischen Läufen“ unter „Zwischen Anwendern/Läufen“ kombiniert.

Klinische Leistung

Es wurden zwei klinische Studien durchgeführt. Die klinische Leistung des Aptima SARS-CoV-2 Assays wurde in der klinischen Studie 1 anhand prospektiv gesammelter NP-Proben und in der klinischen Studie 2 anhand prospektiv gesammelter nasaler Abstrichproben geschätzt.

Klinische Studie 1: Prospektive klinische Studie – Nasopharyngeale Abstrichproben

Diese Studie wurde durchgeführt, um die klinischen Leistungsmerkmale für den Aptima SARS-CoV-2 Assay bei NP-Abstrichproben zu zeigen. Es wurde eine prospektive, multizentrische Studie mit übrig gebliebenen NP-Abstrichproben von männlichen und weiblichen Personen jeden Alters durchgeführt, die Anzeichen und/oder Symptome einer Atemwegsinfektion zeigten, die mit COVID-19, dem Influenzavirus oder RSV übereinstimmten. Vier teilnehmende private Krankenhäuser oder Universitätskliniken für Kinder/Jugendliche in den USA stellten prospektiv verbleibende NP-Abstrichproben zur Verfügung, die in einem Virus-Transportmedium (VTM) aufbewahrt wurden. Diese Proben wurden an drei Standorten in den USA mit dem Aptima SARS-CoV-2 Assay getestet.

Die SARS-CoV-2-Leistung des Aptima SARS-CoV-2 Assays wurde durch Vergleich der Ergebnisse aus NP-Abstrichproben in UTM/VTM mit einem zusammengesetzten Vergleichsalgorithmus (CCA) bewertet, bestehend aus zwei hochempfindlichen molekularen SARS-CoV-2-Tests mit EUA der US-amerikanischen FDA und einem validierten Assay mit PCR und anschließender bidirektionaler Sequenzierung (PCR/BDS). Ein endgültiges CCA-Ergebnis wurde zugewiesen, wenn die Ergebnisse von zwei der drei Vergleichsassays übereinstimmten.

Von den 1646 im Rahmen der Studie erfassten Proben wurden 300 zwischen Juni 2020 und Juli 2020 gesammelt, während die restlichen 1346 zwischen Januar 2023 und April 2023 gesammelt wurden. Insgesamt wurden 1646 NP-Abstrichproben in gültigen Läufen des Aptima SARS-CoV-2 Assays getestet, darunter 9 (0,5 %) mit anfänglich ungültigen Ergebnissen. Beim Wiederholungstest war das Endergebnis bei allen 1646 Proben gültig. Der endgültige Datensatz bestand aus 1495 auswertbaren NP-Abstrichproben, darunter 1195 (79,9 %) frisch getestete und 300 (20,1 %) nach dem Einfrieren getestete Proben; 149 NP-Abstrichproben wurden aufgrund unsachgemäßer Handhabung an den Standorten von der Analyse ausgeschlossen.

Demografische Informationen zu den 1495 auswertbaren Personen sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Zusammenfassung der demografischen Daten der Teilnehmer für auswertbare, prospektiv gesammelte NP-Abstrichproben

Gesamt		1495
Geschlecht	Weiblich	842 (56,3 %)
	Männlich	651 (43,5 %)
	Unbekannt	2 (0,1 %)
Alter (Jahre)	Mittelwert	33,3
	Median	29,0
	Bereich	0–98
	< 5	270 (18,1 %)
	5–21	373 (24,9 %)
	22–59	499 (33,4 %)
	≥60	353 (23,6 %)

Die Leistung des Aptima SARS-CoV-2 Assays mit prospektiven NP-Abstrichproben ist in Tabelle 12 zusammengefasst. Die positive prozentuale Übereinstimmung (PPA) wurde als $100 \% \times (TP / (TP + FN))$ berechnet. Echt positiv (TP) bedeutet, dass sowohl der Aptima SARS-CoV-2 Assay als auch der CCA ein positives Ergebnis für SARS-CoV-2 lieferten, und falsch negativ (FN) bedeutet, dass das Ergebnis des Aptima SARS-CoV-2 Assays negativ war, das des CCA jedoch positiv. Die negative prozentuale Übereinstimmung (NPA) wurde als $100 \% \times (TN / (TN + FP))$ berechnet. Echt negativ (TN) bedeutet, dass sowohl der Aptima SARS-CoV-2 Assay als auch der CCA negative Ergebnisse lieferten, und falsch positiv (FP) bedeutet, dass das Ergebnis des Aptima SARS-CoV-2 Assays positiv war, das des CCA jedoch negativ. NP-Proben mit abweichenden Ergebnissen wurden, bei ausreichender Menge, zusätzlich mit einem molekularen SARS-CoV-2-Test mit einer EUA der US-amerikanischen FDA getestet.

Tabelle 12: Leistung des Aptima SARS-CoV-2 Assays mit NP-Abstrichproben

NP- Abstrichprobentyp	Positive prozentuale Übereinstimmung			Negative prozentuale Übereinstimmung		
	TP/ (TP+FN)	%	95%-KI ¹	TN/ (FP+TN)	%	95%-KI ¹
Frisch ²	80/82	97,6	91,5–99,3	1107/1113	99,5	98,8–99,8
Gefroren ²	44/48	91,7	80,4–96,7	251/252	99,6	97,8–99,9
Gesamt	124/130 ³	95,4	90,3–97,9	1358/1365 ⁴	99,5	98,9–99,8

KI = Konfidenzintervall, FN = falsch negativ, FP = falsch positiv, TN = echt negativ, TP = echt positiv

¹ KI-Wert

² Alle frischen Proben wurden im Jahr 2023 gesammelt. Alle gefrorenen Proben wurden im Jahr 2020 gesammelt.

³ Eine (1) Probe mit einem falsch negativen Ergebnis wurde mit einem molekularen SARS-CoV-2-Test mit einer EUA der US-amerikanischen FDA negativ auf SARS-CoV-2 getestet, während 4 Proben positiv getestet wurden und 1 Probe mit demselben Assay ein nicht eindeutiges Ergebnis lieferte. Alle 6 Proben wiesen hohe Ct-Werte mit den Vergleichsassays ($Ct \geq 30,3$) und dem nicht übereinstimmenden Auflösungsassay ($Ct \geq 30,29$) auf, was auf eine niedrige SARS-CoV-2-Viruslast hindeutet.

⁴ Eine (1) Probe mit einem falsch positiven Ergebnis wurde mit einem molekularen SARS-CoV-2-Test mit einer EUA der US-amerikanischen FDA positiv auf SARS-CoV-2 getestet, während 5 Proben negativ getestet wurden und 1 Probe mit demselben Assay kein Ergebnis lieferte.

Klinische Studie 2: Prospektive klinische Studie – Nasale Abstrichproben

Diese Studie wurde durchgeführt, um die klinischen Leistungsmerkmale des Aptima SARS-CoV-2 Assays für nasale Abstrichproben zu zeigen. Die klinische Leistung des Aptima SARS-CoV-2 Assays wurde anhand von nasalen Abstrichproben beurteilt, die im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen klinischen Studie gesammelt wurden. Männliche und weibliche Personen aller Altersgruppen, die Anzeichen und/oder Symptome einer Atemwegsinfektion aufwiesen, die mit COVID-19, dem Influenzavirus oder RSV übereinstimmten, wurden während der Atemwegsviruszeit 2022–2023 an neun geografisch und ethnisch unterschiedlichen Standorten in den USA in die Studie aufgenommen. Von jeder Person wurden prospektiv zwei nasale Abstrichproben entnommen (in einem klinischen Umfeld): eine Probe wurde von einer medizinischen Fachkraft mit einem synthetischen, beflockten Tupfer entnommen und in UTM/VTM aufbewahrt; eine Probe wurde vom Patienten oder der medizinischen Fachkraft entweder mit einem synthetischen, beflockten Tupfer entnommen und in UTM/VTM aufbewahrt oder mit dem beflockten RespDirect Tupfer und in einem Direct Capture-Röhrchen mit eSTM (RespDirect Entnahmekit) aufbewahrt.

Die SARS-CoV-2-Leistung des Aptima SARS-CoV-2 Assays wurde durch Vergleich der Ergebnisse mit nasalen Abstrichproben in UTM/VTM oder in eSTM mit einem zusammengesetzten Vergleichsalgorithmus (CCA) beurteilt, bestehend aus zwei

hochempfindlichen molekularen SARS-CoV-2-Tests mit einer EUA der US-amerikanischen FDA und einem validierten PCR/BDS-Assay. Ein endgültiges CCA-Ergebnis wurde zugewiesen, wenn die Ergebnisse von zwei der drei Vergleichsassays übereinstimmten.

Von den 2301 aufgenommenen Teilnehmern erfüllten sechs die Eignungskriterien nicht und wurden ausgeschlossen. Insgesamt wurden 2241 Proben in UTM/VTM und eSTM von 2295 nicht ausgeschlossenen Teilnehmern in gültigen Läufen des Aptima SARS-CoV-2 Assays getestet, darunter 23 (1,0 %) mit anfänglich ungültigen Ergebnissen. Beim Wiederholungstest waren die Ergebnisse bei 13 Proben gültig und die Endergebnisse bei 10 ungültig, sodass insgesamt 2231 (99,6 %) Proben gültige Endergebnisse lieferten. Weitere 118 Teilnehmer konnten aufgrund von Probenentnahme, fehlenden/ungültigen Ergebnissen mit Aptima oder einem unbekanntem CCA-Ergebnis nicht ausgewertet werden. Daher waren 2177 Personen für die Leistungsanalysen auswertbar, darunter 1159 mit auswertbaren nasalen Abstrichproben in UTM/VTM und 1018 mit auswertbaren nasalen Abstrichproben in eSTM.

Demografische Informationen zu den 2177 auswertbaren Personen sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Zusammenfassung der demografischen Daten der Teilnehmer für prospektiv gesammelte nasale Abstrichproben

Gesamt		2177
Geschlecht	Weiblich	1287 (59,1 %)
	Männlich	890 (40,9 %)
Alter (Jahre)	Mittelwert	40,7
	Median	40,0
	Bereich	0–90
COVID-19-Impfstatus	Vollständig geimpft	1451 (66,7 %)
	Teilweise geimpft	106 (4,9 %)
	Nicht geimpft	601 (27,6 %)
	Unbekannt	19 (0,9 %)
Tage seit Symptombeginn	Mittelwert	4,6
	Median	3,0
	Bereich	0–60

Die Leistung des Aptima SARS-CoV-2 Assays mit prospektiven nasale Abstrichproben ist in Tabelle 14 zusammengefasst. Die positive und die negative prozentuale Übereinstimmung wurden wie für die klinische Studie 1 beschrieben berechnet.

Tabelle 14: Leistung des Aptima SARS-CoV-2 Assays mit nasalen Abstrichproben

Probentyp des nasalen Abstrichs	Positive prozentuale Übereinstimmung			Negative prozentuale Übereinstimmung		
	TP/ (TP+FN)	%	95%-KI ¹	TN/ (FP+TN)	%	95%-KI ¹
UTM/VTM	138/143	96,5	92,1–98,5	992/1016	97,6	96,5–98,4
RespDirect eSTM	108/108	100	96,6–100	892/910	98,0	96,9–98,7
Gesamt	246/251	98,0	95,4–99,1	1884/1926	97,8	97,1–98,4

KI = Konfidenzintervall, eSTM = erweitertes Probentransportmedium, FN = falsch negativ, FP = falsch positiv, TN = echt negativ, TP = echt positiv, UTM/VTM = universelles/Virus-Transportmedium

¹ KI-Wert

Literatur

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/locs/2020/outbreak-of-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-in-wuhan-china.html>. Accessed February 24, 2025.
2. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/covid/signs-symptoms/index.html>. Accessed February 24, 2025.
3. Cucinotta D. and Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>. Accessed February 24, 2025.
5. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=o>. Accessed February 24, 2025.
6. **Clinical & Laboratory Standards Institute.** Document M29 Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. CLSI Web site https://www.cdc.gov/niosh/healthcare/respiratory-protection/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/niosh/npptl/hospresptoolkit/hazardeval.html. Accessed February 24, 2025.

Kontaktinformationen und Änderungsprotokoll



Hologic, Inc.
10210 Genetic Center Drive
San Diego, CA 92121 USA



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Australian Sponsor
Hologic (Australia & New
Zealand) Pty Ltd.
Macquarie Park NSW 2113

Die E-Mail-Adresse und Telefonnummer des länderspezifischen technischen Supports und Kundendienstes finden Sie unter www.hologic.com/support.

In der Europäischen Union müssen schwerwiegende Ereignisse, die im Zusammenhang mit dem Gerät auftreten, dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats gemeldet werden, in dem der Benutzer und/oder Patient ansässig ist.

Hologic, Aptima, Panther, Panther Fusion, RespDirect und die zugehörigen Logos sind Marken und/oder eingetragene Marken von Hologic, Inc. und/oder seinen Tochterunternehmen in den USA und/oder anderen Ländern. Alle anderen Marken, die möglicherweise in dieser Packungsbeilage erwähnt werden, gehören dem jeweiligen Eigentümer.

Dieses Produkt kann unter einem oder mehreren US-Patent(en) geschützt sein, zu finden unter www.hologic.com/patents.

©2017-2025 Hologic, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

AW-32201-801 Rev. 001
2025-09

Änderungsprotokoll	Datum	Beschreibung
AW-32201-801 Rev. 001	September 2025	• Erstveröffentlichung