

AdV/hMPV/RV Assay (Panther Fusion™ System)

Gebrauchsanweisung
In-vitro-Diagnostikum
Nur für den US-Export

INHALT

| | |
|--|-----------|
| Allgemeine Informationen | 2 |
| Verwendungszweck | 2 |
| Zusammenfassung und Testerklärung | 2 |
| Verfahrensprinzipien | 3 |
| Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen | 4 |
| Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien | 6 |
| Probenentnahme und -lagerung | 7 |
| Transport von Patientenproben | 8 |
| Panther Fusion System | 9 |
| Für den Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay bereitgestellte Reagenzien und Materialien | 9 |
| Erforderliche und nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien | 10 |
| Testverfahren mit dem Panther Fusion System | 11 |
| Verfahrenshinweise | 12 |
| Qualitätskontrolle | 12 |
| Interpretation der Ergebnisse | 13 |
| Einschränkungen | 14 |
| Testleistung auf dem Panther Fusion System | 15 |
| Klinische Leistungsdaten: Retrospektive Studie | 15 |
| Klinische Leistungsdaten: Prospektive Studie | 16 |
| Analytische Sensitivität | 18 |
| Reaktivität | 19 |
| Analytische Spezifität | 21 |
| Interferenzkonkurrenz | 23 |
| Interferenz | 23 |
| Verschleppung/Kontamination | 24 |
| Assay-Genauigkeit | 25 |
| Reproduzierbarkeit | 26 |
| Literatur | 29 |
| Kontaktinformationen und Änderungsprotokoll | 30 |

Allgemeine Informationen

Verwendungszweck

Der Panther Fusion™ AdV/hMPV/RV Assay (Panther Fusion Test für AdV/hMPV/RV) ist ein Multiplex-Real-Time-PCR (RT-PCR) *In-vitro*-Diagnostiktest für den schnellen und qualitativen Nachweis und die Differenzierung des Adenovirus (AdV), des humanen Metapneumovirus (hMPV) und des Rhinovirus (RV). Nukleinsäuren werden aus nasopharyngealen (NP) Abstrichproben, die von Personen mit Anzeichen und Symptomen einer Atemwegsinfektion entnommen werden, isoliert und gereinigt.

Dieser Assay soll die Differentialdiagnose von Infektionen durch den Adenovirus, den humanen Metapneumovirus und den Rhinovirus beim Menschen unterstützen. Negative Ergebnisse schließen Infektionen durch das Adenovirus, das humane Metapneumovirus und das Rhinovirus nicht aus und dürfen nicht als alleinige Grundlage für eine Behandlung oder andere Managemententscheidungen verwendet werden. Dieser Assay ist für die Verwendung mit dem Panther Fusion System konzipiert.

Zusammenfassung und Testerklärung

Atemwegsviren sind für eine Vielzahl von akuten Atemwegsinfektionen, einschließlich Erkältungen, Influenza und Krupp, verantwortlich und die häufigste Ursache akuter Erkrankungen in den Vereinigten Staaten. Die Erkrankungen können bei jungen, immungeschwächten und älteren Patienten besonders schwer verlaufen. Eine genaue und frühzeitige Diagnose der Ursache von Atemwegsinfektionen hat viele Vorteile. Dazu zählen eine verbesserte Behandlung der Patienten durch eine entsprechende antivirale Therapie (z. B. Oseltamivir gegen Influenza), geringere Behandlungskosten, eine Reduktion der Selektion wegen Antibiotika-resistenter Organismen durch einen übermäßigen und unangemessenen Einsatz von Antibiotika,¹ die Unterstützung des Hygienepersonals mit entsprechenden Maßnahmen zur Minimierung der nosokomialen Ausbreitung und wertvolle Informationen für die Gesundheitsbehörden bezüglich der sich in der Gemeinschaft auftretenden Viren.²

Adenoviren gehören zur Familie der *Adenoviridae*; diese sind mittelgroße (90-100 nm), nicht umhüllte ikosaedrische Viren mit Doppelstrang-DNA.³ Derzeit gibt es beim Menschen über 50 Adenovirustypen in sieben Spezies (A bis G).⁴ Adenoviren verursachen häufig Atemwegserkrankungen, die von einer Erkältung bis zu Lungenentzündung, Krupp und Bronchitis reichen.³ Je nach Typ können Adenoviren andere Krankheiten wie Gastroenteritis, Konjunktivitis, Blasenentzündung und seltener neurologische Erkrankungen verursachen.³ Säuglinge und Menschen mit geschwächtem Immunsystem haben ein höheres Risiko, durch eine Adenovirus-Infektion verursachte schwere Krankheiten zu entwickeln.³ Das Adenovirus tritt ganzjährig auf und bricht häufiger im Spätwinter, Frühjahr und Frühsommer aus, kann aber das ganze Jahr über vorkommen.⁵

Seit der Entdeckung des hMPV im Jahr 2001 wurde das Virus weltweit festgestellt. hMPV ist ein üblicher Erreger von Atemwegserkrankungen, besonders bei Säuglingen und Kleinkindern. Das Virus steht sowohl mit Infektionen der oberen als auch unteren Atemwege in Verbindung und kann Asthma auslösen.⁶ Die häufig mit hMPV verbundenen Symptome sind Husten, Fieber, eine verstopfte Nase und Atemnot. Die klinischen Symptome der hMPV-Infektion können sich zu einer Bronchiolitis oder Lungenentzündung entwickeln und sind jenen anderer Viren ähnlich, die Infektionen der oberen und unteren Atemwege verursachen. Die Inkubationszeit wird auf 3 bis 6 Tage geschätzt und die durchschnittliche Dauer der Krankheit kann je nach Schweregrad variieren, ist aber jenen anderer durch Viren hervorgerufener Atemwegserkrankungen ähnlich.⁷ Der Höhepunkt der hMPV-Erkrankungen liegt in gemäßigten Breiten vor allem im Frühjahr.⁸

Rhinoviren, die zur Familie der Picornaviridae zählen, sind der ursächliche Krankheitserreger bei mehr als der Hälfte der viralen Atemwegsinfektionen und stehen mit akuten Exazerbationen von Atemwegserkrankungen in Verbindung, einschließlich Asthma, Sinusitis, Mittelohrentzündung und COPD.⁹ Zahlreiche Studien bestätigen, dass Rhinoviren die häufigste Ursache für „Erkältungen“ sind und alle Altersgruppen betreffen.⁸ Die Symptome umfassen zumeist Halsschmerzen, Schnupfen, Husten, Niesen, tränende Augen, Kopf- und Gliederschmerzen. Die meisten Menschen genesen innerhalb von 7-10 Tagen.⁸ Rhinoviren treten ganzjährig auf und neigen zu einem Höhepunkt im Frühjahr und Herbst.⁸

Verfahrensprinzipien

Der Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay umfasst die folgenden Schritte: Probenlyse, Target Capture und Nukleinsäureelution sowie Multiplex-RT-PCR, wenn die Analyten gleichzeitig amplifiziert, nachgewiesen und differenziert werden. Das Target Capture und die Nukleinsäureelution erfolgt in einem einzelnen Röhrchen des Panther Fusion Systems. Das Eluat wird in das Reaktionsröhrchen des Panther Fusion Systems umgefüllt, das die Assay-Reagenzien enthält. Der Multiplex-RT-PCR wird dann an der eluierten Nukleinsäure im Panther Fusion System durchgeführt.

Nukleinsäure-Capture- und Elutionsschritt: Vor der Bearbeitung und Testung im Panther Fusion System werden die Proben in ein Probenlyseröhrchen mit einem Probentransportmedium (STM) umgefüllt, das die Viruspartikel auflöst, die Target-Nukleinsäure freisetzt und diese vor dem Abbau während der Lagerung schützt.

Das interne Kontrolle-S (IC-S) wird jeder Probe hinzugefügt und über das Panther Fusion Capture-Arbeitsreagenz-S (wFCR-S) gesteuert. Das IC-S im Reagenz überwacht die Bearbeitung, Amplifikation und Detektion der Probe.

Capture-Oligonukleotide hybridisieren in der Probe mit der Nukleinsäure. Die hybridisierte Nukleinsäure wird dann mit magnetischen Partikeln von der Probe isoliert.

Irrelevante Bestandteile werden durch Waschschriffe aus dem Reaktionsröhrchen entfernt. Im Elutionsschritt wird gereinigte Nukleinsäure eluiert. Während des Nukleinsäure-Fänger- und Elutionsschrittes wird die gesamte Nukleinsäure aus den Proben isoliert.

Elutionstransfer und RT-PCR: Während des Elutionstransferschrittes wird eluierte Nukleinsäure in ein Panther Fusion Reaktionsröhrchen transferiert, das bereits Öl und rekonstituierten Mastermix enthält.

Für RV, hMPV und interne Kontrolltargets erfolgt die Amplifikation über RT-PCR. Eine reverser Transkriptase-Schritt erzeugt DNA-Kopien der Zielsequenz. Die Amplifikation des Targets für AdV erfolgt mittels PCR. Für alle Zielsequenzen amplifizieren spezifische Forward- und Reverseprimer die Targets, während mehrere Zielsequenzen durch Multiplex-PCR gleichzeitig nachgewiesen und unterschieden werden.

Das Panther Fusion System vergleicht das Fluoreszenzsignal mit einem vorbestimmten Grenzwert, um ein qualitatives Ergebnis für das Vorhandensein oder Fehlen des Analyts zu erreichen.

Die Analyte und der für deren Nachweis verwendete Kanal im Panther Fusion System sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

| Analyt | Targetgen | Gerätekanal |
|-------------------------|------------------|-------------|
| Adenovirus | Hexon | HEX |
| humanes Metapneumovirus | Nucleocapsid | ROX |
| Rhinovirus | 5' UTR | FAM |
| Interne Kontrolle | Nicht zutreffend | RED677 |

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

Laborbezogen

- D. Das Panther Fusion™ Verstärkungsreagenz-S (FER-S) ist ätzend, gesundheitsschädlich beim Verschlucken und verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.
- E. 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.
- F. Alle Patientenproben sind als potenziell infektiös unter Anwendung sicherer Laborverfahren zu handhaben, wie jene, die in CDC/NIH Biosicherheit in Mikrobiologischen und Biomedizinischen Laboratorien¹⁰ und im CLSI-Dokument M29 Schutz der Labormitarbeiter vor am Arbeitsplatz erworbenen Infektionen beschrieben sind.¹¹
- G. Nur die im Lieferumfang enthaltenen oder angegebenen Einweg-Laborprodukte verwenden.
- H. Beim Umgang mit Proben und Reagenzien ungepuderte Einweghandschuhe, Augenschutz und Laborkittel tragen. Nach der Handhabung von Proben und Reagenzien die Hände gründlich waschen.
- I. Alles Material, das in Kontakt mit Patientenproben und Reagenzien gelangt ist, nach allen geltenden regionalen, nationalen und internationalen Vorschriften entsorgen.




Probenbezogen

- J. Die auf den Panther Fusion™ Probenlyseröhrchen 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.
- K. 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.
- L. 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.

Hinweise zum Assay

- M. Reagenzien und Kontrollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwenden.
- N. Die Assay-Bestandteile unter den empfohlenen Lagerungsbedingungen aufbewahren. Siehe *Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien und Testverfahren mit dem Panther Fusion System* für weitere Informationen.
- O. Assayreagenzien oder Flüssigkeiten nicht miteinander kombinieren. Reagenzien oder Flüssigkeiten nicht nachfüllen; das Panther Fusion System verifiziert den Füllstand der Reagenzien.
- P. Eine Kontamination der Reagenzien mit Mikroben und Ribonuklease vermeiden.
- Q. Qualitätskontrollanforderungen sind in Übereinstimmung mit örtlichen/regionalen oder Akkreditierungs-Anforderungen und den Standard-Qualitätskontrollverfahren Ihres Labors zu erfüllen.
- R. Die Assay-Kassette nicht verwenden, wenn der Aufbewahrungsbeutel nicht mehr verschlossen oder die Folie der Assay-Kassette beschädigt ist. Bei Auftreten eines dieser Fälle Hologic kontaktieren.
- S. Flüssigkeitsverpackungen nicht mehr verwenden, wenn die Folienversiegelung undicht ist. In diesem Fall Hologic kontaktieren.
- T. Die Assay-Kassetten vorsichtig behandeln. Die Assay-Kassetten nicht fallen lassen oder umdrehen. Vermeiden Sie eine längere Einstrahlung von Umgebungslicht.
- U. 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.
- V. Einige Reagenzien in diesem Kit sind mit Gefahrenhinweisen versehen.

Hinweis: Die Gefahrenkommunikation spiegelt die Einstufung der EU Sicherheitsdatenblätter (SDS) wider. Spezifische Informationen zur Vermittlung von Gefahren für Ihre Region finden Sie in dem regionalspezifischen SDS in der Sicherheitsdatenblatt-Sammlung (Safety Data Sheet Library) unter www.hologic.com. Weitere Informationen zu anderen Symbolen finden Sie in der Symbollegende auf www.hologic.com/package-inserts.

| Gefahreninformationen für Europa | |
|---|---|
|  | <p>Panther Fusion Oil POLYDIMETHYLSILOXANE 100 %</p> <p>ACHTUNG H315 - Verursacht Hautreizungen H319 - Verursacht schwere Augenreizung</p> |
|  | <p>Panther Fusion Enhancer Reagent (FER-S) LITHIUMHYDROXID, MONOHYDRAT 5 – 10 %</p> <p>GEFAHR H302 - Gesundheitsschädlich bei Verschlucken H314 - Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden P280 - Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen P260 - Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol nicht einatmen P303 + P361 + P353 - BEI KONTAKT MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen/duschen P280 - Augen-/Gesichtsschutz tragen P305 + P351 + P338 - BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen P310 - Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen</p> |
|  | |

Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien

A. Die folgende Tabelle enthält die Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für diesen Assay.

| Reagenz | Lagerung im ungeöffneten Zustand | Haltbarkeit im Gerät/geöffnet ¹ | Geöffnete Lagerung |
|---|----------------------------------|--|--------------------------------|
| Panther Fusion™ AdV/hMPV/RV Assay Kassette | 2 °C bis 8 °C | 60 Tage | 2 °C bis 8 °C ² |
| Panther Fusion™ Capture Reagenz-S (FCR-S) | 15 °C bis 30 °C | 30 Tage | 15 °C bis 30 °C |
| Panther Fusion™ Verstärkungsreagenz-S (FER-S) | 15 °C bis 30 °C | 30 Tage | 15 °C bis 30 °C |
| Panther Fusion™ interne Kontrolle-S (IC-S) | 2 °C bis 8 °C | (In wFCR-S) | Nicht anwendbar |
| Panther Fusion™ Elutionspuffer | 15 °C bis 30 °C | 60 Tage | 15 °C bis 30 °C |
| Panther Fusion™ Öl | 15 °C bis 30 °C | 60 Tage | 15 °C bis 30 °C |
| Panther Fusion™ Rekonstitutionspuffer I | 15 °C bis 30 °C | 60 Tage | 15 °C bis 30 °C |
| Panther Fusion™ AdV/hMPV/RV Positivkontrolle | 2 °C bis 8 °C | Fläschchen für den Einmalgebrauch | Nicht anwendbar-Einmalgebrauch |
| Panther Fusion™ Negativkontrolle | 2 °C bis 8 °C | Fläschchen für den Einmalgebrauch | Nicht anwendbar-Einmalgebrauch |

Wenn Reagenzien aus dem Panther Fusion System herausgenommen werden, sind sie sofort wieder unter ihren jeweiligen Lagerungsbedingungen zu lagern.

¹ Die Haltbarkeit im Gerät beginnt, wenn das Reagenz in das Panther Fusion System für die Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay Kassette, FCR-S, FER-S und IC-S gestellt wird. Die Haltbarkeit im Gerät für den Panther Fusion Rekonstitutionspuffer I, den Panther Fusion Elutionspuffer und das Panther Fusion Haltbarkeit im Gerät, wenn die Reagenzienpackung zum ersten Mal verwendet wird.

² Wenn die Assay-Kassette aus dem Panther Fusion System entnommen wird, sollte sie in einem luftdichten Behälter mit Trockenmittel bei der empfohlenen Lagerungstemperatur aufbewahrt werden.

- B. Das Panther Fusion Capture-Arbeitsreagenz-S und das Panther Fusion Verstärkungsreagenz-S sind 60 Tage lang stabil, wenn sie verschlossen und bei 15 °C bis 30 °C aufbewahrt werden. Nicht gekühlt lagern.
- C. Nicht verwendete Reagenzien, die ihre Haltbarkeit im Gerät überschritten haben, sind zu entsorgen.
- D. Kontrollen sind bis zum auf dem jeweiligen Fläschchen angegebenen Datum stabil.
- E. Bei Handhabung und Lagerung der Reagenzien Kreuzkontamination vermeiden.
- F. **Reagenzien nicht einfrieren.**

Probenentnahme und -lagerung

Patientenproben – Vom Patienten entnommenes klinisches Material, das in ein passendes Transportsystem gefüllt wird. Für den Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay sind das NP-Abstrichproben in Virus-Transportmedium (VTM).

Proben – Ist ein allgemeiner Begriff zur Beschreibung von Material zur Testung im Panther Fusion System, einschließlich Patientenproben, in ein Panther Fusion Probenlyseröhrchen 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, dass es zu keiner Kreuzkontamination kommt. Benutztes Material ist beispielsweise so zu entsorgen, dass es nicht über geöffnete Röhrchen geführt wird.*

A. Probenentnahme.

NP-Abstrichproben entsprechend der Standardtechnik mit einem Polyester-, Viskose- oder Nylon-bestückten Tupfer entnehmen. Die Abstrichprobe sofort in 3 ml VTM einbringen.

Die folgenden VTM-Arten wurden für die Verwendung verifiziert.

- Remel MicroTest M4, M4RT, M5 oder M6 Formulierungen
- Copan Universal Transport Medium
- BD Universal Viral Transport Medium

B. Bearbeitung von Patientenproben

1. Die Patientenprobe* vor der Testung im Panther Fusion System in ein Panther Fusion Probenlyseröhrchen umfüllen.

- 500 µl der NP-Abstrichproben in ein Panther Fusion Probenlyseröhrchen umfüllen.

Hinweis: *Wenn Sie eine eingefrorene Patientenprobe testen, bringen Sie die Patientenprobe vor der Verarbeitung auf Raumtemperatur. Die Proben dürfen nicht mehr als dreimal eingefroren und wieder aufgetaut werden.*

2. Aufbewahrung von Patientenproben vor der Testung

a. Nach der Entnahme können die Proben bis zu 96 Stunden vor dem Transfer in das Panther Fusion Probenlyseröhrchen bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Übrige Patientenprobenvolumina können bei ≤ -70 °C für bis zu 24 Monate gelagert werden.

b. Patientenproben im Panther Fusion Probenlyseröhrchen 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.

Hinweis: *Es wird empfohlen, in Panther Fusion Probenlyseröhrchen umgefüllte Patientenproben verschlossen und aufrecht stehend in einem Ständer aufzubewahren.*

C. Patientenproben können im Panther Fusion System für weitere Testungen zu einem späteren Zeitpunkt archiviert werden.

D. Lagerung von Proben nach der Testung

1. Getestete Proben sollten im Ständer aufrecht stehend unter 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.
2. Die 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 müssen die Probentransportröhrchen 5 Minuten bei 420 RCF (Relative Zentrifugalkraft) zentrifugiert werden, um die gesamte Flüssigkeit im Boden des Röhrchens zu sammeln. Spritzer und Kreuzkontamination vermeiden.

Transport von Patientenproben

Halten Sie sich an die unter *Probenentnahme und -lagerung* beschriebenen Lagerbedingungen für Proben.

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

Panther Fusion System

Das Panther Fusion System ist ein integriertes Nukleinsäure-Testsystem, in dem alle zur Durchführung der verschiedenen Panther Fusion Assays erforderlichen Schritte, von der Probenbearbeitung über die Amplifikation und Detektion bis zur Datenreduktion, vollständig automatisch ausgeführt werden.

Für den Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay bereitgestellte Reagenzien und Materialien

Assay-Verpackung

| Komponenten ¹ | Art. Nr. | Lagerung |
|--|-----------|-----------------|
| Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay Kassetten 96 Tests Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay Kassette, 12 Tests, 8 pro Box | PRD-04330 | 2 °C bis 8 °C |
| Panther Fusion™ interne Kontrolle-S 960 Tests Panther Fusion interne Kontrolle-S Röhrchen, 4 pro Box | PRD-04332 | 2 °C bis 8 °C |
| Panther Fusion™ AdV/hMPV/RV Assay Kontrollen Panther Fusion AdV/hMPV/RV Röhrchen Positivkontrolle, 5 pro Box Panther Fusion Röhrchen Negativkontrolle, 5 pro Box | PRD-04338 | 2 °C bis 8 °C |
| Panther Fusion Extraktionsreagenz-S 960 Tests Panther Fusion Capture-Reagenz-S Flasche, 240 Tests, 4 pro Box Panther Fusion Verstärkungsreagenz-S Flasche, 240 Tests, 4 pro Box | PRD-04331 | 15 °C bis 30 °C |
| Panther Fusion Elutionspuffer 2400 Tests Panther Fusion Elutionspuffer-Packung, 1200 Tests, 2 pro Box | PRD-04334 | 15 °C bis 30 °C |
| Panther Fusion Rekonstitutionspuffer I 1920 Tests Panther Fusion Rekonstitutionspuffer I Packung, 960 Tests, 2 pro Box | PRD-04333 | 15 °C bis 30 °C |
| Panther Fusion Ölreagenz 1920 Tests Panther Fusion Ölreagenz Packung, 960 Tests, 2 pro Box | PRD-04335 | 15 °C bis 30 °C |

¹ Die Komponenten können auch in folgenden Paketen bestellt werden:

Panther Fusion Universalfüssigkeiten-Kit, PRD-04430, enthält je 1 Panther Fusion Öl- und Panther Fusion Elutionspuffer.

Panther Fusion Assay-Flüssigkeiten I-S, PRD-04431, enthält 2 Panther Fusion Extraktionsreagenzien-S, 2 Panther Fusion interne Kontrolle-S und 1 Panther Fusion Rekonstitutionspuffer I.

Einzel verpackte Elemente

| Elemente | Art. Nr. |
|---|-----------|
| Panther Fusion Probenlyseröhrchen, 100 pro Beutel | PRD-04339 |

Erforderliche und nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

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

| Material | Kat.- Nr. |
|--|---|
| Panther™ System | 303095 |
| Panther™ Fusion Modul-Upgrade | PRD-04173 |
| Panther Fusion System | PRD-04172 |
| Panther System Continuous Fluid und Waste (Panther Plus) | PRD-06067 |
| Aptima™ Assayflüssigkeitskit (Aptima Waschlösung, Aptima Puffer für Deaktivierungsflüssigkeit und Aptima Öreagenz) | 303014 (1000 Tests) |
| Multi-Röhrchen-Einheiten (MTUs) | 104772-02 |
| Panther Entsorgungsbeutel-Kit | 902731 |
| Panther Abfallabdeckung | 504405 |
| Oder Panther System Durchlaufkit für Real-Time-Assays enthält MTUs, Entsorgungsbeutel, Abfallabdeckungen und Assayflüssigkeiten | PRD-03455 (5000 Tests) |
| oder Panther System-Durchlaufkit (wenn TMA-Assays gleichzeitig mit Real-Time-TMA-Assays laufen) enthält MTUs, Entsorgungsbeutel, Abfallabdeckungen, Auto Detect* und Assayflüssigkeiten | 303096 (5000 Tests) |
| Panther Fusion Reaktionsgefäße, 1008 Tests, 18 Träger pro Box | PRD-04000 |
| 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-04134 (30180117 Tecan) MME-04128 |
| Aptima™ durchstechbare Deckel (optional) | 105668 |
| Nicht durchstechbare Deckel (optional) | 103036A |
| Ersatzdeckel für Extraktionsreagenzflasche | CL0040 |
| P1000 Pipette und Spitzen mit hydrophoben Filtern | — |
| Chlorbleiche, 5 % bis 8,25 % (0,7 M bis 1,16 M) Natriumhypochloritlösung | — |
| Ungepuderte Einweghandschuhe | — |
| Labortischunterlagen mit Kunststoffrückseite | — |
| Fusselfreie Tücher | — |

*Nur für Panther Aptima TMA Assays erforderlich.

Testverfahren mit dem Panther Fusion System

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

A. Vorbereitung des Arbeitsbereichs

1. 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 diese anschließend mit entionisiertem Wasser ab. Die Natriumhypochloritlösung darf nicht antrocknen. Die Labortischoberflächen mit sauberen, saugfähigen Labortischunterlagen mit Kunststoffrückseite abdecken.
2. Eine eigene Arbeitsfläche reinigen, auf der die Proben mit dem in Schritt A.1 beschriebenen Verfahren vorbereitet werden.
3. Alle Pipetten reinigen. Das Reinigungsverfahren wie vorstehend (Schritt A.1) beschrieben anwenden.

B. Reagenzvorbereitung

1. Die gelagerten Flaschen mit IC-S, FCR-S und FER-S herausnehmen.
2. Die Flaschen mit IC-S, FCR-S und FER-S öffnen und die Kappen entsorgen. Die TCR-Tür am oberen Fach des Panther Fusion Systems öffnen.
3. Die Flaschen mit IC-S, FCR-S und FER-S in die entsprechenden Positionen des TCR-Karussells stellen.
4. Die TCR-Tür schließen.

Hinweis: Das Panther Fusion System fügt dem FCR-S das IC-S hinzu. Nachdem das IC-S dem FCR-S hinzugefügt wurde, wird es als wFCR-S (Arbeits-FCR-S) bezeichnet. Wenn das FCR-S und das FER-S aus dem System genommen werden, müssen neue Deckel verwendet und die Flaschen sofort unter den richtigen Lagerungsbedingungen aufbewahrt werden.

C. Probenhandhabung

Hinweis: Bevor Sie die Patientenproben in das Panther Fusion System laden, bereiten Sie die Patientenproben entsprechend den Probenhandhabungsanweisungen in unter Probenentnahme und -lagerung vor.

1. **Proben nicht mit dem Vortexer mischen.**
2. Prüfen Sie die Probenröhrchen vor dem Laden in den Ständer. Wenn ein Probenröhrchen Blasen enthält oder ein geringeres Volumen als üblicherweise besitzt, klopfen Sie leicht auf den Boden des Röhrchens, damit der Inhalt auf den Boden sinkt.

Hinweis: Um Verarbeitungsfehler zu vermeiden, ist sicherzustellen, dass dem Panther Fusion Probenlyseröhrchen das entsprechende Probenvolumen hinzugefügt wird. Wenn dem Panther Fusion Probenlyseröhrchen 500 µl der NP-Abstrichprobe hinzugefügt werden, reicht das Volumen für die Durchführung von 3 Nukleinsäureextraktionen.

D. Vorbereitung des Systems

Informationen über die Einrichtung des Panther Fusion Systems einschließlich Laden der Proben, Assay-Kassetten und Universalflüssigkeiten finden Sie in der *Bedienungsanleitung für das Panther/Panther Fusion System*.

Verfahrenshinweise

A. Kontrollen

1. Die Panther Fusion AdV/hMPV/RV Positivkontrolle und die Panther Fusion Negativkontrolle können in jede beliebige Ständerposition in jeder Bahn im Probenfach des Panther Systems geladen werden.
2. Nachdem die Kontrollröhrchen pipettiert und für den Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay vorbereitet wurden, sind sie für bis zu 30 Tage aktiv (von einem Administrator konfigurierte Kontrollfrequenz), es sei denn, die Kontrollergebnisse sind ungültig oder eine neue Assay-Kassettencharge wird geladen.
3. Jedes Kontrollröhrchen kann einmal getestet werden.
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 ein die Assaykontrollen.

Qualitätskontrolle

Ein Durchlauf- oder Probenergebnis kann vom Panther Fusion System annulliert 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 Assay-Kontrollen getestet werden. Ein Replikat der negativen Assaykontrolle und der positiven Assaykontrolle müssen jedes Mal getestet werden, wenn eine neue Assay-Kassettencharge in das Panther Fusion System geladen wird oder wenn das aktuelle Set gültiger Kontrollen für eine aktive Kassettencharge das Verfallsdatum überschritten hat.

Das Panther Fusion System ist so konfiguriert, dass Assaykontrollen in einem vom Administrator festgelegten Intervall von bis zu 30 Tagen durchgeführt werden. Die Software des Panther Fusion Systems warnt den Anwender, wenn die 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 Fusion System automatisch verifiziert. Zur Erzeugung gültiger Ergebnisse müssen die Assaykontrollen eine Reihe von Gültigkeitsprüfungen bestehen, die vom Panther Fusion 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 Fusion System verfallen und die Testung eines neuen Assaykontrollsets ist notwendig, bevor neue Probendurchläufe begonnen werden.

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

Interne Kontrolle

Während des Extraktionsprozesses wird jeder Probe eine interne Kontrolle hinzugefügt. Während der Verarbeitung werden die Annahmekriterien der internen Kontrolle von der Software auf dem Panther Fusion System automatisch verifiziert. Der Nachweis der internen Kontrolle ist für positive AdV-, hMPV- und/oder RV-Proben nicht erforderlich. Die interne Kontrolle muss in allen Proben nachgewiesen werden, die negativ für AdV-, hMPV- und RV-Targets sind; Proben, die dieses Kriterien nicht erfüllen, werden als ungültig berichtet. Jede Probe mit einem ungültigen Ergebnis muss erneut getestet werden.

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

Interpretation der Ergebnisse

Das Panther Fusion System bestimmt automatisch die Testergebnisse für Proben und Kontrollen. Ergebnisse für die AdV-, hMPV- und RV-Detektion werden separat ausgewiesen. Testergebnisse können negativ, positiv oder ungültig sein.

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

Tabelle 1: Ergebnisinterpretation

| AdV-Ergebnis | hMPV-Ergebnis | RV-Ergebnis | IC-Ergebnis | Auswertung |
|---------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--|
| Neg. | Neg. | Neg. | Gültig | AdV, hMPV und RV nicht nachgewiesen. |
| POS. | Neg. | Neg. | Gültig | AdV nachgewiesen. hMPV und RV nicht nachgewiesen. |
| Neg. | POS. | Neg. | Gültig | hMPV nachgewiesen. AdV und RV nicht nachgewiesen. |
| Neg. | Neg. | POS. | Gültig | RV nachgewiesen. AdV und hMPV nicht nachgewiesen. |
| POS. | POS. | Neg. | Gültig | AdV und hMPV nachgewiesen. RV nicht nachgewiesen. |
| Neg. | POS. | POS. | Gültig | hMPV und RV nachgewiesen. AdV nicht nachgewiesen. |
| POS. | Neg. | POS. | Gültig | AdV und RV nachgewiesen. hMPV nicht nachgewiesen. |
| POS. | POS. | POS. | Gültig | AdV, hMPV und RV nachgewiesen. Dreifachinfektionen sind selten. Zur Bestätigung des Ergebnisses erneut testen. |
| Ungültig | Ungültig | Ungültig | Ungültig | Ungültig. Bei der Erzeugung des Ergebnisses ist ein Fehler aufgetreten; Probe erneut testen. |

Hinweis: Positive Ergebnisse werden mit zugehörigen Zyklusschwellenwerten (CT-Werten) angegeben.

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, des Transports, 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. Negative Ergebnisse schließen Infektionen durch das Adenovirus, das humane Metapneumovirus und das Rhinovirus nicht aus und dürfen nicht als alleinige Grundlage für eine Behandlung oder andere Managemententscheidungen verwendet werden.
- E. Dieser Test differenziert nicht die Adenovirus-Subtypen (d. h. 1-58), die humanen Metapneumovirus-Subtypen (d. h. A1, A2, B1, B2) oder die Rhinovirus-Arten (d. h. Rhinovirus A, Rhinovirus B oder Rhinovirus C); zusätzliche Testungen sind erforderlich, um spezifische Adenovirus-Subtypen, humane Metapneumovirus-Subtypen oder spezifische Rhinovirus-Arten in Abstimmung mit den örtlichen Gesundheitsämtern zu differenzieren.
- F. 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.

Testleistung auf dem Panther Fusion System

Klinische Leistungsdaten: Retrospektive Studie

Für die Beurteilung mit dem Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay wurden insgesamt 546 retrospektiv entnommene NP-Abstrichproben von Patienten in den USA verwendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 dargestellt.

Für NP-Abstrichproben wurden 500 µl in einem Panther Fusion Probenlyseröhrchen mit 780 µl Probentransportmedium (STM) vermischt und ein einzelnes Replikat wurde mit dem Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay getestet. Das Ergebnis für jede Patientenprobe wurde mithilfe eines kommerziellen Nukleinsäuretests (NAT) mit dem Referenztest verglichen. Die Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von AdV-, hMPV- und RV-Nukleinsäure verglichen mit Referenz-NAT-Ergebnissen wurde bestimmt.

Tabelle 2: AdV-Ergebnisse

| Probenart | N | AdV+ | | AdV- | | Sensitivität 95 %-KI | Spezifität 95 %-KI | Gesamtübereinstimmung 95 %-KI |
|------------------------------|-----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| | | Fusion AdV + | Fusion AdV - | Fusion AdV + | Fusion AdV - | | | |
| Nasopharyngealer Abstrich | 546 | 175 | 3* | 11** | 357 | 98,3 % 95,2 – 99,4 % | 97,0 % 94,7 – 98,3 % | 97,4 % 95,7 – 98,5 % |

*Zwei von drei diskordanten Proben wurden mit einem von der FDA freigegebenen Assay getestet. AdV wurde in beiden Proben nicht nachgewiesen. Nichtgetestete diskordante Proben wiesen unzureichende Volumina auf.

**Sechs von elf diskordanten Proben wurden mit einem von der FDA freigegebenen Assay getestet. AdV wurde in fünf Proben nachgewiesen. Nichtgetestete diskordante Proben wiesen unzureichende Volumina auf.

Tabelle 3: hMPV-Ergebnisse

| Probenart | N | hMPV+ | | hMPV- | | Sensitivität 95%- KI | Spezifität 95%-KI | Gesamtübereinstimmung 95%-KI |
|------------------------------|-----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| | | Fusion hMPV + | Fusion hMPV - | Fusion hMPV + | Fusion hMPV - | | | |
| Nasopharyngealer Abstrich | 546 | 104 | 0 | 6* | 436 | 100,0% 96,4 – 100,0% | 98,6% 96,5 – 99,1% | 98,9% 97,6 – 99,5% |

*Fünf von sechs diskordanten Proben wurden mit einem eigenentwickelten und validierten RT-PCR-Assay getestet. hMPV wurde in vier Proben nachgewiesen. Nichtgetestete diskordante Proben wiesen unzureichende Volumina auf.

Tabelle 4: RV-Ergebnisse

| Probenart | N | RV+ | | RV- | | Sensitivität 95 %-KI | Spezifität 95 %- KI | Gesamtübereinstimmung 95 %-KI |
|------------------------------|-----|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| | | Fusion RV + | Fusion RV - | Fusion RV + | Fusion RV - | | | |
| Nasopharyngealer Abstrich | 546 | 255 | 28* | 12** | 251 | 90,1 % 86,1 – 93,1 % | 95,4 % 92,2 – 97,4 % | 92,7 % 90,2 – 94,6 % |

*Dreiundzwanzig von 28 diskordanten Proben wurden mit einem eigenentwickelten und validierten bidirektionalen Sequenzierungsassay getestet. RV wurde in 16 von 23 getesteten Proben nicht nachgewiesen. Nichtgetestete diskordante Proben wiesen unzureichende Volumina auf.

**Alle 12 diskordanten Proben wurden mit einem eigenentwickelten und validierten bidirektionalen Sequenzierungsassay getestet. RV wurde in neun Proben nachgewiesen.

Klinische Leistungsdaten: Prospektive Studie

Diese Studie wurde durchgeführt, um die klinischen Leistungsmerkmale für den Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay zu zeigen. Es wurde eine prospektive, multizentrische Studie mit übrig gebliebenen nasopharyngealen (NP) Abstrichproben von männlichen und weiblichen Personen jeden Alters durchgeführt, die Anzeichen und/oder Symptome einer Atemwegsinfektion zeigten. Vier teilnehmende private Krankenhäuser oder Universitätskliniken für Kinder/Jugendliche in den USA erhielten 2961 übrig gebliebene NP-Abstrichproben. Die Proben wurden mit dem Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay getestet, mit einer Referenz-Virenkultur gefolgt von einer Identifizierung direkter Fluoreszenz-Antikörper (DFA) (für AdV), mit einem von der FDA für hMPV freigegebenen Assay und mit 2 reversen Transcriptase-PCR-Assays gefolgt von einer bidirektionalen Sequenzierung (PCR/Sequenzierung für RV). Für AdV und hMPV wurden mit von der FDA freigegebenen oder validierten PCR-basierte Assays Tests auf diskordante Lösungen durchgeführt; für RV wurden keine Tests auf diskordante Lösungen durchgeführt. Die Leistungsmerkmale wurden für jede Probe im Verhältnis zu den Referenzergebnissen geschätzt. Die Sensitivität und Spezifität (für AdV und hMPV) sowie die negative und positive prozentuale Übereinstimmung (für RV) wurden mit einem entsprechenden zweiseitigen Konfidenzintervall von 95 % geschätzt. Analysen wurden für jeden Target-Analyten (AdV, hMPV, RV) separat durchgeführt.

Von den 2961 Patientenproben wurde 31 Patientenproben/Proben aus der Studie genommen (aufgrund unvollständiger Testergebnisse, unzureichender Volumen für Testungen, Verfall vor der Testung oder unsachgemäßem Umgang); 2930 Proben wurden in gültigen Panther Fusion AdV/hMPV/RV Durchläufen verarbeitet, 2874 (98,1%) hatten gültige Endergebnisse und 56 (1,9%) hatten ungültige Endergebnisse. Von den 2874 Proben mit gültigen Panther Fusion Ergebnissen stammten 1358 Proben von weiblichen Personen und 1516 Proben von männlichen Personen (siehe Tabelle 5). Von den Proben mit gültigen Panther Fusion AdV/hMPV/RV Ergebnissen wurden 11 Proben mit ungültigen Referenzwerten für AdV (n=6) oder RV (n=5) aus den Leistungsanalysen ausgeschlossen, sodass 2868 Proben für AdV, 2874 für hMPV und 2869 für RV evaluierbar waren.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Demographien von Studienteilnehmern für prospektive Proben in der Beurteilung des Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assays

| | | N (%) |
|---------------------|-----------------------|-------------|
| Gesamt | | 2874 (100) |
| Geschlecht | Weiblich | 1358 (47,3) |
| | Männlich | 1516 (52,7) |
| Altersgruppe | 0 bis 28 Tage | 82 (2,9) |
| | 29 Tage bis < 2 Jahre | 756 (26,3) |
| | 2 bis 5 Jahre | 407 (14,2) |
| | 6 bis 11 Jahre | 259 (9,0) |
| | 12 bis 17 Jahre | 184 (6,4) |
| | 18 bis 21 Jahre | 73 (2,5) |
| | 22 bis 64 Jahre | 694 (24,1) |
| | ≥ 65 Jahre | 419 (14,6) |

Von den 2874 evaluierbaren Proben, die mit dem Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay getestet wurden, waren 5,6% (160/2868) positiv für AdV, 3,2% (93/2874) waren positiv für hMPV und 21,0% (603/2869) waren positiv für RV. Tabelle 6 zeigt die Positivität für jeden Analyten nach Altersgruppe.

Tabelle 6: Positivität des Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assays nach Analyt und Altersgruppe

| Positivität in % (n/N) | | | |
|------------------------|-----------------|----------------|------------------|
| Analyt | AdV | hMPV | RV |
| Alle | 5,6% (160/2868) | 3,2% (93/2874) | 21,0% (603/2869) |
| 0 bis 28 Tage | 1,2% (1/82) | 0,0% (0/82) | 17,1% (14/82) |
| 29 Tage bis < 2 Jahre | 8,7% (66/756) | 5,0% (38/756) | 31,4% (237/755) |
| 2 bis 5 Jahre | 11,5% (47/407) | 6,9% (28/407) | 28,3% (115/406) |
| 6 bis 11 Jahre | 12,4% (32/258) | 1,9% (5/259) | 21,3% (55/258) |
| 12 bis 17 Jahre | 2,8% (5/181) | 0,5% (1/184) | 16,8% (31/184) |
| 18 bis 21 Jahre | 2,7% (2/73) | 1,4% (1/73) | 12,3% (9/73) |
| 22 bis 64 Jahre | 0,9% (6/692) | 2,2% (15/694) | 13,4% (93/692) |
| ≥ 65 Jahre | 0,2% (1/419) | 1,2% (5/419) | 11,7% (49/419) |

Es wurden Leistungsmerkmale für die Detektion von AdV, hMPV und RV in prospektiven NP-Proben berechnet (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay-Leistung im Verhältnis zu Referenztests

| Analyt | N | TP | FP | TN | FN | Prävalenz ¹ (95 % VI) ² | Sensitivität/PPA ³ (95%-KI) ² | Spezifität/NPA ³ (95%-KI) ² |
|--------|------|-----|-----------------|------|-----------------|--|--|--|
| AdV | 2868 | 93 | 67 ⁴ | 2706 | 2 ⁴ | 3,3 (2,7-4,0) | 97,9 (92,6-99,4) | 97,6 (96,9-98,1) |
| hMPV | 2874 | 74 | 19 ⁵ | 2780 | 1 ⁵ | 2,6 (2,1-3,3) | 98,7 (92,8-99,8) | 99,3 (98,9-99,6) |
| RV | 2869 | 552 | 51 ⁶ | 2182 | 84 ⁶ | 22,2 (20,7-23,7) | 86,8 (83,9-89,2) | 97,7 (97,0-98,3) |

FN= falsch negativ, FP= falsch positiv, NPA = negative prozentuale Übereinstimmung, PPA = positive prozentuale Übereinstimmung, TP= echt positiv, TN= echt negativ.

¹Gemeldete Studienprävalenz.

²Konfidenzintervall.

³PPA und NPA beziehen sich nur auf RV.

⁴Mit einem von der FDA freigegebenen Assay wurden 54/67 falsch positive Ergebnisse positiv und 2/2 falsch negative Ergebnisse negativ für AdV bestätigt.

⁵Mit PCR wurden 18/19 falsch positive Ergebnisse positiv und 0/1 falsch negatives Ergebnis negativ für hMPV bestätigt.

⁶Für die 51 falsch positiven und 84 falsch negativen RV-Ergebnisse wurden keine Tests auf diskordante Lösungen durchgeführt.

Analytische Sensitivität

Die analytische Sensitivität (Nachweisgrenze oder LoD) des Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay für den NP-Abstrichprobentyp wurde durch Testung gemischter negativer klinischer AdV/hMPV/RV-Proben festgelegt, die mit folgenden Viruskulturen in verschiedenen Konzentrationen versetzt waren: Adenovirus (1, 3, 4, 9, 12, 40), hMPV (A1, A2, B1, B2) und RV (A-18 und B-26). Mindestens zwölf Replikate wurden mit je drei Reagenzchargen getestet, was insgesamt 36 Replikate ergab. Target-spezifische LoD-Konzentrationen wurden durch Testung von weiteren 20 Replikaten mit einer Reagenzcharge verifiziert. Die analytische Sensitivität (LoD) ist als die niedrigste Konzentration definiert, bei der ≥ 95 % aller Replikate positiv getestet werden, wie in Tabelle 8 zusammengefasst ist.

Tabelle 8: NP-Abstrichsensitivität

| Virusstamm | LoD-Konzentration |
|---------------------------|---|
| Adenovirus 1 (Spezies C) | 1×10^0 TCID ₅₀ /ml |
| Adenovirus 3 (Spezies B) | 1×10^0 TCID ₅₀ /ml |
| Adenovirus 4 (Spezies E) | 1×10^{-2} TCID ₅₀ /ml |
| Adenovirus 9 (Spezies D) | $1 \times 10^{-0,5}$ TCID ₅₀ /ml |
| Adenovirus 12 (Spezies A) | $1 \times 10^{-0,5}$ TCID ₅₀ /ml |
| Adenovirus 40 (Spezies F) | $1 \times 10^{-1,5}$ TCID ₅₀ /ml |
| hMPV A1-16 | 1×10^2 TCID ₅₀ /ml |
| hMPV A2-20 | 1×10^1 TCID ₅₀ /ml |
| hMPV B1-3 | $1 \times 10^{0,5}$ TCID ₅₀ /ml |
| hMPV B2-8 | 1×10^0 TCID ₅₀ /ml |
| Rhinovirus A-18 | $1 \times 10^{-0,5}$ TCID ₅₀ /ml |
| Rhinovirus B-26 | 1×10^0 TCID ₅₀ /ml |

Reaktivität

Die Reaktivität des Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay wurde anhand mehrerer Stämme des AdV, hMPV und RV überprüft. Eine *in silico* simulierte Reaktivitätsüberprüfung wurde für Typen durchgeführt, die nicht zur Testung verfügbar waren. Die Reaktivität wurde für den AdV-Typ 52-58 und den RV-Typ C vorhergesagt.

Tabelle 9: Reaktivitätsergebnisse

| Target | Beschreibung | Konzentration | AdV | hMPV | RV |
|------------|--------------|--|-----|------|----|
| Adenovirus | AdV 1 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 2 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 3 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 4 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 5 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 6 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 7 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 8 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 9 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 10 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 11 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 12 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 13 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 14 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 15 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 16 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 17 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 19 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 20 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 21 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 22 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 23 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 24 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 25 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 26 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 27 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 28 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 29 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 30 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 31 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 32 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 33 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 34 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 35 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |

Tabelle 9: Reaktivitätsergebnisse (Fortsetzung)

| Target | Beschreibung | Konzentration | AdV | hMPV | RV |
|-------------------------|--|--|-----|------|----|
| Adenovirus | AdV 36 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 37 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 38 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 39 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 40 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 41 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 42 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 43 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 44 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 45 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 46 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 47 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 48 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 49 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| | AdV 50 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - |
| AdV 51 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | + | - | - | |
| Humanes Metapneumovirus | hMPV A1-16 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | - | + | - |
| | hMPV A1-9 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | - | + | - |
| | hMPV A2-20 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | - | + | - |
| | hMPV A2-27 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | - | + | - |
| | hMPV B1-3 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | - | + | - |
| | hMPV B1-5 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | - | + | - |
| | hMPV B2-18 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | - | + | - |
| | hMPV B2-4 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | - | + | - |
| hMPV B2-8 | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | - | + | - | |
| Rhinovirus* | RV A1 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV A16 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV A18 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV A32 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV A33 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV A39 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV A40 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV A44 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV A51 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV A59 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV A61 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV A65 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |

Tabelle 9: Reaktivitätsergebnisse (Fortsetzung)

| Target | Beschreibung | Konzentration | AdV | hMPV | RV |
|-------------|--------------|--|-----|------|----|
| Rhinovirus* | RV A76 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV A78 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV A89 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV A100 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV B26 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV B52 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV B69 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV B70 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV B79 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |
| | RV B86 | 1x10 ² TCID ₅₀ /ml | - | - | + |

* Eine in silico simulierte Reaktivitätsüberprüfung sagte eine Reaktivität mit mehreren Rhinovirus-C-Stämmen voraus.

Analytische Spezifität

Die analytische Spezifität des Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay wurde durch Testung eines Panels von 64 Organismen überprüft, die aus 30 Virusstämmen, 32 Bakterienstämmen und 2 Hefestämmen bestanden und die üblichen Erreger von Atemwegserkrankungen oder die Flora darstellen, die normalerweise im Nasenrachenraum vorhanden sind.

Die analytische Spezifität des Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay betrug 100 % für AdV, hMPV und RV. Die getesteten Organismen und Konzentrationen sind in Tabelle 10 aufgelistet.

Tabelle 10: Spezifitätsergebnisse

| Organismus | Konzentration | AdV | hMPV | RV |
|---|--|-----|------|----|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> 307-0294 | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Bordetella bronchiseptica</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Bordetella parapertussis</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Bordetella pertussis</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Burkholderia cepacia</i> Z066 | 1x10 ⁶ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Candida albicans</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Candida glabrata</i> | 1x10 ⁶ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> | 1x10 ⁵ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | 1x10 ⁴ KBE/ml | - | - | - |
| CMV-Stamm AD 169 | 1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| Coronavirus 229E | 1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| Coronavirus OC43 | 1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| <i>Corynebacterium diphtheria</i> | 1x10 ⁷ KBE ₅₀ /ml | - | - | - |
| Coxsackie B3 | 1x10 ⁶ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| Coxsackie B4 | 1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| Coxsackie B5/10/2006 | 1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |

Tabelle 10: Spezifitätsergebnisse (Fortsetzung)

| Organismus | Konzentration | AdV | hMPV | RV |
|---------------------------------------|--|-----|------|----|
| Coxsackievirus A10 | 1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| Coxsackievirus A21 | 1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| <i>E. coli</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| EBV | 1x10 ⁶ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| Echovirus 11 | 1x10 ⁶ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| Echovirus 2 | 1x10 ⁶ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| Echovirus 3 | 1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| Echovirus 6 | 1x10 ⁶ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| Enterovirus 68 | 1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| Enterovirus 70 | 1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| Haemophilus Influenzae | 1x10 ⁷ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| HPIV-1 | 1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| HPIV-2 | 1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| HPIV-3 | 1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| HPIV-4a | 1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| HSV-1 Macinytre-Stamm | 1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| HSV-2 Typ 2G Stamm | 1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| Influenza A (H1N1) | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| Influenza A (H3N2) | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| Influenza B | 1x10 ³ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| <i>Klebsiella pneumonia</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> Z048 | 1x10 ⁶ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Lactobacillus plantarum</i> | 1x10 ⁶ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Legionella pneumophila</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| Masern/7/2000 | 1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| Mumpsvirus | 1x10 ⁵ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Mycobacterium intracellulare</i> | 5x10 ¹⁰ rRNA-Kopien/ml | - | - | - |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 5x10 ⁹ rRNA-Kopien/ml | - | - | - |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 1x10 ⁶ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Neisseria gonorrhoea</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Neisseria meningitides</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Neisseria mucosa</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| Poliovirus 1 | 1x10 ⁶ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |

Tabelle 10: Spezifitätsergebnisse (Fortsetzung)

| Organismus | Konzentration | AdV | hMPV | RV |
|---|--|-----|------|----|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| RSV A | 1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| RSV B | 1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |
| <i>Serratia marcescens</i> Z053 | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Streptococcus salivarius</i> | 1x10 ⁷ KBE/ml | - | - | - |
| <i>Tatlockia micdadei</i> (<i>Legionella micdadei</i>) | 1x10 ⁶ KBE/ml | - | - | - |
| Varicella-Zoster-Virus | 1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml | - | - | - |

Interferenzkonkurrenz

Die Interferenzkonkurrenz des Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay wurde anhand einer simulierten klinischen Matrix mit Target-Viruspaaren in zwei verschiedenen Konzentrationen überprüft. Eine der Konzentrationen lag nahe an der Nachweisgrenze (3X LoD), während die andere Konzentration hoch war (1000X LoD). Das Vorliegen von zwei Viren in verschiedenen Konzentrationen in einer Probe hatte keine Auswirkungen auf die analytische Sensitivität (Nachweis beider Targets zu 100 %) bei der in Tabelle 11 angegebenen Konzentration.

Tabelle 11: Interferenzkonkurrenz

| Bedingung | Target 1 | | Target 2 | | AdV-Ergebnis | hMPV-Ergebnis | RV-Ergebnis |
|-----------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|-------------|
| | Beschreibung | Konzentration | Beschreibung | Konzentration | | | |
| 1 | AdV | 3X LoD | hMPV | 1000X LoD | + | + | - |
| 2 | AdV | 3X LoD | RV | 1000X LoD | + | - | + |
| 3 | hMPV | 3X LoD | AdV | 1000X LoD | + | + | - |
| 4 | hMPV | 3X LoD | RV | 1000X LoD | - | + | + |
| 5 | RV | 3X LoD | AdV | 1000X LoD | + | - | + |
| 6 | RV | 3X LoD | hMPV | 1000X LoD | - | + | + |

Interferenz

Muzin, Vollblut und andere potentielle Störsubstanzen (Medikamente und rezeptfreie oder OTC-Produkte), die in Proben vorhanden sein können, wurden im Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay evaluiert. Klinisch relevante Zahlen potentieller Störsubstanzen wurden zu simulierter klinischer Matrix hinzugefügt und nicht dotiert oder mit gezüchteten AdV, hMPV und RV in ihren jeweiligen 3X LoD-Konzentrationen dotiert getestet. Die Substanzen bestanden aus Nasensprays (flüssig und Pulver), einzunehmenden Tabletten, Lutschtabletten, injizierbaren und endogenen Substanzen, wie in Tabelle 12 gezeigt.

Von den getesteten Substanzen hatte in den getesteten Konzentrationen keine eine Auswirkung auf die Leistung des Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assays, mit Ausnahme des Chloraseptic Throat Lozenges, von dem 1 von 18 mit hMPV versetzten Replikaten ein falsch negatives Ergebnis erzeugte.

Tabelle 12: Stoffe mit möglicher beeinträchtigender Wirkung

| Typ | Name der Substanz | Wirkstoff(e) | Konzentration |
|---------------------------|--------------------------------------|--|---------------|
| Endogen | Mukus | Gereinigtes Muzinprotein | 60 µg/ml |
| | Menschliches Blut | Blut | 2 % V/V |
| Nasensprays oder -tropfen | Neo-Synephrine® | Phenylephrin | 15 % V/V |
| | Anefrin | Oxymetazolin | 15 % V/V |
| | Kochsalzlösung | Natriumchlorid | 15 % V/V |
| | Ventolin® HFA | Albuterol | 15 % V/V |
| Nasale Corticosteroide | QVAR®, Beconase AQ | Beclomethason | 5 % V/V |
| | Dexacort | Dexamethason | 5 % V/V |
| | AEROSPAN® | Flunisolid | 5 % V/V |
| | Nasacort | Triamcinolon | 5 % V/V |
| | Rhinocort | Budesonid | 5 % V/V |
| | Nasonex | Mometason | 5 % V/V |
| Nasengel | Zicam® (Erleichterung bei Allergien) | Luffa operculata, Galphimia, Glauca, Histaminum hydrochloricum, Sulfur | 5 % V/V |
| | | | |
| Halsbonbons* | Chloraseptic Halsbonbons | Benzocain Menthol | 0,63 mg/ml |
| Virostatika | Relenza® | Zanamivir | 3,3 mg/ml |
| | TamiFlu | Oseltamivir | 25 mg/ml |
| | Rebitol | Ribavirin | 20 mg/ml |
| Antibiotikum, Nasensalbe | Bactroban-Creme | Mupirocin | 10 mg/ml |
| Antibiotikum, systemisch | Tobramycin | Tobramycin | 4,0 µg/ml |

*17/18 mit hMPV versetzten Proben wurden positiv für hMPV getestet, für eine Positivität von insgesamt 94,4 %.

Verschleppung/Kontamination

Die Studie zur Verschleppung/Kreuzkontamination wurde mit negativen Proben durchgeführt, die abwechselnd zwischen hoch positiven Proben platziert und getestet wurden. Hoch positive Proben wurden durch Versetzen vorbereitet (über 10.000X LoD). Es wurden neun separate Durchläufe mit negativen Proben und positiven Proben, die im Schachbrettmuster angeordnet waren, mit drei verschiedenen Geräten getestet, was insgesamt 449 positive und 450 negative Proben ergab. Die Verschleppungsrate betrug 0,2 %.

Assay-Genauigkeit

Die Genauigkeit des Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay wurde mit einem Panel aus 7 Elementen überprüft. Das Panel wurde von drei Anwendern in zwei separaten Durchläufen pro Tag mit drei Reagenzchargen auf drei Panther Fusion Systemen in einem Zeitraum von 45 Tagen getestet.

Die Panelproben sind in Tabelle 13 beschrieben, neben einer Zusammenfassung der Übereinstimmung der erwarteten Ergebnisse für jedes Target. Tabelle 14 zeigt die Durchschnitts- und Schwankungsanalyse zwischen Geräten, zwischen Reagenzchargen, zwischen Anwendern, zwischen Tagen, zwischen Durchläufen und innerhalb von Durchläufen sowie insgesamt für Ct.

Tabelle 13: Panelbeschreibung und Übereinstimmung in %

| Target | Panelprobe | % positiv | % Gesamtübereinstimmung (95 % KI) |
|--------|-------------------|----------------------|-----------------------------------|
| AdV | AdV 3x LoD | 100,0 % (162/162) | 100,0 % (97,7 - 100 %) |
| | AdV 1x LoD | 100,0 % (162/162) | 100,0 % (97,7 - 100 %) |
| | AdV 0,01x LoD | 10,6 % (17/161) | 89,4 % (83,7 - 93,3 %) |
| | Negativ | 0,6 % (1/162) | 99,4 % (96,6 - 99,9 %) |
| hMPV | hMPV 3x LoD | 100,0 % (160/160) | 100,0 % (97,7 - 100 %) |
| | hMPV 1x LoD | 100,0 % (161/161) | 100,0 % (97,7 - 100 %) |
| | hMPV 0,01x LoD | 2,5% (4/162) | 97,5% (93,8 - 99,0%) |
| | Negativ | 0,0 % (0/162) | 100,0 % (97,7 - 100,0 %) |
| RV | RV 3x LoD | 100,0 % (161/161) | 100,0 % (97,7 - 100 %) |
| | RV 1x LoD | 100,0 % (162/162) | 100,0 % (97,7 - 100 %) |
| | RV 0,01x LoD | 1,9 % (3/160) | 98,1 % (94,6 - 99,4 %) |
| | Negativ | 0,6 % (1/162) | 99,4 % (96,6 - 99,9 %) |

Tabelle 14: Signalschwankung

| Target | Panelprobe | Mittlerer Ct | Zwischen Geräten | | Zwischen Reagenzchargen | | Zwischen Anwendern | | Zwischen Tagen | | Zwischen Läufen | | Innerhalb eines Laufes | | Gesamt | |
|--------|----------------|--------------|------------------|--------|-------------------------|--------|--------------------|--------|----------------|--------|-----------------|--------|------------------------|--------|--------|--------|
| | | | SAT | VK (%) | SAT | VK (%) | SAT | VK (%) | SAT | VK (%) | SAT | VK (%) | SAT | VK (%) | SAT | VK (%) |
| AdV | AdV 3x LoD | 33,6 | 0,2 | 0,5 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,4 | 0,3 | 0,8 | 0,4 | 1,2 | 0,5 | 1,6 |
| | AdV 1x LoD | 35,3 | 0,2 | 0,6 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,2 | 0,1 | 0,4 | 0,3 | 0,9 | 0,5 | 1,5 | 0,7 | 1,9 |
| | AdV 0,01x LoD | 40,4 | 0,3 | 0,9 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 2,4 | 0,8 | 1,9 | 1,3 | 3,2 |
| hMPV | hMPV 3x LoD | 33,6 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,2 | 0,3 | 0,8 | 0,8 | 2,4 | 0,9 | 2,6 |
| | hMPV 1x LoD | 35,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,8 | 2,2 | 0,8 | 2,2 |
| | hMPV 0,01x LoD | 37,9 | 0,2 | 0,6 | 0,9 | 2,3 | 0,3 | 0,7 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | <0,1 | <0,1 | 1,0 | 2,5 |
| RV | RV 3x LoD | 32,5 | 0,2 | 0,5 | 0,1 | 0,4 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 1,0 | 0,7 | 2,1 | 0,8 | 2,4 |
| | RV 1x LoD | 33,8 | 0,2 | 0,5 | 0,2 | 0,6 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,4 | 0,0 | 0,0 | 0,9 | 2,7 | 0,9 | 2,8 |
| | RV 0,01x LoD | 40,6 | 1,9 | 4,8 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,7 | 1,6 | 2,1 | 5,1 |
| IC | Negativ | 30,7 | 0,1 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,6 | 0,5 | 1,7 | 0,6 | 1,9 |

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit des Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assays wurde in den USA an drei Standorten mit sieben Panelproben durchgeführt. Die Tests wurden unter Verwendung von einer Charge Testreagenzien von sechs Anwendern (zwei an jedem Standort) durchgeführt. An jedem Standort wurden mindestens fünf Tage lang Tests durchgeführt. Für jeden Durchlauf gab es drei Replikate jeder Panelprobe.

Eine negative Panelprobe wurde mit einer Matrix aus simulierten nasalen Abstrichproben in Virus-Transportmedium (VTM) erstellt. Positive Panelproben wurden erstellt, indem eine Matrix aus simulierten nasalen Abstrichproben, bestehend aus kultivierten, in VTM suspendierten humanen Zellen, mit 1-2X LoD (niedrig positiv) oder 2-3X LoD (moderat positiv) Konzentrationen des Target-Analyten versetzt wurden.

Die Übereinstimmung mit erwarteten Ergebnissen lag bei 100 % für alle Panelproben mit AdV, hMPV oder RV, wie in Tabelle 15 gezeigt.

Tabelle 15: Übereinstimmung der Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay-Ergebnisse mit erwarteten Ergebnissen

| Panel | | | Erwartete Ergebnisse | | | Übereinstimmung mit erwarteten Ergebnissen | | | | | |
|----------------------|-----------------|--|----------------------|------|----|--|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|
| | | | | | | AdV | | hMPV | | RV | |
| Beschreibung | Zusammensetzung | Konzentration (TCID ₅₀ /ml) | AdV | hMPV | RV | N ¹ | (%) 95 %-KI | N ¹ | (%) 95 %-KI | N ¹ | (%) 95 %-KI |
| AdV Niedrig pos. | 1-2X LoD | 1,00E+00 | + | - | - | 88/88 | 100 (95,8-100) | 88/88 | 100 (95,8-100) | 88/88 | 100 (95,8-100) |
| AdV Mäßig pos. | 2-3X LoD | 3,00E+00 | + | - | - | 89/89 | 100 (95,9-100) | 89/89 | 100 (95,9-100) | 89/89 | 100 (95,9-100) |
| hMPV Niedrig pos. | 1-2X LoD | 1,00E+01 | - | + | - | 88/88 | 100 (95,8-100) | 88/88 | 100 (95,8-100) | 88/88 | 100 (95,8-100) |
| hMPV Mäßig pos. | 2-3X LoD | 3,00E+01 | - | + | - | 89/89 | 100 (95,9-100) | 89/89 | 100 (95,9-100) | 89/89 | 100 (95,9-100) |
| RV Niedrig pos. | 1-2X LoD | 3,16E-01 | - | - | + | 89/89 | 100 (95,9-100) | 89/89 | 100 (95,9-100) | 89/89 | 100 (95,9-100) |
| RV Mäßig pos. | 2-3X LoD | 9,48E-01 | - | - | + | 87/87 | 100 (95,8-100) | 87/87 | 100 (95,8-100) | 87/87 | 100 (95,8-100) |
| Neg. | n. z. | n. z. | - | - | - | 87/87 | 100 (95,8-100) | 87/87 | 100 (95,8-100) | 87/87 | 100 (95,8-100) |

KI = Konfidenzintervall, mod. = mäßig, n. z. = nicht zutreffend, neg.= negativ, pos. = positiv, TCID₅₀/ml = 50 % Gewebekultur-Infektionsdosiseneinheiten (Maßeinheit des Virustiters)

¹ Insgesamt hatten 13 Proben ungültige Endergebnisse und wurden nicht in die Berechnung der Gesamtübereinstimmung eingeschlossen.

Die als % KI bestimmte Gesamtvariabilität des AdV-, hMPV- und RV-Signals lag bei den schwach und mäßig positiven Panelproben zwischen 1,70% und 4,96%. Für die Abweichungsquellen mit Ausnahme des Faktors „Innerhalb des Laufs“ betrugen die %VK-Werte ≤ 1,68%, wie in Tabelle 16 gezeigt.

Table 16: Signalvariabilität des Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assays nach Panelprobe

| Panel Beschreibung | | | Zwischen Standorten | | Zwischen Anwendern | | Zwischen Tagen | | Zwischen Läufen | | Innerhalb eines Laufes | | Gesamt | |
|--------------------|----|------|---------------------|--------------|--------------------|--------|----------------|--------|-----------------|--------|------------------------|--------|--------|--------|
| | | | N | Mittlerer Ct | SAT | VK (%) | SAT | VK (%) | SAT | VK (%) | SAT | VK (%) | SAT | VK (%) |
| AdV niedrig pos. | 88 | 35,1 | 0,35 | 0,99 | 0,13 | 0,38 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,58 | 1,65 | 0,69 | 1,96 |
| AdV mäßig pos. | 89 | 33,5 | <0,1 | 0,18 | 0,17 | 0,49 | 0,21 | 0,63 | <0,1 | <0,1 | 0,50 | 1,49 | 0,57 | 1,70 |
| hMPV niedrig pos. | 88 | 35,1 | 0,35 | 0,99 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,15 | 3,27 | 1,20 | 3,41 |
| hMPV mäßig pos. | 89 | 33,2 | 0,17 | 0,52 | 0,26 | 0,78 | 0,56 | 1,68 | <0,1 | <0,1 | 1,52 | 4,57 | 1,64 | 4,96 |
| RV niedrig pos. | 89 | 33,7 | 0,14 | 0,43 | 0,24 | 0,72 | 0,22 | 0,66 | <0,1 | <0,1 | 0,83 | 2,45 | 0,90 | 2,67 |
| RV mäßig pos. | 87 | 32,3 | 0,16 | 0,48 | <0,1 | 0,16 | 0,38 | 1,18 | <0,1 | 0,13 | 0,71 | 2,20 | 0,83 | 2,55 |

CT = Zyklusschwellenwert, VK = Variationskoeffizient, Mod = mäßig, Pos = positiv, SD = Standardabweichung

Hinweis: Wenn die Variabilität von einigen Faktoren zahlenmäßig negativ war, SD und VK sind als 0,0 angegeben.

Die als % KI bestimmte Signalvariabilität betrug für die Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay-Positivkontrolle ≤1,94 % zwischen Standorten, zwischen Anwendern, zwischen Tagen oder zwischen Läufen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 17: Signalvariabilität der Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assaykontrollen

| Kontrolle | Analyt | N | Mittlerer Ct | Zwischen Standorten | | Zwischen Anwendern | | Zwischen Tagen | | Zwischen Läufen | | Innerhalb eines Laufes | | Gesamt | |
|-----------|--------|----|--------------|---------------------|--------|--------------------|--------|----------------|--------|-----------------|--------|------------------------|--------|--------|--------|
| | | | | SAT | VK (%) | SAT | VK (%) | SAT | VK (%) | SAT | VK (%) | SAT | VK (%) | SAT | VK (%) |
| Pos. | AdV | 30 | 33,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | <0,1 | 0,24 | 0,0 | 0,0 | 0,27 | 0,82 | 0,28 | 0,85 |
| | hMPV | 30 | 34,0 | <0,1 | 0,21 | <0,1 | 0,21 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,28 | 0,82 | 0,30 | 0,87 |
| | RV | 30 | 31,8 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,32 | 1,02 | 0,0 | 0,0 | 0,53 | 1,65 | 0,62 | 1,94 |

CT = Zyklusschwellenwert, VK = Variationskoeffizient, Pos = positiv, SD = Standardabweichung

Hinweis: Wenn die Variabilität von einigen Faktoren zahlenmäßig negativ war, SD und VK sind als 0,0 angegeben.

Literatur

1. Centers for Disease Control and Prevention. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System. Centers for Disease Control and Prevention Web site. <http://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/>. Accessed October, 2015.
2. Kahn, J.S. 2006. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin. Microbiol. Rev.* 19:546-557.
3. <http://www.cdc.gov/adenovirus/hcp/clinical-overview.html>. Accessed June 2016.
4. Martin, Malcolm A.; Knipe, David M.; Fields, Bernard N.; Howley, Peter M.; Griffin, Diane; Lamb, Robert (2007). *Fields' virology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. p. 2395.
5. <http://www.cdc.gov/adenovirus/outbreaks.html>. Accessed June 2016.
6. Kahn, J.S., Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin Microbiol Rev*, 2006. 19(3): p. 546-57.
7. <http://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/hmpv/clinical.html>. Accessed June 2016.
8. Park, J. Y., Yun, K. W., Lim, J. W., Lee, M. K., Lim, I. S., and Choi, E. S. (2016) Clinical and genetic features of human metapneumovirus infection in children. *Pediatrics International*, 58: 22–26. doi: 10.1111/ped.12782.
9. Anzueto, A. and M.S. Niederman. 2003. Diagnosis and treatment of rhinovirus respiratory infections. *Chest* 123:1664-1672.
10. Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 6th Edition; Web site. <https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>. November, 2020.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Document M29. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. CLSI Web site <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m29/> (April 4, 2022).

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 länderspezifische E-Mail-Adresse und Telefonnummer für technischen Kundendienst und Kundendienst finden Sie auf www.hologic.com/support.

Schwerwiegende Vorkommnisse im Zusammenhang mit dem Produkt in der Europäischen Union sollten dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Anwender und/oder der Patient niedergelassen ist, gemeldet werden.

Hologic, Aptima, Panther und Panther Fusion sind Marken und/oder eingetragene Marken von Hologic, Inc. und/oder seinen Tochterunternehmen in den Vereinigten Staaten und/oder anderen Ländern.

Alle anderen Marken, die möglicherweise in dieser Packungsbeilage erscheinen, gehören dem jeweiligen Eigentümer.

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

©2017-2023 Hologic, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

AW-29005-801 Rev. 001

2023-05

| Änderungsprotokoll | Datum | Beschreibung |
|--------------------|-----------|---|
| AW-23710-Rev. 001 | Juli 2022 | <ul style="list-style-type: none"> Gebrauchsanweisung für Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay erstellt, AW-23710 Rev. 001 basierend auf AW-16164 Rev. 005 zur Einhaltung gesetzlicher Bestimmungen für IVDR. Gefahrenhinweise für die EU aktualisiert. Abschnitte „Klinische Leistungsdaten: Retrospektive Studie“ und „Klinische Leistungsdaten: Prospektive Studie“, „Analytische Sensitivität“ und „Reproduzierbarkeit“, „Erforderliche und nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien“ sowie „Literatur“ aktualisiert. Informationen zur Stabilität von Patientenproben hinzugefügt. Kontaktinformationen einschließlich der folgenden aktualisiert: Bevollmächtigter für die Europäische Gemeinschaft, CE-Zeichen, Details zum australischen Sponsor und Informationen zum technischen Kundendienst. Verschiedene Aktualisierungen von Stil und Formatierung. |
| AW-29005-Rev. 001 | Mai 2023 | <ul style="list-style-type: none"> Gebrauchsanweisung für Panther Fusion AdV/hMPV/RV Assay erstellt, basierend auf AW-23710 Rev. 001. Die Einschränkung für falsch positive AdV- oder hMPV-Ergebnisse bei hohen RV-Positivwerten wurde entfernt. Die Vorsichtsmaßnahme für falsche AdV oder hMPV bei hohen RV-Positivwerten wurde entfernt. Die Ergebnisse zu klinischer Leistung, Assay-Präzision und Reproduzierbarkeit wurden aktualisiert. Verschiedene Aktualisierungen von Stil und Formatierung. |