STANDARD *M10*

Influensa/RSV/SARS-CoV-2

STANDARD™ M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2

REF M10-CVFR-01

BRUKSANVISNING

Til bruk med STANDARD™ M10-systemet

www.sdbiosensor.com

SD BIOSENSOR

Innhold

1. Tiltenkt bruk

2. Sammendrag og forklaring

3. Prinsippet for prosedyren

4. Materialer som følger med

5. Oppbevaring og håndtering

6. Nødvendige materialer som ikke følger med

7. Advarsler og forholdsregler

8. Innhenting, transport og oppbevaring av prøver

9. Prosedyre

10. Tolkning av resultater

11. Kvalitetskontroll

12. Ytelse

13. Begrensninger

14. Referanser

15. Symboler

1. Tiltenkt bruk

STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2-testen er en RT-PCR-multiplekstest i sanntid tiltenkt for bruk med STANDARD M10-systemet for kvalitativ påvisning av nukleinsyrer for influensa A, influensa B, RSV og SARS-CoV-2 i humane nasofaryngeale penselprøver innsamlet av helsepersonell hos personer med mistanke om en luftveissykdom. Positive resultater indikerer forekomst av influensa A-, influensa B-, RSV- og/eller SARS-CoV-2-RNA. Klinisk informasjon må sammenholdes med informasjon fra pasientens sykehistorie og annen diagnostisk informasjon for å fastslå pasientens infeksjonsstatus. Negative resultater skal ikke brukes som eneste grunnlag for beslutninger om pasientbehandling. Negative resultater må kombineres med kliniske observasjoner, pasientens sykehistorie og epidemiologisk informasjon. STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2-testen er tiltenkt for å bli utført i laboratoriesettinger og pasientnære settinger av brukere som har fått opplæring.

2. Sammendrag og forklaring

Akutte infeksjoner i luftveiene kan være forårsaket av ulike virus og bakterier, inkludert SARS-CoV-2, som har kommet til nylig. Akutte infeksjoner i luftveiene med SARS-CoV-2 i har spredd seg fra utbruddet i Wuhan i Kina og over hele verden siden 2019. Vanlige tegn på at en person er smittet med SARS-CoV-2, omfatter luftveissymptomer, feber, hoste, kortpustethet og dyspné. I mer alvorlige tilfeller forårsaker infeksjonen lungebetennelse, akutt respirasjonssyndrom, nyresvikt eller til og med død.

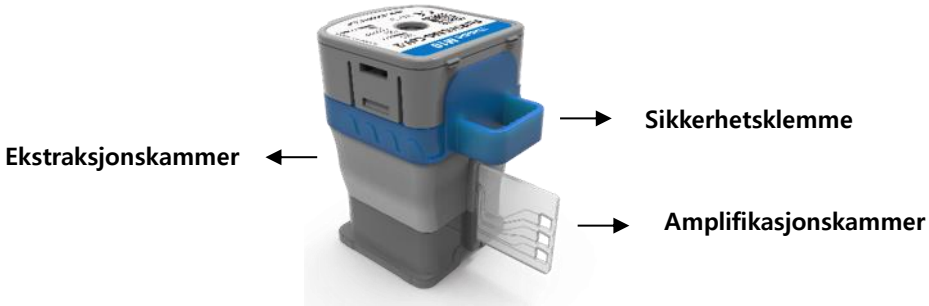
Influensa er en svært smittsom og akutt infeksjon i luftveiene, forårsaket av et influensavirus. Tre typer av influensavirus, kalt type A, type B og type C, kan berøre personer. Type A-virus har høyest prevalens og er forbundet med de alvorligste epidemiske forholdene. De kliniske symptomene forårsaket av smitte med influensa A-virus er mer alvorlige enn dem som er forårsaket av influensa B-virus. Både type A- og type B-virus kan være i omløp samtidig, men vanligvis dominerer én type i en bestemt sesong. Influensa kan vise seg på ulike måter, fra isolerte respiratoriske funn som ligner forkjølelse, til alvorlig lungebetennelse som kan føre til sykehusinnleggelse og død.

RSV (respiratorisk syncytialvirus) er et negativ sense-RNA-virus med kappe, som tilhører *Paramyxoviridae*-familien. Det forekommer over hele verden, og i det enkelte området har det en tendens til opptre med utbrudd tidlig på vinteren. Viruset gir infeksjon i cellene i hinnene i luftveiene og forårsaker opphovning av disse hinnene forbundet med dannelse av store mengder slim. Hos voksne viser dette seg som en alvorlig vedvarende forkjølelse med svært tett nese og kraftig slimhoste. Hos spedbarn kan slimet imidlertid være nok til å blokkere de nedre luftveiene eller bronkiolene, noe som fører til en alvorlig sykdom som kalles bronkiolitt, og som krever sykehusinnleggelse. Barn under 6 måneder som har alvorlige underliggende sykdommer, har høyest risiko for alvorlig sykdom. Derfor er rask og lett tilgjengelig påvisning av RSV viktig for effektiv forebygging og rask behandling av infeksjon.

Luftveisinfeksjoner forårsaket av SARS-CoV-2, influensa A, influensa B og RSV har lignende smitteveier og symptomer. Derfor vil bruk av analyser for samtidig påvisning av og skille mellom virus muliggjøre effektiv bekjempelse av virus, passende behandling og forebygging av omfattende utbrudd.

Beskrivelse av kassetten

STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2 er en molekylær *in vitro*-diagnostisk analyse som bidrar til samtidig påvisning av RNA fra influensa A-, influensa B-, RSV- og SARS-CoV-2-virus basert på teknologi for amplifikasjon av nukleinsyrer, RT-PCR. STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2-kassetten inneholder ekstraksjonsbuffere for viralt RNA og RT-PCR-reagenser for kvalitativ påvisning *in vitro* av RNA fra influensa A, influensa B, RSV og SARS-CoV-2 i nasofaryngeale penselprøver.



Figur 1. Oppsett for STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2-kassetten

3. Prinsippet for prosedyren

STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2-testen er en automatisk *in vitro*-diagnostisk test for kvalitativ påvisning av nukleinsyre fra influensa A, influensa B, RSV og SARS-CoV-2. STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2-testen utføres på STANDARD M10-systemet.

STANDARD M10-systemet automatiserer og integrerer prøvepreparering, ekstraksjon av nukleinsyre, RT-PCR (revers transkripsjon-polymerasekjedereaksjon) og påvisning av målsekvenser i ulike typer prøver ved hjelp av molekylære diagnostiske analyser. Systemet består av STANDARD M10-modulen og STANDARD M10-konsollen med ferdiglastet programvare for kjøring av tester og visning av resultater. Systemet krever bruk av engangskassetter som inneholder RT-PCR-reagensene og er stedet der RT-PCR-prosessene skjer. Fordi kassettene er selvforsynte, er krysskontaminering mellom prøver minimert. Se brukerhåndboken for STANDARD M10-systemet for en full beskrivelse av systemene.

STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2-testen inneholder reagenser for påvisning av RNA influensa A, influensa B, RSV og SARS-CoV-2 i nasofaryngeale penselprøver. Kassetten er til stede for å kontrollere adekvat behandling av prøven, ekstraksjon av nukleinsyre og RT-PCR. Prøven blir først lysert under sterkt denaturerende betingelser for å inaktivere RNaser og sikre isolasjon av intakt viralt RNA. Bufringsbetingelsene blir deretter justert for å gi optimal binding av RNA til glassfibrene. RNA-et binder seg til glassfiberne, og kontaminerende stoffer blir effektivt vasket bort flere ganger ved hjelp av en vaskebuffer. Høykvalitets RNA blir eluert med elusjonsbuffer og er klart for amplifikasjon. De rensede nukleinsyrene blir blandet med de lyofiliserte PCR-masterkulene. De blir videre denaturert under tilpassede temperaturbetingelser for effektiv gjennomføring av multipleks RT-PCR i sanntid og blir amplifisert in henhold til PCR-betingelsene.

En intern kontroll (IK) er også inkludert i kassetten. IK-en er til stede for å kontrollere adekvat behandling av prøven og for å overvåke for forekomst av mulig(e) inhibitor(er) i RT-PCR-reaksjonen. IK-en sikrer også at betingelsene for RT-PCR-reaksjonen er egnet for amplifikasjonsreaksjonen, og at RT-PCR-reagensene fungerer som de skal.

Tabellen nedenfor indikerer hvilket mål som er utformet for påvisning i tre kanaler: FAM, HEX, Cy5.

Tabell 1. Fluorescenskanal for hvert målpatogen

Målpatogen	Kanal
Influensa A	FAM
Influensa B	HEX
Intern kontroll	Cy5
RSV	HEX
Intern kontroll	Cy5
SARS-CoV-2	FAM
	HEX
Intern kontroll	Cy5

4. Materialer som følger med

STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2-settet inneholder tilstrekkelig mengde reagenser til å behandle 10 prøver eller kvalitetskontrollprøver.

Tabell 2. Innholdet i STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2-settet

	Innhold	Antall	Bruk i hver reaksjon
1	Kassett	10	1 i hver
2	Kortfattet bruksanvisning	1	-

5. Oppbevaring og håndtering

STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2-settet skal oppbevares ved 2–28 °C (36–82 °F). Hvis kassetten har vært nedkjølt, skal testen utføres etter at den er stabilisert i 30 minutter ved romtemperatur (20–28 °C (68–82 °F)). Ikke fjern sikkerhetsklemmen på kassetten og ikke trykk på kassetten før den faktisk brukes. En kassett som har lekkasje eller er våt, skal ikke brukes. Under disse betingelsene kan kassetter oppbevares til utløpsdatoen som er trykt på pakningen.

6. Nødvendige materialer som ikke følger med

- STANDARD M10-system med brukerhåndbok
  Minst én STANDARD M10-konsoll (katalognr. 11M1011) og én STANDARD M10-modul (katalognr. 11M1012)
- Verktøy til innhenting av prøver
  – Noble Bio CTM (Noble Biosciences: UTNFS-3B-2)
  – COPAN eNAT (Copan: 606CS01P)
  – COPAN universaltransportmedium (3 ml UTM-RT-medium anbefales)
- Pipetter til overføring av prøver
  – STANDARD dråpeteller med fast volum (300 µl) (katalognr. 90DR20)
  – Mikropipette med filtertupper
- Personlig verneutstyr

7. Advarsler og forholdsregler

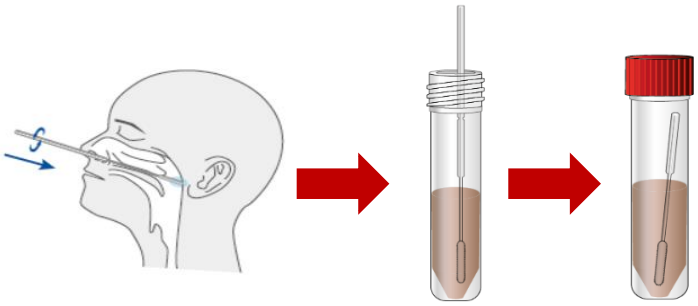
1) Dette settet er kun til *in vitro-diagnostikk.*
2) Les bruksanvisningen nøye før testing.
3) Feilaktig innhenting, overføring, oppbevaring og behandling av prøver kan forårsake testresultater med feil.
4) Sikkerhetsklemmen på kassetten skal ikke fjernes før bruk.
5) Ikke trykk på kassetten før den faktisk skal brukes.
6) En kassett som har lekkasje eller er våt, skal ikke brukes.
7) Ikke bruk settet etter utløpsdatoen.
8) Kassetten skal ikke ristes, holdes på skakke eller vendes opp-ned, spesielt etter at kassetten er trykket ned for å punktere forseglingen. Det kan gi ugyldige eller falske testresultater.
9) En kassett med skadet strekkodeetikett skal ikke brukes.
10) Behandlede kassetter skal ikke gjenbrukes.
11) Biologiske prøver, overføringsenheter og brukte kassetter skal anses som i stand til å overføre smittestoffer, noe som krever standard forholdsregler.
12) Siden denne testen involverer ekstraksjon av viralt RNA og PCR-amplifikasjon, må man passe på å unngå kontaminasjon. Regelmessig overvåkning av laboratoriekontaminasjon anbefales.
    For å unngå kontaminasjon av arbeidsområder etter uhell med søl/eksponeringer skal en løsning med blekemiddel eller 70 % alkohol brukes der det er effektivt mot målorganismer. En påfølgende avtørking med sterilt vann er nødvendig når det brukes et korroderende desinfeksjonsmiddel, for eksempel blekemiddel. *(ref. LABORATORY BIOSAFETY MANUAL, WHO)*
13) Kliniske laboratorier skal ha utstyr og operatører som samsvarer nøye med Code of Practice for Clinical Gene Amplification Laboratories.
14) Når dette settet benyttes, skal det brukes strengt i henhold til instruksjonene, og de tekniske kravene til genamplifikasjonslaboratoriet skal overholdes nøye.
15) Følg institusjonenes prosedyrer for miljøvennlig avfallsbehandling for å kaste brukte kassetter på korrekt måte.

8. Innhenting, transport og oppbevaring av prøver

Korrekt innhenting, transport og oppbevaring av prøver er kritisk for ytelsen til testen. Feilaktig innhenting, håndtering og/eller transport av prøver kan føre til falske resultater.
Se WHO Laboratory Biosafety Guidance Related to the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19)

Prosedyre for innhenting av nasofaryngeale penselprøver

1) Sett den nasofaryngeale penselen forsiktig og langsomt gjennom neseboret parallelt frem til baksiden av nasofarynks.
2) Drei den rundt flere ganger for å samle sekret.
3) Fjern penselen fra nasofarynks, plasser den i prøveinnhentingsrøret, og kast halen.
4) Sett korken godt på prøveinnhentingsrøret.
5) Penselprøvene i innhentingsrør kan oppbevares i 1 dag ved romtemperatur (19–25 °C, 66–77 °F), 4 dager ved 2–8 °C (36–46 °F) og over lang tid under -70 °C (-94 °F).



Figur 2. Innhenting av nasofaryngeale penselprøver

9. Prosedyre

9.1 Starte STANDARD M10-systemet

Obs!	For detaljerte instruksjoner se brukerhåndboken for STANDARD M10-systemet. Hvis du har lest av strekkoden på kassetten i STANDARD M10, og programvareversjonen ikke er kompatibel, vises en feilmelding av typen Not Supported Device (Ikke-støttet enhet). Oppdater programvaren før du fortsetter med testen.

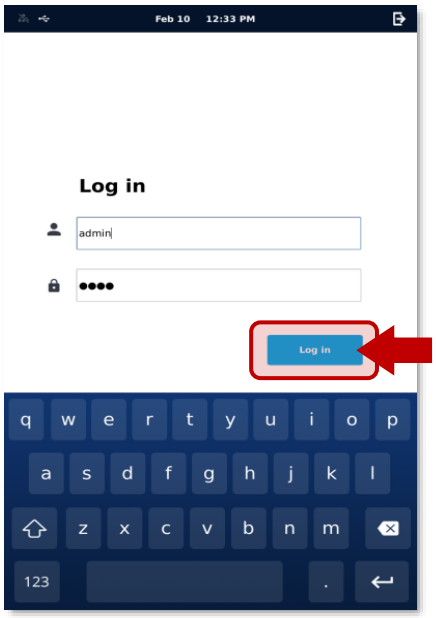
1) Slå på STANDARD M10-systemet.
2) Kontroller at STANDARD M10-konsollen og STANDARD M10-modulen er koblet til og fungerer som de skal.

M10-konsoll (venstre)

M10-modul (bakside)

Figur 3. Tilkobling av strøm

3) Angi bruker-ID og passord i påloggingsskjermbildet på STANDARD M10-konsollen, og klikk på knappen Log In (Logg på).
4) Trykk på STANDARD M10-modulen i skjermbildet Home (Hjem) for å kjøre.
(Døren til den valgte STANDARD M10-modulen åpnes automatisk for innsetting av kassett.)



Figur 4. Påloggingsskjermbilde **Figur 5. Hjemskjermbilde, status for M10-modul**

5) Angi en pasient-ID ved å lese av strekkoden eller bruke det virtuelle tastaturet på skjermbildet for M10-konsollen.
(Pasient-ID er valgfritt. Du kan slå av alternativet for pasient-ID i Settings (Innstillinger).)

6) Angi en prøve-ID ved å lese av strekkoden for prøven eller bruke det virtuelle tastaturet i skjermbildet for M10-konsollen.
Pass på at korken til prøverøret sitter godt på når du leser av den trykte ID-strekkoden på røret.
(For kvalitetskontrolltester må du merke QC-avmerkingsboksen.)

Figur 6. Angivelse av prøve-ID **Figur 7. Avlesning av kassett**

7) Les av STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2-kassetten som skal brukes. STANDARD M10-konsollen gjenkjenner automatisk analysen som skal kjøres, på grunnlag av kassettens strekkode.

Obs!	Hvis du har lest av kassettstrekkoden i STANDARD M10 og utløpsdatoen er nådd, vises feilmeldingen Expired Device (Utløpt enhet). Kontroller gyldighetsperioden, og utfør testen med kassetter som ikke er utløpt.

9.2 Tilsette en prøve i STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2-kassetten

Forsiktig	Hvis kassetten har vært nedkjølt, skal testen utføres etter at kassetten er stabilisert i 30 minutter ved romtemperatur (20–28 °C, 68–82 °F). Så snart prøven har blitt tilsatt kassetten, må du starte testen så snart som mulig. (Innen 30 minutter)
Obs!	Falske negative resultater kan forekomme hvis prøven som har blitt tilsatt kassetten, er utilstrekkelig.

1) Fjern sikkerhetsklemmen som er plassert under lokket på kassetten.
2) Trykk kassetten nedover for å punktere forseglingen helt til sporet i kassetten er helt i inngrep.
3) Åpne lokket og sjekk at forseglingen er helt punktert før du tilsetter en prøve.
4) Bland prøven ved å vende røret med prøve eller ekstern kontroll 5 ganger. Åpne korken på røret med prøve eller ekstern kontroll forsiktig.
5) Dispenser 300 µl av prøven i hullet på kassetten ved hjelp av en dråpeteller eller mikropipette med fast volum på 300 µl.
6) Etter noen få sekunder endres skjermbildet Sample Guide (Prøveveiledning) automatisk til skjermbildet Insert Cartridge (Sett inn kassett). Trykk på skjermbildet Sample Guide (Prøveveiledning) hvis du vil hoppe over veiledningen.
7) Lukk lokket.

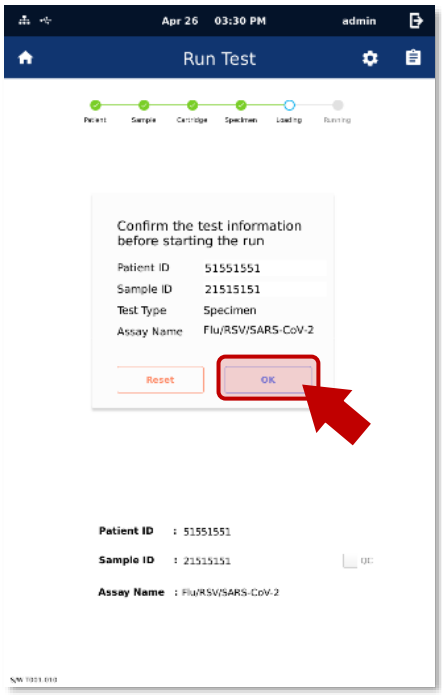
Figur 8. Tilsette en prøve

Figur 9. Skjermbildet Sample Guide (Prøveveiledning)

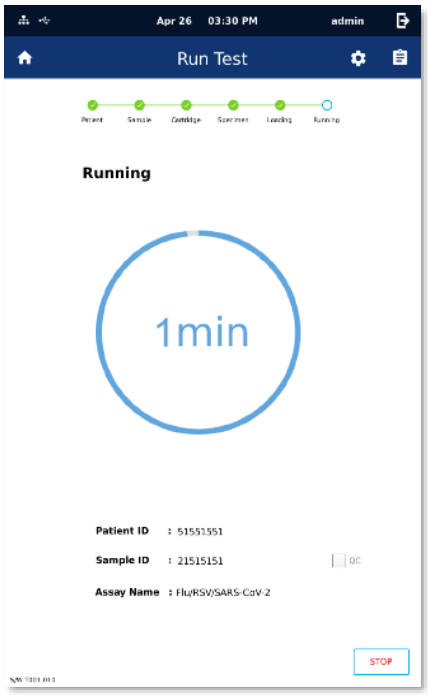
Figur 10. Skjermbildet Insert Cartridge (Sett inn kassett)

9.3 Kjøre en test

1) Sett inn kassetten i den valgte STANDARD M10-modulen med amplifikasjonskammeret vendt mot innsiden av modulen. (Statusindikatoren på den valgte modulen blinker grønt.)
2) Lukk døren helt.
3) Etter å ha bekreftet informasjonen om prøve og kassett, trykker du på OK-knappen på skjermen. (Trykk på knappen Reset (Tilbakestill) for å angi informasjonen igjen.)
4) Analysen starter automatisk, og gjenværende tid vises på skjermen.

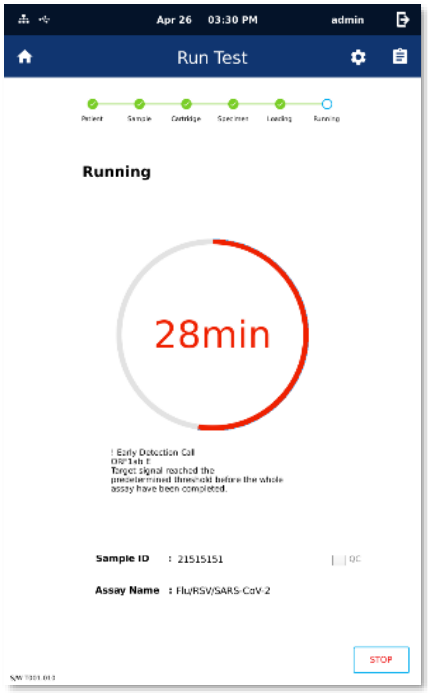


Figur 11. Skjermbildet for bekreftelse av testen



Figur 12. Skjermbildet Running (Kjører)

5) Hvis signalet fra målet når en viss terskel før hele prosessen har blitt fullført, blir funksjonen Early Detection Call (Varsel om tidlig påvisning) initiert og vil gi resultater tidligere.



Figur 13. Funksjonen Early Detection Call (Varsel om tidlig påvisning)

6) Når kjøringen er fullført, bytter systemet til skjermbildet Review (Gjennomgang), og resultatet vises.
7) Kast brukte kassetter i en egnet beholder for biologisk farlig avfall i henhold til institusjonens standardpraksis.
8) Trykk på hjemikonet for å kjøre en ny test og gjenta prosessen. (Hvis en annen STANDARD M10-modul som er koblet til STANDARD M10-konsollen er tilgjengelig, kan du starte en ny test mens en annen test kjører.)

10. Tolkning av resultater

Resultatene blir tolket automatisk av STANDARD M10-konsollen og vises klart i skjermbildet Review (Gjennomgang). STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2-testen gir testresultater basert på påvisning av de respektive genmålene i henhold til algoritmene som er vist i tabell 3.

Tabell 3. Beskrivelse av resultater

Utfall (skjermbildet Home (Hjem))	Resultat (skjermbildet Review (Gjennomgang))	Beskrivelse
Positive (Positiv)	+	Minst ett patogen/målgen er positivt.
Negative (Negativ)	–	Patogen ble ikke påvist.
Invalid (Ugyldig)	!	IK-signal har ikke en Ct innenfor gyldighetsområdet.
Error (Feil)	✘	Testen ble ikke bestått, enten fordi det oppsto en feil eller fordi testen ble avbrutt av brukeren.

Tabell 4. Beskrivelse av IK-resultater

Utfall (skjermbildet Summary (Sammendrag))	Resultat (skjermbildet Summary (Sammendrag))	Beskrivelse
IC Valid (IK gyldig)	V	IK har en Ct innenfor gyldighetsområdet. Testen ble fullført. Rapporterer positive/negative resultater i henhold til tolkningen i tabell 5. (Hvis målet er positivt, vises det som IC Valid (IK gyldig) uansett Ct-verdi ved IK.)
IC Invalid (IK ugyldig)	!	Alle patogener er ikke-påvist, og IK-signalet har ikke en Ct-verdi innenfor gyldighetsområdet.
IC Error (IK-feil)	✖	Testen ble ikke bestått, enten fordi det oppsto en feil eller fordi testen ble avbrutt av brukeren. Gjenta testen.

Tabell 5. Tolkning av resultater

Resultat	Tolkning
Flu A Positive (Positiv for influensa A)	Mål-RNA for influensa A ble påvist. • Influensa A-signalet har en Ct innenfor gyldighetsområdet. • IK: N/A (ikke relevant). IK kan være hemmet og med forsinket Ct-verdi når influensa A er positiv ved høy konsentrasjon.
Flu B Positive (Positiv for influensa B)	Mål-RNA for influensa B ble påvist. • Influensa B-signalet har en Ct innenfor gyldighetsområdet. • IK: N/A (ikke relevant). IK kan være hemmet og med forsinket Ct-verdi når influensa B er positiv ved høy konsentrasjon.
RSV Positive (Positiv for RSV)	Mål-RNA for RSV ble påvist. • RSV-signalet har en Ct innenfor gyldighetsområdet. • IK: N/A (ikke relevant). IK kan være hemmet og med forsinket Ct-verdi når RSV er positiv ved høy konsentrasjon.
SARS-CoV-2 Positive (Positiv for SARS-CoV-2)	Mål-RNA for SARS-CoV-2 ble påvist. • SARS-CoV-2-signalet har en Ct innenfor gyldighetsområdet. • IK: N/A (ikke relevant). IK kan være hemmet og med forsinket Ct-verdi når SARS-CoV-2 er positiv ved høy konsentrasjon.
Flu A Positive (Positiv for influensa A), Flu B Positive (Positiv for influensa B), RSV Positive (Positiv for RSV), SARS-CoV-2 Positive (Positiv for SARS-CoV-2)	• Mål-RNA for influensa A, influensa B, RSV og/eller SARS-CoV-2 ble påvist. • IK: N/A (ikke relevant). IK kan være hemmet og med forsinket Ct-verdi når influensa A, influensa B, RSV og SARS-CoV-2 er positiv ved høy konsentrasjon.
Flu A Negative (Negativ for influensa A), Flu B Negative (Negativ for influensa B), RSV Negative (Negativ for RSV), SARS-CoV-2 Negative (Negativ for SARS-CoV-2)	• Mål-RNA for influensa A, influensa B, RSV og/eller SARS-CoV-2 ble ikke påvist. • IK: Valid (Gyldig). IK har en Ct innenfor gyldighetsområdet.
Invalid (Ugyldig)	IK oppfyller ikke akseptanskriteriene, og alle mål er ikke-påvist. Gjenta testen. • IK: Invalid (Ugyldig). IK- og influensa A-, influensa B-, RSV- og SARS-CoV-2-signaler har ikke en Ct innenfor gyldighetsområdet.

Resultat	Tolkning
Error (Feil)	Testen ble ikke bestått, enten fordi det oppsto en feil eller fordi testen ble avbrutt av brukeren. Forekomst eller fravær av målnukleinsyrer kan ikke fastslås. Gjenta testen.

Obs!	– Samtidig infeksjon kan forekomme med disse målene: Influensa A, influensa B, RSV, SARS-CoV-2. – Hvis IK er negativ og resultatene for noen av målene er positivt, anses resultatene for alle mål som gyldige. Et høyt antall kopier av et målspesifikt gen kan føre til redusert eller fraværende IK. – Når resultatet for enten IK eller prøve vises som negativt, betyr det at prøven ikke ble behandlet korrekt. Utfør en ny test.

11. Kvalitetskontroll

Kvalitetskontrollprosedyrer er tiltenkt for å overvåke ytelsen til kassett og analyse. Hvis kontrollene ikke er gyldige, kan pasientresultatene ikke tolkes.
Intern kontroll (IK): Sikrer at en tilfredsstillende prøve har blitt tilsatt, at reagensene i kassetten fungerer godt, at det ikke var andre forstyrrende faktorer i prøven, og at prosedyren ble utført korrekt. I kliniske prøver som viser positivt signal for målpatogener, er IK redundant og blir ignorert. Hvis IK ikke bestås der intet målpatogen påvises, er resultatet ugyldig.
Eksterne kontroller skal utføres i samsvar med krav i lokale eller nasjonale bestemmelser eller godkjenninger og laboratoriets standardprosedyrer for kvalitetskontroll.
For eksterne kontroller anbefales det å bruke listen nedenfor. Følg informasjonen som er angitt i brukerhåndboken.
– AccuPlex ™ molekylære kontrollsett for SARS-CoV-2, influensa A/B og RSV (SeraCare, 0505-0260)
Andre produkter enn det nevnte stoffet kan brukes etter uavhengig evaluering og validering for effekt i det enkelte land eller på det enkelte sykehus.

12. Ytelse

12.1 Test for påvisningsgrense

Den analytiske sensitiviteten til STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2-testen ble evaluert med to loter av kassetter og 7 standardmaterialer (influensa A H1N1pdm, influensa A H1, influensa A H3, influensa B, respiratorisk syncytialvirus type A, respiratorisk syncytialvirus type B, SARS-CoV-2) fortynnet i matriks av negative kliniske nasofaryngeale penselprøver.
For LoD-testen ble hver positiv standard fortynnet 2 ganger, og testproduktet for 2 loter ble gjentatt 24 ganger for hver konsentrasjon. Basert på testresultatene ble LoD bestemt med probitanalyse (CLSI EP17-A2; Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition).
De verifiserte LoD-verdiene for de testede virusene er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6. Sammendrag av LoD-testresultater

Mål		Kilde (katalognr.)	Stamme	LoD
Influensa A H1N1		Zeptometrix (NATFLUAH1-STQ)	A/Singapore/63/04	631
Influensa A H1N1 pdm		Zeptometrix (NATFLUAH1(2009)-STQ)	A/NY/02/09	399
Influensa A H3N2		Zeptometrix (NATFLUAH3-STQ)	A/Brisbane/10/07	525
Influensa B		Zeptometrix (NATFLUB-STQ)	B/Florida/02/06	399
RSV A		Zeptometrix (NATRSVA-STQ)	-	795
RSV B		Zeptometrix (NATRSVB-STQ)	3H93(18)-18	2631
SARS-CoV-2	ORF1ab-gen	Zeptometrix (NATSARS(COV2)-ST)	USA-WA1/2020	813
	N-gen			795

12.2 Kryssreaktivitet

De følgende 39 kryssreagerende organismene ble testet 3 ganger per prøve i den dedikerte analysatoren for 1 lot. Resultatet var at ingen kryssreaktivitet ble observert for 35 stoffer.
For de gjenværende fire kryssreagerende stoffene (influensa A, influensa B, RSV A, RSV B) ble påvisning bekreftet for hvert mål.

Tabell 7. Stoffer testet for kryssreaktivitet

Nr.	Stamme	Konsentrasjon
1	SARS-CoV	1×10^5 PFU/ml
2	MERS-CoV	1×10^5 $TCID_{50}$/ml
3	HCoV-OC43	1×10^5 $TCID_{50}$/ml
4	HCoV-NL63	1×10^5 $TCID_{50}$/ml
5	HCoV-229E	1×10^5 $TCID_{50}$/ml

Nr.	Stamme	Konsentrasjon
6	Adenovirus Type03 (art B)	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
7	Adenovirus Type01 (art C)	1 x 10^6 $TCID_{50}$/ml
8	Humant metapneumovirus (hMPV) 16 type A1	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
9	Humant metapneumovirus (hMPV) 3 type B1	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
10	Parainfluensavirus type 1	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
11	Parainfluensavirus type 2	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
12	Parainfluensavirus type 3	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
13	Parainfluensavirus type 4A	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
14	Parainfluensavirus type 4B	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
15	Influensa A H1N1pdm (NY/02/09)	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
16	Influensa B (Massachusetts/2/12)	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
17	Enterovirus type 68	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
18	Humant respiratorisk syncytialvirus A (RSV_A)	1 x 10^5 PFU/ml
19	Humant respiratorisk syncytialvirus B (RSV_B)	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
20	Rhinovirus A16	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
21	Rhinovirus B	1 x 10^5 PFU/ml
22	Chlamydia pneumoniae	1 x 10^6 IFU/ml
23	Haemonphilus influenzae type B	1 x 10^6 CFU/ml
24	Streptococcus pneumoniae type 1	1 x 10^6 CFU/ml
25	Streptococcus pneumoniae type 2	1 x 10^6 CFU/ml
26	Streptococcus pneumoniae type 3	1 x 10^6 CFU/ml
27	Streptococcus pneumonia	1 x 10^6 CFU/ml
28	Streptococcus pyogenes	1 x 10^6 CFU/ml
29	Bordetella pertussis	1 x 10^6 CFU/ml
30	Mycoplasma pneumoniae	1 x 10^6 CFU/ml
31	Pseudomonas aeruginosa	1 x 10^6 CFU/ml
32	Staphylococcus epidermis	1 x 10^6 CFU/ml
33	Streptococcus salivarius	1 x 10^6 CFU/ml
34	Moraxella catarrhalis	1 x 10^7 CFU/ml
35	Cytomegalovirus (CMV)	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
36	Meslingevirus	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
37	Kusmavirus	1 x 10^5 $TCID_{50}$/ml
38	Epstein Barr-virus	1 x 10^7 kopier/ml
39	Candida albicans	1 x 10^6 CFU/ml

12.3 Interferens

Vi bekreftet ingen interferensreaksjon for de følgende 17 interfererende stoffene slik: testet med én lot for negative og positive standardmaterialer både med og uten interfererende stoffer i tre gjentatte tester.

Tabell 8. Stoffer testet for interferens

Nr.	Interfererende stoff	Konsentrasjon
1	Humant fullblod	5 %
2	Humant genomisk DNA	15 µg/ml
3	Hemoglobin	0,2 g/ml
4	Mucin	2,5 mg/ml
5	Albumin	0,24 mg/ml

Nr.	Interfererende stoff	Konsentrasjon
6	Biotin	200 µg/ml
7	Deksametason	6 mg/ml
8	LISTERINE	5 %
9	Oseltamivir	25 mg/ml
10	Oksymetazolin (nesespray)	15 %
11	Ribavirin	800 mg/ml
12	Chloraseptic-spray (fenol/glyserin)	15 %
13	Pastiller mot sår hals og hoste	3 mg/ml
14	Tobakk	0,03 mg/ml
15	Tobramycin	512 µg/ml
16	Tannpasta	0.5 %
17	Zanamivir	3,3 mg/ml

12.4 Kompetitiv interferens

Test for kompetitiv interferensreaksjon blant analyttene ble evaluert for å verifisere om det er gjensidig interferens eller hemming forårsaket av samtidige infeksjoner, med hensyn til ytelsen til dette produktet. Fire målstammer ble blandet med en lav konsentrasjon på 3 x LoD og en høy konsentrasjon på 100 x LoD. Én enkelt lot ble brukt til å utføre tre gjentatte tester for å bekrefte fravær av gjensidig interferens eller hemming.
Resultatet var at 100 % påvisning ble bekreftet under alle betingelser, og det ble verifisert at det ikke fantes gjensidig interferens og hemming.

Tabell 9. Sammendrag av resultater vedrørende kompetitiv interferens

Målpatogen	Interferens	Påvisningsrate
Influensa A 3 x LoD	Influensa B 100 x LoD, RSV 100 x LoD, SARS-CoV-2 100 x LoD	3/3 (100 %)
Influensa B 3 x LoD	Influensa A 100 x LoD, RSV 100 x LoD, SARS-CoV-2 100 x LoD	3/3 (100 %)
RSV 3 x LoD	Influensa A 100 x LoD, influensa B 100 x LoD, SARS-CoV-2 100 x LoD	3/3 (100 %)
SARS-CoV-2 3 x LoD	Influensa A 100 x LoD, influensa B 100 x LoD, RSV 100 x LoD	3/3 (100 %)
Influensa A 3 x LoD, influensa B 3 x LoD, RSV 3 x LoD, SARS-CoV-2 3 x LoD		3/3 (100 %)

12.5 Presisjonstest

1. Repeterbarhet
Tre konsentrasjoner av hvert av de fire standardmaterialene (influensa A-virus, influensa B-virus, RSV, SARS-CoV-2) ble gjentatt to ganger per dag ved bruk av én lot i 5 dager.
Resultatet var at akseptanskravene var tilfredsstilt innen kjøring, mellom kjøringer, mellom dager og innen laboratorium med SD < 2,0 Ct, noe som bekreftet repeterbarhet.

Tabell 10. Sammendrag av testresultater for repeterbarhet

1) Influensa A-virus

Konsentrasjon	Innen kjøring (Sr)	Mellom kjøringer (Srr)	Mellom dager (Sdd)	Innen laboratorium (ST)
3 x LoD	0,70	0,46	0,51	0,98
1 x LoD	0,69	0,38	0,45	0,91
0,1 x LoD	-	-	-	-

2) Influensa B-virus

Konsentrasjon	Innen kjøring (Sr)	Mellom kjøringer (Srr)	Mellom dager (Sdd)	Innen laboratorium (ST)
3 x LoD	0,47	0,07	0,26	0,54

Konsentrasjon	Innen kjøring (Sr)	Mellom kjøringer (Srr)	Mellom dager (Sdd)	Innen laboratorium (ST)
1 x LoD	0,73	0,43	0,35	0,92
0,1 x LoD	-	-	-	-

3) Respiratorisk syncytialvirus

Konsentrasjon	Innen kjøring (Sr)	Mellom kjøringer (Srr)	Mellom dager (Sdd)	Innen laboratorium (ST)
3 x LoD	0,72	0,32	0,27	0,83
1 x LoD	0,68	0,31	0,39	0,84
0,1 x LoD	-	-	-	-

4) SARS-CoV-2 (ORF1ab)

Konsentrasjon	Innen kjøring (Sr)	Mellom kjøringer (Srr)	Mellom dager (Sdd)	Innen laboratorium (ST)
3 x LoD	0,49	0,20	0,18	0,56
1 x LoD	0,62	0,22	0,32	0,73
0,1 x LoD	0,11	0,48	0,75	0,90

5) SARS-CoV-2 (N-gen)

Konsentrasjon	Innen kjøring (Sr)	Mellom kjøringer (Srr)	Mellom dager (Sdd)	Innen laboratorium (ST)
3 x LoD	0,55	0,26	0,04	0,61
1 x LoD	1,17	0,80	0,8	1,63
0,1 x LoD	-	-	-	-

2. Reproduserbarhet

Reproduserbarhet ble bekreftet ved å gjenta testen to ganger per dag i 5 dager, av to operatører på to steder med to loter ved bruk av samme testkonsentrasjon.

Resultatet var at reproduserbarhet ble bekreftet ved å tilfredsstille akseptanskriteriene med SD < 2,0 Ct og CV < 5 % i evalueringen mellom følgende: operatører og loter, steder og instrumenter.

Tabell 11. Sammendrag av testresultater for reproduserbarhet

1) Influensa A-virus

Konsentrasjon (kopier/ml)	Mellom steder og instrumenter (%CV)	Mellom operatører og loter (%CV)
3 x LoD	2,47	2,95
1 x LoD	1,89	2,39
0,1 x LoD	1,10	1,28

2) Influensa B-virus

Konsentrasjon (kopier/ml)	Mellom steder og instrumenter (%CV)	Mellom operatører og loter (%CV)
3 x LoD	1,90	1,52
1 x LoD	2,02	2,37
0,1 x LoD	0,78	3,67

3) Respiratorisk syncytialvirus

Konsentrasjon (kopier/ml)	Mellom steder og instrumenter (%CV)	Mellom operatører og loter (%CV)
3 x LoD	3,26	3,62
1 x LoD	2,85	3,02
0,1 x LoD	2,74	1,93

4) SARS-CoV-2 (ORF1ab)

Konsentrasjon (kopier/ml)	Mellom instrumenter (%CV)	Mellom operatører (%CV)
3 x LoD	2,73	2,14
1 x LoD	2,39	2,90
0,1 x LoD	4,24	3,43

5) SARS-CoV-2 (N-gen)

Konsentrasjon (kopier/ml)	Mellom instrumenter (%CV)	Mellom operatører (%CV)
3 x LoD	2,63	2,68
1 x LoD	2,57	3,22
0,1 x LoD	0,33	1,80

12.6 Klinisk utprøving

De kliniske testresultatene for STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2 ble sammenlignet med bekreftede resultater for positive og negative prøver.
Studien ble utført ved bruk av rester av prøve som var oppbevart i universaltransportmedium (UTM) for nasofaryngeale penselprøver etter testing og oppbevart ved ≤ -70 ℃ med oppbevaringsvarighet < 12 måneder. På dette grunnlaget ble sensitivitet og spesifisitet for det medisinske utstyret for klinisk ytelsestest relativt til resultater av en MFDS-godkjent SARS-CoV-2/influensa A/influensa B/RSV RT-PCR-test beregnet på en randomisert og blindet måte.

Tabell 12. Sammendrag av testresultater for klinisk sensitivitet og spesifisitet

1) Influensa A-virus
– Klinisk sensitivitet: 98,18 % (108/110) [95 % KI: 93,59–99,78 %]
– Klinisk spesifisitet: 100,00 % (535/535) [95 % KI: 99,31–100,00 %]

		Bekreftet resultat		Totalt
		Positiv	Negativ	
STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2	Positiv	108	0	108
	Negativ	2	535	537
	Totalt	110	535	645

2) Influensa B-virus
– Klinisk sensitivitet: 98,91 % (91/92) [95 % KI: 94,09–99,97 %]
– Klinisk spesifisitet: 99,82 % (552/553) [95 % KI: 99,00–100,00 %]

		Bekreftet resultat		Totalt
		Positiv	Negativ	
STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2	Positiv	91	1	92
	Negativ	1	552	553
	Totalt	92	553	645

3) Respiratorisk syncytialvirus
– Klinisk sensitivitet: 98,78 % (81/82) [95 % KI: 94,09–99,97 %]
– Klinisk spesifisitet: 100,00 % (563/563) [95 % KI: 99,00–100,00 %]

		Bekreftet resultat		Totalt
		Positiv	Negativ	
STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2	Positiv	81	0	81
	Negativ	1	563	564
	Totalt	82	563	645

4) SARS-CoV-2-
– Klinisk sensitivitet: 96,49 % (165/171) [95 % KI: 96.69% - 99.98%]
– Klinisk spesifisitet: 98,73 % (468/474) [95 % KI: 97,72–99,53 %]

		Bekreftet resultat		Totalt
		Positiv	Negativ	
STANDARD M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2	Positiv	165	6	171
	Negativ	1	468	469
	Totalt	171	474	645

13. Begrensning

1) Falske negative resultater kan forekomme av flere ulike årsaker.
   - Konsentrasjonen i prøven er nær eller under påvisningsgrensen for testen.
   - Prøver blir innhentet, transportert eller håndtert på feil måte.
   - Det er ikke tilstrekkelig mengde luftveisorganismer til stede i prøven.
   - Kassetter er eksponert for uheldige omgivelsesfaktorer (temperatur/luftfuktighet).
2) Hvis prosedyrene som er angitt i den kortfattede bruksanvisningen i pakningen blir endret, kan det endre ytelsen til testen.
3) Falske positive resultater kan forekomme på grunn av krysskontaminering mellom pasientprøver, forveksling av prøver og/eller kontaminasjon med RNA under håndtering av produktet.
4) Kvalitativ påvisning av positive resultater i denne kassetten indikerer ikke forekomst av smittsomt virus.
5) Denne kassetten klassifiserer og identifiserer kun influensa A, influensa B, RSV eller SARS-CoV-2. Testresultatene er kun for klinisk referanse og skal ikke brukes som eneste evidens for klinisk diagnose og behandling.
6) Mutasjoner i målregionene i M10 influensa/RSV/SARS-CoV-2-testen kan påvirke binding av primer og/eller probe, noe som kan resultere i manglende påvisning av forekomst av virus, eller at viruset blir påvist på en mindre forutsigbar måte.

14. Referanser

1) Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nature Reviews Micro., 2020, http://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7
2) Diagnosis and treatment of pneumonia caused by new coronavirus (trial version 4) National Health Commission. 2020
3) Centers for Disease Control and Prevention. 2020. CDC guidance for expanded screening testing to reduce silent spread of SARS-CoV-2. CDC, Atlanta, GA. https://www.cdc.gov/csels/dls/locs/2020/cdc_publishes_new _guidance_for_expanded_screening_testing_to_reduce_silent_spread_of _sars-cov-2.html.
4) Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Overview of testing for SARS-CoV-2 (COVID-19). https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ testing-overview.html. Sett 3. juni 2021.
5) Johns Hopkins University of Medicine. 2021. Coronavirus Resource Center. https://coronavirus.jhu.edu/map.html. Sett 3. juni 2021.
6) Belongia EA, Osterholm MT. 2020. COVID-19 and flu, a perfect storm. Science 368:1163. https://doi.org/10.1126/science.abd2220.
7) Zhang N, Wang L, Deng X, Liang R, Su M, He C, Hu L, Su Y, Ren J, Yu F, Du L, Jiang S. 2020. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. J Med Virol 92:408–417. https://doi.org/10.1002/jmv .25674.
8) Jiang C, Yao X, Zhao Y, Wu J, Huang P, Pan C, Liu S, Pan C. 2020. Comparative review of respiratory diseases caused by coronaviruses and influenza A viruses during epidemic season. Microbes Infect 22:236–244. https://doi .org/10.1016/j.micinf.2020.05.005.
9) Obermeier M, Pacenti M, Ehret R, Onelia F, Gunson R, Goldstein E, Chevaliez S, Vilas A, Glass A, Maree L, Krügel M, Knechten H, Braun P, Naeth G, Azzato F, Lucic D, Marlowe N, Palm MJ, Pfeifer K, Reinhardt B, Dhein J, Joseph AM, Martínez-García L, Galán J-C. 2020. Improved molecular laboratory productivity by consolidation of testing on the new random-access analyzer Alinity m. J Lab Med 44:319–328. https://doi.org/10 .1515/labmed-2020-0102.
10) Walsh EE. 2017. Respiratory syncytial virus infection: an illness for all ages. Clin Chest Med 38:29–36. https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.11.010.

15. Symboler

REF	Referansenummer	LOT	Produksjonsnummer
IVD	*In vitro*-diagnostisk medisinsk utstyr	CE	CE-merking – europeisk samsvar
	Se bruksanvisningen		Produsent
Σ	Innholdet er tilstrekkelig til <n> tester		Produksjonsdato
	Forsiktig	EC REP	Autorisert representant i EU
	Obs!		Må holdes tørr
	Skal ikke gjenbrukes.		Skal ikke utsettes for sollys
	Temperaturgrenser		Skal ikke brukes hvis pakningen er skadet
	Utløpsdato		

For ytterligere informasjon om

STANDARD M10
influensa/RSV/SARS-CoV-2

kontakt din SD BIOSENSOR-representant

Manufacturer
SD Biosensor, Inc.
Head office : C-4th&5th, 16, Deogyeong-daero 1556beon-gil, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do, 16690, REPUBLIC OF KOREA
Manufacturing site : 14, Jeungpyeongsandan-ro, Jeungpyeong-eup, Jeungpyeong-gun, Chungcheongbuk-do, 27915, REPUBLIC OF KOREA

EC REP
Authorized Representative
MT Promedt Consulting GmbH
Ernst-Heckel-Straße 7 66386 St. Ingbert Germany
Phone: +49 6894591020, Fax: +49 6894 581021

CE IVD

For *In Vitro* Diagnostic Use Only

Any inquiries regarding instructions provided should be addressed to: sales@sdbiosensor.com
or you can also contact us through www.sdbiosensor.com

L28MCOV8ENR7 / publiseringsdato: 2023.06