

REF 300800 NeuMoDx™ SARS-CoV-2 Test Strip**R only**

VORSICHT: Nur für den US-Export

IVD Nur zur Verwendung mit dem NeuMoDx 288 Molecular System und dem NeuMoDx 96 Molecular System in der *In-vitro*-Diagnostik vorgesehen.*Für Aktualisierungen dieser Beilage siehe: www.qiagen.com/neumodx-ifu**Detaillierte Anleitungen sind dem Benutzerhandbuch für das NeuMoDx 288 Molecular System, Teile-Nr. 40600108, zu entnehmen.**Detaillierte Anleitungen sind dem Benutzerhandbuch für das NeuMoDx 96 Molecular System, Teile-Nr. 40600317, zu entnehmen.**Detaillierte Anleitungen sind der Gebrauchsanweisung für das NeuMoDx Saliva Collection Kit, Teile-Nr. 40600441, zu entnehmen.*

VERWENDUNGSZWECK

Der auf dem NeuMoDx 288 Molecular System und dem NeuMoDx 96 Molecular System (NeuMoDx System(s)) ausgeführte NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay ist ein Echtzeit-PCR-Diagnostest für den qualitativen Nachweis von RNA des SARS-CoV-2-Coronavirus in nasalen, nasopharyngealen und oropharyngealen Abstrichen in Transportmedium sowie in bronchoalveolären Lavageproben (BAL-Proben) von Personen, bei denen der behandelnde Arzt das Vorliegen von COVID-19 vermutet.

Der Test kann auch mit Speichelproben durchgeführt werden, die in einer medizinischen Umgebung mithilfe des NeuMoDx Saliva Collection Kit von Patienten genommen wurden, sofern dies von einem Gesundheitsdienstleister als geeignet erachtet wird.

Die Ergebnisse dienen der Identifizierung von SARS-CoV-2-RNA. Die SARS-CoV-2-RNA ist im Allgemeinen während der akuten Phase der Infektion in Atemwegsproben nachweisbar. Positive Ergebnisse zeigen das Vorhandensein von SARS-CoV-2-RNA an. Zur Bestimmung des Infektionsstatus eines Patienten ist eine klinische Korrelation mit der Krankengeschichte und weiteren Diagnoseinformationen erforderlich. Positive Ergebnisse schließen das Vorliegen einer bakteriellen Infektion oder eine Koinfektion mit anderen Viren nicht aus. Labors innerhalb der USA und ihrer Territorien sind verpflichtet, positive Ergebnisse den jeweils zuständigen Gesundheitsbehörden zu melden.

Negative Ergebnisse schließen eine Infektion mit SARS-CoV-2 nicht aus und sollten nicht als alleinige Grundlage für das Patientenmanagement betreffende Entscheidungen herangezogen werden. Negative Ergebnisse müssen im Zusammenhang mit klinischen Beobachtungen, der Krankengeschichte des Patienten und epidemiologischen Informationen interpretiert werden. Mit einer Speichelprobe erhaltene negative Ergebnisse für SARS-CoV-2-RNA sollten durch das Testen eines alternativen Probentyps bestätigt werden, sofern klinisch indiziert.

Der NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay ist für die Verwendung durch ausgebildetes Kliniklaborpersonal vorgesehen, das speziell in den Techniken der Echtzeit-PCR und für in-vitro-diagnostische Methoden geschult wurde.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG

Nasopharyngeale, oropharyngeale oder nasale Abstriche werden mit dem Copan Universal Transport Medium (UTM-RT®) System oder dem BD™ Universal Viral Transport System (UVT) entnommen. Zur Vorbereitung des Tests wird das primäre Entnahmeröhrchen (ohne Wattestäbchen und Deckel), ein reines Aliquot des Probenmediums oder ein mit NeuMoDx Viral Lysis Buffer vorbehandeltes Aliquot des Transportmediums in einem sekundären Probenröhrchen mit Barcode versehen und mithilfe eines speziellen Probenröhrchenträgers in das NeuMoDx System geladen. Die Verarbeitung beginnt dann automatisch. Für jede Probe aspiriert das NeuMoDx System ein Aliquot von 400 µl und mischt es mit NeuMoDx Lysis Buffer 3 (direkte Proben) oder NeuMoDx Lysis Buffer 2 (vorbehandelte Proben).

Speichelproben werden gemäß der Gebrauchsanweisung mit dem NeuMoDx Saliva Collection Kit genommen (Teile-Nr. 40600441). Zur Vorbereitung des Tests wird der entnommene Speichel aus dem NeuMoDx Saliva Collection Vial mithilfe einer Transferpipette in ein NeuMoDx Specimen Stabilization Tube überführt, sodass ein Verhältnis von 1:1,67 Speichel/SSB (v/v) erhalten wird. Speichel und Stabilisierungspuffer werden durch 5–8-maliges Umdrehen des Fläschchens gründlich gemischt. Der stabilisierte Speichel kann direkt auf dem NeuMoDx System getestet oder für die spätere Testdurchführung aufbewahrt werden.

Das NeuMoDx System führt automatisch alle Schritte aus, die erforderlich sind, um die Zielnukleinsäure zu extrahieren, die isolierte RNA für die Echtzeit-Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) vorzubereiten und die Amplifikationsprodukte, falls vorhanden, zu amplifizieren und nachzuweisen: das Gen für das Nichtstrukturprotein 2 (NSP2) und das N-Gen des SARS-CoV-2-Genoms. Der NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay umfasst eine RNA-Probenprozesskontrolle (Sample Process Control, SPC2), mit der überwacht wird, ob potenziell inhibitorische Substanzen vorhanden sind oder während des Extraktions- und Amplifikationsprozesses Fehler am NeuMoDx System oder bei den Reagenzien auftreten.

PRINZIPIEN DES VERFAHRENS

Der NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay kombiniert die automatisierte RNA-Extraktion und die automatisierte Amplifikation/den automatisierten Nachweis mittels Echtzeit-RT-PCR. Nasopharyngeale, oropharyngeale oder nasale Abstrichproben werden mit dem Copan UTM-RT System oder BD UVT System entnommen. Speichelproben werden mit dem NeuMoDx Saliva Collection Kit entnommen. Für die Vorbereitung von Abstrichproben mit dem NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay sind zwei verschiedene Workflows möglich. Beim direkten Workflow kann das Abstrichnahmeröhrchen oder ein Aliquot des Transportmediums in einem sekundären Röhrchen ohne weitere Schritte direkt für die Verarbeitung in das NeuMoDx System geladen werden. Alternativ wird das Abstrichprobenmedium mit NeuMoDx Viral Lysis Buffer vorbehandelt, bevor die Probe zur Verarbeitung in das NeuMoDx System geladen wird. Für Speichelproben lädt der Bediener das primäre Probenstabilisierungsröhrchen, das den Speichel enthält, direkt in das NeuMoDx System. Das NeuMoDx System beginnt die Verarbeitung automatisch, indem es ein Aliquot der Abstrichprobenmatrix oder des stabilisierten Speichels aspiriert und mit NeuMoDx Lysis Buffer und den in NeuMoDx Extraction Plate enthaltenen Reagenzien mischt. Das NeuMoDx System automatisiert und integriert die RNA-Extraktion und -Konzentration, die Vorbereitung der PCR-Reagenzien und die Nukleinsäureamplifikation/den Nachweis der Zielsequenzen mittels Echtzeit-RT-PCR. Die enthaltene Probenprozesskontrolle (Sample Process Control, SPC2) unterstützt die Überwachung auf das Vorhandensein von inhibitorischen Stoffen und System-, Prozess- oder Reagenzfehlern. Es ist kein Bedieneringriff erforderlich, sobald die Probe in das NeuMoDx System geladen ist.

Das NeuMoDx System verwendet eine Kombination aus Wärme, lytischem Enzym und Extraktionsreagenzien, um unter Einsatz der separat erhältlichen NeuMoDx Reagenzien automatisch Lyse, RNA-Extraktion und die Entfernung von Inhibitoren durchzuführen. Die freigesetzten Nukleinsäuren werden durch paramagnetische Partikel aufgenommen. Die Partikel werden zusammen mit den gebundenen Nukleinsäuren in die NeuMoDx Cartridge geladen, wo die ungebundenen Elemente mit NeuMoDx Wash Reagent ausgewaschen werden. Die gebundene RNA wird dann mit NeuMoDx Release Reagent eluiert. Das NeuMoDx System verwendet die eluierte RNA zur Rehydrierung der proprietären NeuDry™ RT-PCR-Amplifikationsreagenzienmischung, die alle für die Amplifikation der SARS-CoV-2- und SPC2-Zielsequenzen erforderlichen Elemente enthält. Auf diese Weise können Amplifikation und Nachweis von Zielsequenz und SPC2 in einer Reaktion erfolgen. Nach der Rekonstitution der RT-PCR-Trockenreagenzien dispensiert das NeuMoDx System die vorbereitete RT-PCR-fertige Mischung in eine PCR-Kammer (pro Probe) der NeuMoDx Cartridge. Reverse Transkription, Amplifikation und Nachweis der Kontroll- und Zielsequenzen (falls vorhanden) erfolgen in der PCR-Kammer. Die NeuMoDx Cartridge ist dafür konzipiert, das Amplifikat nach der RT-PCR zu enthalten, wodurch das Kontaminationsrisiko nach Amplifikation nahezu eliminiert wird.

Die amplifizierten Ziele werden in Echtzeit anhand von Hydrolyse-Sonden-Chemie (allgemein als TaqMan® Chemie bezeichnet) nachgewiesen, wobei fluorogene Oligonukleotidsondenmoleküle angewendet werden, die spezifisch für die Amplifikate ihrer jeweiligen Ziele sind. TaqMan Sonden bestehen aus einem Fluorophor, das kovalent am 5'-Ende der Oligonukleotidsonde gebunden ist, und einem Quencher am 3'-Ende. Bei intakter Sonde führt die Nähe des Fluorophors zum Quencher dazu, dass das Quencher-Molekül die Fluoreszenz des Fluorophors durch Förster-Resonanzenergietransfer (Förster Resonance Energy Transfer, FRET) unterdrückt.

TaqMan Sonden sind so entwickelt, dass sie sich an einen DNA-Bereich, der durch einen spezifischen Satz von Primern amplifiziert wurde, anlagern. Während die Taq-DNA-Polymerase den Primer verlängert und den neuen Strang synthetisiert, sorgt die 5'-3'-Exonuklease-Aktivität der Taq-DNA-Polymerase für den Abbau der Sonde, die sich an das Template angelagert hat. Der Abbau der Sonde setzt das Fluorophor frei und der Abstand zum Quencher wird größer. Dadurch wird der Löscheffekt durch FRET aufgehoben und das Fluorophor kann nachgewiesen werden. Die Intensität des resultierenden Fluoreszenzsignals, das im quantitativen RT-PCR-Thermocycler des NeuMoDx System nachgewiesen wird, ist direkt proportional zum freigesetzten Fluorophor und kann zur Menge der vorhandenen Zielsequenz in Beziehung gesetzt werden. Für den Nachweis der NSP2-Region des SARS-CoV-2-Genoms wird eine mit einem FAM-Fluorophor (470/510 nm) markierte TaqMan Sonde eingesetzt; für den Nachweis des N-Gens des SARS-CoV-2-Genoms eine mit einem HEX-Fluorophor (530/555 nm) markierte TaqMan Sonde. Die TaqMan Sonde für die Detektion von SPC2 ist mit einem Far-Red-Fluorophor (680/715 nm) markiert. Die NeuMoDx System Software überwacht das von den TaqMan Sonden am Ende jedes Amplifikationszyklus abgegebene Fluoreszenzsignal. Nach Abschluss der Amplifikation analysiert die NeuMoDx System Software die Daten und gibt ein Ergebnis aus (POSITIVE (Positiv)/NEGATIVE (Negativ)/INDETERMINATE (Unbestimmt)/NO RESULTS (Keine Ergebnisse)/UNRESOLVED (Offen)).

REAGENZIEN/VERBRAUCHSMATERIALIEN

Bereitgestelltes Material

REF	Inhalt	Tests pro Einheit	Tests pro Packung
300800	NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip <i>RT-PCR-Trockenreagenzien, die SARS-CoV-2-spezifische TaqMan Sonden und Primer sowie SPC2-spezifische TaqMan Sonden und Primer enthalten</i>	16	96

Zusätzlich benötigte, aber nicht bereitgestellte Materialien (separat bei NeuMoDx erhältlich)

REF	Inhalt
100100	NeuMoDx Cartridge
100200	NeuMoDx Extraction Plate
400100	NeuMoDx Wash Reagent
400200	NeuMoDx Release Reagent
400500 (optional*)	NeuMoDx Lysis Buffer 2
400600**	NeuMoDx Lysis Buffer 3
401600 (Optional*)	NeuMoDx Viral Lysis Buffer
235903	Hamilton CO-RE / CO-RE II Spitzen (300 µl) mit Filtern
235905	Hamilton CO-RE / CO-RE II Spitzen (1000 µl) mit Filtern

* Nur erforderlich, wenn ein Vorbehandlungsschritt zur Lyse außerhalb des Geräts vor dem Laden der Proben gewünscht ist. Siehe Abschnitt „Gebrauchsanweisung“.

** Nur erforderlich für die direkte Verarbeitung reiner Proben. Siehe Abschnitt „Gebrauchsanweisung“ unten.

Wattestäbchen und Transportmedien (nicht bereitgestellt)

Probentyp	Entnahmeevorrichtung	Empfohlene Entnahmeevorrichtung	Empfohlenes Wattestäbchen
Nasopharyngealer Abstrich	Kunststoffapplikator mit sterilen Zellwolle- und Polyester-Wattestäbchen und mit Nylon-beflockten Wattestäbchen, gesammelt in UTM®: Universal Transport Medium (Copan Diagnostic Inc, CA) oder UVT BD Universal Viral Transport System (UVT) (BD, NJ)	3 ml/1 ml Universal Transport Medium (Copan UTM-RT) oder Universal Viral Transport System (BD UVT)	Flexible Minitip Size Nylon® Flocked Swab (Copan) oder Flexible minitip flocced swab (BD)
Oropharyngealer Abstrich			
Nasaler Abstrich			

Material zur Entnahme von Speichel (separat bei NeuMoDx erhältlich)

REF	Inhalt
100500	NeuMoDx Saliva Collection Kit Enthält (1) NeuMoDx Saliva Collection Vial, (1) NeuMoDx Specimen Stabilization Tube mit 1 ml NeuMoDx Saliva Stabilization Buffer und (1) Einwegtransferpipette (ausreichend für die Entnahme einer Probe pro Kit; für Einzelheiten siehe Gebrauchsanweisung; Teile-Nr. 40600441)

Benötigte Instrumente

NeuMoDx 288 Molecular System [REF 500100] oder NeuMoDx 96 Molecular System [REF 500200].


WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

- Der NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay ist nur zur Verwendung in der *In-vitro*-Diagnostik auf NeuMoDx Systems bestimmt.
- Nur zur Verwendung durch Fachpersonal.
- Nicht zur Wiederverwendung.
- Proben sind immer wie infektiöses Material und entsprechend den sicheren Laborverfahren (beschrieben in Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories¹ und im CLSI-Dokument M29-A4²) zu behandeln.
- Die Leistung des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay kann nur bei Verwendung durch Personal gewährleistet werden, das in der Verwendung des NeuMoDx System und in der Handhabung infektiöser Materialien geschult ist.
- Zum Testen von Speichelproben darf der NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay nur zusammen mit dem NeuMoDx Saliva Collection Kit verwendet werden.
- Die Reagenzien oder Verbrauchsmaterialien nach Ablauf des angegebenen Ablaufdatums nicht mehr verwenden.
- Reagenzien nicht verwenden, wenn das Sicherheitssiegel aufgebrochen oder die Verpackung bei Ankunft beschädigt ist.
- Verbrauchsmaterialien oder Reagenzien nicht verwenden, wenn der Schutzbeutel bei der Ankunft geöffnet oder beschädigt ist.

- Das Mindestprobenvolumen von Sekundär aliquoten ist abhängig von der Röhrchengröße bzw. dem Probenröhrchenträger wie nachstehend definiert. Ein Volumen unter dem angegebenen Mindestvolumen kann zu dem Fehler „Quantity Not Sufficient“ (Menge nicht ausreichend) führen.
- Die Verwendung von Proben, die bei nicht geeigneten Temperaturen oder über die angegebenen Lagerzeiten hinaus aufbewahrt wurden, kann zu ungültigen oder fehlerhaften Ergebnissen führen.
- Eine Kontamination von Reagenzien und Verbrauchsmaterialien mit Mikroben und Ribonuklease (RNase) ist zu vermeiden. Bei Verwendung von Sekundärröhrchen wird die Verwendung steriler, RNase-freier Einwegtransferpipetten mit Aerosolbarriere empfohlen. Für jede Probe eine neue Pipette verwenden.
- Zur Vermeidung von Kontamination NeuMoDx Cartridge nach der Amplifikation weder handhaben noch beschädigen. NeuMoDx Cartridges unter keinen Umständen aus dem Behälter für biogefährlichen Abfall (NeuMoDx 288 Molecular System) oder dem Eimer für biogefährlichen Abfall (NeuMoDx 96 Molecular System) entnehmen. Die NeuMoDx Cartridge ist dafür konzipiert, Kontamination zu verhindern.
- Wenn das Labor auch PCR-Tests mit offenen Röhrchen ausführt, muss unbedingt gewährleistet werden, dass der NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip, die für die Tests zusätzlich benötigten Verbrauchsmaterialien und Reagenzien, persönliche Schutzausrüstung wie Handschuhe und Laborkittel sowie das NeuMoDx System nicht kontaminiert werden.
- Bei der Handhabung von NeuMoDx Reagenzien und Verbrauchsmaterialien sollten saubere, puderfreie Nitrilhandschuhe getragen werden. Es ist darauf zu achten, dass die Oberseite der NeuMoDx Cartridge, die Oberfläche der Versiegelungsfolie eines NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip und einer NeuMoDx Extraction Plate oder die Oberseiten von Behältern mit NeuMoDx Lysis Buffer nicht berührt werden; die Verbrauchsmaterialien und Reagenzien dürfen ausschließlich an den Seitenflächen angefasst werden.
- Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDS) sind unter www.qiagen.com/neumodx-ifu verfügbar.
- Nach der Durchführung des Tests Hände gründlich waschen.
- Nicht mit dem Mund pipettieren. In Bereichen, in denen Proben oder Reagenzien verarbeitet werden, nicht rauchen, trinken oder essen.
- Nicht verwendete Reagenzien und Abfall entsprechend den nationalen, bundesstaatlichen, regionalen, kommunalen und lokalen Vorschriften entsorgen.
- Die verwendeten Instrumente und Testverfahren reduzieren das Risiko einer Kontamination mit Amplifikationsprodukten. Dennoch ist eine Nukleinsäurekontamination durch Positivkontrollen oder Proben durch Verwendung einer guten Laborpraxis zu unterbinden.
- Um die Kontamination von Proben zu vermeiden, werden gute Laborpraktiken, einschließlich des Wechselns der Handschuhe bei Handhabung verschiedener Patientenproben, empfohlen.



LAGERUNG, HANDHABUNG UND STABILITÄT VON PRODUKTEN

- Die NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strips sind in der Primärverpackung bei Lagerung bei 4–28 °C bis zum angegebenen Ablaufdatum stabil.
- Die Verbrauchsmaterialien und Reagenzien nach Ablauf des angegebenen Ablaufdatums nicht mehr verwenden.
- Testprodukte nicht verwenden, wenn die Primär- oder Sekundärverpackung sichtbar beschädigt ist.
- Testprodukte, die bereits auf ein anderes NeuMoDx System geladen wurden, nicht erneut laden.
- Nach dem Laden kann ein NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip für bis zu 7 Tage im NeuMoDx System verbleiben. Die verbleibende Haltbarkeitsdauer der im Gerät befindlichen Teststreifen wird durch die Software verfolgt und dem Benutzer in Echtzeit mitgeteilt. Das System fordert zur Entfernung von Teststreifen auf, die schon über den zulässigen Zeitraum hinaus in Verwendung sind.

PROBENNAHME, TRANSPORT UND LAGERUNG

Alle Proben so handhaben, als seien sie in der Lage, Infektionserreger zu übertragen.

Nasopharyngeale und nasale Proben

Die Proben sind mit dem Copan UTM-RT System oder dem BD UVT System unter Verwendung validierter beflockter Nylon-Wattestäbchen zu entnehmen (siehe nicht bereitgestellte Materialien). Beflockte Wattestäbchen, Polyester- und Rayon-Wattestäbchen sind weitere akzeptable Wattestäbchentypen. Für Probennahme, Transport und Lagerung die in den Gebrauchsanweisungen für das Copan UTM-RT System/BD UVT System enthaltenen Anweisungen des Herstellers befolgen:

- Proben sollten nach der Entnahme bei 2–25 °C gelagert und innerhalb von 48 Stunden verarbeitet werden.
- Wenn Transport und Verarbeitung zusammen 48 Stunden überschreiten, sind die Proben in Trockeneis zu transportieren und im Labor bei -70 °C oder kälter einzufrieren.

Speichelproben

Detaillierte Anleitungen sind dem NeuMoDx Saliva Collection Kit, Teile-Nr. 40600441, zu entnehmen.

Die Proben sind mit dem NeuMoDx Saliva Collection Kit zu entnehmen. Der entnommene Speichel wird aus dem NeuMoDx Saliva Collection Vial mithilfe einer Transferpipette in ein NeuMoDx Specimen Stabilization Tube überführt, sodass ein Verhältnis von 1:1,67 Speichel/SSB (v/v) erhalten wird. Speichel und Stabilisierungspuffer werden durch 5–8-maliges Umdrehen des Fläschchens gründlich gemischt. Der stabilisierte Speichel kann direkt auf dem NeuMoDx System getestet oder für die spätere Testdurchführung aufbewahrt werden.

- Speichelproben können vor dem Mischen mit NeuMoDx Stabilization Buffer (SSB) bis zu 2 Stunden lang bei Umgebungsbedingungen gelagert werden.

- Nach dem Mischen des Speichels mit dem Stabilisierungspuffer das Volumen im Probenstabilisierungsröhrchen überprüfen. Wenn das Gesamtvolumen unterhalb der Füllstandslinie liegt, Wasser in Molekularbiologie-Qualität hinzugeben, bis die Füllstandslinie erreicht ist.
- Der stabilisierte Speichel kann bei Umgebungsbedingungen bis zu 24 Stunden lang und bei 2–8 °C bis zu 7 Tage lang aufbewahrt werden. Vor dem Testen sollte die Probe auf Raumtemperatur gebracht werden.
- In den NeuMoDx Molecular Systems kann der stabilisierte Speichel bis zu 12 Stunden lang aufbewahrt werden.
- Wenn die Zeit zwischen Entnahme und Verarbeitung 48 Stunden überschreitet, ist der stabilisierte Speichel auf Kühllakus zu transportieren und dann bei 2–8 °C im Kühlschrank zu lagern.

GEBRAUCHSANWEISUNG

Für den NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay sind zwei verschiedene Workflows möglich, je nach Präferenz des Benutzers/Labors:

Workflow 1: DIRECT (DIREKT) – Abstrichproben in Transportmedium und Speichel in Stabilisierungspuffer werden direkt im primären Entnahmeröhrchen oder einem sekundären Probenröhrchen in das NeuMoDx System geladen

-oder-

Workflow 2: PRETREATED (VORBEHANDELT) – Abstrichproben in Transportmedium werden mit NeuMoDx Viral Lysis Buffer vorbehandelt, bevor sie im primären Entnahmeröhrchen oder einem sekundären Probenröhrchen in das NeuMoDx System geladen werden

Testvorbereitung – Workflow „DIRECT“ (DIREKT) für direkte Abstrich- und Speichelproben

Hinweis: Vor der Verarbeitung alle Proben auf Raumtemperatur (15 bis 30 °C) bringen.

1. Proben-Barcodeetikett auf einem mit dem NeuMoDx System kompatiblen Probenröhrchen anbringen, wie nachstehend unter 4 und 5 beschrieben.
2. Wenn die Probe im primären Entnahmeröhrchen (Abstrichproben) oder Probenstabilisierungsröhrchen (Speichelproben) getestet wird, das mit Barcode versehene Röhrchen in einen Probenröhrchenträger stellen und vor dem Einsetzen in das NeuMoDx System sicherstellen, dass Deckel und/oder Wattestäbchen entfernt wurden.
3. Alternativ kann ein Aliquot des Transportmediums oder des stabilisierten Speichels in ein mit Barcode versehenes Sekundärröhrchen überführt und dieses in einen Probenröhrchenträger für 32 Röhrchen gestellt werden. Wenn ein Sekundärröhrchen verwendet wird, ein Aliquot des Transportmediums oder des stabilisierten Speichels in ein mit dem NeuMoDx System kompatibles, mit Barcode versehenes Probenröhrchen überführen. Dabei die nachstehenden Volumen beachten:
4. *Für Abstrichproben:*
 - Probenröhrchenträger (32 Röhrchen): 11–14 mm Durchmesser und 60–120 mm Höhe; Mindestfüllvolumen $\geq 550 \mu\text{l}$
 - Probenröhrchenträger (24 Röhrchen): 14,5–18 mm Durchmesser und 60–120 mm Höhe; Mindestfüllvolumen $\geq 1000 \mu\text{l}$
 - Probenröhrchenträger für geringes Volumen (32 Röhrchen): 1,5-ml-Mikrozentrifugenröhrchen mit Konusboden; Mindestfüllvolumen $\geq 500 \mu\text{l}$
5. *Für stabilisierte Speichelproben:*
 - Probenröhrchenträger (32 Röhrchen): 11–14 mm Durchmesser und 60–120 mm Höhe; Mindestfüllvolumen $\geq 800 \mu\text{l}$
 - Probenröhrchenträger für geringes Volumen (32 Röhrchen): 1,5-ml-Mikrozentrifugenröhrchen mit Konusboden; Mindestfüllvolumen $\geq 700 \mu\text{l}$

Testvorbereitung – Workflow „PRETREATED“ (VORBEHANDELT) für vorbehandelte Abstrichproben

Hinweis: Vor der Verarbeitung alle Proben auf Raumtemperatur (15 bis 30 °C) bringen.

WARNHINWEIS: Die Vorbehandlung von Abstrichproben mit NeuMoDx Viral Lysis Buffer garantiert nicht die Inaktivierung ggf. vorhandener Viren. Alle Proben sind so zu handhaben, als seien sie in der Lage, Infektionserreger zu übertragen.

1. Das Probentransportmedium 1:1 mit NeuMoDx Viral Lysis Buffer vorbehandeln. Dies kann im primären Abstrichnahmeröhrchen erfolgen, sofern das Volumen des Transportmediums bekannt ist. Alternativ kann die Vorbehandlung in einem Sekundärröhrchen erfolgen, indem ein Aliquot des Transportmediums mit einem identischen Volumen NeuMoDx Viral Lysis Buffer kombiniert wird. Das fertige Gemisch muss die nachstehend aufgeführten Mindestvolumenanforderungen erfüllen.
2. Vorsichtig mit einer Pipette mischen, um eine gleichmäßige Verteilung des NeuMoDx Viral Lysis Buffer zu gewährleisten.
3. Wenn die Probe im primären Entnahmeröhrchen getestet wird, das mit Barcode versehene Röhrchen in den Probenröhrchenträger stellen und vor dem Einsetzen in das NeuMoDx System sicherstellen, dass Deckel und Wattestäbchen entfernt wurden.
4. Wenn ein Sekundärröhrchen verwendet wird, ein Aliquot des Transportmediums in ein mit dem NeuMoDx System kompatibles, mit Barcode versehenes Probenröhrchen überführen. Dabei die nachstehenden Volumen beachten:
 - Probenröhrchenträger (32 Röhrchen): 11–14 mm Durchmesser und 60–120 mm Höhe; Mindestfüllvolumen $\geq 550 \mu\text{l}$
 - Probenröhrchenträger (24 Röhrchen): 14,5–18 mm Durchmesser und 60–120 mm Höhe; Mindestfüllvolumen $\geq 1000 \mu\text{l}$
 - Probenröhrchenträger für geringes Volumen (32 Röhrchen): 1,5-ml-Mikrozentrifugenröhrchen mit Konusboden; Mindestfüllvolumen $\geq 500 \mu\text{l}$

Betrieb des NeuMoDx System

Detaillierte Anleitungen sind den Benutzerhandbüchern für NeuMoDx 288 und 96 Molecular Systems zu entnehmen.

1. Den Testauftrag entsprechend dem für die Testvorbereitung gewählten Workflow in das NeuMoDx System laden:
 - Unbehandelte, reine Abstrichproben, die nach dem Workflow „DIRECT“ (DIREKT) behandelt wurden, werden für den Test als „**Transport Medium**“ (Transportmedium) definiert.
 - Nach dem Workflow „PRETREATED“ (VORBEHANDELT) vorbehandelte Abstrichproben werden für den Test als „**UserSpecified1**“ (Benutzerdefiniert 1) definiert.
 - Nach dem Workflow „DIRECT“ (DIREKT) verarbeiteter stabilisierter Speichel wird für den Test als „**UserSpecified2**“ (Benutzerdefiniert 2) definiert.
2. Einen oder mehrere Teststreifenträger mit NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip(s) befüllen und den/die Teststreifenträger über den Touchscreen in das NeuMoDx System laden.
3. Bei Aufforderung durch die NeuMoDx System Software die erforderlichen Verbrauchsmaterialien (NeuMoDx Cartridges, NeuMoDx Extraction Plates, NeuMoDx Lysis Buffer 2, NeuMoDx Lysis Buffer 3, CO-RE Spitzen) in die Verbrauchsmaterialträger des NeuMoDx Systems geben und den/die Träger über den Touchscreen in das NeuMoDx System laden.
4. Bei entsprechender Aufforderung durch die NeuMoDx System Software das NeuMoDx Wash Reagent und/oder NeuMoDx Release Reagent ersetzen.
5. Bei Aufforderung durch die NeuMoDx System Software den Priming-Abfall, den Behälter für biogefährlichen Abfall (nur NeuMoDx 288 Molecular System), den Spitzenabfallbehälter (nur NeuMoDx 96 Molecular System) oder den Eimer für biogefährlichen Abfall (nur NeuMoDx 96 Molecular System) leeren.
6. Die Probe(n) in einen Probenröhrchenträger laden und darauf achten, dass die Deckel von allen Röhrchen entfernt wurden.
7. Den/die Probenröhrchenträger auf das Autolader-Regal setzen und über den Touchscreen in das NeuMoDx System laden. Dadurch wird die Verarbeitung der für die identifizierten Tests geladenen Proben eingeleitet, sofern im System ein gültiger Testauftrag vorliegt.

ANWENDUNGSEINSCHRÄNKUNGEN

- Der NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay wurde nur für die Verwendung auf NeuMoDx Molecular Systems evaluiert.
- Der NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay wurde für den Nachweis von SARS-CoV-2-RNA in nasopharyngealen, oropharyngealen und nasalen Abstrichproben, die mit dem Copan UTM-RT System (UTM-RT) oder dem BD Universal Viral Transport System (UVT) entnommen wurden, oder in Speichelproben, die mit dem NeuMoDx Saliva Collection Kit genommen wurden, entwickelt. Die Verwendung des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assays mit anderen Probenotypen wurde nicht bewertet und die entsprechenden Leistungsmerkmale sind unbekannt.
- Für zuverlässige Ergebnisse sind ordnungsgemäße Probennahme, Handhabung und Lagerung erforderlich.
- Abstrichproben aus der Nase oder der mittleren Nasenmuschel sowie bronchoalveoläre Spülungsproben gelten als akzeptable Probenotypen zur Verwendung mit dem NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay, aber die Leistung mit diesen Probenotypen wurde nicht ermittelt. Das Testen von Abstrichen aus der Nase und der mittleren Nasenmuschel (unter Aufsicht selbst entnommen oder von einem Gesundheitsdienstleister entnommen) beschränkt sich auf Patienten mit Symptomen von COVID-19.
- Zum Testen von Speichelproben darf der NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay nur zusammen mit dem NeuMoDx Saliva Collection Kit verwendet werden.
- Eine unsachgemäße Probennahme, Handhabung, Lagerung, technische Fehler oder eine Verwechslung von Probenröhrchen können zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Ein inkorrektes Speichelvolumen im Probenstabilisierungsröhrchen kann die Sensitivität des Tests reduzieren. Zusätzlich können negative Ergebnisse erhalten werden, wenn die Anzahl von Viruspartikeln in der Probe unterhalb der Nachweisgrenze des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assays liegt.
- Wenn weder die SARS-CoV-2-Zielsequenzen noch das SPC2-Ziel amplifiziert werden, wird ein ungültiges Ergebnis („Indeterminate“ (Unbestimmt), „No Results“ (Keine Ergebnisse) oder „Unresolved“ (Offen)) ausgegeben und der Test sollte wiederholt werden.
- Deletionen oder Mutationen in den Zielregionen des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assays können den Nachweis beeinträchtigen und zu einem fehlerhaften Ergebnis führen.
- Das Vorhandensein von Crest® Pro-Health Advanced Gum Protection Zahnpasta in Speichelproben kann möglicherweise mit dem Nachweis von SARS-CoV-2-RNA interferieren und zu einem fehlerhaften Ergebnis führen.
- Ein positives Ergebnis zeigt das Vorhandensein von SARS-CoV-2-RNA an, aber nicht zwingend das Vorliegen infektiöser SARS-CoV-2-Erreger.
- Negative Ergebnisse schließen eine Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus nicht aus und sollten nicht als alleinige Grundlage für Entscheidungen herangezogen werden, die die Patientenbehandlung/das Patientenmanagement oder die öffentliche Gesundheit betreffen.
- Ergebnisse des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assays sollten zusätzlich zu klinischen Beobachtungen und sonstigen Informationen, die dem Arzt zur Verfügung stehen, herangezogen werden.
- Um die Kontamination von Proben zu vermeiden, werden gute Laborpraktiken, einschließlich des Wechsels der Handschuhe bei Handhabung verschiedener Patientenproben, empfohlen.

ERGEBNISSE

Die verfügbaren Testergebnisse können in der Registerkarte „Results“ (Ergebnisse) im Fenster „Results“ (Ergebnisse) auf dem Touchscreen des NeuMoDx Systems angezeigt oder ausgedruckt werden. Ein Testergebnis wird auf Grundlage des Amplifikationsstatus der Zielsequenz und der Probenprozesskontrolle (Sample Process Control, SPC2) als „Positive“ (Positiv, POS), „Negative“ (Negativ, NEG), „Indeterminate“ (Unbestimmt, IND), „No Results“ (Keine Ergebnisse, NR) oder „Unresolved“ (Offen, UNR) bezeichnet.

Die Kriterien für ein positives oder negatives Ergebnis sind in der NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay Definitionsdatei (Assay Definition File, ADF), wie auf dem NeuMoDx System installiert, angegeben. Die Ergebnisse für Abstrich- und Speichelproben werden auf Grundlage des ADF-Entscheidungsalgorithmus angegeben, wie nachstehend in *Tabellen 1 und 2* zusammengefasst.

Vor der Interpretation von Patientenergebnissen sollten alle Testkontrollen untersucht werden. Sind die Kontrollen nicht gültig, können die Patientenergebnisse nicht interpretiert werden.

Tabelle 1. Ergebnisinterpretation für den NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay

GESAMTERGEBNIS	ZIEL 1 (NSP2-Gen) FAM	ZIEL 2 (N-Gen) HEX	PROZESSKONTROLLE (Sample Process Control, SPC2) Far Red (Dunkelrot)	Interpretation
POSITIVE (POSITIV)	AMPLIFIED (AMPLIFIZIERT) [5 ≤ Ct < 20 AND (UND) EPR ≥ 1,2 AND (UND) EP ≥ 700] OR (ODER) (20 ≤ Ct ≤ 40 AND (UND) EP ≥ 700)	n. z.	n. z.	SARS-CoV-2-RNA nachgewiesen**
	n. z.	AMPLIFIED (AMPLIFIZIERT) (5 ≤ Ct < 20 AND (UND) EPR ≥ 1,5) AND (UND) EP ≥ 1000] OR (ODER) (20 ≤ Ct ≤ 40 AND (UND) EP > 1000)		
NEGATIVE (NEGATIV)	NOT AMPLIFIED (NICHT AMPLIFIZIERT) n. z. OR (ODER) (5 ≤ Ct < 20 AND (UND) EPR < 1,2) OR (ODER) (20 ≤ Ct ≤ 40 AND (UND) EP < 700) OR (ODER) (Ct > 40)	NOT AMPLIFIED (NICHT AMPLIFIZIERT) n. z. OR (ODER) (5 ≤ Ct < 20 AND (UND) EPR < 1,5) OR (ODER) (20 ≤ Ct ≤ 40 AND (UND) EP < 1000) OR (ODER) (Ct > 40)	AMPLIFIED (AMPLIFIZIERT) (24 ≤ Ct ≤ 33 AND (UND) EP ≥ 1000)	SARS-CoV-2-RNA nicht nachgewiesen
IND*	NOT AMPLIFIED/System Errors Detected, Sample Processing Noted (Nicht amplifiziert/Systemfehler festgestellt, Probenverarbeitung abgeschlossen)			Die Ergebnisse für alle Ziele waren ungültig; Probe erneut testen
NR*	NOT AMPLIFIED/System Errors Detected, Sample Processing Aborted (Nicht amplifiziert/Systemfehler festgestellt, Probenverarbeitung abgebrochen)			Probenverarbeitung wurde abgebrochen; Probe erneut testen
UNR*	NOT AMPLIFIED/No System Errors Noted (NICHT AMPLIFIZIERT/keine Systemfehler festgestellt)			Die Ergebnisse für alle Ziele waren ungültig; Probe erneut testen

*Das System ist mit einer automatischen Funktion für Rerun/Repeat (Wiederholungsläufe) ausgestattet, die der Endbenutzer aktivieren kann, damit als IND/NR/UNR (Unbestimmt/Keine Ergebnisse/Offen) gemeldete Proben automatisch erneut verarbeitet und Verzögerungen bei der Ergebnismeldung vermieden werden.

**Auf Wunsch kann ein Wiederholungstest durchgeführt werden, falls nur eines der beiden SARS-CoV-2-Ziele amplifiziert wurde.

Tabelle 2. Ergebnisinterpretation für den NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay – Speichelproben

GESAMTERGEBNIS	ZIEL 1 (NSP2-Gen) FAM	ZIEL 2 (N-Gen) HEX	PROZESSKONTROLLE (Sample Process Control, SPC2) Far Red (Dunkelrot)	Interpretation
POSITIVE (POSITIV)	AMPLIFIED (AMPLIFIZIERT) [5 ≤ Ct < 28 AND (UND) EP ≥ 600 AND (UND) EPR > 1,2] OR (ODER) [28 ≤ Ct ≤ 40 AND (UND) EP ≥ 600]	n. z.	n. z.	SARS-CoV-2-RNA nachgewiesen**
	n. z.	AMPLIFIED (AMPLIFIZIERT) [5 ≤ Ct < 28 AND (UND) EP ≥ 675 AND (UND) EPR > 1,2] OR (ODER) [28 ≤ Ct ≤ 40 AND (UND) EP ≥ 675]		
NEGATIVE (NEGATIV)	NOT AMPLIFIED (NICHT AMPLIFIZIERT) n. z. OR (ODER) [5 ≤ Ct < 28 AND (UND) EPR ≤ 1,2] OR (ODER) [28 ≤ Ct ≤ 42 AND (UND) EP < 600] OR (ODER) [Ct > 40]	NOT AMPLIFIED (NICHT AMPLIFIZIERT) n. z. OR (ODER) [5 ≤ Ct < 28 AND (UND) EPR ≤ 1,2] OR (ODER) [28 ≤ Ct ≤ 42 AND (UND) EP < 675] OR (ODER) [Ct > 40]	AMPLIFIED (AMPLIFIZIERT) (24 ≤ Ct ≤ 33 AND (UND) EP ≥ 1000)	SARS-CoV-2-RNA nicht nachgewiesen
IND*	NOT AMPLIFIED/System Errors Detected, Sample Processing Noted (Nicht amplifiziert/Systemfehler festgestellt, Probenverarbeitung abgeschlossen)			Die Ergebnisse für alle Ziele waren ungültig; Probe erneut testen
NR*	NOT AMPLIFIED/System Errors Detected, Sample Processing Aborted (Nicht amplifiziert/Systemfehler festgestellt, Probenverarbeitung abgebrochen)			Probenverarbeitung wurde abgebrochen; Probe erneut testen
UNR*	NOT AMPLIFIED/No System Errors Noted (NICHT AMPLIFIZIERT/keine Systemfehler festgestellt)			Die Ergebnisse für alle Ziele waren ungültig; Probe erneut testen

*Das

System ist mit einer automatischen Funktion für Rerun/Repeat (Wiederholungsläufe) ausgestattet, die der Endbenutzer aktivieren kann, damit als IND/NR/UNR (Unbestimmt/Keine Ergebnisse/Offen) gemeldete Proben automatisch erneut verarbeitet und Verzögerungen bei der Ergebnismeldung vermieden werden.

**Auf Wunsch kann ein Wiederholungstest durchgeführt werden, falls nur eines der beiden SARS-CoV-2-Ziele amplifiziert wurde.

Ein positives Ergebnis kann auch für Proben mit unterschiedlichem Amplifikationsstatus ausgegeben werden, d. h., wenn nur eines der beiden Ziele – Ziel 1 (NSP2-Gen) oder Ziel 2 (N-Gen) – amplifiziert wird. Dies kann auftreten 1) bei Probenkonzentrationen nahe oder unterhalb der Nachweisgrenze des Tests, 2) wenn in einer der Zielregionen eine Mutation vorliegt oder 3) aufgrund anderer Faktoren. Falls ein positives Testergebnis erhalten, aber nur eines der Ziele amplifiziert wurde, kann eine Wiederholung des Tests in Erwägung gezogen werden, wenn die SPC2-Kontrolle negativ ist. Wenn das Ergebnis der Wiederholung das gleiche ist, sollte bei klinischer Indikation ein zusätzlicher Bestätigungstest durchgeführt werden.

Ungültige Ergebnisse

Wenn ein im NeuMoDx System durchgeführter NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay kein gültiges Ergebnis erzeugt, wird dies auf Grundlage der Art des aufgetretenen Fehlers entweder als „Indeterminate“ (Unbestimmt), „No Results“ (Keine Ergebnisse) oder als „Unresolved“ (Offen) gemeldet, und der Test sollte wiederholt werden, um ein gültiges Ergebnis zu erzielen.

Das Ergebnis „Indeterminate“ (Unbestimmt) wird gemeldet, wenn während der Probenverarbeitung ein Fehler im NeuMoDx System erkannt wird. Falls das Ergebnis „Indeterminate“ (Unbestimmt) gemeldet wird, wird ein erneuter Test empfohlen.

Das Ergebnis „No Result“ (Kein Ergebnis) wird gemeldet, wenn ein Fehler im NeuMoDx System erkannt und die Probenverarbeitung abgebrochen wird. Falls das Ergebnis „No Result“ (Kein Ergebnis) gemeldet wird, wird ein erneuter Test empfohlen.

Das Ergebnis „Unresolved“ (Offen) wird gemeldet, wenn kein Ziel nachgewiesen wird und keine Amplifikation der Probenprozesskontrolle erfolgt, was auf einen möglichen Reagenzfehler oder das Vorhandensein von Inhibitoren hinweist. Falls das Ergebnis „Unresolved“ (Offen) gemeldet wird, wird als erster Schritt ein erneuter Test empfohlen. Wenn der Wiederholungstest fehlschlägt, kann eine verdünnte Probe verwendet werden, um den Effekt einer etwaigen Inhibition abzumildern.

Qualitätskontrolle

Labors sind dafür verantwortlich, Kontrollverfahren durchzuführen, die die Richtigkeit und Präzision des kompletten Analyseprozesses überwachen, und müssen Anzahl, Typ und Häufigkeit der Testkontrollmaterialien festsetzen.

1. Kontrollmaterialien werden nicht mit dem NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay bereitgestellt. Allerdings wurde das nachfolgende Kontrollmaterial von NeuMoDx validiert und wird daher empfohlen. Kontrollen müssen basierend auf der Größe des Probenröhrchenträgers die gleichen Mindestanforderungen an das Volumen (wie oben angegeben) erfüllen wie klinische Proben.

Für Abstrichproben werden die folgenden Kontrollen empfohlen

- Positivkontrolle:
 - Aufgereinigte genomische SARS-CoV-2-RNA (Kat.-Nr. VR-1986D, ATCC, Manassas, VA, USA) in einer Endkonzentration von 5E3 Kop./ml
 - Hitzeinaktiviertes SARS-CoV-2 (Kat.-Nr. VR-1986HK, ATCC, Manassas, VA, USA) in einer Endkonzentration von 5E3 Kop./ml
 - 5 ml NATtrol™ SARS-CoV-2 (recombinant) Stock (enthält nur das N-Gen, Katalog-Nr. 0831042, ZeptoMetrix, Buffalo, NY, USA) in 1 ml BD UVT Medium.
- Negativkontrolle: Copan/BD UVT Medium oder gleichwertig.

Für Speichelproben werden die folgenden Kontrollen empfohlen

Positivkontrolle: Eines der folgenden Materialien mit einer Mischung aus Wasser in Molekularbiologie-Qualität und SSB im Verhältnis 1:1,67 Wasser/SSB (v/v) verdünnen:

- Aufgereinigte genomische SARS-CoV-2-RNA (Kat.-Nr. VR-1986D, ATCC, Manassas, VA, USA) in einer Endkonzentration von 5E3 Kop./ml
- Hitzeinaktiviertes SARS-CoV-2 (Kat.-Nr. VR-1986HK, ATCC, Manassas, VA, USA) in einer Endkonzentration von 5E3 Kop./ml
- NATtrol™ SARS-CoV-2 (recombinant) Stock (enthält nur das N-Gen, Kat.-Nr. 0831042, ZeptoMetrix, Buffalo, NY, USA) in einer 1:20-Verdünnung.

Negativkontrolle: 0,6 ml Wasser in Molekularbiologie-Qualität, gemischt mit 1 ml Speichelstabilisierungspuffer (Saliva Stabilization Buffer, SSB), oder in einem Verhältnis von 1:1,67 Wasser/SSB (v/v).

2. Benutzern wird die Verarbeitung eines Satzes Positiv- und Negativkontrollen alle 24 Stunden und vor der Verarbeitung von Patientenproben empfohlen.
3. Bei der Verarbeitung von Kontrollen die beschrifteten Kontrollen in einen Probenröhrchenträger setzen und den Träger über den Touchscreen aus dem Autolader-Regal in das NeuMoDx System laden. Sobald sie definiert wurden, erkennt das NeuMoDx System die Barcodes und startet die Verarbeitung der Kontrollen.
4. Die für die Probenprozesskontrolle (Sample Process Control, SPC2) spezifischen Primer und Sonden sind in jedem NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip enthalten. Mit der Probenprozesskontrolle kann das NeuMoDx System die Effizienz der RNA-Extraktion und der RT-PCR-Amplifikation überwachen.
5. Vor der RT-PCR führt das NeuMoDx System automatisch einen „FILL CHECK“ (Füllstandsprüfung) durch, um sicherzustellen, dass die PCR-Kammer mit Lösung gefüllt ist und eine ausreichende Menge an fluoreszierender Sonde enthält.
6. Die NeuMoDx System Software überwacht kontinuierlich Sensoren und Stellteile im Gerät, um einen sicheren und effektiven Betrieb des Systems zu gewährleisten.
7. Verschiedene fluidische Fehlerbehebungsmodi sind durch die aktive Überwachung von Aspirations- und Dispensierungsvorgängen implementiert, um sicherzustellen, dass das System entweder die Verarbeitung aller Proben sicher und effektiv abschließen oder einen angemessenen Fehlercode bereitstellen kann.
8. Das NeuMoDx System ist mit einer automatischen Funktion für Rerun/Repeat (Wiederholungsläufe) ausgestattet, die der Benutzer aktivieren kann, damit als INVALID (Ungültig) gemeldete Proben automatisch erneut verarbeitet und Verzögerungen bei der Ergebnismeldung vermieden werden.
9. Ein für eine Negativkontrollprobe gemeldetes positives Testergebnis kann auf ein Kontaminationsproblem der Probe hinweisen. Tipps zur Fehlerbehebung siehe *Benutzerhandbuch für das NeuMoDx 288 bzw. 96 Molecular System*.
10. Ein für eine Positivkontrollprobe gemeldetes negatives Ergebnis kann darauf hinweisen, dass ein Problem im Zusammenhang mit dem Reagenz oder dem NeuMoDx System besteht. Tipps zur Fehlerbehebung siehe *Benutzerhandbuch für das NeuMoDx 288 bzw. 96 Molecular System*.

LEISTUNGSMERKMALE

Analytische Sensitivität – nasopharyngeale Abstrichproben

Die Nachweisgrenze (limit of detection, LoD) des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay wurde bestimmt, indem eine Verdünnungsreihe von gepoolten negativen klinischen nasopharyngealen Abstrichproben (mit beflockten Nylon-Wattestäbchen in UTM [Copan Diagnostic Inc, CA] oder UVT [BD, NJ] entnommen), die mit genomischer SARS-CoV-2-RNA (BEI Resources NR-52285) versetzt wurden, erstellt und die Proben gemäß den Workflows „DIRECT“ (DIREKT) und „PRETREATED“ (VORBEHANDELT) verarbeitet wurden. Für jede Verdünnung und jeden Workflow wurden auf beiden NeuMoDx Systems zusammen mindestens 20 Replikate ausgewertet. Die LoD wurde als **150 Kopien/ml** bestimmt.

Tabelle 3. Nachweisrate und Nachweisgrenze für SARS-CoV-2 auf dem NeuMoDx 96 Molecular System: Workflow „Vorbehandelt“

SARS-CoV-2 LoD: N96, Workflow „Vorbehandelt“								
Zielkonzentration	Gültige Ergebnisse	NSP2-Gen positiv		NSP2-Gen Nachweisrate	N-Gen Positive (Positiv)		N-Gen Nachweisrate	Rate der Amplifikation beider Ziele
		n	Mittlerer Ct		n	Mittlerer Ct		
250 Kop./ml	22	22	31,7	100 %	22	30,9	100 %	100 %
150 Kop./ml	20	20	31,5	100 %	20	31,0	100 %	100 %
50 Kop./ml	24	0	n. z.	0 %	22	31,8	91,7 %	0 %
Negative (Negativ)	30	n. z.		0 %	0	n. z.	0 %	0 %
N96 LoD: 150 Kop./ml [niedrigste Zielkonzentration mit einer Nachweisrate von > 95 % für beide Ziele]								

Tabelle 4. Nachweisrate und Nachweisgrenze für SARS-CoV-2 auf dem NeuMoDx 288 Molecular System: Workflow „Vorbehandelt“

SARS-CoV-2 LoD: N288, Workflow „Vorbehandelt“								
Zielkonzentration	Gültige Ergebnisse	NSP2-Gen Positive (Positiv)		NSP2-Gen Nachweisrate	N-Gen Positive (Positiv)		N-Gen Nachweisrate	Rate der Amplifikation beider Ziele
		n	Mittlerer Ct		n	Mittlere r Ct		
250 Kop./ml	21	21	32,1	100 %	21	31,4	100 %	100 %
150 Kop./ml	26	26	31,7	100 %	26	31,2	100 %	100 %
50 Kop./ml	21	11	32,2	52,4 %	20	32,2	95,2 %	52,4 %
Negative (Negativ)	20	0	n. z.	0 %	0	n. z.	0 %	0 %
N288 LoD: 150 Kop./ml [niedrigste Zielkonzentration mit einer Nachweisrate von > 95 % für beide Ziele]								

Tabelle 5. Nachweisrate und Nachweisgrenze für SARS-CoV-2 auf dem NeuMoDx 96 Molecular System: Workflow „Direkt“

SARS-CoV-2 LoD: N96, Workflow „Direkt“								
Zielkonzentration	Gültige Ergebnisse	NSP2-Gen Positive (Positiv)		NSP2-Gen Nachweisrate	N-Gen Positive (Positiv)		N-Gen Nachweisrate	Rate der Amplifikation beider Ziele
		n	Mittlerer Ct		n	Mittlerer Ct		
400 Kop./ml	24	23*	32,4	95,8 %	24	31,1	100,0 %	95,8 %
250 Kop./ml	24	24	33,0	100,0 %	24	31,7	100,0 %	100,0 %
150 Kop./ml	24	24	33,4	100,0 %	24	32,4	100,0 %	100,0 %
50 Kop./ml	24	12	32,6	50,0 %	18	32,8	75,0 %	41,7%**
Negative (Negativ)	22	0		0 %	0		0 %	0 %
N96 LoD: 150 Kop./ml [niedrigste Zielkonzentration mit einer Nachweisrate von > 95 % für beide Ziele]								

*Diese Probe zeigte zudem nur eine schwache SPC2-Amplifikation. Diese mangelnde Amplifikation ist vermutlich ein Artefakt der Verarbeitung durch das System. Diese Annahme wird durch eine Nachweisrate von 100 % bei der gleichen Zielkonzentration in RPT-8505B (klinische Bewertung) gestützt. Zudem wurde in dieser Studie bei den niedrigeren Konzentrationen von 250 Kop./ml und 150 Kop./ml eine Nachweisrate von 100 % erzielt.

**In 10 von 24 Proben wurden bei einer Konzentration von 50 Kop./ml beide Ziele nachgewiesen, was einer Gesamt-Positivitätsrate von 41,7 % entspricht.

Tabelle 6. Nachweisrate und Nachweisgrenze für SARS-CoV-2 auf dem NeuMoDx 288 Molecular System: Workflow „Direkt“

SARS-CoV-2 LoD: N288, Workflow „Direkt“								
Zielkonzentration	Gültige Ergebnisse	NSP2-Gen Positive (Positiv)		NSP2-Gen Nachweisrate	N-Gen Positive (Positiv)		N-Gen Nachweisrate	Rate der Amplifikation beider Ziele
		n	Mittlere r Ct		n	Mittlerer Ct		
400 Kop./ml	24	24	32,8	100,0 %	24	31,7	100,0 %	100,0 %
250 Kop./ml	24	24	33,0	100,0 %	24	32,0	100,0 %	100,0 %
150 Kop./ml	22	21	33,5	95,5 %	22	32,4	100,0 %	95,5 %
50 Kop./ml	24	20	34,3	83,3 %	24	33,4	100,0 %	83,3 %
Negative (Negativ)	24	0		0,0 %	0		0,0 %	0,0 %
N288 LoD: 150 Kop./ml [niedrigste Zielkonzentration mit einer Nachweisrate von > 95 % für beide Ziele]								

Analytische Sensitivität – Speichelproben

Die Nachweisgrenze (LoD) des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay bei Verwendung von Speichelproben wurde bestimmt, indem eine Verdünnungsreihe von gepoolten negativen Speichelproben (gemischt mit NeuMoDx Saliva Stabilization Buffer im Verhältnis 1:1,67 Speichel zu Puffer), die mit γ -bestrahltem SARS-CoV-2-Virus (BEI Resources NR-52287) oder genomischer SARS-CoV-2-RNA (BEI Resources NR-52285) versetzt wurden, erstellt und die Proben gemäß dem Workflow „Direkt“ verarbeitet wurden. Mindestens fünf Replikate pro Verdünnungsstufe wurden im Bereich um die erwartete LoD ausgewertet, gefolgt von einer Bestätigung durch Verarbeitung von mindestens zwanzig Replikaten bei den niedrigsten Konzentrationen, für die immer positive Ergebnisse erhalten wurden. Die LoD für genomische RNA und das γ -bestrahlte Virus wurden als **50 Kopien/ml** bzw. **0,0075 TCID50/ml** ermittelt.

Tabelle 7. Nachweisraten und vorläufige Nachweisgrenze mit γ -bestrahltem SARS-CoV-2

LoD für SARS-CoV-2; γ -bestrahltes SARS-CoV-2-Virus								
Zielkonzentration	Gültige Ergebnisse	NSP2-Gen Positive (Positiv)		NSP2-Gen Nachweisrate	N-Gen Positive (Positiv)		N-Gen Nachweisrate	Rate der Amplifikation beider Ziele
		N	Mittlerer Ct		n	Mittlerer Ct		
0,01 TCID50/ml	5	5	32,8	100 %	5	32,6	100 %	100 %
0,005 TCID50/ml	5	5	34,0	100 %	5	33,1	100 %	100 %
0,0025 TCID50/ml	10	4	33,5	40 %	5	32,7	50 %	30 %*
Vorläufige LoD – γ-bestrahltes Virus: 0,005 TCID50/ml [niedrigste Zielkonzentration mit einer Nachweisrate von > 95 % für beide Ziele]								
**In drei von zehn (3/10) Proben wurden bei einer Konzentration von 0,0025 TCID50/ml beide Ziele nachgewiesen, was einer Gesamt-Positivitätsrate von 30 % entspricht.								

Tabelle 8. Nachweisraten und vorläufige Nachweisgrenze mit SARS-CoV-2-gRNA

LoD für SARS-CoV-2; genomische SARS-CoV-2-RNA								
Zielkonzentration	Gültige Ergebnisse	NSP2-Gen Positive (Positiv)		NSP2-Gen Nachweisrate	N-Gen Positive (Positiv)		N-Gen Nachweisrate	Rate der Amplifikation beider Ziele
		N	Mittlerer Ct		n	Mittlerer Ct		
100 Kop./ml	5	5	32,7	100 %	5	31,8	100 %	100 %
50 Kop./ml	5	5	33,3	100 %	5	32,5	100 %	100 %
40 Kop./ml	10	6	34,4	60 %	9	33,1	90 %	60%*
25 Kop./ml	10	4	34,1	40 %	9	33,0	90 %	40%**
Vorläufige LoD – gRNA: 50 Kop./ml [niedrigste Zielkonzentration mit einer Nachweisrate von > 95 % für beide Ziele]								
**In sechs von zehn (6/10) Proben wurden bei einer Konzentration von 40 Kop./ml beide Ziele nachgewiesen, was einer Gesamt-Positivitätsrate von 60 % entspricht.								
**In vier von zehn (4/10) Proben wurden bei einer Konzentration von 25 Kop./ml beide Ziele nachgewiesen, was einer Gesamt-Positivitätsrate von 40 % entspricht.								

Tabelle 9. Nachweisraten und Bestätigung der Nachweisgrenze mit γ -bestrahltem SARS-CoV-2

LoD für SARS-CoV-2; γ -bestrahltes SARS-CoV-2-Virus									
System	Zielkonzentration	Gültige Ergebnisse	NSP2-Gen Positive (Positiv)		NSP2-Gen Nachweisrate	N-Gen Positive (Positiv)		N-Gen Nachweisrate	Rate der Amplifikation beider Ziele
			N	Mittlerer Ct		n	Mittlerer Ct		
N288	0,0075 TCID50/ml	20	20	33,7	100 %	20	33,0	100 %	100 %
N96	0,0075 TCID50/ml	20	20	34,2	100 %	20	33,8	100 %	100 %
N288	0,005 TCID50/ml	20	18	33,4	90 %	18	33,3	90 %	85%*
N96	0,005 TCID50/ml	20	15	33,4	80 %	16	33,3	80 %	65%**
N288 LoD: 0,0075 TCID50/ml [niedrigste Zielkonzentration mit einer Nachweisrate von > 95 % für beide Ziele] N96 LoD: 0,0075 TCID50/ml [niedrigste Zielkonzentration mit einer Nachweisrate von > 95 % für beide Ziele]									
*Für siebzehn (17) von zwanzig (20) Proben wurden auf dem N288 beide Ziele nachgewiesen, was einer Gesamt-Positivitätsrate von 85 % entspricht. **Für dreizehn (13) von zwanzig (20) Proben wurden auf dem N96 beide Ziele nachgewiesen, was einer Gesamt-Positivitätsrate von 65 % entspricht.									

Tabelle 10. Nachweisraten und Bestätigung der Nachweisgrenze mit SARS-CoV-2-gRNA

LoD für SARS-CoV-2; genomische SARS-CoV-2-RNA									
System	Zielkonzentration	Gültige Ergebnisse	NSP2-Gen Positive (Positiv)		NSP2-Gen Nachweisrate	N-Gen Positive (Positiv)		N-Gen Nachweisrate	Rate der Amplifikation beider Ziele
			N	Mittlerer Ct		n	Mittlerer Ct		
N288	50 Kop./ml	20	20	34,4	100 %	20	33,9	100 %	100 %
N96	50 Kop./ml	20	19	33,9	95 %	19	33,8	95 %	95%*
N288 LoD: 50 Kop./ml [niedrigste Zielkonzentration mit einer Nachweisrate von > 95 % für beide Ziele] N96 LoD: 50 Kop./ml [niedrigste Zielkonzentration mit einer Nachweisrate von > 95 % für beide Ziele]									
**Für neunzehn (19) von zwanzig (20) Proben wurden auf dem N96 beide Ziele nachgewiesen, was einer Gesamt-Positivitätsrate von 95 % entspricht.									

Inklusivität

Die Inklusivität des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assays wurde durch eine *In-silico*-Analyse evaluiert, bei der die Assay-Primer und -Sonden allen verfügbaren SARS-CoV-2-Sequenzen (n = 96) in der NCBI-Datenbank (Stand 14. März 2020) zugeordnet wurden. Die Zielregionen der Primer und Sonden des Tests wurden durch *In-silico*-Analyse verglichen, um die Sequenzhomologie mit zirkulierenden SARS-CoV-2-Stämmen zu verifizieren. Für das NSP2-Gen (Ziel 1) hatte der NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay für alle bis auf eine Sequenz 100 % Homologie. Diese eine Sequenz wies eine Nichtübereinstimmung eines einzelnen Nukleotids im Forward-Primer auf, durch welche keine Beeinträchtigung der Leistung des Assays zu erwarten ist. Die Homologie für die Primer und Sonde für das N-Gen (Ziel 2) betrug für alle verfügbaren Sequenzen 100 %.

Kreuzreaktivität/mikrobielle Interferenz

Der NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay wurde *in silico* auf mögliche Kreuzreaktionen mit den in *Tabelle 11* aufgeführten Mikroorganismen untersucht, indem die Primer und Sonden des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay einzeln Sequenzen in der NCBI-Datenbank zugeordnet wurden. Keine der analysierten Sequenzen wies eine Homologie zu den Primern oder der Sonde des NSP2-Gens (Ziel 1) auf. Für *Haemophilus influenzae* (CP000672.1) wurde eine Homologie zum Forward-Primer für das N-Gen (Ziel 2) gefunden, aber keine signifikante Homologie zum Reverse-Primer oder der Sonde. In ähnlicher Weise wurde für das SARS-Coronavirus (AY345986.1) eine Homologie zum Forward-Primer und der Sonde für das N-Gen gefunden, aber keine signifikante Homologie zum Reverse-Primer. Für *Pseudomonas aeruginosa* (CP000438.1) wurde eine Homologie zum SPC2-Forward-Primer gefunden, aber keine Homologie zu einem der SARS-CoV-2-Ziele. Damit ergab die *In-silico*-Analyse, dass eine Kreuzreaktivität mit allen untersuchten Sequenzen unwahrscheinlich ist. Weitere Labortests wurden durchgeführt, um zu bestätigen, dass *H. influenzae* und *P. aeruginosa* kein Risiko für eine Kreuzreaktivität oder mikrobielle Interferenz darstellen. Die Ergebnisse sind in den *Tabellen 12* und *13* dargestellt.

Tabelle 11. In-Silico-Analyse auf kreuzreaktive Organismen

Organismus	NCBI GenBank Zugriffsnummer(n)	Organismus	NCBI GenBank Zugriffsnummer(n)
Humanes Coronavirus 229E	KF514433.1	Influenza B	MK969560.1
	KF514432.1	Enterovirus	JF896312.1
Humanes Coronavirus OC43	KX344031.1	Respiratorisches Synzytial-Virus	JN032120.1
	KF530099.1	Rhinovirus	NC_001490.1
Humanes Coronavirus HKU1	KF430201.1	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	NZ_LN847241.1
	MH940245.1	<i>Haemophilus influenzae</i>	CP000672.1
Humanes Coronavirus NL63	KF530114.1	<i>Legionella pneumophila</i>	CP015928.1
	KF530113.1	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	AP018036.1
SARS-Coronavirus	AY686863.1	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CP027540.1
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	AE009949.1
MERS-Coronavirus	MH013216.1	<i>Bordetella pertussis</i>	CP011448.1
Adenovirus	AC_000017.1	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	CP039772.1
Humanes Metapneumovirus (hMPV)	KJ627437.1	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)	MH010446.1
Parainfluenzavirus 1	KX639498.1	<i>Candida albicans</i>	NC_018046.1
Parainfluenzavirus 2	KM190939.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CP000438.1
Parainfluenzavirus 3	KF530243.1	<i>Staphylococcus epidermis</i>	KY750253.1
Parainfluenzavirus 4	KF483663.1	<i>Streptococcus salivarius</i>	CP020451.2
Influenza A	MH798556.1		

Tabelle 12. Test auf Kreuzreaktivität und Interferenz für *H. influenzae*

PROBE		Gültige Ergebnisse	Anzahl positiv N-Gen	% positiv N-Gen (Gelb)	Ct-Durchschnitt N-Gen	Anzahl positiv NSP2-Gen	% positiv NSP2-Gen (Grün)	Ct-Durchschnitt NSP2-Gen	SPC2 Ct-Durchschnitt
Kreuzreaktivität	Reines UVT (Kontrolle, negativ)	3	0	0 %	n. z.	0	0 %	n. z.	27,7
	UVT + <i>H. influenzae</i> (7,2E6 Kbe/ml)	3	0	0 %	n. z.	0	0 %	n. z.	28,3
Störung	Reines UVT + SARS-CoV-2-RNA (750 Kopien/ml) (Kontrolle, positiv)	3	3	100 %	32,03	3	100 %	34,05	27,8
	UVT + <i>H. influenzae</i> (7,2E6 Kbe/ml) + SARS-CoV-2-RNA (750 Kopien/ml)	3	3	100 %	32,45	3	100 %	33,98	27,7

Tabelle 13. Test auf Kreuzreaktivität und Interferenz für *P. aeruginosa*

PROBE		Gültige Ergebnisse	N-Gen (HEX)			NSP2-Gen (FAM)			SPC2 (Far Red (Dunkelrot))
			Pos.	% Pos.	Durchschn. Ct	Pos.	% Pos.	Durchschn. Ct	Durchschn. Ct
Kreuzreaktivität	UVT + <i>P. aeruginosa</i> (1E6 KbE/ml)	3	0	0 %	n. z.	0	0 %	n. z.	27,5
Störung	Reines UVT (Kontrolle)	3	3	100 %	30,3	3	100 %	32,0	26,9
	Positive (Positiv)								
	UVT + <i>P. aeruginosa</i> (1E6 KbE/ml) + SARS-CoV-2-RNA (450 Kopien/ml)	3	3	100 %	30,4	3	100 %	32,0	27,0

Störsubstanzen – nasopharyngeale Abstrichproben

Der NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay wurde auf seine Anfälligkeit für Störungen durch Substanzen, die möglicherweise bei der Entnahme nasopharyngealer Abstrichproben vorhanden sein können, untersucht. Übrig gebliebene klinische negative nasopharyngeale Abstrichproben wurden mit genomischer SARS-CoV-2-RNA (BEI Resources NR-52285) bei 5 x LoD versetzt und in Anwesenheit und Abwesenheit der in **Tabelle 14** unten aufgeführten Agenzien verarbeitet. Keine der getesteten Substanzen hatte einen nachteiligen Effekt auf die Leistung des Assays.

Tabelle 14. Auf Störung getestete Stoffe

		Stoff	Konzentration*
Endogen		Mucin	0,5 % (w/v)
		Blut	2 % (v/v)
Exogen		Afrin® Original (Oxymetazolin)	15 % (v/v)
		Zicam® Cold Remedy Nasal Spray	5 % (v/v)
		Flonase® Allergy Relief (Fluticason)	5 % (v/v)
		Beclometason	10 mg/ml
		Mupirocin	11,4 mg/ml
		Relenza® (Zanamivir)	5,25 mg/ml
		Tamiflu® (Oseltamivir)	7,5 mg/ml
	Tobramycin	1,8 mg/ml	

*Hinweis: Die angegebenen Konzentrationen sind die, mit denen die Wattestäbchen getränkt wurden, bevor künstliche positive klinische Proben mit dem Störstoff versetzt wurden. Sie repräsentieren daher die Menge an Störsubstanz, die im Bereich der Abstrichnahme tolerabel ist.

Störsubstanzen – Speichelproben

Der NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay wurde auf seine Anfälligkeit für Störungen durch Substanzen, die möglicherweise bei der Entnahme von Speichelproben vorhanden sein können, untersucht. Gepoolter negativer Speichel wurde mit γ -bestrahltem SARS-CoV-2-Virus (BEI Resources NR-52287) bei 10 x LoD versetzt, mit dem NeuMoDx Saliva Collection Kit vorbereitet und in Anwesenheit und Abwesenheit der in **Tabelle 15** unten aufgeführten Agenzien verarbeitet. In den angegebenen Konzentrationen hatte keine der getesteten Substanzen einen nachteiligen Effekt auf die Leistung des Assays.

Tabelle 15. Auf Störung getestete Substanzen – Speichelproben

	Stoff	Konzentration
Endogen	Vollblut	1 % v/v
	Altoids™ (Spearmint)	2 % w/v
Exogen	Aspirin™	1% w/v
	LISTERINE® Ultra-clean Antiseptische Mundspülung	1 % v/v
	Halls™ Hustenbonbon (Mentho-Lyptus)	1% w/v
	Crest Pro-Health Advanced Gum Protection Zahnpasta	0,001 % w/v
	Wal-Tussin® DM Max Hustensirup	1 % v/v

*Die Konzentration dieser Substanz ist das Ergebnis einer Dosis-Wirkungs-Studie ab 0,1 %, in der sie sich als inhibitorisch erwiesen hat.

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit innerhalb des Labors für den NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay wurde durch retrospektive Analyse der Leistung anhand negativer und künstlicher positiver klinischer nasopharyngealer Abstrichproben verifiziert. Die in den *Tabellen 16a–c* zusammengefassten Daten repräsentieren Tests, die von mehreren Bedienern an zwei verschiedenen Instrumenten und über einen Zeitraum von drei Tagen durchgeführt wurden. Die Ergebnisse umfassen Proben, die nach dem Workflow „DIRECT“ (DIREKT) und nach dem Workflow „PRETREATED“ (VORBEHANDELT) verarbeitet wurden.

Tabelle 16a. Gesamtproduzierbarkeit und -präzision des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assays

SARS-CoV-2-Konzentration (Kopien/ml)	N	N-Ziel			NSP2-Ziel			SPC2		
		% positiv	Ct Durchschnitt	Ct % VK	% positiv	Ct Durchschnitt	Ct % VK	% positiv	Ct Durchschnitt	Ct % VK
2000	16	100 %	29,3	2,1 %	100 %	30,7	2,4 %	100 %	27,1	2,1 %
1000	14	100 %	29,9	2,1 %	100 %	31,2	2,6 %	100 %	27,1	2,3 %
500	28	100 %	30,9	2,2 %	100 %	32,0	2,8 %	100 %	27,3	1,6 %
400	77	100 %	31,2	2,1 %	99 %	32,4	2,2 %	100 %	27,2	1,7 %
250	91	100 %	31,5	2,1 %	100 %	32,4	2,6 %	100 %	27,4	1,6 %
150	46	100 %	31,1	1,8 %	100 %	31,6	1,7 %	100 %	27,1	2,0 %
0	178	0 %	n. z.	n. z.	0 %	n. z.	n. z.	100 %	27,5	2,6 %

Tabelle 16b. Reproduzierbarkeit und Präzision des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assays

Ziel	Konzentration (Kopien/ml)	NeuMoDx 288 Molecular System				NeuMoDx 96 Molecular System			
		N	% positiv	Ct Durchschnitt	Ct % VK	N	% positiv	Ct Durchschnitt	Ct % VK
N-Ziel	2000	12	100 %	29,3	2,3 %	4	100 %	29,3	1,4 %
	1000	11	100 %	30,0	2,0 %	3	100 %	29,5	1,6 %
	500	21	100 %	30,8	2,2 %	7	100 %	31,1	1,7 %
	400	46	100 %	31,2	2,3 %	31	100 %	31,1	1,9 %
	250	45	100 %	31,7	2,0 %	46	100 %	31,3	2,0 %
	150	26	100 %	31,2	1,6 %	20	100 %	31,0	1,9 %
NSP2-Ziel	2000	12	100 %	30,7	2,3 %	4	100 %	30,8	2,6 %
	1000	11	100 %	31,3	2,5 %	3	100 %	26,8	0,4 %
	500	21	100 %	31,9	2,9 %	7	100 %	32,1	2,0 %
	400	46	100 %	32,4	2,4 %	31	97 %	32,3	2,0 %
	250	45	100 %	32,6	2,3 %	46	100 %	32,3	2,8 %
	150	26	100 %	31,7	1,8 %	20	100 %	31,5	1,6 %

Tabelle 16c. Gesamtreproduzierbarkeit und -präzision des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assays

Ziel	Konzentration (Kopien/ml)	Workflow „DIREKT“				Workflow „VORBEHANDELT“			
		N	% positiv	Ct Durchschnitt	Ct % VK	N	% positiv	Ct Durchschnitt	Ct % VK
N-Ziel	2000	8	100 %	29,7	0,8 %	8	100 %	28,8	1,9 %
	1000	7	100 %	30,5	0,7 %	7	100 %	29,4	1,2 %
	500	15	100 %	31,3	1,3 %	13	100 %	30,3	1,4 %
	400	63	100 %	31,4	1,8 %	14	100 %	30,3	1,0 %
	250	48	100 %	31,9	1,5 %	43	100 %	31,1	2,0 %
NSP2-Ziel	2000	8	100 %	31,2	1,3 %	8	100 %	30,1	1,9 %
	1000	7	100 %	31,9	0,6 %	7	100 %	30,4	1,5 %
	500	15	100 %	32,6	1,6 %	13	100 %	31,3	2,2 %
	400	63	98 %	32,6	1,6 %	14	100 %	31,4	2,0 %
	250	48	100 %	33,0	1,8 %	43	100 %	31,9	2,2 %

Klinische Leistung

a. Tests künstlicher Proben – nasopharyngeale Abstrichproben

Die Leistung des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay mit übrig gebliebenen klinischen nasopharyngealen Abstrichproben (mit beflockten Nylon-Wattestäbchen in UTM [Copan Diagnostic Inc, CA] oder UVT [BD, NJ] entnommen) wurde anhand eines Panels aus 82 negativen klinischen Proben und 87 künstlichen positiven klinischen Proben von Patienten mit Anzeichen und Symptomen eines Infekts der oberen Atemwege, die zuvor auf Influenza und/oder das respiratorische Synzytial-Virus getestet worden waren, evaluiert. Positive künstliche Proben wurden erstellt, indem negative klinische Proben mit genomischer SARS-CoV-2-RNA (BEI Resources NR-52285) versetzt wurden. Von den 87 künstlichen positiven Proben hatten 57 eine Konzentration von 1–2 x LoD und 30 eine Konzentration von 4–8 x LoD. Die Verarbeitung der Proben erfolgte auf beiden NeuMoDx Systems sowohl nach dem Workflow „DIREKT“ (DIREKT) als auch nach dem Workflow „PRETREATED“ (VORBEHANDELT).

Alle positiven Proben wurden als positiv und alle negativen Proben als negativ gemeldet, wie in den *Tabellen 17–20* angegeben.

Tabelle 17. Vorbehandelte Abstrichproben (nur NeuMoDx 288 Molecular System)

Workflow „Vorbehandelt“: NeuMoDx 288 Molecular System					
Probenkonzentration	n	Ziel 1 (NSP2-Gen)		Ziel 2 (N-Gen)	
		% positiv (zweiseitiges 95 %-KI)	Mittlerer Ct	% positiv (zweiseitiges 95 %-KI)	Mittlerer Ct
225 Kop./ml ~ 1,5 x LoD	12	100 (75,6–99,9)	32,5	100 (75,6–99,9)	32,2
400 Kop./ml ~ 2,7 x LoD	11	100 (74,0–99,9)	31,4	100 (74,0–99,9)	30,2
500 Kop./ml ~ 3,3 x LoD	10	100 (72,1–99,9)	31,2	100 (72,1–99,9)	30,2
1000 Kop./ml	5	100 (56,4–99,9)	30,5	100 (56,4–99,9)	29,4
2000 Kop./ml	6	100 (60,8–99,9)	30,2	100 (60,8–99,9)	28,8
Negative (Negativ)	29	0 (n. z.)	n. z.	0 (n. z.)	n. z.
Leistung im Vergleich zu den erwarteten Ergebnissen: Prozentuale positive Übereinstimmung 44/44 = 100 % (95 %-KI: 91,9 %–100 %) Prozentuale negative Übereinstimmung 29/29 = 100 % (95 %-KI: 88,2%–100 %)					

Tabelle 18. Vorbehandelte Abstrichproben (nur NeuMoDx 96 Molecular System)

Workflow „Vorbehandelt“: NeuMoDx 96 Molecular System					
Probenkonzentration	n	Ziel 1 (NSP2-Gen)		Ziel 2 (N-Gen)	
		% positiv (zweiseitiges 95 %-KI)	Mittlerer Ct	% positiv (zweiseitiges 95 %-KI)	Mittlerer Ct
225 Kop./ml ~ 1,5 x LoD	12	100 (75,6–99,9)	32,0	100 (75,6–99,9)	31,5
400 Kop./ml ~ 2,7 x LoD	3	100 (43,7–99,8)	31,2	100 (43,7–99,8)	30,4
500 Kop./ml ~ 3,3 x LoD	3	100 (43,7–99,8)	31,5	100 (43,7–99,8)	30,6
1000 Kop./ml	2	100 (34,2–99,8)	30,2	100 (34,2–99,8)	29,2
2000 Kop./ml	2	100 (34,2–99,8)	30,1	100 (34,2–99,8)	28,9
Negative (Negativ)	20	0 (n. z.)	n. z.	0 (n. z.)	n. z.
Leistung im Vergleich zu den erwarteten Ergebnissen: Prozentuale positive Übereinstimmung 22/22 = 100 % (95 %-KI: 85,0%–100 %) Prozentuale negative Übereinstimmung 20/20 = 100 % (95 %-KI: 83,8%–100 %)					

Tabelle 19. Abstrichproben mit Workflow „Direkt“ (nur NeuMoDx 288 Molecular System)

Workflow „Direkt“: NeuMoDx 288 Molecular System					
Probenkonzentration	n	Ziel 1 (NSP2-Gen)		Ziel 2 (N-Gen)	
		% positiv (zweiseitiges 95 %-KI)	Mittlerer Ct	% positiv (zweiseitiges 95 %-KI)	Mittlerer Ct
225 Kop./ml ~ 1,5 x LoD	12	100 (75,6–99,9)	33,8	100 (75,6–99,9)	32,7
400 Kop./ml ~ 2,7 x LoD	11	100 (74,0–99,9)	32,4	100 (74,0–99,9)	31,1
500 Kop./ml ~ 3,3 x LoD	11	100 (74,0–99,9)	32,5	100 (72,1–99,9)	31,3
1000 Kop./ml	6	100 (60,8–99,9)	31,9	100 (56,4–99,9)	30,5
2000 Kop./ml	6	100 (60,8–99,9)	31,1	100 (60,8–99,9)	29,7
Negative (Negativ)	33	0 (n. z.)	n. z.	0 (n. z.)	n. z.
Leistung im Vergleich zu den erwarteten Ergebnissen: Prozentuale positive Übereinstimmung 46/46 = 100 % (95 %-KI: 92,2%–100 %) Prozentuale negative Übereinstimmung 33/33 = 100 % (95 %-KI: 89,5%–100 %)					

Tabelle 20. Abstrichproben mit Workflow „Direkt“ (nur NeuMoDx 96 Molecular System)

Workflow „Direkt“: NeuMoDx 96 Molecular System					
Probenkonzentration	n	Ziel 1 (NSP2-Gen)		Ziel 2 (N-Gen)	
		% positiv (zweiseitiges 95 %-KI)	Mittlerer Ct	% positiv (zweiseitiges 95 %-KI)	Mittlerer Ct
225 Kop./ml ~ 1,5 x LoD	12	100 (75,6–99,9)	33,4	100 (75,6–99,9)	32,3
400 Kop./ml ~ 2,7 x LoD	4	100 (50,9–99,9)	32,7	100 (50,9–99,9)	31,7
500 Kop./ml ~ 3,3 x LoD	4	100 (50,9–99,9)	32,6	100 (50,9–99,9)	31,5
1000 Kop./ml	1	100 (20,7–99,8)	31,9	100 (20,7–99,8)	30,2
2000 Kop./ml	2	100 (34,2–99,8)	31,5	100 (34,2–99,8)	29,7
Negative (Negativ)	0	0 (n. z.)	n. z.	0 (n. z.)	n. z.
Leistung im Vergleich zu den erwarteten Ergebnissen: Prozentuale positive Übereinstimmung 23/23 = 100 % (95 %-KI: 85,6%–100 %) Prozentuale negative Übereinstimmung n. z.					

b. Tests künstlicher Proben – Speichelproben

Die Leistung des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay mit Speichelproben (vorbereitet mit dem NeuMoDx Saliva Collection Kit) wurde anhand eines Panels aus 36 negativen Spenderproben evaluiert. Aus jeder Probe eines gesunden Spenders wurden eine negative und eine künstliche positive Probe (durch Versetzen mit γ -bestrahltem SARS-CoV-2-Virus, BEI Resources NR-52287) hergestellt, sodass insgesamt 72 Testproben erhalten wurden. Von den 36 künstlichen positiven Proben hatten 28 eine Konzentration von 1,5–2 x LoD, 4 eine Konzentration von 10 x LoD und 4 eine Konzentration von 20 x LoD. Die Verarbeitung der Proben erfolgte nach dem Workflow „UserSpecified2“ (Benutzerspezifisch 2). Alle positiven Proben wurden als positiv und alle negativen Proben als negativ gemeldet, wie in *Tabelle 21* angegeben.

Tabelle 21. Speichelproben (NeuMoDx 288 Molecular System)

Probenkonzentration	n	Ziel 1 (NSP2-Gen)		Ziel 2 (N-Gen)													
		% positiv (zweiseitiges 95 %-KI)	Mittlerer Ct	% positiv (zweiseitiges 95 %-KI)	Mittlerer Ct												
0,01125–0,015 TCID50/ml (1,5–2 x LoD)	27	96 (81,7-99,3)	33,2	100 (87,6–100)	33,1												
0,075 TCID50/ml (10 x LoD)	4	100 (51,0–100)	32,7	100 (51,0–100)	32,3												
0,15 TCID50/ml (20 x LoD)	4	100 (51,0–100)	31,0	100 51,0-100	30,9												
Negative (Negativ)	35	0 (n. z.)	n. z.	0 (n. z.)	n. z.												
<p>Leistung im Vergleich zu den erwarteten Ergebnissen:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Prozentuale positive Übereinstimmung NSP2-Gen</td> <td style="text-align: right;">34/35 = 97,1 % (95-%-KI: 85,5 %–99,5 %)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Prozentuale negative Übereinstimmung NSP2-Gen</td> <td style="text-align: right;">35/35 = 100 % (95-%-KI: 90,1%–100 %)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Prozentuale positive Übereinstimmung N-Gen</td> <td style="text-align: right;">35/35 = 100 % (95-%-KI: 90,1%–100 %)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Prozentuale negative Übereinstimmung N-Gen</td> <td style="text-align: right;">35/35 = 100 % (95-%-KI: 90,1%–100 %)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Positive Gesamtübereinstimmung</td> <td style="text-align: right;">35/35 = 100 % (95-%-KI: 90,1%–100 %)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Negative Gesamtübereinstimmung</td> <td style="text-align: right;">35/35 = 100 % (95-%-KI: 90,1%–100 %)</td> </tr> </table>						Prozentuale positive Übereinstimmung NSP2-Gen	34/35 = 97,1 % (95-%-KI: 85,5 %–99,5 %)	Prozentuale negative Übereinstimmung NSP2-Gen	35/35 = 100 % (95-%-KI: 90,1%–100 %)	Prozentuale positive Übereinstimmung N-Gen	35/35 = 100 % (95-%-KI: 90,1%–100 %)	Prozentuale negative Übereinstimmung N-Gen	35/35 = 100 % (95-%-KI: 90,1%–100 %)	Positive Gesamtübereinstimmung	35/35 = 100 % (95-%-KI: 90,1%–100 %)	Negative Gesamtübereinstimmung	35/35 = 100 % (95-%-KI: 90,1%–100 %)
Prozentuale positive Übereinstimmung NSP2-Gen	34/35 = 97,1 % (95-%-KI: 85,5 %–99,5 %)																
Prozentuale negative Übereinstimmung NSP2-Gen	35/35 = 100 % (95-%-KI: 90,1%–100 %)																
Prozentuale positive Übereinstimmung N-Gen	35/35 = 100 % (95-%-KI: 90,1%–100 %)																
Prozentuale negative Übereinstimmung N-Gen	35/35 = 100 % (95-%-KI: 90,1%–100 %)																
Positive Gesamtübereinstimmung	35/35 = 100 % (95-%-KI: 90,1%–100 %)																
Negative Gesamtübereinstimmung	35/35 = 100 % (95-%-KI: 90,1%–100 %)																

c. Tests klinischer Proben – nasopharyngeale Abstrichproben

Die Leistung des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay wurde auch anhand klinischer Proben evaluiert. Übrig gebliebene anonymisierte klinische nasopharyngeale (NP) Abstrichproben von symptomatischen Patienten wurden mit beflockten Minitip-Wattestäbchen in 3 ml BD Universal Viral Transport Medium (BD-UVT) entnommen. Die Proben wurden an zwei externen Teststandorten unter Verwendung des Vergleichstests, die zuvor durch die US FDA zum Einsatz in Notfällen zugelassen wurden, auf SARS-CoV-2 getestet. Tests mit dem NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay wurden an einem internen und einem externen Standort durchgeführt. Insgesamt wurden 40 Proben mit dem NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay verarbeitet. Einige Proben wurden sowohl mit dem N288 als auch dem N96 NeuMoDx System und unter Verwendung beider Workflows, „PRETREATED“ (VORBEHANDELT) und „DIRECT“ (DIREKT), verarbeitet. Die Ergebnisse des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay stimmten für alle in dieser Methodenvergleichsstudie getesteten klinischen Proben vollständig mit denen der Vergleichsassays überein (Tabellen 22 und 23).

Tabelle 22. Ergebnisse des qualitativen Methodenvergleichs für den NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay auf NeuMoDx Molecular Systems gegenüber Referenztests – Workflow „PRETREATED“ (VORBEHANDELT)

N96 und N288 Pretreated (Vorbehandelt)		Vergleichsassay(s)		
		Pos.	Neg.	Gesamt
NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay	Pos.	25	0	25
	Neg.	0	15	15
	Gesamt	25	15	40
Klinische Sensitivität 100 % (95%-KI 86,6–100 %)				
Klinische Spezifität 100 % (95%-KI 79,5–99,9 %)				

Tabelle 23. Ergebnisse des qualitativen Methodenvergleichs für den NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay gegenüber Referenztests – Workflow „DIREKT“ (a) auf dem NeuMoDx 288 Molecular System (N288) und (b) auf dem NeuMoDx 96 Molecular System (N96)

(a)

N288 Direct (Direkt)		Vergleichsassay(s)		
		Pos.	Neg.	Gesamt
NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay	Pos.	10	0	10
	Neg.	0	9	9
	Gesamt	10	9	19
Klinische Sensitivität 100 % (95%-KI 72,1-99,9%)				
Klinische Spezifität 100 % (95%-KI 69,9–99,9 %)				

(b)

N96 Direct (Direkt)		Vergleichsassay(s)		
		Pos.	Neg.	Gesamt
NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay	Pos.	5	0	5
	Neg.	0	6	6
	Gesamt	5	6	11
Klinische Sensitivität 100 % (95%-KI 56,4-99,9%)				
Klinische Spezifität 100 % (95%-KI 60,8–99,9 %)				

d. Tests klinischer Proben – Speichelproben

Die Leistung des NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay mit Speichelproben (vorbereitet mit dem NeuMoDx Saliva Collection Kit) wurde anhand von 112 anonymisierten gepaarten Speichel- und nasopharyngealen (NP) Abstrichproben evaluiert, die entweder prospektiv nacheinander von der gleichen Person entnommen oder aus übrig gebliebenen Proben gewonnen wurden (ebenfalls nacheinander entnommen). Für die prospektive Entnahme von Speichelproben wurde das NeuMoDx Saliva Collection Kit verwendet, während die Rest-Speichelproben in Probenröhrchen ohne Konservierungsstoffen gesammelt und bis zur Testdurchführung mit NeuMoDx Saliva Stabilization Buffer bei -80 °C gefroren gelagert wurden. Die NP Abstrichproben wurden mit beflockten Minitip-Wattestäbchen in 3 ml BD Universal Viral Transport Medium (BD UVT) entnommen. Alle Speichelproben und die meisten nasopharyngealen (NP) Abstrichproben wurden mit dem NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay und einer Kombination aus dem N288 und dem N96 Molecular System getestet. Die übrig gebliebenen NP Proben wurden unter Verwendung anderer für Notfallsituationen zugelassener Vergleichstests verarbeitet. Die Tests wurden an einem internen und zwei externen Standorten durchgeführt. Insgesamt wurde für den NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay mit Speichelproben eine positive und negative Übereinstimmung von > 95 % mit Referenztestergebnissen für NP Abstrichproben demonstriert, wie in *Tabelle 24* angegeben.

Tabelle 24. Ergebnisse des qualitativen Methodenvergleichs für den NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay mit Speichelproben gegenüber NP Abstrichproben

Qualitative Übereinstimmung		NP Abstrichproben		
		Pos.	Neg.	Gesamt
Speichelproben	Pos.	41	2	43
	Neg.	2	67	69
	Gesamt	43	69	112
Klinische Sensitivität 95,4 % (84,5 %–98,7 %)				
Klinische Spezifität 97,1 % (90,0 %–99,2 %)				

LITERATUR

1. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014.

MARKENNAMEN

NeuMoDx™ und NeuDry™ sind Marken von NeuMoDx Molecular, Inc.
 Afrin® ist eine eingetragene Marke der Bayer AG
 Altoids™ ist eine Marke von Callard and Bowser Limited
 Aspirin™ ist eine eingetragene Marke der Bayer AG
 BD™ ist eine Marke von Becton, Dickinson and Company
 Crest® Pro-Health ist eine eingetragene Marke der Procter and Gamble Company
 Flonase® ist eine eingetragene Marke von GlaxoSmithKline plc
 Halls™ ist eine Marke der Mondelēz International Group
 Hamilton® ist eine eingetragene Marke der Hamilton Company
 Listerine® ist eine eingetragene Marke von Johnson & Johnson
 Relenza® ist eine eingetragene Marke von GlaxoSmithKline plc
 Tamiflu® ist eine eingetragene Marke von Genentech USA, Inc.
 TaqMan® ist eine eingetragene Marke von Roche Molecular Systems, Inc.
 UTM-RT® ist eine eingetragene Marke von Copan Diagnostics, Inc.
 Wal-Tussin® ist eine eingetragene Marke der Walgreens Company
 Zicam® ist eine eingetragene Marke von Matrixx Initiatives, Inc.

Alle anderen Produktbezeichnungen, Marken und eingetragenen Marken, die in diesem Dokument ggf. auftreten, sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

SYMBOLSCHLÜSSEL

R only	Nur zur Anwendung durch Fachpersonal		Zulässiger Temperaturbereich
	Hersteller		Nicht zur Wiederverwendung
IVD	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum		Inhalt ausreichend für <n> Tests
EC REP	Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft		Gebrauchsanweisung beachten
REF	Katalognummer		Vorsicht
LOT	Chargencode		Biologische Risiken
	Verfallsdatum	CE	CE-Kennzeichnung



NeuMoDx Molecular, Inc.
1250 Eisenhower Place
Ann Arbor, MI 48108, USA

Sponsor (AUS):
QIAGEN Pty Ltd
Level 2 Chadstone Place
1341 Dandenong Rd
Chadstone VIC 3148
Australia



Emergo Europe B.V.
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands



Technischer Support/Vigilanzberichterstattung: support@qiagen.com

Patent: www.neumodx.com/patents