

## RIDA® UNITY Viral Stool Panel II

**REF** UN1325



R-Biopharm AG, An der neuen Bergstraße 17, 64297 Darmstadt, Deutschland

+49 (0) 61 51 81 02-0 / +49 (0) 61 51 81 02-20 / [www.r-biopharm.com](http://www.r-biopharm.com)



0123

## 1. Zweckbestimmung

Für die *in-vitro* Diagnostik. Der RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Test, welcher auf der RIDA®UNITY Plattform durchgeführt wird, ist eine multiplex real-time RT-PCR zum direkten qualitativen Nachweis und zur Differenzierung von Rotavirus RNA, Astrovirus RNA und Adenovirus 40/41 DNA aus unbehandelten humanen Stuhlproben von Personen mit Anzeichen und Symptomen einer akuten Gastroenteritis.

Der RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Test ist zur Unterstützung der Differentialdiagnose von Virus-Infektionen (Rotavirus, Adenovirus 40/41, Astrovirus) bei Patienten mit Symptomen einer Gastroenteritis in Verbindung mit anderen klinischen Befunden und Laborbefunden vorgesehen.

Negative Ergebnisse schließen eine Infektion mit Rotavirus, Adenovirus 40/41 oder Astrovirus nicht aus und sollten nicht als alleinige Grundlage für die Diagnose herangezogen werden.

Das Produkt ist für die professionelle Anwendung vorgesehen.

## 2. Zusammenfassung und Erklärung des Tests

Durchfallerkrankungen sind ein wichtiges Gesundheitsproblem und verursachen bei Kindern weltweit ca. 1,7 Milliarden Fälle pro Jahr. Nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gelten sie als zweithäufigste Ursache mit jährlich etwa 525.000 Todesfällen bei Kindern unter 5 Jahren, insbesondere in den Entwicklungsländern<sup>(1)</sup>. Ursachen einer viralen Durchfallerkrankung zählen unter anderem Rotaviren, Adenoviren und Astroviren<sup>(2, 7, 9)</sup>.

Rotaviren gehören zu den Hauptursachen für schwere Gastroenteritis, vor allem bei Kindern unter 5 Jahren. Obwohl ein Impfstoff gegen das Rotavirus zur Verfügung steht, kommt es weltweit jährlich immer noch zu mehr als 200.000 Todesfällen<sup>(2, 3)</sup>. Bei Rotaviren handelt es sich um unbehüllte, doppelsträngige RNA-Viren mit komplexer Architektur aus drei konzentrischen Kapsiden, die zur Familie der *Reoviridae* gehören. Auf der Grundlage der Sequenz- und Antigen-Unterschiede vom Viral Protein 6 (VP6) werden insgesamt 10 verschiedene Rotavirus-Spezies (A-J) unterschieden. Das Rotavirus A ist nachweislich die häufigste Gruppe, die für schwere akute Gastroenteritis bei Kleinkindern verantwortlich ist<sup>(4)</sup>. Die Übertragung von Rotaviren erfolgt hauptsächlich über den fäkal-oralen Weg, kann aber auch durch kontaminierte Hände und seltener durch Lebensmittel und Wasser übertragen werden. Typische Symptome einer Rotavirus-Infektionen sind Durchfall und Erbrechen, was häufig zu Dehydrierung führt. Solche Symptome können zu Krankenhausaufenthalten und bei Nichtbehandlung zum Tod führen<sup>(2)</sup>.

Adenoviren sind unbehüllte, ikosaedrische, doppelsträngige DNA (dsDNA) Viren und gehören zu der Familie der *Adenoviridae*<sup>(5, 6)</sup>. Zurzeit sind mehr als 84 Genotypen, einschließlich aller zuvor charakterisierten Serotypen, identifiziert und in sieben verschiedene Spezies (A-G) eingeteilt worden<sup>(5)</sup>. Vor allem die Spezies A bis F

zirkulieren weltweit und können periodische Ausbrüche von Infektionen verursachen<sup>(7)</sup>. Infektionen des Magen-Darm-Trakts werden durch die Adenoviren A, F und G hervorgerufen, wobei die Serotypen 40 und 41 der Spezies F am weitesten verbreitet sind und eindeutig mit kindlicher Diarrhö in Verbindung stehen<sup>(5, 6, 8)</sup>. Der Hauptübertragungsweg von Adenoviren ist die Schmierinfektion durch indirekten Kontakt mit Oberflächen<sup>(8)</sup>.

Astroviren sind eine der Hauptursachen für akute Gastroenteritis mit einer hohen Krankheitslast bei Kindern, älteren Menschen und immunsupprimierten Personen. Es handelt sich um kleine, einzelsträngige RNA (ssRNA) Viren, die zur Familie der *Astroviridae* gehören. Bisher wurden acht verschiedene Genotypen identifiziert, wobei Infektionen, die durch Astrovirus 1 verursacht werden, weltweit am weitesten verbreitet sind. Symptome einer Astrovirus-Infektion dauern etwa 2 bis 4 Tage an und sind beschrieben mit wässrigem Durchfall, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit und selten auch Fieber. Bei gesunden Kindern und Erwachsenen verläuft solch eine Infektion häufig symptomlos, während die Infektion bei immunsupprimierten Personen von klinischer Bedeutung ist<sup>(9)</sup>.

### 3. Testprinzip

Der RIDA<sup>®</sup>UNITY Viral Stool Panel II Assay ist eine multiplex real-time PCR zum direkten qualitativen Nachweis von Rotavirus RNA, Astrovirus RNA und Adenovirus 40/41 DNA aus unbehandelten, humanen Stuhlproben.

Die Abarbeitung erfolgt ausschließlich automatisiert mit dem RIDA<sup>®</sup>UNITY System. Zunächst erfolgt die Extraktion der Nukleinsäuren mithilfe des RIDA<sup>®</sup>UNITY Universal Extraction Kit und unter Verwendung des Internal Control Kits.

Der Nachweis der Targetsequenz erfolgt immer im One-Step real-time RT-PCR Format (auch bei DNA Assays), d.h. die reverse Transkription (RT) und die anschließende PCR finden in einem Reaktionsgefäß statt. Die isolierte RNA (falls vorhanden) wird dabei mit Hilfe einer Reversen Transkriptase in cDNA umgeschrieben. Die für Rotavirus (NSP3), Astrovirus (CAP; capsid protein) und Adenovirus 40/41 (Hexon) spezifischen Genfragmente werden anschließend mittels real-time PCR amplifiziert.

Die amplifizierten Zielsequenzen werden mit Hydrolyse-Sonden, die an einem Ende mit dem Quencher und am anderen Ende mit einem Reporter-Fluoreszenzfarbstoff (Fluorophor) markiert sind, nachgewiesen. In Gegenwart einer Zielsequenz hybridisieren die Sonden mit den Amplikons. Während der Extension trennt die Taq-Polymerase den Reporter vom Quencher. Der Reporter emittiert ein Fluoreszenzsignal, das durch die optische Einheit eines real-time PCR-Gerätes detektiert wird. Das Fluoreszenzsignal steigt mit der Menge der gebildeten Amplikons an. Um die Probenpräparation und/oder eine potentielle PCR-Inhibition kontrollieren zu können, ist eine parallele Anwendung des RIDA<sup>®</sup>UNITY Internal Control Kit nötig.

#### 4. Packungsinhalt

Die Reagenzien einer Packung sind ausreichend für 96 Bestimmungen\*.

**Tab. 1:** Packungsinhalt

REF	Reagenz	Menge		Deckelfarbe
UNZ1325RM	Reaction Mix	1 x	1935 µl	gelb, gebrauchsfertig
UNZ1325EM	Enzyme Mix	1 x	350 µl	rot, gebrauchsfertig
UNZ1325PC	Positive Control	1 x	200 µl	blau, gebrauchsfertig
UNZ1325NC	Negative Control	1 x	450 µl	weiß, gebrauchsfertig

\* bei mehrfacher Verwendung und kleineren Serien kann sich die Anzahl der Reaktionen verringern.

#### 5. Reagenzien und ihre Lagerung

- Bitte folgen Sie den Handhabungsvorgaben in Tabelle 2 und lagern Sie das Kit unmittelbar nach Verwendung gemäß den aufgeführten Angaben.
- Alle Reagenzien müssen lichtgeschützt bei -16 °C bis -28 °C gelagert werden und können ungeöffnet bis zum aufgedruckten Verfallsdatum verwendet werden. Nach Erreichen des Verfallsdatums kann keine Qualitätsgarantie mehr übernommen werden.
- Vor dem Gebrauch sollten die Reagenzien schonend aufgetaut werden (z.B. im Kühlschrank bei 2 - 8 °C).
- Ein wiederholtes Einfrieren/Auftauen bis zu 8 Mal beeinträchtigt die Testeigenschaften nicht.

**Tab. 2:** Lagerungsbedingungen und -hinweise

	Lagertemperatur	Maximale Lagerzeit
ungeöffnet	-16 °C bis -28 °C	Bis zum aufgedruckten Verfallsdatum verwendungsfähig
geöffnet	-16 °C bis -28 °C	8 Tau-/Frier-Zyklen, jedoch nur bis zum aufgedruckten Verfallsdatum verwendungsfähig

## 6. Zusätzlich benötigte Reagenzien – erforderliches Zubehör

Der RIDA®UNITY Viral Stool Panel II multiplex real-time RT-PCR Test ist ausschließlich für die Verwendung mit dem RIDA®UNITY System geeignet. Für eine korrekte Anwendung sind folgende Produkte zwingend erforderlich:

### 6.1 Reagenzien

Folgende Reagenzien werden für die Anwendung des RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Tests benötigt:

Reagenzien	Artikelnummer
RIDA®UNITY Universal Extraction Kit (R-Biopharm AG)	UN0001
RIDA®UNITY Internal Control Kit (R-Biopharm AG)	UN0010

### 6.2 Laborzubehör

Folgendes Zubehör wird für die Anwendung des RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Tests benötigt:

Zubehör
RIDA®UNITY System; Artikelnummer: ZUNITY (R-Biopharm AG)
RIDA®UNITY-Verbrauchsmaterialien (Spitzen, Platten, Reaktionsgefäße, Folien) - Siehe hierzu Bedienungsanleitung RIDA®UNITY System Bestellinformationen Verbrauchsmaterial
Vortexer
Tischzentrifuge
Puderfreie Einmalhandschuhe
Externer Cycler (mögliche Systemerweiterung)
CFX96™ Dx (Bio-Rad)

Das RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Kit kann in Verbindung mit anderen kompatiblen Cyclern verwendet werden. Alternative real-time PCR-Geräte müssen durch den Anwender verifiziert/validiert werden. Kontaktieren Sie bitte die R-Biopharm AG zur Überprüfung der Kompatibilität unter [pcr@r-biopharm.de](mailto:pcr@r-biopharm.de).

## 7. Vorsichtsmaßnahmen

Für die *in-vitro* Diagnostik.

Dieser Test ist nur von qualifiziertem Laborpersonal durchzuführen. Die Richtlinien zur Arbeit in medizinischen Laboratorien sind zu beachten.

Die Gebrauchsanweisung zur Durchführung des Tests ist strikt einzuhalten.

Proben oder Reagenzien nicht mit dem Mund pipettieren. Kontakt mit verletzter Haut oder Schleimhäuten vermeiden.

Während des Umgangs mit Reagenzien und Proben, persönliche Schutzausrüstung (geeignetes Handschuhmaterial, Kittel, Schutzbrille) tragen und nach Abschluss des Tests die Hände waschen.

In Bereichen, in denen mit Proben gearbeitet wird, nicht rauchen, essen oder trinken. Vermeiden Sie eine Kontamination der Proben und der Komponenten des Kits mit Mikroben und Nukleasen (DNase / RNase).

Klinische Proben müssen als potentiell infektiös angesehen werden und müssen wie sämtliche Reagenzien und Materialien, die mit potentiell infektiösen Proben zusammenkommen, entsprechend entsorgt werden.

Das Austauschen und Vermischen der Komponenten (Reaction Mix, Enzyme-Mix, Positive Control, Negative Control) einer Kit-Charge mit den Komponenten einer anderen Charge ist untersagt.

Das Testkit kann nach erstmaliger Öffnung bis zu 8 Wochen lang verwendet werden (ein erneutes Laden bis zu 6 mal ist hierbei möglich). Nach Erreichen des Verfallsdatums sollte das Testkit nicht mehr verwendet werden. Diese Vorgaben werden ebenfalls durch das RIDA®UNITY System überprüft.

Alle Reagenzien und Materialien müssen nach Gebrauch sachgerecht und eigenverantwortlich entsorgt werden. Bitte beachten Sie bei der Entsorgung die jeweils national geltenden Vorschriften.

Weitere Details zum Safety Data Sheet (SDS) finden Sie unter der Artikelnummer auf <https://clinical.r-biopharm.com/search/>.

Für Anwender in der Europäischen Union: Im Zusammenhang mit dem Produkt auftretende schwerwiegenden Vorfälle sind der R-Biopharm AG und der zuständigen nationalen Behörde zu melden.

## 8. Sammlung und Lagerung der Proben

Für die bestmögliche Performance des RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Assay wird die Verwendung von frischem Probenmaterial empfohlen.

Mehrfaches Einfrieren und Auftauen der Probe ist zu vermeiden.

Stuhlproben sollten nicht in Transportbehältern gesammelt werden, die Transportmedien mit Konservierungsstoffen, tierischen Seren, Metall-Ionen, oxidierenden Agenzien oder Detergenzien enthalten, da Interferenzen mit den RIDA®UNITY Tests auftreten können.

Es wird empfohlen, Aliquots der Proben herzustellen, um ein wiederholtes Auftauen und Einfrieren zu vermeiden. Gefrorene Proben sollten direkt vor der Extraktion aufgetaut werden, um eine Degradation der Nukleinsäuren zu verhindern.

Bitte folgen Sie den Probenlagerungsvorgaben in Tabelle 3 bis 5.

**Tab. 3:** Probenlagerung - Nachweis Rotavirus

Native Proben - Stuhl		
20 - 25 °C	2 - 8 °C	-20 °C / -80 °C
≤ 6 Tage	≤ 6 Tage	≤ 6 Monate

Im Eluat (aus Stuhl)		
30 °C	2 - 8 °C	-20 °C
≤ 24 Stunden	≤ 36 Stunden	< 1 Monat

Bei einer Lagerung von -20 °C / - 80 °C beeinträchtigt ein wiederholtes Einfrieren/Auftauen der Stuhlprobe bis zu 5 Mal die Testeigenschaft nicht.

Bei einer Lagerung von -20 °C beeinträchtigt ein wiederholtes Einfrieren/Auftauen des Eluates (aus Stuhl) bis zu 3 Mal die Testeigenschaft nicht.

**Tab. 4:** Probenlagerung - Nachweis Astrovirus

Native Proben - Stuhl		
20 - 25 °C	2 - 8 °C	-20 °C / -80 °C
≤ 7 Tage	≤ 7 Tage	≤ 6 Monate

Im Eluat (aus Stuhl)		
30 °C	2 - 8 °C	-20 °C
≤ 24 Stunden	≤ 36 Stunden	< 1 Monat

Bei einer Lagerung von -20 °C / - 80 °C beeinträchtigt ein wiederholtes Einfrieren/Auftauen der Stuhlprobe bis zu 5 Mal die Testeigenschaft nicht.

Bei einer Lagerung von -20 °C beeinträchtigt ein wiederholtes Einfrieren/Auftauen des Eluates (aus Stuhl) bis zu 3 Mal die Testeigenschaft nicht.

**Tab. 5:** Probenlagerung - Nachweis Adenovirus 40/41

<b>Native Proben - Stuhl</b>			
20 - 25 °C	2 - 8 °C	-20 °C	-80 °C
≤ 6 Tage	≤ 6 Tage	≤ 5 Monate	≤ 6 Monate

<b>Im Eluat (aus Stuhl)</b>		
30 °C	2 - 8 °C	-20 °C
≤ 24 Stunden	≤ 36 Stunden	< 1 Monat

Bei einer Lagerung von -20 °C beeinträchtigt ein wiederholtes Einfrieren/Auftauen der Stuhlprobe bis zu 5 Mal die Testeigenschaft nicht.

Bei einer Lagerung von - 80 °C beeinträchtigt ein wiederholtes Einfrieren/Auftauen der Stuhlprobe bis zu 3 Mal die Testeigenschaft nicht.

Bei einer Lagerung von -20 °C beeinträchtigt ein wiederholtes Einfrieren/Auftauen des Eluates (aus Stuhl) bis zu 3 Mal die Testeigenschaft nicht.

### **8.1 RNA-/DNA-Präparation aus Stuhlproben**

Für die RNA-/DNA-Isolierung aus Stuhlproben kommt das RIDA®UNITY Universal Extraction Kit zur Anwendung. Die korrekte Durchführung in der Gebrauchsanweisung des RIDA®UNITY Universal Extraction Kit ist zu beachten (Kapitel: Nukleinsäure-Präparation aus Stuhlproben).



## 9. Testdurchführung

Sowohl die Proben als auch die Reagenzien des RIDA®UNITY Viral Stool Panel II werden zu Beginn der Anwendung bereits auf dem RIDA®UNITY System platziert. Vorab sollten **Reaction Mix**, **Negative Control** und **Positive Control** mittels eines Vortexers ausreichend gemischt werden. Den **Enzyme Mix** nicht vortexen! Im Anschluss sind alle Komponenten kurz zu zentrifugieren.

Die PCR-Tubes für die zu untersuchenden Proben müssen in dem integrierten PCR-Cycler vorab positioniert werden.

Für die korrekte Beladung des Systems mit Reagenzien und Verbrauchsmaterial stehen entsprechende Carrier zu Verfügung. Die Beladung erfolgt nach Angabe des RIDA®UNITY Systems. Entsprechende Abschnitte im Handbuch des RIDA®UNITY Systems sind zu beachten (Kapitel: Durchführung eines Laufs).

Der RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Test darf nur in Kombination mit dem RIDA®UNITY Internal Control Kit angewendet werden. Dadurch kann eine mögliche PCR-Inhibition frühzeitig erkannt, die Integrität der Reagenzien überprüft und eine erfolgreiche Nukleinsäureextraktion bestätigt werden. Die Anwendung erfolgt entsprechend den Angaben in der Gebrauchsanweisung des RIDA®UNITY Internal Control Kits (Kapitel: Testdurchführung).

Die automatisierte Abarbeitung wird im Handbuch des RIDA®UNITY Systems beschrieben (Kapitel: Durchführung eines Laufs).

## 9.1 Geräteeinstellungen

### 9.1.1 Universal real-time PCR-Profil

Zur Harmonisierung der RIDA®UNITY Assays wird der RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Assay ausschließlich im Universalprofil verifiziert. Das bietet die Möglichkeit DNA- und RNA-Assays miteinander zu kombinieren. Daher ist im Universalprofil generell eine reverse Transkription vorangestellt.

**Tab.6:** Universal real-time PCR Profil für RIDA®UNITY

<u>Reverse Transkription</u>	10 min, 58 °C
Initiale Denaturierung	1 min, 95°C
Zyklen	45 Zyklen
<u>PCR</u> Denaturierung	10 sec, 95°C
Annealing/Extension	15 sec, 60°C
Temperature Transition Rate / Ramp Rate	Maximum

**Hinweis:** Das Annealing und die Extension finden im selben Schritt statt.

**Tab.7:** Universal real-time PCR Profil für CFX96™ Dx

<u>Reverse Transkription</u>	10 min, 58 °C
Initiale Denaturierung	1 min, 95°C
Zyklen	45 Zyklen
<u>PCR</u> Denaturierung	15 sec, 95°C
Annealing/Extension	30 sec, 60°C
Temperature Transition Rate / Ramp Rate	Maximum

**Hinweis:** Das Annealing und die Extension finden im selben Schritt statt.

## 9.2 Detektionskanaleinstellung

**Tab.8:** Auswahl der geeigneten Detektionskanäle

Real-time PCR-Gerät	Nachweis	Detektionskanal	Bemerkung
<b>R-Biopharm RIDA®UNITY</b>	Rotavirus	FAM	SEEK Kanal Rota
	Internal Control	HEX	SEEK Kanal ICR
	Astrovirus	ROX	SEEK Kanal Astro
	Adenovirus 40/41	Cy5	SEEK Kanal Adeno
<b>Bio-Rad CFX96™ Dx</b>	Rotavirus	FAM	SEEK Kanal Rota
	Internal Control	VIC	SEEK Kanal ICR
	Astrovirus	ROX	SEEK Kanal Astro
	Adenovirus 40/41	Cy5	SEEK Kanal Adeno

## 10. Qualitätskontrolle – Anzeichen für Reagenzienverfall

Die Auswertung der Proben erfolgt über die Analyse-Software RIDA®SEEK des RIDA®UNITY Systems. **Negative Control** und **Positive Control** müssen die korrekten Ergebnisse zeigen (s. Tab. 8).

Die **Positive Control** liegt in einer Konzentration von  $10^3$  Kopien/ $\mu$ l vor. Sie wird in einer Gesamtmenge von  $5 \times 10^3$  Kopien in jedem PCR-Lauf eingesetzt.

Die **Negative Control** beinhaltet bereits die RIDA®UNITY Internal Control. Da sie kein Template enthält, sind in den Target-Kanälen keine Signale zu erwarten. Positive Signale im IC-Kanal, mit dem die Internal Control detektiert wird, sind zwingend notwendig (s. Tab 9).

**Tab.9:** Ein valider PCR-Lauf muss die folgenden Bedingungen erfüllen

Probe	Ergebnis	IC Ct	Zielgen Ct
Positivkontrolle	+	N/A*	Siehe Certificate of Analysis
Negativkontrolle	-	Ct > 20	0

\*Der IC Kanal kann in der Positivkontrolle unter Umständen ein positives Signal zeigen und ist daher nicht zu bewerten.

Wenn die Positivkontrolle nicht in dem angegebenen Ct-Bereich liegt, die Negativkontrolle jedoch valide ist, müssen alle Reaktionen inklusive der Kontrollen in der PCR neu angesetzt werden.

Wenn die Negativkontrolle nicht negativ ist, die Positivkontrolle jedoch valide ist, müssen alle Reaktionen inklusive der Kontrollen in der PCR neu angesetzt werden.

Sollten die vorgegebenen Werte nicht erfüllt sein, ist vor einer Testwiederholung folgendes zu überprüfen:

- Haltbarkeit der verwendeten Reagenzien
- Funktionsfähigkeit der eingesetzten Geräte
- korrekte Testdurchführung

Sind bei Wiederholung die Bedingungen wiederum nicht erfüllt, wenden Sie sich bitte an den Hersteller oder Ihren lokalen R-Biopharm-Distributor.

## 11. Auswertung und Interpretation

Die Auswertung und Interpretation der Proben erfolgt über die Analyse-Software des RIDA®UNITY Systems, der RIDA®SEEK.

Derzeit gibt es weder eine international anerkannte Referenzmethode noch ein Referenzmaterial für die Standardisierung. Die Kontrollmaterialien sind auf die R-Biopharm AG internen Standards, basierend aus spezifischen RNA-Amplifikaten und DNA-Amplifikaten, metrologisch rückführbar.

Für weitere Informationen zur metrologischen Rückführbarkeit kontaktieren Sie bitte die R-Biopharm AG.

Entnehmen Sie bitte die eingestellten Werte und Schwankungen sowie weitere Details dem Analysezertifikat (Certificate of Analysis, CoA).

**Tab.10:** Interpretation der Ergebnisse\*

Nachweis von				
Rotavirus	Astrovirus	Adenovirus 40/41	ICR	Ergebnis
+	-	-	+/-	Rotavirus nachweisbar
-	+	-	+/-	Astrovirus nachweisbar
-	-	+	+/-	Adenovirus 40/41 nachweisbar
+	+	-	+/-	Rotavirus und Astrovirus nachweisbar
+	-	+	+/-	Rotavirus und Adenovirus 40/41 nachweisbar
	+	+	+/-	Astrovirus und Adenovirus 40/41 nachweisbar
+	+	+	+/-	Rotavirus, Astrovirus und Adenovirus 40/41 nachweisbar
-	-	-	+	Zielgene nicht nachweisbar
-	-	-	-	Ungültig

\* += positiv

- = negativ

Eine Probe wird positiv bewertet, wenn die Proben-DNA/RNA und die **Internal Control** eine Amplifikation im Nachweissystem zeigen.

Eine Probe wird ebenfalls positiv bewertet, wenn die Proben-DNA/RNA eine Amplifikation zeigt, für die **Internal Control** jedoch keine Amplifikation im Nachweissystem zu sehen ist. Der Nachweis der **Internal Control** ist in diesem Fall nicht notwendig, da hohe Konzentrationen des Amplikons zu einem schwachen oder fehlenden Signal der **Internal Control** führen können.

Eine Probe wird negativ bewertet, wenn die Proben-DNA/RNA keine Amplifikation zeigt, für die **Internal Control** jedoch eine Amplifikation im Nachweissystem zu sehen ist. Eine Inhibierung der PCR-Reaktion und der vorangestellten Extraktion kann durch die Detektion der **Internal Control** ausgeschlossen werden.

Eine Probe ist ungültig, wenn die Proben-DNA/RNA und die **Internal Control** keine Amplifikation im Nachweissystem zeigen. In der Probe sind Inhibitoren vorhanden bzw. es trat ein Fehler im Extraktionsverfahren auf.

## 12. Grenzen der Methode

1. Der RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Test weist Rotavirus RNA, Astrovirus RNA und Adenovirus 40/41 DNA aus unbehandelten humanen Stuhlproben nach. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des ermittelten Ct-Werts und dem Auftreten schwerer klinischer Symptome kann hieraus nicht abgeleitet werden. Die erzielten Ergebnisse sind immer in Verbindung mit dem vollständigen klinischen Bild zu interpretieren.
2. Das Ergebnis der molekularbiologischen Untersuchung sollte nicht allein zur Diagnose führen, sondern immer im Zusammenhang mit der Anamnese und Symptomatik des Patienten betrachtet werden.
3. Dieser Test ist nur zur automatischen Abarbeitung mit dem RIDA®UNITY System zugelassen.
4. Dieser Test wird nur für Stuhlproben verifiziert.
5. Unsachgemäße Probenentnahme, -transport, -lagerung und -handhabung oder eine Erregerlast unterhalb der analytischen Sensitivität des Tests können zu falsch-negativen Ergebnissen führen.
6. Die Anwesenheit von PCR-Inhibitoren kann zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen.
7. Wie bei allen auf PCR basierenden *in-vitro*-diagnostischen Tests können äußerst niedrige Konzentrationen der Zielsequenzen, die unter der Nachweisgrenze (LoD 95 %) liegen, nachgewiesen werden. Die erhaltenen Ergebnisse sind nicht immer reproduzierbar.
8. Mutationen oder Polymorphismen in den Primer- oder Sondenbindungsregionen können den Nachweis neuer oder unbekannter Varianten beeinträchtigen und mit RIDA®UNITY Viral Stool Panel II zu falsch-negativen Ergebnissen führen.
9. Ein positives Testergebnis zeigt nicht notwendigerweise die Anwesenheit lebensfähiger Organismen an. Ein positives Ergebnis deutet darauf hin, dass die Zielgene für Rotavirus (NSP3), Astrovirus (CAP; capsid protein) und Adenovirus 40/41 (Hexon) vorhanden sind.
10. Dieser Assay sollte gemäß der GLP-Verordnung (Gute Laborpraxis) durchgeführt werden. Der Anwender muss bei der Durchführung des Tests die Anweisungen des Herstellers genau befolgen.

## 13. Leistungsmerkmale

### 13.1 Klinische Leistungsmerkmale

Die RIDA®UNITY Viral Stool Panel II multiplex real-time PCR wurde in einem externen Labor mit einem CE-markierten Referenztest anhand von 356 Stuhlproben, verglichen.

Auf Grund der hohen Rate an Co-Infektionen im Referenztest wurde ein zweiter CE-markierter Referenztest zur Ermittlung der finalen Daten hinzugezogen.

Die Ergebnisse zeigen eine hohe Sensitivität und Spezifität beim Nachweis von Rotavirus RNA, Astrovirus RNA und Adenovirus 40/41 DNA unter Verwendung des RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Kits.

**Tab. 11:** Nachweis von Rotavirus

		Referenz Tests		Gesamt
		Positiv	Negativ	
RIDA®UNITY Viral Stool Panel II - Rotavirus	Positiv	98	7	105
	Negativ	12	215	227
	Gesamt	110	222	332

Relative Sensitivität (95 % KI)	89,1 % (81,7 % - 94,2 %)
Relative Spezifität (95 % KI)	96,8% (93,6 % - 98,7 %)

**Tab. 12:** Nachweis von Astrovirus

		Referenz Tests		Gesamt
		Positiv	Negativ	
RIDA®UNITY Viral Stool Panel II - Astrovirus	Positiv	75	24	99
	Negativ	2	231	233
	Gesamt	77	255	332

Relative Sensitivität (95 % KI)	97,4 % (91,0 % - 99,7 %)
Relative Spezifität (95 % KI)	90,6 % (86,3 % - 93,9 %)

**Tab. 13:** Nachweis von Adenovirus 40/41

		Referenz Tests		Gesamt
		Positiv	Negativ	
RIDA®UNITY Viral Stool Panel II - Adenovirus 40/41	Positiv	99	27	126
	Negativ	7	199	206
	Gesamt	106	226	332

Relative Sensitivität (95 % KI)	93,4 % (86,9 % - 97,3 %)
Relative Spezifität (95 % KI)	88,1 % (83,1 % - 92,0 %)



## 13.2 Analytische Leistungsmerkmale

### 13.2.1 Nachweisgrenze (LoD 95 %)

Zur Ermittlung des LoDs („Limit of detection“) wurde pro Target jeweils eine positive Kontrollprobe (negative Stuhlproben, gespiked) in fünf Verdünnungsstufen (in 0,25 log-Stufen) mit 20 Replikaten pro Stufe mit einer Lot gemessen. Darauffolgend wurde eine Probit-Analyse durchgeführt. Anschließend wurde die Bestätigung des berechneten LoD mit 20 Replikaten pro Target an der berechneten Verdünnungsstufe / Konzentration durchgeführt.

Für die Testung wurden folgende Stämme verwendet:

- Rotavirus Infectious Culture Fluid von ZeptoMetrix (#0810041CF), Ausgangskonzentration  $1,70 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml
- Adenovirus Type 40 Infectious Culture Fluid von ZeptoMetrix (#0810084CF), Ausgangskonzentration  $1,26 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>/ml
- Adenovirus Type 41 Infectious Culture Fluid von ZeptoMetrix (#0810085CF) Ausgangskonzentration  $4,57 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>/ml
- Astrovirus: klinische Stuhlprobe; Ausgangskonzentration nicht bekannt (Ct-Bereich: 13)

Für den Nachweis von Rotavirus RNA, Astrovirus RNA und Adenovirus 40/41 DNA mithilfe des RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Assays auf dem RIDA®UNITY System konnten folgende Nachweisgrenzen bestimmt werden.

Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Tabelle 14 dargestellt.

**Tab. 14:** Ergebnisse der Nachweisgrenze des RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Tests für die Targets Rotavirus, Astrovirus und Adenovirus 40/41.

	Rotavirus	Astrovirus	Adenovirus 40	Adenovirus 41
LoD	454 TCID* <sub>50</sub> /mL	3,94E-08 Verdünnungsfaktor** (Ct-Bereich 35,72 ± 0,54)	6,5 TCID <sub>50</sub> /ml	27,0 TCID <sub>50</sub> /ml

\*TCID: Tissue culture infectious dose

\*\*Relative Verdünnung der Stammkonzentration. Klinische positive Probe mit Ausgangskonzentration Ct: 13

Der LoD für Rotavirus in Stuhlproben wurde bei 454 TCID<sub>50</sub>/ml bestimmt.

Der LoD für Astrovirus in Stuhlproben wurde bei 3,94E-08 Verdünnungsfaktor bestimmt.

Der LoD für Adenovirus 40 in Stuhlproben wurde bei 6,5 TCID<sub>50</sub>/ml bestimmt.

Der LoD für Adenovirus 41 in Stuhlproben wurde bei 27,0 TCID<sub>50</sub>/ml bestimmt.

Für den erweiterten Workflow mit dem CFX96™ Dx konnten diese LoD Werte bestätigt werden unter der Voraussetzung, dass wir in einem 2-3-fachen LoD Bereich verbleiben.

## 13.2.2 Analytische Spezifität

### Interferierende Substanzen

Das Vorhandensein von PCR-Inhibitoren und interferierenden Substanzen kann zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen. Daher wurden die Auswirkungen verschiedener Substanzen, die aufgrund verbreiteter Anwendung bei gastrointestinalen Infektionen oder verbreitetem Vorkommen in den entsprechenden Proben vorliegen könnten, untersucht.

Substanzen, die möglicherweise die Testergebnisse signifikant beeinflussen könnten, wurden zunächst mit hohen Konzentrationen (dreifache Tagesdosis oder Simulation des „worst case“) in einem Interferenz-Screen untersucht.

Für die in Tabelle 15 aufgeführten Substanzen wurden keine Interferenzen festgestellt.

**Tab. 15:** Potentiell interferierende Substanzen

Potentiell interferierende Substanz	Konzentration
Azithromycin-ratiopharm® 500 mg Filmtabletten (Azithromycin)	0,75 % [w/v]
Bariumsulfat	18,5 % [v/v]
Cologran® Flüssigsüßstoff (Saccharin + Cyclamat)	1,3 % [w/v]
Humanblut	5 % [v/v]
Kohle-Tabletten 250 mg (Kohle)	6 % [w/v]
Mucine	5 % [w/v]
Stearin- / Palmitinsäure	40 % [w/v]

## Kreuzreaktivität

Verschiedene Organismen (Bakterien, Pilze und Viren), die häufig in der Matrix Stuhl vorkommen können, wurden untersucht. Die Auswahl der zu untersuchenden Mikroorganismen für diesen Assay beruhte entweder darauf, dass diese natürlicherweise in Stuhlproben zu finden sind oder als gastrointestinale Erreger entsprechende Symptome hervorrufen. Für Analysen wurden Bakterien- (zwischen  $10^6$  und  $10^9$  CFU/ml), Pilz- oder Viruskulturen, Überstände von Viruskulturen, Isolate sowie LGC-Standards der jeweiligen Organismen verwendet.

Die RIDA<sup>®</sup>UNITY Viral Stool Panel II multiplex real-time PCR ist spezifisch für Rotavirus, Astrovirus und Adenovirus 40/41. Es wurden keine Kreuzreaktivitäten zu den folgenden Spezies festgestellt (s. Tab. 16):

**Tab. 16:** Potentiell kreuzreaktive Organismen.

Organismus	Testergebnis*		
	Rotavirus	Astrovirus	Adenovirus 40/41
Adenovirus Type: 11 Cell Line: KB	-	-	-
Adenovirus Type: 31 Cell Line: KB	-	-	-
Adenovirus Type: 37 Cell Line: KB	-	-	-
Adenovirus Type: 4 Cell Line: KB	-	-	-
Adenovirus Type: 5 Stock strain: N/A	-	-	-
Adenovirus Type: 7A Cell Line: KB	-	-	-
<i>Aeromonas hydrophila</i>	-	-	-
<i>Arcobacter butzleri</i>	-	-	-
<i>Bacillus cereus</i>	-	-	-
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	-	-
<i>Campylobacter fetus</i> subsp. <i>fetus</i>	-	-	-
<i>Campylobacter lari</i> subsp. <i>lari</i>	-	-	-
<i>Campylobacter upsaliensis</i>	-	-	-
<i>Campylobacter coli</i>	-	-	-
<i>Campylobacter jejuni</i>	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	-	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	-
<i>Clostridium bifermentans</i>	-	-	-
<i>Clostridium difficile</i>	-	-	-
<i>Clostridium novyi</i>	-	-	-
<i>Clostridium perfringens</i>	-	-	-
<i>Clostridium septicum</i>	-	-	-

<i>Clostridium sordellii</i>	-	-	-
<i>Clostridium sporogenes</i>	-	-	-
<i>Cryptosporidium muris</i>	-	-	-
<i>Cryptosporidium parvum</i>	-	-	-
<i>E. coli</i> (O157:H7)	-	-	-
<i>E. coli</i> (O26:H-)	-	-	-
<i>E. coli</i> (O6)	-	-	-
<i>Entamoeba histolytica</i>	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	-
<i>Giardia intestinalis</i> ** Portland 1	-	-	-
<i>Giardia intestinalis</i> ** WB Clone C6	-	-	-
<i>Giardia lamblia</i> **	-	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	-	-
Norovirus GGII	-	-	-
Norovirus GI (633)	-	-	-
Norovirus GI (636)	-	-	-
Norovirus GI (637)	-	-	-
Norovirus GI (639)	-	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-
<i>Salmonella enterica</i> (Serovar Enteritidis)	-	-	-
<i>Salmonella enterica</i> (Serovar Typhimurium)	-	-	-
<i>Serratia liquefaciens</i>	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i>	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	-	-	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	-	-	-

\* - = negativ

\*\* *Giardia intestinalis* und *Giardia lamblia* entsprechen demselben Organismus.

### 13.2.3 Präzision

Die Präzision des RIDA®UNITY Viral Stool Panel II real-time PCR Tests wurde für folgende Betrachtungsebenen ermittelt.

*Intra-Assay* Präzision: Bestimmung von 5 Kontrollproben mit je 20 Replikaten auf dem RIDA®UNITY unter identischen Bedingungen.

*Inter-Assay* Präzision: Bestimmung von 5 Kontrollproben in 20 Läufen in Duplikaten an 10 Arbeitstagen (2 Läufe pro Tag) von unterschiedlichen Operatoren unter reproduzierbaren Bedingungen.

Die Testungen zur *Intra-* und *Inter-Assay* Präzision erfolgten mit drei unterschiedlichen Lots.

Die erhaltenen Variationskoeffizienten der jeweiligen Messungen mit dem RIDA®UNITY Viral Stool Panel II real-time PCR Test auf dem RIDA®UNITY und dem CFX96™ Dx lagen bei 5,82 %.

**Tab. 17:** Ergebnisse der Präzision des RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Tests für Rotavirus aus Stuhlproben (RIDA®UNITY System).

Ct- Mittelwert / VK	<i>Intra-Assay</i>			<i>Inter-Assay</i>			<i>Inter- Lot</i>	
	Kit Lot 1	Kit Lot 2	Kit Lot 3	Kit Lot 1	Kit Lot 2	Kit Lot 3	Kit Lot 1-3	
1	Ct	-	-	-	-	-	-	
	VK (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
2	Ct	33,3	30,3	29,8	32,9	30,1	29,8	30,9
	VK (%)	1,06 %	0,94 %	0,59 %	1,82 %	1,30 %	1,10 %	5,82 %
3	Ct	31,8	29,0	28,8	31,2	28,8	28,7	29,5
	VK (%)	0,88 %	1,01 %	0,74 %	1,48 %	0,67 %	0,59 %	4,84 %
4	Ct	28,9	26,3	26,2	29,2	26,7	26,6	27,5
	VK (%)	0,68 %	1,07 %	0,95 %	1,63 %	1,05 %	0,88 %	5,49 %
5	Ct	30,3	27,6	27,4	30,1	27,7	27,6	28,5
	VK (%)	0,90 %	0,85 %	0,67 %	1,52 %	0,93 %	0,84 %	5,12 %

**Tab. 18:** Ergebnisse der Präzision des RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Tests für Rotavirus aus Stuhlproben (CFX96™ Dx).

Ct- Mittelwert / VK	<i>Intra-Assay</i>			<i>Inter-Assay</i>			<i>Inter- Lot</i>	
	Kit Lot 1	Kit Lot 2	Kit Lot 3	Kit Lot 1	Kit Lot 2	Kit Lot 3	Kit Lot 1-3	
1	Ct	-	-	-	-	-	-	
	VK (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
2	Ct	32,7	30,4	30,4	32,2	30,1	29,8	30,7
	VK (%)	0,79 %	0,67 %	0,50 %	1,37 %	1,45%	1,06 %	4,46 %
3	Ct	32,6	29,9	29,7	32,0	29,7	29,4	30,4
	VK (%)	0,99 %	1,09 %	1,02 %	1,73 %	1,56 %	1,36 %	4,85 %
4	Ct	30,8	28,4	28,1	30,3	28,0	27,6	28,6
	VK (%)	1,53 %	1,44 %	1,47 %	1,64 %	1,84 %	1,46 %	5,44%
5	Ct	31,4	28,6	28,4	31,1	28,8	28,6	29,5
	VK (%)	0,55 %	0,81 %	0,89 %	1,94 %	1,67 %	1,62 %	5,01 %

**Tab. 19:** Ergebnisse der Präzision des RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Tests für Astrovirus aus Stuhlproben (RIDA®UNITY System).

Ct- Mittelwert / VK	<i>Intra-Assay</i>			<i>Inter-Assay</i>			<i>Inter- Lot</i>	
	Kit Lot 1	Kit Lot 2	Kit Lot 3	Kit Lot 1	Kit Lot 2	Kit Lot 3	Kit Lot 1-3	
1	Ct	23,1	22,8	22,7	22,5	22,2	22,3	22,3
	VK (%)	1,41 %	1,11 %	1,24 %	1,42 %	1,47 %	1,52 %	1,56 %
2	Ct	25,9	25,2	25,1	25,9	25,4	25,5	25,6
	VK (%)	1,12 %	1,31 %	1,10 %	0,79 %	1,14 %	1,02 %	1,44 %
3	Ct	29,3	28,4	28,6	29,1	28,6	28,7	28,8
	VK (%)	0,80 %	0,88 %	0,85 %	0,81 %	1,14 %	1,12 %	1,44 %
4	Ct	32,4	31,5	31,8	32,3	31,8	31,8	32,0
	VK (%)	0,99 %	1,01 %	0,93 %	1,05 %	0,99 %	0,90 %	1,34 %
5	Ct	-	-	-	-	-	-	-
	VK (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

**Tab. 20:** Ergebnisse der Präzision des RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Tests für Astrovirus aus Stuhlproben (CFX96™ Dx).

Ct- Mittelwert / VK	<i>Intra-Assay</i>			<i>Inter-Assay</i>			<i>Inter- Lot</i>	
	Kit Lot 1	Kit Lot 2	Kit Lot 3	Kit Lot 1	Kit Lot 2	Kit Lot 3	Kit Lot 1-3	
1	Ct	24,4	24,1	23,9	23,5	23,4	23,4	23,5
	VK (%)	1,07 %	0,94 %	1,26 %	2,12 %	2,26 %	1,65 %	2,03 %
2	Ct	27,3	26,8	27,1	27,7	27,3	27,5	27,5
	VK (%)	0,86 %	1,10 %	0,64 %	1,55 %	2,31 %	1,52 %	1,87 %
3	Ct	31,0	30,1	30,5	30,8	30,4	30,6	30,6
	VK (%)	0,73 %	0,77 %	1,07 %	1,37 %	2,08 %	1,39 %	1,76 %
4	Ct	33,4	32,7	33,1	34,1	33,7	33,6	33,8
	VK (%)	0,90 %	1,06 %	1,32 %	1,50 %	1,86 %	1,11 %	1,64 %
5	Ct	-	-	-	-	-	-	-
	VK (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A



**Tab. 21:** Ergebnisse der Präzision des RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Tests für Adenovirus 40/41 aus Stuhlproben (RIDA®UNITY System).

Ct- Mittelwert / VK	<i>Intra-Assay</i>			<i>Inter-Assay</i>			<i>Inter-Lot</i>	
	Kit Lot 1	Kit Lot 2	Kit Lot 3	Kit Lot 1	Kit Lot 2	Kit Lot 3	Kit Lot 1-3	
1	Ct	28,0	28,3	28,1	26,4	26,3	26,3	26,3
	VK (%)	0,82 %	1,03 %	1,27%	1,52 %	1,53 %	1,48 %	1,51 %
2	Ct	28,0	27,9	27,9	28,1	27,9	27,8	28,0
	VK (%)	1,18 %	1,22 %	1,18 %	1,02 %	1,01 %	1,01 %	1,14 %
3	Ct	31,5	31,5	31,6	31,5	31,2	31,2	31,3
	VK (%)	1,33 %	1,60 %	2,22 %	1,32 %	1,24 %	1,51 %	1,42 %
4	Ct	34,6	34,5	34,5	34,7	34,4	34,3	34,5
	VK (%)	1,06 %	1,02 %	2,14 %	1,30 %	1,28 %	1,33 %	1,42 %
5	Ct	-	-	-	-	-	-	-
	VK (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

**Tab. 22:** Ergebnisse der Präzision des RIDA®UNITY Viral Stool Panel II Tests für Adenovirus 40/41 aus Stuhlproben (CFX96™ Dx).

Ct- Mittelwert / VK	<i>Intra-Assay</i>			<i>Inter-Assay</i>			<i>Inter- Lot</i>	
	Kit Lot 1	Kit Lot 2	Kit Lot 3	Kit Lot 1	Kit Lot 2	Kit Lot 3	Kit Lot 1-3	
1	Ct	28,6	29,1	29,1	26,1	26,2	26,1	26,1
	VK (%)	1,66 %	1,52 %	1,42 %	1,55 %	1,61 %	1,72 %	1,63 %
2	Ct	28,4	28,1	28,1	28,4	28,2	28,2	28,3
	VK (%)	0,91 %	1,00 %	1,11 %	1,06 %	1,04 %	1,06 %	1,07 %
3	Ct	31,7	31,5	31,6	31,6	31,4	31,6	31,5
	VK (%)	1,11 %	0,80 %	1,04 %	1,38 %	1,09 %	1,34 %	1,31 %
4	Ct	33,9	33,6	33,7	34,8	34,6	34,5	34,6
	VK (%)	0,73 %	1,95 %	1,07 %	1,24 %	1,15 %	1,21 %	1,26 %
5	Ct	-	-	-	-	-	-	-
	VK (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

### 13.2.4 Analytische Reaktivität

Die Reaktivität des RIDA®UNITY Viral Stool Panel II multiplex real-time PCR Tests wurde an einem definierten Panel an Rotavirus, Astrovirus und Adenovirus Serotypen untersucht (s. Tab. 23).

**Tab. 23:** Analytische Reaktivitätstestung

Stamm	Ergebnis*		
	Rotavirus	Astrovirus	Adenovirus 40/41
Adenovirus Type 41 stock strain: TAK	-	-	+
Adenovirus Type 40	-	-	+
Astrovirus Type 2	-	+	-
Astrovirus Type 8	-	+	-
Rotavirus G1 10-G1048.01	+	-	-
Rotavirus G2 10-G1098.01	+	-	-
Rotavirus G3 10-G1047.01	+	-	-
Rotavirus G4 10-G1120.01	+	-	-
Rotavirus G4 10-G1557.01	+	-	-
Rotavirus G9 10-G0164.01	+	-	-
Rotavirus G12 10-G0523.01	+	-	-
Rotavirus G12 10-G0817.01	+	-	-










\* + = positiv (mindestens 2 von 3 Replikaten positiv)  
 - = negativ

## 14. Versionsübersicht





Versionsnummer	Kapitel und Bezeichnung
2022-09-08	Freigabeversion

## 15. Symbolerklärung

### Allgemeine Symbole

	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum
	Gebrauchsanweisung beachten
	Chargennummer
	verwendbar bis
	Lagertemperatur
	Artikelnummer
	Anzahl Tests
	Herstelldatum
	Hersteller

### Testspezifische Symbole

	Reaktions-Mix
	Enzyme-Mix
	Negativkontrolle
	Positivkontrolle

## 16. Literatur

1. Aziz FAA, Ahmad NA, Razak MAA, Omar M, Kasim NM, Yusof M, et al. Prevalence of and factors associated with diarrhoeal diseases among children under five in Malaysia: a cross-sectional study 2016. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1363.
2. LeClair CE, Budh DP. Rotavirus. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
3. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, et al. Rotavirus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):17083.
4. Chansaenroj J, Chuchaona W, Lestari FB, Pasittungkul S, Klinfueng S, Wanlapakorn N, et al. High prevalence of DS-1-like rotavirus infection in Thai adults between 2016 and 2019. *PLoS One*. 2020;15(6):e0235280.
5. Dou Y, Li Y, Ma C, Zhu H, Du J, Liu H, et al. Rapid diagnosis of human adenovirus B, C and E in the respiratory tract using multiplex quantitative polymerase chain reaction. *Mol Med Rep*. 2018;18(3):2889-97.
6. Greber UF, Flatt JW. Adenovirus Entry: From Infection to Immunity. *Annu Rev Virol*. 2019;6(1):177-97.
7. Radke JR, Cook JL. Human adenovirus infections: update and consideration of mechanisms of viral persistence. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(3):251-6.
8. Bennett S, Gunson RN. The development of a multiplex real-time RT-PCR for the detection of adenovirus, astrovirus, rotavirus and sapovirus from stool samples. *J Virol Methods*. 2017;242:30-4.
9. Johnson C, Hargest V, Cortez V, Meliopoulos VA, Schultz-Cherry S. Astrovirus Pathogenesis. *Viruses*. 2017;9(1).