

cobas[®] MTB

Nukleinsyretest til brug på cobas[®] 5800/6800/8800 Systems

Til *in vitro*-diagnostik brug

cobas[®] MTB

P/N: 09040579190

Til brug på cobas[®] 5800 System

cobas[®] MTB Positive Control Kit

P/N: 09040587190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

Til brug på cobas[®] 6800/8800 Systems

cobas[®] MTB Positive Control Kit

P/N: 07544812190 eller
P/N: 09040587190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 07002238190 eller
P/N: 09051953190

Indholdsfortegnelse

Anvendelse	4
Oversigt og forklaring af testen	4
Reagenser og materialer	7
cobas® MTB reagenser og kontroller	7
cobas® omni-reagenser til prøveforberedelse	9
Krav til opbevaring af reagenser	10
Krav til håndtering af reagenser for cobas® 5800 System	10
Krav til håndtering af reagenser for cobas® 6800/8800 Systems	11
Yderligere påkrævede materialer til cobas® 5800 System	11
Yderligere påkrævede materialer til cobas® 6800/8800 Systems	12
Påkrævede instrumenter og software	13
Krav til forholdsregler og håndtering	14
Advarsler og forholdsregler	14
Håndtering af reagenser	15
God laboratoriepraksis	15
Indsamling, transport og opbevaring af prøver	16
Prøver	16
Transport og opbevaring af prøver	16
Opbevaring af inaktiverede prøver	16
Brugsanvisning	17
Procedurebemærkninger	17
Behandling af rå sputumprøver	20
Behandling af sputum- og BAL-sedimenter	20
Sonikering af prøver	21
Kørsel af cobas® MTB på cobas® 5800 System	22
Kørsel af cobas® MTB på cobas® 6800/8800 Systems	24

Resultater	25
Kvalitetskontrol og validitet af resultater på cobas ® 5800 System	25
Kontrolresultater på cobas ® 5800 System	25
Kvalitetskontrol og validitet af resultater på cobas ® 6800/8800 Systems	25
Fortolkning af resultater	26
Fortolkning af resultater på cobas ® 5800 System	26
Fortolkning af resultater på cobas ® 6800/8800 Systems	27
Begrænsninger ved procedurerne	27
Evaluering af performance	29
Vigtigste performance-egenskaber udført på cobas ® 6800/8800 Systems	29
Inaktivering af prøver	29
Detektionsgrænse (LoD)	29
Inklusivitet	29
Præcision	30
Analytisk specificitet/krydsreaktivitet	31
Interferens	34
Systemfejlfrekvens	35
Krydskontaminering	35
Performance ved brug af kliniske prøver	35
Systemækvivalens/systemsammenligning	37
Yderligere oplysninger	38
Vigtige analysefunktioner	38
Symboler	39
Teknisk support	40
Producent	40
Varemærker og patenter	40
Copyright	40
Referencer	41
Dokumentrevision	42

Anvendelse

cobas® MTB til brug på cobas® 5800/6800/8800 Systems er en automatiseret, kvalitativ *in vitro*-diagnostisk test, der bruger real-time PCR (polymerase chain reaction) til direkte påvisning af *Mycobacterium tuberculosis*-kompleks (MTBC) DNA, i humane luftvejsprøver, herunder rå sputumprøver samt fordøjede og dekontaminerede (N-acetyl-L-cystein/NaOH [NALC-NaOH]-behandlede) sputumprøver og BAL-prøver (bronkoalveolær lavage).

Denne test er beregnet til brug med prøver fra patienter, som er under mistanke for at have en *Mycobacterium tuberculosis*-infektion, og som ikke får anti-tuberkulosebehandling. Denne test er beregnet som en hjælp til diagnosticering af lungetuberkulose og i forbindelse med andre laboratoriemæssige fund samt kliniske tegn og symptomer.

Oversigt og forklaring af testen

Baggrund

Tuberkulose er en bakterieinfektion, der er forårsaget af MTBC, som både er et stort globalt sundhedsproblem og den primære årsag til dødsfald, som skyldes infektionssygdomme, globalt set.¹ Verdenssundhedsorganisationen (WHO) anslår, at en fjerdedel af verdens befolkning er inficeret med MTB med omkring 10,6 millioner nye TB-infektioner og over 1,3 millioner dødsfald i 2022.¹ Mennesker, der lever med HIV/AIDS (PLWA), blev anslået at udgøre 167.000 af de 1,3 millioner dødsfald.¹

M. tuberculosis-komplekset består af en gruppe nært beslægtede arter inden for slægten *Mycobacterium*, som forårsager sygdommen hos mennesker og dyr, og omfatter *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin), *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. mungi*, *M. suricattae* og *M. orygis*, bakterier fra klipperotter og bakterier fra chimpanser. Selvom en infektion med ethvert medlem af MTB-komplekset kan medføre tuberkulose, er *M. tuberculosis* den hyppigste årsag. Lungesygdom er den hyppigste sygdom, der er forårsaget af MTB-komplekset. Der kan opstå ekstrapulmonal sygdom, men dette er relativt mere udbredt blandt børn. *M. bovis* er årsagen til tuberkulose hos op til 2,8 % af patienterne i forskellige geografiske områder.² Andre medlemmer af MTB-komplekset, udover *M. bovis* og *M. tuberculosis*, er mindre hyppige årsager til sygdom hos mennesker. *M. tuberculosis* er blevet forbundet med elefanter, både i fangenskab og i naturen.³ *M. africanum* har været forbundet med tuberkulose i vestafrikanske lande, *M. canetti* på Afrikas Horn og *M. orygis* forårsager tuberkulose hos mennesker og dyr fra Afrika til Sydasiens. *M. caprae* anses for at være en underart af *M. bovis*. *M. microti* forårsager hovedsageligt sygdom hos gnavere, *M. pinnipedii* er forbundet med sygdom hos sæler, og *M. suricattae* forårsager tuberkulose hos surikater i Sydafrika. *M. mungi* blev identificeret som en årsag til tuberkulose hos zebamanguster.⁴

Tuberkulose spredes fra person til person via dråber fra luftvejene. De fleste mennesker, som er inficeret med *M. tuberculosis*, er symptomfrie og kan bære sygdommen efter den primære infektion. Dette kaldes også latent tuberkuloseinfektion. Latente infektioner kan vare i årtier, og i de fleste tilfælde medfører de aldrig klinisk sygdom. Hos nogle mennesker overvinder organismen immunforsvaret, hvilket medfører progression fra latent tuberkuloseinfektion til aktiv tuberkulose. Dette opstår som regel enten inden for de første to år med infektionen eller efter lange perioder med latent infektion. Overordnet set er der en risiko på 5-10 % for, at patienter med en latent infektion udvikler aktiv TB-sygdom, men risikoen varierer på grund af mange faktorer og kan øges væsentligt ved immunsuppression som f.eks. behandling med "biologiske metoder"⁵ (dvs. TNF-hæmmere) og HIV-infektion.^{6,7} Personer med aktiv lungetuberkulose kan producere dråber ved hoste, tale eller under medicinske indgreb. Personer med aktiv lungesygdom anses for at være meget smitsomme, og en diagnose er derfor bydende nødvendig.

Diagnosen af aktiv TB er baseret på kliniske fund/mistanke samt laboratorieundersøgelser og radiografiske undersøgelser. Patienter kan blive bedt om at aflevere luftvejsprøver til syrefast bakterie-smear og mykobakteriel dyrkning samt direkte nukleinsyreamplifikationstest. Det er altafgørende, at den mykobakterielle dyrkning udføres som supplement til nukleinsyretesten for at afhjælpe risikoen for falsk-negative resultater og for at give mulighed for test af lægemiddelmodtageligheden for patienter, som er positive.

Behandling af tuberkulose involverer længerevarende indgivelse af flere lægemidler og er som regel effektiv. Behandling af MTB-stammer, der er resistente over for ét eller flere lægemidler, gør dog behandlingen vanskeligere. Behandling af TB, som er lægemiddelresistent og resistent over for flere lægemidler, er kompleks og kræver behandling med flere giftige stoffer i en længere periode end for TB-patienter, der er modtagelige for lægemidler, med en tilhørende lavere sandsynlighed for succesfuld behandling.⁸ Behandling af flere alvorlige former for poly-resistent TB, som f.eks. ekstremt resistent TB (XDR-TB), er forbundet med dårligere resultater end MDR-TB.¹

TB-diagnosen kan fastlægges på baggrund af det kliniske billede, laboratiemæssige og radiografiske fund, herunder syrefast bakterie-smear, mykobakterielle dyrkninger og nukleinsyreamplifikationstest. Derudover kan analyser, der måler antistof eller antigenrespons, også anvendes (f.eks. hudtest med tuberkulin, interferon-gamma [INF γ]-frigivelsesanalyse (IGRAs)).² Hudtesten med tuberkulin og IGRA-analyser kan dog være negative ved aktiv sygdom og kan ikke differentiere mellem latent infektion og aktiv sygdom. Den endelige sygdomsdiagnose bekræftes ved genfindning af den forårsagende organisme ved dyrkning eller ved direkte detektion af MTB-kompleks nukleinsyre i en klinisk prøve. Det er nødvendigt at foretage test af lægemiddelmodtageligheden (DST) for at bekræfte den relevante empiriske behandling, men dette tager lang tid, og resultatet vil først foreligge efter flere uger, afhængigt af metoden. Alternativt kan der detekteres tilknyttede genetiske markører for lægemiddelresistens direkte fra kliniske prøver eller fra dyrkningsisolater ved hjælp af molekylære metoder, hvilket giver hurtigere resultater. På grund af MTBs smitsomme natur og forekomsten af stigende resistens er en hurtig og nøjagtig diagnose et vigtigt element i MTB-behandlingen og -kontrollen.²

Forklaring af testen

cobas® MTB til brug på **cobas**® 5800/6800/8800 Systems er en automatisk, kvalitativ real-time PCR-test, som er udviklet til at detektere MTB-kompleks DNA i humane luftvejsprøver, herunder rå sputumprøver og fordøjede og dekontaminerede NALC-NaOH-behandlede sputum- og BAL-sedimenter. Den interne DNA-kontrol, der bruges til at overvåge hele prøveforberedelsen og PCR-amplifikationsprocessen i **cobas**® 5800/6800/8800 Systems, introduceres i hver prøve under prøvebehandlingen. Derudover bruger testen en positiv kontrol med lav titer og en negativ kontrol.

Principper for proceduren

cobas® MTB er baseret på præanalytisk omdannelse af prøven til flydende form og inaktivering af mykobakterier efterfulgt af prøvesonikering og fuldt automatiseret prøveforberedelse (ekstrahering af nukleinsyre og oprensning) samt PCR-amplifikation og detektion. Omdannelsen af prøven til flydende form og inaktivering af mykobakterier sker samtidigt under prøveinkubation med **cobas**® Microbial Inactivation Solution (MIS). Sonikering af en flydende og inaktiveret prøve udføres, før prøven indsættes i **cobas**® 5800/6800/8800 Systems. **cobas**® 5800 System er udviklet som ét integreret instrument. **cobas**® 6800/8800 Systems består af prøveforsyningsmodulet, transfermodulet, processeringsmodulet og analysemodulet. Automatiseret dataadministration udføres ved hjælp af **cobas**® 5800 System- eller **cobas**® 6800/8800 Systems-softwaren, som tilknytter testresultater til alle test som positive, negative eller invalide. Resultaterne kan gennemses direkte på systemskærmen, eksporteres eller udskrives i en rapport.

Nukleinsyrer fra patientprøver, eksterne kontroller og tilsatte intern kontrol-DNA-molekyler (DNA-IC) ekstraheres samtidigt. Som opsummering, så frigøres bakteriel nukleinsyre af kemisk (cobas® Microbial Inactivation Solution [MIS], cobas® omni Lysis Reagent), enzymatisk (proteinase) og fysisk (sonikering) nedbrydning af bakterier. De frigivne nukleinsyrer binder sig til siliciumoverfladen på de tilsatte magnetiske glaspartikler. Ubundne stoffer og urenheder, som f.eks. denaturerede proteiner, cellerester og potentielle PCR-hæmmere, fjernes efterfølgende med vasketrin, og de oprensede nukleinsyrer elueres fra de magnetiske glaspartikler med elueringsbuffer ved forhøjet temperatur.

Selektiv amplifikation af target-nukleinsyre fra prøven opnås ved brug af target-specifikke forward og reverse primere for MTB-komplekset, som er udvalgt blandt de bedst konserverede områder i den pågældende target-organisme. MTB detekteres ved hjælp af to selektive sæt primere og to prober målrettet separate områder (dual-target, 16S rRNA-genet og *esx*-gener – *esxJ*, *esxK*, *esxM*, *esxP* og *esxW*). Selektiv amplifikation af DNA IC opnås ved brug af sekvensspecifikke forward og reverse primere, som vælges for ikke at have nogen homologi med target-regionerne for MTB-komplekset. Der anvendes et termostabilt DNA-polymerase-enzym til PCR-amplifikation. Target- og DNA-IC-sekvenserne amplificeres samtidigt ved hjælp af en universel PCR-amplifikationsprofil med foruddefinerede temperaturtrin og cyklusantal. Master mix'et indeholder deoxyuridintrifosfat (dUTP) i stedet for deoxythymidin-trifosfat (dTTP), som inkorporeres i det nyligt syntetiserede DNA (amplikon). Ethvert kontaminerende amplikon fra tidligere PCR-kørsler elimineres med AmpErase-enzymet, der er inkluderet i PCR master mix, ved opvarmning under den første termiske cyklus.⁹ Nyligt dannede amplikoner elimineres ikke, da AmpErase-enzymet inaktiveres, når det udsættes for temperaturer over 55 °C.

cobas® MTB master mixet indeholder to detektionsprober, der er specifikke for MTB-kompleksets target-sekvenser, og én for DNA-IC. De target-specifikke prober er mærket med forskellige fluorescerende rapportfarvestoffer, hvilket giver mulighed for samtidig detektion af MTB-kompleks target og DNA-IC i to forskellige target-kanaler.^{10, 11} Når fluorescenssignalet ikke er bundet til target-sekvensen, undertrykkes det i de intakte prober af et quencher-farvestof. Under PCR-amplifikationstrinnet medfører hybridiseringen af proberne til den specifikke enkeltstrengede DNA-template en kløvning af proben vha. 5' til 3'-exonukleaseaktiviteten i DNA-polymerasen, hvilket forårsager separation af rapport- og quencher-farvestofferne, og derved generering af et fluorescenssignal. For hver PCR-cyklus genereres øgede mængder af kløvede prober, og det samlede signal fra rapportfarvestoffet forøges tilsvarende. Der opnås real-time detektion og diskrimination af PCR-produkter ved at måle fluorescensen i de frigivne rapportfarvestoffer for hhv. MTB-kompleks targets og DNA-IC.

Reagenser og materialer

cobas® MTB reagenser og kontroller

De medfølgende materialer til cobas® MTB findes i Tabel 1. Alle uåbnede reagenser og kontroller skal opbevares som anbefalet i Tabel 1 til Tabel 4. Nødvendige men ikke medfølgende materialer findes i Tabel 2 til og med Tabel 4 samt Tabel 8 til og med Tabel 10.

Se afsnittet **Reagenser og materialer** og afsnittet **Krav til forholdsregler og håndtering** for at få oplysninger om farer ved produktet.

Tabel 1 cobas® MTB

cobas® MTB

Opbevares ved 2-8 °C.

Kassette med 384 tests (P/N 09040579190)

Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit
Proteinaseopløsning (PASE)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % proteinase, glycerol EUH210: Sikkerhedsdatablad kan på anmodning rekvireres. EUH208: Indeholder subtilisin fra <i>Bacillus subtilis</i> . Kan udløse allergisk reaktion.	38 ml
DNA intern kontrol (DNA-IC)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % ikke-MTB-relateret DNA-konstruktion, 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk), < 0,1 % natriumazid	38 ml
Elueringsbuffer (EB)	Tris-buffer, 0,2 % methyl-4-hydroxybenzoat	38 ml
Master Mix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroxid, < 0,1 % natriumazid	14,5 ml
MTB Master Mix-reagens 2 (MTB MMX-R2)	Tricin-buffer, kaliumacetat, EDTA, glycerol, 18 % dimethylsulfoxid, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,1 % Tween 20, < 0,1 % natriumazid, < 0,1 % Z05 DNA-polymerase, < 0,1 % AmpErase-enzym (uracil-N-glycosylase) (mikrobielt), < 0,01 % intern kontrol forward og reverse primere, < 0,01 % upstream- og downstream-MTB-primere, < 0,01 % fluorescensmærkede oligonukleotide prober, der er specifikke for MTB-komplekset og den interne DNA-kontrol, < 0,01 % oligonukleotid aptamer	17,5 ml

Tabel 2 cobas® MTB Positive Control Kit**cobas® MTB Positive Control Kit**

Opbevares ved 2-8 °C

Til brug på cobas® 5800 System (P/N 09040587190)

Til brug på cobas® 6800/8800 Systems (P/N 07544812190 eller P/N 09040587190)

Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit
MTB Positive Control (MTB (+) C)	Tris-buffer, < 0,05 % natriumazid, < 0,05 % EDTA, 0,002 % Poly rA, < 0,01 % ikke-smitsomt plasmid-DNA (mikrobiel) indeholdende den genomiske sekvens <i>M. tuberculosis</i>	16 ml (16 × 1 ml)

Tabel 3 cobas® Buffer Negative Control Kit**cobas® Buffer Negative Control Kit**

Opbevares ved 2-8 °C


Til brug på cobas® 5800 System (P/N 09051953190)

Til brug på cobas® 6800/8800 Systems (P/N 07002238190 eller P/N 09051953190)

Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Tris-buffer, < 0,1 % natriumazid, EDTA, 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk)	16 ml (16 × 1 ml)

cobas® omni-reagenser til prøveforberedelse

Tabel 4 cobas® omni-reagenser til prøveforberedelse*

Reagenser	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel**
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Opbevares ved 2-8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiske glaspartikler, tris-buffer, 0,1 % methyl-4 hydroxybenzoat, < 0,1 % natriumazid	480 tests	Ikke relevant
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Opbevares ved 2-8 °C (P/N 06997511190)	Tris-buffer, 0,1 % methyl-4 hydroxybenzoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ikke relevant
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Opbevares ved 2-8 °C (P/N 06997538190)	43 % (w/w) guanidin-thiocyanat***, 5 % (w/v) polidocanol***, 2 % (w/v) dithiothreitol***, natriumcitratdihydrat	4 × 875 ml	 <p>FARE</p> <p>H302: Farlig ved indtagelse. H314: Forårsager svære ætsninger af huden og øjenskader. H411: Giftig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. EUH032: Udvikler meget giftig gas ved kontakt med syre. EUH071: Ætsende for luftvejene. P273: Undgå udledning til miljøet. P280: Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjensbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse/høreværn. P303 + P361 + P353: VED KONTAKT MED HUDEN (eller håret): Alt tilsmudset tøj tages straks af. Skyl huden med vand. P304 + P340 + P310: VED INDÅNDING: Flyt personen til et sted med frisk luft og sørg for, at vejtrækningen lettes. Ring omgående til en GIFTINFORMATION/læge. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØJNENE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning. Ring omgående til en GIFTINFORMATION/læge. P391: Udslip opsamles. 593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutan-2,3-diol</p>
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Opbevares ved 15-30 °C (P/N 06997503190)	Natriumcitratdihydrat, 0,1 % methyl-4 hydroxybenzoat	4,2 l	Ikke relevant

* Disse reagenser er ikke inkluderet i cobas® MTB-testkittet. Se listen over yderligere påkrævede materialer (Tabel 8 til Tabel 10).

** Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.

*** Biologisk farlig substans eller blanding.

Krav til opbevaring af reagenser

Reagenser skal opbevares og håndteres som angivet i Tabel 5, Tabel 6 og Tabel 7.

Når reagenserne ikke er indsat på cobas® 5800 System eller cobas® 6800/8800 Systems, skal de opbevares ved den temperatur, der er angivet i Tabel 5.

Tabel 5 Opbevaring af reagenser (når reagenset ikke er på systemet)

Reagens	Opbevaringstemperatur
cobas® MTB	2-8 °C
cobas® MTB Positive Control Kit	2-8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2-8 °C
cobas® omni Lysis Reagent	2-8 °C
cobas® omni MGP Reagent	2-8 °C
cobas® omni Specimen Diluent	2-8 °C
cobas® omni Wash Reagent	15-30 °C

Krav til håndtering af reagenser for cobas® 5800 System

Reagenser, der er indsat på cobas® 5800 System, opbevares ved de relevante temperaturer, og deres udløbsdato overvåges af systemet. Systemet giver kun mulighed for brug af reagenserne, hvis alle de betingelser, der vist i Tabel 6, overholdes. Systemet forhindrer automatisk brugen af udløbne reagenser. Tabel 6 giver brugeren mulighed for at få et indblik i de betingelser for reagenshåndtering, der håndhæves af cobas® 5800 System.

Tabel 6 Udløbsbetingelser for reagenser som håndhævet af cobas® 5800 System

Reagens	Udløbsdato for kittet	Holdbarhed for åbent kit	Antal kørsler, som dette kit kan bruges i	Holdbarhed på systemet
cobas® MTB	Dato ikke overskredet	90 dage fra første brug	Maks. 40 kørsler	Maks. 36 dage ^b
cobas® MTB Positive Control Kit	Dato ikke overskredet	Ikke relevant ^a	Ikke relevant	Maks. 36 dage ^b
cobas® Buffer Negative Control Kit	Dato ikke overskredet	Ikke relevant ^a	Ikke relevant	Maks. 36 dage ^b
cobas® omni Lysis Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas® omni MGP Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas® omni Specimen Diluent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas® omni Wash Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning ^b	Ikke relevant	Ikke relevant

^a Reagenser til engangsbrug.

^b Tiden måles fra første gang, det pågældende reagens indsættes på cobas® 5800 System.

Krav til håndtering af reagenser for cobas® 6800/8800 Systems

Reagenser, der er indsat på cobas® 6800/8800 Systems, opbevares ved de relevante temperaturer, og deres udløbsdato overvåges af systemet. cobas® 6800/8800 Systems giver kun mulighed for brug af reagenserne, hvis alle de betingelser, der er vist i Tabel 7, overholdes. Systemet forhindrer automatisk brugen af udløbne reagenser. Tabel 7 giver brugeren mulighed for at få et indblik i de betingelser for reagenshåndtering, der håndhæves af cobas® 6800/8800 Systems.

Tabel 7 Udløbsbetingelser for reagenser som håndhævet af cobas® 6800/8800 Systems

Reagens	Udløbsdato for kittet	Holdbarhed for åbent kit	Antal kørsler, som dette kit kan bruges i	Holdbarhed på systemet (samlet tid på systemet uden for køleskab)
cobas® MTB	Dato ikke overskredet	90 dage fra første brug	Maks. 40 kørsler	Maks. 40 timer
cobas® MTB Positive Control Kit	Dato ikke overskredet	Ikke relevant ^a	Ikke relevant	Maks. 10 timer
cobas® Buffer Negative Control Kit	Dato ikke overskredet	Ikke relevant ^a	Ikke relevant	Maks. 10 timer
cobas® omni Lysis Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas® omni MGP Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas® omni Specimen Diluent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas® omni Wash Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning ^b	Ikke relevant	Ikke relevant

^a Reagenser til engangsbrug.

^b Tiden måles fra første gang, det pågældende reagens indsættes på cobas® 6800/8800 Systems.

Yderligere påkrævede materialer til cobas® 5800 System

Tabel 8 Materialer og forbrugsartikler til brug på cobas® 5800 System

Materiale	P/N
cobas® omni Processing Plate 24	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Tip CORE TIPS with Filter, 1 ml	04639642001
Tip CORE TIPS with Filter, 300 µl	07345607001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Pose til fast affald eller Pose til fast affald med indsats	07435967001 eller 08030073001

Yderligere påkrævede materialer til cobas® 6800/8800 Systems

Tabel 9 Materialer og forbrugsartikler til brug på cobas® 6800/8800 Systems

Materiale	P/N
cobas® omni Processing Plate	05534917001
cobas® omni Amplification Plate	05534941001
cobas® omni Pipette Tips	05534925001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Pose til fast affald og beholder til fast affald eller Pose til fast affald med indsats og kitskuffe til fast affald – opdateret version	07435967001 og 07094361001 eller 08030073001 og 08387281001

Tabel 10 Andre materialer og forbrugsartikler, der kræves til den præanalytiske arbejdsgang

Materialer
cobas® Microbial Inactivation Solution (P/N 08185476001)
Rørsonikator TS 5 (Rinco Ultrasonics AG – P/N 46690)
5 ml-polypropylenrør med skruelåg 75 × 13 mm, rundbundet (Sarstedt-rør P/N 60.504.010, skruelåg P/N 65.163)*
MPA RACK 13 MM LIGHT GREEN 7001-7050 (Roche – P/N 03118878001 eller tilsvarende)**
Centrifuge (RCF kan begrænses til maks. 3.000 × g, kompatibel med 75 × 13 mm-rør med skruelåg)
Vortex-mixer
Termostabile barkodemærkater (OPAL Associates AG, P/N 20300824 TTR PE-Folie Pharma eller tilsvarende)***

* Brug af andre rør end dem, der er anbefalet ovenfor, skal godkendes af brugeren før implementering i cobas® MTB-arbejdsgangen i laboratoriet.

** Der kræves MPA 13 mm-racks for at køre rørsonikatoren TS 5. Kontakt den lokale Roche-repræsentant for at få en detaljeret ordreliste over tilsvarende prøveracks i andre farver eller numre. Bemærk, at RD5-racks ikke er kompatible med rørsonikator TS 5.

*** Få yderligere oplysninger om strekkodespecifikationer i brugerassistancen og/eller brugervejledningen til cobas® 5800/6800/8800 Systems. Brug af andre barkodemærkater end dem, der er anbefalet ovenfor, skal godkendes af brugeren før implementering i cobas® MTB-arbejdsgangen i laboratoriet. Kontakt din lokale Roche-repræsentant for at få yderligere oplysninger om kompatible strekkodeetiketter og forslag til bekræftelse af kompatibilitet. Brugen af ikke-kompatible strekkodeetiketter kan medføre rørbeskadigelse under sonikering og efterfølgende kontaminering af instrumentet.

Påkrævede instrumenter og software

cobas® 5800-softwaren og cobas® MTB-analysepakken til cobas® 5800 System skal installeres på cobas® 5800-instrumentet. Data Manager-softwaren og pc'en til cobas® 5800 System følger med systemet.

cobas® 6800/8800 System-softwaren og cobas® MTB-analysepakken til cobas® 6800/8800 Systems skal installeres på cobas® 6800/8800-instrumentet eller -instrumenterne. IG-serveren (Instrument Gateway-serveren) følger med systemet.

Tabel 11 Instrumenter

Udstyr	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (flytbar systemopsætning)	06379672001
cobas® 6800 System (fast)	05524245001
cobas® 8800 System	05412722001
Prøveforsyningsmodul	06301037001

Se brugerassistancen og/eller brugervejledningen til cobas® 5800 System eller cobas® 6800/8800 Systems for at få yderligere oplysninger.

Krav til forholdsregler og håndtering

Advarsler og forholdsregler

Som ved alle testprocedurer er det vigtigt med god laboratoriepraksis, for at analysen skal kunne fungere korrekt. På grund af testens høje sensitivitet skal man være omhyggelig med at undgå, at reagenser og amplifikationsblandinger kontamineres.

- Kun til *in vitro*-diagnostik brug.
- Alle patientprøver skal anses for at være potentielt smittefarlige. Derfor skal alle biologiske prøver håndteres som smittefarlige ved hjælp af god laboratorteknik og med en relevant risikovurdering som beskrevet i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, i CLSI-dokumentet M29-A4 og i Tuberculosis Laboratory Biosafety Manual fra WHO.¹²⁻¹⁴ Denne procedure må kun udføres af medarbejdere, der er uddannet i håndtering af smittefarligt materiale og i brugen af cobas® MTB og cobas® 5800/6800/8800 Systems.
- Alle medarbejdere skal bære beskyttelsesudstyr, herunder arbejdstøj, engangshandsker samt beskyttelsesbriller og åndedrætsværn i henhold til institutionens sikkerhedsprocedurer og praksis, og de skal følge institutionens sikkerhedsprocedurer for arbejde med kemikalier og biologiske prøver.
- Alle laboratorier skal fastsætte de nødvendige prøvehåndteringstrin før og efter inaktivering af MIS baseret på en relevant risikovurdering, og laboratorierne skal overholde de anbefalede bestemmelser for biologisk sikkerhed, lokale og institutionens retningslinjer eller bestemmelser.¹⁴ En vellykket TB-inaktivering afhænger af overholdelse af de procedurer, der er beskrevet i dette dokument, samt en fuldstændig blanding af prøven med MIS. Omdannelse af prøver til flydende form og inaktivering af mykobakterier med MIS skal udføres i overensstemmelse med de lokale og institutionens retningslinjer eller bestemmelser og baseres på en relevant risikovurdering.
- Hvis der forekommer spildt materiale i MIS (som indeholder guanidiniumthiocyanat), må det ikke komme i kontakt med natriumhypoklorit, der indeholder desinfektionsmidler som f.eks. blegemiddel. Denne blanding kan danne en meget giftig gas.
- Hvis der forekommer spildt materiale i MIS, skal man FØRST rengøre med et passende laboratorierengøringsmiddel og vand og derefter med 70 % ethanol.
- MIS er lysfølsomt og sendes i lysbeskyttende flasker. MIS skal opbevares oprejst.
- Brug kun medfølgende eller specificerede forbrugsartikler for at sikre den etablerede testperformance.
- Følg de angivne procedurer og retningslinjer nøje, så testen udføres korrekt. Eventuelle afvigelser fra procedureerne og retningslinjerne kan påvirke den etablerede testperformance.
- Der kan forekomme falsk-positive resultater, hvis carry-over af prøver ikke kontrolleres tilstrækkeligt under håndtering og behandling af prøverne.
- Der kan rekvireres sikkerhedsdatablade (SDS'er) ved henvendelse til den lokale Roche-repræsentant.
- Informer den lokale kompetente myndighed og producent om eventuelle alvorlige hændelser, der måtte opstå ved brug af denne analyse.

Håndtering af reagenser

- Håndter alle reagenser, kontroller og prøver i overensstemmelse med god laboratoriepraksis for at undgå carry-over af prøver, reagenser eller kontroller.
- Inspicer hver reagenskassette, diluent, lysisreagens og vaskereagens visuelt før brug for at sikre, at der ikke er tegn på utætheder. Materialet må ikke anvendes til test, hvis der er tegn på utætheder.
- **cobas® omni** Lysis Reagent og MIS indeholder guanidinthiocyanat, et potentielt farligt kemikalie. Undgå, at hud, øjne og slimhinder kommer i kontakt med reagenser. Ved kontakt skylles straks med rigelige mængder vand. Ellers kan der opstå ætsninger.
- **cobas® omni** Lysis Reagent eller MIS, som indeholder guanidinthiocyanat, må ikke komme i kontakt med en natriumhypokloritopløsning (blegemiddel). Denne blanding kan danne en meget giftig gas.
- Anvendte kontrolkit indeholder brudte beholdere med reagensrester. Man skal udvise særlig omhyggelighed ved bortskaffelse for at undgå, at der spildes reagens, eller at man kommer i kontakt med reagens.
- **cobas® MTB**, **cobas® MTB Positive Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas® omni MGP Reagent** og **cobas® omni Specimen Diluent** indeholder natriumazid som konserveringsmiddel. Undgå, at hud, øjne og slimhinder kommer i kontakt med reagenser. Ved kontakt skylles straks med rigelige mængder vand. Ellers kan der opstå ætsninger. Hvis disse reagenser spildes, fortyndes der med vand, før de tørres op.
- Alt materiale, der har været i kontakt med prøver og reagenser, skal bortskaffes i overensstemmelse med nationale, regionale og lokale bestemmelser.

God laboratoriepraksis

- Brug ikke mundpipettering.
- Der må ikke spises, drikkes eller ryges i de angivne arbejdsområder.
- Behandl alle biologiske prøver, herunder MIS-behandlede prøver, som potentielt smittefarlige i henhold til lokale og institutionens retningslinjer eller bestemmelser og/eller baseret på en relevant risikovurdering.¹⁴ Anvend beskyttelseshandsker, særligt arbejdstøj og beskyttelsesbriller samt åndedrætsværn ved håndtering af prøver og reagenser i henhold til institutionens retningslinjer. Undgå at kontaminere handsker ved håndtering af prøver og kontroller. Handskerne skal skiftes mellem håndtering af prøver og **cobas® MTB**-kittet, **cobas® MTB Positive Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit** og **cobas® omni**-reagenser for at forhindre kontaminering.
- Desinficer og vask hænderne grundigt efter håndtering af prøver og reagenser og efter at have taget handskerne af.
- Rengør og desinficer alle arbejdsflader i laboratoriet grundigt med blegemiddel fortyndet med destilleret eller deioniseret vand til en 0,6 % opløsning af natrium- eller kaliumhypoklorit. Opløsningen skal være nyfremstillet. Tør overfladen efter med 70 % ethanol.
- Hvis der spildes materiale på **cobas® 5800/6800/8800 Systems**, skal anvisningerne i brugervejledningerne og/eller brugerassistancen til **cobas® 5800** eller **cobas® 6800/8800 Systems** følges for korrekt rengøring og dekontaminering af instrumentoverfladerne.

Indsamling, transport og opbevaring af prøver

Bemærk! Alle prøver og kontroller skal håndteres som potentielt smittefarlige.

Prøver

Rå sputumprøver samt NALC-NaOH-behandlede sputum- og BAL-sedimenter kan bruges sammen med **cobas**® MTB.

Transport og opbevaring af prøver

Rå sputumprøver kan opbevares og/eller transporteres i op til 3 dage ved 2 °C til 35 °C efterfulgt af op til 7 dage ved 2 °C til 8 °C, før prøven gøres flydende og inaktiveres via MIS. Ved længere tids opbevaring af MIS-ubehandlede rå sputumprøver anbefales temperaturer på ≤ -20 °C.

NALC-NaOH-behandlede sputum- og BAL-sedimentprøver kan opbevares i op til 7 dage ved 2 °C til 8 °C før inaktivering af prøven via MIS. Ved længere tids opbevaring af MIS-ubehandlede sputum- og BAL-sedimenter kan prøver opbevares nedfrosset ved temperaturer på ≤ -20 °C i op til 9 måneder inklusive to nedfrysninger/optøninger.

Hvis prøverne skal sendes, skal de pakkes og mærkes i overensstemmelse med de gældende nationale og/eller internationale bestemmelser for transport af smitsomme prøver og ætiologiske stoffer.

Opbevaring af inaktiverede prøver

Rå sputum- og NALC-NaOH-behandlede sputum- og BAL-sedimentprøver, der er behandlet med MIS (inaktiveret), kan opbevares i op til 12 timer ved 15 °C til 35 °C, efterfulgt af op til 7 dage ved 2 °C til 8 °C og 30 dage ved ≤ -20 °C inklusive to nedfrysninger/optøninger før behandling i **cobas**® 5800/6800/8800 Systems.

Bemærk! MIS-behandlede prøver vil muligvis ikke fryse til på grund af det høje indhold af isopropanol.

Bemærk! Sonikering af prøver kan udføres til enhver tid efter en indledende inkubation med MIS i mindst 60 minutter. Se afsnittet "Sonikering af prøver" for at få flere oplysninger.

Brugsanvisning

Procedurebemærkninger

- Brug ikke cobas® MTB, cobas® MTB Positive Control Kit, cobas® Buffer Negative Control Kit, MIS eller cobas® omni-reagenser efter deres udløbsdatoer.
- Genanvend ikke forbrugsartikler. De er kun beregnet til engangsbrug.
- Sørg for, at termostabile stregkodeetiketter på prøverør er rettet mod og synlige gennem slidserne øverst på siden af MPA-prøveracksene. Se Figur 1 og brugerassistancen og/eller brugervejledningen til cobas® 5800/6800/8800 Systems for at få oplysninger om de korrekte stregkodespecifikationer og yderligere oplysninger om indsætning af prøverørene.
- Sørg for, at prøverørene er uden låg efter sonikering og før indsætning i cobas® 5800/6800/8800 Systems.
- Se brugervejledningen og/eller brugerassistancen til cobas® 5800/6800/8800 Systems for at få oplysninger om korrekt vedligeholdelse af instrumenterne.

Før kørsel af cobas® MTB i cobas® 5800/6800/8800 Systems skal prøverne behandles i henhold til følgende afsnit: "Behandling af rå sputumprøver" eller "Behandling af sputum- og BAL-sedimenter" og "Sonikering af prøver".










Forkortede repræsentative arbejdsgange er opsummeret i Tabel 12 for rå sputumprøver og i Tabel 13 for sedimentprøver.

Se de efterfølgende afsnit for at få yderligere oplysninger.











Bemærk! Prøvehåndtering før og efter inaktivering af cobas® MIS skal udføres i henhold til lokale og institutionens retningslinjer eller bestemmelser og/eller baseret på en relevant risikovurdering.¹⁴

Bemærk! Sonikering af MIS-behandlede prøver skal udføres i henhold til lokale og institutionens retningslinjer eller bestemmelser og/eller baseres på en relevant risikovurdering.¹⁴

Tabel 12 Oversigt over arbejdsgang – Rå sputumprøver

1				Tilføj 2 dele MIS til 1 del rå sputum
2		30-60 sekunder		Ryst prøven kraftigt, eller bland den på en vortex-mixer i 30-60 sekunder
3		≥ 60 minutter		Inkuber prøven i mindst 60 minutter ved 15-30 °C (stuetemperatur)
4		30-60 sekunder		Ryst prøven kraftigt, eller bland den på en vortex-mixer i 30-60 sekunder
5		1,2 ml til 1 test 2,4 ml til 2 test 3,6 ml til 3 test		Overfør 1,2 til 3,6 ml MIS-behandlet prøve til et sekundært rør med skruelåg
6		5 minutter		Soniker den MIS-behandlede prøve
7		Maks. 1 minut		Centrifuger prøven i højst 1 minut ved maksimalt RCF på 3.000 × g
8				Indsæt prøven uden låg i cobas® 5800 eller cobas® 6800/8800 Systems , og start kørslen som en rå sputumprøvetype

Tabel 13 Oversigt over arbejdsgang – Sedimentprøvetype

1		0,2 ml til 1 test 0,4 ml til 2 test 0,6 ml til 3 test	Bland i en vortex-mixer, og overfør 0,2 til 0,6 ml sedimentprøve til et sekundært rør med skruelåg
2	  		Tilføj 5 dele MIS til 1 del sedimentprøve <ul style="list-style-type: none"> • 1 ml MIS til 1 test (0,2 ml sedimentprøve) • 2 ml MIS til 2 test (0,4 ml sedimentprøve) • 3 ml MIS til 3 test (0,6 ml sedimentprøve)
3		30-60 sekunder	Ryst prøven kraftigt, eller bland den på en vortex-mixer i 30-60 sekunder
4		≥ 60 minutter	Inkuber prøven i mindst 60 minutter ved 15-30 °C (stuetemperatur)
5		30-60 sekunder	Ryst prøven kraftigt, eller bland den på en vortex-mixer i 30-60 sekunder
6		5 minutter	Soniker den MIS-behandlede prøve
7		Maks. 1 minut	Centrifuger prøven i højst 1 minut ved maksimalt RCF på 3.000 × g
8			Indsæt prøven uden låg i cobas ® 5800 eller cobas ® 6800/8800 Systems, og start kørslen som en sedimentprøve

Behandling af rå sputumprøver

- Bekræft, at beholderen til rå sputum er korrekt mærket og indeholder mindst 0,4 ml sputum. Hvis den opbevares nedfrosset, skal prøven optøs til den omgivende temperatur.
- Vend MIS-flaskerne to til fire gange før brug.
- Åbn sputumbeholderen, og tilsæt ca. to dele MIS til en del sputumprøve (f.eks. 2 ml MIS til 1 ml sputumprøve) ved hjælp af en visuel volumenestimering og en engangspipette. Luk sputumbeholderen tæt til.
- Luk MIS-flaskerne straks efter brug.
- Ryst prøven kraftigt, eller bland den på en vortex-mixer i 30-60 sekunder.

Bemærk! Sørg for, at hele sputumprøven blandes med MIS.

- Inkuber prøven i mindst 60 minutter ved 15-30 °C (stuetemperatur).

Bemærk! Se de maksimale opbevaringsbetingelser i afsnittet "Opbevaring af inaktiverede prøver".

- Ryst prøven kraftigt, eller bland den på en vortex-mixer i 30-60 sekunder, eller indtil prøven er fuldstændigt homogeniseret.
- Overfør mindst 1,2 ml og højst 3,6 ml MIS-behandlet sputumprøve i et termostabilt barkodemærket 5 ml polypropylenrør med skruelåg 75 × 13 mm, rundbundet (Sarstedt-rør P/N 60.504.010, låg P/N 65.163). Luk røret godt til.

Bemærk! Før prøveoverførslen skal man bekræfte, at strekkodeoplysningerne på sputumbeholderen og det sekundære 5 ml-rør stemmer overens.

Bemærk! Se Tabel 14.

- Soniker den inaktiverede prøve i henhold til afsnittet "Sonikering af prøver" før kørsel af cobas® MTB.

Behandling af sputum- og BAL-sedimenter

- Bekræft, at beholderen til NALC-NaOH-behandlet sputum- og BAL-sediment er korrekt mærket og indeholder mindst 0,2 ml prøve. Hvis den opbevares nedfrosset, skal prøven optøs til den omgivende temperatur.
- Bland prøverne på en vortex-mixer i mindst 10 sekunder.
- Overfør mindst 0,2 ml og højst 0,6 ml af sedimentprøven til en strekkodeetiket 5 ml-polypropylenrør med skruelåg 75 × 13 mm, rundbundet (Sarstedt-rør P/N 60.504.010, låg P/N 65.163).

Bemærk! Før prøveoverførslen skal man bekræfte, at strekkodeoplysningerne på prøvebeholderen og det sekundære 5 ml-rør stemmer overens.

- Vend MIS-flaskerne to til fire gange før brug.
- Tilsæt fem dele MIS til en del prøve (f.eks. 1 ml MIS til 0,2 ml prøve). Luk røret omhyggeligt.

Bemærk! Se Tabel 14.

- Luk MIS-flaskerne straks efter brug.
- Ryst prøven kraftigt, eller bland den på en vortex-mixer i 30-60 sekunder.

Bemærk! Sørg for, at hele prøven blandes med MIS.

- Inkuber prøven i mindst 60 minutter ved 15-30 °C (stuetemperatur).

Bemærk! Se de maksimale opbevaringsbetingelser i afsnittet "Opbevaring af inaktiverede prøver".

- Ryst prøven kraftigt, eller bland den på en vortex-mixer i 30-60 sekunder.
- Soniker den inaktiverede prøve i henhold til afsnittet "Sonikering af prøver" før kørsel af cobas® MTB.

Tabel 14 Krav til cobas® Microbial Inactivation Solution-behandlet prøvevolumen for kørsel af cobas® MTB

Antal test, der skal udføres fra det sekundære rør	Påkrævet minimummængde af MIS-behandlet prøve	Tilladt maksimummængde af MIS-behandlet prøve
1 testordre	1,2 ml	3,6 ml
2 testordrer*	2,4 ml	3,6 ml
3 testordrer*	3,6 ml	3,6 ml

* Kan anvendes til behandling i blandede batchkørsler med andre cobas® 5800/6800/8800-analyser med den samme prøvetype eller til gentagen testning.

Sonikering af prøver

- Sonikering af prøver til kørsel af cobas® MTB skal udføres ved hjælp af rørsnikator i form af en TS 5-enhed fra Rinco Ultrasonics AG (P/N 46690). Brugen af andre sonikeringsenheder kan medføre falsk-positive, falsk-negative og/eller invalide resultater. Betjeningen af instrumentet er beskrevet i detaljer i producentens brugervejledning.
- Placer fem strekkodemærkede rør med lukkede skruelåg på og 1,2 ml til 3,6 ml MIS-behandlet prøve i et MPA-rack.

Bemærk! Sørg for, at termostabile strekkodeetiketter på prøverør er rettet mod og synlige gennem slidserne øverst på siden af MPA-prøveracksene (se Figur 1).

Bemærk! Sørg for, at røret er har en strekkodeetiket.

Bemærk! Sørg for, at alle fem rørpositioner i MPA-racket er fyldte. Hvis der er mindre end fem tilgængelige rør med MIS-behandlet prøve, skal de resterende positioner udfyldes med vandfyldte eller MIS-fyldte "dummy"-rør af samme rørtype og en strekkodeetiket.

Figur 1 Korrekt placering af prøverør i MPA-racket før sonikering



- Start rørsnikatoren.
- Vælg den foruddefinerede sonikeringsprofil "Respiratory Samples".
- Åbn rørsnikatorenheden, og indsæt MPA-racket i henhold til producentens anvisninger.
- Luk rørsnikatoren.
- Start sonikeringskørslen.
- Bekræft, at sonikeringskørslen blev udført, og fjern MPA-racket.
 - **Bemærk!** Prøverørene opvarmes under sonikeringskørslen. Udvis forsigtighed ved fjernelse af MPA-racket med prøverør.
 - **Bemærk!** I tilfælde af en sonikeringsfejl skal man følge producentens anvisninger, afhjælpe årsagen og gentage sonikeringskørslen, efter at prøverne har kølet ned i mindst 15 min.
- MIS-behandlede og sonikerede prøver kan nu køres med **cobas**® MTB eller opbevares i henhold til afsnittet "Opbevaring af inaktiverede prøver".

Kørsel af cobas® MTB på cobas® 5800 System

cobas® MTB kan køres med et mindstevolumen for prøver på 1,2 ml, hvoraf 850 µl processeres. Testproceduren er beskrevet i detaljer i brugervejledningen og/eller brugerassistancen til **cobas**® 5800 System. Figur 2 nedenfor opsummerer proceduren.

- Før aftagning af lågene og indsættelse af prøverne i **cobas**® 5800 System anbefales det at pelletere celle- og matrix-partikler ved prøvecentrifugering i højst 1 minut ved maksimalt RCF på $3.000 \times g$.
- En enkelt kørsel kan bestå af en kombination af prøver (rå sputumprøve, sediment).

Bemærk! Bland prøver på en vortex-mixer i mindst 10 sekunder, hvis prøverne har været opbevaret i mere end 1 time efter sonikering og før centrifugering.

Bemærk! Udeladelse af centrifugeringstrinnet kan medføre en øget frekvens af clotdannelse i prøver i **cobas**® 5800 System.

Figur 2 cobas® MTB-testproceduren på cobas® 5800 System

1	Log på systemet
2	Indsættelse af prøver i systemet <ul style="list-style-type: none"> • Tag låget af rørene • Overfør røret direkte til racket • Indsæt prøveracks i systemet • Systemet forberedes automatisk • Bestil test <ul style="list-style-type: none"> • Vælg "Raw sputum" for at bestille MIS-behandlede rå sputumprøver • Vælg "Sediment" for at bestille MIS-behandlede sputum-/BAL-sedimentprøver
3	Genopfyld reagenser og forbrugsartikler som angivet af systemet <ul style="list-style-type: none"> • Indsæt de(n) testspecifikke reagenskassette(r) • Indsæt miniracks til kontroller • Indsæt processeringsspidsler • Indsæt elueringsspidsler • Indsæt processeringsplader • Indsæt plader til flydende affald • Indsæt amplifikationsplader • Indsæt MGP-kassette • Genopfyld prøvediluent • Genopfyld lysisreagens • Genopfyld vaskereagens
4	Start kørslen ved at vælge tasten til "Start processing" (Start processering) i brugerinterfacet. Alle efterfølgende kørsler starter automatisk, hvis de ikke udsættes manuelt
5	Gennemse og eksportér resultater
6	Fjern og sæt om nødvendigt låg på de prøverør, der opfylder det påkrævede mindstevolumen, til fremtidig brug Rengør instrumentet <ul style="list-style-type: none"> • Udtag tomme miniracks til kontroller • Udtag tom(me) testspecifik(ke) reagenskassette(r) • Tøm skuffe til amplifikationsplader • Tøm flydende affald • Tøm fast affald

Kørsel af cobas® MTB på cobas® 6800/8800 Systems

cobas® MTB kan køres med et mindstevolumen for prøver på 1,2 ml, hvoraf 850 µl processeres. Betjeningen af instrumentet er beskrevet i detaljer i brugerassistancen og/eller brugervejledningen til cobas® 6800/8800 Systems. Figur 3 nedenfor opsummerer proceduren.

- Før aftagning af lågene og indsættelse af prøverne i cobas® 6800/8800 Systems anbefales det at pelletere celle- og matrixpartikler ved prøvecentrifugering i højst 1 minut ved maksimalt RCF på 3.000 × g.
- En enkelt kørsel kan bestå af en kombination af prøver (rå sputumprøve, sediment).

Bemærk! Bland prøver på en vortex-mixer i mindst 10 sekunder, hvis prøverne har været opbevaret i mere end 1 time efter sonikering og før centrifugering.

Bemærk! Udeladelse af centrifugeringstrinnet kan medføre en øget frekvens af clotdannelse i prøver i cobas® 6800/8800 Systems.

Figur 3 cobas® MTB-testproceduren på cobas® 6800/8800 Systems

1	<p>Log på systemet Tryk på Start for at forberede systemet Bestil test</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vælg "Raw sputum" for at bestille MIS-behandlede rå sputumprøver • Vælg "Sediment" for at bestille MIS-behandlede sputum-/BAL-sedimentprøver
2	<p>Genopfyld reagenser og forbrugsartikler som angivet af systemet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indsæt den testspecifikke reagenskassette • Indsæt kontrolkassetter • Indsæt pipettespidser • Indsæt processeringsplader • Indsæt MGP-reagens • Indsæt amplifikationsplader • Genopfyld prøvediluent • Genopfyld lysisreagens • Genopfyld vaskereagens
3	<p>Indsættelse af prøver i systemet</p> <ul style="list-style-type: none"> • For hver prøve <ul style="list-style-type: none"> ○ Tag låget af røret ○ Overfør røret til racket • Indsæt prøveracket og rackene til clot-spidsen i prøveforsyningsmodulet • Bekræft, at prøverne er blevet accepteret i transfermodulet
4	Start kørsel
5	Gennemse og eksportér resultater
6	<p>Fjern og sæt om nødvendigt låg på de prøverør, der opfylder det påkrævede mindstevolumen, til fremtidig brug Rengør instrumentet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Udtag tomme kontrolkassetter • Tøm skuffe til amplifikationsplader • Tøm flydende affald • Tøm fast affald

Resultater

cobas® MTB detekterer automatisk MTB-kompleks DNA til prøver og kontroller, viser validiteten af testen og individuelle target-resultater.

Kvalitetskontrol og validitet af resultater på cobas® 5800 System

- Der analyseres én negativ kontrol [(-) Ctrl] og én positiv kontrol [MTB (+) C] mindst hver 72. time og med hvert nyt kitlot. Positive og/eller negative kontroller kan planlægges til at udføres oftere på baggrund af laboratorie-procedurer og/eller lokale bestemmelser.
- I cobas® 5800-softwaren og/eller -rapporten kontrolleres for flag og deres tilhørende resultater for at sikre validiteten af resultaterne.

Resultater erklæres automatisk invalide af cobas® 5800-softwaren på baggrund af fejl i negative eller positive kontroller.

Bemærk! cobas® 5800 System leveres med standardindstillingen til kørsel af et sæt kontroller (positive og negative) med hver kørsel men kan konfigureres til at udføres med længere intervaller op til hver 72. time på baggrund af laboratorie-procedurer og/eller lokale bestemmelser. Kontakt en servicetekniker fra Roche og/eller Roches tekniske kundesupport for at få flere oplysninger.

Kontrolresultater på cobas® 5800 System

Resultaterne af kontrollerne vises i cobas® 5800-softwaren i appen "Controls" (Kontroller).

- Kontroller er markeret med "Valid" i kolonnen "Control result" (Kontrolresultat), hvis alle targets for kontrollen rapporteres som værende valide. Kontroller er markeret med "Invalid" i kolonnen "Control result", hvis alle targets eller ét target for kontrollen rapporteres som værende invalid(t/e).
- Kontroller, der er markeret med "Invalid", viser et flag i kolonnen "Flags" (Flag). Der er flere oplysninger om, hvorfor kontrollen rapporteres som invalid, herunder oplysninger om markeringer, i detaljevisningen.
- Hvis én af kontrollerne er invalid, skal testen af alle kontroller og alle tilhørende prøver gentages.

Kvalitetskontrol og validitet af resultater på cobas® 6800/8800 Systems

- Der behandles én negativ kontrol [(-) Ctrl] og én positiv kontrol [MTB (+) C] med hver batch af en ønsket resultattype.
- I cobas® 6800/8800-softwaren og/eller rapporten skal man kontrollere for flag og deres tilhørende resultater for at sikre, at batchen er valid.
- Alle flag beskrives i brugerassistance eller brugervejledningen til cobas® 6800/8800 Systems.
- Batchen er valid, hvis der ingen flag vises for alle kontrollerne. Hvis batchen er invalid, skal man gentage testen af hele batchen.

Valideringen af batchresultater udføres automatisk af cobas® 6800/8800 Systems-softwaren på baggrund af negative og positive kontroller, og valideringen af individuelle prøveresultater udføres af cobas® 6800/8800 Systems-softwaren på baggrund af interne kontrolresultater.

Fortolkning af resultater

Resultaterne og deres tilsvarende fortolkning for detektion af MTB er vist i Tabel 15.

Tabel 15 cobas® MTB-resultater og fortolkning

Target 1	Fortolkning
MTB Positive	Det rekvirerede resultat var validt. Target-signal detekteret for <i>M. tuberculosis</i> -kompleks DNA.
MTB Negative	Det rekvirerede resultat var validt. Intet target-signal detekteret for <i>M. tuberculosis</i> -kompleks DNA.
Invalid	MTB-resultatet er invalidd. Den oprindelige prøve skal testes igen for at få valide MTB-resultater. Hvis resultatet stadig er invalidd, og en instrumentfejl kan udelukkes, skal der tages en ny prøve.

Fortolkning af resultater på cobas® 5800 System


Resultaterne af prøverne vises i cobas® 5800-softwaren i appen "Results".

For en valid kontrolbatch skal hver enkelt prøve kontrolleres for flag i cobas® 5800-softwaren og/eller -rapporten.

Resultatfortolkningen skal være som følger:

- Prøver, der er tilknyttet en valid kontrolbatch, vises som "Valid" i kolonnen "Control result" (Kontrolresultat), hvis alle target-resultater for kontrollen rapporteres som valide. Prøver, der er tilknyttet en mislykket kontrolbatch, vises som "Invalid" i kolonnen "Control result", hvis alle target-resultater for kontrollen rapporteres som invalide.
- Hvis de tilhørende kontroller for et prøveresultat er invalide, bliver følgende specifikke flag føjet til prøve-resultatet:
 - Q05D: Fejl i resultatvalidering på grund af en invalid positiv kontrol
 - Q06D: Fejl i resultatvalidering på grund af en invalid negativ kontrol
- Værdierne i kolonnen "Results" (Resultater) for individuelt target-resultat af prøven skal fortolkes som vist i Tabel 15 ovenfor.
- Hvis en eller flere prøve-targets er markeret med "Invalid", viser cobas® 5800-softwaren et flag i kolonnen "Flags". Der er flere oplysninger om, hvorfor prøve-target(s) rapporteres som invalid(e), herunder oplysninger om flag, i detaljevisningen.

Figur 4 Eksempel på cobas® MTB-resultater på cobas® 5800 System

Sample ID	Test	Control result	Flag	Status	Result	Creation date/time
MTB_S_pos_02	MTB	Valid		Released	MTB Positive (Ct 37.99)	5/12/2022 3:44:55 PM
MTB_S_pos_01	MTB	Valid		Released	MTB Positive (Ct 38.76)	5/12/2022 3:44:55 PM
MTB_S_neg_02	MTB	Valid		Released	MTB Negative	5/12/2022 3:44:56 PM
MTB_S_neg_01	MTB	Valid		Released	MTB Negative	5/12/2022 3:44:56 PM
MTB_S_inv_01	MTB	Valid		Released	MTB Invalid	5/12/2022 1:41:06 PM
MTB_RS_pos_02	MTB	Valid		Released	MTB Positive (Ct 39.32)	5/12/2022 3:44:54 PM
MTB_RS_pos_01	MTB	Valid		Released	MTB Positive (Ct 39.53)	5/12/2022 3:44:54 PM

Fortolkning af resultater på cobas® 6800/8800 Systems

For valide batches skal hver enkelt prøve kontrolleres for flag i cobas® 6800/8800 Systems-softwaren og/eller -rapporten. Resultatfortolkningen skal være som følger:

- En valid batch kan indeholde både valide og invalide prøveresultater.
- Kolonnerne "Valid" og "Overall Result" (Samlet resultat) er ikke relevante (NA) for prøveresultater for cobas® MTB-testen og er markeret med "NA". Værdier, der rapporteres i disse kolonner, anvendes ikke og påvirker **ikke** validiteten af de resultater, der rapporteres i de individuelle kolonner med target-resultater.
- Rapporterede target-resultater for individuelle prøver er valide, medmindre de er angivet som "Invalid" i den individuelle kolonne med target-resultatet.
- Resultaterne af denne test bør kun fortolkes sammen med oplysninger fra klinisk vurdering af patienten og patientens anamnese.

Figur 5 Eksempel på cobas® MTB-resultater på cobas® 6800/8800 Systems

Test	Sample ID	Valid	Flags	Sample type	Overall result	Target 1
MTB 850 µl	TB_R_0001	NA		Raw sputum	NA	MTB Negative
MTB 850 µl	TB_R_0002	NA		Raw sputum	NA	MTB Positive
MTB 850 µl	TB_R_0003	NA	P02T	Raw sputum	NA	Invalid
MTB 850 µl	TB_S_0001	NA		Sediment	NA	MTB Negative
MTB 850 µl	TB_S_0002	NA		Sediment	NA	MTB Positive
MTB 850 µl	TB_S_0003	NA	C02H1	Sediment	NA	Invalid
MTB 850 µl	C161420284090428828404	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid
MTB 850 µl	C161420284093009580264	Yes		MTB (+) C	Valid	Valid

Begrænsninger ved procedureerne

- cobas® MTB skal altid udføres sammen med mykobakteriel dyrkning for at minimere risikoen for falsk-negative resultater samt for at give mulighed for test af lægemiddelmodtageligheden for MTBC-isolatet som en hjælp til patienthåndtering.
- Performance for cobas® MTB er blevet valideret for rå sputum samt for sputum- og BAL-sedimentprøver, der er blevet fortyndet, dekontamineret og koncentreret ved hjælp af NALC-NaOH. Brugen af andre prøvetyper kan medføre falsk-positive, falsk-negative og/eller invalide resultater.
- Fordøjelse og dekontaminering skal udføres ved hjælp af de NALC-NaOH-procedurer, der anbefales af CDC.¹⁵ Brugen af alternative præanalytiske prøveforberedelsesprocedurer kan medføre falsk-positive, falsk-negative og/eller invalide resultater.
- cobas® MTB er blevet valideret til brug med rå sputum og NALC-NaOH-behandlede sputum- og BAL-sedimentprøver, der er kemisk inaktiveret ved hjælp af MIS. Andre inaktiveringsprocedurer er ikke blevet evalueret og kan medføre falsk-positive, falsk-negative og/eller invalide resultater.
- En vellykket TB-inaktivering afhænger af overholdelse af de procedurer, der er beskrevet i dette dokument, samt en fuldstændig blanding af prøven med MIS. Omdannelse af prøver til flydende form og inaktivering af mykobakterier med MIS skal udføres i overensstemmelse med de lokale og institutionens retningslinjer eller bestemmelser og baseres på en relevant risikovurdering.

- Overskridelse af volumenbegrænsningerne og/eller afvigelse fra de proceduremæssige trin, der er beskrevet i afsnittene "Behandling af rå sputumprøver", "Behandling af sputum- og BAL-sedimenter" og "Sonikering af prøver", kan medføre falsk-positive, falsk-negative og/eller invalide resultater.
- Nukleinsyreamplifikationsanalyser kan ikke bestemme levedygtigheden for en organisme.
- Testen kan ikke afgøre behandlingsmæssig succes eller fiasko.
- Dette produkt må kun anvendes af medarbejdere, som er uddannet i brugen af PCR-teknikker og brugen af **cobas**® 5800/6800/8800 Systems.
- **cobas**® MTB er kun evalueret til brug sammen med **cobas**® MTB Positive Control Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas**® **omni** MGP Reagent, **cobas**® **omni** Lysis Reagent, **cobas**® **omni** Specimen Diluent og **cobas**® **omni** Wash Reagent til brug på **cobas**® 5800/6800/8800 Systems, MIS og rørsonikator TS 5 fra Rinco Ultrasonics AG.
- Pålidelige resultater er afhængige af korrekte procedurer til prøvetagning, -opbevaring og -behandling.
- **cobas**® MTB er ikke indikeret til brug med luftvejsprøver til overvågning af behandlingsrespons eller som en helbredstest.
- **cobas**® MTB differentierer ikke mellem de forskellige arter af MTB-komplekset og mellem levedygtige og ikke-levedygtige mikroorganismer.
- Detektionen af *M. tuberculosis* er afhængig af det antal organismer, der findes i prøven, og kan påvirkes af prøvetagningsmetoder og patientfaktorer (dvs. alder, sygdommens alvor, HIV-status).
- For patienter, som er både MTB- og HIV-smittede, er der en højere sandsynlighed for, at prøverne er negative i smear-mikroskopi, og at patienterne derfor har MTB-kompleks DNA til stede på niveauer under analysens detektionsgrænse.
- Sundhedspersonalet skal fortolke resultater i sammenhæng med patientens anamnese, kliniske præsentation samt resultater af andre laboratorie- og radiografitest.
- Der kan forekomme falsk-negative eller invalide resultater pga. polymerasehæmning. Den interne kontrol er inkluderet i **cobas**® MTB for at hjælpe med at identificere de prøver, der indeholder stoffer, som kan påvirke isoleringen af nukleinsyrer og PCR-amplifikation.
- Tilsætningen af AmpErase-enzym til **cobas**® MTB Master Mix-reagenset aktiverer selektivt amplifikation af target-DNA. Kontaminering fra reagenser kan dog kun undgås med god laboratoriepraksis og nøje overholdelse af de procedurer, der er angivet i denne brugervejledning.
- Mutationer i de bedst konserverede regioner af genomisk DNA fra *M. tuberculosis*-komplekset, der er omfattet af **cobas**® MTB-primere og/eller prober, kan i sjældne tilfælde medføre manglende evne til at detektere tilstedeværelsen af bakterien.
- På grund af naturlige forskelle mellem teknologier anbefales det, at brugeren udfører metodekorrelationsundersøgelser i laboratoriet for at bestemme eventuelle teknologiske forskelle, før der skiftes fra en teknologi til en anden. Man skal ikke forvente 100 procent overensstemmelse mellem resultaterne på grund af de ovennævnte forskelle mellem teknologierne.
- Brug af andre rør end dem, der er anbefalet i Tabel 10, skal godkendes af brugeren før implementering i **cobas**® MTB-arbejdsgangen i laboratoriet. Brug af andre prøverør kan forårsage skader på rør og kontaminering af sonikatorens overflader. Der kan også forekomme falsk-negative resultater som følge af utilstrækkelig sonikeringsenergi.
- Brug af andre barkoder end dem, der er anbefalet i Tabel 10, skal godkendes af brugeren før implementering i **cobas**® MTB-arbejdsgangen i laboratoriet. Brug af andre barkodetyper kan forårsage skader på barkoden.

Evaluering af performance

Vigtigste performance-egenskaber udført på cobas® 6800/8800 Systems

Inaktivering af prøver

Reduktionen af risikoen for MTB-smitte ved behandling af prøver med MIS blev evalueret ved hjælp af positive dyrkninger af to stammer af MTB-komplekset (MTB CDC268 og MTB H37) på tre forskellige steder og ved hjælp af tre forskellige MIS-reagenslot. For hvert forhold blev fem dyrkningsmængder af koncentrationsniveauer på op til 5×10^7 CFU/ml behandlet med MIS i forholdet 1:2 i 60 minutter ved stuetemperatur. Prøverne blev derefter centrifugeret i 15 minutter ved $3.000 \times g$, vasket to gange med sterilt PBS og endelig resuspenderet i 0,5 ml sterilt PBS. På to steder blev hele den inaktiverede prøve podet og testet for vækst ved hjælp af BACTEC™ MGIT™ 320 Mycobacterial Detection System (Becton Dickinson). På det tredje sted blev MTB-levedygtigheden testet på et fast Löwenstein-Jensen (LJ)-medium. Ingen af de inaktiverede prøver viste vækst af bakterier fra *M. tuberculosis*-komplekset ved slutningen af den 56-dages inkuberingsperiode.

Detektionsgrænse (LoD)

Detektionsgrænsen for cobas® MTB blev bestemt ved analyse af serielle fortyndinger af stammer af MTB-komplekset (*M. tuberculosis* CDC268 og *M. bovis* BCG 1st WHO Reference Reagent for BCG vaccine of Danish 1331 sub-strain) hver i to poolede negative kliniske matricer – rå sputum- og sputum-/BAL-sedimenter. Paneler af syv til ni koncentrationsniveauer samt et blindt blev testet ved hjælp af i alt 72 replikater pr. koncentrationsniveau ved hjælp af tre lot cobas® MTB-testreagenser over flere kørsler, dage, operatører og instrumenter.

LoD for *M. tuberculosis* varierede fra 7,6 CFU/ml (sputum-/BAL-sediment) til 8,8 CFU/ml (rå sputum).

LoD for *M. bovis* BCG varierede fra 0,9 CFU/ml (sputum-/BAL-sediment) til 1,0 CFU/ml (rå sputum).

Inklusivitet

Inklusiviteten af cobas® MTB for ti medlemmer af MTB-komplekset blev bekræftet ved at teste følgende 22 stammer:

- *M. tuberculosis* (H37 ATCC®-25177™, TB-TDR-0032, TB-TDR-0039, TB-TDR-0105, TB-TDR-0114, TB-TDR-0115, TB-TDR-0116, TB-TDR-0131, TB-TDR-0144, TB-TDR-0185, TB-TDR-0198, 80552)
- *M. bovis* BCG (understamme Tokyo 172 NIBSC 07/270 WHO, understamme Moscow NIBSC 07/274 WHO)
- *M. africanum* (ATCC® 25420™)
- *M. bovis* subsp. *bovis* (ATCC® 19210™)
- *M. canetti* (NLA 000016778)
- *M. caprae* (ATCC® BAA-824™)
- *M. microti* (ATCC® 19422™)
- *M. orygis* (NLA 001300863)
- *M. pinnipedii* (ATCC® BAA-688™)
- *M. suricattae* (492, Stellenbosch University, Tygerberg, Sydafrika)

Alle stammer blev detekteret ved 28,2 CFU/ml i en sedimentprøve. For *M. suricattae* blev genomisk DNA svarende til 28,2 CFU/ml testet.

Præcision

In-house-præcisionen blev undersøgt ved hjælp af et panel sammensat af *M. tuberculosis* (CDC268) og *M. bovis* BCG-dyrkninger (1st WHO Reference Reagent for BCG vaccine of Danish 1331 sub-strain), som blev fortyndet i to pølede negative kliniske matricer – rå sputum og sputum-/BAL-sedimenter. Variabilitetskilderne blev undersøgt med et panel bestående af tre koncentrationsniveauer ved hjælp af tre lots af cobas® MTB-reagenser og to instrumenter over 12 dage og med i alt 24 kørsler. I Tabel 16 vises en beskrivelse af præcisionspanelerne og de observerede positivitetsprocenter. Alle negative panelmedlemmer testede negativt i hele undersøgelsen. En analyse af standardafvigelsen og variationskoefficienten i procent (%) for Ct-værdier fra test, der blev udført på positive panelmedlemmer (se Tabel 17), gav overordnede intervaller for CV (%) fra 1,2 % til 2,6 % for *M. tuberculosis* og *M. bovis* BCG.

Tabel 16 Oversigt over intra-laboratoriepræcision

Targetkoncentration	Ant. testet	N positive	Positivitetsprocent	95 %-konfidensinterval	
				Nedre grænse	Øvre grænse
<i>M. tuberculosis</i> – rå sputum					
Negativ	48	0	0,0 %	0,0 %	7,4 %
8,8 CFU/ml	48	46	95,8 %	85,7 %	99,5 %
26,4 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
<i>M. tuberculosis</i> – sediment					
Negativ	48	0	0,0 %	0,0 %	7,4 %
7,6 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
22,8 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
<i>M. bovis</i> BCG – rå sputum					
Negativ	48	0	0,0 %	0,0 %	7,4 %
1,0 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
3,0 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
<i>M. bovis</i> BCG – sediment					
Negativ	48	0	0,0 %	0,0 %	7,4 %
0,9 CFU/ml	48	45	93,8 %	82,8 %	98,7 %
2,7 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %

Tabel 17 Samlede gennemsnitlige standardafvigelse og variationskoefficienter (%) for cyklusgrænse, MTBC-positive paneler

Target-koncentration	Positivitetsprocent	Gnsn. Ct	Intra-seriel kørsel		Inter-seriel kørsel		Fra dag til dag		Fra instrument til instrument		Fra lot til lot		I alt	
			SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%
<i>M. tuberculosis</i> – rå sputum														
8,8 CFU/ml	95,8 %	33,8	0,63	1,9	0,28	0,8	0,43	1,3	0,00	0,0	0,29	0,9	0,86	2,6
26,4 CFU/ml	100,0 %	32,4	0,54	1,7	0,07	0,2	0,00	0,0	0,30	0,9	0,00	0,0	0,62	1,9
<i>M. tuberculosis</i> – sediment														
7,6 CFU/ml	100,0 %	34,9	0,35	1,0	0,09	0,3	0,14	0,4	0,19	0,5	0,00	0,0	0,43	1,2
22,8 CFU/ml	100,0 %	33,9	0,36	1,1	0,22	0,6	0,00	0,0	0,17	0,5	0,06	0,2	0,46	1,4
<i>M. bovis</i> BCG – rå sputum														
1,0 CFU/ml	100,0 %	33,5	0,67	2,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,22	0,7	0,71	2,1
3,0 CFU/ml	100,0 %	32,4	0,40	1,2	0,30	0,9	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,50	1,5
<i>M. bovis</i> BCG – sediment														
0,9 CFU/ml	93,8 %	35,1	0,45	1,3	0,00	0,0	0,17	0,5	0,00	0,0	0,17	0,5	0,51	1,5
2,7 CFU/ml	100,0 %	34,1	0,39	1,1	0,00	0,0	0,18	0,5	0,00	0,0	0,09	0,3	0,44	1,3

Analytisk specificitet/krydsreaktivitet

Et panel med 178 bakterier, svampe og vira, herunder dem, der almindeligvis findes i luftvejene, blev testet med cobas® MTB for at vurdere den analytiske specificitet. De organismer, der er angivet i Tabel 18, blev testet ved koncentrationer på ca. 1×10^6 enheder/ml for bakterier og ca. 1×10^5 enheder/ml for vira. Testen blev udført med hver potentielt interfererende organisme ved fravær og tilstedeværelse af MTB-kompleks target (ved 200 CFU/ml). Ingen af organismene interfererede med testens performance ved at generere falsk-positive resultater. Detektion af MTB-kompleks target blev ikke påvirket af de testede organismer. Potentielt krydsreaktivitet i *Histoplasma capsulatum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium mantanii* og *Mycobacterium timonense* blev evalueret *in silico*. Resultaterne af *in silico*-analyser forudsiger en meget lav sandsynlighed for amplifikation og detektion af disse organismer ved brug af cobas® MTB.

Tabel 18 Mikroorganismer, der er testet for analytisk specificitet og krydsreaktivitet

Mikroorganisme	Koncentration	Mikroorganisme	Koncentration
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium gastris</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium gordonae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Actinomyces israelii</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium haemophilum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium holsaticum</i>	1,0E+06 CFU/ml
Adenovirus	1,0E+05 E/ml	<i>Mycobacterium indicus pranii</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium intermedium</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bacillus cereus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium kansasii</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bacillus subtilis</i> subsp. <i>subtilis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium kumamontonenense</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bactericides fragilis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium lentiflavum</i>	1,0E+06 CFU/ml

Mikroorganism	Konzentration	Mikroorganism	Konzentration
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	1,0E+06 geq/ml	<i>Mycobacterium malmoense</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bordetella parapertussis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium marinum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bordetella pertussis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium marseillense</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Campylobacter jejuni</i> subsp. <i>jejuni</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium neoaurum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium nonchromogenicum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida glabrata</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium peregrinum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida krusei</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida parapsilosis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium simiae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida tropicalis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1,0E+06 IFU/ml	<i>Mycobacterium szulgai</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	1,0E+06 IFU/ml	<i>Mycobacterium terrae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chromobacterium violaceum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Citrobacter freundii</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium triviale</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium vaccae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium vulneris</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium xenopi</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium yongonense</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Corynebacterium ulcerans</i>	1,0E+06 geq/ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,0E+06 ccu/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Neisseria lactamica</i>	1,0E+06 CFU/ml
Cytomegalovirus	1,0E+05 IFU/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Eikenella corrodens</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Neisseria mucosa</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Neisseria sicca</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i> subsp. <i>cloacae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia asteroides</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Enterococcus avium</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia brasiliensis</i>	1,0E+06 geq/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia cyriacigeorgica</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Enterococcus faecium</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia farcinica</i>	1,0E+06 CFU/ml
Enterovirus type 68/2007	1,0E+05 E/ml	<i>Nocardia nova</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Escherichia coli</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Escherichia coli</i> producerer CTX-M-15 ESBL	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia transvalensis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Pasteurella multocida</i> subsp. <i>tigris</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Gordona rubropertinctus</i>	1,0E+06 geq/ml	<i>Pediococcus acidilactici</i>	1,0E+06 geq/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Pediococcus pentosaceus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Penicillium chermesinum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1,0E+06 CFU/ml
Herpes simplexvirus, type 1	1,0E+05 kopier/ml	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1,0E+06 CFU/ml
Herpes simplexvirus, type 2	1,0E+05 kopier/ml	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	1,0E+06 CFU/ml
Human immundefektvirus	1,0E+05 kopier/ml	<i>Prevotella melaninogenica</i>	1,0E+06 CFU/ml
Human influenzavirus A	1,0E+05 E/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>	1,0E+06 CFU/ml
Human influenzavirus B	1,0E+05 E/ml	<i>Proteus mirabilis</i>	1,0E+06 CFU/ml
Human metapneumovirus	1,0E+05 E/ml	<i>Proteus vulgaris</i>	1,0E+06 CFU/ml
Human parainfluenzavirus type 1	1,0E+05 E/ml	<i>Providencia stuartii</i>	1,0E+06 CFU/ml
Human parainfluenzavirus type 2	1,0E+05 E/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0E+06 CFU/ml

Mikroorganisme	Koncentration	Mikroorganisme	Koncentration
Human parainfluenzavirus type 3	1,0E+05 E/ml	<i>Rhizopus</i> spp.	1,0E+06 CFU/ml
Human parainfluenzavirus type 4	1,0E+05 E/ml	<i>Rhodococcus equi</i>	1,0E+06 CFU/ml
Human respiratorisk syncytialvirus A	1,0E+05 E/ml	Rubella-virus	1,0E+05 E/ml
Human respiratorisk syncytialvirus B	1,0E+05 E/ml	Rubeola-virus (mæslinger)	1,0E+05 E/ml
Rhinovirus 16, human	1,0E+05 E/ml	Rubula-virus	1,0E+05 E/ml
<i>Kingella kingae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Dublin	1,0E+06 CFU/ml
<i>Kingella oralis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Scedosporium</i> spp.	1,0E+06 CFU/ml
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Serratia marcescens</i> subsp. <i>marcescens</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i> producerer KPC-3 carbapenemase	1,0E+06 CFU/ml	<i>Shigella flexneri</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Shigella sonnei</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Lactobacillus casei</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus capitis</i> subsp. <i>capitis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella micdadei</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella pneumophila</i> subsp. <i>pneumophila</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Leuconostoc mesenteroides</i> subsp. <i>mesenteroides</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus hominis</i> subsp. <i>hominis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Morganella morganii</i> subsp. <i>morganii</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium abscessus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus constellatus</i> subsp. <i>constellatus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium arosiense</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>equi</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium asiaticum</i>	1,0E+06 geq/ml	<i>Streptococcus mitis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>avium</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus mutans</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>hominissuis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>silvaticum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium bouchedurhonense</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium celatum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium chelonae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus uberis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium chimaera</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptomyces anulatus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium chubuense</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptomyces griseus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium colombiense</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Tsukamurella</i> spp.	1,0E+06 geq/ml
<i>Mycobacterium confluentis</i>	1,0E+06 CFU/ml	Varicella-zoster-virus	1,0E+05 kopier/ml
<i>Mycobacterium flavescens</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Veillonella atypica</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Veillonella parvula</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium fuerth</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Weissella paramesenteroides</i>	1,0E+06 CFU/ml

Interferens

Effekten af eksogene stoffer, der potentielt udskilles i luftvejsprøver, blev evalueret (Tabel 19). Hvert potentielt interfererende stof blev testet ved eller over klinisk relevante niveauer i konstruerede sputumprøver ved fravær og tilstedeværelse af MTB-kompleks target (tilsat ved 200 CFU/ml).

Ingen af de testede stoffer interfererede med testens performance ved at generere falsk-negative eller falsk-positive resultater.

Tabel 19 Liste over eksogene stoffer, der blev testet for interferens

Stof	Koncentration	Stof	Koncentration
Albuterolsulfat	0,5 µg/ml	Kanamycin-monosulfat	240 µg/ml
Amikacin	80,1 µg/ml	Levofloxacin	5 mg/ml
Amoxicillin	86,4 µg/ml	Lidocain HCl	1,2 % (w/v)
Beclometason	3.459 pg/ml	Mentol	0,50 % (w/v)
Benzocain	1,2 % (w/v)	Methylsalicylat	0,06 % (v/v)
Budesonid	3 mg/ml	Mometasone	100 µg/ml
Butterbur-ekstrakt	225 mg/ml	Moxifloxacin	15 µg/ml
Capreomycin	80 µg/ml	Mupirocin	5 % (w/v)
Cetylpyridinklorid	0,5 % (w/v)	NaCl	5 % (w/v)
Klorhexidinglukonat	1 % (v/v)	Nikotin	1 µg/ml
Cicloserin (Cycloserine)	105 µg/ml	Nystatin	1 % (v/v)
Clarithromycin	20 µg/ml	Oxymetazolin	12 ng/ml
Dexamethason	601 ng/ml	Pentamidine	1.366 ng/ml
Efedrinhydroklorid	1 mg/ml	Fenylefrin	5 mg/ml
Adrenalin	100 pg/ml	Prednisolon	3 µg/ml
Ethambutol	50 µg/ml	Pyrazinamid	240 µg/ml
Ethionamide	15 µg/ml	Rifampicin	25 µg/ml
Eucalyptol	0,002 % (v/v)	Brændenældeekstrakt (500 mg)	5 mg/ml
Flunisolid	400 µg/ml	Streptomycin	240 µg/ml
Fluticasonpropionat	5 µg/ml	Svovl	0,01 % (w/v)
Formoterolfumaratdihydrat	66 µg/ml	Tetræsolie	0,50 % (v/v)
Guldsegl (kapsler med 570 mg)	5,7 mg/ml	Teofyllin	20 µg/ml
Guaifenesin	5 mg/ml	Tobramycin	24,1 µg/ml
Isoniazid	50 µg/ml	Zanamivir	10 mg/ml

Endogene stoffer, der kan være til stede i luftvejsprøver, blev testet for interferens (Tabel 20). Hvert potentielt interfererende stof blev testet ved eller over klinisk relevante niveauer i konstruerede sputumprøver ved fravær og tilstedeværelse af MTB-kompleks target (tilsat ved 200 CFU/ml).

Ingen af de testede stoffer interfererede med testens performance ved at generere falsk-negative eller falsk-positive resultater.

Tabel 20 Liste over endogene stoffer, der blev testet for interferens

Stof	Koncentration	Stof	Koncentration
Mavesyre	10 % (v/v)	Mucin	5 %
Hæmoglobin	2 g/l	Pus	5 %
Humant fuldblod	5 % (v/v)	Saliva	10 % (v/v)
hDNA	4 mg/l	-	-

Systemfejlfrekvens

De prøver, der blev testet i systemfejlundersøgelsen, var konstruerede sputum- og sputumsedimentprøver tilsat MTB-kompleks target til en koncentration på ca. $3 \times \text{LoD}$ af cobas® MTB i den pågældende matrix. Resultaterne viste, at alle replikater var valide og positive for MTB-komplekset, hvilket resulterede i en systemfejlsfrekvens på 0 % med et øvre ensidet 95 % konfidensinterval på 3,0 %.

Krydskontaminering

Der blev foretaget undersøgelser for at evaluere den potentielle krydskontaminering på cobas® 6800/8800 Systems med cobas® MTB. Krydskontaminering kan forårsage falsk-positive resultater. I denne performanceundersøgelse blev der påvist et krydskontamineringsforhold for cobas® MTB på 0,0 % (0/240) for MTB-komplekset fra prøve til prøve, når skiftevis høje positive og negative prøver blev testet i flere kørsler. Testen blev udført ved hjælp af konstruerede sputum-sedimentprøver tilsat MTB-kompleks target ved 2×10^6 CFU/ml, en prøvekoncentration, der genererer Ct-værdier tidligere end i 95 % af prøverne fra de inficerede patienter i den tiltænkte anvendelsespopulation.

Performance ved brug af kliniske prøver

Performance for cobas® MTB ved brug af kliniske prøver blev evalueret ved at teste prospektive og arkiverede prøver (rå sputum, sputum-/BAL-sedimenter) fra personer på mindst 18 år med præsumptiv TB indsamlet i Tyskland, Sydafrika, Schweiz, Uganda og Ukraine. Der blev udført side om side-sammenligningstest med Abbott RealTime MTB-analysen. Sensitivitet og specificitet blev fastlagt ved sammenligning med mykobakteriel dyrkning og AFB-smear-status.

Resultaterne vises i Tabel 21. Alle positive cobas® MTB-resultater for dyrkningsnegative prøver blev bekræftet som værende specifikke amplifikations-/detektionshændelser ved post-PCR-amplikonsanalyse.

Tabel 21 Sensitiviteten og specificiteten i **cobas**® MTB ved brug af kliniske prøver

			Roche cobas ® MTB	Abbott RealTime MTB
Sensitivitet	Rå sputum	C+/S-	116/134 86,6 % [79,6-91,8 %]	111/134 82,8 % [75,4-88,8 %]
		C+/S+	275/278 98,9 % [96,9-99,7 %]	274/278 98,5 % [96,3-99,6 %]
		C+/S±	391/412 94,9 % [92,3-96,8 %]	385/412 93,4 % [90,6-95,6 %]
Sensitivitet	Sediment	C+/S-	116/148 78,4 % [70,9-84,7 %]	121/148 81,8 % [74,6-87,6 %]
		C+/S+	287/289 99,3 % [97,5-99,9 %]	284/289 98,2 % [96,0-99,4 %]
		C+/S±	403/437 92,2 % [89,3-94,5 %]	405/437 92,6 % [89,8-94,9 %]
Specificitet	Rå sputum	C-/S-	326/332 98,2 % [96,1-99,3 %]	I/R
Specificitet	Sediment	C-/S-	381/393 96,9 % [94,7-98,4 %]	I/R
Positiv prædiktiv værdi	Rå sputum	P+	391/397 98,5 % [96,7-99,4 %]	I/R
Positiv prædiktiv værdi	Sediment	P+	403/415 97,1 % [95,0-98,5 %]	I/R
Negativ prædiktiv værdi	Rå sputum	P-	326/347 93,9 % [90,9-96,2 %]	I/R
Negativ prædiktiv værdi	Sediment	P-	381/415 91,8 % [88,7-94,3 %]	I/R

C = dyrkning, S = AFB-smear, P = PCR-testt

En undersæt af prøver blev testet i en ekstern evaluering ved Clinical Laboratory Services (CLS) i Sydafrika. For hver person blev der indsamlet rå sputumprøver ved to besøg. En rå sputumprøve blev testet med **cobas**® MTB, Abbott RealTime MTB og GeneXpert® MTB/RIF. En rå sputum blev behandlet til et sediment ved hjælp af NALC-NaOH-metoden og testet med **cobas**® MTB-, Abbott RealTime MTB-, GeneXpert® MTB/RIF- og COBAS® TaqMan® MTB-test. Sensitivitet og specificitet blev fastlagt ved sammenligning med dyrkning og AFB-smear-status.

Resultaterne vises i Tabel 22.

Tabel 22 Sensitiviteten og specificiteten i cobas® MTB ved brug af kliniske prøver indsamlet i Sydafrika

			Roche cobas® MTB	Abbott RealTime MTB	Cepheid Xpert MTB/RIF	Roche COBAS® TaqMan® MTB
Sensitivitet	Rå sputum	C+/S-	18/22 81,8 % [59,7-94,8 %]	16/22 72,7 % [49,8-89,3 %]	16/22 72,7 % [49,8-89,3 %]	I/R
		C+/S+	72/73 98,6 % [92,6-100 %]	72/73 98,6 % [92,6-100 %]	71/73 97,3 % [90,5-99,7 %]	I/R
		C+/S±	90/95 94,7 % [88,1-98,3 %]	88/95 92,6 % [85,4-97,0 %]	87/95 91,6 % [84,1-96,3 %]	I/R
Sensitivitet	Sediment	C+/S-	17/22 77,3 % [54,6-92,2 %]	17/22 77,3 % [54,6-92,2 %]	17/22 77,3 % [54,6-92,2 %]	13/22 59,1 % [36,4-79,3 %]
		C+/S+	73/73 100 % [95,1-100 %]	71/73 97,3 % [90,5-99,7 %]	73/73 100 % [95,1-100 %]	73/73 100 % [95,1-100 %]
		C+/S±	90/95 94,7 % [88,1-98,3 %]	88/95 92,6 % [85,4-97,0 %]	90/95 94,7 % [88,1-98,3 %]	86/95 90,5 % [82,8-95,6 %]
Specificitet	Rå sputum	C-/S-	193/199 97,0 % [93,6-98,9 %]	192/199 96,5 % [92,9-98,6 %]	194/199 97,5 % [94,2-99,2 %]	I/R
Specificitet	Sediment	C-/S-	190/199 95,5 % [91,6-97,9 %]	189/199 95,0 % [91,0-97,6 %]	196/199 98,5 % [95,7-99,7 %]	193/196 98,5 % [95,6-99,7 %]
Positiv prædiktiv værdi	Rå sputum	C+/S±	90/96 93,8 % [86,9-97,7 %]	88/95 92,6 % [85,4-97,0 %]	87/92 94,6 % [87,8-98,2 %]	I/R
Positiv prædiktiv værdi	Sediment	C+/S±	90/99 90,9 % [83,4-95,8 %]	88/98 89,8 % [85,4-97,0 %]	90/93 96,8 % [90,9-99,3 %]	86/89 96,6 % [90,5-99,3 %]
Negativ prædiktiv værdi	Rå sputum	C-/S±	193/198 97,5 % [94,2-99,2 %]	192/199 96,5 % [92,9-98,6 %]	194/202 96,0 % [92,3-98,3 %]	I/R
Negativ prædiktiv værdi	Sediment	C-/S±	190/195 97,4 % [94,1-99,2 %]	189/196 96,4 % [92,8-98,6 %]	196/201 97,5 % [94,3-99,2 %]	193/202 95,5 % [91,7-97,9 %]

Systemækvivalens/systemsammenligning

Systemækvivalensen for cobas® 5800, cobas® 6800 og cobas® 8800 Systems blev påvist via performance-undersøgelser. Resultaterne, der er præsenteret i brugsanvisningen, understøtter tilsvarende ækvivalent performance for alle systemer.

Yderligere oplysninger

Vigtige analysefunktioner

Prøvetyper

- Rå sputum
- NALC-NaOH-behandlede sputum- og BAL-sedimenter





















































Processeret prøvemængde

- Der kræves $\geq 0,4$ ml patientprøve behandlet med MIS i forholdet 1:2 (samlet volumen $\geq 1,2$ ml) i prøverør til rå sputum, instrumentet behandler 0,85 ml
- Der kræves $\geq 0,2$ ml patientprøve behandlet med MIS i forholdet 1:5 (samlet volumen $\geq 1,2$ ml) i prøverør til sputum-/BAL-sediment, instrumentet behandler 0,85 ml

Symboler

Følgende symboler anvendes på etiketter til Roche PCR-diagnostiske produkter.

Tablet 23 Symboler, der er anvendt på etiketter til Roche PCR-diagnostiske produkter

 Alder eller fødselsdato	 Udstyr, der ikke er til patientnær testning	 QS IE pr. PCR-reaktion. Brug QS internationale enheder (IE) pr. PCR-reaktion til beregning af resultaterne.
 Hjælpesoftware	 Udstyr, der ikke er til selvtest	 Serienummer
 Tildelt interval (kopier/ml)	 Distributør (Bemærk! Gældende land/region kan være angivet under symbolet.)	 Sted
 Tildelt interval (IE/ml)	 Må ikke genbruges	 Standardprocedure
 Autoriseret repræsentant i EF	 Kvinder	 Steriliseret med ethylenoxid
 Stregkodedataark	 Kun til evaluering af IVD-performance	 Opbevares mørkt
 Lotnummer	 Global Trade Item Number	 Temperaturbegrænsning
 Biologisk fare	 Importør	 Testdefinitionsfil
 Katalognummer	 Medicinsk udstyr til <i>in vitro</i> -diagnostik	 Denne side op
 CE-overensstemmelsesmærkning: Denne enhed stemmer overens med de gældende krav for CE-mærkning af medicinsk udstyr til <i>in vitro</i> -diagnostik	 Nedre grænse for tildelt interval	 Ultrasensitive-procedure
 Prøvetagningsdato	 Mænd	 Unik udstyrsidentifikation
 Se brugsanvisning	 Producent	 Øvre grænse for tildelt interval
 Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests	 Negativ kontrol	 Urinpåfyldningslinje
 Indhold i pakning	 Usteril	 Kun USA: Ifølge amerikansk lovgivning må denne enhed kun sælges af eller efter anmodning fra en læge.
 Kontrol	 Patientnavn	 Sidste anvendelsesdato
 Fremstillingsdato	 Patientnummer	
 Udstyr til patientnær testning	 Riv her	
 Udstyr til selvtest	 Positiv kontrol	
	 QS kopier pr. PCR-reaktion. Brug QS kopier pr. PCR-reaktion til beregning af resultaterne.	

Teknisk support

Kontakt den lokale afdeling for teknisk support (assistance):
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Producent

Tabel 24 Producent



Produceret i USA

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany
www.roche.com

Fremstillet i USA

Varemærker og patenter

Se <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Referencer

1. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Sitthidet Tharinjaroen C, Intorasoot S, Anukool U, et al. Novel targeting of the lepB gene using PCR with confronting two-pair primers for simultaneous detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and *Mycobacterium bovis*. *J Med Microbiol*. 2016;65:36-43.
3. Rajbhandari, R.M., de la Fuente, J., Karmacharya, D. et al. Understanding *Mycobacterium tuberculosis* complex in elephants through a One Health approach: a systematic review. *BMC Vet Res* 18, 262 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03356-8>.
4. Alexander KA, Laver PN, Michel AL, et al. Novel *Mycobacterium tuberculosis* complex pathogen, *M. mungi*. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:1296-9.
5. Novosad SA, Winthrop KL. Beyond tumor necrosis factor inhibition: the expanding pipeline of biologic therapies for inflammatory diseases and their associated infectious sequelae. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1587-98.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep*. 2000;49:1-51.
7. Centers for Disease Control Prevention. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:1650-3.
8. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:153-61.
9. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8.
10. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7.
11. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
12. Chosewood LC, Wilson DE, eds. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. US Department of Health and Human Services; 2009.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. 4th ed. M29-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA; 2014.
14. World Health Organization. *Tuberculosis Laboratory Biosafety Manual*. WHO: Geneva, Switzerland; 2012.
15. Kent PT, Kubica GP. *Public Health Mycobacteriology: A Guide for the Level III Laboratory*. Centers for Disease Control: Atlanta, GA; 1985.

Dokumentrevision

Oplysninger om dokumentrevision	
Doc Rev. 2.0 05/2024	<p>Retningslinjerne for biologisk sikkerhed er opdateret for tilpasning til lokale bestemmelser, grammatiske rettelser og WHO-oplysninger/-reference.</p> <p>"mindst 18 år" er flyttet fra Begrænsninger ved procedurerne til Performance ved brug af kliniske prøver.</p> <p>cobas®-branding er opdateret.</p> <p>Erklæring vedrørende kompetent myndighed er opdateret.</p> <p>Rx Only er fjernet fra forsiden.</p> <p>Siden med harmoniserede symboler er opdateret.</p> <p>Kontakt den lokale Roche-repræsentant ved eventuelle spørgsmål.</p>

Du kan finde rapporten med oversigten over sikkerhed og performance ved hjælp af følgende link:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.