



Rx Only

cobas[®] ADV/hMPV/EV-RV UC

Kvalitativ nukleinsyretest for bruk på cobas[®] 6800/8800 Systems

For bruk til *in vitro*-diagnostikk

cobas[®] ADV/hMPV/EV-RV UC	P/N: 09555625190
cobas[®] ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit	P/N: 09555595190
cobas omni Utility Channel Reagent Kit	P/N: 09052011190
cobas[®] Buffer Negative Control Kit	P/N: 09051953190

Innholdsfortegnelse

Tiltenkt bruk	4
Oppsummering og forklaring av testen	4
Reagenser og materialer.....	7
cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC reagenser og kontroller	7
cobas omni-reagenser for prøvepreparering.....	9
Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser	10
Ytterligere materiell som kreves	11
Instrumentering og programvare som kreves	11
Krav til oppbevaring og håndtering	12
Advarsler og forholdsregler	12
Håndtering av reagenser	12
God laboratoriepraksis	13
Prøvetaking, -transport og -oppbevaring.....	13
Prøvetaking	13
Transport og oppbevaring.....	13
Bruksanvisning	14
Merknader til prosedyren.....	14
Kjøre cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC	15
Klargjøre reagenskassetten	16
Klargjør prøver og kontroller.....	17
Definer testbestilling	17
Resultater	18
Kvalitetskontroll og analyseseriegyldighet av resultater	18
Tolkning av resultater.....	18
Testens begrensninger	19

Evaluering av analytisk ytelse	20
Viktige ytelsesegenskaper.....	20
Deteksjonsgrense (LoD)	20
Presisjon innen laboratoriet	21
Reproduserbarhet	21
Inklusivitet	22
Analytisk spesifisitet (kryssreaktivitet og mikrobiell interferens).....	23
Interfererende substanser	24
Koinfeksjon (kompetitiv interferens)	24
Evaluering av klinisk ytelse.....	25
Tilleggsinformasjon	26
Viktige analysefunksjoner.....	26
Symboler.....	27
Teknisk support.....	27
Produsent og importør	28
Varemerker og patenter	28
Copyright.....	28
Referanser.....	29
Dokumentrevisjon	30

Tiltent bruk

cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC kvalitativ nukleinsyretest for bruk på **cobas omni** Utility Channel på cobas® 6800/8800 Systems er en automatisk multipleksanalyse som benytter revers transkripsjon-polymerasekjedereaksjon (PCR) i sanntid for rask kvalitativ *in vitro*-påvisning og differensiering av humant adenovirus (ADV), metapneumovirus (hMPV) og enterovirus/rhinovirus (EV-RV).

Denne testen skal brukes som et hjelpemiddel ved diagnostisering og differensiering av ADV, hMPV og EV-RV i nasofaryngeale penselprøver fra pasienter med tegn og symptomer på luftveisinfeksjon.

Resultatene fra cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC må tolkes i sammenheng med alle relevante kliniske funn, epidemiologiske funn og laboratoriefunn. Negative resultater utelukker ikke virusinfeksjon og må ikke brukes som det eneste grunnlaget for beslutninger knyttet til behandling eller annen pasientoppfølging. På den annen side utelukker ikke positive resultater bakteriell infeksjon eller samtidig infeksjon med andre virus. Agenset som detekteres er ikke nødvendigvis årsak til sykdommen.

cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC kvalitativ nukleinsyretest til bruk med **cobas omni** Utility Channel på cobas® 6800/8800 Systems skal brukes av profesjonelle på et klinisk laboratorium.

Oppsummering og forklaring av testen

Bakgrunn

Akutt luftveisinfeksjon er den vanligste sykdommen verden over uavhengig av alder og kjønn¹ og den nest største dødsårsaken for barn under 5 år.² Tidlig identifisering av andre vanlige luftveisvirus enn influensa og SARS-CoV-2 hos akutt syke personer kan hjelpe til med å unngå kostbar overvåking, isolasjon, behandling og sykehusinnleggelse.

Humane adenovirus er ikke-innkapslede virus med et ikosahedralt nukleokapsid som inneholder et dobbeltrådet DNA-genom. For tiden er åtte undergrupper identifisert (A–G).³ Adenovirus er uvanlig stabile overfor kjemiske og fysiske agenser og ugunstige pH-forhold, noe som muliggjør forlenget overlevelse utenfor kroppen og vann. Adenovirus spres primært via dråpesmitte fra luftveiene. De har global utbredelse og er ofte assosiert med sykdommer som konjunktivitt, gastroenteritt, utslett, nevrologiske sykdommer og luftveisinfeksjoner.⁴ Symptomene på sykdommen avhenger av virusets foretrukne vevstropisme. Adenovirus 40 og 41, som tilhører undergruppe F, forårsaker for eksempel gastroenteritt, vanligvis hos barn.⁴ Epidemisk keratokonjunktivitt er assosiert med undergruppe D og E, og luftveissykdommer er vanligvis assosiert med art B, C eller E.⁵ Adenovirusinfeksjon er vanligvis ervervet i barndommen, og viruset kan forbli latent i humant lymfoidvev i årevis.³

Humant metapneumovirus (hMPV) er et RNA-virus i paramyxovirusfamilien og kan forårsake øvre og nedre luftveissykdommer hos mennesker i alle aldre, spesielt blant små barn, eldre voksne og personer med svekket immunforsvar.⁶ hMPV er det primære etiologiske agenset som er ansvarlig for omtrent 5 % til 10 % av sykehusinnleggelsene av barn som lider av akutte luftveisinfeksjoner. Initial infeksjon med hMPV oppstår vanligvis i tidlig barndom og kan forårsake bronkiolitt og lungebetennelse, men gjentatt infeksjon er vanlig gjennom hele livet. På grunn av virusets langsomme vekst i cellekultur er molekylære metoder, slik som RT-PCR, den foretrukne diagnostiske modaliteten for å påvise hMPV.⁶

Humane rhinovirus (RV) og enterovirus (EV) er ledende årsaker til infeksjon hos mennesker. Disse to picornavirusene deler en identisk genomisk organisering, har lignende funksjonelle RNA-sekundære strukturer og er klassifisert innenfor samme slekt på grunn av den høye sekvenshomologien de viser.⁷ Til tross for deres felles genomiske trekk har disse to

virusgruppene forskjellige fenotypiske egenskaper. *In vivo* er rhinovirus begrenset til luftveiene, er ansvarlige for mer enn halvparten av øvre luftveisinfectionsjoner (URTI), og anses derfor for å være blant de hyppigste smittestoffene hos mennesker over hele verden.⁸ De fleste tilfeller av RV-infeksjoner er godartede, selvbegrensende, forkjølelleslignende sykdommer. Disse virusene kan imidlertid også forårsake alvorlig lungebetennelse hos eldre og pasienter med nedsatt immunforsvar, samt forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom og astma.⁸ Enterovirus infiserer først og fremst mage-tarm-kanalen og kan spre seg til andre steder, som sentralnervesystemet. Noen enterovirus, som D68, viser imidlertid spesifikk respiratorisk tropisme og har dermed egenskaper som ligner på rhinovirus.⁹⁻¹¹

Begrunnelse for PCR-testing

Polymerasekjedereaksjon (PCR) i sanntid er en metode for nukleinsyreamplifikasjon som brukes til å påvise spesifikke DNA-sekvenser oppnådd etter ekstraksjon og ved revers transkripsjon av RNA. Sanntids PCR-teknologi muliggjør rask og spesifikk måling av tilstedeværelsen av gener fra mikroorganismer assosiert med infeksjonssykdommer. En av de viktigste fordelene med denne teknologien er en kombinasjon av hastighet og følsomhet som overgår antigenpåvisning eller virusdyrking.^{12,13}

Forklaring av testen

cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC for bruk på **cobas omni** Utility Channel på **cobas**® 6800/8800 Systems er en automatisk multipleksanalyse som benytter revers transkripsjon-polymerasekjedereaksjon (RT-PCR) i sanntid for rask kvalitativ *in vitro*-påvisning og differensiering av humant ADV, hMPV og EV-RV i nasofaryngeale penselprøver (NPS) tatt i Copan Universal Transport Medium System (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport System (UVT) eller tilsvarende. RNA Internal Control, som brukes til å overvåke hele prøvepreparerings- og PCR-amplifikasjonsprosessen, tilsettes i hver prøve under prøveprosessering. Dessuten benytter testen eksterne kontroller (lavtitret positiv kontroll og en negativ kontroll).

Testprinsipper

cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC til bruk med **cobas omni** Utility Channel er basert på helautomatisk klargjøring av prøver (nukleinsyreekstraksjon og -rensing) etterfulgt av PCR-amplifikasjon og -påvisning. **cobas**® 6800/8800 Systems består av prøveforsyningsmodulen, overføringsmodulen, prosesseringsmodulen og analysemodulen. Automatisk databehandling utføres av **cobas**® 6800/8800 Systems-programvaren, som tilordner analyseresultater for alle analyser. Resultater kan gjennomgås direkte på systemskjermen og skrives ut som en rapport.

Nukleinsyre fra pasientprøver og tilsatt RNA-internkontroll (RNA IC) ekstraheres samtidig. Nukleinsyre frisettes ved tilsetning av proteinase og lyseringsreagens i prøven. Den frigjorte nukleinsyren bindes til silikaoverflaten på de tilsatte magnetiske glasspartiklene. Ubundne substanser og urenheter, som denaturert protein, cellerester og potensielle PCR-hemmere, fjernes under de påfølgende vasketrinnene. Rensede nukleinsyrer elueres fra de magnetiske glasspartiklene med elueringsbuffer ved høy temperatur. Eksterne kontroller (positive og negative) prosesseres på samme måte ved hver **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-kjøring.

cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC inneholder primerne og probene for ADV, hMPV og EV-RV som brukes i kombinasjon med **cobas omni** Utility Channel Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2) og 192-testkassetten inkludert i **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit. 192-testkassetten inneholder en intern kontroll som gjenkjennes av spesifikke primere og prober som er inkludert i **cobas omni** Utility Channel Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2).

Selektiv amplifisering av målnukleinsyre fra prøven og den positive kontrollen oppnås ved bruk av målvirusspesifikke forover- og reversprimere som er valgt fra konserverte regioner av ADV-gener (kapsidproteinforløper pVI og terminalproteinforløper pTP), hMPV-gener (matriseprotein) og EV-RV-gener (polyprotein). Selektiv amplifikasjon av RNA-internkontroll oppnås ved bruk av ikke-kompetitiv sekvens som er spesifikk for forover- og reversprimere uten homologi med ADV-, hMPV- og EV-RV-genomene. Amplifisert mål påvises ved spalting av fluorescensmerket oligonukleotidprobe. Et DNA-polymeraseenzym brukes til amplifikasjon.

Den klargjorte **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC Master Mix inneholder påvisningsprober som er spesifikke for nukleinsyre fra humant adenovirus, metapneumovirus og enterovirus/rhinovirus og RNA-internkontroll. Påvisningsprobene for ADV, hMPV, EV-RV og RNA-internkontroll er hver merket med unike fluoroforer som fungerer som rapporteringsfluorofor. Hver probe har også en annen fluorofor som fungerer som slukkerfluorofor. Når de intakte probenes fluorescenssignaler ikke er bundet til målsekvensen, undertrykkes de av slukkerfluoroforen. Under PCR-amplifikasjonstrinnet hybridiseres probene til det spesifikke enkelttrådede DNA-templatet, slik at proben splittes av 5'-til-3'-exonukleaseaktiviteten til DNA-polymerasen. Dette fører til at rapporterings- og slukkerfluoroforene separeres og at det genereres et fluorescenssignal. Ved hver PCR-syklus blir det generert stadig flere splittede prober, og det samlede signalet for rapporteringsfluoroforen økes samtidig. Hver rapporteringsfluorofor måles ved definerte bølgelengder, noe som muliggjør samtidig påvisning og differensiering av det amplifiserte målet og RNA-internkontrollen. Master Mix inneholder deoksyuridintrifosfat (dUTP) i stedet for deoksytymidintrifosfat (dTTP), som inngår i det nylig syntetiserte DNA-et (amplikon). Eventuelle kontaminerende amplikoner fra tidligere PCR-kjøringer destrueres av AmpErase-enzymet [uracil-N-glykosylase], som inngår i PCR-miksen, når det er varmet opp i det første termosyklusstrinnet. Nydannede amplikoner destrueres imidlertid ikke, siden AmpErase-enzymet inaktiveres straks det eksponeres for temperaturer over 55 °C.

Reagenser og materialer

Materialer som leveres for cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC, finner du i Tabell 1. Materialer som kreves, men som ikke medfølger, finnes i Tabell 2, Tabell 3, Tabell 4, Tabell 5 og Tabell 9.

cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC reagenser og kontroller

Alle uåpnede reagenser og kontroller skal oppbevares som anbefalt i Tabell 1 til Tabell 5.

Tabell 1 cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC (primere og prøber)

Oppbevares ved 2–8 °C
(P/N 09555625190)

Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Antall per kit 192 tester
ADV/hMPV/EV-RV UC PP	10 mM Tris, 0,1 mM EDTA, 0,09 % natriumazid oppstrøms- og nedstrøms-primere for ADV, hMPV, EV-RV, fluoroformerkede oligonukleotidprøver spesifikke for ADV, hMPV, EV-RV	1 × 0,65 ml

Tabell 2 cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit

Oppbevares ved 2–8 °C
(P/N 09555595190)

Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Antall per kit
ADV/hMPV/EV-RV UC (+) C	0,005 % vol./vol. lineært syntetisk ADV-, MPV- og EV-/RV-DNA i 99,9 % vekt/vol. diluent bestående av 0,05 % vekt/vol. natriumazid, 20 µg/ml Poly rA, 0,10 mM EDTA, 10 mM Tris, pH 8,0	16 ml (10 × 1,6 ml)

Tabell 3 cobas omni Utility Channel Reagent Kit (UC)

Oppbevares ved 2–8 °C
(P/N 09052011190)

Reagenser	Reagensingredienser	Antall per kit 192 tester
192 testkassetter		
Proteinaseløsning (PASE)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, kalsiumklorid, kalsiumacetat, 8 % proteinase, glyserol EUH210: Sikkerhetsdatablad er tilgjengelig på anmodning. EUH208: Inneholder subtilisin fra <i>Bacillus subtilis</i> . Kan utløse en allergisk reaksjon.	22,3 ml
RNA-internkontroll (RNA-QS)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % armert RNA-konstruksjon som inneholder primer- og probespesifikke sekvensregioner (ikke-infeksiøst RNA i MS2-bakteriofag), < 0,1 % natriumazid	21,2 ml
Elueringsbuffer (EB)	Tris-buffer, 0,2 % metyl-4-hydroksybenzoat	21,2 ml
Master Mix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroksid, < 0,1 % natriumazid	7,5 ml
R2 Empty Vessel (R2 EV)	Ikke relevant	1
Master Mix-reagens 2-flaske		
cobas omni Utility Channel Master Mix-reagens 2 (UC MMX-R2)	Trisinbuffer, kaliumacetat, < 18 % dimetylsulfoksid, glyserol, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP-er, < 0,01 % forover- og reversprimere for internkontroll, < 0,01 % fluorescensmerkede oligonukleotidprober spesifikke for RNA-internkontroll, < 0,01 % oligonukleotidaptamer, < 0,01 % Z05D DNA-polymerase, < 0,1 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylase) (mikrobiell), < 0,1 % natriumazid	19,6 ml (2 × 9,8 ml)


Tabell 4 cobas® Buffer Negative Control Kit

Oppbevares ved 2–8 °C
(P/N 09051953190)

Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Antall per 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 for prøvepreparering

Tabell 5 cobas omni-reagenser for prøvepreparering*

Reagenser	Reagensingredienser	Antall per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiske glasspartikler, Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, < 0,1 % natriumazid	480 tester	Ikke relevant
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 06997511190)	Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ikke relevant
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 06997538190)	42,56 % (vekt per vekt) guanidintiocyanat***, 5 % (vekt/volum) polidokanol***, 2 % (vekt/volum) ditiotreitol***, dihydro-natriumsitrat	4 × 875 ml	 <p>FARE</p> <p>H302 + H332: Farlig ved svelging eller innånding. H314: Gir alvorlige etseskader på hud og øyne. H411: Giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann. EUH032: Ved kontakt med syre utvikles meget giftig gass. P273: Unngå utslipp til miljøet. P280: Benytt vernehansker/verneklær/øyevern/ansiktsvern/hørsevern. P303 + P361 + P353: VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll huden med vann. P304 + P340 + P310: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. Kontakt umiddelbart et GIFT-INFORMASJONSSENTER/en lege. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P391: Samle opp spill. 593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol</p>
cobas omni Wash Reagent (WASH) Oppbevares ved 15–30 °C (P/N 06997503190)	Natriumsitratdihydrat, 0,1 % metyl-4 hydroksybenzoat	4,2 l	Ikke relevant

* Disse reagensene er ikke inkludert i cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC-kitet. Se listen over ytterligere materiell som kreves (Tabell 8).

** Produktsikkerhetsmerking følger primært EUs GHS-retningslinjer.

*** Farlig stoff.

Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser

Reagenser skal oppbevares og håndteres som beskrevet i Tabell 6 og Tabell 7.

Når reagenser ikke er plassert i cobas® 6800/8800 Systems, skal de oppbevares ved temperaturene som er angitt i Tabell 6.

Tabell 6 Oppbevaring av reagenser (som ikke er plassert i systemet)

Reagens	Oppbevaringstemperatur
cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC ^a	2–8 °C
cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit	2–8 °C
cobas omni Utility Channel Reagent 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

^a Den klargjorte reagenskassetten kan oppbevares i opptil 7 dager ved 2–8 °C før første gangs bruk. Etter første bruk må du følge utløpsbetingelsene for cobas omni Utility Channel Reagent Kit i Tabell 7.

Reagenser som er plassert på cobas® 6800/8800 Systems, oppbevares ved riktige temperaturer, og utløpsdatoen overvåkes av systemet. cobas® 6800/8800 Systems tillater kun at reagenser brukes hvis alle betingelsene som vises i Tabell 7, er oppfylt. Systemet hindrer automatisk bruk av utløpte reagenser. Tabell 7 informerer brukeren om betingelsene for reagensoppbevaring som håndheves av cobas® 6800/8800 Systems.

Tabell 7 Betingelser for reagensholdbarhet som håndheves av cobas® 6800/8800 Systems

Reagens	Kitets utløpsdato	Holdbarhet for åpent kit	Antall kjøring som dette kitet kan brukes for	Holdbarhet på systemet (samlet tid på systemet ute av kjøleskap)
cobas omni Utility Channel Reagent Kit	Dato ikke passert	90 dager fra første gangs bruk	Maks. 40 kjøring	Maks. 40 timer
cobas® Buffer Negative Control Kit	Dato ikke passert	Ikke relevant ^a	Ikke relevant	Maks. 10 timer
cobas omni Lysis Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni MGP Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni Sample Diluent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni Wash Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant

^a Reagenser for engangsbruk.

^b Tiden måles fra første gang reagenset settes inn i cobas® 6800/8800 Systems.

Ytterligere materiell som kreves

Tabell 8 Materialer og forbruksartikler som brukes 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 for fast avfall og beholder for fast avfall eller Pose for fast avfall med innsats og oppdatert skuff for fast avfall for kit	07435967001 og 07094361001 eller 08030073001 og 08387281001
cobas omni Secondary Tubes 13×75 (tilleggsutstyr)	06438776001

Instrumentering og programvare som kreves

cobas® 6800/8800-programvare og **cobas®** ADV/hMPV/EV-RV UC-analysepakke må være installert på instrumentet/
instrumentene. IG-serveren (Instrument Gateway-server) følger med systemet.

Tabell 9 Instrumentering

Utstyr	P/N
cobas® 6800 System (flyttbart alternativ)	05524245001 og 06379672001
cobas® 6800 System (fast)	05524245001 og 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Prøveforsyningsmodul	06301037001
Instrument Gateway	06349595001
TWN3 Legic NFC USB (RFID-leser/-skriver)	07450460001
Ekstern PC med ekstern tilkobling levert av kunden	N/A
Strekkeskriver	N/A

Mer informasjon finnes i brukerveiledningen og brukerhjelpen for **cobas®** 6800/8800 Systems.

Merk: Kontakt din lokale Roche-representant for en detaljert liste over hvilke prøverack, rack for tilstoppede spisser og rackbrett som kan brukes på instrumentene.

Krav til oppbevaring og håndtering

Advarsler og forholdsregler

Som med alle laboratorieprosedyrer er god laboratoriepraksis essensielt for å sikre optimal ytelse for denne analysen. På grunn av testens høye sensitivitet, må det utvises aktsomhet for å sikre at reagenser og amplifikasjonsblandinger ikke kontamineres.

- Kun for bruk til *in vitro*-diagnostikk.
- **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC er ikke evaluert for bruk som en screeningtest for tilstedeværelse av ADV, hMPV og EV-RV i andre prøver enn NPS-prøver.
- Alle pasientprøver må håndteres som infeksiøse, og gode laboratorierutiner må følges. Disse er beskrevet i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories og i CLSI-dokumentet M29-A4.^{14,15} Kun personell som har opplæring i håndtering av infeksiøst materiale og i bruk av **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC og **cobas**® 6800/8800 Systems, skal utføre denne prosedyren.
- Alt materiale med human opprinnelse skal betraktes som potensielt infeksiøst og skal håndteres i samsvar med universelle forholdsregler. Hvis det oppstår søl, desinfiser umiddelbart med en nylaget løsning av 0,5 % natriumhypokloritt i destillert eller deionisert vann (fortynn klor til husholdningsbruk i forholdet 1:10) eller følg gjeldende laboratorieprosedyrer.
- Det anbefales å bruke sterile engangspipetter og nukleasefrie pipettespisser. Bruk kun medfølgende eller spesifiserte forbruksartikler for å sikre optimal testytelse.
- Sikkerhetsdatablad (SDS) er tilgjengelig fra ditt lokale Roche kontor på forespørsel.
- Følg angitte prosedyrer og retningslinjer nøye for å sikre at testen utføres korrekt. Eventuelle avvik fra prosedyrene og retningslinjene kan påvirke testytelsen, slik at den ikke blir optimal.
- Falske positive resultater kan oppstå hvis krysskontaminering av prøver ikke forhindres under prøve-håndtering og prøveprosessering.
- Informer lokale kompetente myndigheter om eventuelle alvorlige hendelser som kan oppstå når du bruker denne analysen.

Håndtering av reagenser

- Håndter alle reagenser, kontroller og prøver i henhold til god laboratoriepraksis for å unngå krysskontaminering av prøver eller kontroller.
- Inspiser visuelt reagenskassett og flasker, diluent, lyseringsreagens og vaskereagens før bruk for å sikre at det ikke er tegn på lekkasje. Ikke bruk materialet til testing hvis det er tegn på lekkasje.
- **cobas omni** Lysis Reagent inneholder guanidintiocyanat, et potensielt farlig kjemikalium. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade.
- **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC, **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas omni** MGP Reagent og **cobas omni** Specimen Diluent inneholder natriumazid som konserveringsmiddel. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade. Fortynn med vann før du tørker opp eventuelt søl av reagensene.
- Sørg for at **cobas omni** Lysis Reagent, som inneholder guanidintiocyanat, ikke kommer i kontakt med natriumhypoklorittløsning (klorløsning). Denne blandingen kan produsere en svært giftig gass.

- Kast alle materialer som har vært i kontakt med prøver og reagenser, i henhold til nasjonalt, regionalt, og lokalt regelverk.

God laboratoriepraksis

- Ikke pipetter med munnen.
- Ikke spis, drikk eller røyk i angitte arbeidsområder.
- Bruk laboratoriehansker, laboratoriefrakk og vernebriller når du håndterer prøver og reagenser. Hansker må byttes mellom håndtering av prøver og **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC Kits, **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kits, **cobas omni** Utility Channel Reagent Kits, **cobas**® Buffer Negative Control Kits og **cobas omni**-reagenser for å hindre kontaminering. Unngå kontaminering av hanskene når prøver og kontroller håndteres.
- Vask hendene nøye etter håndtering av prøver og reagenser og etter at hanskene er tatt av.
- Rengjør og desinfiser alle arbeidsoverflater nøye med en nylaget løsning av 0,5 % natriumhypokloritt i destillert eller de-ionisert vann (fortynn klor til husholdningsbruk i forholdet 1:10). Tørk deretter av overflaten med 70 % etanol.
- Hvis det søles på **cobas**® 6800/8800-instrumentet, følg instruksjonene i brukerhjelpen og/eller brukerveiledningen for **cobas**® 6800/8800 Systems for å sørge for tilstrekkelig rengjøring og dekontaminering av instrumentoverflatene.

Prøvetaking, -transport og -oppbevaring

Merk: Alle prøver og kontroller må behandles som om de er potensielt infeksiose.

Oppbevar alle prøver ved angitte temperaturer.

Prøvens holdbarhet blir redusert ved høye temperaturer.

Sikre at prøver bringes til romtemperatur før de overføres til et **cobas omni**-sekundærrør.

Prøvetaking

- Nasofarynksprøver skal tas i henhold til standard prøvetakingsteknikk ved hjelp av prøvepensler med flosset hode og plasseres umiddelbart i 3 ml UTM-RT, UVT eller tilsvarende.
- Se bruksanvisningen for prøvetakingsenhetene for fareinformasjon.

Transport og oppbevaring

- Prøver må transporteres i samsvar med alle gjeldende forskrifter for transport av biologisk materiale.
- Etter prøvetaking kan prøvene oppbevares i primærrør i opptil 4 timer ved 15–25 °C, opptil 3 dager ved 2–8 °C eller opptil 30 dager ved –20 til –80 °C med maksimalt 3 fryse- og tinesykluser.

Bruksanvisning

Merknader til prosedyren

- Analysen er kun beregnet for bruk med **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC USAP fra Roche.
- Ikke bruk reagenser fra **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC, **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit eller **cobas omni** etter de respektive utløpsdatoene.
- Bruk kun UC MMX-R2-flaskene som følger med reagenskassetten.
- Forbruksartikler skal ikke gjenbrukes. De er kun for engangsbruk.
- Sørg for at strekkodeetikettene på prøverørene vises gjennom åpningene på siden av prøverackene. Se brukerhjelpen for **cobas**® 6800/8800 Systems for informasjon om riktig spesifisering av strekkodeetiketter og tilleggsinformasjon om innlasting av prøverør.
- Se brukerhjelpen og/eller brukerveiledningen for **cobas**® 6800/8800 Systems for informasjon om riktig vedlikehold av instrumenter.

Kjøre cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC

cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC kan kjøres med et minste påkrevd prøvevolum på 0,6 ml i cobas omni-sekundærrør for prøver tatt i UTM-RT, UVT eller tilsvarende.

Figur 1 cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC-testprosedyre

1	Logg på systemet. Trykk på Start for å klargjøre systemet. Bestill tester.
2	Fyll på reagenser og forbruksartikler som anvist av systemet: <ul style="list-style-type: none">• Mat inn testspesifikke reagenskassetter.• Mat inn kontrollkassetter.• Mat inn pipettespisser.• Mat inn prosesseringsbrett.• Mat inn MGP-reagenser.• Mat inn mikrobrønnplater.• Etterfyll Specimen Diluent.• Etterfyll Lysis Reagent.• Etterfyll Wash Reagent.
3	Last prøver på systemet: <ul style="list-style-type: none">• Last prøverack og rack for tilstoppede spisser på prøveforsyningsmodulen.• Kontroller at prøvene er godtatt i overføringsmodulen.
4	Start kjøringen ved å velge knappen Start manually (Start manuelt) i programvaren på instrumentet, eller vent til instrumentet starter automatisk etter 120 minutter eller hvis analyseserien er full.
5	Gjennomgå og eksportere resultater.
6	Ta ut og sett kork på eventuelle prøverør som oppfyller minstekravene til volum, ved behov, og oppbevar dem for fremtidig bruk. Rengjør instrumentet: <ul style="list-style-type: none">• Mat ut tomme kontrollkassetter.• Tøm mikrobrønnplateskuffen.• Tøm væskeavfall.• Tøm fast avfall.

Klargjøre reagenskassetten

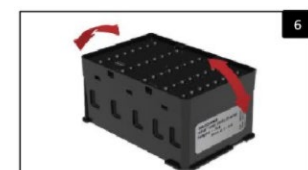
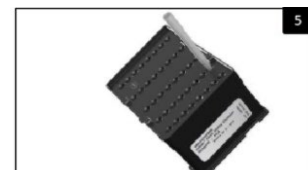
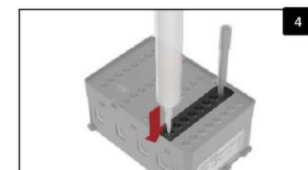
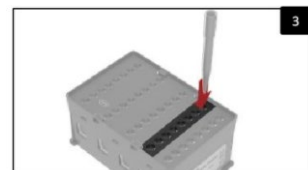
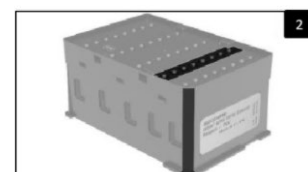
PCR MMX R2 klargjøres ved å blande Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2) og **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-primere og -prober lastet på **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit 192-testkassetten.

- Hent Master Mix Reagent 2 (UC MMX-R2, se bilde 1) fra **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit og **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-primere og -prober fra oppbevaring ved 2–8 °C.
- Bland UC MMX-R2 på rullemikser i 5 minutter ved romtemperatur.
Merk: Vend flasken 20 ganger hvis ingen rullemikser er tilgjengelig.
- Overfør 10 ml UC MMX-R2-reagens til et lysbeskyttet polypropylenrør.
Merk: Se brukerhjelpen for **cobas omni** Utility Channel for detaljer om trinnene for overføring.
- Bland og sentrifuger **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-primere og -prober.
- Tilsett 0,600 ml **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-primere og -prober (se Tabell 1) i det lysbeskyttede polypropylenrøret.
- Bland polypropylenrøret i 5 minutter på rullemikseren.
Merk: Vend flasken 20 ganger hvis ingen rullemikser er tilgjengelig.



Reagenskassetten klargjøres ved å laste PCR-blandingen inn i reagenskassetten fra **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit.

- Plasser reagenskassetten ved å sette den skrå kanten i nedre høyre hjørne (se bilde 2).
Merk: Den andre raden fra høyre side inneholder den tomme MMX-beholderen.
- Plasser en 1 ml pipettespiss i øverste septumhullsrad 2 (se bilde 3).
Merk: Pipettespissen lar lufttrykket i beholderen justeres mens den klargjorte PCR-blandingen tilsettes.
- Bruk en repetisjonspipette med en 10 ml pipettespiss. Fyll pipettespissen med 9,7 ml klargjort PCR-blanding.
- Sett den fylte pipetten inn i det nedre septumhullet på reagenskassetten. Punkter septumet dypt nok til å unngå søl i rad 2 (se bilde 4).
- Vipp reagenskassetten i en vinkel på 45° i lengderetningen fra bunnen. Sørg for at kassetten hviler på kanten der pipetten med spissen på 10 ml er satt inn (se bilde 5).
- Pipetter 9,7 ml av den klargjorte PCR-blandingen sakte og forsiktig gjennom det nederste septumet og inn i den tomme beholderen i rad 2 (se bilde 5). Hvis det er mulig, dispenser den klargjorte PCR-blandingen i én bevegelse. Sørg for at riktig volum av klargjort PCR-blanding er pipettert.
- Sørg for at det ikke er væske i pipettespissen på 1 ml, og fjern den fra septumet.
Merk: Hvis det er væske i spissen, dreier du spissen forsiktig for å frigjøre væsken fra spissen tilbake i kassetten. Hvis det fortsatt er væske i spissen på 1 ml, gjør du følgende: Bruk repetisjonspipetten med en spiss på 10 ml, og fjern noe av den pipetterte PCR-blandingen fra kassettbodyen til det ikke er igjen væske i spissen på 1 ml. Pipetter eventuell væske i pipettespissen på 10 ml sakte og forsiktig tilbake i kassettbodyen. Når begge spissene er tomme, kan spissene fjernes fra kassetten.
- Vipp reagenskassetten sakte 20 ganger for å fjerne luftbobler fra den nylig fylte beholderen (se bilde 6).
- På etiketten til 192-testkassetten for **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit registreres analysenavnet (**cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC), datoen kassetten ble klargjort og lotnummeret til analysesettets primere og prober (P&P Mix Lot). Merk også av i ruten "P&P Added" (P&P tilsatt) for å bekrefte at blanding av primere og prober er tilsatt.



RFID-merket til den klargjorte reagenskassetten for **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit opprettes som følger:

- Åpne **cobas omni** Utility Channel Tool ved hjelp av Roche Utility Channel Tool-startikonet på skrivebordet.
- Klikk på knappen “Open UC analysis package” (Åpne UC-analysepakke), og velg filen USAP.zip fra delen Recently used UC specific analysis packages (Nylig brukte UC-spesifikke analysepakker), eller last inn UC_AMER USAP via “Open published UC analysis package to write on reagent cassette RFID tag” (Åpne publisert UC-analysepakke for å skrive på RFID-tagget til reagenskasset). Skjermbildet for UC-analysepakke i fanen UCAP åpnes.
- Klikk på knappen “Reagent cassette” (Reagenskasset) i panelet “UC analysis package” (UC-analysepakke).
- Skriv inn lotnummeret til **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit i feltet for reagenskassetlot-ID.
- Plasser RFID-leseren/-skriveren ved siden av RFID-taggen på Utility Channel-reagenskassetten som det skal skrives på.
- Klikk på knappen “Write data on the RFID tag” (Skriv data på RFID-taggen) for å skrive RFID-merket.
- Sett inn den klargjorte reagenskassetten på **cobas**® 6800/8800 Systems.
- Den klargjorte reagenskassetten kan oppbevares i opptil 7 dager ved 2–8 °C for første gangs bruk. Etter første bruk må du følge utløpsbetingelsene for **cobas omni** Utility Channel Reagent Kit i Tabell 7.

Klargjør prøver og kontroller

Det må analyseres én positiv kontroll som prøve i hver kjøring og for hver nye reagenskasset. For å garantere at hver kontrollanalyseserie inneholder en positiv kontroll, anbefales det å bruke hele **cobas omni** Utility Channel-reagenskassetten før du laster inn en ny **cobas omni** Utility Channel-reagenskasset.

Prøver tatt i UTM-RT, UVT eller tilsvarende og positiv kontroll må sentrifugeres og overføres til separate **cobas omni** sekundærrør (0,6 ml) før behandling på **cobas**® 6800/8800 Systems. Prøver som er overført til **cobas omni**-sekundærrør, skal behandles med VTM som valgt prøvetype.

Merk: Ved bruk av frosne NPS-prøver må prøvene stå i romtemperatur til de er helt tint, og deretter sentrifugeres i 3 til 5 sekunder før bruk.

Vær alltid forsiktig ved overføring av prøver fra et primærprøvetakingsrør til et sekundærrør.

Bruk pipetter med aerosolbarriere- eller “positive displacement”-spiss for å håndtere prøver.

Bruk alltid en ny pipettespiss til hver prøve.

Sikre at prøver bringes til romtemperatur før de overføres til et cobas omni-sekundærrør.

Definer testbestilling

Opprett en testbestilling som beskrevet i brukerveiledningen for **cobas**® 6800/8800 Systems.

- Velg “VTM” fra rullegardinmenyen i prøvetypefeltet.
- Velg “UC_AMER” fra rullegardinmenyen i testområdet.
- Sørg for at volumet er angitt som 400 µl i volumområdet.
- Lagre og utfør testen som beskrevet i brukerveiledningen for **cobas**® 6800/8800 Systems.

Se brukerveiledningen for **cobas**® 6800/8800 Systems for flere detaljer.

Resultater

cobas® 6800/8800 Systems påviser automatisk ADV, hMPV og EV-RV for hver individuelt prosessert prøve og kontroll, og viser individuelle målresultater for prøver og positiv kontroll samt testgyldighet og totale resultater for negativ kontroll.

Kvalitetskontroll og analyseseriegyldighet av resultater

- Én cobas® Buffer Negative Control [BUF (-) C] og én cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC Control [ADV/hMPV/EV-RV UC (+) C] må behandles med hver analyseserie.
- Sjekk for flagg og deres tilhørende resultater i cobas® 6800/8800-programvaren og/eller rapporten for å sikre at analyseserien er gyldig.
- Alle flagg beskrives i brukerhjelpen for cobas® 6800/8800 Systems.
- Analyseserien er gyldig hvis det ikke vises noen flagg for den negative kontrollen, og hvis den positive kontrollen er positiv for alle mål. Hvis analyseserien er ugyldig, må hele analyseserien testes på nytt.

Resultatene valideres automatisk av cobas® 6800/8800-programvaren avhengig av resultatene av den negative kontrollen.

Valideringen av positiv kontroll må utføres av operatøren basert på resultatene av den positive kontrollen.

For å fastslå at den er gyldig, må du tolke resultatene fra kontrollene og internkontrollen som beskrevet i Tabell 10 nedenfor.

Tabell 10 Tolkning av gyldighet for analyseserie og resultater

Gyldighet	Kontroll	Gyldig	Ugyldig	Validering
Analyseserie	(-) Ctrl	Angitt som "gyldig" i kolonnen for testresultat	Angitt som "ugyldig" i kolonnen for testresultat (Alle prøver i analyseserien må testes på nytt.)	cobas® 6800/8800 Systems
	(+) Ctrl	Ct-verdi angitt i hver målkolonne	Angitt som "ugyldig" eller "negativ" i én av målkolonnene (1, 2 ELLER 3) (Alle prøver i analyseserien må testes på nytt.)	Operatør
Prøve	IC	Angitt som "Yes" (Ja) i gyldighetskolonne	Angitt som "No" (Nei) i gyldighetskolonne OG for mål 1, 2 OG 3: Ugyldig (Ugyldig prøve må testes på nytt.)	cobas® 6800/8800 Systems

Tolkning av resultater

Hvis analyseserien og prøven er gyldig, er resultattolkningen for hvert mål basert på resultatene levert av cobas® 6800/8800 Systems og beskrevet i Tabell 11. Ugyldige resultater for én eller flere målkombinasjoner er mulig og rapporteres spesifikt for hver kanal på cobas® 6800/8800 Systems. I slike tilfeller bør den originale prøven testes på nytt for å oppnå et gyldig resultat. Hvis målresultatet fremdeles er ugyldig, skal det innhentes en ny prøve.

Resultater og tilhørende tolkning for påvisning av ADV, hMPV og EV-RV vises nedenfor (Tabell 11).

Tabell 11 Tolkning av cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC-resultater

Mål 1 (MPV)	Mål 2 (ADV)	Mål 3 (EVRV)	Tolkning
MPV Negativ	Hvilken som helst	Hvilken som helst	Målresultat for MPV er gyldig. Resultat for RNA fra MPV er ikke påvist.
MPV Ct-verdi	Hvilken som helst	Hvilken som helst	Målresultat for MPV er gyldig. Resultat for RNA fra MPV er påvist.
Ugyldig	Hvilken som helst	Hvilken som helst	Målresultat for MPV er ugyldig. Prøven skal reanalyseres. Hvis resultatet fremdeles er ugyldig, skal det innhentes en ny prøve.
Hvilken som helst	ADV Negativ	Hvilken som helst	Målresultat for ADV er gyldig. Resultat for DNA fra ADV er ikke påvist.
Hvilken som helst	ADV Ct-verdi	Hvilken som helst	Målresultater for ADV er gyldige. Resultat for DNA fra ADV er påvist.
Hvilken som helst	Ugyldig	Hvilken som helst	Målresultat for ADV er ugyldig. Prøven skal reanalyseres. Hvis resultatet fremdeles er ugyldig, skal det innhentes en ny prøve.
Hvilken som helst	Hvilken som helst	EVRV Negativ	Målresultat for EVRV er gyldig. Resultat for RNA fra EVRV er ikke påvist.
Hvilken som helst	Hvilken som helst	EVRV Ct-verdi	Målresultater for EVRV er gyldige. Resultat for RNA fra EVRV er påvist.
Hvilken som helst	Hvilken som helst	Ugyldig	Målresultat for EVRV er ugyldig. Prøven skal reanalyseres. Hvis resultatet fremdeles er ugyldig, skal det innhentes en ny prøve.
Ugyldig	Ugyldig	Ugyldig	Ingen av målresultatene er gyldige. Prøven skal reanalyseres. Hvis resultatet fremdeles er ugyldig, skal det innhentes en ny prøve.

Testens begrensninger

- cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC er kun evaluert for bruk i kombinasjon med cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC Control Kit, cobas omni Utility Channel Reagent Kit, cobas® Buffer Negative Control Kit, cobas omni MGP Reagent, cobas omni Lysis Reagent, cobas omni Specimen Diluent og cobas omni Wash Reagent for bruk på cobas® 6800/8800 Systems.
- Analysen er kun beregnet for bruk med UC_AMER USAP fra Roche.
- Pålitelige resultater avhenger av riktige prosedyrer for prøvetaking, oppbevaring og håndtering av prøver.
- Denne testen skal brukes til påvisning av ADV, hMPV og EV-RV (serotyper/arter beskrevet i avsnitt "Inklusivitet" i en ikke-klinisk ytelseevalueringstudie) i nasofaryngeale penselprøver tatt i UTM-RT, UVT eller tilsvarende. Testing av andre prøvematerialer med cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC kan føre til unøyaktige resultater.
- Påvisning av ADV-, hMPV- og EV-RV-nukleinsyre kan påvirkes av prøvetakingsmetoder, pasientfaktorer (f.eks. forekomst av symptomer) og/eller infeksjonsfase.
- Som med molekylære tester kan mutasjoner i målregionene til cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC påvirke primer- og/eller probebinding og føre til at forekomst av virus ikke blir påvist.
- Falskt negative eller ugyldige resultater kan forekomme som følge av interferens. Internkontrollen er inkludert i cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC (i cobas omni Utility Channel Reagent Kit) for å bidra til å identifisere prøver som inneholder substanser som kan interferere med nukleinsyreisolasjon og PCR-amplifikasjon.
- Tilsetning av AmpErase-enzym i cobas omni Utility Channel Master Mix-reagenset muliggjør selektiv amplifikasjon av målnukleinsyren. Kontaminering av reagensene kan imidlertid bare unngås gjennom gode laboratorierutiner og ved å følge prosedyrene som er spesifisert i denne bruksanvisningen, nøye.

Evaluering av analytisk ytelse

Viktige ytelsesegenskaper

Deteksjonsgrense (LoD)

Deteksjonsgrensene for cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC ble bestemt ved å analysere seriefortynninger av hMPV A1_9-, ADV C2- og Cox A21-stammer levert og kvantifisert i TCID₅₀/ml (ZeptoMetrix), i en pool av ADV-/hMPV-/EV-RV-negative NPS-prøver. Paneler med seks konsentrasjonsnivåer, inkludert en negativ panelprøve, ble testet med tre reagensloter av cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC (Tabell 12). Studien viser at cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC påviser hMPV A1_9, ADV C2 og Cox A21 ved respektive konsentrasjoner på 0,81, 3,29 og 2,05 TCID₅₀/ml (Tabell 13).

Tabell 12 LoD-bestemmelse

Virusstamme	Kitlot	LoD _{95 %} [TCID ₅₀ /ml]	95 % KI for LoD [TCID ₅₀ /ml]	Treffrate ≥ 95 % [TCID ₅₀ /ml]	Gjennomsnittlig Ct ved ≥ 95 % treffrate
hMPV A1_9	Lot 1	0,27	0,27-0,27	0,67	42,40
	Lot 2	0,81	0,45-1,17	2,00	38,80
	Lot 3	0,23	0,23-0,23	0,67	41,43
	Lot 1-3	0,57	0,43-0,72	0,67	42,21
ADV C2	Lot 1	2,23	1,57-2,90	5,00	34,68
	Lot 2	3,29	1,57-5,00	5,00	34,37
	Lot 3	2,39	1,58-3,19	5,00	34,02
	Lot 1-3	2,61	1,58-3,64	5,00	34,36
Cox A21	Lot 1	1,48	0,17-2,78	1,67	36,60
	Lot 2	2,05	0-7,03	5,00	34,28
	Lot 3	1,62	0,34-2,89	1,67	35,86
	Lot 1-3	0,65	0-1,93	1,67	36,23

Tabell 13 Sammendrag av LoD for minst følsomme reagenslot

Virusstamme	Prøvemateriale	LoD _{95 %}	Nedre – øvre LoD _{95 %}
hMPV A1_9	NPS	0,81 TCID ₅₀ /ml	0,45-1,17
ADV C2	NPS	3,29 TCID ₅₀ /ml	1,57-5,00
Cox A21	NPS	2,05 TCID ₅₀ /ml	0-7,03

Presisjon innen laboratoriet

Presisjonen til cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC ble bestemt ved å analysere to konsentrasjoner ($3 \times$ og $5 \times$ LoD_{95 %}) av ADV C2-, hMPV A1_9- og Cox A21-isolater enkeltvis tilsatt i UTM supplert med relevante konsentrasjoner av genomisk DNA og mucin for å etterligne NPS-prøver (UTM-matrise). Prøvene ble testet over fem dager med tre cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC-reagensloter og tre operatører på ett instrument. Hver prøve ble kjørt gjennom hele cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC-testprosedyren på et helautomatisk cobas® 6800/8800 Systems. Resultatene vises i Tabell 14.

Tabell 14 Sammendrag av presisjon

Mål	Tilsetningsnivå	Variabilitet mellom operatører			Variabilitet mellom cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC-reagensloter			Variabilitet mellom dager/kjøringer		
		Gjennomsnitt Ct	SD	CV (%)	Gjennomsnitt Ct	SD	CV (%)	Gjennomsnitt Ct	SD	CV (%)
ADV C2	$3 \times$ LoD _{95 %}	31,91	0,09	0,28	32,07	0,21	0,65	31,90	0,27	0,85
	$5 \times$ LoD _{95 %}	30,18	0,11	0,38	30,11	0,26	0,88	30,12	0,21	0,69
hMPV A1_9	$3 \times$ LoD _{95 %}	37,88	0,17	0,46	36,97	0,44	1,20	37,26	1,03	2,76
	$5 \times$ LoD _{95 %}	33,59	0,27	0,81	33,70	0,09	0,26	33,35	1,06	3,18
Cox A21	$3 \times$ LoD _{95 %}	34,74	0,15	0,44	34,47	0,20	0,58	34,39	0,14	0,40
	$5 \times$ LoD _{95 %}	32,68	0,21	0,65	32,89	0,13	0,41	32,73	0,49	1,49

Reproduserbarhet

Reproduserbarheten til cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC ble bestemt ved å teste positive panelprøver ved to konsentrasjoner ($3 \times$ og $5 \times$ LoD_{95 %}) av ADV-, hMPV- og Cox A21-stammene separat tilsatt i UTM-matrise. Prøvene ble testet på to instrumenter/steder. Hver prøve ble kjørt gjennom hele cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC-testprosedyren på et helautomatisk cobas® 6800/8800 Systems. Resultatene vises i Tabell 15.

Tabell 15 Sammendrag av reproduserbarhet

Mål	Tilsetningsnivå	Reproduserbarhet		
		Gjennomsnitt Ct	SD	CV (%)
ADV	$3 \times$ LoD _{95 %}	32,14	0,45	1,40
	$5 \times$ LoD _{95 %}	30,54	0,33	1,08
hMPV	$3 \times$ LoD _{95 %}	37,91	0,17	0,46
	$5 \times$ LoD _{95 %}	34,18	0,61	1,78
Cox A21	$3 \times$ LoD _{95 %}	35,07	0,29	0,82
	$5 \times$ LoD _{95 %}	33,01	0,14	0,42

Inklusivitet

Ti ADV-stammer (art B, C og E), åtte hMPV-stammer (serotype A1, A2, B1 og B2), sju RV-stammer (RV-art A og B) og ti EV-stammer (EV-art A, B, C og D) ble testet ved $3 \times \text{LoD}_{95\%}$ i UTM-matrise. Resultatene viser at cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC påviser stammene oppført i Tabell 16.

Tabell 16 Sammendrag av inklusivitet

Målpato-gen	Isolat
ADV	ADV B3
	ADV B7
	ADV B11
	ADV B14
	ADV B21
	ADV C1
	ADV C2
	ADV C5
	ADV C6
	ADV E4
hMPV	hMPV9 A1
	hMPV16 A1
	hMPV27 A2
	hMPV 3 B1
	hMPV 5 B1
	hMPV 4 B2
	hMPV 8 B2
	hMPV 18 B2
EV-RV	Rhinovirus B14
	Rhinovirus A16
	Rhinovirus B42
	Rhinovirus B70
	Rhinovirus A80
	Rhinovirus A2
	Rhinovirus 1A
	Coxsackievirus A21
	Coxsackievirus A10
	Enterovirus 68
	Echovirus 6
	Echovirus 9
	Echovirus 11
	Enterovirus 71
	Coxsackievirus B3
	Coxsackievirus B4
	Coxsackievirus A9

Analytisk spesifisitet (kryssreaktivitet og mikrobiell interferens)

Den analytiske spesifisiteten til cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC ble evaluert ved å fortynne virus, bakterier, sopp eller gjær (oppført i Tabell 17) med og uten ADV C2-, hMPV A1_9- og Cox A21-stammer (ko-formulert ved $3 \times \text{LoD}_{95\%}$) i UTM-matrise. Virus ble testet ved enten $1,00\text{E}+04$ eller $1,00\text{E}+05$ TCID₅₀/ml eller c/ml. Bakterier, gjær og sopp ble testet ved $1,00\text{E}+06$ CFU/ml, IFU/ml eller CCU/ml. Ingen av disse ikke-mårettede patogenene forstyrret cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC-ytelsen. Totalt ble 100 % av negative resultater oppnådd med cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC for alle ADV-/hMPV-/EV-RV-negative prøver, og 100 % av positive resultater ble oppnådd for alle ADV-/hMPV-/EV-RV-positive prøver.

Tabell 17 Mikroorganismer som testes for analytisk spesifisitet / kryssreaktivitet

Navn på mikroorganismer	Testet konsentrasjon
<i>Aspergillus fumigatus</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	$1,00\text{E}+06$ IFU/ml
Coronavirus-SARS-CoV-2	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
Cytomegalovirus (CMV)	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
Epstein-Barr-virus (EBV)	$1,00\text{E}+05$ kopier/ml
<i>Escherichia coli</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	$1,00\text{E}+04$ TCID ₅₀ /ml
Influenzavirus A H1N1	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
Influenzavirus B	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Legionella pneumophila</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
Meslingvirus	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
Kusmavirus	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
<i>Mycobacterium avium</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	$1,00\text{E}+06$ CCU/ml
<i>Neisseria elongata</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
Parainfluenza 1	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
Parainfluenza 2	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
Parainfluenza 3	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
Parainfluenza 4 b	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
Respiratorisk syncytialt virus A (RSV-A)	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
Respiratorisk syncytialt virus B (RSV-B)	$1,00\text{E}+05$ TCID ₅₀ /ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
<i>Streptococcus salivarius</i>	$1,00\text{E}+06$ CFU/ml
Varicella-Zoster-virus (VZV)	$1,00\text{E}+05$ kopier/ml

Interfererende substanser

Effekten av potensielt forstyrrende stoffer på ytelsen til **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC ble evaluert ved å teste ti eksogene og to endogene stoffer, med og uten ADV-, hMPV-, EV-RV-stammer i UTM-matrise (ko-formulert ved $3 \times \text{LoD}_{95\%}$). Både eksogene og endogene stoffer ble testet ved klinisk relevante konsentrasjoner (Tabell 18). Ingen av disse substansene forstyrret **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC-ytelsen ved testede konsentrasjoner. Totalt ble 100 % av negative resultater oppnådd med **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC for alle ADV-, hMPV- og EV-RV-negative prøver, og 100 % av positive resultater ble oppnådd for alle ADV-, hMPV- og EV-RV-positive prøver.

Tabell 18 Eksogene og endogene substanser testet for interferens

Substans	Endelig konsentrasjon
Zanamivir	5 mg/ml
Flutikason (flikotid inhalasjonsaerosol)	5 % (volum/volum)
Budesonid	0,039 mg/ml
Mupirocin	5 mg/ml
Oksymetazolin (Nasivin)	5 % (volum/volum)
Oseltamivirfosfat	8 mg/ml
Tobramycin	4 µg/ml
Lidokain	2,68 mg/ml
Bensokain	5 mg/ml
<i>Galphimia glauca</i> , <i>Histaminum hydrochloricum</i> , <i>Luffa operculata</i> , svovel (Luffeel)	5 % (volum/volum)
Slim	0,5 % (volum/volum)
Fullblod	1,5 % (volum/volum)

Koinfeksjon (kompetitiv interferens)

Koinfeksjonsraten blant pasienter med luftveissymptomer kan være høy, spesielt koinfeksjoner med rhinovirus/enterovirus som beskrevet i litteraturen.^{16,17} Ett mål med lav konsentrasjon ($3 \times \text{LoD}_{95\%}$) koinfisert med to mål med høy konsentrasjon ($1000 \times \text{LoD}_{95\%}$) ble testet. Referansen med enkeltvis tilsatt mål ($3 \times \text{LoD}_{95\%}$) og de negative NPS-prøvene ble også testet. Resultatene viser at **cobas**® ADV/hMPV/EV-RV UC kan påvise ADV-, hMPV- og EV-RV-mål både når de er tilsatt enkeltvis, og når de er tilsatt samtidig.

Evaluering av klinisk ytelse

Ytelsen til cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC ble evaluert i sammenligning med tre CE-IVD-sett for påvisning av ADV (Diagenode R-DiaADV), hMPV (Diagenode R-DiaRes) og EV-RV (Altona RealStar Enterovirus PCR Kit 1.0) internt ved bruk av arkiverte nasofaryngeale penselprøver (NPS).

Den kliniske evalueringsstudien besto av 188 prøver, inkludert 96 forhåndsutvalgte kliniske NPS-prøver med kjent status og 92 kliniske NPS-prøver med ukjent status.

Slik Tabell 19 viser, viste cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC høy prosentvis overensstemmelse med komparatortesten for påvisning av ADV, hMPV og EV-RV.

Tabell 19 Sammendrag av klinisk ytelse for cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC

Virus	Antall prøver	testresultater				Overensstemmelsesstatistikk		
		Overensstemmende positiv (N)	Avvikende positiv (N)	Overensstemmende negativ (N)	Avvikende negativ (N)	Overensstemmelsesparameter	Prosentvis overensstemmelse (%)	95 % CI (LCL, UCL)*
ADV	186	22	4	159	1	PPA	95,7 %	(79,0 %, 99,2 %)
						NPA	97,5 %	(93,9 %, 99,0 %)
hMPV	188	22	2	164	0	PPA	100,0 %	(85,1 %, 100,0 %)
						NPA	98,8 %	(95,7 %, 99,7 %)
EV-RV	188	40	7	139	2	PPA	95,2 %	(84,2 %, 98,7 %)
						NPA	95,2 %	(90,4 %, 97,7 %)

* To prøver ble ekskludert fra analysen som bekreftet tilhørende ADV-artene D og F.

Avvikende resultater mellom cobas® ADV/hMPV/EV-RV UC- og komparatoranalysen ble observert for 16 prøver. For ADV var det 4 avvikende positive prøver som sekvensering ikke ga tolkbare resultater for, men 1 av de 4 ble bekreftet ADV-positiv av leverandøren. Den avvikende negative ADV-prøven ble sekvensert, men resultatene var ikke tolkbare. De 2 avvikende hMPV-positive prøvene ble sekvensert, men ga ikke tolkbare resultater. Én av disse 2 positive prøvene ble bekreftet hMPV-positiv av leverandøren. Av de 7 avvikende EV-RV-positive prøvene som ble sekvensert, hadde tre tolkbare resultater som bekreftet RV-positivitet. Sekvenseringsresultatene var ikke tolkbare for fire prøver, men leverandøren bekreftet tre av disse som EV-RV-positive. De 2 avvikende negative resultatene ble bekreftet EV-RV-positive av leverandøren.

Tilleggsinformasjon

Viktige analysefunksjoner












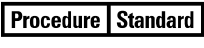








































Prøvetype	Nasofaryngeale penselprøver tatt i UTM-RT System eller UVT System eller tilsvarende
Minimum prøvemengde som kreves	0,6 ml*
Prøveprosesseringsvolum	0,4 ml
Testvarighet	Resultater er tilgjengelige senest 3,5 timer etter at prøven er matet inn på systemet.

* Dødvolum på 0,2 ml er identifisert for **cobas omni**-sekundærrørene. Andre rør som er kompatible med **cobas**® 6800/8800 Systems (se User Assistance Guide), kan ha forskjellig dødvolum og kreve mer eller mindre minimumsvolum.

Symboler

Følgende symboler brukes ved merking for Roche PCR-diagnostiske produkter.

Tabell 20 Symboler brukt ved merking av Roche PCR-diagnostiske produkter

 Alder eller fødselsdato	 Utstyr ikke for pasientnær testing	 QS IU per PCR-reaksjon, bruk QS internasjonale enheter (IU) per PCR-reaksjon ved beregning av resultatene.
 Tilleggsprogramvare	 Utstyr ikke for selvtesting	 Serienummer
 Angitt område (kopier/ml)	 Distributør (Merk: Gjeldende land/region kan være angitt under symbolet.)	 Sted
 Angitt område (IU/ml)	 Skal ikke brukes om igjen	 Standardprosedyre
 Autorisert representant i EU	 Kvinne	 Sterilisert med etylenoksid
 Strekkodedataark	 Kun for evaluering av IVD-ytelse	 Oppbevares på et mørkt sted
 Lotnummer	 Globalt handelsnummer	 Temperaturbegrensning
 Biologisk risiko	 Importør	 Testdefinisjonsfil
 Katalognummer	 <i>In vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr	 Denne siden opp
 CE-samsvarsmerking; dette utstyret er i samsvar med gjeldende krav til CE-merking av <i>in vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr	 Nedre grense for akseptområdet	 UltraSensitive-prosedyre
 Prøvetakingsdato	 Mann	 Unik utstyrs-ID
 Vennligst se brukerhjelpen	 Produsent	 Øvre grense for akseptområdet
 Inneholder tilstrekkelig til <n> tester	 Negativ kontroll	 Fyllestrek for urin
 Innhold i kitet	 Ikke-steril	 Kun USA: Føderal lov begrenser salg eller bestilling av dette utstyret til leger.
 Kontroll	 Pasientnavn	 Utløpsdato
 Produksjonsdato	 Pasientnummer	
 Utstyr for pasientnær testing	 Riv av her	
 Utstyr for selvtesting	 Positiv kontroll	
	 QS-kopier per PCR-reaksjon, bruk QS-kopier per PCR-reaksjon ved beregning av resultater.	

Teknisk support

For teknisk support/assistanse, kontakt din lokale Roche-representant:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Produsent og importør

Tabell 21 Produsent og importør



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com

Laget i USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varemerker og patenter

Se <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referanser

1. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med.* 2002;112 Suppl 6A:4s-12s. PMID: 11955454.
2. Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD, Stein C. The Global Burden of Disease 2000 Project: Aims, Methods and Data Sources. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No. 36. Rev. November 2001. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/healthinfo/paper36.pdf>. Accessed: 05-MAR-2022.
3. Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:441-62. PMID: 24982316.
4. World Health Organization. Chapter 6 – Viruses. In: *Water Recreation and Disease. Plausibility of Associated Infections: Acute Effects, Sequelae and Mortality* by Kathy Pond. IWA Publishing, London, UK. Available at: https://www.who.int/water_sanitation_health/bathing/recreadischap6.pdf. Accessed 05-MAR-2022.
5. Ghebremedhin B. Human adenovirus: Viral pathogen with increasing importance. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2014;4:26-33. PMID: 24678403.
6. Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: Review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis.* 2014;25:45-52. PMID: 24841931.
7. Tapparel C, Junier T, Gerlach D, et al. New complete genome sequences of human rhinoviruses shed light on their phylogeny and genomic features. *BMC Genomics.* 2007;8:224. PMID: 17623054.
8. Royston L, Tapparel C. Rhinoviruses and respiratory enteroviruses: Not as simple as ABC. *Viruses.* 2016;8. PMID: 26761027.
9. Dufresne AT, Gromeier M. A nonpolio enterovirus with respiratory tropism causes poliomyelitis in intercellular adhesion molecule 1 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:13636-41. PMID: 15353596.
10. Kujawski SA, Midgley CM, Rha B, et al. Enterovirus D68-Associated Acute Respiratory Illness – New Vaccine Surveillance Network, United States, July-October, 2017 and 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:277-80. PMID: 30921299.
11. Oberste MS, Maher K, Schnurr D, et al. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. *J Gen Virol.* 2004;85:2577-84. PMID: 15302951.
12. Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, et al. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2382-8. PMID: 16825353.
13. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:716-47. PMID: 18854489.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline, 4th ed. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI, 2014.
16. Lee J. Mixed respiratory viral infections in children with adenoviral infections. *Infect Chemother.* 2016;48:347-9. PMID: 28032489.
17. Al-Turab M, Chehadeh W, Al-Mulla F, Al-Nakib W. Human metapneumovirus in patients with respiratory tract infection in Kuwait. *J Med Virol.* 2011;83:1811-7. PMID: 21837799.

Dokumentrevisjon

Informasjon om dokumentrevisjon	
Doc Rev. 1.0 03/2022	Første utgivelse.
Doc Rev. 2.0 05/2022	Oppdaterte avsnittet Tiltenkt bruk for å inkludere bruken av testen som et hjelpemiddel i diagnostisering og differensiering av ADV, hMPV og EV-RV. Rettet feil i tabell 10. Typografiske feil rettet gjennom hele dokumentet. Kontakt din lokale Roche-representant hvis du har noen spørsmål.