

cobas[®] MRSA/SA Test

til brug på cobas[®] 4800-systemet

Til *in vitro*-diagnostik



cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit	240 Tests	P/N 05235782190
	960 Tests	P/N 05235804190
cobas[®] 4800 System Lysis Kit 1	240 Tests	P/N 06768253190
	960 Tests	P/N 06768270190
cobas[®] 4800 System Wash Buffer Kit	240 Tests	P/N 05235863190
	960 Tests	P/N 05235871190
cobas[®] 4800 System Internal Control Kit 1	20 Runs	P/N 06768318190
cobas[®] 4800 MRSA/SA Amplification/Detection Kit	80 Tests	P/N 06768113190
	240 Tests	P/N 06768172190
cobas[®] 4800 MRSA/SA Controls and Cofactor Kit	10 Runs	P/N 06768288190

INDHOLDSFORTEGNELSE

Tilsluttet brug

Oversigt over og forklaring af testen/principper for proceduren

Baggrund: Screening for MRSA og SA.....	4
Forklaring af testen	5
Principper for proceduren	5
Prøveforberedelse.....	5
PCR-amplifikation og TaqMan®-detektion	5
Selektiv amplifikation	5

Materialer, reagenser og prøver

Medfølgende materialer og reagenser	6
Reagensopbevaring og -håndtering	8
Yderligere nødvendige materialer.....	13
Valgfrie materialer.....	13
Nødvendige, men ikke medfølgende instrumenter og software.....	13

Krav til forholdsregler og håndtering

Advarsler og forholdsregler	14
God laboratoriepraksis	14
Kontaminering.....	15
Integritet	15
Bortskaffelse	15
Spildt materiale og rengøring	15
Indsamling, transport og opbevaring af prøver	16
Indsamling af prøver.....	16
Opbevaring og stabilitet af prøver under transport.....	16

Brugsanvisning

Kørsel af testen.....	17
Arbejdsgang	17
Testprocedure	17

Resultater

Kvalitetskontrol og validitet af resultater.....	21
Positiv kontrol	21
Negativ kontrol.....	21
Intern kontrol	21
Fortolkning af resultater.....	21
Liste over resultatflag.....	23

Dyrkning af kliniske prøver	24
Begrænsninger ved procedurerne	24

Evaluering af ikke-klinisk performance

Analytisk sensitivitet	26
Detektion af MRSA- og SA-genotyper	26
Geografisk inklusivitet	28
Præcision	29
Kompetitiv hæmning	30
Analytisk specificitet	31
Interferens	34
Klinisk performance ved brug af kliniske prøver	35
Resultater for MRSA-reproducerbarhed	37
SA-reproducerbarhedsresultater	39
Klinisk performance	41
Resultater	41
Forventede værdier	44

Yderligere oplysninger

Vigtige analysefunktioner	46
Symboler	47
Teknisk support	48
Producent og importør	48
Varemærker og patenter	48
Copyright	48
Litteraturliste	49
Dokumentrevision	50

Tilsigtet brug

cobas® MRSA/SA-testen på **cobas®** 4800-systemet er en automatisk PCR-analyse i real-time til hurtig, kvalitativ *in vitro*-påvisning af methicillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) og *Staphylococcus aureus* (SA) DNA fra nasale pondeprøver som hjælp ved forebyggelse og kontrol af MRSA- og SA-infektioner i sundhedssektoren. **cobas®** MRSA/SA-testen er ikke beregnet til at diagnosticere, guide eller monitorere MRSA- eller SA-infektioner eller generere resultater om følsomhed over for methicillin. Et negativt resultat udelukker ikke nasal MRSA/SA-kolonisering. Ledsagende dyrkninger er nødvendige for at genfinde organismer til epidemisk typebestemmelse eller med henblik på yderligere følsomhedstestning.

Oversigt over og forklaring af testen/principper for proceduren

Baggrund: Screening for MRSA og SA

SA er et opportunistisk patogen, der bæres som kommensal organisme på huden og i næsen hos ca. 30 % af den normale befolkning. Det har potentiale til at medføre et bredt spektrum af sygdomme.¹ SA kan hurtigt tilpasse sig det selektive pres fra behandlinger med antibiotika, hvilket har medført fremkomst og spredning af MRSA-stammer. Resistens over for methicillin samt andre β -lactam antibiotika forekommer via *mecA*-genet, der er placeret på et stort mobilt genetisk element kaldet SCCmec (Staphylococcal Cassette Chromosome mec). *MecA*-genet koder for et ændret penicillinbindende protein (PBP) 2a. Dette forhindrer normal binding af β -lactam antibiotika til PBP i den cellevæg, hvor det ville have afbrudt syntesen af peptidoglycan-laget, hvilket resulterer i bakteriecelledød. Der skelnes mellem flere SCCmec-typer.² Adskillige MRSA-stammer er opstået og har spredt sig i hele verden, og SCCmec er overtaget af forskellige linjer af methicillinsensitiv SA.²

SA- og MRSA-stammer er en alvorlig kilde til smitte med infektioner inden for sundhedsplejen og har været ansvarlig for bakterieudbrud inden for sundhedssektoren globalt og i mange år.^{3,4} SA- og MRSA-infektioner er en stor belastning for sundhedssektoren samt for de enkelte hospitaler og er forbundet med betydelige sundhedsplejeomkostninger.⁵ Retningslinjer og anbefalinger⁶ samt hospitalsstandardprocedurer anbefaler aktiv screening og isolation og/eller dekolonisering af patienter for at kontrollere spredningen af MRSA og SA.⁷

I tilfælde af udbrud kan der iværksættes yderligere tiltag, som f.eks. screening af indlagte patienter og sundhedspersonale samt lukning af afdelinger. På trods af de offentlige retningslinjer kan retningslinjerne for infektionskontrol variere meget fra land til land og fra hospital til hospital.

Følsomheden af de metoder, der bruges, og tiden, der går, før analyseresultatet foreligger, synes at være de vigtigste faktorer for succes af screening og behandlingsstrategierne.⁸ De konventionelle dyrkningsbaserede metoder kræver flere dage, før der foreligger resultater, og giver ikke mulighed for hurtig implementering af specifikke foranstaltninger til infektionskontrol, men kræver i stedet, at der bruges mere generelle foranstaltninger til infektionskontrol for alle patienter. Kun hurtige teknikker, som f.eks. molekylære metoder, giver mulighed for tidlig detektion af MRSA og SA hos koloniserede patienter og efterfølgende implementering af passende forholdsregler mod spredning.⁹ En række rapporter har påvist værdien af hurtige molekylære test til hurtig detektion af kolonisering med MRSA og SA.¹⁰⁻¹³

cobas® MRSA/SA-testen anvender nasale podeprøver, der er indsamlet med COPAN MSwab Collection, Transport and Preservation-kit. Rørene med de primære prøver indsættes på **cobas®** 4800-systemet, hvor ekstraheringen af nukleinsyrer og PCR-reaktionsopsætningen foretages via en automatisk proces. Den efterfølgende real-time PCR-proces detekterer eventuel tilstedeværelse af MRSA- og SA-specifik DNA-target i prøven. Testen kan køres med **cobas®** Cdiff- og **cobas®** HSV 1- og 2-test ved med flere batches i samme kørsel. Alle tre test har den samme automatiske prøveekstraheringsproces samt PCR-profil til amplifikation og detektion.

Forklaring af testen

cobas® MRSA/SA-testen indeholder to hovedprocesser: (1) automatisk prøveforberedelse for at ekstrahere nukleinsyrer fra de nasale prøver, (2) PCR-amplifikation af target-DNA-sekvenser ved hjælp af MRSA- og SA-specifikke primere og real-time detektion af spaltede fluorescensmærkede MRSA- og SA-specifikke oligonukleotide detektionsprober. En intern kontrol, der indeholder en ikke-relateret randomiseret DNA-sekvens, tilsættes alle prøver før den automatisk prøveforberedelse og amplificeres og detekteres samtidig med hver prøve for at overvåge hele processen.

Principper for proceduren

Prøveforberedelse

Prøveforberedelse til **cobas®** MRSA/SA-testen automatiseres ved hjælp af **cobas®** x 480-instrumentet. Organismer lyses med kaotropisk stof, proteinase K og SDS-reagenser. De frigivne nukleinsyrer samt det tilsatte intern kontrol-DNA bindes af magnetiske glaspartikler. De vaskes og elueres derefter i en lille mængde buffer. Instrumentet tager derefter en afmålt mængde af det eluerede materiale og opsætter PCR-reaktionen med en aktiveret Master Mix.

PCR-amplifikation og TaqMan®-detektion

PCR og detektion af target-signal sker i **cobas®** z 480-analyseinstrumentet. Master Mix-reagenset indeholder primerpar og prober til tre targets: området for SCCmec-kassetten Right Extremity junction region, der er specifik for MRSA, et genomiske target for alle SA (inklusive MRSA) og intern kontrol. Hvis target-nukleinsyresekvenserne er til stede, vil en termostabil DNA-polymerase ved hjælp af de specifikke primere generere PCR-produkter (amplikon). Disse produkter detekteres af specifikke TaqMan-prober, der indeholder et fluorescerende farvestof og en quencher. En quencher undertrykker farvens fluorescens. Ved tilstedeværelse af PCR-produkt hybridiseres proben til produktet og spaltes af polymerasens 5' til 3' nukleaseaktivitet. Denne reaktion giver fluorescensen mulighed for at blive udsendt fra farven, og signalet registreres i real-time under hver PCR-cyklus af **cobas®** z 480-analyseinstrumentet. Signalet fortolkes af **cobas®** 4800-systemsoftwaren, som rapporterer det endelige resultat.

Selektiv amplifikation

Selektiv amplifikation af target-nukleinsyren fra prøven opnås i **cobas®** MRSA/SA-testen ved hjælp af AmpErase-enzym (uracil-N-glycosylase) og deoxyuridintrifosfat (dUTP). AmpErase-enzymet genkender og katalyserer nedbrydningen af DNA-streng, der indeholder deoxyuridin¹¹, men ikke DNA, der indeholder deoxythymidin. Deoxyuridin findes ikke i naturligt forekommende DNA, men findes altid i amplikon som følge af brugen af deoxyuridintrifosfat i stedet for thymidintrifosfat som en af dNTP'erne i Master Mix-reagenset. Derfor er det kun amplikonet, der indeholder deoxyuridin. Deoxyuridin gør kontaminerende amplikon modtageligt for nedbrydning med AmpErase-enzym, før amplifikationen af target-DNA'et. AmpErase-enzym, der findes i Master Mix-reagenset, katalyserer spaltningen af deoxyuridin-holdigt DNA ved deoxyuridin-residues ved at åbne deoxyribosekæden ved positionen C1. Ved opvarmning i den første

termiske cyklus ved den alkaliske pH i Master Mix brækker amplikonets DNA-kæde ved positionen for deoxyuridin, og dermed kan DNA'et ikke amplificeres. AmpErase-enzym er inaktivt ved temperaturer over 55 °C, dvs. i de termiske cyklusser, og derfor ødelægges target-amplikonet ikke. Det er påvist, at **cobas®** MRSA/SA-testen kan inaktivere mindst 10³ kopier af deoxyuridin-holdigt MRSA/SA-amplikon pr. PCR.

Materialer, reagenser og prøver

Medfølgende materialer og reagenser

Kit/kassetter	Indholdsstoffer i komponenter og reagenser	Antal pr. test	Sikkerhedssymbol og advarsel*
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (Prøveforberedelseskit til cobas® 4800-systemet) 240 test (P/N: 05235782190)	MGP (Magnetiske glaspartikler til cobas® 4800-systemet) Magnetiske glaspartikler 93 % isopropanol**	10 × 4,5 ml	 FARE H225: Meget brandfarlig væske og damp. H319: Forårsager alvorlig øjenirritation. H336: Kan forårsage sløvhed eller svimmelhed. P210: Holdes væk fra varme, varme overflader, gnister, åben ild og andre antændelseskilder. Rygning forbudt. P233: Hold beholderen tæt lukket. P261: Undgå indånding af tåge eller damp. P280: Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjenbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse/hørevern. P303 + P361 + P353: VED KONTAKT MED HUDEN (eller håret): Alt tilsmudset tøj tages straks af. Skyl huden med vand. P370 + P378: Ved brand: Anvend tørt sand, tørt kemisk eller alkoholbestandigt skum til brandslukning. 67-63-0 Propan-2-ol
	EB (Elueringsbuffer til cobas® 4800-systemet) Tris-buffer 0,09 % natriumazid	10 × 18 ml	Ikke relevant

Kit/kassetter	Indholdsstoffer i komponenter og reagenser	Antal pr. test	Sikkerhedssymbol og advarsel*
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (Prøveforberedelseskit til cobas® 4800-systemet) 960 test (P/N: 05235804190)	MGP (Magnetiske glaspartikler til cobas® 4800-systemet) Magnetiske glaspartikler 93 % isopropanol**	10 × 13,5 ml	 FARE H225: Meget brandfarlig væske og damp. H319: Forårsager alvorlig øjenirritation. H336: Kan forårsage sløvhed eller svimmelhed. P210: Holdes væk fra varme, varme overflader, gnister, åben ild og andre antændelseskilder. Rygning forbudt. P233: Hold beholderen tæt lukket. P261: Undgå indånding af tåge eller damp. P280: Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjebeskyttelse/ansigtsbeskyttelse/høreværn. P303 + P361 + P353: VED KONTAKT MED HUDEN (eller håret): Alt tilsmudset tøj tages straks af. Skyl huden med vand. P370 + P378: Ved brand: Anvend tørt sand, tørt kemisk eller alkoholbestandigt skum til brandslukning. 67-63-0 Propan-2-ol
	EB (Elueringsbuffer til cobas® 4800-systemet) Tris-buffer 0,09 % natriumazid	10 × 18 ml	Ikke relevant

Kit/kassetter	Indholdsstoffer i komponenter og reagenser	Antal pr. test	Sikkerhedssymbol og advarsel*
cobas® 4800 System Lysis Kit 1 240 test (P/N: 06768253190)	LYS-1 (Lysisbuffer 1 til cobas® 4800-systemet) Natriumcitrat 5 % polidocanol** 42,6 % guanidiniumthiocyanat** Dithiothreitol**	10 × 10 ml	 FARE 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/øjenskyttelse/ansigtsbeskyttelse/hørevern. 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
cobas® 4800 System Lysis Kit 1 240 test (P/N: 06768253190)	PK (Proteinase K til cobas® 4800-systemet) Tris-buffer EDTA Kalciumklorid Kalciumacetat < 2,0 % proteinase K* Glycerin	10 × 0,9 ml	 FARE H317: Kan forårsage allergisk hudreaktion. H334: Kan forårsage allergi- eller astma-symptomer eller åndedrætsbesvær ved indånding. P261: Undgå indånding af tåge eller damp. P280: Brug beskyttelseshandsker. P284: Anvend åndedrætsværn. P304 + P340: VED INDÅNDING: Flyt personen til et sted med frisk luft og sørg for, at vejtrækningen lettes. P333 + P313: Ved hudirritation eller udslæt: Søg lægehjælp. P342 + P311: Ved luftvejssymptomer: Ring til en GIFTINFORMATION/læge. 39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i> -serin

Kit/kassetter	Indholdsstoffer i komponenter og reagenser	Antal pr. test	Sikkerhedssymbol og advarsel*
	SDS (SDS-reagens til cobas® 4800-systemet) Tris-buffer Natriumdodecylsulfat 0,09 % natriumazid	10 × 3 ml	Ikke relevant
cobas® 4800 System Lysis Kit 1 960 test (P/N: 06768270190)	LYS-1 (Lysisbuffer 1 til cobas® 4800-systemet) Natriumcitrat 5 % polidocanol** 42,6 % guanidiniumthiocyanat** Dithiothreitol**	10 × 36 ml	 FARE 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 vejrtrækningen 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

Kit/kassetter	Indholdsstoffer i komponenter og reagenser	Antal pr. test	Sikkerhedssymbol og advarsel*
cobas® 4800 System Lysis Kit 1 960 test (P/N: 06768270190)	PK (Proteinase K til cobas® 4800 -systemet) Tris-buffer EDTA Kalciumklorid Kalciumacetat < 2,0 % proteinase K** Glycerin	20 × 1,2 ml	 FARE H317: Kan forårsage allergisk hudreaktion. H334: Kan forårsage allergi- eller astmasymptomer eller åndedrætsbesvær ved indånding. P261: Undgå indånding af tåge eller damp. P280: Brug beskyttelseshandsker. P284: Anvend åndedrætsværn. P304 + P340: VED INDÅNDING: Flyt personen til et sted med frisk luft og sørg for, at vejtrækningen lettes. P333 + P313: Ved hudirritation eller udslæt: Søg lægehjælp. P342 + P311: Ved luftvejssymptomer: Ring til en GIFTINFORMATION/læge. 39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i> -serin
	SDS (SDS-reagens til cobas® 4800 -systemet) Tris-buffer Natriumdodecylsulfat 0,09 % natriumazid	10 × 9 ml	Ikke relevant
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 240 test (P/N: 05235863190)	WB (Vaskebuffer til cobas® 4800 -systemet) Natriumcitratdihydrat 0,05 % N-methylisothiazolon-HCl	10 × 55 ml	Ikke relevant
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 960 test (P/N: 05235871190)	WB (Vaskebuffer til cobas® 4800 -systemet) Natriumcitratdihydrat 0,05 % N-methylisothiazolon-HCl	10 × 200 ml	Ikke relevant
cobas® 4800 System Internal Control Kit 1 20 kørsler (P/N: 06768318190)	IC-1 (cobas® 4800 IC-1) Tris-buffer EDTA < 0,01 % Poly rA RNA (syntetisk) 0,05 % natriumazid < 0,01 % ikke-smitsomt syntetisk intern kontrol DNA, indkapslet i Lambda-bakteriofag proteinkappe	20 × 0,5 ml	Ikke relevant

Kit/kassetter	Indholdsstoffer i komponenter og reagenser	Antal pr. test	Sikkerhedssymbol og advarsel*
cobas® 4800 MRSA/SA Amplification/Detection Kit 80 test (P/N: 06768113190)	MRSA/SA MMX (cobas® MRSA/SA Master Mix) Tricinbuffer EDTA Kaliumacetat Kaliumhydroxid Tween 20 Glycerol 0,09 % natriumazid < 0,19 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0,01 % upstream- og downstream-primere for MRSA, SA og IC (intern kontrol) < 0,01 % fluorescensmærkede MRSA-, SA- og mærkede IC-prober < 0,01 % oligonukleotid aptamer < 0,01 % Z05 DNA-polymerase (mikrobiel) < 0,02 % AmpErase-enzym (uracil-N-glycosylase) (mikrobielt)	10 × 0,3 ml	Ikke relevant
cobas® 4800 MRSA/SA Amplification/Detection Kit 240 test (P/N: 06768172190)	MRSA/SA MMX (cobas® MRSA/SA Master Mix) Tricinbuffer EDTA Kaliumacetat Kaliumhydroxid Tween 20 Glycerol 0,09 % natriumazid < 0,19 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0,01 % upstream- og downstream-primere for MRSA, SA og IC (intern kontrol) < 0,01 % fluorescensmærkede MRSA-, SA- og mærkede IC-prober < 0,01 % oligonukleotid aptamer < 0,01 % Z05 DNA-polymerase (mikrobiel) < 0,02 % AmpErase-enzym (uracil-N-glycosylase) (mikrobielt)	10 × 0,7 ml	Ikke relevant

Kit/kassetter	Indholdsstoffer i komponenter og reagenser	Antal pr. test	Sikkerhedssymbol og advarsel*
cobas® 4800 MRSA/SA Controls and Cofactor Kit 10 kørsler (P/N: 06768288190)	MRSA/SA (+) C (cobas® MRSA/SA-positiv kontrol) Tris-buffer EDTA < 0,01 % Poly rA RNA (syntetisk) 0,05 % natriumazid < 0,01 % ikke-smitsomt plasmid-DNA (mikrobielt) indeholdende MRSA-sekvens < 0,01 % ikke-smitsomt plasmid-DNA (mikrobielt) indeholdende SA-sekvens	10 × 0,5 ml	Ikke relevant
	(-) C (Negativ kontrol til cobas® 4800-systemet) Tris-buffer EDTA < 0,01 % Poly rA RNA (syntetisk) 0,05 % natriumazid	10 × 0,5 ml	Ikke relevant
	Cofactor-1 (cobas® 4800 cofaktor-1) Manganacetat Magnesiumacetat 0,09 % natriumazid	10 × 1,7 ml	Ikke relevant

* Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.

** Biologisk farligt stof.

Reagensopbevaring og -håndtering

Reagens	Opbevarings-temperatur	Opbevaringstid
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (Prøveforberedelseskits til cobas® 4800-systemet)	2-8 °C	Holdbar til den angivne udløbsdato
cobas® 4800 System Lysis Kit 1 (Lysiskit 1 til cobas® 4800-systemet)	2-8 °C	Holdbar til den angivne udløbsdato
cobas® 4800 System Internal Control Kit 1 (Kit 1 med intern kontrol til cobas® 4800-systemet)	2-8 °C	Holdbar til den angivne udløbsdato
cobas® 4800 MRSA/SA Amplification/Detection Kit (MRSA/SA-amplifikations-/detektionskit til cobas® 4800)	2-8 °C	Holdbar til den angivne udløbsdato
cobas® 4800 MRSA/SA Controls and Cofactor Kit (Kit med MRSA/SA-kontroller og -cofaktor til cobas® 4800)	2-8 °C	Holdbar til den angivne udløbsdato
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (Vaskebufferkit til cobas® 4800-systemet)	15-25 °C	Holdbar til den angivne udløbsdato

Reagenser må ikke nedfryses.

Reagensudløbsdatoen er baseret på UTC (Coordinated Universal Time). Den lokale reagensudløbstid kan være forskudt med plus eller minus 12 timer, afhængigt af den lokale tidszone ift. UTC.

Yderligere nødvendige materialer

Materialer	P/N
CORE-spids, 1000 µl, rack med 96	04639642001
50 ml reagensreservoir	05232732001
200 ml reagensreservoir	05232759001
Ekstraheringsplade (deepwell) til cobas ® 4800-systemet	05232716001
AD-plade (microwell) 0,3 ml og forseglingsfilm til cobas ® 4800-systemet	05232724001
Hjælpepartel til forseglingsfilm	04900383001
32-positions carrier	04639529001
Pose til fast affald	05530873001 (lille) eller 04691989001 (stor)
Hamilton STAR-plastikslidske	Roche 04639669001
MSwab Collection, Transport and Preservation System	07007248190 eller COPAN P/N 404C.R eller 404C
Engangsbeskyttelseshandsker, uden talkum	Alle engangsbeskyttelseshandsker uden talkum kan bruges.
Vortex-mixer (enkelt rør)	Alle vortex-mixere kan bruges.

Ønskes yderligere oplysninger om de materialer, der sælges separat, kontaktes din lokale Roche-repræsentant.

Valgfrie materialer

Materialer	P/N
Forseglingsmåtte eller deepwell-pladedæksel	Roche 04789288001 eller Hamilton 6474-01
Låg, hvid farve (til genlukning af primære prøver efter kørsel)	07033893001 eller COPAN 2U008N100.R eller 2U008N100

Ønskes yderligere oplysninger om de valgfrie materialer kontaktes din lokale Roche-repræsentant.

Nødvendige, men ikke medfølgende instrumenter og software

Nødvendige instrumenter og software, ikke medfølgende
cobas ® 4800-system cobas ® x 480-instrumentet cobas ® z 480-analyseinstrumentet Kontrolenhed
cobas ® 4800-system cobas ® MRSA/SA AP-software version 1.0.0 eller nyere
cobas ® 4800-system applikationssoftware (Core) version 2.2.0 eller nyere

Ønskes yderligere oplysninger om de materialer, der sælges separat, kontaktes din lokale Roche-repræsentant.

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 analytiske sensitivitet skal man være omhyggelig med at undgå, at reagenser, prøver og amplifikationsblandinger kontamineres.

- Kun til *in vitro*-diagnostik.
- Undgå mikrobiel og DNA-kontaminering af reagenser og prøver. ~30 % af befolkningen er bærere af SA, og det kan findes i næsen eller på huden. Vær ekstra opmærksom ved håndtering af prøver og reagenser for at undgå potentiel kontaminering med SA fra brugeren.
- Der kan rekvireres sikkerhedsdatablade (SDS) ved anmodning til dit lokale Roche-kontor.
- LYS-1-reagens indeholder guanidinthiocyanat. Undgå direkte kontakt mellem guanidinthiocyanat og natriumhypoklorit (blegemiddel) eller andre stærkt reaktive reagenser som syrer eller baser. Disse blandinger kan frigive en giftig gas.
- MGP indeholder isopropanol og er meget brandfarlig. Skal beskyttes mod åben ild og omgivelser, hvor der kan dannes gnister.
- EB, MRSA/SA MMX, SDS, Cofactor-1, (-)C, MRSA/SA (+)C og IC-1 indeholder natriumazid.
- I Brugerassistance til **cobas**® 4800-systemet findes der yderligere advarsler, forholdsregler og procedurer til reduktion af risikoen for kontaminering af **cobas**® x 480-instrumentet eller **cobas**® z 480-analyseinstrumentet. Hvis der er mistanke om kontaminering, skal der udføres rengøring og ugentlig vedligeholdelse som beskrevet i Brugerassistance til **cobas**® 4800-systemet.
- Informer den lokale kompetente myndighed og producent om eventuelle alvorlige hændelser, der måtte opstå ved brug af denne analyse.

Bemærk: Se "Indsamling, transport og opbevaring af prøver" for en specifik brugervejledning.

God laboratoriepraksis

- Brug ikke mundpipettering.
- Der må ikke spises, drikkes eller ryges i laboratoriets arbejdsområder.
- Vask hænderne grundigt efter at have håndteret prøver og testreagenser.
- Anvend beskyttelsesbriller, særligt arbejdstøj og engangsbeskyttelseshandsker ved håndtering af alle reagenser. Undgå kontakt med huden, øjnene og slimhinderne. Ved kontakt skylles straks med store mængder vand. Der kan opstå ætsninger, hvis området ikke behandles. Hvis der spildes, skal der fortyndes med vand, før det tørres op.
- Rengør og desinficer alle arbejdsflader i laboratoriet grundigt med blegemiddel fortyndet med deioniseret eller destilleret vand til en 0,5 % opløsning af natriumhypoklorit (fortyndet blegemiddel 1:10). Opløsningen skal være nyfremstillet. Tør overfladen efter med 70 % ethanol.

Kontaminering

- Der skal bæres handsker, og de skal skiftes mellem håndtering af prøver og **cobas**® MRSA/SA-reagenser for at forhindre kontaminering. Undgå at kontaminere handsker ved håndtering af prøver og kontroller. Anvend beskyttelseshandsker, særligt arbejdstøj og beskyttelsesbriller ved håndtering af prøver og kitreagenser.
- Undgå bakterie- og ribonukleasekontaminering af reagenser.
- Der kan forekomme falsk-positive resultater, hvis krydskontaminering ikke undgås under håndtering af prøver.
- Prøver skal håndteres som smittefarligt materiale i overensstemmelse med forskrifterne for sikkerhed i laboratoriet, f.eks. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁴ og i CLSI-dokumentet M29-A4.¹⁵

Integritet

- Brug ikke kittene efter deres udløbsdato.
- Reagenserne må ikke pooles.
- Anvend ikke engangsartikler efter deres udløbsdato.
- Brug ikke reagenser eller beholdere, der er synligt beskadigede eller udviser tegn på utætheder.
- Alle engangsartikler må kun bruges én gang. De må ikke genbruges.
- Alt udstyr skal vedligeholdes korrekt i henhold til producentens anvisninger.

Bortskaffelse

- **cobas**® 4800-reagenser og **cobas**® MRSA/SA-testens specifikke reagenser indeholder natriumazid (se "**Advarsler og forholdsregler**"). Natriumazid kan reagere med bly- og kobberinstallationer og danne højeksplosive metalazider. Når natriumazidholdige opløsninger hældes ud i laboratorievasken, skal afløbet skylles med store mængder koldt vand for at undgå ophobning af azider.
- Reagenser og affald skal bortskaffes i overensstemmelse med nationale, regionale og lokale bestemmelser.

Bemærk!: Se Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få oplysninger om bortskaffelse af flydende affald.

Spildt materiale og rengøring

- LYS-1-reagens indeholder guanidinthiocyanat. Rengør med egnet laboratorierengøringsmiddel og vand, hvis der spildes væske, som indeholder guanidinthiocyanat. Hvis den spildte væske indeholder potentielt smittefarlige stoffer, skal det berørte område FØRST rengøres med laboratorierengøringsmiddel og derefter med 0,5 % natriumhypoklorit.
- Hvis der spildes materiale på **cobas**® 4800-instrumentet, skal vejledningen i Brugerassistance til **cobas**® 4800 System følges ved rengøring.
- Anvend ikke en opløsning af natriumhypoklorit (blegemiddel) til rengøring af **cobas**® x 480-instrumentet eller **cobas**® z 480-analyseinstrumentet. Rengør **cobas**® x 480-instrumentet eller **cobas**® z 480-analyseinstrumentet i henhold til de procedurer, der er beskrevet i Brugerassistance til **cobas**® 4800-systemet.

Indsamling, transport og opbevaring af prøver

Bemærk: Alle prøver skal håndteres som potentielt smittefarlige.

Indsamling af prøver

Nasale podeprøver, der er indsamlet med MSwab Collection, Transport and Preservation System, har været evalueret til brug med **cobas**® MRSA/SA-testen. Prøverne skal indsamles iht. den procedure, der er angivet i afsnittet "Procedure til indsamling af prøver", og iht. din institutions retningslinjer.

Opbevaring og stabilitet af prøver under transport

Nasale podeprøver, der er indsamlet med MSwab Collection, Transport and Preservation System, er holdbare i 4 dage ved transport og opbevaring ved 2-30 °C, eller i 9 dage ved 2-8 °C eller i 30 dage frosne ved -20 °C før test på **cobas**® 4800-systemet (dette er blevet påvist ved test af prøver, som først blev opbevaret ved 15 ± 1 °C og 31 ± 1 °C i 4 dage og derefter ved 2-8 °C i 5 dage, efterfulgt af -20 ± 5 °C i 30 dage).

Transport af MRSA/SA-prøver skal overholde nationale, regionale og lokale bestemmelser for transport af ætiologiske stoffer.

Brugsanvisning

Kørsel af testen

Arbejdsgang

Figur 1: cobas® MRSA/SA-arbejdsgang

1	Start systemet op
2	Udfør instrumentvedligeholdelse
3	Fjern prøver og reagenser fra lagerstedet
4	Start kørsel: • Indsæt carriers med prøver
5	Med LIS: bekræft arbejdsordre Uden LIS: opret arbejdsordre
6	Indsæt forbrugsartikler (deepwell-plade, microwell-plade, rack med spidser) og reagenser
7	Start kørslen af prøveforberedelsen
8	Udtag og forsegl microwell-plade
9	Fjern prøver, brugte reagenser og deepwell-plade
10	Indsæt microwell-pladen i analyseinstrumentet
11	Gennemse resultaterne
12	Med LIS: send resultaterne til LIS
13	Udtag analyseinstrument

Testprocedure

Procedure til indsamling af prøver

1. Brug den podelpind, der fulgte med i MSwab Collection, Transport and Preservation System. Brug podelpinden tør eller fugtet med to dråber sterilt fysisk saltvand.
2. Indfør forsigtigt podelpinden i patientens næsebor (spidsen af podelpinden skal indføres med op til 2,5 cm fra næsekanten).
3. Drej podelpinden 3 gange langs næsens indvendige slimhinde.
4. Gentag trin 2 og 3 i det andet næsebor med den samme podelpind.
5. Sæt podelpinden tilbage i transportrøret. Løft podelpindsskaftet op mod rørets kant for at knække det ved det angivne punkt.
6. Luk låget fast i, og sørg for, at den øverste ende af podelpindsskaftet er i midten af låget.
7. Sæt et mærkat på prøven, og transporter den til testlaboratoriet i henhold til din institutions retningslinjer (se afsnittet "**Opbevaring og stabilitet af prøver under transport**"). Se afsnittet "**Arbejdsgang**" for bemærkninger om prøver.

Alle reagenser med undtagelse af MRSA/SA MMX og Cofactor-1 skal have opnået den omgivende temperatur, før de indsættes i **cobas**® x 480-instrumentet. MRSA/SA MMX- og Cofactor-1-reagenser kan tages direkte fra opbevaring ved 2-8 °C, da de vil blive tempereret til den omgivende temperatur i **cobas**® x 480-instrumentet, når de bruges i processen.

Bemærk: Se Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få en detaljeret brugsanvisning.

Kørselsstørrelse

cobas® 4800-systemet er udviklet til at understøtte blandede batchkørsler mellem **cobas**® MRSA/SA-, **cobas**® Cdiff- samt **cobas**® HSV 1- og 2-test. Det generiske prøveforberedelseskit til **cobas**® 4800-systemet, det generiske System Lysis Kit 1 til **cobas**® 4800-systemet og det generiske System Wash Buffer Kit til **cobas**® 4800-systemet er tilgængelige i to kitstørrelser, der hver rækker til 10 kørsler med op til henholdsvis 24 og 96 prøver, der inkluderer kontroller og prøver til alle de analyser, der skal køres. MRSA/SA Amplification/Detection Kit til **cobas**® 4800 er tilgængeligt i to størrelser, der hver rækker til test af op til henholdsvis 80 og 240 prøver, der inkluderer de MRSA/SA-kontroller og prøver, som skal køres. Der kan bruges flere rør af MRSA/SA Master Mix-reagenset til **cobas**® 4800 til for én kørsel, så længe de er af samme kitstørrelse. Det generiske Internal Control Kit 1 til **cobas**® 4800-systemet og MRSA/SA Controls and Cofactor Kit til **cobas**® 4800 er tilgængelige i en enkelt kitstørrelse, der passer til hhv. 20 og 10 kørsler samt understøtter alle kørselskonfigurationer. For hver kørsel, der indeholder MRSA/SA-prøver, skal der køres én MRSA/SA-positiv kontrol til **cobas**® 4800-systemet og én negativ kontrol til **cobas**® 4800-systemet (se "**Kvalitetskontrol**"). For en enkelt testkørsel er det tilladte maks. antal prøver 94 prøver og to kontroller.

Bemærk: Selvom det ikke er den optimale anvendelse af reagenserne, kan et generisk 96-test-reagens bruges til en kørsel med 1-22 prøver. De forskellige størrelser System Wash Buffer Kit (WB) til cobas® 4800-systemet, Sample Preparation Kit til cobas® 4800-systemet og System Lysis Kit 1 til cobas® 4800-systemet må ikke blandes. Hvis f.eks. en WB-reagensflaske til 96-testen scannes i starten af kørslen, skal der også bruges reagenser med 96-teststørrelse fra de andre to kit.

Bemærk! Selvom det ikke er den optimale anvendelse af reagenserne, kan en 24-tests cobas® 4800 MRSA/SA MMX bruges til en kørsel med 1-6 MRSA/SA-prøver. Se Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få oplysninger om, hvordan kitstørrelsen ændres.

Arbejdsgang

cobas® MRSA/SA-testen køres med den fulde arbejdsgang i **cobas**® 4800-softwaren. Den består af prøveforberedelse på **cobas**® x 480-instrumentet efterfulgt af amplifikation/detektion på **cobas**® z 480-analyseinstrumentet. Kørslen kan være kun MRSA/SA eller blandede batches med **cobas**® Cdiff- og/eller **cobas**® HSV 1- og 2-test. Se Brugerassistance til **cobas**® 4800-systemet for at få flere oplysninger.

Prøver

Bemærk: cobas® MRSA/SA-testen er blevet valideret til brug med MSwab Collection, Transport and Preservation System. Brug ikke andre podedprøver eller medietyper.

Bemærk: En korrekt indsamlet nasal podedprøve skal have en enkelt FLOQ-podepind, hvor skaffet fastholdes af låget. Indkommende prøver uden podedpinde eller med mere end én podedpind er ikke blevet indsamlet iht. vejledningen og bør ikke testes.

Bemærk: Undlad at behandle nasale podedprøver, som ser blodige ud eller har en mørkebrun farve.

- Bemærk:** Prøverne skal være i de primære prøvebeholdere med en korrekt stregkode til behandling på cobas® x 480-instrumentet. Se Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få oplysninger om korrekt stregkodning og en liste over acceptable stregkoder til cobas® 4800-systemet.
- Bemærk:** For at undgå krydskontaminering anbefales det at bruge primære rør til behandling på cobas® 4800-systemet før anden behandling eller test.
- Bemærk:** For at undgå krydskontaminering af behandlede prøver skal der anvendes ekstra låg til MSwab-prøvebeholderen i en anden farve (hvid; se “Valgfrie materialer”) til at genlukke prøverne efter behandlingen.
- Bemærk:** Nasale podeprøver, der er indsamlet i MSwab-medie, indeholder nok volumen til at blive analyseret to gange på cobas® 4800-systemet og kan også bruges til evt. nødvendig dyrkning (se “Dyrkning af kliniske prøver”), hvis der ikke er spildt materiale under prøvehåndteringen før testen. Se indlægssedlen til MSwab Collection, Transport and Preservation System for vejledning i dyrkningspodning. Den mindste prøvevolumen til foretagelse af en cobas® MRSA/SA-kørsel er 700 µl i den primære MSwab-prøvebeholder.

Udførelse af cobas® MRSA/SA-testen

Bemærk: Der kan foretages kørsler af flere batches af cobas® MRSA/SA- og cobas® Cdiff- og/eller cobas® HSV 1- og 2-test. Se Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få flere oplysninger.

1. Udfør systemets opstarts- og vedligeholdelsesprocedurer ved at følge vejledningen i Brugerassistance til cobas® 4800-systemet.
2. Indsaml alle nødvendige reagenser og forbrugsartikler. Reagenser skal have opnået stuetemperatur, før kørslen startes, med undtagelse af cobas® MRSA/SA MMX- og Cofactor-1-reagenser.

Bemærk: Alle reagenser og reagensreservoirer er stregkodet og beregnet til engangsbrug. cobas® 4800-softwaren sporer brugen af reagenser og reagensreservoirer og afviser reagenser eller reagensreservoirer, der tidligere har været brugt.

3. Kontrollér udseendet af de nasale podeprøver, der indsamles i MSwab-medie, for at sikre, at de lever op til kravene i afsnittet “Prøver”. Kontrollér, at alle låg er strammet. Bland prøverne i en vortex-mixer i minimum 10 sekunder. Fjern låget fra røret (toppen af podepinden bør sidde fast i låget), og drej podepinden rundt langs den indvendige rørvæg for at fjerne overskydende væske. Bortskaf låget sammen med podepinden før indsætning i cobas® 4800-systemet. Kontrollér, at podepinden er fjernet sammen med låget. Hvis der er en podepind tilbage i prøverøret, vil det påvirke cobas® MRSA/SA-testen.
4. Start en ny kørsel, og definer arbejdsordren for kørslen. Der er tre måder at oprette en arbejdsordre på:
 - Ved at bruge prøveeditoren før prøverack'et indsættes i cobas® x 480-instrumentet (knappen “Editor” i højre side af hovedmenuen). Arbejdsordrer kan om nødvendigt gemmes, redigeres og genindlæses.
 - Ved at følge softwareguiden for den nye kørsel og indlæse prøveoplysningerne i cobas® x 480-instrumentet, når der gives besked om dette. Prøvestregkoderne scannes automatisk, og de påkrævede resultater for hver prøve skal defineres.
 - Ved brug af din institutions LIS-system.

Se Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få flere oplysninger. Når du vælger de påkrævede resultater, skal man kun markere “MRSA”, både “MRSA” og “SA” eller kun “SA” afhængigt af, hvilke test der skal udføres. Hvis f.eks. kun “SA” er markeret, vil MRSA-resultaterne ikke være tilgængelige.

5. Indlæs prøver, og definer/vælg arbejdsordre, eller brug LIS, efter behov. Indstillingen "Unload sample carriers after transferring to deep well plate" er valgt som standard. Dette giver brugeren mulighed for at hente de resterende prøver så hurtigt som muligt efter, at de er alikvoteret til behandling af **cobas® x 480**-instrumentet. Hvis der er brug for opbevaring, bør der sættes nye låg på prøverørene (se "**Valgfrie materialer**").
6. Følg softwareguiden, og indsæt forbrugsartikler. Indsæt eller fjern ikke individuelle spidser i et delvist brugt rack med spidser, da softwaren registrerer det tilbageværende antal spidser. Hvis der ikke er nok spidser til, at kørslen kan udføres, giver softwaren brugeren besked.
7. Indsæt prøveforberedelsesreagenserne i de stregkodede reagensreservoirer. Reagensreservoirerne fås i to størrelser: 200 ml og 50 ml. Følg softwareguiden for at vælge den korrekte reagensreservoirstørrelse. Stregkoderne på reagensreservoirer skal vende mod højre side af carrieren. Brug metoden "scan-scan-hæld-placér" til at indsætte prøveforberedelsesreagenser:
 - Scan stregkoden på reagensflasken
 - Scan stregkoden på reagensreservoiret
 - Hæld reagensen i reservoiret
 - Placér det fyldte reagensreservoir i den angivne position i reagens-carrieren

Bemærk: **cobas® 4800-systemet har et internt ur, der overvåger, hvor længe reagenserne er indsat. Når WB er scannet, har man 1 time til at fuldføre isætningsprocessen og trykke på knappen "Start". Der vises et nedtællingsur på fanen "Workplace". Systemet tillader ikke, at kørslen går i gang, hvis isætningstiden er udløbet.**

Bemærk: **Bland MGP-røret på vortex-mixer, eller ryst det grundigt straks, inden det tilsættes reagensreservoiret, for at sikre en nøjagtig overførsel af MGP.**

8. Indsæt amplifikations-/detektionsreagenser (MRSA/SA MMX og Cofactor-1), Proteinase K (PK) og kontroller [MRSA/SA (+) C, IC og (-) C] direkte på reagenscarrierne. For at forhindre kontaminering skal der skiftes handsker efter håndteringen af positive kontroller.

Bemærk: **Softwareguiden beregner det optimale antal og størrelsen af det cobas® MRSA/SA MMX-reagens, der skal bruges. Dette afspejles i kolonnen "Kit size" på indsætnings-skærmene for MMX og Co-faktor. For at bruge en anden størrelse cobas® MRSA/SA MMX-reagens skal man klikke på knappen "Change kit size".**

9. Start prøveforberedelse ved at klikke på "Start run".
10. Efter en succesfuld kørsel af prøveforberedelsen bliver knappen "Sample Preparation results" og knappen "Unload" tilgængelige. Vælg om ønsket knappen "Sample Preparation results" for at gennemse resultaterne, og vælg derefter "Unload" for at udtage pladecarrieren. Man kan også vælge "Unload" for at udtage pladecarrieren uden at gennemse resultaterne. Se Brugerassistance til **cobas® 4800**-systemet.
11. Følg vejledningen i Brugerassistance til **cobas® 4800**-systemet for at forsegle microwell-pladen, transportere pladen til **cobas® z 480**-analyseinstrumentet og starte amplifikations- og detektions-kørslen.

Bemærk: **cobas® 4800-systemet har et internt ur, der overvåger tiden fra tilsætningen af de forberedte prøver til aktivering af Master Mix. Amplifikation og detektion skal startes så hurtigt som muligt og ikke senere end 90 minutter, efter cobas® x 480-instrumentkørslen er afsluttet. Der vises et nedtællingsur på fanen "Workplace". Systemet afbryder kørslen, hvis timeren er udløbet.**

12. Tag microwell-pladen ud af **cobas**® z 480-analyseinstrumentet, når amplifikations- og detektionskørslen er fuldført.
13. Følg vejledningen i Brugerassistance til **cobas**® 4800-systemet for at gennemse og godkende resultater.

Resultater

Kvalitetskontrol og validitet af resultater

Der er inkluderet et sæt positive og negative kontroller i hver kørsel for **cobas**® MRSA/SA-testen. For en kørsel skal der opnås valide resultater for både positive og negative kontroller for, at **cobas**® 4800-softwaren kan vise de brugbare **cobas**® MRSA/SA-testresultater fra den pågældende kørsel.

Positiv kontrol

MRSA (+)-kontrollen indeholder ikke-smitsomme DNA-plasmider for både MRSA og *Staphylococcus aureus*. MRSA/SA (+)-kontrollen overvåger trinnene for ekstraktion af nukleinsyrer, amplifikation og detektion i en given testkørsel. Resultatet af MRSA/SA (+)-kontrollen skal være "Valid". Hvis resultaterne af MRSA/SA (+)-kontrollen konstant er invalide, skal man kontakte det lokale Roche-kontor for at få teknisk hjælp.

Negativ kontrol

Resultatet af (-)-kontrollen skal være "Valid". Hvis resultaterne af (-)-kontrollen konstant er invalide, skal Roche kontaktes for at få teknisk hjælp.

Intern kontrol

Den interne kontrol består af et lambda-fagmolekyle, der indeholder randomiserede sekvenser og targets for interne kontrol-specifikke primere og en probe. Den interne kontrol føjes til alle prøver og de positive og negative kontroller under prøveforberedelsen på **cobas**® x 480-instrumentet. Den interne kontrol overvåger trinnene for ekstraktion af nukleinsyrer, amplifikation og detektion for en given prøve. Den interne kontrol er også påkrævet til validering af kørselskontroller.

Fortolkning af resultater

Bemærk: Al validering af analyser og kørsler foretages af cobas® 4800-softwaren.

Bemærk: En valid kørsel kan indeholde både valide og invalide prøveresultater.

Hvis kørslen er valid, skal prøveresultaterne fortolkes som vist i Tabel 1.

Tabel 1 Fortolkning af resultater af cobas® MRSA/SA-testen

cobas® MRSA/SA-test	Resultatrapport og -fortolkning
“MRSA/SA” som anmodet resultat	
POS MRSA, POS SA	MRSA-positiv, SA-positiv Prøven er positiv for tilstedeværelsen af både MRSA og SA.
NEG MRSA, NEG SA	MRSA-negativ*, SA-negativ* Hverken MRSA eller SA blev påvist, hvis det var til stede.
NEG MRSA, POS SA	MRSA-negativ*, SA-positiv MRSA blev ikke påvist, hvis det var til stede. Prøven er positiv for tilstedeværelsen af SA.
Invalid MRSA, POS SA	MRSA-invalid, SA-positiv MRSA-resultatet er invalidd. Den oprindelige prøve skal testes igen for at få et validt MRSA-resultat. Prøven er positiv for tilstedeværelsen af SA.
Invalid MRSA, NEG SA	MRSA-invalid, SA-negativ* MRSA-resultatet er invalidd. Den oprindelige prøve skal testes igen for at få valide MRSA-resultater. SA blev ikke påvist, hvis det var til stede.
NEG MRSA, Invalid SA	MRSA-negativ*, SA-invalid MRSA blev ikke påvist, hvis det var til stede. SA-resultatet er invalidd. Den oprindelige prøve skal testes igen for at få et validt SA-resultat.
Invalid MRSA, Invalid SA	MRSA-invalid, SA-invalid Både MRSA- og SA-resultaterne er invalide. Den oprindelige prøve skal testes igen for at få valide MRSA- og SA-resultater.
Failed	Der er intet resultat for prøven Se Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få oplysninger om gennemsyn af kørselsmarkeringer og anbefalede handlinger. Hvis der blev registreret clotdannelse, og der er nok volumen tilbage, skal den oprindelige prøve blandes på en vortex-mixer i mindst 10 sekunder og testes igen for at opnå invalide MRSA- og SA-resultater.
“MRSA” som anmodet resultat	
POS MRSA	MRSA-positiv Prøven er positiv for tilstedeværelsen af MRSA.
NEG MRSA	MRSA-negativ* MRSA blev ikke påvist, hvis det var til stede.
Invalid MRSA	MRSA-invalid MRSA-resultatet er invalidd. Den oprindelige prøve skal testes igen for at få et validt MRSA-resultat.
Failed	Der er intet resultat for prøven Se Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få oplysninger om gennemsyn af kørselsmarkeringer og anbefalede handlinger. Hvis der blev registreret clotdannelse, og der er nok volumen tilbage, skal den oprindelige prøve blandes på en vortex-mixer i mindst 10 sekunder og testes igen for at opnå invalide MRSA-resultater.

Tabel 1 Fortolkning af resultater af cobas® MRSA/SA-testen (fortsat)

cobas® MRSA/SA-test	Resultatrapport og -fortolkning
“SA” som anmodet resultat	
POS SA	SA-positiv Prøven er positiv for tilstedeværelsen af SA.
NEG SA	SA-negativ* SA blev ikke påvist, hvis det var til stede.
Invalid SA	SA-invalid SA-resultatet er invalidd. Den oprindelige prøve skal testes igen for at få et validt SA-resultat.
Failed	Der er intet resultat for prøven Se Brugerassistance til cobas® 4800-systemet for at få oplysninger om gennemsyn af kørselsmarkeringer og anbefalede handlinger. Hvis der blev registreret clotdannelse, og der er nok volumen tilbage, skal den oprindelige prøve blandes på en vortex-mixer i mindst 10 sekunder og testes igen for at opnå invalide SA-resultater.

*Et negativt resultat udelukker ikke tilstedeværelse af en MRSA- og/eller SA-infektion, da resultater er afhængige af korrekt prøvetagning, fravær af inhibitorer og tilstrækkeligt med DNA, før der kan foretages en detektion.

Der kan forekomme invalide resultater, hvis prøven indeholder hæmmende stoffer, der forhindrer nukleinsyretarget-ekstraktion og/eller -amplifikation og -detektion. Se “**Begrænsninger ved procedurene**” for oplysninger om kendte interferensstoffer.

Der kan forekomme mislykkedes resultater, hvis prøven indeholder clotdannelser, der påvirker prøveforberedelsesproceduren på cobas® 4800-instrumentet.

Liste over resultatflag

Den følgende tabel viser de flag, som er relevante for fortolkning af resultatet.

Tabel 2 Liste over flag for cobas® MRSA/SA-testen

cobas® MRSA/SA-test	cobas® MRSA/SA-test	Resultatrapport og -fortolkning
R20	Den positive kontrol er invalidd.	En ekstern kontrol er invalidd. 1. Gentag hele kørslen med friske reagenser. 2. Kontakt Roche Service, hvis problemet fortsætter.
R21	Den negative kontrol er invalidd.	En ekstern kontrol er invalidd. 1. Gentag hele kørslen med friske reagenser. 2. Kontakt Roche Service, hvis problemet fortsætter.
X3	Fejl: Der blev detekteret clotdannelse. Prøven blev ikke behandlet.	Sørg for, at prøverne blev håndteret i henhold til beskrivelsen af arbejdsgangen. 1. Kontrollér prøven for clotdannelser. 2. Kør prøven igen.
X4	Fejl: Der opstod en pipetteringsfejl. Prøven blev ikke behandlet.	Utilstrækkelig prøvevolumen eller en mekanisk fejl under pipettering er den mest sandsynlige årsag. 1. Sørg for, at der er tilstrækkelig prøvevolumen. 2. Kontrollér, om spidsudskydningspladen er placeret korrekt. 3. Kør prøven igen.

Dyrkning af kliniske prøver

For at kunne foretage test af antimikrobiel følsomhed eller epidemiologisk typebestemmelse, kan der dyrkes kliniske prøver ud fra indsamlingsmediet. Se indlægssedlen til COPAN MSwab Collection, Transport and Preservation System for vejledning i dyrkning.

Bemærk: Den mindste prøvevolumen til foretagelse af en cobas® MRSA/SA-test er 700 µl i den primære MSwab-prøvebeholder. For at undgå krydskontaminering anbefales det at bruge primære rør til behandling på cobas® 4800-systemet før udtagning af afmålte mængder til bakteriedyrkning. Hvis der skal udtages afmålte mængder af prøven til dyrkningsformål før cobas® MRSA/SA-testen, skal man kontrollere, at der er mindst 700 µl af prøven tilbage og udvise maksimal forsigtighed ved håndtering af prøven. Test af prøver med en mængde på mindre end 700 µl kan resultere i falske negative resultater.

Begrænsninger ved procedurerne

1. **cobas®** MRSA/SA-testen er kun blevet valideret til brug med nasale pødeprøver, som er indsamlet med MSwab Collection, Transport and Preservation System.
2. Pålidelige resultater er afhængige af korrekte procedurer for prøvetagning, transport, opbevaring og processering. Følg procedurerne i denne brugervejledning (også kaldet et pakningsindlæg), pakningsindlæg til MSwab Collection, Transport and Preservation System og Brugerassistance til **cobas®** 4800-systemet.
3. Påvisningen af MRSA og SA er afhængigt af det antal organismer, der findes i prøven, og kan påvirkes af prøvetagningsmetoder, patientfaktorer (dvs. koloniseringsfase, indlæggelseshistorik, antibiotisk behandlingsregime, nærhed af MRSA-carrier) og/eller MRSA/SA-stammerne.
4. Falsk-negative eller invalide resultater kan forekomme pga. interferens fra forskellige stoffer. Den interne kontrol er inkluderet i **cobas®** MRSA/SA-testen for at hjælpe med at identificere de prøver, der indeholder stoffer, som kan påvirke isolering af nukleinsyrer og PCR-amplifikation. Kendte interferenser omfatter, men er ikke begrænset til, følgende:
 - Prøver, der indeholder mere end 75 % (v/v) blod pr. pødeprøve, kan give falsk-negative resultater. Test ikke prøver, der har en mørkerød eller brun farve.
 - Prøver, der indeholder mere end 10 % (w/v) mucin pr. pødeprøve, kan give falsk-negative resultater.
 - Prøver, der indeholder mere end 15 % (w/v) Rhinaris®-nasalgel pr. pødeprøve, kan give falsk-negative resultater.
 - Prøver, der indeholder mere end 25 % (v/v) Releev pr. pødeprøve, kan give falsk-negative resultater.
5. Et positivt resultat indikerer tilstedeværelsen af MRSA DNA og ikke nødvendigvis levedygtige organismer. Et positivt resultat betyder derfor ikke nødvendigvis fejl ved eradikationsbehandlingen. Et negativt resultat efter et tidligere positivt testresultat kan indikere en veludført eradikationsbehandling eller kan skyldes intermitterende kolonisering.
6. **cobas®** MRSA/SA-testen detekterer ikke mecA-genet direkte og heller ikke det penicillinbindende protein (PBP 2a), der er kodet af dette gen. Et falsk positivt MRSA-resultat kan forekomme, hvis der findes en "tom kassettevariant" for *Staphylococcus aureus*.
7. Mutationer eller polymorfier i primer- eller probe-bindingsområder kan påvirke detektion af nye eller ukendte varianter, hvilket giver et falsk negativt resultat med **cobas®** MRSA/SA-analysen.
8. Den prædiktive værdi af en analyse afhænger af forekomsten af sygdommen i en bestemt population.

9. Tilsætningen af AmpErase-enzym til **cobas**® 4800 MRSA/SA Master Mix aktiverer den selektive amplifikation af target-DNA. Kontaminering af reagenser og amplifikationsblandinger kan dog kun undgås med god laboratoriepraksis og nøje overholdelse af de procedurer, der er angivet i denne brugervejledning.
10. Dette produkt må kun anvendes af medarbejdere, som er uddannet i brugen af PCR-teknikker og brugen af **cobas**® 4800-systemet.
11. Kun **cobas**® x 480-instrumentet og **cobas**® z 480-analyseinstrumentet er godkendt til brug sammen med dette produkt. Ingen andre prøveforberedelsesinstrumenter eller PCR-systemer må bruges sammen med dette produkt.
12. På grund af naturlige forskelle mellem teknologier anbefales det, at brugeren udfører metode-korrelationsundersøgelser i laboratoriet for at påvise teknologiske forskelle, før der skiftes fra én teknologi til en anden. Man skal ikke forvente 100 procent overensstemmelse mellem resultaterne på grund af de ovennævnte forskelle mellem teknologierne.
13. Krydskontaminering kan forårsage falsk-positive resultater. Krydskontamineringsforholdet fra prøve til prøve for **cobas**® MRSA/SA-testen på **cobas**® 4800-systemet er bestemt til 0 % i en ikke-klinisk undersøgelse. Der er ikke observeret krydskontaminering fra kørsel til kørsel.

Evaluering af ikke-klinisk performance

Analytisk sensitivitet

Den analytiske sensitivitet (detektionsgrænsen eller LoD) for **cobas**® MRSA/SA-testen blev bestemt ved analyse af kvantificerede MRSA- og SA-dyrkningsisolater på flere niveauer med mindst 61 bestemmelser pr. niveau. Testprøverne blev forberedt ved tilsætning af dyrkningskultur på FLOQ-podepinden og efterfølgende inkubering af probeprøven i en simuleret nasal podeprøvematrix. Den simulerede matrix bestående af mucin og humane celler efterligner effekten af en klinisk baggrund med nasale prøver i **cobas**® MRSA/SA-testen. Hele prøvepanelet blev testet ved hjælp af **cobas**® MRSA/SA-testen med tre lot af **cobas**® MRSA/SA-testreagenser. Detektionsgrænsen for denne test defineres som den target-koncentration, der kan detekteres som positiv ved ≥ 95 % af de testede bestemmelser baseret på resultater, der er genereret af reagenslot med det dårligste resultat.

To MRSA-isolater og ét SA-isolat blev testet i den analytiske sensitivitetsundersøgelse. Detektionsgrænsen for **cobas**® MRSA/SA-testen på disse isolater vises i Tabel 3.

Tabel 3 Detektionsgrænsen for **cobas**® MRSA/SA-test

Orga-nisme	Oprin-delse	Oprindelses-id	RE-type	SCCmec-type	spa-type	PFGE	MIC-værdi	Testede niveauer	Detektions-grænse (CFU/podeprøve)
MRSA	NARSA	NRS384	2	IVa	t008	USA300-0114	32	9	650
MRSA	ATCC	43300	2	II	t007	Sac-15	Ikke relevant	8	700
SA	NARSA	NRS164	Ikke relevant	Ikke relevant	t084	Ikke relevant	Ikke relevant	8	700

Detektion af MRSA- og SA-genotyper

Detektionsgrænserne for **cobas**® MRSA/SA-testen på 35 MRSA-isolater og fem SA-isolater, der repræsenterer almindelige genotyper (herunder RE-typerne 1, 2, 3, 4, 6, MRSA SCCmec-typerne I, II, III, IV, V, VI og VIII samt MRSA PFGE-typerne (Pulse-Field Gel Electrophoresis) USA 100 til 1000) blev verificeret ved test af 40 prøver pr. niveau ved flere niveauer. Den genetiske MRSA/SA-diversitet for denne indsamling er dækket af de forskellige SCCmec-typer, MREJ-typer og spa-typer, der findes i *Staphylococcus aureus*-prøverne og er baseret på dens fylogenetiske struktur, og repræsentative stammer af forskellige PFGE-typer. Fortyndinger og test af prøverne blev forberedt på samme måde som ved den undersøgelse af detektionsgrænsen, der er beskrevet tidligere. Der vises en oversigt over det laveste niveau, der havde en observeret hit rate på mindst 95 %, i Tabel 4 og Tabel 5. Resultaterne viste, at **cobas**® MRSA/SA-testen detekterer alle 35 MRSA og fem SA-stammer korrekt med en detektionsgrænse fra 175 til 750 CFU/podeprøve. De detekterede stammer repræsenterer mindst otte SCCmec-typer (I, II, III, IV, V, VI, VIII og ny), 10 MREJ-typer, 21 spa-typer, ni PFGE-typer og cefoxitin MIC-værdier på 8 til mere end 32.

Tabel 4 Detektionsgrænsen for cobas® MRSA/SA-test på MRSA-genotyper

MRSA-isolat-nr.	RE-type	SCCmec-type	spa-type	MIC-værdi	PFGE-type	Detektionsgrænse (CFU/podeprøve)
1	11	ny	t002	>32	Ukendt	485
2	6	II	t242	>32	Ukendt	720
3	9/11	ny	t024	16	Ukendt	175
4	14	Ukendt	Ukendt	Ukendt	Ukendt	700
5	25	Ukendt	t003	>32	Ukendt	175
6	6	II	t216	>32	USA100	720
7	2	IV	t008	32	USA300	350
8	2	II	t037	32	USA200	700
9	2	IV	t1578	>32	USA300	700
10	2	II	t002	>32	USA100	720
11	2	IV	t008	16	USA800	750
12	2	IV	t008	32	USA300	266
13	2	IV	t064	32	USA500	260
14	2	IV	t148	32	USA700	700
15	2	IV	t688	32	USA800	271
16	2	IV	t688	>32	USA300	700
17	2	II	t042	32	USA100	463
18	2	II	t018	>32	USA200	350
19	2	IV	t008	32	USA300	410
20	2	IV	t008	32	USA300	175
21	2	IV	t5576	32	USA800	202
22	2	II	t004	32	USA600	350
23	2	IV	t216	32	USA1000	350
24	2	IV	t064	32	Iberisk	175
25	2	II	t266	>32	USA600	700
26	2	IV	t008	32	USA300	700
27	2	IV	t008	32	USA300	350
28	2	IV	t002	>32	USA800	350
29	3	V	t242	32	USA1000	350
30	24	ny	t476	8	Ukendt	350
31	1	I	t149	>32	Ukendt	175
32	3	VIII	Ukendt	16	Ukendt	700
33	4	IV	Ukendt	12	Ukendt	350
34	2	III	t030	>32	Ukendt	700
35	25	VI	Ukendt	Ukendt	Ukendt	175

Tabel 5 Detektionsgrænsen for **cobas**® MRSA/SA-test på SA-genotyper

SA-isolat-nr.	<i>spa</i> -type	Detektionsgrænse (CFU/podeprøve)
1	t238	175
2	t018	175
3	t008	175
4	t002	175
5	t088	175

Geografisk inklusivitet

Ud over de 37 MRSA- og seks SA-isolater, der er inkluderet i undersøgelserne af den analytiske sensitivitet og genotype-inklusion vist ovenfor, blev 281 MRSA-isolater og 85 SA-isolater, der er indsamlet fra diverse geografiske steder, testet ved koncentrationer nær detektionsgrænsen for **cobas**® MRSA/SA-testen. Indsamlingen af 281 MRSA-isolater fra 16 lande indeholdt MRSA-isolater for forskellige SCCmec-typer (I, II, III, IV, IVa, V, VI, VII og ny), 71 *spa*-typer og cefoxitin MIC-værdier fra 6 til mere end 256. Indsamlingen af 85 SA-isolater fra diverse geografiske steder i USA indeholdt SA-isolater for 75 forskellige *spa*-typer. **cobas**® MRSA/SA-testen detekterede alle 85 SA-isolater. Ud af 281 MRSA-isolater blev 277 detekteret. De fire MRSA-isolater, der ikke blev detekteret af **cobas**® MRSA/SA-testen, blev sekventeret, og resultaterne indikerede, at targetregionerne indeholdt sekvenser, der ikke blev genkendt af primerne og proberne i **cobas**® MRSA/SA-testen. Én ud af fire isolater var en mec ALGA251-stamme (også kendt som mec C). De geografiske kilder til MRSA-indsamlingen er vist i Tabel 6.

Tabel 6 Geografisk inklusivitet af **cobas**® MRSA/SA-testen

Geografisk oprindelse	Samlet antal MRSA-isolater	Påvist af cobas ® MRSA/SA-testen
Storbritannien	58	58
Tyskland	51	51
Danmark	37	36
Frankrig	33	31
USA	20	20
Spanien	20	20
Schweiz	18	18
Japan	15	15
Sverige	7	7
Australien	6	5
Holland	5	5
Italien	4	4
Belgien	3	3
Skotland	2	2
Irland	1	1
Norge	1	1
I alt	281	277

Præcision

In-house-præcisionsundersøgelsen blev foretaget med to MRSA-isolater og ét SA-isolat, der blev fortyndet i en simuleret nasal pødeprøvematrix til koncentrationsniveauer under detektionsgrænsen, nær detektionsgrænsen og over detektionsgrænsen for **cobas®** MRSA/SA-testen. Et negativt niveau, der udelukkende bestod af en simuleret nasal pødeprøvematrix, blev også testet. I undersøgelsen blev der brugt tre unikke lot af **cobas®** MRSA/SA-testreagenser og tre instrumenter til i alt 36 kørsler over 12 dage. I Tabel 7 vises en beskrivelse af præcisionspanelerne og hit raten for undersøgelsens performance. En analyse af variansen for Ct-værdier fra test, der blev udført på positive panelmedlemmer over detektionsgrænseniveauet (se Tabel 8 og Tabel 9), gav overordnede CV-intervaller (%) fra 0,8 % til 1,3 % for MRSA Ct og 1,2 % for SA Ct.

Tabel 7 Hit rate-analyse for in-house-præcisionsundersøgelse

Panel-medlem	Isolat-	Target-koncentration	Ant. testet	N positive	Hit rate	95 % CI	
						Nedre	Øvre
1	NRS164 (SA)	< 1 x LoD	71	67	94,4 %	86,2 %	98,4 %
2	NRS164 (SA)	~ 1 x LoD	72	72	100,0 %	95,0 %	100,0 %
3	NRS164 (SA)	~ 3 x LoD	72	72	100,0 %	95,0 %	100,0 %
4	NRS384 (MRSA)	< 1 x LoD	72	57	79,2 %	68,0 %	87,8 %
5	NRS384 (MRSA)	~ 1 x LoD	72	72	100,0 %	95,0 %	100,0 %
6	NRS384 (MRSA)	~ 3 x LoD	72	72	100,0 %	95,0 %	100,0 %
7	ATCC43300 (MRSA)	< 1 x LoD	72	63	87,5 %	77,6 %	94,1 %
8	ATCC43300 (MRSA)	~ 1 x LoD	72	72	100,0 %	95,0 %	100,0 %
9	ATCC43300 (MRSA)	~ 3 x LoD	72	72	100,0 %	95,0 %	100,0 %
10	Ingen	Negativ	72	0	0,0 %	0,0 %	5,0 %

Tabel 8 Analyse af varianskomponenter for præcisionspanelmedlemmer over detektionsgrænsen

Stamme	Gnsn. Ct	Varianskomponenter/procentvist bidrag til total					I alt
		Lot	Kitstørrelse	Instrument	Kørsel	Tilfældig	
NRS 164 (SA)	35,6	0,050	0,023	0,007	0,032	0,082	0,193
		25,9%	11,7%	3,6%	16,5%	42,3%	100,0%
NRS 384 (MRSA)	36,9	0,057	0,003	0,027	0,057	0,101	0,244
		23,2%	1,2%	11,1%	23,3%	41,2%	100,0%
ATCC 43300	38,0	0,003	0,024	0,007	0,010	0,037	0,082
		4,1%	29,6%	8,9%	12,5%	44,9%	100,0%

Tabel 9 Analyse af standardafvigelser og variationskoefficient (%) for præcisionspanelmedlemmer

Stamme	Gnsn. Ct	SD-komponenter/CV (%)					I alt
		Lot	Kitstørrelse	Instrument	Kørsel	Tilfældig	
NRS164 (SA)	35,6	0,224	0,150	0,084	0,178	0,286	0,440
		0,6%	0,4%	0,2%	0,5%	0,8%	1,2%
NRS 384 (MRSA)	36,9	0,238	0,054	0,165	0,239	0,317	0,494
		0,6%	0,1%	0,4%	0,6%	0,9%	1,3%
ATCC 43300	38,0	0,058	0,156	0,086	0,102	0,192	0,287
		0,2%	0,4%	0,2%	0,3%	0,5%	0,8%

Kompetitiv hæmning

Der blev konstrueret paneler med to MRSA-isolater som target ved 3 x detektionsgrænsen for **cobas®** MRSA/SA-testen samt konkurrerende *Staphylococcus aureus* og methicillinresistente *Staphylococcus epidermidis* (MRSE)-isolater ved stigende koncentrationer. Den stigende koncentration af SA eller MRSE påvirkede ikke detektionen af MRSA/SA-targets, som vist ved deres relativt stabile Ct-værdier (Tabel 10).

Tabel 10 Undersøgelse af kompetitiv hæmning for MRSA ved SA (Ct-værdier)

Konkurrerende organisme (koncentration)	Target		
	MRSA 10364	MRSA 8065	SA 10851
<i>Staphylococcus aureus</i> 10851 (1 x target)	38,2	38,8	Ikke relevant
<i>Staphylococcus aureus</i> 10851 (100 x target)	38,1	39,1	Ikke relevant
<i>Staphylococcus aureus</i> 10851 (10000 x target)	38,4	38,8	Ikke relevant
<i>Staphylococcus aureus</i> 10852 (1 x target)	38,1	39,0	Ikke relevant
<i>Staphylococcus aureus</i> 10852 (100 x target)	38,5	39,3	Ikke relevant
<i>Staphylococcus aureus</i> 10852 (10000 x target)	37,4	39,0	Ikke relevant
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 5649 (1 x target)	37,9	39,5	36,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 5649 (100 x target)	38,6	38,6	36,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 5649 (10000 x target)	38,1	39,7	37,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 5657 (1 x target)	39,0	40,1	36,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 5657 (100 x target)	38,4	39,1	36,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 5657 (10000 x target)	38,3	39,7	36,7

Analytisk specificitet

For at vurdere den analytiske specificitet for **cobas**® MRSA/SA-testen blev følgende paneler testet:

1) 92 bakterier, svampe og vira, der kan findes i nasale podeprøver (Tabel 11), 2) humane celler (Tabel 11), 3) 43 koagulasenegative *Staphylococcus* (CoNS) og methicillinresistente koagulasenegative *Staphylococcus* (MR-CoNS) (Tabel 12), 4) 10 borderline methicillinresistente SA (BORSA)-isolater og to SA-isolater kun for MRSA-specificitet (Tabel 13).

Alle bakterier og humane celler blev beriget til 1×10^6 enheder*/ml eller højere med undtagelse af *Chlamydia pneumoniae*, og alle vira blev beriget til den største koncentration, der er tilladt af de pågældende stammer (1×10^5 enheder*/ml med undtagelse af adenovirus 1 og Influenza A/H1N1). Testen blev udført udelukkende med organismer eller med to MRSA-isolater og ét SA-isolat til stede ved 3 x detektionsgrænsen for **cobas**® MRSA/SA-testen. Resultaterne indikerede, at ingen af disse organismer interfererede med detektionen af de tilsigtede MRSA- eller SA-targets. Ingen genererede falsk-positive resultater, når der ikke var noget tilsigtet MRSA/SA-target til stede.

*Alle bakterier blev kvantificeret som CFU (Colony Forming Units) med undtagelse af *Chlamydia pneumoniae*, der blev kvantificeret som DNA-kopier. Human metapneumovirus blev kvantificeret i viruspartikler. Adenovirus 1, 7 og 40, human enterovirus, HSV1, influenza A/H3N2A/Hong Kong/8/68, mæslingevirus, fåresygevirus, parainfluenza 1, parainfluenza 2 og parainfluenza 3, corona-virus 229E, corona-virus OC43, cytomegalovirus og rhinovirus blev alle kvantificeret i PFU (Plaque-Forming Unit). RSV A og RSV B blev kvantificeret i TCID₅₀-enheder. Influenza A/H1N1 og influenza B blev kvantificeret i EID₅₀-enheder. EBV blev kvantificeret i kopier.

Tabel 11 Almindeligt forekommende mikroorganismer i nasalflora, testet for analytisk specificitet

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Streptococcus anginosus</i>
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	<i>Issatchenkia orientalis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (KPC-genererende) ATCC-nr. 700603	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (KPC-genererende) ATCC-nr. BAA1900	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Streptococcus suis</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Leifsonia aquatica</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Adenovirus 40</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Microbacterium testaceum</i>	<i>Coronavirus 229E</i>
<i>Chlamydia pneumoniae*</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Coronavirus OC43</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Cytomegalovirus</i>
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis avirulent</i>	<i>Epstein Barr-virus</i>
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>HSV 1</i>
<i>Corynebacterium bovis</i>	<i>Mycoplasma salivarium</i>	<i>Human adenovirus type 1*</i>
<i>Corynebacterium flavescentis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Human adenovirus type 7A</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Parvimonas micra</i>	<i>Human enterovirus 71</i>
<i>Corynebacterium glutamicum</i>	<i>Pasteurella aerogenes</i>	<i>Human metapneumovirus</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Planococcus maritimus</i>	<i>Influenza A/H1N1</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Influenza A/H3N2 A/ Hong Kong/8/68</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Influenza B</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Providencia stuartii</i>	<i>Mæslingevirus</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Fåresygevirus</i>
<i>Enterococcus flavescens</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Parainfluenza 1</i>
<i>Enterococcus gallinarum</i>	<i>Rhodococcus equi</i>	<i>Parainfluenza 2</i>
<i>Enterococcus hirae</i>	<i>Rothia mucilaginosa</i>	<i>Parainfluenza 3</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella enterica subsp. Enterica</i>	<i>Rhinovirus-type 1A</i>
<i>Fingoldia magna</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>RSV A</i>
<i>Haemophilus aphrophilus</i>	<i>Shigella sonnei</i>	<i>RSV B</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>HCT-15-celler (humant genomisk DNA)</i>

* *Chlamydia pneumoniae* blev testet ved $1,0 \times 10^5$ kopier/ml og adenovirus type 1 ved $1,0 \times 10^4$ PFU/ml.

Tabel 12 Nært beslægtede CoNS- og MR-CoNS-organismer, testet for specificitet

<i>Staphylococcus arlettae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC27676 (methicillinresistent)	<i>Staphylococcus pasteurii</i>
<i>Staphylococcus auricularis</i> (methicillinresistent)	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Staphylococcus pseudointermedius</i>
<i>Staphylococcus caprae</i> (methicillinresistent)	<i>Staphylococcus felis</i>	<i>Staphylococcus pulvereri</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Staphylococcus gallinarum</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Staphylococcus carnosus</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ATCC29970	<i>Staphylococcus schleiferi</i>
<i>Staphylococcus chromogenes</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ATCC29968 (methicillinresistent)	<i>Staphylococcus sciuri</i>
<i>Staphylococcus cohnii</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ATCC43252	<i>Staphylococcus simulans</i> ATCC27848 (methicillinresistent)
<i>Staphylococcus delphini</i>	<i>Staphylococcus hominis</i> ATCC25615	<i>Staphylococcus simulans</i> ATCC11631
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC14990 (methicillinresistent)	<i>Staphylococcus hominis</i> ATCC35982	<i>Staphylococcus warneri</i> ATCC27836 (methicillinresistent)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC35547 (methicillinresistent)	<i>Staphylococcus hominis</i> ATCC27844	<i>Staphylococcus warneri</i> ATCC27839 (methicillinresistent)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC35983 (methicillinresistent)	<i>Staphylococcus hominis</i> ATCC27845	<i>Staphylococcus warneri</i> RMSCC1224
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC35984 (methicillinresistent)	<i>Staphylococcus intermedius</i>	<i>Staphylococcus xylosus</i> ATCC35663
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC51624 (methicillinresistent)	<i>Staphylococcus kloosii</i>	<i>Staphylococcus xylosus</i> ATCC29971
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC51625 (methicillinresistent)	<i>Staphylococcus lentus</i>	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC700583	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	-

Tabel 13 SA- og BORSA-isolater, testet for MRSA-specificitet

<i>Staphylococcus aureus</i> 10851	<i>Staphylococcus aureus</i> 10323 (BORSA)
<i>Staphylococcus aureus</i> 10852	<i>Staphylococcus aureus</i> 10324 (BORSA)
<i>Staphylococcus aureus</i> 10319 (BORSA)	<i>Staphylococcus aureus</i> 10325 (BORSA)
<i>Staphylococcus aureus</i> 10320 (BORSA)	<i>Staphylococcus aureus</i> 10326 (BORSA)
<i>Staphylococcus aureus</i> 10321 (BORSA)	<i>Staphylococcus aureus</i> 10327 (BORSA)
<i>Staphylococcus aureus</i> 10322 (BORSA)	<i>Staphylococcus aureus</i> 10328 (BORSA)

Interferens

25 almindeligt anvendte nasal- eller halsmedikamenter, samt fuldblod og mucin, blev testet for potentiel interferens med **cobas**® MRSA/SA-testen. Alle stoffer blev testet på niveauer over, hvad der rimeligvis kan forventes at blive indsamlet med en pondeprøve ved en nasal prøve. Mængden af stoffer med interferens udtrykkes som procenten af den maksimale mængde, som en pondeprøve kan absorbere eller klare. To MRSA-isolater og ét SA-isolat blev beriget til 3 x detektionsgrænsen (LoD) for **cobas**® MRSA/SA-testen og brugt som targets i testen. Der blev ikke observeret nogen interferens op til 100 % af pondepindskapaciteten for eksogene stoffer, undtagen for Relenza® (ingen interferens op til 6,25 % af pondepindskapaciteten), Rhinaris®-nasalgel (ingen interferens op til 15 % af pondepindskapaciteten) og Releev (ingen interferens op til 25 % af pondepindskapaciteten). Bemærk, at Relenza® kun blev testet op til 6,25 % af pondepindskapaciteten, da dette allerede repræsenterer den fulde mængde af en normal applikation af stoffet i overensstemmelse med ordinationen. For fuldblod blev der ikke observeret interferens op til 75 % af pondepindskapaciteten, og for mucin blev der ikke observeret interferens op til 10 % af pondepindskapaciteten. Disse resultater er opsummeret i Tabel 14.

Tabel 14 Resultater af test for interferensstoffer

Stof	Resultater
Fuldblod	Ingen interferens op til 75 % af pondepindskapacitet
Mucin	Ingen interferens op til 10 % af pondepindskapacitet
Afrin næsespray	Ingen interferens
Beconase næsespray	Ingen interferens
Bepanthen® næsesalve	Ingen interferens
Chloraseptic Max Sore Throat sugetabletter	Ingen interferens
Fluticasonpropionat næsespray (50 mcg)	Ingen interferens
FluMist® (Afluria, vaccine mod influenzavirus)	Ingen interferens
Flunisolid næseopløsningsvæske USP, 0,025 %	Ingen interferens
Mupirocin salve	Ingen interferens
Dristan™ næseforstøvning	Ingen interferens
Luffeel™	Ingen interferens
Triamcinolonacetonid næsespray	Ingen interferens
NasalCrom næsespray	Ingen interferens
Nasonex næsespray	Ingen interferens
Neo-Synephrine	Ingen interferens
Otrivin næsespray	Ingen interferens
Relenza®	Ingen interferens op til 6,25 % af pondepindskapacitet*
Budesonid suspension 0,25 mg/2 ml	Ingen interferens
Azelastin HCl næseopløsningsvæske	Ingen interferens
Equate Saline nasalgelspray	Ingen interferens
Rhinaris® nasalgel	Ingen interferens op til 15 % af pondepindskapacitet
Tobramycin og dexamethason øjendråber	Ingen interferens
Releev (til forkølelsessår)	Ingen interferens op til 25 % af pondepindskapacitet
Zicam nasalgel	Ingen interferens
QVAR (40 mcg) inhalationsspray	Ingen interferens
Nostrilla	Ingen interferens

* Denne koncentration repræsenterer hele den Relenza®-mængde, der vil blive anvendt ved brug én gang iht. ordinationsoplysningerne.

Klinisk performance ved brug af kliniske prøver

cobas® MRSA/SA-testens performance blev sammenlignet med en avanceret FDA-godkendt og CE-mærket komparator-NAT ved hjælp af kombineret direkte/beriget bakteriedyrkning som reference-metode. Der blev indsamlet to nasale podeprøver fra hver af de forsøgspersoner, der var inkluderet i undersøgelsen. Prøven til **cobas®** MRSA/SA-testen blev indsamlet med MSwab Collection, Transport and Preservation System, og prøven til komparator testen blev indsamlet med Liquid Stuart-podepinde. MSwab-prøven blev brugt til podning af en plade med henholdsvis selektive og forskellige kromogene medier til MRSA og SA (direkte dyrkning) samt et rør indeholdende TSB (Trypticase Soy Broth) med 6,5 % NaCl til berigelse natten over (beriget dyrkning). Den berigede dyrkning blev derefter påført det kromogene medie. Formodede SA-positive kolonier på kromogenplader blev bekræftet af en latexagglutinationstest (Staphraurex®, Remel Microbiology Products, Thermo Scientific, Inc.). Formodede MRSA-kolonier blev yderligere bekræftet med en "cefoxitin disc diffusion"-test.

I alt 383 forsøgspersoner deltog på to centre i EU. Fire forsøgspersoner blev udelukket pga. ufuldstændige resultater for én af testene. Der var 27 MRSA-positive og 144 SA-positive prøver ved kombineret direkte/beriget dyrkning (forekomst: MRSA 7,1 %, SA 38,0 %). **cobas®** MRSA/SA-testens og komparator-NAT-analysens performance sammenlignet med direkte dyrkning er vist i Tabel 15.

Tabel 15 **cobas®** MRSA/SA og komparator-NAT (Nucleic Acid Test) sammenlignet med direkte dyrkning

MRSA		Direkte dyrkning	
cobas® MRSA/SA	Positiv	Positiv	Negativ
	Negativ	15	18
		1	345
	Estimat	95 % CI LL	95 % CI UL
Sensitivitet	94 %	70 %	100 %
Specificitet	95 %	92 %	97 %

SA		Direkte dyrkning	
cobas® MRSA/SA	Positiv	Positiv	Negativ
	Negativ	121	29
		5	224
	Estimat	95 % CI LL	95 % CI UL
Sensitivitet	96 %	91 %	99 %
Specificitet	89 %	84 %	92 %

MRSA		Direkte dyrkning	
Komparator- NAT	Positiv	Positiv	Negativ
	Negativ	14	16
		2	347
	Estimat	95 % CI LL	95 % CI UL
Sensitivitet	88 %	62 %	98 %
Specificitet	96 %	93 %	97 %

SA		Direkte dyrkning	
Komparator- NAT	Positiv	Positiv	Negativ
	Negativ	122	31
		4	222
	Estimat	95 % CI LL	95 % CI UL
Sensitivitet	97 %	92 %	99 %
Specificitet	88 %	83 %	92 %

cobas® MRSA/SA-testens og komparator-NAT-analysens performance sammenlignet med direkte/beriget dyrkning er vist i Tabel 16. I denne analyse betragtes et positivt resultat af enten den direkte eller den berigede dyrkning som positivt. Et negativt resultat kan kun opnås, hvis både de direkte og berigede dyrkningsresultater er negative.

Tabel 16 cobas® MRSA/SA og komparator-NAT (Nucleic Acid Test) sammenlignet med direkte/beriget dyrkning

MRSA		Direkte/beriget dyrkning	
		Positiv	Negativ
cobas® MRSA/SA	Positiv	25	8
	Negativ	2	344
	Estimat	95 % CI LL	95 % CI UL
Sensitivitet	93 %	76 %	99 %
Specifisitet	98 %	96 %	99 %

SA		Direkte/beriget dyrkning	
		Positiv	Negativ
cobas® MRSA/SA	Positiv	137	13
	Negativ	7	222
	Estimat	95 % CI LL	95 % CI UL
Sensitivitet	95 %	90 %	98 %
Specifisitet	94 %	91 %	97 %

MRSA		Direkte/beriget dyrkning	
		Positiv	Negativ
Komparator-NAT	Positiv	24	6
	Negativ	3	346
	Estimat	95 % CI LL	95 % CI UL
Sensitivitet	89 %	71 %	98 %
Specifisitet	98 %	96 %	99 %
NPV	99 %	98 %	100 %
PPV	80 %	61 %	92 %

SA		Direkte/beriget dyrkning	
		Positiv	Negativ
Komparator-NAT	Positiv	138	15
	Negativ	6	220
	Estimat	95 % CI LL	95 % CI UL
Sensitivitet	96 %	91 %	98 %
Specifisitet	94 %	90 %	96 %
NPV	97 %	94 %	99 %
PPV	90 %	84 %	94 %

Endelig vises **cobas®** MRSA/SA-testens performance ved direkte sammenligning med en avanceret FDA-godkendt og CE-mærket komparator-NAT i Tabel 17.

Tabel 17 cobas® MRSA/SA ift. komparator-NAT (Nucleic Acid Test)

MRSA		Komparator-NAT	
		Positiv	Negativ
cobas® MRSA/SA	Positiv	28	5
	Negativ	2	344
	Estimat	95 % CI LL	95 % CI UL
Positiv overensstemmelse	93 %	78 %	99 %
Negativ overensstemmelse	99 %	97 %	100 %

SA		Komparator-NAT	
		Positiv	Negativ
cobas® MRSA/SA	Positiv	144	6
	Negativ	9	220
	Estimat	95 % CI LL	95 % CI UL
Positiv overensstemmelse	94 %	89 %	97 %
Negativ overensstemmelse	97 %	94 %	99 %

Reproducerbarhed

Reproducerbarheden i cobas® MRSA/SA-testen på cobas® 4800 System blev bestemt ved hjælp af en undersøgelse på flere lokaliteter med konstruerede kliniske prøver evalueret på tværs af lot, lokalitet/instrument, operatør, dag og kørsel.

Paneler til MRSA/SA-reproducerbarhedstest blev forberedt ved at så MRSA-strengene NRS384 (MRSA-384) og ATCC 43300 (MRSA-43300) eller SA-strengen RMSCC 10851 i konstrueret prøvematrix (simulerede kliniske nasale MSwab-prøver med mucin og humane epitelceller) i en af tre koncentrationer (under LoD, $1 \times \text{LoD}$ og $3 \times \text{LoD}$). Et MRSA/SA-negativt panelmedlem blev inkluderet som panelmedlemskontrol. I alt blev 10 medlemmer pr. testpanel med 3 bestemmelser pr. panelmedlem inkluderet i hver kørsel. Paneler blev testet på 3 lokaliteter af 2 operatører pr. lokalitet med 1 kørsel pr. operatør pr. dag i 5 dage pr. lot over 2 lot for i alt 1.800 tests (180 tests/panelmedlemmer eller 90 tests/panelmedlemmer/lot). Samlet set blev der udført 60 kørsler, og alle kørsler var valide. Der var ingen mislykkede/invalid tests.

Resultater for MRSA-reproducerbarhed

Tabel 18 opsummerer resultaterne for MRSA-reproducerbarhed for Ct-værdier og procentoverensstemmelsen (tosidet 95 % eksakt CI) efter lokalitet og panelmedlem. Den positive procentoverensstemmelse for de MRSA-positive panelmedlemmer, "Under LoD MRSA-384" og "Under LoD MRSA-43300" var henholdsvis 85,6 % (95 % CI: 79,6 % til 90,3 %) og 87,2 % (95 % CI: 81,4 % til 91,7 %). Den positive procentoverensstemmelse for alle andre MRSA-positive panelmedlemmer var 100,0 % (95 % CI: 98,0 % til 100,0 %). Den samlede SD og samlede CV (%) for Ct-værdier på tværs af alle MRSA-positive panelmedlemmer var henholdsvis $\leq 0,51$ % og $\leq 1,4$ %.

Tabel 18 Oversigt over MRSA-reproducerbarhedsresultater – Ct-værdier og procentoverensstemmelse efter lokalitet og panelmedlem

Panel-medlem	Valide test-resultater (n)	Ct			Procentoverensstemmelse efter lokalitet (n/N) ^a			Samlet overensstemmelse	
		Gennem-snit	SD	CV (%)	1	2	3	Procent (n/N)	(95 % CI) ^b
Negativ	180	IR	IR	IR	100,0 (60/60)	100,0 (60/60)	100,0 (60/60)	100,0 % (180/180)	(98,0 %, 100,0 %)
Under LoD MRSA-384	180	40,3	0,43	1,1	95,0 (57/60)	83,3 (50/60)	78,3 (47/60)	85,6 % (154/180)	(79,6 %, 90,3 %)
1 × LoD MRSA-384	180	38,0	0,49	1,3	100,0 (60/60)	100,0 (60/60)	100,0 (60/60)	100,0 % (180/180)	(98,0 %, 100,0 %)
3 × LoD MRSA-384	180	36,3	0,44	1,2	100,0 (60/60)	100,0 (60/60)	100,0 (60/60)	100,0 % (180/180)	(98,0 %, 100,0 %)
Under LoD MRSA-43300	180	40,4	0,40	1,0	91,7 (55/60)	81,7 (49/60)	88,3 (53/60)	87,2 % (157/180)	(81,4 %, 91,7 %)
1 × LoD MRSA-43300	180	38,9	0,45	1,1	100,0 (60/60)	100,0 (60/60)	100,0 (60/60)	100,0 % (180/180)	(98,0 %, 100,0 %)
3 × LoD MRSA-43300	180	37,4	0,51	1,4	100,0 (60/60)	100,0 (60/60)	100,0 (60/60)	100,0 % (180/180)	(98,0 %, 100,0 %)

^a For det negative panelmedlem, procentoverensstemmelse = (antal negative resultater / valide resultater i alt) × 100;
for positive panelmedlemmer, procentoverensstemmelse = (antal positive resultater / valide resultater i alt) × 100.

^b 95 % CI = tosidet 95 % eksakt binomialt konfidensinterval.

CI = konfidensinterval; Ct = cyklustærskel; CV = variationskoefficient; LoD = detektionsgrænse;

MRSA = methicillinresistent *Staphylococcus aureus*; MRSA-384 = methicillinresistent *Staphylococcus aureus*-streng NRS384;

MRSA-43300 = methicillinresistent *Staphylococcus aureus*-streng ATCC 43300; IR = ikke relevant; SA = *Staphylococcus aureus*.

Tabel 19 viser SD og CV (%) for Ct-værdier for MRSA-positive panelmedlemmer samlet set og relateret til lot, lokalitet/instrument, operatør, dag og intraseriel kørsel.

Tabel 19 Samlet gennemsnit, standardafvigelser og variationskoefficienter (%) for Ct-værdier fra valide resultater for positive panelmedlemmer – MRSA

MRSA			Standardafvigelse og variationskoefficient i procent											
			Lot		Lokalitet/Inst.		Bruger		Dag		Intraseriel kørsel		I alt	
Panelmedlem	N	Gnsn. Ct	SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
Under LoD MRSA-384	154	40,3	0,00	0,0 %	0,06	0,2 %	0,00	0,0 %	0,23	0,6 %	0,36	0,9 %	0,43	1,1 %
1 × LoD MRSA-384	180	38,0	0,07	0,2 %	0,18	0,5 %	0,00	0,0 %	0,17	0,5 %	0,41	1,1 %	0,49	1,3 %
3 × LoD MRSA-384	180	36,3	0,12	0,3 %	0,20	0,6 %	0,02	0,1 %	0,15	0,4 %	0,35	1,0 %	0,44	1,2 %
Under LoD MRSA-43300	157	40,4	0,03	0,1 %	0,07	0,2 %	0,06	0,1 %	0,02	0,0 %	0,39	1,0 %	0,40	1,0 %
1 × LoD MRSA-43300	180	38,9	0,00	0,0 %	0,11	0,3 %	0,00	0,0 %	0,19	0,5 %	0,39	1,0 %	0,45	1,1 %
3 × LoD MRSA-43300	180	37,4	0,13	0,4 %	0,24	0,6 %	0,12	0,3 %	0,10	0,3 %	0,40	1,1 %	0,51	1,4 %

Ct = cyklustærskel; CV = variationskoefficient; Inst. = instrument; LoD = detektionsgrænse;

MRSA = methicillinresistent *Staphylococcus aureus*; MRSA-384 = methicillinresistent *Staphylococcus aureus*-streng NRS384;

MRSA-43300 = methicillinresistent *Staphylococcus aureus*-streng ATCC 43300; SD = standardafvigelse.

SA-reproducerbarhedsresultater

Tabel 20 opsummerer resultaterne for SA-reproducerbarhed for Ct-værdier og procentoverensstemmelsen (tosidet 95 % eksakt CI) efter lokalitet og panelmedlem. Den positive procentoverensstemmelse for SA-positive panelmedlemmer "Under LoD SA", "1 × LoD SA" og "3 × LoD SA" var henholdsvis 50,0 % (95 % CI: 42,5 % til 57,5 %), 99,4 % (95 % CI: 96,9 % til 100,0 %) og 100,0 % (95 % CI: 98,0 % til 100,0 %). Den samlede SD og samlede CV (%) for Ct-værdier på tværs af alle SA-positive panelmedlemmer var henholdsvis ≤ 0,49 og ≤ 1,3 %. Den negative procentoverensstemmelse for de MRSA/SA-negative panelmedlemmer var 100,0 % (95 % CI: 98,0 % til 100,0 %).

Tabel 20 Opsummering af SA-reproducerbarhedsresultater – Ct-værdier og procentoverensstemmelse efter lokalitet og panelmedlem

Panelmedlem	Valide test-resultater (n)	Ct			Procentoverensstemmelse efter lokalitet (n/N) ^a			Samlet overensstemmelse	
		Gennem-snit	SD	CV (%)	1	2	3	Procent (n/N)	(95 % CI) ^b
Negativ	180	IR	IR	IR	100,0 (60/60)	100,0 (60/60)	100,0 (60/60)	100,0 % (180/180)	(98,0 %, 100,0 %)
Under LoD SA	180	38,6	0,46	1,2	23,3 (14/60)	60,0 (36/60)	66,7 (40/60)	50,0 % (90/180)	(42,5 %, 57,5 %)
1 × LoD SA	180	36,8	0,49	1,3	100,0 (60/60)	98,3 (59/60)	100,0 (60/60)	99,4 % (179/180)	(96,9 %, 100,0 %)
3 × LoD SA	180	35,1	0,38	1,1	100,0 (60/60)	100,0 (60/60)	100,0 (60/60)	100,0 % (180/180)	(98,0 %, 100,0 %)

^a For det negative panelmedlem, procentoverensstemmelse = (antal negative resultater / valide resultater i alt) × 100;
for positive panelmedlemmer, procentoverensstemmelse = (antal positive resultater / valide resultater i alt) × 100.

^b 95 % CI = tosidet 95 % eksakt binomialt konfidensinterval.

CI = konfidensinterval; Ct = cyklustærskel; CV = variationskoefficient; LoD = detektionsgrænse; IR = ikke relevant;
SA = *Staphylococcus aureus*.

Tabel 21 viser SD og CV (%) for Ct-værdier for SA-positive panelmedlemmer samlet set og relateret til lot, lokalitet/instrument, operatør, dag og intraseriel kørsel.

Tabel 21 Samlet gennemsnit, standardafvigelser og variationskoefficienter (%) for Ct-værdier fra valide resultater for positive panelmedlemmer – SA

SA			Standardafvigelse og variationskoefficient i procent											
			Lot		Lokalitet/Inst.		Bruger		Dag		Intraseriel kørsel		I alt	
Panelmedlem	N	Gnsn. Ct	SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
Under LoD SA	90	38,6	0,00	0,0 %	0,00	0,0 %	0,00	0,0 %	0,00	0,0 %	0,46	1,2 %	0,46	1,2 %
1 × LoD SA	179	36,8	0,14	0,4 %	0,29	0,8 %	0,13	0,3 %	0,16	0,4 %	0,31	0,8 %	0,49	1,3 %
3 × LoD SA	180	35,1	0,11	0,3 %	0,14	0,4 %	0,12	0,3 %	0,02	0,1 %	0,31	0,9 %	0,38	1,1 %

Ct = cyklustærskel; CV = variationskoefficient; LoD = detektionsgrænse; SA = *Staphylococcus aureus*; SD = standardafvigelse.

Klinisk performance

Den kliniske performance for **cobas**® MRSA/SA-testen blev fastlagt i en IRB-godkendt, prospektiv, undersøgelse på flere lokaliteter, hvor resultaterne blev sammenlignet med direkte kromogendyrkning og direkte kromogendyrkning kombineret med beriget dyrkning ved hjælp af nasale pondeprøver fra egnede mandlige og kvindelige forsøgspersoner.

Der blev indsamlet prøver på seks geografisk forskellige steder på tværs af USA. En eller to pondeprøver blev indsamlet fra hver forsøgsperson. En pondeprøve blev indsamlet til standardplejetest (hvor det var relevant) og én pondeprøve, en MSwab (Copan Flock Technologies Srl., Brescia, Italy), blev indsamlet til **cobas**® MRSA/SA-testen og til direkte og beriget dyrkning.

cobas® MRSA/SA-testen blev udført på tre lokaliteter, og den direkte og berigede dyrkning blev udført på et referencelaboratorium, der specialiserer sig i dyrkning og molekylær detektion af methicillinresistent MRSA og SA. En afmålt mængde på 100 µl MSwab-prøve fra hver forsøgsperson blev kortvarigt overført direkte til en plade med henholdsvis selektive og forskellige kromogene medier til MRSA og SA (direkte dyrkning) og til et rør indeholdende TSB (*Trypticase Soy Broth*) på 6,5 % NaCl (beriget dyrkning). Mistænkelige isolater og positive berigede bouillondyrkninger blev efterdyrket til 5 % fåreblodagar og isolater identificeret som SA ved gramfarvning og latexagglutinationstest. Formodede MRSA-isolater blev bekræftet ved hjælp af en Kirby-Bauer "cefotixin disc diffusion"-test for methicillinresistens.

En MRSA/SA-positiv dyrkningsprøve blev defineret som en prøve, der var positiv for MRSA/SA ved enten direkte eller beriget dyrkningsteknik. En MRSA/SA-negativ dyrkningsprøve blev defineret som en prøve, der var negativ for MRSA/SA ved både direkte og beriget dyrkning.

Diskrepansanalyse på alle prøver med afvigende resultater, og en tilfældigt udvalgt undergruppe af prøver med samstemmende resultater inkluderet som kontroller blev udført mellem **cobas**® MRSA/SA-testen og kombineret direkte og beriget dyrkning ved hjælp af en anden FDA-godkendt nukleinsyreamplifikationstest (NAAT) og en non-selektiv direkte og beriget dyrkning. En afmålt mængde på 100 µl resterende (overskydende) MSwab-prøve blev kortvarigt overført til en chokoladeagarplade (non-selektiv direkte dyrkning) og en anden afmålt mængde på 100 µl blev overført til TSB uden NaCl (non-selektiv beriget dyrkning). Isolater fundet fra non-selektiv direkte og beriget dyrkning blev karakteriseret som beskrevet. Derudover blev identificeringen af mistænkelige, atypiske isolater bekræftet ved hjælp af en laboratorie-udviklet PCR-analyse til *femA*- og *mecA*-gener i henhold til referencelaboratoriets fastlagte praksis.

Resultater

Prøver blev indsamlet fra 2.528 forsøgspersoner med 2.504 (99,1 %) evaluerbare resultater fra 1.372 mandlige (54,8 %) og 1.132 (45,2 %) kvindelige forsøgspersoner. Størstedelen af forsøgspersonerne var > 50 år (67,2 %) og varierede i alder fra 18 til 101 (median-alderen = 57). Der var i alt 160 MRSA-positive og 660 SA-positive prøver.

Performance for **cobas**® MRSA/SA-testen sammenlignet med kombineret direkte og beriget dyrkning (referencemetode)

Performance for **cobas**® MRSA/SA-testen sammenlignet med kombineret direkte og beriget dyrkning fra 2.500 evaluerbare resultater for MRSA og fra 2.501 evaluerbare resultater for SA er vist i Tabel 22.

Sensitiviteten og specificiteten for MRSA sammenlignet med direkte og beriget dyrkning var henholdsvis 93,1 % (149/160) og 97,5 % (2.281/2.340), og prævalensen, PPV og NPV var henholdsvis 6,4 %, 71,6 % og 99,5 %.

Sensitiviteten og specificiteten for SA sammenlignet med direkte og beriget dyrkning var henholdsvis 93,9 % (620/660) og 94,2 % (1.734/1.841), og prævalensen, PPV og NPV var henholdsvis 26,4 %, 85,3 % og 97,7 %.

Tabel 22 Sammenligning af resultater fra cobas® MRSA/SA-testen med direkte og beriget dyrkning (referencemetode)

		Direkte og beriget dyrkning (referencemetode)					
		MRSA			SA		
		Positiv	Negativ	I alt	Positiv	Negativ	I alt
cobas® MRSA/SA- test	Positiv	149	59	208	620	107	727
	Negativ	11	2.281	2.292	40	1.734	1.774
	I alt	160	2.340	2.500	660	1.841	2.501
MRSA Sensitivitet: 93,1 % (149/160) (95 % CI: 88,1-96,1 %) Specificitet: 97,5 % (2.281/2.340) (95 % CI: 96,8-98,0 %) Prævalens: 6,4 % PPV: 71,6 % NPV: 99,5 % SA Sensitivitet: 93,9 % (620/660) (95 % CI: 91,9-95,5 %) Specificitet: 94,2 % (1.734/1.841) (95 % CI: 93,0-95,2 %) Prævalens: 26,4 % PPV: 85,3 % NPV: 97,7 %							

Bemærk! Forsøgspersoner med både direkte dyrkning og valide cobas® MRSA/SA-testresultater anses for at være evaluerbare og er inkluderet i denne tabel.

MRSA = methicillinresistent *Staphylococcus aureus*; NPV = negativ prædiktiv værdi; PPV = positiv prædiktiv værdi;

SA = *Staphylococcus aureus*.

Sammenligning af resultater med cobas® MRSA/SA-testen med direkte dyrkning

Resultater af cobas® MRSA/SA-testen blev sammenlignet med direkte dyrkning fra 2.504 evaluerbare resultater vist i Tabel 23.

Den samlede positive og negative procentoverensstemmelse for cobas® MRSA/SA-testen for MRSA sammenlignet med direkte dyrkning var henholdsvis 96,9 % (2.427/2.504), 97,1 % (135/139) og 96,9 % (2.292/2.365), og prævalensen var 5,6 %.

Den samlede positive og negative procentoverensstemmelse for cobas® MRSA/SA-testen for SA sammenlignet med direkte dyrkning var henholdsvis 93,3 % (2.336/2.504), 97,0 % (577/595) og 92,1 % (1.759/1.909), og prævalensen var 23,8 %.

Tabel 23 Sammenligning af resultater fra **cobas®** MRSA/SA-testen med direkte dyrkning

		Direkte dyrkning					
		MRSA			SA		
		Positiv	Negativ	I alt	Positiv	Negativ	I alt
cobas® MRSA/SA- test	Positiv	135	73	208	577	150	727
	Negativ	4	2.292	2.296	18	1.759	1.777
	I alt	139	2.365	2.504	595	1.909	2.504
MRSA Positiv procentoverensstemmelse: 97,1 % (135/139) (95 % CI: 92,8-98,9 %) Negativ procentoverensstemmelse: 96,9 % (2.292/2.365) (95 % CI: 96,1-97,5 %) Overordnet procentoverensstemmelse: 96,9 % (2.427/2.504) (95 % CI: 96,2-97,5 %) Prævalens: 5,6 % SA Positiv procentoverensstemmelse: 97,0 % (577/595) (95 % CI: 95,3-98,1 %) Negativ procentoverensstemmelse: 92,1 % (1.759/1.909) (95 % CI: 90,8-93,3 %) Overordnet procentoverensstemmelse: 93,3 % (2.336/2.504) (95 % CI: 92,2-94,2 %) Prævalens: 23,8 %							

Bemærk! Forsøgspersoner med både direkte dyrkning og valide **cobas®** MRSA/SA-testresultater anses for at være evaluerbare og er inkluderet i denne tabel.

MRSA = methicillinresistent *Staphylococcus aureus*; SA = *Staphylococcus aureus*.

Diskrepansanalyse for afvigende og samstemmende prøver

Diskrepansanalyse på alle afvigende prøver (Tabel 22), og en tilfældig undergruppe af samstemmende prøver inkluderet som kontroller blev udført mellem **cobas®** MRSA/SA-testen og kombineret direkte og beriget dyrkning (referencemetode) ved hjælp af en anden FDA-godkendt nukleinsyreamplifikationstest (NAAT) og en non-selektiv direkte og beriget dyrkning.

Der var i alt 70 prøver med afvigende MRSA-resultater: 11 falsk-negative MRSA-resultater og 59 falsk-positive MRSA-resultater (Tabel 22). Ud af de 11 falsk-negative MRSA-prøver blev 5 testet MRSA-negative med en anden NAAT-metode og non-selektiv direkte og beriget dyrkning. Ud af de 59 falsk-positive MRSA-prøver blev 20 testet MRSA-positive med en anden NAAT-metode eller non-selektiv direkte og/eller beriget dyrkning.

Der var i alt 147 prøver med afvigende SA-resultater: 40 falsk-negative SA-resultater og 107 falsk-positive SA-resultater (Tabel 22). Ud af de 40 falsk-negative SA-prøver blev 31 testet SA-negative med en anden NAAT-metode og non-selektiv direkte og beriget dyrkning. Ud af de 107 falsk-positive SA-prøver blev 24 testet SA-positive med en anden NAAT-metode eller non-selektiv direkte og/eller beriget dyrkning.

Der var 74 tilfældigt udvalgt samstemmende prøver inkluderet som kontroller i analysen af afvigende resultater: 25 MRSA-positive, 25 SA-negative og 24 SA-positive/MRSA-negative samstemmende prøver. Ud af de 74 kontroller blev alle 25 MRSA-positive prøver testet MRSA-positive med en anden NAAT-metode eller non-selektiv direkte og/eller beriget dyrkning. Alle 25 SA-negative prøver blev testet SA-negative med en anden NAAT-metode og non-selektiv direkte og beriget dyrkning. Og ud af de 24 SA-positive prøver blev 21 testet SA-positive med en anden NAAT-metode eller non-selektiv direkte og/eller beriget dyrkning, 1 blev testet MRSA-positiv med non-selektiv beriget dyrkning, og 2 blev testet SA-negative med en anden NAAT-metode og non-selektiv direkte og beriget dyrkning.

Forventede værdier

Prævalens

Prævalensen af nasal MRSA- og SA-smitte afhænger af en række forskellige faktorer, herunder længerevarende ophold på et plejested, tidligere MRSA-infektion eller -kolonisering, diabetes mellitus, nærkontakt med en MRSA-/SA-bærer og tidligere brug af antibiotika. Den samlede prævalens af MRSA og SA observeret med **cobas**® MRSA/SA-testen sammenlignet med kombineret direkte og beriget dyrkning under et klinisk multicenterforsøg var henholdsvis 6,4 % og 26,4 %.

Hypotetiske positive og negative prædiktive værdier af cobas® MRSA/SA-testen for MRSA

De hypotetiske positive og negative prædiktive værdier (PPV og NPV) afledt af smitterater på 1 til 30 % for **cobas**® MRSA/SA-testen for MRSA er vist i Tabel 24. Sensitiviteten og specificiteten af **cobas**® MRSA/SA-testen sammenlignet med kombineret direkte og beriget dyrkning (reference) for MRSA var henholdsvis 93,1 % og 97,5 %.

Tabel 24 Hypotetiske positive og negative prædiktive værdier for MRSA afledt af prævalensen af nasal smitte

Prævalens (%)	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	PPV (%)	NPV (%)
1	93,1 %	97,5 %	27,2 %	99,9 %
5	93,1 %	97,5 %	66,0 %	99,6 %
10	93,1 %	97,5 %	80,4 %	99,2 %
15	93,1 %	97,5 %	86,7 %	98,8 %
20	93,1 %	97,5 %	90,2 %	98,3 %
25	93,1 %	97,5 %	92,5 %	97,7 %
30	93,1 %	97,5 %	94,1 %	97,1 %

Bemærk! Sensitivitet og specificitet blev bestemt ved at sammenligne resultaterne af **cobas**® MRSA/SA-testen med kombineret direkte og beriget dyrkning fra nasale pondeprøver fra patienter, der blev testet for tilstedeværelsen af MRSA- eller SA-kolonisering.

NPV = negativ prædiktiv værdi; PPV = positiv prædiktiv værdi.

Hypotetiske positive og negative prædiktive værdier af cobas® MRSA/SA-testen for SA

De hypotetiske positive og negative prædiktive værdier (PPV og NPV) afledt af smitterater på 1 til 30 % for **cobas®** MRSA/SA-testen for SA er vist i Tabel 25. Sensitiviteten og specificiteten af **cobas®** MRSA/SA-testen sammenlignet med kombineret direkte og beriget dyrkning (reference) for SA var henholdsvis 93,9 % og 94,2 %.

Tabel 25 Hypotetiske positive og negative prædiktive værdier for SA afledt af prævalensen af nasal smitte

Prævalens (%)	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	PPV (%)	NPV (%)
1	93,9 %	94,2 %	14,0 %	99,9 %
5	93,9 %	94,2 %	46,0 %	99,7 %
10	93,9 %	94,2 %	64,2 %	99,3 %
15	93,9 %	94,2 %	74,0 %	98,9 %
20	93,9 %	94,2 %	80,2 %	98,4 %
25	93,9 %	94,2 %	84,3 %	97,9 %
30	93,9 %	94,2 %	87,4 %	97,3 %

Bemærk! Sensitivitet og specificitet blev bestemt ved at sammenligne resultaterne af **cobas®** MRSA/SA-testen med kombineret direkte og beriget dyrkning fra nasale podeprøver fra patienter, der blev testet for tilstedeværelsen af MRSA- eller SA-kolonisering.

NPV = negativ prædiktiv værdi; PPV = positiv prædiktiv værdi.

Yderligere oplysninger

Vigtige analysefunktioner

Prøvetype	Med nasal podeprøve
Påkrævet prøvemængde	1,6 ml MSwab-medie i primært rør, der kræves mindst 700 µl til en cobas® MRSA/SA-test.
Testvarighed	Resultaterne er tilgængelige inden for 2,5 timer efter indsætning af prøven på systemet (1-22 prøver).
Analytisk sensitivitet	Fra 175 CFU/podeprøve til 750 CFU/podeprøve, afhængigt af isolat.
Specificitet	Ingen krydsreaktivitet med 147 nært beslægtede organismer eller organismer, der typisk findes i nasale prøver.
Inklusivitet	I alt blev 314 MRSA-isolater og 91 SA-isolater fra 16 lande, med repræsentation af mindst 7 SCCmec-typer, 10 RE-typer og 71 spa-typer, testet og detekteret.

Symboler

Følgende symboler anvendes ved Roche PCR-diagnostiske produkter.

Tabel 26 Symboler, der er anvendt ved Roche PCR-diagnostiske produkter

Age/DOB	Alder eller fødselsdato		Udstyr, der ikke er til patientnær test	QS IU/PCR	QS IE pr. PCR-reaktion. Brug QS internationale enheder (IE) pr. PCR-reaktion til beregning af resultaterne.
	Hjælpesoftware		Udstyr, der ikke er til selvtest	SN	Serienummer
Assigned Range [copies/mL]	Tildelt interval (kopier/mL)		Distributør (Bemærk! Gældende land/region kan være angivet under symbolet.)	Site	Sted
Assigned Range [IU/mL]	Tildelt interval (IE/mL)		Må ikke genbruges	Procedure Standard	Standardprocedure
EC REP	Autoriseret repræsentant i EF		Kvinder	STERILE EO	Steriliseret med ethylenoxid
BARCODE	Barkodedataark		Kun til evaluering af IVD-performance		Opbevares mørkt
LOT	Batchkode	GTIN	Global Trade Item Number		Temperaturbegrænsning
	Biologisk fare		Importør		Testdefinitionsfil
REF	Katalognummer	IVD	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	LLR	Nedre grænse for tildelt interval	Procedure UltraSensitive	Ultrasensitive-procedure
Collect Date	Prøvetagningsdato		Mænd	UDI	Unik udstyrsidentifikation
	Se brugsanvisning		Producent	ULR	Øvre grænse for tildelt interval
	Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests	CONTROL -	Negativ kontrol	Urine Fill Line	Urinpåfyldningslinje
CONTENT	Indhold i pakning		Usteril	Rx Only	Kun USA: Ifølge amerikansk lovgivning må denne enhed kun sælges af eller efter anmodning fra en læge.
CONTROL	Kontrol		Patientnavn		Sidste anvendelsesdato
	Fremstillingsdato		Patientnummer		
	Udstyr til patientnær test		Riv her		
	Udstyr til selvtest	CONTROL +	Positiv kontrol		
		QS copies / PCR	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 og importør

Tabel 27 Producent og importør



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

Fremstillet i USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Varemærker og patenter

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

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.

Litteraturliste

1. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. J Infect Dis. 2006;193(2):172-179. Epub 2005/12/20.
2. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The molecular evolution of hospital- and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Curr Mol Med. 2009;9(2):100-115. Epub 2009/03/12.
3. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med. 2010;362(1):9-17. Epub 2010/01/08.
4. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis. 2001;32 Suppl 2:S114-132. Epub 2001/04/26.
5. Reed SD, Friedman JY, Engemann JJ, et al. Costs and outcomes among hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005;26(2):175-183. Epub 2005/03/11.
6. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003;24(5):362-386. Epub 2003/06/06.
7. Huang SS, Yokoe DS, Hinrichsen VL, et al. Impact of routine intensive care unit surveillance cultures and resultant barrier precautions on hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2006;43(8):971-978. Epub 2006/09/20.
8. Peterson LR, Diekema DJ. To screen or not to screen for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol. 2010;48(3):683-689. Epub 2010/01/15.
9. Cunningham R, Jenks P, Northwood J, Wallis M, Ferguson S, Hunt S. Effect on MRSA transmission of rapid PCR testing of patients admitted to critical care. J Hosp Infect. 2007;65(1):24-28. Epub 2006/12/06.
10. French GL. Methods for screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. Clin Microbiol Infect. 2009;15 Suppl 7:10-16. Epub 2009/12/03.
11. Hardy K, Price C, Szczepura A, et al. Reduction in the rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition in surgical wards by rapid screening for colonization: a prospective, cross-over study. Clin Microbiol Infect. 2010;16(4):333-339. Epub 2009/07/23.
12. Peterson LR, Liesenfeld O, Woods CW, et al. Multicenter evaluation of the LightCycler methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) advanced test as a rapid method for detection of MRSA in nasal surveillance swabs. J Clin Microbiol. 2010;48(5):1661-1666. Epub 2010/03/26.
13. Struelens MJ, Hawkey PM, French GL, Witte W, Tacconelli E. Laboratory tools and strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening, surveillance and typing: state of the art and unmet needs. Clin Microbiol Infect. 2009;15(2):112-119. Epub 2009/03/18.
14. 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. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 5th edition. Revised December 2009.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.

Dokumentrevision

Oplysninger om dokumentrevision	
Doc. Rev. 4.0 07/2023	Afsnittet Krav til forholdsregler og håndtering er opdateret til at råde brugere til at kontakte den lokale kompetente myndighed. Afsnittet Metodekorrelation er omdøbt til afsnittet Klinisk performance ved brug af kliniske prøver. Der er tilføjet yderligere kliniske performancedata til afsnittet Klinisk performance ved brug af kliniske prøver. Der er føjet et weblink til rapporten med oversigten over sikkerhed og performance. Siden med harmoniserede symboler er opdateret. Producentens og importørens adresser er opdateret. Afsnittet Varemærker og patenter er opdateret, herunder også linket. Afsnittet Teknisk support er tilføjet. Revideret for at leve op til IVDR-kravene. Kontakt den lokale Roche-repræsentant ved eventuelle spørgsmål.
Doc. Rev. 5.0 02/2024	Lysisbuffer 1 fareoplysningerne er opdateret. cobas®-branding er opdateret. Kontakt den lokale Roche-repræsentant ved eventuelle spørgsmål.
Doc. Rev. 6.0 06/2024	Prøveforberedelseskit fareoplysningerne er opdateret. Rx Only er fjernet fra forsiden. Siden med harmoniserede symboler er opdateret. Kontakt den lokale Roche-repræsentant ved eventuelle spørgsmål.

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