

cobas[®] MTB

Nukleinsyretest for bruk på cobas[®] 5800/6800/8800 Systems

For bruk til *in vitro*-diagnostikk

cobas[®] MTB

P/N: 09040579190

For bruk på cobas[®] 5800 System

cobas[®] MTB Positive Control Kit

P/N: 09040587190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

For bruk på cobas[®] 6800/8800 Systems

cobas[®] MTB Positive Control Kit

P/N: 07544812190 eller
P/N: 09040587190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 07002238190 eller
P/N: 09051953190

Innholdsfortegnelse

Tiltenkt bruk	4
Oppsummering og forklaring av testen	4
Reagenser og materialer	7
cobas® MTB reagenser og kontroller	7
cobas® omni-reagenser for prøvepreparering	9
Oppbevaringskrav for reagens	10
Krav til håndtering av reagenser for cobas® 5800 System	10
Krav til håndtering av reagenser for cobas® 6800/8800 Systems	11
Ytterligere materiell som kreves for cobas® 5800 System	11
Ytterligere materiell som kreves for cobas® 6800/8800 Systems	12
Instrumentering og programvare som kreves	13
Krav til oppbevaring og håndtering	14
Advarsler og forholdsregler	14
Håndtering av reagenser	14
God laboratoriepraksis	15
Taking, transport og oppbevaring av prøver	15
Prøver	15
Transport og oppbevaring av prøver	16
Oppbevaring av inaktiverede prøver	16
Bruksanvisning	16
Merknader til prosedyren	16
Prosessering av prøver med ubehandlet sputum	19
Prosessering av sputum og BAL-sedimenter	19
Sonikering av prøver	20
Kjøre cobas® MTB på cobas® 5800 System	21
Kjøre cobas® MTB på cobas® 6800/8800 Systems	23

Resultater 24

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater på cobas ® 5800 System.....	24
Kontrollresultater på cobas ® 5800 System.....	24
Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater fra cobas ® 6800/8800 Systems.....	24
Tolkning av resultater.....	25
Tolkning av resultater på cobas ® 5800 System.....	25
Tolkning av resultater på cobas ® 6800/8800 Systems	26
Testens begrensninger	26

Evaluering av ytelse..... 28

Viktige ytelseskarakteristika utført på cobas ® 6800/8800 Systems	28
Prøveinaktivering.....	28
Deteksjonsgrense (LoD)	28
Inklusivitet	28
Presisjon.....	29
Analytisk spesifisitet / kryssreaktivitet.....	30
Interferens.....	32
Systemfeil	33
Krysskontaminering.....	34
Ytelse ved bruk av kliniske prøver	34
Systemekvivalens/systemsammenligning	36

Tilleggsinformasjon 37

Viktige analysefunksjoner	37
Symboler	38
Teknisk støtte.....	39
Produsent	39
Varemerker og patenter.....	39
Opphavsrett.....	39
Referanser.....	40
Dokumentrevisjon	41

Tiltenkt bruk

cobas® MTB for bruk på cobas® 5800/6800/8800 Systems er en automatisk, kvalitativ *in vitro*-diagnostisk test som bruker polymerasekjedereaksjon (PCR) i sanntid for direkte deteksjon av DNA fra *Mycobacterium tuberculosis*-komplekset (MTBC), i humane luftveisprøver, inkludert prøver av ubehandlet sputum og forbehandlet og dekontaminert (N-acetyl-L-cystein/NaOH [NALC-NaOH]-behandlet) sputum og bronkealskyllevæske (BAL).

Denne testen brukes med prøver fra pasienter som kan være smittet med *Mycobacterium tuberculosis*, og som ikke får behandling mot tuberkulose. Denne testen er ment brukt som et hjelpemiddel til diagnostisering av lungetuberkulose, sammen med andre laboratoriefunn og kliniske tegn og symptomer.

Oppsummering og forklaring av testen

Bakgrunn

Tuberkulose er en bakterieinfeksjon forårsaket av MTBC, som både er et stort globalt helseproblem og en av de viktigste årsakene til dødsfall som følge av infeksjonssykdommer på verdensbasis.¹ Verdens helseorganisasjon (WHO) anslår at ca. én fjerdedel av verdens befolkning er smittet med MTB, og i 2022 ble det anslått 10,6 millioner nye TB-infeksjoner og 1,3 millioner dødsfall.¹ Av de 1,3 millioner dødsfallene ble 167 000 anslått å være blant mennesker som lever med HIV/AIDS.¹

M. tuberculosis-komplekset består av en gruppe nært beslektede arter i *Mycobacterium*-genuset som fører til sykdom hos mennesker og dyr. Komplekset omfatter *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin), *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. mungi*, *M. suricattae*, *M. orygis*, *dassie bacillus* og chimpanzee bacillus. Infeksjon med alle medlemmene av MTB-komplekset kan føre til tuberkulose, men det er *M. tuberculosis* som er den vanligste årsaken. Lungesykdom er den vanligste sykdommen som forårsakes av MTB-komplekset. Sykdom utenfor lungene kan forekomme, men dette er mer vanlig hos barn. *M. bovis* er årsaken til tuberkulose hos opptil 2,8 % av alle pasienter på ulike geografiske steder.² Andre medlemmer av MTB-komplekset enn *M. bovis* og *M. tuberculosis* er mindre vanlige årsaker til sykdom hos mennesker. *M. tuberculosis* har blitt assosiert med elefanter, både i fangenskap og i naturen.³ *M. africanum* er forbundet med tuberkulose i land i Vest-Afrika, *M. canetti* i Afrikas Horn og *M. orygis* fører til tuberkulose hos mennesker og dyr fra Afrika til Sør-Asia. *M. caprae* betraktes som en underart av *M. bovis*. *M. microti* fører primært til sykdom hos gnagere, *M. pinnipedii* er forbundet med sykdom hos sel og *M. suricattae* fører til tuberkulose hos surikater i Sør-Afrika. *M. mungi* ble identifisert som årsak til tuberkulose hos sebraangust.⁴

Tuberkulose spres fra person til person med dråpesmitte fra luftveiene. De fleste som er smittet med *M. tuberculosis*, er asymptomatiske og kan være bærere av sykdommen etter primærinfeksjon. Dette kalles "latent" tuberkuloseinfeksjon. Latente infeksjoner kan vare i tiår, og i de fleste tilfeller vil de aldri føre til klinisk sykdom. Hos enkelte mennesker overvinner organismen immunforsvaret, noe som fører til progresjon fra latent tuberkulose til aktiv tuberkulose. Dette skjer vanligvis enten innen de to første årene etter infeksjon, eller etter lange latensperioder. Samlet er det 5–10 % risiko for at pasienter med latent infeksjon vil utvikle aktiv TB-sykdom. Risikoen varierer imidlertid avhengig av mange faktorer, og kan være betydelig økt ved immunsuppresjon, f.eks. ved behandling med biologiske legemidler⁵ (dvs. TNF-hemmere) og ved HIV-infeksjon.^{6,7} Personer med aktiv lungetuberkulose kan avgi dråpesmitte når de hoster, snakker eller under medisinske prosedyrer. Personer med aktiv lungetuberkulose vurderes som svært infeksiose, så derfor er det meget viktig å få stilt en diagnose.

Diagnostisering av aktiv tuberkulose baseres på kliniske funn/mistanke, samt laboratorieundersøkelser og bilde-diagnostiske undersøkelser. Pasienter kan bli bedt om å avgi luftveisprøver for syrefast bakterie-utstryk og mykobakteriell dyrking, samt direkte nukleinsyreamplifikasjonstesting. Det er avgjørende at det utføres mykobakteriell dyrking i tillegg til nukleinsyretesting, for å redusere risikoen for falske negative resultater, og for å gjøre det mulig med medikament-følsomhetstesting for pasienter som er positive.

Behandling av tuberkulose medfører langvarig administrasjon av flere medikamenter og vil vanligvis ha god effekt. Det er imidlertid vanskeligere å behandle MTB-stammer som er resistente mot ett eller flere medikamenter. Behandling mot legemiddelresistent og multiresistent TB (MDR-TB) er komplisert og krever administrasjon av flere toksiske medikamenter i en lengre periode enn for pasienter med medikamentfølsom TB. Det er også lavere sannsynlighet for at behandlingen vil være vellykket.⁸ Behandling mot mer alvorlige typer multiresistent TB, som utvidet medikamentresistent TB (XDR-TB), er forbundet med dårligere utfall enn for MDR-TB.¹

TB kan diagnostiseres basert på kliniske funn, laboratorie- og bildediagnostikkfunn, inkludert syrefast bakterie-utstryk, mykobakteriell dyrking, samt nukleinsyreamplifikasjonstester. Det kan også brukes analyser som måler antistoff- eller antigenrespons (f.eks. pirquetprøve, interferon-gamma [INF γ]-release-analyse (IGRA)).² Pirquetprøver og IGRA-analyser er imidlertid ofte negative ved aktiv sykdom og kan ikke skille mellom latent infeksjon og aktiv sykdom. Sikker diagnostisering av sykdommen bekreftes ved deteksjon av årsaksorganismen i en dyrkning eller ved direkte deteksjon av MTB-kompleks-nukleinsyre i en klinisk prøve. Medikamentfølsomhetstesting (DST) er påkrevd for å bekrefte riktig empirisk behandling, men det er en tidkrevende prosess – avhengig av metode kan det ta flere uker før man har oppnådd resultater. Alternativt kan medikamentresistensassosierte genetiske markører detekteres direkte fra kliniske prøver eller fra dyrkede isolater ved bruk av molekylære metoder for å få raskere resultater. Siden MTB er så smittsomt og utvikler stadig mer resistens, er rask og nøyaktig diagnose meget viktig ved MTB-behandling og -kontroll.²

Forklaring av testen

cobas® MTB for bruk på **cobas® 5800/6800/8800 Systems** er en automatisk kvalitativ PKR-test i sanntid, som brukes til deteksjon av MTB-kompleks-DNA i humane luftveisprøver, inkludert prøver av ubehandlet sputum og forbehandlet og dekontaminert NALC-NaOH-behandlet sputum og BAL-sedimenter. DNA Internal Control, som brukes til å overvåke hele prøvepreparerings- og PKR-amplifikasjonsprosessen på **cobas® 5800/6800/8800 Systems**, tilsettes i hver prøve under prøveprosessering. I tillegg bruker testen en lavtiter positiv kontroll og en negativ kontroll.

Testprinsipper

cobas® MTB er basert på preanalytisk forbehandling, for å gjøre prøven flytende, og deaktivering av mykobakterier, etterfulgt av sonikering av prøvene og helautomatisk prøvepreparering (nukleinsyreekstraksjon og -isolering), samt PKR-amplifikasjon og -deteksjon. Prøvene gjøres flytende og mykobakterier deaktiveres samtidig når de inkuberes med **cobas® Microbial Inactivation Solution (MIS)**. Sonikering av flytende og inaktiverte prøver utføres før prøvene lastes inn på **cobas® 5800/6800/8800 Systems**. **cobas® 5800 System** er utformet som ett integrert instrument. **cobas® 6800/8800 Systems** består av prøveforsyningsmodulen, overføringsmodulen, prosesseringsmodulen og analysemodulen. Automatisk databehandling utføres av **cobas® 5800** eller **cobas® 6800/8800 Systems**-programvaren, som tilordner testresultater for alle tester som positive, negative eller ugyldige. Resultatene kan vises direkte på systemskjermen, eksporteres eller skrives ut som en rapport.

Nukleinsyre fra pasientprøver, eksterne kontroller og tilsatte internkontroll-DNA-molekyler (DNA-IC) blir ekstrahert samtidig. Bakteriens nukleinsyrer frigjøres ved kjemisk (**cobas**® Microbial Inactivation Solution [MIS], **cobas**® **omni** Lysis Reagent), enzymatisk (proteinase) og fysisk (sonikering) lysering av bakterien. Den frigjorte nukleinsyren bindes til silikaoverflaten på de tilsatte magnetiske glasspartiklene. Ubundne substanser og urenheter, som denaturert protein, cellerester og potensielle PKR-hemmere, fjernes under de påfølgende vasketrinnene. Rensede nukleinsyrer elueres fra de magnetiske glasspartiklene med elueringsbuffer ved høy temperatur.

Målnukleinsyren amplifiseres selektivt fra prøven ved bruk av målspesifikke oppstrøms- og nedstrømsprimere for MTB-komplekset som er utvalgt fra høykonserverte regioner av den respektive målorganismen. MTB detekteres av to selektive sett med primere og to prober rettet mot separate regioner (dobbelt mål, 16S rRNA-genet og *esx*-gener – *esxJ*, *esxK*, *esxM*, *esxP* og *esxW*). DNA IC amplifiseres selektivt ved bruk av sekvensspesifikke oppstrøms- og nedstrømsprimere som er utvalgt fordi de ikke har noen homologi med MTB-kompleksets målregioner. Et termostabilt DNA-polymeraseenzym brukes til PKR-amplifikasjon. Mål- og DNA-IC-sekvensene amplifiseres samtidig ved bruk av en universell PKR-amplifikasjonsprofil med forhåndsdefinerte temperaturtrinn og antall sykluser. Master Mix inneholder deoksyuridin-trifosfat (dUTP) i stedet for deoksytimidintrifosfat (dTTP), som inngår i det nylig syntetiserte DNA-et (amplikon). Eventuell kontaminerende amplikon fra tidligere PKR-kjøringer elimineres av AmpErase-enzymet, som er inkludert i PKR Master Mix, under temperaturøkningen i det første varmetrinnet.⁹ Det nydannede amplikonet blir imidlertid ikke eliminert, siden AmpErase-enzymet blir deaktivert når det eksponeres for temperaturer over 55 °C.

cobas® MTB Master Mix inneholder to deteksjonsprober som er spesifikke for MTB-kompleksets målsekvenser, og én for DNA-IC. De målspesifikke probene er merket med ulike rapporteringsfluoroforer, som muliggjør samtidig deteksjon av MTB-kompleks-mål og DNA-IC i to ulike måkanaler.^{10, 11} Når det ikke er bundet til målsekvensen, undertrykkes fluorescenssignalet til de intakte probene av et slukkerfargestoff. Under PKR-amplifikasjonstrinnet hybridiseres probene til det spesifikke enkelttrådet DNA-templatet, slik at proben splittes av 5'-til-3'-eksonukleaseaktiviteten til DNA-polymerasen. Dette fører til at rapporterings- og slukkerfargestoffene separeres og at det genereres et fluorescenssignal. Ved hver PKR-syklus blir det generert stadig flere splittede prober, og det samlede signalet for rapporteringsfargestoffet økes samtidig. Sanntidsdeteksjon og differensiering av PKR-produkter oppnås ved å måle fluorescensen fra de frigjorte rapporteringsfluoroforene for henholdsvis MTB-kompleksmålene og DNA-IC.

Reagenser og materialer

cobas® MTB reagenser og kontroller

Materialer som leveres for cobas® MTB, finner du i Tabell 1. Alle uåpnede reagenser og kontroller må oppbevares som anbefalt i Tabell 1 til Tabell 4. Materialer som kreves, men som ikke medfølger, finner du i Tabell 2 til Tabell 4 og Tabell 8 til Tabell 10.

Du finner fareinformasjon om produktet i avsnittet **Reagenser og materialer** og avsnittet **Krav til oppbevaring og håndtering**.

Tabell 1 cobas® MTB

cobas® MTB

Oppbevares ved 2–8 °C

Kassett med 384 tester (P/N 09040579190)

Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Mengde per kit
Proteinaseløsning (PASE)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, kalsiumklorid, kalsiumacetat, 8 % proteinase, glyserol EUH210: Sikkerhetsdatablad er tilgjengelig på anmodning. EUH208: Inneholder subtilisin fra <i>Bacillus subtilis</i> . Kan utløse en allergisk reaksjon.	38 ml
DNA Internal Control (DNA-IC)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % ikke-MTB relatert DNA-konstruksjon, 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk), < 0,1 % natriumazid	38 ml
Elueringsbuffer (EB)	Tris-buffer, 0,2 % metyl-4-hydroksibenzoat	38 ml
Master Mix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroksid, < 0,1 % natriumazid	14,5 ml
MTB Master Mix-reagens 2 (MTB MMX-R2)	Trisinbuffer, kaliumacetat, EDTA, glyserol, 18 % dimetylsulfoksid, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,1 % Tween 20, < 0,1 % natriumazid, < 0,1 % Z05 DNA-polymerase, < 0,1 % AmpErase (uracil-N-glykosylase) enzym (mikrobielt), < 0,01% oppstrøms- og nedstrømsprimere for internkontroll, < 0,01 % oppstrøms- og nedstrømsprimere for MTB, < 0,01 % fluoroformerkede oligonukleotidprober spesifikke for MTB-komplekset og DNA Internal Control, < 0,01 % oligonukleotidaptamer	17,5 ml

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

Oppbevares ved 2–8 °C

For bruk på cobas® 5800-systemet (P/N 09040587190)

For bruk på cobas® 6800/8800-systemene (P/N 07544812190 eller P/N 09040587190)

Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Mengde per kit
MTB Positive Control (MTB (+) C)	Tris-buffer, < 0,05 % natriumazid, < 0,05 % EDTA, 0,002 % Poly rA, < 0,01 % ikke-infeksiøst plasmid-DNA (mikrobielt) som inneholder <i>M. tuberculosis</i> genomsekvens	16 ml (16 × 1 ml)

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

Oppbevares ved 2–8 °C

For bruk på cobas® 5800-systemet (P/N 09051953190)

For bruk på cobas® 6800/8800-systemene (P/N 07002238190 eller P/N 09051953190)

Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Mengde per kit
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Tris-buffer, < 0,1 % natriumazid, EDTA, 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk)	16 ml (16 × 1 ml)

cobas® omni-reagenser for prøvepreparering

Tabell 4 cobas® omni-reagenser for prøvepreparering*

Reagenser	Reagensingredienser	Mengde per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel**
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiske glasspartikler, Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, < 0,1 % natriumazid	480 tester	Ikke relevant
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 06997511190)	Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ikke relevant
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (vekt per vekt) guanidintiocyanat***, 5 % (vekt/volum) polidokanol***, 2 % (vekt/volum) ditiotreitol***, dihydro-natriumsitrat	4 × 875 ml	 FARE H302: Farlig ved svelging. H314: Gir alvorlige etseskader på hud og øyne. H411: Giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann. EUH032: Ved kontakt med syre utvikles meget giftig gass. EUH071: Etsende for luftveiene. P273: Unngå utslipp til miljøet. P280: Benytt vernehansker/verneklær/øyevern/ansiktsvern/hørselvern. P303 + P361 + P353: VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll huden med vann. P304 + P340 + P310: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P391: Samle opp spill. 593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Oppbevares ved 15–30 °C (P/N 06997503190)	Natriumsitratdihydrat, 0,1 % metyl-4 hydroksybenzoat	4,2 l	Ikke relevant

* Disse reagensene er ikke inkludert i cobas® MTB-testkitet. Se listen over ytterligere materiell som kreves (Tabell 8 til Tabell 10).

** Produktsikkerhetsmerking følger primært EUs GHS-retningslinjer.

*** Farlig stoff eller blanding.

Oppbevaringskrav for reagens

Reagenser må oppbevares og håndteres som beskrevet i Tabell 5, Tabell 6 og Tabell 7.

Når reagenser ikke er plassert i **cobas® 5800** eller **cobas® 6800/8800 Systems**, skal de oppbevares ved temperaturene som er angitt i Tabell 5.

Tabell 5 Reagenslagring (når reagens ikke er på systemet)

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

Krav til håndtering av reagenser for **cobas® 5800 System**

Reagenser som er plassert på **cobas® 5800 System**, oppbevares ved riktige temperaturer, og utløpsdatoen overvåkes av systemet. Systemet tillater kun at reagenser brukes hvis alle betingelsene som vises i Tabell 6, er oppfylt. Systemet hindrer automatisk bruk av utløpte reagenser. Tabell 6 informerer brukeren om betingelsene for reagensoppbevaring som håndheves av **cobas® 5800 System**.

Tabell 6 Betingelser for reagensholdbarhet som håndheves av **cobas® 5800 System**

Reagens	Kitets utløpsdato	Holdbarhet for åpent kit	Antall kjøringar som dette kitet kan brukes for	Holdbarhet på systemet
cobas® MTB	Dato ikke passert	90 dager fra første gangs bruk	Maks. 40 kjøringar	Maks. 36 dager ^b
cobas® MTB Positive Control Kit	Dato ikke passert	Ikke relevant ^a	Ikke relevant	Maks. 36 dager ^b
cobas® Buffer Negative Control Kit	Dato ikke passert	Ikke relevant ^a	Ikke relevant	Maks. 36 dager ^b
cobas® omni Lysis Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas® omni MGP Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas® omni Specimen Diluent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas® omni Wash Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant

^a Reagenser for engangsbruk.

^b Tiden måles fra første gang reagenset settes inn i **cobas® 5800 System**.

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

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

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

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

^a Reagenser for engangsbruk.

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

Ytterligere materiell som kreves for cobas® 5800 System

Tabell 8 Materialer og forbruksartikler som brukes på cobas® 5800 System

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

Ytterligere materiell som kreves for cobas® 6800/8800 Systems

Tabell 9 Materialer og forbruksartikler som brukes på cobas® 6800/8800 Systems

Materiale	P/N
cobas® omni Processing Plate	05534917001
cobas® omni Amplification Plate	05534941001
cobas® omni Pipette Tips	05534925001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Pose for fastavfall og beholder for fast avfall eller Pose for fastavfall med innsats og oppdatert skuff for fast avfall for kit	07435967001 og 07094361001 eller 08030073001 og 08387281001

Tabell 10 Andre materialer og forbruksartikler som kreves før arbeidsflyten

Materiell
cobas® Microbial Inactivation Solution (P/N 08185476001)
Sonikator for rør TS 5 (Rinco Ultrasonics AG – P/N 46690)
5 ml polypropylenrør med skrukork 75 × 13 mm, rundbunnet (Sarstedt – rør P/N 60.504.010, skrukork P/N 65.163)*
MPA RACK 13 MM LIGHT GREEN 7001-7050 (Roche – P/N 03118878001 eller tilsvarende)**
Sentrifuge (tilleggsutstyr for å begrense RCF til maks. 3000 × g, kompatibel med 75 × 13 mm rør med skrukork)
Vortexmikser
Termostabile strekkodeetiketter (OPAL Associates AG, P/N 20300824 TTR PE-Folie Pharma eller tilsvarende)***

* Bruk av andre rør enn de som er anbefalt ovenfor, må verifiseres av brukeren før de brukes for cobas® MTB-arbeidsflyten i laboratoriet.

** MPA 13 mm-rack er påkrevde for å kunne kjøre sonikatorene for rør TS 5. Kontakt den representanten fra Roche for en detaljert ordreliste for tilsvarende prøverack i andre farger eller nummerområder. Vær oppmerksom på at RD5-rack ikke er kompatibel med sonikatorene for rør TS 5.

*** Se brukerstøtten og/eller brukerhåndboken for cobas® 5800/6800/8800 Systems for mer informasjon om strekkodespesifisering. Bruk av andre strekkodeetiketter enn de som er anbefalt ovenfor, må verifiseres av brukeren før de brukes for cobas® MTB-arbeidsflyten i laboratoriet. Kontakt den representanten fra Roche for mer informasjon om kompatible strekkodeetiketter og anbefalinger om verifisering av kompatibilitet. Bruk av strekkodeetiketter som ikke er kompatible, kan føre til skade på rør under sonikering og påfølgende kontaminering av instrumentet.

Instrumentering og programvare som kreves

cobas® 5800 System-programvaren og **cobas® MTB**-analysepakken for **cobas® 5800 System** må være installert på **cobas® 5800**-instrumentet. Data Manager-programvaren og PC-en for **cobas® 5800 System** leveres med systemet.

cobas® 6800/8800 Systems-programvaren og **cobas® MTB**-analysepakken for **cobas® 6800/8800 Systems** må være installert på **cobas® 6800/8800**-instrumentet. IG-serveren (Instrument Gateway-server) følger med systemet.

Tabell 11 Instrumentering

Utstyr	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (flyttbart alternativ)	06379672001
cobas® 6800 System (fast)	05524245001
cobas® 8800 System	05412722001
Prøveforsyningsmodul	06301037001

Se brukerstøtten og/eller brukerhåndboken for **cobas® 5800 System** eller **cobas® 6800/8800 Systems** for mer informasjon.

Krav til oppbevaring og håndtering

Advarsler og forholdsregler

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

- Kun for bruk til *in vitro*-diagnostikk.
- Alle pasientprøver skal betraktes som potensielt infeksiose. Alle biologiske prøver skal derfor håndteres som potensielt infeksiose, og gode laboratorierutiner må følges og gode risikovurderinger må tas. Disse er beskrevet i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, i CLSI-dokumentet M29-A4 og i Tuberculosis Laboratory Biosafety Manual fra WHO.¹²⁻¹⁴ Kun personell som har opplæring i håndtering av infeksiosøst materiale og i bruk av **cobas® MTB** og **cobas® 5800/6800/8800 Systems**, skal utføre denne prosedyren.
- Alt personell skal bruke personlig verneutstyr, deriblant laboratoriefrakk, engangshansker, vernebriller og åndedrettsvern, i samsvar med arbeidsstedets sikkerhetsprosedyrer og praksis, og skal følge institusjonens sikkerhetsprosedyrer for arbeid med kjemikalier og biologiske prøver.
- Hvert laboratorium må fastsette de nødvendige trinnene for prøvehåndtering før og etter MIS-inaktivering basert på en adekvat risikovurdering, og må overholde anbefalte biosikkerhetsforskrifter, lokale og institusjonelle retningslinjer eller forskrifter.¹⁴ Vellykket TB-inaktivering avhenger av at prosedyren som beskrives i dette dokumentet, følges, og at prøven blandes fullstendig med MIS. Prøvekondensering og mykobakteriell inaktivering av MIS bør utføres i tråd med lokale og institusjonelle retningslinjer eller forskrifter, og bør være basert på en adekvat risikovurdering.
- Hvis det søles prøvemateriale i MIS (som inneholder guanidintiocyanat), må det ikke komme i kontakt med desinfeksjonsmidler som inneholder natriumhypokloritt, som f.eks. blekemiddel. Denne blandingen kan produsere en svært giftig gass.
- Hvis det søles prøvemateriale i MIS, må man FØRST rengjøre med et egnet laboratorierengjøringsmiddel og vann og deretter med 70 % etanol.
- MIS er lyssensitivt og leveres i lysbeskyttede flasker. MIS må oppbevares stående.
- Bruk kun medfølgende eller spesifiserte forbruksartikler, for å sikre optimal testytelse.
- Følg angitte prosedyrer og retningslinjer nøye for å sikre at testen utføres korrekt. Eventuelle avvik fra prosedyrene og retningslinjene kan påvirke testytelsen.
- Falskt positive resultater kan oppstå hvis overdragningskontaminering av prøver ikke forhindres under prøvehåndtering og prøveprosessering.
- Sikkerhetsdatablad (SDS) er tilgjengelig fra den lokale representanten fra Roche på forespørsel.
- Informer lokale kompetente myndigheter og produsenten om eventuelle alvorlige hendelser som kan oppstå når du bruker denne analysen.

Håndtering av reagenser

- Håndter alle reagenser, kontroller og prøver i henhold til god laboratoriepraksis, for å unngå overdraging av prøver, reagenser eller kontroller.
- Inspiser visuelt hver enkelt reagenskassett, fortynningsvæske, lysisreagens og vaskereagens før bruk for å sikre at det ikke er tegn på lekkasje. Ikke bruk materialet til testing hvis det er tegn på lekkasje.

- **cobas® omni** Lysis Reagent og MIS inneholder guanidintiocyanat, et potensielt farlig kjemikalium. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade.
- Sørg for at **cobas® omni** Lysis Reagent og MIS, som inneholder guanidintiocyanat, ikke kommer i kontakt med natriumhypokloritt (blekemiddel). Denne blandingen kan produsere en svært giftig gass.
- Brukte kontrollkit har perforerte hetteglass med rester av reagens. Vær spesielt forsiktig under kassering, for å unngå søl og kontakt med reagens.
- **cobas® MTB**, **cobas® MTB Positive Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas® omni MGP Reagent** og **cobas® omni Specimen Diluent** inneholder natriumazid som konserveringsmiddel. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade. Fortynn med vann før du tørker opp eventuelt søl av reagensene.
- Kast alle materialer som har vært i kontakt med prøver og reagenser, i henhold til nasjonalt, regionalt, og lokalt regelverk.

God laboratoriepraksis

- Ikke pipetter med munnen.
- Ikke spis, drikk eller røyk i angitte arbeidsområder.
- Behandle alle biologiske prøver, inkludert MIS-behandlede prøver, som om de kan overføre smittestoffer i henhold til lokale og institusjonelle retningslinjer eller forskrifter og/eller basert på en adekvat risikovurdering.¹⁴ Bruk laboratoriehansker, laboratoriefrakk, vernebriller og åndedrettsvern når du håndterer prøver og reagenser, i samsvar med arbeidsstedets retningslinjer. Unngå kontaminering av hanskene når prøver og kontroller håndteres. Bytt hansker mellom håndtering av prøver og **cobas® MTB**, **cobas® MTB Positive Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit** og **cobas® omni**-reagenser for å unngå kontaminering.
- Desinfiser og vask hendene nøye etter håndtering av prøver og reagenser og etter at hanskene er tatt av.
- Rengjør og desinfiser alle arbeidsoverflater nøye med en nylaget løsning av 0,6 % natrium- eller kaliumhypokloritt i destillert eller deionisert vann. Tørk deretter av overflaten med 70 % etanol.
- Hvis det søles på **cobas® 5800/6800/8800 Systems**, følg instruksjonene i brukerstøtten og/eller brukerhåndboken for **cobas® 5800** eller **cobas® 6800/8800 Systems** for å sørge for tilstrekkelig rengjøring og dekontaminering av instrumentoverflatene.

Taking, transport og oppbevaring av prøver

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

Prøver

Ubehandlet sputum, NALC-NaOH-behandlet sputum og BAL-sedimenter kan brukes med **cobas® MTB**.

Transport og oppbevaring av prøver

Prøver av ubehandlet sputum kan oppbevares og/eller transporteres i opptil 3 dager ved 2 °C til 35 °C, etterfulgt av opptil 7 dager ved 2 °C til 8 °C, før forbehandling og inaktivering med MIS. For langvarig oppbevaring av sputumprøver som ikke er behandlet med MIS, anbefales temperaturer ≤ -20 °C.

NALC-NaOH-behandlede sputum- og BAL-sedimentprøver kan oppbevares i opptil 7 dager ved 2 °C til 8 °C før prøvene deaktiveres med MIS. For langvarig oppbevaring av sputum og BAL-sedimenter som ikke er behandlet med MIS, kan prøver oppbevares fryst ved ≤ -20 °C i opptil 9 måneder, inkludert to fryse-/tinesykluser.

Hvis prøver skal sendes, må de pakkes og merkes i henhold til gjeldende nasjonale og/eller internasjonale forskrifter for transport av infeksijøse prøver og biologisk materiale.

Oppbevaring av inaktiverede prøver

Ubehandlet sputum, NALC-NaOH-behandlede sputum- og BAL-sedimentprøver som er behandlet med MIS (deaktivert), kan oppbevares i opptil 12 timer ved 15 °C til 35 °C, etterfulgt av opptil 7 dager ved 2 °C til 8 °C og 30 dager ved ≤ -20 °C, inkludert to fryse-/tinesykluser før behandling på cobas® 5800/6800/8800 Systems.

Merk: MIS-behandlede prøver vil kanskje ikke fryse, grunnet det høye innholdet av isopropanol.

Merk: Sonikering av prøver kan utføres når som helst etter en innledende inkubering med MIS i minst 60 minutter. Se avsnittet “Sonikering av prøver” for mer informasjon.

Bruksanvisning

Merknader til prosedyren

- Ikke bruk cobas® MTB, cobas® MTB Positive Control Kit, cobas® Buffer Negative Control Kit, MIS eller cobas® omni-reagenser etter de respektive utløpsdatoene.
- Forbruksartikler skal ikke gjenbrukes. De er kun for engangsbruk.
- Sørg for at de termotabile strekkodeetikettene på prøverørene vender ut og vises gjennom åpningene øverst på siden av MPA-prøverackene. Se Figur 1 og brukerstøtten og/eller brukerhåndboken for cobas® 5800/6800/8800 Systems for informasjon om riktig spesifisering av strekkodeetiketter og tilleggsinformasjon om innlasting av prøverør.
- Sørg for at korkene er tatt av prøverørene etter sonikering og før de lastes inn på cobas® 5800/6800/8800 Systems.
- Se brukerstøtten og/eller brukerhåndboken for cobas® 5800/6800/8800 Systems for informasjon om riktig vedlikehold av instrumenter.

Før cobas® MTB kjøres på cobas® 5800/6800/8800 Systems, må prøvene prosesseres i samsvar med anvisningene i de følgende avsnittene: “Prosessering av prøver med ubehandlet sputum” eller “Prosessering av sputum og BAL-sedimenter” og “Sonikering av prøver”. Forkortelser av representative arbeidsflyter vises i Tabell 12 for prøver med ubehandlet sputum og i Tabell 13 for sedimentprøver. Se de påfølgende avsnittene for mer informasjon.

Merk: Prøvehåndtering før og etter cobas® MIS-inaktivering skal utføres i henhold til lokale og institusjonelle retningslinjer eller forskrifter og/eller basert på en adekvat risikovurdering.¹⁴

Merk: Sonikering av MIS-behandlede prøver skal utføres i henhold til lokale og institusjonelle retningslinjer eller forskrifter og/eller basert på en adekvat risikovurdering.¹⁴

Tabell 12 Oversikt over arbeidsflyt – prøvetypen “Raw sputum” (Ubehandlet sputum)

1				Tilsett 2 deler MIS til 1 del ubehandlet sputum
2		30–60 sekunder		Rist kraftig, eller vortex i 30–60 sekunder
3		≥ 60 minutter		Inkuber prøven i minst 60 minutter ved 15–30 °C (romtemperatur)
4		30–60 sekunder		Rist kraftig, eller vortex i 30–60 sekunder
5		1,2 ml for 1 test 2,4 ml for 2 tester 3,6 ml for 3 tester		Overfør 1,2 til 3,6 ml av MIS-behandlet prøve til et sekundærrør med skrukork
6		5 minutter		Sonikere den MIS-behandlede prøven
7		Maks. 1 minutt		Sentrifuger prøven i maks. 1 minutt ved en maks. RCF på 3000 × g
8				Last inn prøven uten kork på cobas ® 5800 eller cobas ® 6800/8800 Systems og start kjøringen ved å bruke prøvetypen “Raw sputum” (Ubehandlet sputum)

Tabell 13 Oversikt over arbeidsflyt – sedimentprøve

1		0,2 ml for 1 test 0,4 ml for 2 tester 0,6 ml for 3 tester	Vortex og overfør 0,2 til 0,6 ml av sedimentprøven til et sekundærrør med skrukork
2	  		Tilsett 5 deler MIS til 1 del sedimentprøve • 1 ml MIS for 1 test (0,2 ml sedimentprøve) • 2 ml MIS for 2 tester (0,4 ml sedimentprøve) • 3 ml MIS for 3 tester (0,6 ml sedimentprøve)
3		30–60 sekunder	Rist kraftig, eller vortex i 30–60 sekunder
4		≥ 60 minutter	Inkuber prøven i minst 60 minutter ved 15–30 °C (romtemperatur)
5		30–60 sekunder	Rist kraftig, eller vortex i 30–60 sekunder
6		5 minutter	Sonikere den MIS-behandlede prøven
7		Maks. 1 minutt	Sentrifuger prøven i maks. 1 minutt ved en maks. RCF på 3000 × g
8			Last inn prøven uten kork på cobas® 5800 eller cobas® 6800/8800 Systems og start kjøringen ved å bruke prøvetypen “Sediment specimen” (Sedimentprøve)

Prosessering av prøver med ubehandlet sputum

- Kontroller at beholderen med ubehandlet sputum er riktig merket og inneholder minst 0,4 ml sputum. Hvis prøven har vært fryst, må den tines og tempereres til omgivelsestemperatur.
- Vend MIS-flasken opp-ned fra to til fire ganger før bruk.
- Åpne beholderen med sputum og tilsett ca. to deler MIS til én del sputumprøve (f.eks. 2 ml MIS til 1 ml sputumprøve) ved å anslå volumet visuelt og bruke en engangspipette. Lukk beholderen med sputum godt.
- Sett kork på MIS-flasken umiddelbart etter bruk.
- Rist kraftig, eller vortex i 30–60 sekunder.

Merk: Kontroller at hele sputumprøven er blandet med MIS.

- Inkuber prøven i minst 60 minutter ved 15–30 °C (romtemperatur).

Merk: Se avsnittet “Oppbevaring av inaktiverede prøver” for informasjon om maksimale oppbevaringsforhold.

- Rist kraftig eller vortex i 30–60 sekunder, eller til prøven er helt homogenisert.
- Overfør minst 1,2 ml og maks. 3,6 ml MIS-behandlet sputumprøve til et 5 ml rundbunnet polypropylenrør med skrukork 75 × 13 mm (Sarstedt – rør P/N 60.504.010, kork P/N 65.163) merket med termostabil strekkodeetikett. Lukk røret godt.

Merk: Før prøvene overføres må det kontrolleres at strekkodeinformasjonen på primærprøvebeholderen stemmer med informasjonen på det 5 ml sekundærrøret.

Merk: Se Tabell 14.

- Sonikere den deaktiverte prøven i samsvar med instruksjonene i avsnittet “Sonikering av prøver” før cobas® MTB kjøres.

Prosessering av sputum og BAL-sedimenter

- Kontroller at beholderen med NALC-NaOH-behandlet sputum og BAL-sediment er riktig merket og inneholder minst 0,2 ml prøve. Hvis prøven har vært fryst, må den tines og tempereres til omgivelsestemperatur.
- Vortex sedimentprøven i minst 10 sekunder.
- Overfør minst 0,2 ml og maks. 0,6 ml av sedimentprøven til et 5 ml rundbunnet polypropylenrør med skrukork 75 × 13 mm (Sarstedt – rør P/N 60.504.010, kork P/N 65.163) merket med strekkodeetikett.

Merk: Før prøvene overføres må det kontrolleres at strekkodeinformasjonen på prøvebeholderen stemmer med informasjonen på det 5 ml sekundærrøret.

- Vend MIS-flasken opp-ned fra to til fire ganger før bruk.
- Tilsett fem deler MIS til én del prøve (f.eks. 1 ml MIS til 0,2 ml prøve). Lukk røret godt.

Merk: Se Tabell 14.

- Sett kork på MIS-flasken umiddelbart etter bruk.
- Rist kraftig, eller vortex i 30–60 sekunder.

Merk: Kontroller at hele prøven er blandet med MIS.

- Inkuber prøven i minst 60 minutter ved 15–30 °C (romtemperatur).

Merk: Se avsnittet “Oppbevaring av inaktiverede prøver” for informasjon om maksimale oppbevaringsforhold.

- Rist kraftig, eller vortex i 30–60 sekunder.
- Sonikere den deaktiverte prøven i samsvar med instruksjonene i avsnittet “Sonikering av prøver” for cobas® MTB kjøres.

Tabell 14 Krav til volum av cobas® Microbial Inactivation Solution-behandlet prøve for kjøring av cobas® MTB

Antall tester som skal utføres fra sekundærrør	Minste påkrevde volum av MIS-behandlet prøve	Maks. tillatt volum av MIS-behandlet prøve
1 testbestilling	1,2 ml	3,6 ml
2 testbestillinger*	2,4 ml	3,6 ml
3 testbestillinger*	3,6 ml	3,6 ml

* Kan brukes til prosessering i blandet analyseserie med andre cobas® 5800/6800/8800-analyser ved bruk av samme prøvetype eller for gjentatt testing.

Sonikering av prøver

- Sonikering av prøver for kjøring av cobas® MTB må utføres ved å bruke sonikator for rør TS 5 fra Rinco Ultrasonics AG (P/N 46690). Bruk av andre sonikatoren kan føre til falske positive, falske negative og/eller ugyldige resultater. Betjening av instrumentet beskrives i detalj i brukerhåndboken fra produsenten.
- Plasser fem strekkodemerkede lukkede rør med skrukork som inneholder fra 1,2 ml til 3,6 ml MIS-behandlet prøve, i et MPA-rack.

Merk: Sørg for at de termostabile strekkodeetikettene på prøverørene vender ut og vises gjennom åpningene øverst på siden av MPA-prøverackene (se Figur 1).

Merk: Sørg for at hvert prøverør har én strekkodeetikett.

Merk: Sørg for at alle de fem rørposisjonene på MPA-racket er fylt. Hvis det er færre enn fem rør med MIS-behandlet prøve tilgjengelig, må de resterende posisjonene fylles med vannfylte eller MIS-fylte “dummy-rør” av samme rørtype og med strekkodeetikett.

Figur 1 Riktig plassering av prøverør i MPA-rack før sonikering



- Start sonikatorene for rør.
- Velg den forhåndsdefinerte sonikeringprofilen “Respiratory Samples” (Luftveisprøver).
- Åpne sonikatorene for rør og sett inn MPA-racket i samsvar med produsentens instruksjoner.
- Lukk sonikatorene for rør.
- Start sonikeringskjøringen.
- Kontroller at sonikeringskjøringen var vellykket og ta ut MPA-racket.

Merk: Prøverørene vil bli oppvarmet under sonikeringskjøringen. Vær forsiktig når du tar ut MPA-racket med prøverør.

Merk: Hvis sonikeringen mislykkes: Se produsentens instruksjoner, korreger årsaken, la prøvene nedkjøles i minst 15 minutter og gjenta sonikeringskjøringen.

- MIS-behandlede og sonikerede prøver kan nå kjøres med **cobas® MTB**, eller de kan settes til oppbevaring i samsvar med instruksjonene i avsnittet “Oppbevaring av deaktiverte prøver”.

Kjøre cobas® MTB på cobas® 5800 System

cobas® MTB kan kjøres med et minste prøvolum på 1,2 ml, hvorav 850 µl behandles. Testprosedyren beskrives i detalj i brukerstøtten og/eller brukerhåndboken for **cobas® 5800 System**. Figur 2 nedenfor viser et sammendrag av prosedyren.

- Før man fjerner korker fra rør og laster inn prøver i **cobas® 5800 System**, anbefales det å spinne ned celler og cellerester ved sentrifugering i maks. 1 minutt ved en maks. RCF på $3000 \times g$.
- En enkelt kjøring kan ha hvilken som helst kombinasjon av prøve (ubehandlet sputum, sediment).

Merk: Vortex prøver i minst 10 sekunder hvis prøvene har vært oppbevart i mer enn 1 time etter sonikering og før sentrifugering.

Merk: Hvis sentrifugeringstrinnet utelates, kan det føre til økt forekomst av klumper i prøvene på **cobas® 5800 System**.

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

1	Logg på systemet.
2	Mat inn prøver i systemet. • Ta av korken fra rørene. • Overfør røret direkte til racket. • Mat inn prøverack i systemet. • Systemet klargjør automatisk. • Bestill tester. • Velg "Raw sputum" for bestilling av MIS-behandlede prøver med ubehandlet sputum. • Velg "Sediment" for å bestille MIS-behandlede sputum-/BAL-sedimentprøver.
3	Fyll på reagenser og forbruksartikler som anvist av systemet. • Mat inn testspesifikke reagenskassetter(er). • Mat inn kontrollminirack. • Mat inn prosesseringsspisser. • Mat inn elueringsspisser. • Mat inn prosesseringsbrett. • Mat inn plater for flytende avfall. • Mat inn amplifikasjonsplater. • Mat inn MGP-kassett. • Etterfyll prøvefortynningsvæske. • Etterfyll lysisreagens. • Etterfyll vaskereagens.
4	Start kjøringen ved å velge knappen "Start processing" i brukergrensesnittet. Alle etterfølgende kjøringer starter automatisk hvis de ikke utsettes manuelt.
5	Gjennomgå og eksportere resultater.
6	Ta ut og sett kork på eventuelle prøverør som oppfyller minstekravene til volum, ved behov, og oppbevar dem for fremtidig bruk. Rydd instrumentet. • Mat ut tomme kontrollminirack. • Mat ut tomme testspesifikke reagenskassetter. • Tøm amplifikasjonsplateskuffen. • Tøm flytende avfall. • Tøm fastavfall.

Kjøre cobas® MTB på cobas® 6800/8800 Systems

cobas® MTB kan kjøres med et minimum påkrevd prøvevolum på 1,2 ml, hvorav 850 µl behandles. Betjening av instrumentet beskrives i detalj i brukerstøtten og/eller brukerhåndboken for cobas® 6800/8800 Systems. Figur 3 nedenfor viser et sammendrag av prosedyren.

- Før man fjerner korker fra rør og laster inn prøver i cobas® 6800/8800 Systems, anbefales det å spinne ned celler og cellerester ved sentrifugering i maks. 1 minutt ved en maks. RCF på 3000 × g.
- En enkelt kjøring kan ha hvilken som helst kombinasjon av prøve (ubehandlet sputum, sediment).

Merk: Vortex prøver i minst 10 sekunder hvis prøvene har vært oppbevart i mer enn 1 time etter sonikering og før sentrifugering.

Merk: Hvis sentrifugeringstrinnet utelates, kan det føre til økt forekomst av klumper i prøvene på cobas® 6800/8800 Systems.

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

1	Logg på systemet. Trykk på Start for å klargjøre systemet. Bestill tester. • Velg "Raw sputum" for bestilling av MIS-behandlede prøver med ubehandlet sputum. • Velg "Sediment" for å bestille MIS-behandlede sputum-/BAL-sedimentprøver.
2	Fyll på reagenser og forbruksartikler som anvist av systemet. • Mat inn testspesifikke reagenskassetter. • Mat inn kontrollkassetter. • Mat inn pipettespisser. • Mat inn prosesseringsbrett. • Mat inn MGP Reagent. • Mat inn amplifikasjonsplater. • Etterfyll prøvefortynningsvæske. • Etterfyll lysisreagens. • Etterfyll vaskereagens.
3	Mat inn prøver i systemet. • For hver prøve ○ Ta av korken fra røret. ○ Overfør røret til racket. • Mat inn prøveracket og racket for tilstoppede spisser i prøveforsyningsmodulen • Kontroller at prøvene er godtatt i overføringsmodulen.
4	Start kjøring.
5	Gjennomgå og eksportere resultater.
6	Ta ut og sett kork på eventuelle prøverør som oppfyller minstekravene til volum, ved behov, og oppbevar dem for fremtidig bruk. Rengjør instrumentet: • Mat ut tomme kontrollkassetter. • Tøm amplifikasjonsplateskuffen. • Tøm flytende avfall. • Tøm fastavfall.

Resultater

cobas® MTB detekterer automatisk MTB-kompleks-DNA for prøver og kontroller, viser testvaliditet samt individuelle målresultater.

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater på **cobas® 5800 System**

- Én negativ kontroll [(-) Ctrl] og én positiv kontroll [MTB (+) C] må prosesseres minst hver 72. time og med hver ny kitlot. Positive og/eller negative kontroller kan planlegges oftere basert på laboratorierutiner og/eller lokale forskrifter.
- Sjekk for flagg og deres tilhørende resultater i **cobas® 5800**-programvaren og/eller rapporten for å sikre at resultatet er gyldig.

Resultatene gjøres automatisk ugyldige av **cobas® 5800**-programvaren hvis den negative eller positive kontrollen ikke blir godkjent.

MERK: **cobas® 5800 System** leveres med standardinnstillingen for kjøring av et sett kontroller (positiv og negativ) med hver kjøring, men kan konfigureres til å kjøres sjeldnere, maksimalt hver 72. time basert på laboratorierutiner og/eller lokale forskrifter. Kontakt din lokale Roche-servicetekniker og/eller Roche teknisk brukerstøtte for kunder for å få mer informasjon.

Kontrollresultater på **cobas® 5800 System**

Resultatene av kontrollene vises i **cobas® 5800**-programvaren i appen “Controls”.

- Kontroller er merket med “Valid” i kolonnen “Control result” hvis alle mål for kontrollen er rapportert som gyldige. Kontroller er merket med “Invalid” i kolonnen “Control result” hvis et eller flere mål for kontrollen er rapportert som ugyldige.
- Kontroller merket med “Invalid” har et flagg i kolonnen “Flags”. Det står mer informasjon om hvorfor kontrollen er rapportert som ugyldig, inkludert flagginformasjon, i detaljvisningen.
- Hvis en av kontrollene er ugyldig, er gjentatt testing av alle kontrollene og alle tilhørende prøver påkrevd.

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater fra **cobas® 6800/8800 Systems**

- Én negativ kontroll [(-) Ctrl] og én positiv kontroll [MTB (+) C] prosesseres med hver analyseserie av en bestilt resultattype.
- Sjekk for flagg og deres tilhørende resultater i **cobas® 6800/8800**-programvaren og/eller rapporten for å sikre at analyseserien er gyldig.
- Alle flagg beskrives i brukerstøtten og/eller brukerhåndboken for **cobas® 6800/8800 Systems**.
- Analyseserien er gyldig hvis det ikke vises noen flagg for noen av kontrollene. Hvis analyseserien er ugyldig, må hele analyseserien testes på nytt.

cobas® 6800/8800 Systems-programvaren validerer analyseserieresultatene basert på resultatene for negative og positive kontroller, og **cobas® 6800/8800 Systems**-programvaren validerer individuelle prøveresultater basert på resultatene av internkontrollene.

Tolkning av resultater

Resultater og deres tilsvarende tolkninger for deteksjon av MTB vises i Tabell 15.

Tabell 15 Resultater og tolkning for **cobas®** MTB

Mål 1	Tolkning
MTB Positive	Det bestilte resultatet var gyldig. Målsignal detektert for <i>M. tuberculosis</i> -kompleks-DNA.
MTB Negative	Det bestilte resultatet var gyldig. Ingen målsignal detektert for <i>M. tuberculosis</i> -kompleks-DNA.
Invalid	MTB-resultatet er ugyldig. Den originale prøven bør testes på nytt for å få gyldige MTB-resultater. Hvis resultatet fremdeles er ugyldig og det ikke skyldes en instrumentfeil, skal det innhentes en ny prøve.

Tolkning av resultater på cobas® 5800 System

Resultatene av prøvene vises i **cobas®** 5800-programvaren i appen “Results”.

For en gyldig kontrollanalyserie, sjekk hver enkelt prøve for flagg i **cobas®** 5800-programvaren og/eller rapporten.

Resultatene skal tolkes på følgende måte:

- Prøver som tilhører en gyldig kontrollanalyserie, vises som “Valid” i kolonnen “Control result” hvis alle kontrollresultater rapporteres som gyldige. Prøver som tilhører en mislykket kontrollanalyserie, vises som “Invalid” i kolonnen “Control result” hvis alle kontrollresultater rapporteres som ugyldige.
- Hvis de tilhørende kontrollene for et prøveresultat er ugyldige, legges det til et spesifikt flagg for prøveresultatet som følger:
 - Q05D: Mislykket resultatvalidering på grunn av en ugyldig positiv kontroll
 - Q06D: Mislykket resultatvalidering på grunn av en ugyldig negativ kontroll
- Verdiene i kolonnen “Results” for enkelte prøveresultater skal tolkes som vist i Tabell 15 over.
- Hvis ett eller flere prøvemål er merket med “Invalid”, viser **cobas®** 5800-programvaren et flagg i kolonnen “Flags”. Det står mer informasjon om hvorfor ett eller flere prøvemål er rapportert som ugyldige, inkludert flagg-informasjon, i detaljvisningen.

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

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

Tolkning av resultater på cobas® 6800/8800 Systems

For en gyldig analyseserie, sjekk hver enkelt prøve for flagg i cobas® 6800/8800 Systems-programvaren eller rapporten. Resultatene skal tolkes på følgende måte:

- En gyldig analyseserie kan omfatte både gyldige og ugyldige prøveresultater.
- Kolonnene “Valid” og “Overall Result” er ikke relevante (NA) for prøveresultater for cobas® MTB og er merket med “NA”. Verdiene som rapporteres i disse kolonnene, er ikke relevante, og har **ingen** innvirkning på gyldigheten av resultatene som rapporteres i de enkelte målresultatkolonnene.
- Rapporterte målresultater for enkeltprøver er gyldige med mindre de er angitt som “Invalid” i den aktuelle målresultatkolonnen.
- Testresultatene skal bare tolkes i sammenheng med opplysninger fra klinisk vurdering av pasienten og pasientanamnesen.

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

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

Testens begrensninger

- cobas® MTB skal alltid kjøres sammen med mykobakteriell dyrking for å minimere risikoen for falskt negative resultater, samt for å muliggjøre medikamentfølsomhetstesting av MTBC-isolatet, som et hjelpemiddel for pasientbehandling.
- Ytelsen til cobas® MTB er validert for ubehandlet sputum og for sputum og BAL-sedimentprøver som er gjort flytende, dekontaminert og konsentrert ved bruk av NALC-NaOH. Bruk av andre prøvetyper kan føre til falskt positive, falskt negative og/eller ugyldige resultater.
- Forbehandling og dekontaminering skal utføres ved å bruke NALC-NaOH-prosedyrene som anbefales av CDC.¹⁵ Bruk av andre preanalytiske prøveprepareringsprosedyrer kan føre til falske positive, falske negative og/eller ugyldige resultater.
- cobas® MTB er validert for bruk med ubehandlet sputum og NALC-NaOH-behandlede sputum- og BAL-sedimentprøver som er kjemisk deaktivert ved bruk av MIS. Bruk av andre prosedyrer for inaktivering er ikke evaluert og kan føre til falske positive, falske negative og/eller ugyldige resultater.
- Vellykket TB-inaktivering avhenger av at prosedyren som beskrives i dette dokumentet, følges, og at prøven blandes fullstendig med MIS. Prøvekondensering og mykobakteriell inaktivering av MIS bør utføres i tråd med lokale og institusjonelle retningslinjer eller forskrifter, og bør være basert på en adekvat risikovurdering.

- Overskridelse av volumgrensene og/eller avvik fra prosedyretrinnene som beskrives i avsnittene “Prosessering av prøver med ubehandlet sputum”, “Prosessering av sputum og BAL-sedimenter” og “Sonikering av prøver” kan føre til falskt positive, falskt negative og/eller ugyldige resultater.
- Nukleinsyreamplifikasjonsanalyser kan ikke bestemme organismens levedyktighet.
- Denne testen kan ikke gi svar på om behandlingen lykkes eller ikke.
- Dette produktet må kun brukes av personell som har fått opplæring i PCR-teknikker og i bruken av **cobas**® 5800/6800/8800 Systems.
- **cobas**® MTB er kun evaluert for bruk i kombinasjon med **cobas**® MTB Positive Control Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas**® **omni** MGP Reagent, **cobas**® **omni** Lysis Reagent, **cobas**® **omni** Specimen Diluent og **cobas**® **omni** Wash Reagent for bruk på **cobas**® 5800/6800/8800 Systems, MIS og sonikatoren for rør TS 5 fra Rinco Ultrasonics AG.
- Pålitelige resultater avhenger av riktige prosedyrer for prøvetaking, oppbevaring og håndtering av prøver.
- **cobas**® MTB er ikke indisert for bruk med luftveisprøver for overvåking av behandlingsrespons eller som test for en behandling.
- **cobas**® MTB skiller ikke mellom de ulike artene av MTB-komplekset eller mellom levende og ikke-levende organismer.
- Deteksjon av *M. tuberculosis* avhenger av antallet organismer som er til stede i prøven, og kan påvirkes av prøvetakingsmetoder og pasientfaktorer (dvs. alder, sykdommens alvorlighetsgrad, HIV-status).
- For pasienter som er smittet med både MTB og HIV, er det økt sannsynlighet for at prøver er negative ved mikroskopundersøkelser av utstryk, og at de derfor kan inneholde MTB-kompleks-DNA på nivåer under analysens deteksjonsgrense.
- Helsepersonell må tolke resultatene i sammenheng med pasientens anamnese, kliniske presentasjon samt andre laboratorie- og bildediagnostikkresultater.
- Falske negative eller ugyldige resultater kan forekomme som følge av polymerasehemming. Internkontrollen er inkludert i **cobas**® MTB-testen for å bidra til å identifisere prøver som inneholder substanser som kan interferere med nukleinsyreisolasjon og PCR-amplifikasjon.
- Tilsetning av AmpErase-enzym i **cobas**® MTB Master Mix-reagenset muliggjør selektiv amplifikasjon av mål-DNA. Kontaminering av reagensene kan imidlertid bare unngås gjennom gode laboratorierutiner og ved å følge prosedyrene som er spesifisert i denne bruksanvisningen, nøye.
- Selv om det er sjelden, kan mutasjoner innenfor de høykonserverte regionene av det genomiske DNA-et for *M. tuberculosis*-komplekset som **cobas**® MTB-testens primere og/eller prober er rettet mot, resultere i manglende evne til å detektere tilstedeværelse av bakterien.
- På grunn av iboende forskjeller mellom teknologier anbefales det at brukerne utfører metodekorrelasjonsstudier i laboratoriet for å bestemme de teknologiske forskjellene før en ny teknologi tas i bruk. 100 prosent samsvar mellom resultatene kan ikke forventes, grunnet de tidligere nevnte forskjellene mellom teknologiene.
- Bruk av andre rør enn de som er anbefalt i Tabell 10, må verifiseres av brukeren før de brukes for **cobas**® MTB-arbeidsflyten i laboratoriet. Bruk av andre rør kan føre til skade på rør og kontaminering av overflatene på sonikatoren. Det kan også forekomme falske negative resultater grunnet utilstrekkelig sonikering.
- Bruk av andre strekkoder enn de som er anbefalt i Tabell 10, må verifiseres av brukeren før de brukes for **cobas**® MTB-arbeidsflyten i laboratoriet. Bruk av andre strekkodetyper kan føre til skade på strekkoden.

Evaluering av ytelse

Viktige ytelseskarakteristika utført på cobas® 6800/8800 Systems

Prøveinaktivering

Reduksjon av risikoen for MTB-infeksjon ved å behandle prøver med MIS ble evaluert ved bruk av høyt positive dyrkninger av to MTB-kompleksstammer (MTB CDC268 og MTB H37) på tre forskjellige teststeder med tre ulike MIS-reagenslot. For hver betingelse ble fem dyrkningsalikvoter med konsentrasjonsnivåer opptil 5×10^7 CFU/ml behandlet med MIS i et forhold på 1:2 i 60 minutter ved romtemperatur. Prøvene ble så sentrifugert i 15 minutter ved $3000 \times g$, vasket to ganger med sterilt PBS og til slutt resuspendert i 0,5 ml sterilt PBS. På to teststeder ble hele den inaktivererte prøven inokulert og testet for vekst ved bruk av BACTEC™ MGIT™ 320 Mycobacterial Detection System (Becton Dickinson). På det tredje teststedet ble MTB-levedyktigheten testet på fast Löwenstein-Jensen-medium (LJ-medium). Ingen av de inaktivererte prøvene viste vekst av *M. tuberculosis*-kompleks-bakterien på slutten av den 56-dagers inkubasjonsperioden.

Deteksjonsgrense (LoD)

Deteksjonsgrensen for cobas® MTB ble bestemt ved å analysere serielle fortynninger av to MTB-kompleks-stammer (*M. tuberculosis* CDC268 og *M. bovis* BCG 1st WHO Reference Reagent for BCG vaccine of Danish 1331 sub-strain) hver i to poolede negative kliniske matrikser – ubehandlet sputum og sputum-/BAL-sedimenter. Paneler med sju til ni konsentrasjonsnivåer pluss en blank ble testet i totalt 72 replikater per konsentrasjonsnivå ved bruk av tre lot med cobas® MTB-analysereagenser over flere kjøringer, dager, operatører og instrumenter.

LoD for *M. tuberculosis* var i området fra 7,6 CFU/ml (sputum-/BAL-sediment) til 8,8 CFU/ml (ubehandlet sputum).

LoD for *M. bovis* BCG var i området fra 0,9 CFU/ml (sputum-/BAL-sediment) til 1,0 CFU/ml (ubehandlet sputum).

Inklusivitet

Inklusiviteten for cobas® MTB for ti prøver av MTB-komplekset ble bekreftet ved å teste de følgende 22 stammene:

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

Alle stammer ble detektert ved 28,2 CFU/ml for prøvetypen “sediment”. For *M. suricattae* ble genomisk DNA tilsvarende 28,2 CFU/ml testet.

Presisjon

Den interne presisjonen ble undersøkt ved å bruke et panel som besto av *M. tuberculosis* (CDC268)- og *M. bovis* BCG-dyrkninger (1st WHO Reference Reagent for BCG vaccine of Danish 1331 sub-strain) fortynnet i to poolede negative kliniske matriks – ubehandlet sputum og sputum-/BAL-sedimenter. Kilder til variabilitet ble undersøkt med et panel som besto av tre konsentrasjonsnivåer, ved bruk av tre lot med cobas® MTB-reagens og to instrumenter over en tidsperiode på 12 dager og med til sammen 24 kjøring. En beskrivelse av presisjonspanelene og observerte positivitetsrater vises i Tabell 16. Alle negative panelprøver testet negativt i studien. Analyse av standardavvik og prosentvis variasjonskoeffisient for Ct-verdiene fra analyser utført på positive panelprøver (se Tabell 17) gav samlet CV (%) i området fra 1,2 % til 2,6 % for *M. tuberculosis* og *M. bovis* BCG.

Tabell 16 Sammendrag av presisjon innen laboratoriet

Målkonsentrasjon	N testet	N positiv	Positivitetsrate	95 % konfidensintervall	
				Nedre grense	Øvre grense
M. tuberculosis – ubehandlet sputum					
Negativ	48	0	0,0 %	0,0 %	7,4 %
8,8 CFU/ml	48	46	95,8 %	85,7 %	99,5 %
26,4 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
M. tuberculosis – sediment					
Negativ	48	0	0,0 %	0,0 %	7,4 %
7,6 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
22,8 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
M. bovis BCG – ubehandlet sputum					
Negativ	48	0	0,0 %	0,0 %	7,4 %
1,0 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
3,0 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
M. bovis BCG – sediment					
Negativ	48	0	0,0 %	0,0 %	7,4 %
0,9 CFU/ml	48	45	93,8 %	82,8 %	98,7 %
2,7 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %

Tabell 17 Samlede middelværdier, standardavvik og variasjonskoeffisienter (%) for syklusterskel, MTBC-positive paneler

Målkonsen- trasjon	Positivitets- rate	Gjennom- snitt Ct	Innen kjøring		Mellom kjøringer		Mellom dager		Mellom instrumenter		Mellom lot		Totalt	
			SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %
M. tuberculosis – ubehandlet sputum														
8,8 CFU/ml	95,8 %	33,8	0,63	1,9	0,28	0,8	0,43	1,3	0,00	0,0	0,29	0,9	0,86	2,6
26,4 CFU/ml	100,0 %	32,4	0,54	1,7	0,07	0,2	0,00	0,0	0,30	0,9	0,00	0,0	0,62	1,9
M. tuberculosis – sediment														
7,6 CFU/ml	100,0 %	34,9	0,35	1,0	0,09	0,3	0,14	0,4	0,19	0,5	0,00	0,0	0,43	1,2
22,8 CFU/ml	100,0 %	33,9	0,36	1,1	0,22	0,6	0,00	0,0	0,17	0,5	0,06	0,2	0,46	1,4
M. bovis BCG – ubehandlet sputum														
1,0 CFU/ml	100,0 %	33,5	0,67	2,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,22	0,7	0,71	2,1
3,0 CFU/ml	100,0 %	32,4	0,40	1,2	0,30	0,9	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,50	1,5
M. bovis BCG – sediment														
0,9 CFU/ml	93,8 %	35,1	0,45	1,3	0,00	0,0	0,17	0,5	0,00	0,0	0,17	0,5	0,51	1,5
2,7 CFU/ml	100,0 %	34,1	0,39	1,1	0,00	0,0	0,18	0,5	0,00	0,0	0,09	0,3	0,44	1,3

Analytisk spesifisitet / kryssreaktivitet

Et panel med 178 bakterier, sopp og virus, inkludert slike som er vanlig forekommende i luftveiene, ble testet med **cobas® MTB** for å vurdere analytisk spesifisitet. Organismene som er oppført i Tabell 18, ble testet i konsentrasjoner på ca. 1×10^6 enheter/ml for bakterier og ca. 1×10^5 enheter/ml for virus. Testingen ble utført med hver potensielt interfererende organisme ved fravær og tilstedeværelse av MTB-kompleks-målet (ved 200 CFU/ml). Ingen av organismene interfererte med testens ytelse ved å generere falske positive resultater. Deteksjon av MTB-kompleks-målet ble ikke påvirket av de testede organismene. Potensiell kryssreaktivitet for *Histoplasma capsulatum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium mantenii* og *Mycobacterium timonense* ble evaluert *in silico*. Resultatene av *in silico*-analysene predikerer svært liten sannsynlighet for amplifikasjon og deteksjon av disse organismene ved bruk av **cobas® MTB**.

Tabell 18 Mikroorganismer som ble testet for analytisk spesifisitet / kryssreaktivitet

Mikroorganisme	Konsentrasjon	Mikroorganisme	Konsentrasjon
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium gastri</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium gordonae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Actinomyces israelii</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium haemophilum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium holsaticum</i>	1,0E+06 CFU/ml
Adenovirus	1,0E+05 U/ml	<i>Mycobacterium indicus pranii</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium intermedium</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bacillus cereus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium kansasii</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bacillus subtilis</i> subsp. <i>subtilis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium kumamontense</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bactericides fragilis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium lentiflavum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	1,0E+06 geq/ml	<i>Mycobacterium malmøense</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bordetella parapertussis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium marinum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bordetella pertussis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium marseillense</i>	1,0E+06 CFU/ml

Mikroorganisme	Konsentrasjon	Mikroorganisme	Konsentrasjon
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Campylobacter jejuni</i> subsp. <i>jejuni</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium neoaurum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium nonchromogenicum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida glabrata</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium peregrinum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida krusei</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida parapsilosis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium simiae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida tropicalis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1,0E+06 IFU/ml	<i>Mycobacterium szulgai</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	1,0E+06 IFU/ml	<i>Mycobacterium terrae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chromobacterium violaceum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Citrobacter freundii</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium triviale</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium vaccae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium vulneris</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium xenopi</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium yongonense</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Corynebacterium ulcerans</i>	1,0E+06 geq/ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,0E+06 ccu/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Neisseria lactamica</i>	1,0E+06 CFU/ml
Cytomegalovirus	1,0E+05 IFU/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Eikenella corrodens</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Neisseria mucosa</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Neisseria sicca</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i> subsp. <i>cloacae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia asteroides</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Enterococcus avium</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia brasiliensis</i>	1,0E+06 geq/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia cyriacigeorgica</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Enterococcus faecium</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia farcinica</i>	1,0E+06 CFU/ml
Enterovirus type 68 / 2007	1,0E+05 U/ml	<i>Nocardia nova</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Escherichia coli</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Escherichia coli</i> produserende CTX-M-15 ESBL	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia transvalensis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Pasteurella multocida</i> subsp. <i>tigris</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Gordona rubropertinctus</i>	1,0E+06 geq/ml	<i>Pediococcus acidilactici</i>	1,0E+06 geq/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Pediococcus pentosaceus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Penicillium chermesinum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1,0E+06 CFU/ml
Herpes simplex-virus, type 1	1,0E+05 kopier/ml	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1,0E+06 CFU/ml
Herpes simplex-virus, type 2	1,0E+05 kopier/ml	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	1,0E+06 CFU/ml
Humant immunsviktivirus	1,0E+05 kopier/ml	<i>Prevotella melaninogenica</i>	1,0E+06 CFU/ml
Humant influensavirus A	1,0E+05 U/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>	1,0E+06 CFU/ml
Humant influensavirus B	1,0E+05 U/ml	<i>Proteus mirabilis</i>	1,0E+06 CFU/ml
Humant metapneumovirus	1,0E+05 U/ml	<i>Proteus vulgaris</i>	1,0E+06 CFU/ml
Humant parainfluenzavirus type 1	1,0E+05 U/ml	<i>Providencia stuartii</i>	1,0E+06 CFU/ml
Humant parainfluenzavirus type 2	1,0E+05 U/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0E+06 CFU/ml
Humant parainfluenzavirus type 3	1,0E+05 U/ml	<i>Rhizopus</i> spp.	1,0E+06 CFU/ml
Humant parainfluenzavirus type 4	1,0E+05 U/ml	<i>Rhodococcus equi</i>	1,0E+06 CFU/ml
Humant respiratorisk syncytialt virus A	1,0E+05 U/ml	Rubellavirus	1,0E+05 U/ml

Mikroorganisme	Konsentrasjon	Mikroorganisme	Konsentrasjon
Humant respiratorisk syncytialt virus B	1,0E+05 U/ml	Rubeolavirus	1,0E+05 U/ml
Human rhinovirus 16	1,0E+05 U/ml	Rubulavirus	1,0E+05 U/ml
<i>Kingella kingae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Dublin	1,0E+06 CFU/ml
<i>Kingella oralis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Scedosporium</i> spp.	1,0E+06 CFU/ml
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Serratia marcescens</i> subsp. <i>marcescens</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i> produserende KPC-3 carbapenemase	1,0E+06 CFU/ml	<i>Shigella flexneri</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Shigella sonnei</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Lactobacillus casei</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus capitis</i> subsp. <i>capitis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella micdadei</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella pneumophila</i> subsp. <i>pneumophila</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Leuconostoc mesenteroides</i> subsp. <i>mesenteroides</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus hominis</i> subsp. <i>hominis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Morganella morganii</i> subsp. <i>morganii</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium abscessus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus constellatus</i> subsp. <i>constellatus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium arosiense</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>equi</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium asiaticum</i>	1,0E+06 geq/ml	<i>Streptococcus mitis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>avium</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus mutans</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>hominissuis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>silvaticum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium bouchardurhonense</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium celatum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium chelonae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus uberis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium chimaera</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptomyces anulatus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium chubuense</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptomyces griseus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium colombiense</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Tsukamurella</i> spp.	1,0E+06 geq/ml
<i>Mycobacterium confluentis</i>	1,0E+06 CFU/ml	Varicella-Zoster-virus	1,0E+05 kopier/ml
<i>Mycobacterium flavescens</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Veillonella atypica</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Veillonella parvula</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium fuerth</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Weissella paramesenteroides</i>	1,0E+06 CFU/ml

Interferens

Effekten av eksogene substanser som kan utskilles i luftveisprøver, ble evaluert (Tabell 19). Hver potensielt interfererende substans ble testet ved eller over klinisk relevante nivåer i konstruerte sputumprøver ved fravær og tilstedeværelse av MTB-kompleks-målet (spiket ved 200 CFU/ml).

Ingen av de testede substansene interfererte med testens ytelse ved å generere falske negative eller falske positive resultater.

Tabell 19 Liste over eksogene substanser testet for interferens

Substans	Konsentrasjon	Substans	Konsentrasjon
Albuterolsulfat	0,5 µg/ml	Kanamycinmonosulfat	240 µg/ml
Amikacin	80,1 µg/ml	Levofloksacin	5 mg/ml
Amoksisillin	86,4 µg/ml	Lidokain HCl	1,2 % (vekt/volum)
Beklometason	3459 µg/ml	Mentol	0,50 % (vekt/volum)
Bensokain	1,2 % (vekt/volum)	Metylsalicylat	0,06 % (volum/volum)
Budesonid	3 mg/ml	Mometason	100 µg/ml
Pestrotekstrakt	225 mg/ml	Moksifloksacin	15 µg/ml
Capreomycin	80 µg/ml	Mupirocin	5 % (vekt/volum)
Cetylpyridiniumklorid	0,5 % (vekt/volum)	NaCl	5 % (vekt/volum)
Klorheksidinglukonat	1 % (volum/volum)	Nikotin	1 µg/ml
Cikloserin (cykloserin)	105 µg/ml	Nystatin	1 % (volum/volum)
Klaritromycin	20 µg/ml	Oksymetazolin	12 ng/ml
Deksametason	601 ng/ml	Pentamidin	1366 ng/ml
Efedrinhydroklorid	1 mg/ml	Fenylefrin	5 mg/ml
Epinefrin	100 µg/ml	Prednisolon	3 µg/ml
Etambutol	50 µg/ml	Pyrazinamid	240 µg/ml
Etionamid	15 µg/ml	Rifampicin	25 µg/ml
Eucalyptol	0,002 % (volum/volum)	Brennesleekstrakt (500 mg)	5 mg/ml
Flunisolid	400 µg/ml	Streptomycin	240 µg/ml
Flutikasonpropionat	5 µg/ml	Svovel	0,01 % (vekt/volum)
Formoterolfumaratdihydrat	66 µg/ml	Tetreolje	0,50 % (volum/volum)
Hydrasinurt (kapsler 570 mg)	5,7 mg/ml	Teofyllin	20 µg/ml
Guaifenesin	5 mg/ml	Tobramycin	24,1 µg/ml
Isoniazid	50 µg/ml	Zanamivir	10 mg/ml

Endogene substanser som kan forekomme i luftveisprøver, ble testet for interferens (Tabell 20). Hver potensielt interfererende substans ble testet ved eller over klinisk relevante nivåer i konstruerte sputumprøver ved fravær og tilstedeværelse av MTB-kompleks-målet (spiket ved 200 CFU/ml).

Ingen av de testede substansene interfererte med testens ytelse ved å generere falske negative eller falske positive resultater.

Tabell 20 Liste over endogene substanser testet for interferens

Substans	Konsentrasjon	Substans	Konsentrasjon
Magesaft	10 % (volum/volum)	Slim	5 %
Hemoglobin	2 g/l	Puss	5 %
Humant fullblod	5 % (volum/volum)	Spytt	10 % (volum/volum)
hDNA	4 mg/l	-	-

Systemfeil

Prøvene som ble testet i systemfeilstudien, var konstruerte sputumprøver og sputumsedimentprøver spiket med MTB-kompleks-mål til en konsentrasjon på ca. $3 \times \text{LoD}$ for cobas® MTB i den respektive matriksen. Resultatene viste at alle replikater var gyldige og positive for MTB-komplekset, noe som gav en systemfeilfrekvens på 0 % med et øvre ensidig 95 % konfidensintervall på 3,0 %.

Krysskontaminering

Det ble gjennomført studier for å evaluere potensiell krysskontaminering på **cobas®** 6800/8800 Systems ved bruk av **cobas®** MTB. Krysskontaminering kan gi falske positive resultater. I denne ytelsesstudien ble krysskontamineringsraten fra prøve til prøve for **cobas®** MTB bestemt til 0,0 % (0/240) for MTB-komplekset da vekselvis svært høyt positive og negative prøver ble testet i flere kjøringer. Testingen ble utført med konstruerte sputumsedimentprøver spiket med MTB-kompleks-målet ved 2×10^6 CFU/ml, en prøvekonsentrasjon som genererte Ct-verdier tidligere enn i 95 % av prøvene fra smittede pasienter i den tiltenkte populasjonen.

Ytelse ved bruk av kliniske prøver

Ytelsen til **cobas®** MTB ved bruk av kliniske prøver ble evaluert ved å teste prospektive og lagrede prøver (ubehandlet sputum, sputum-/BAL-sedimenter) fra forsøkspersoner fra 18 år og oppover med antatt TB tatt i Tyskland, Sør-Afrika, Sveits, Uganda og Ukraina. Det ble utført side ved side-sammenligningstesting med Abbott RealTime MTB-analysen. Sensitiviteten og spesifisiteten ble fastslått sammenlignet med mykobakteriell dyrking og AFB-utstryksstatus.

Resultatene vises i Tabell 21. Alle positive **cobas®** MTB-resultater for dyrkningsnegative prøver ble bekreftet som spesifikke amplifikasjons-/deteksjonshendelser med post-PKR-amplikonanalyse.

Tabell 21 Sensitivitet og spesifisitet for **cobas®** MTB ved bruk av kliniske prøver

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

			Roche cobas® MTB	Abbott RealTime MTB
Positiv prediktiv verdi	Ubehandlet sputum	P+	391/397 98,5 % [96,7–99,4 %]	I/R
Positiv prediktiv verdi	Sediment	P+	403/415 97,1 % [95,0–98,5 %]	I/R
Negativ prediktiv verdi	Ubehandlet sputum	P-	326/347 93,9 % [90,9–96,2 %]	I/R
Negativ prediktiv verdi	Sediment	P-	381/415 91,8 % [88,7–94,3 %]	I/R

C = dyrkning, S = AFB-utstryk, P = PKR-test

Et delsett av prøvene ble testet i en ekstern evaluering ved Clinical Laboratory Services (CLS) i Sør-Afrika. For hver forsøksperson ble det tatt ubehandlede sputumprøver ved to besøk. En ubehandlet sputumprøve ble testet med **cobas® MTB**, Abbott RealTime MTB og GeneXpert® MTB/RIF. En ubehandlet sputumprøve ble prosessert til et sediment med NALC-NaOH-metoden og testet med **cobas® MTB**, Abbott RealTime MTB, GeneXpert® MTB/RIF og COBAS® TaqMan® MTB-analyser. Sensitiviteten og spesifisiteten ble fastslått sammenlignet med dyrkning og AFB-utstryksstatus.

Resultatene vises i Tabell 22.

Tabell 22 Sensitivitet og spesifisitet for **cobas® MTB** ved bruk av kliniske prøver tatt i Sør-Afrika

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

			Roche cobas® MTB	Abbott RealTime MTB	Cepheid Xpert MTB/RIF	Roche COBAS® TaqMan® MTB
Positiv prediktiv verdi	Ubehandlet sputum	C+/S±	90/96 93,8 % [86,9–97,7 %]	88/95 92,6 % [85,4–97,0 %]	87/92 94,6 % [87,8–98,2 %]	I/R
Positiv prediktiv verdi	Sediment	C+/S±	90/99 90,9 % [83,4–95,8 %]	88/98 89,8 % [85,4–97,0 %]	90/93 96,8 % [90,9–99,3 %]	86/89 96,6 % [90,5–99,3 %]
Negativ prediktiv verdi	Ubehandlet sputum	C-/S±	193/198 97,5 % [94,2–99,2 %]	192/199 96,5 % [92,9–98,6 %]	194/202 96,0 % [92,3–98,3 %]	I/R
Negativ prediktiv verdi	Sediment	C-/S±	190/195 97,4 % [94,1–99,2 %]	189/196 96,4 % [92,8–98,6 %]	196/201 97,5 % [94,3–99,2 %]	193/202 95,5 % [91,7–97,9 %]

Systemekvivalens/systemsammenligning

Systemekvivalens for cobas® 5800, cobas® 6800 og cobas® 8800 Systems ble vist via ytelsesstudier. Resultatene presentert i bruksanvisningen støtter ekvivalent ytelse for alle systemer.

Tilleggsinformasjon

Viktige analysefunksjoner

Prøvetyper

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

Mengde prosessert prøve

- $\geq 0,4$ ml av pasientprøve behandlet med MIS i et forhold på 1:2 (totalt volum $\geq 1,2$ ml) påkrevd i prøverør for ubehandlet sputum, instrumentet prosesserer 0,85 ml
- $\geq 0,2$ ml av pasientprøve behandlet med MIS i et forhold på 1:5 (totalt volum $\geq 1,2$ ml) påkrevd i prøverør for sputum-/BAL-sediment, instrumentet prosesserer 0,85 ml

Symboler

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

Tabell 23 Symboler brukt ved merking av Roche PKR-diagnostiske produkter

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

Teknisk støtte

For teknisk brukerstøtte (hjelp), kontakt din lokale Roche-representant:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Produsent

Tabell 24 Produsent



Produsert i USA

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

Laget i USA

Varemerker og patenter

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

Opphavsrett

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Referanser

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

Dokumentrevisjon

Informasjon om dokumentrevisjon	
Doc Rev. 2.0 05/2024	Oppdatert biosikkerhetsveiledning for tilpasning til lokale forskrifter, grammatiske rettelser og WHO-data/referanser. Flyttet “fra 18 år og oppover” fra Testens begrensninger til Ytelse ved bruk av kliniske prøver. Oppdatert cobas®-merkenavn. Oppdatert erklæring om kompetente myndigheter. Fjernet “Rx Only” fra forsiden. Oppdaterte den harmoniserte symbolsiden. Kontakt den lokale representanten fra Roche hvis du har noen spørsmål.

Sammendraget av sikkerhets- og ytelsesrapporten finner du på følgende lenke: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>