

cobas[®] MAI

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

For bruk til *in vitro*-diagnostikk

cobas[®] MAI

P/N: 09040595190

For bruk på cobas[®] 5800-systemet

cobas[®] MAI Positive Control Kit

P/N: 09040609190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

For bruk på cobas[®] 6800/8800-systemene

cobas[®] MAI Positive Control Kit

P/N: 07544863190 eller
P/N: 09040609190

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® MAI reagenser og kontroller	7
cobas® omni-reagenser for prøvepreparering	8
Oppbevaringskrav for reagens	9
Krav til håndtering av reagenser for cobas® 5800-systemet eller cobas® 6800/8800-systemene	9
Ytterligere materiell som kreves for cobas® 5800/6800/8800-systemene	10
Instrumentering og programvare som kreves	11
Krav til oppbevaring og håndtering	12
Advarsler og forholdsregler	12
Håndtering av reagenser	13
God laboratoriepraksis	13
Taking, transport og oppbevaring av prøver	14
Prøver	14
Transport og oppbevaring av prøver	14
Oppbevaring av inaktiverede prøver	14
Bruksanvisning	14
Merknader til prosedyren	14
Prosessering av prøver med ubehandlet sputum	16
Prosessering av sputum og BAL-sedimenter	17
Sonikering av prøver	18
Kjøre cobas® MAI på cobas® 5800/6800/8800-systemene	19

Resultater	22
Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater på cobas ® 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4.....	22
Tolkning av resultater på for cobas ® 5800/6800/8800-systemene	23
Tolkning av resultater på cobas ® 5800-systemet og cobas ® 6800/8800-systemene med programvareversjon 2.0 eller nyere	23
Tolkning av resultater på cobas ® 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4	24
Testens begrensninger	25
Evaluering av ytelse	27
Systemekvivalens.....	27
Viktige ytelsesegenskaper.....	27
Prøveinaktivering.....	27
Deteksjonsgrense (LoD)	27
Inklusivitet	27
Presisjon	28
Analytisk spesifisitet / kryssreaktivitet.....	29
Interferens.....	32
Systemfeil	33
Krysskontaminering.....	33
Ytelse ved bruk av kliniske prøver	33
Tilleggsinformasjon	36
Viktige analysefunksjoner	36
Symboler	37
Teknisk støtte.....	38
Produsent	38
Varemerker og patenter	38
Opphavsrett.....	38
Referanser.....	39
Dokumentrevisjon	40

Tiltent bruk

cobas® MAI for bruk på cobas® 5800/6800/8800-systemene er en automatisk, kvalitativ *in vitro*-diagnostisk test som bruker polymerasekjedereaksjon (PKR) i sanntid for direkte deteksjon og differensiering av *Mycobacterium avium*- og *Mycobacterium intracellulare*-DNA 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 er ment brukt sammen med mykobakteriell dyrkning som et hjelpemiddel til diagnostisering av pulmonal infeksjon med *M. avium* og *M. intracellulare*.

Oppsummering og forklaring av testen

Bakgrunn

M. avium og *M. intracellulare* er to nært beslektede, men distinkte arter av saktevoksende ikke-tuberkulose-mykobakterier (NTM), som er medlemmer i *M. avium*-komplekset (MAC) og *Mycobacterium*-genuset. NTM er andre mykobakterielle arter enn *M. tuberculosis* og *M. leprae*. NTM er generelt frittlevende organismer, som er utbredt i miljøet.¹⁻⁴ De er gjenfunnet i overflatevann, kranvann, jord, hos husdyr og ville dyr, i melk og i matvarer. NTM kan kolonisere kroppsoverflater og sekreter uten å føre til sykdom, men de er forbundet med fire distinkte kliniske syndromer; pulmonale infeksjoner (MAC, *M. kansasii* og *M. abscessus*), lymfeknuteinfeksjoner, som er vanlig hos barn, (MAC, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*), disseminert sykdom hos pasienter med sterkt nedsatt immunforsvar (*M. avium*), og infeksjoner i hud og bløtvev eller bein og ledd, vanligvis som en konsekvens av direkte inokulasjon.⁵

MAC består av tolv arter av miljø- og dyreassosierte, langsomtvoksende mykobakterier: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. arosiense*, *M. bouchodurhonense*, *M. marseillense*, *M. timonense*, *M. indicus pranii*, *M. mantenii*, *M. vulneris*, *M. yongonense*.^{6,7} Det er 28 serovarer av *M. avium* og *M. intracellulare*⁸, og *M. avium* består av 4 underarter: *M. avium* subsp. *avium*, *M. avium* subsp. *paratuberculosis*, *M. avium* subsp. *hominissuis* og *M. avium* subsp. *silvaticum*.⁶ *M. avium* og *M. intracellulare* (MAI) er de to medlemmene av MAC-komplekset som er mest vanlig forbundet med sykdom hos mennesker.⁵

MAI er primært lungepatogener som ofte angriper personer med nedsatt immunforsvar (f.eks. pasienter med AIDS, pasienter med hårcelleleukemi eller pasienter som behandles med immundempende kjemoterapi). MAI overføres til luftveiene via innånding og ved inntak til mage-tarm-kanalen. Det er ingen tegn til smitte fra dyr til mennesker eller mellom mennesker, så MAC betraktes derfor som ikke-smittsom. Pulmonal MAI-infeksjon er forbundet med kronisk lungesykdom, f.eks. KOLS, kronisk bronkitt, bronkiektase, cystisk fibrose og lungekreft. MAI kan også føre til osteomyelitt, tenosynovitt og synovitt, og disseminert MAI-infeksjon kan angripe lymfeknuter, sentralnervesystemet, leveren, milten og beinmargen. Kutan infeksjon oppstår vanligvis grunnet direkte inokulasjon. MAI er den vanligste årsaken til NTM-infeksjon hos pasienter med AIDS. *M. avium* står for mer enn 95 % av MAI-infeksjoner hos pasienter med AIDS. *M. intracellulare* står for 40 % av infeksjoner blant immunkompetente pasienter. MAI-lungesykdom viser vanligvis to typer klinisk og radiologisk presentasjon, som apikal fibrokavitær lungesykdom, multifokal bronkiektasi eller som lady Windermers syndrom, som er assosiert med nodulære eller fibronodulære lungeinfiltrater og hoste hos ellers friske, tynne, eldre kvinner.

Det er vanskelig å anslå forekomsten av NTM-sykdom, fordi NTM betraktes som ikke-smittsom og derfor ikke blir rapportert til helsemyndighetene i mange land. Anslått forekomst er basert på antallet NTM-isolater som rapporteres, og forekomsten ser ut til å være lik i de fleste industriland, i området fra 1,0 til 1,8 tilfeller per 100 000 personer.^{5,9} I 2009 ble det i en studie i Oregon anslått en årlig rate på 5,6 tilfeller av pulmonal MAC-infeksjon per 100 000 personer, og de fleste tilfellene (60 %) var blant kvinner.¹⁰ Det høyeste antallet MAI-tilfeller som er rapportert i USA, var 37 000 i 1994, på toppen av AIDS-epidemien, og forekomsten er redusert siden man begynte å ta i bruk høyaktiv antiretroviral behandling. En overvåkingsstudie anslå forekomsten av pulmonal NTM-infeksjon hos pasienter uten HIV-infeksjon til 0,72–0,74 per 100 000 personer i Frankrike fra 2001 til 2003.¹¹ Og i 2004 anslå en lignende studie i New Zealand forekomsten av NTM-sykdom til 1,92 per 100 000 personer.¹²

Diagnosen “pulmonal MAI-infeksjon” bør vurderes hos symptomatiske pasienter hvor brystrøntgen viser nodulære eller kavitære opastiteter, eller hvis en CT-skanning med høy oppløsning viser multifokale bronkiektasier med flere små noduler hvis MTB-infeksjon og andre relevante diagnoser er utelukket.⁵ AFB-utstryk og mykobakteriell dyrkning anbefales for diagnostisering. Krav for å stille diagnose:

- (i) positive mykobakterielle dyrkningen fra minst to separate sputumprøver, eller
- (ii) positive mykobakterielle dyrkingsresultater fra minst én bronkialskyllvæske eller skylling, eller
- (iii) infeksjon bekreftes med transbronkial biopsi eller annen lungebiopsi med mykobakterielle histopatologiske kjennetegn og positiv dyrkning fra biopsi, og én eller flere sputumprøver eller bronkialskyllinger som er dyrkingspositive for MAC.⁵

NTM, inkludert MAC, skal identifiseres på artsnivå. Behandlingen involverer 2 eller 3 førstelinje antimikrobielle midler i 12 måneder. Førstelinjebehandlingen omfatter makrolider (klaritromycin eller azitromycin), etambutol og rifamyciner (rifampin), og andrelinjebehandlingen med antimikrobielle midler omfatter aminoglykosider (streptomycin eller amikacin). Rutinemessig følsomhetstesting for MAC-isolater anbefales kun for klaritromycin, grunnet dårlig korrelasjon mellom *in vitro*-resultater og kliniske resultater for andre legemidler.⁵

Den presumptive diagnosen “MAC-infeksjon” stilles på grunnlag av både klinisk presentasjon og bildediagnostikkfunn og bekreftes ved påvisning av organismen ved mykobakteriell dyrkning, som beskrevet ovenfor⁵, men dyrking går langsomt og kan ta fra flere dager til uker. Alternativt kan nukleinsyreamplifikasjonstester brukes for å detektere og differensiere *M. avium* og *M. intracellulare* direkte fra kliniske prøver i løpet av noen timer, for raskere diagnostisering og start av empirisk behandling. Fenotypisk medikamentfølsomhetstesting (DST) er imidlertid nødvendig for å bekrefte effekten av empirisk behandling, og dette kan ta flere dager til uker før resultater etter isolering og identifisering av patogenene, avhengig av metoden.

Forklaring av testen

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

Testprinsipper

cobas® MAI 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 PCR-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-systemene. **cobas®** 5800-systemet er utformet som ett integrert instrument. **cobas®** 6800/8800-systemene består av prøveforsyningsmodulen, overføringsmodulen, prosesseringsmodulen og analytisk modulen. Automatisk databehandling utføres av **cobas®** 5800- eller **cobas®** 6800/8800-systemenes 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 (MIS, **cobas® omni** Lysis Reagent), enzymatisk (proteinase) og fysisk (sonikering) lysing av bakterien. Den frigjorte nukleinsyren bindes til silikaoverflaten på de tilsatte magnetiske glasspartiklene. Ubundne substanser og urenheter, som denaturert protein, cellerester og potensielle PCR-hemmere, fjernes under de påfølgende vasketrinnene. Rensede nukleinsyrer elueres fra de magnetiske glasspartiklene med elueringsbuffer ved høy temperatur.

Målnukleinsyren amplifiseres selektivt fra prøven ved bruk av målspesifikke oppstrøms- og nedstrømsprimere for *M. avium*-komplekset som er utvalgt fra en høykonservert region av den respektive målorganismen. MAC detekteres av et selektivt sett med primere, og *M. avium* og *M. intracellulare* differensieres med to distinkte prober i amplifikasjonsregionen (16S rRNA-genet). DNA IC amplifiseres selektivt ved bruk av sekvensspesifikke oppstrøms- og nedstrømsprimere som er utvalgt fordi de ikke har noen homologi med målregionen for *M. avium*-komplekset. Et termostabilt DNA-polymeraseenzym brukes til PCR-amplifikasjon. Mål- og DNA-IC-sekvensene amplifiseres samtidig ved bruk av en universell PCR-amplifikasjonsprofil med forhåndsdefinerte temperaturtrinn og antall sykluser. Mastermiksreagens inneholder deoksyridintrifosfat (dUTP) i stedet for deoksytymidintrifosfat (dTTP), som inngår i det nylig syntetiserte DNA-et (amplikon). Eventuell kontaminerende amplikon fra tidligere PCR-kjøringer elimineres av AmpErase-enzymet, som er inkludert i PCR mastermiks, under temperaturøkningen i det første varmetrinnet.¹³ Det nydannede amplikonet blir imidlertid ikke eliminert, siden AmpErase-enzymet blir deaktivert når det eksponeres for temperaturer over 55 °C.

cobas® MAI Master Mix inneholder én deteksjonsprobe hver for *M. avium* og *M. intracellulare* og én for DNA-IC. De målspesifikke probene er merket med ulike fluorescerende rapporteringsfargestoffer, som muliggjør samtidig deteksjon av *M. avium*-målet, *M. intracellulare*-målet og DNA-IC i tre ulike målkanaler.^{14, 15} Når det ikke er bundet til målsekvensen, undertrykkes fluorescenssignalet til de intakte probene av et slukkerfargestoff. Under PCR-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 PCR-syklus blir det generert stadig flere splittede prober, og det samlede signalet for rapporteringsfargestoffet økes samtidig. Sanntidsdeteksjon og differensiering av PCR-produkter oppnås ved å måle fluorescensen fra de frigjorte rapporteringsfargestoffene for henholdsvis *M. avium*-kompleksmålene og DNA-IC.

Reagenser og materialer

cobas® MAI reagenser og kontroller

Materialer som leveres for cobas® HBV, finner du i Tabell 1. Materialer som kreves, men som ikke medfølger, finnes i Tabell 2, Tabell 3, Tabell 4, Tabell 10 til Tabell 12.

Alle uåpnede reagenser og kontroller må oppbevares som anbefalt i Tabell 1 til Tabell 4.

Tabell 1 cobas® MAI

cobas® MAI

Oppbevares ved 2–8 °C

Kassett med 384 tester (P/N 09040595190)

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-internkontroll (DNA-IC)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % ikke-MAI 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
MAI Master Mix-reagens 2 (MAI MMX-R2)	Trisinbuffer, kaliumacetat, EDTA, glyserol, 18 % dimetylsulfoksid, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 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 MAI, < 0,01 % fluoroformerkede oligonukleotidprober spesifikk for MAI og DNA internkontroll, < 0,01 % oligonukleotidaptamer	17,5 ml

Tabell 2 cobas® MAI Positive Control Kit

cobas® MAI Positive Control Kit

Oppbevares ved 2–8 °C

For bruk på cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 2.0 eller nyere (P/N 09040609190)

For bruk på cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4 (P/N 07544863190 eller P/N 09040609190)

Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Mengde per kit
MAI-positiv kontroll (MAI (+) C)	Tris-buffer, < 0,05 % natriumazid, < 0,05 % EDTA, 0,002 % Poly rA, < 0,01 % ikke-infeksiøst plasmid-DNA (mikrobielt) som inneholder <i>M. avium</i> - og <i>M. intracellulare</i> -genomsekvenser	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 og cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 2.0 eller nyere (P/N 09051953190)

For bruk på cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4 (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

* 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-**systemene, skal de oppbevares ved temperaturene som er angitt i Tabell 5.

Tabell 5 Reagenslagring (når reagens ikke er på systemet)

Reagens	Oppbevaringstemperatur
cobas® MAI	2–8 °C
cobas® MAI 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-systemet** eller **cobas® 6800/8800-systemene**

Reagenser som er plassert på **cobas® 5800-systemet** eller **cobas® 6800/8800-systemene**, oppbevares ved riktige temperaturer, og utløpsdatoen overvåkes og håndheves av systemet. Systemet tillater kun at reagenser brukes hvis alle betingelsene som vises i Tabell 6, Tabell 7 og Tabell 8, er oppfylt. Systemet hindrer automatisk bruk av utløpte reagenser. Informasjon om gjenværende stabilitet for åpne kit og antall kit som er brukt for analysespesifikke reagenser, er tilgjengelig via systemets brukergrensesnitt.

Tabell 6 Betingelser for reagensholdbarhet som overvåkes og håndheves av **cobas® 5800-systemet**

Reagens	Holdbarhet for åpnet kit	Bruk av kit (antall)	Holdbarhet på systemet
cobas® MAI	90 dager fra første gangs bruk	40	36 dager etter innmating
cobas® MAI Positive Control Kit	Bruk av ett hetteglass	16	36 dager etter innmating
cobas® Buffer Negative Control Kit	Bruk av ett hetteglass	16	36 dager etter innmating

Tabell 7 Betingelser for reagensholdbarhet som overvåkes og håndheves av **cobas® 6800/8800-systemene**

Reagens	Holdbarhet for åpnet kit	Bruk av kit (antall)	Holdbarhet på systemet (ute av kjøleskap på systemet)
cobas® MAI	90 dager fra første gangs bruk	40	40 timer
cobas® MAI Positive Control Kit	Ett hetteglass	16	10 timer
cobas® Buffer Negative Control Kit	Ett hetteglass	16	10 timer

Tabell 8 viser holdbarhet for åpnet kit for **cobas® omni**-reagensene. Før hver kjøring verifiserer systemet stabiliteten til det åpne kitet og sikrer tilstrekkelig fyllingsvolum. Derfor har disse reagensene ikke fått tildelt antall bruk av kit eller stabilitet

09348476001-03NO

på systemet.

Tabell 8 Betingelser for **cobas® omni** reagensholdbarhet som håndheves av **cobas®** 5800/6800/8800-systemer

Reagens	Holdbarhet for åpent kit
cobas® omni Lysis Reagent	30 dager etter innmating
cobas® omni MGP Reagent	30 dager fra første gangs bruk
cobas® omni Specimen Diluent	30 dager etter innmating
cobas® omni Wash Reagent	30 dager etter innmating

Ytterligere materiell som kreves for **cobas®** 5800/6800/8800-systemene

Tabell 9 Materialer som brukes på **cobas®** 5800/6800/8800-systemene

Materiale	P/N
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190

Tabell 10 Forbruksvarer som brukes på **cobas®** 5800-systemet*

Materiale
cobas® omni Processing Plate 24
cobas® omni Amplification Plate 24
cobas® omni Liquid Waste Plate 24
cobas® omni Liquid Waste Container
Spiss CORE TIPS med filter, 1 ml
Spiss CORE TIPS med filter, 300 µl
Pose for fast avfall* eller pose for fast avfall med innsats
16-posisjons S-rørholder komplett
Rackholder med 5 posisjoner

* Se brukerstøtten for **cobas®** 5800-systemet for informasjon om delenumre.

Tabell 11 Forbruksvarer som brukes på **cobas®** 6800/8800-systemene*

Materiale
cobas® omni Processing Plate
cobas® omni Amplification Plate
cobas® omni Pipette Tips
cobas® omni Liquid Waste Container
Pose for fast avfall og beholder for fast avfall eller pose for fast avfall med innsats og skuff for kit
STD-Rack. re-run R001-R025 PINK

* Se brukerstøtten for **cobas®** 6800/8800-systemene for informasjon om delenumre.

Tabell 12 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 TR PE-Folie Pharma eller tilsvarende)***

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

** MPA 13 mm-rack er påkrevde for å kunne kjøre sonikatoren 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 kompatible med sonikatoren for rør TS 5.

*** Se brukerstøtten for **cobas®** 5800/6800/8800-systemene for mer informasjon om strekkodespesifisering. Bruk av andre strekkodeetiketter enn de som er anbefalt ovenfor, må verifiseres av brukeren før de brukes for **cobas®** MAI-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-programvaren, **cobas®** 6800/8800-programvaren og **cobas®** MAI-analysepakken (ASAP) for **cobas®** 5800/6800/8800-systemene må være installert på instrumentet/instrumentene.

For **cobas®** 5800 og **cobas®** 6800/8800-systemene med programvare 2.0 eller nyere, vil x800 Data Manager-programvaren og PC (eller server) bli levert med systemet.

For **cobas®** 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4, vil Instrument Gateway (IG)-serveren bli levert med systemet.

Tabell 13 Instrumentering

Utstyr	P/N
cobas® 5800-systemet	08707464001
cobas® 6800-systemet	05524245001 og 09575154001
cobas® 8800-systemet	05412722001 og 09575154001
Prøveforsyningsmodul for cobas® 6800/8800-systemene	06301037001 og 09936882001

Se brukerstøtten for **cobas®** 5800-systemet eller **cobas®** 6800/8800-systemene 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.¹⁶⁻¹⁸ Kun personell som har opplæring i håndtering av infeksiosøst materiale og i bruk av cobas® MAI og cobas® 5800/6800/8800-systemene, 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.¹⁶
- Vellykket deaktivering av mykobakterier 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.
- Alt materiale med human opprinnelse skal betraktes som potensielt infeksiosøst og skal håndteres i samsvar med universelle forholdsregler. Hvis det oppstår søl, desinfiser umiddelbart med en nylaget løsning av 0,5 % natrium- eller kaliumhypokloritt i destillert eller deionisert vann eller følg gjeldende laboratorieprosedyrer.
- **Hvis det søles prøvemateriale i MIS (som inneholder guanidintiocyanat), må det ikke komme i kontakt med natriumhypokloritt eller kaliumhypokloritt. 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 din lokale representant 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 reagenskasset, 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 eller MIS, som inneholder guanidintiocyanat, ikke kommer i kontakt med natrium- eller kaliumhypoklorittløsning. 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® MAI**, **cobas® MAI** 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® MAI**, **cobas® MAI** Positive Control Kit, **cobas®** Buffer Negative Control Kit, **cobas® omni**-reagenser og forbruksartikler, 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 0,5 % natrium- eller kaliumhypokloritt i destillert eller deionisert vann. Tørk deretter av overflaten med 70 % etanol.
- Hvis det søles på **cobas®** 5800/6800/8800-systemene, følg instruksjonene i brukerstøtten for **cobas®** 5800- eller **cobas®** 6800/8800-systemene 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®** MAI.

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 infeksiose 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-systemene.

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®** MAI, **cobas®** MAI 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.
- **cobas®** MAI kan kjøres med et minste prøvevolum på 1,2 ml, hvorav 850 µl behandles.
- Sørg for at de termostabile strekkodeetikettene på prøverørene vender ut og vises gjennom åpningene øverst på siden av MPA-prøverackene. Se Figur 1 og brukerstøtten for **cobas®** 5800/6800/8800-systemene for informasjon om riktig spesifikasjon 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-systemene.
- Se brukerstøtten for **cobas®** 5800/6800/8800-systemene for informasjon om riktig vedlikehold av instrumenter.

Før MAI kjøres på cobas® 5800/6800/8800-systemene, 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 14 for prøver med ubehandlet sputum og i Tabell 15 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.¹⁶

Merk: Sonikering av MIS-behandlede prøver skal utføres i henhold til lokale og institusjonelle retningslinjer eller forskrifter og/eller basert på en adekvat risikovurdering.¹⁶

Tabell 14 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-systemene og start kjøringen ved å bruke prøvetypen “Raw sputum” (Ubehandlet sputum)

Tabell 15 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-systemene 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 16.

- Sonikere den deaktiverte prøven i samsvar med instruksjonene i avsnittet “Sonikering av prøver” for cobas® MAI 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 16.

- Sett kork på MIS-flasken umiddelbart etter bruk.
- Rist kraftig 10 til 20 ganger, 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® MAI kjøres.

Tabell 16 Krav til volum av cobas® Microbial Inactivation Solution-behandlet prøve for kjøring av cobas® MAI

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

* Kan 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®** MAI 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 sonikatoren 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 sonikatoren for rør.
- Velg den forhåndsdefinerte sonikeringprofilen “Respiratory Samples” (Luftveisprøver).
- Åpne sonikatoren for rør og sett inn MPA-racket i samsvar med produsentens instruksjoner.
- Lukk sonikatoren 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®** MAI, eller de kan settes til oppbevaring i samsvar med instruksjonene i avsnittet “Oppbevaring av deaktiverte prøver”.

Kjøre cobas® MAI på cobas® 5800/6800/8800-systemene

- Betjening av instrumentene beskrives i detalj i brukerstøtten for cobas® 5800-systemet eller cobas® 6800/8800-systemene.
- Se brukerstøtten for cobas® 5800-systemet eller cobas® 6800/8800-systemene for informasjon om riktig vedlikehold av instrumenter.
- Før man fjerner korker fra rør og laster inn prøver i cobas® 5800-systemet, 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).
- Sørg for at strekkodeetikettene på prøverørene vises gjennom åpningene på siden av RD5- eller MPA-prøverackene. Se brukerstøtten for cobas® 5800-systemet eller cobas® 6800/8800-systemene for informasjon om riktig spesifikasjon av strekkodeetiketter og tilleggsinformasjon om innlasting av prøverør.

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-systemet.

Figur 2 cobas® MAI-testprosedyre på cobas® 5800-systemet

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 plate 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.

Figur 3 cobas® MAI-testprosedyre på cobas® 6800/8800-systemene

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® MAI detekterer og differensierer automatisk *M. avium*- og *M. intracellulare*-DNA for prøver og kontroller og viser testvaliditet samt individuelle målresultater.

- Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater på **cobas®** 5800-systemet og **cobas®** 6800/8800-systemene med programvareversjon 2.0 eller nyere.
- Én **cobas®** Buffer Negative Control [(-) Ctrl] og én **cobas®** MAI Positive Control [MAI (+) C] 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.
- I programvaren og/eller rapporten må det kontrolleres for flagg og deres tilhørende resultater for å sikre at resultatene er gyldige (se brukerstøtten for x800 Data Manager for “Liste over flaggkoder”).
- Kontroller er merket med “Valid” i kolonnen “Control result” hvis de respektive målene for kontrollen er rapportert som gyldige. Kontroller er merket med “Invalid” i kolonnen “Control result” hvis de respektive målene for kontrollene er rapportert som ugyldig.
- 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.

Validering av resultater utføres automatisk av instrumentprogramvaren basert på kontrollresultater.

MERK: **cobas®** 5800-systemet og **cobas®** 6800/8800-systemene med programvareversjon 2.0 eller nyere, vil 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.

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater på **cobas®** 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4

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

Validering av resultater for analyseserien utføres automatisk av instrumentprogramvaren basert på kontrollresultater.

Tolkning av resultater på for cobas® 5800/6800/8800-systemene

Resultater og deres tilsvarende tolkninger for deteksjon av MAI vises i Tabell 17.

Tabell 17 Resultater og tolkning for cobas® MAI

Mål 1	Mål 2	Tolkning
MIN Positive	MAV Positive	Alle bestilte resultater var gyldige. Målsignal detektert for <i>M. intracellulare</i> - og <i>M. avium</i> -DNA.
MIN Positive	MAV Negative	Alle bestilte resultater var gyldige. Målsignal detektert for <i>M. intracellulare</i> -DNA. Ingen målsignal detektert for <i>M. avium</i> -DNA.
MIN Positive	Invalid	Ikke alle bestilte resultater var gyldige. Målsignal detektert for <i>M. intracellulare</i> -DNA. <i>M. intracellulare</i> -resultatet er gyldig. <i>M. avium</i> -resultatet er ugyldig. Den originale prøven bør testes på nytt for å få gyldige <i>M. avium</i> -resultater. Hvis resultatet fremdeles er ugyldig, skal det innhentes en ny prøve.
MIN Negative	MAV Positive	Alle bestilte resultater var gyldige. Ingen målsignal detektert for <i>M. intracellulare</i> -DNA. Målsignal detektert for <i>M. avium</i> -DNA.
MIN Negative	MAV Negative	Alle bestilte resultater var gyldige. Ingen målsignal detektert for <i>M. intracellulare</i> -DNA. Ingen målsignal detektert for <i>M. avium</i> -DNA.
MIN Negative	Invalid	Ikke alle bestilte resultater var gyldige. Ingen målsignal detektert for <i>M. intracellulare</i> -DNA. <i>M. intracellulare</i> -resultatet er gyldig. <i>M. avium</i> -resultatet er ugyldig. Den originale prøven bør testes på nytt for å få gyldige <i>M. avium</i> -resultater. Hvis resultatet fremdeles er ugyldig, skal det innhentes en ny prøve.
Invalid	MAV Positive	Ikke alle bestilte resultater var gyldige. <i>M. intracellulare</i> -resultatet er ugyldig. Den originale prøven bør testes på nytt for å få gyldige <i>M. intracellulare</i> -resultater. Hvis resultatet fremdeles er ugyldig, skal det innhentes en ny prøve. Målsignal detektert for <i>M. avium</i> -DNA. <i>M. avium</i> -resultatet er gyldig.
Invalid	MAV Negative	Ikke alle bestilte resultater var gyldige. <i>M. intracellulare</i> -resultatet er ugyldig. Den originale prøven bør testes på nytt for å få gyldige <i>M. intracellulare</i> -resultater. Hvis resultatet fremdeles er ugyldig, skal det innhentes en ny prøve. Ingen målsignal detektert for <i>M. avium</i> -DNA. <i>M. avium</i> -resultatet er gyldig.
Invalid	Invalid	Både <i>M. intracellulare</i> - og <i>M. avium</i> -resultatet er ugyldig. Den originale prøven bør testes på nytt for å få gyldige <i>M. intracellulare</i> - og <i>M. avium</i> -resultater. Hvis resultatene fremdeles er ugyldige, skal det innhentes en ny prøve.

Tolkning av resultater på cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 2.0 eller nyere

Resultatene av prøvene vises i appen “Results” i programvaren. Eksempler på visning av resultater er angitt i Figur 4.

For en gyldig kontrollserie, sjekk hver enkelt prøve for flagg i programvaren og/eller rapporten. Resultatene skal tolkes på følgende måte:

- Prøver som tilhører en gyldig kontrollserie, vises som “Valid” i kolonnen “Control result” hvis de respektive kontrollresultatene rapporteres som gyldige. Prøver som tilhører en mislykket kontrollserie, vises som “Invalid” i kolonnen “Control result” hvis de respektive kontrollresultatene 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 17 over.
- Hvis ett eller flere prøvemål er merket med “Invalid”, viser programvaren et flagg i kolonnen “Flags”. Det står mer informasjon om hvorfor ett eller flere prøvemål er rapportert som ugyldige, inkludert flagginformasjon, i detaljvisningen.

Figur 4 Eksempel på cobas® MAI-resultater på cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 2.0

Prøve-ID	Test	Kontrollresultat	Flagg	Status	Resultat		Opprettelsesdato/-klokkeslett
MIA_S_pos-02	MAI	Valid		Released	MIN Positive (Ct 38.51)	MAV Positive (Ct 39.27)	6/30/2022 1:33:50 PM
MAI_S_pos-01	MAI	Valid		Released	MIN Positive (Ct 37.15)	MAV Positive (Ct 37.42)	6/30/2022 1:33:51 PM
MAI_S_neg-02	MAI	Valid		Released	MIN Negative	MAV Negative	6/30/2022 1:33:52 PM
MAI_S_neg-01	MAI	Valid		Released	MIN Negative	MAV Negative	6/30/2022 1:33:51 PM
MAI_S_inv-01	MAI	Valid		Released	MIN Invalid	MAV Invalid	6/30/2022 1:33:53 PM
MAI_RS_pos-02	MAI	Valid		Released	MIN Positive (Ct 38.72)	MAV Positive (Ct 38.61)	6/30/2022 1:33:51 PM
MAI_RS_pos-01	MAI	Valid		Released	MIN Positive (Ct 37.39)	MAV Positive (Ct 37.49)	6/30/2022 1:33:51 PM

Tolkning av resultater på cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4

For en gyldig analyseserie, sjekk hver enkelt prøve for flagg i cobas® 6800/8800-systemenes programvare eller rapport. 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® MAI 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®** MAI-resultater på **cobas®** 6800/8800-systemer med programvareversjon 1.4

Test	Prøve-ID	Gyldig	Flags	Prøvetype	Samlet resultat	Mål 1	Mål 2
MAI	MAI_R_0001	NA		Raw sputum	NA	MIN Negative	MAV Positive
MAI	MAI_R_0002	NA		Raw sputum	NA	MIN Positive	MAV Negative
MAI	MAI_R_0003	NA	P02T	Raw sputum	NA	Invalid	Invalid
MAI	MAI_S_0001	NA		Sediment	NA	MIN Negative	MAV Positive
MAI	MAI_S_0002	NA		Sediment	NA	MIN Positive	MAV Negative
MAI	MAI_S_0003	NA	C02H1	Sediment	NA	Invalid	Invalid
MAI	C161420284090428828404	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid	Valid
MAI	C161420284093009580264	Yes		MAI (+) C	Valid	Valid	Valid

Testens begrensninger

- cobas®** MAI skal alltid kjøres sammen med mykobakteriell dyrking for å minimere risikoen for falskt negative resultater, samt for å muliggjøre medikamentfølsomhetstesting av MAC-isolatet, som et hjelpemiddel for pasientbehandling.
- Ytelsen til **cobas®** MAI 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.¹⁹ Bruk av andre preanalytiske prøveprepareringsprosedyrer kan føre til falske positive, falske negative og/eller ugyldige resultater.
- cobas®** MAI 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 deaktivering av mykobakterier 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 organismers 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 PKR-teknikker og i bruken av **cobas®** 5800/6800/8800-systemene.
- cobas®** MAI er kun evaluert for bruk i kombinasjon med **cobas®** MAI 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-systemene, 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®** MAI er ikke indisert for bruk med luftveisprøver for overvåking av behandlingsrespons eller som test for en behandling.

- **cobas® MAI** skjelner mellom *M. intracellulare* og *M. avium*. Andre arter av *M. avium*-komplekset detekteres av **cobas® MAI**, men blir ikke differensiert. De detekteres enten som *M. intracellulare* eller *M. avium*. Se beskrivelsen av inklusivitetsstudien i avsnittet “Evaluering av ytelse” for mer informasjon.
- Deteksjon av *M. avium*-komplekset 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 MAC og HIV, er det økt sannsynlighet for at prøver er negative ved mikroskopundersøkelser av utstryk, og at de derfor kan inneholde MAC-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® MAI**-testen for å bidra til å identifisere prøver som inneholder substanser som kan interferere med nukleinsyreisolasjon og PKR-amplifikasjon.
- Tilsetning av AmpErase-enzym i **cobas® MAI** mastermiksreagenset 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. avium*-komplekset som **cobas® MAI**-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® MAI**-arbeidsflyten i laboratoriet. Bruk av andre rør kan føre til skade på rør og kontaminering av overflatene på sonikatorene. 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® MAI**-arbeidsflyten i laboratoriet. Bruk av andre strekkoder kan føre til skade på strekkoden.

Evaluering av ytelse

Systemekvivalens

Systemekvivalens for cobas® 5800-, cobas® 6800- og cobas® 8800-systemene ble vist via ytelsesstudier. Resultatene som presenteres i bruksanvisningen, støtter ekvivalent ytelse for alle systemer.

Viktige ytelsesegenskaper

Prøveinaktivering

Reduksjon av risikoen for infeksjon med mykobakterier 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 inaktiverte 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 inaktiverte prøvene viste vekst av *M. tuberculosis*-kompleks-bakterien på slutten av den 56-dagers inkubasjonsperioden.

Deteksjonsgrense (LoD)

Deteksjonsgrensen for cobas® MAI ble fastsatt ved å analysere serielle fortynninger av én *M. intracellulare*-stamme (ATCC® 13209™) og én *M. avium*-stamme (ATCC® 19075™) hver, i to poolede negative kliniske matrikser – ubehandlet sputum og sputum-/BAL-sedimenter. Paneler av konsentrasjonsnivåer pluss en blank ble testet i totalt 72 replikater per konsentrasjon ved bruk av tre lot med cobas® MAI testreagenser over flere kjøring, dager, operatører og instrumenter. LoD for *M. intracellulare* var i området fra 46,3 CFU/ml (sputum-/BAL-sediment) til 46,6 CFU/ml (ubehandlet sputum). LoD for *M. avium* var i området fra 43,5 CFU/ml (sputum-/BAL-sediment) til 44,9 CFU/ml (ubehandlet sputum).

Inklusivitet

Inklusiviteten for cobas® MAI for elleve prøver av *M. avium*-komplekset ble bekreftet ved å teste totalt 25 stammer.

Følgende arter ble detektert og genererte positive resultater for *M. intracellulare*:

- *M. intracellulare* (ATCC® 25130™, ATCC® 35763™, B99-03.25.0163, B99-04.23.0178, B00-08.20.1090, B99-05.19.0190, B98-10.30.0156)
- *M. arosiense* (E. Tortoli)
- *M. chimaera* (HO1421839)
- *M. colombiense* (DSM 45105)
- *M. indicus pranii* (DSM 45239)
- *M. marseillense* (CCUG 56325 T)
- *M. timonense* (11324/16)
- *M. vulneris* (DMS 45247)
- *M. yongonense* (B04-09.20.0164)

Følgende arter ble detektert og genererte positive resultater for *M. avium*:

- *M. avium* (N-315 og N-337, dyrkningsisolat fra japanske pasienter)
- *M. avium* subsp. *avium* (B95-X25 serotype 3, B95-25522 serotype 8, B95-18302 serotype 15, ATCC® 35718™)
- *M. avium* subsp. *hominissuis* (ITM 960255)
- *M. avium* subsp. *paratuberculosis* (B98-11.02.0221)
- *M. avium* subsp. *silvaticum* (DSM 44157)
- *M. bouchardurhonense* (CCUG 56331)

Alle stammer ble detektert ved 256 CFU/ml og 241 CFU/ml for henholdsvis *M. intracellulare* og *M. avium* ved bruk av sedimentprøvetypen.

Presisjon

Den interne presisjonen ble undersøkt ved å bruke et panel som besto av dyrkninger av *M. intracellulare* (ATCC® 13209™) og *M. avium* (ATCC® 19075™) fortynnet i to poolede negative kliniske matrikser – 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® MAI-reagens og to instrumenter over en tidsperiode på 12 dager og med til sammen 24 kjøring. En beskrivelse av presisjonspanelene og de observerte positivitetsratene vises i Tabell 18 og Tabell 19. Alle negative panelprøver testet negativt i studien. Analyse av standardavvik og prosentvis variasjonskoeffisient for Ct-verdiene fra tester utført på positive panelprøver (se Tabell 20 og Tabell 21) gav samlet CV (%) i området fra 1,5 % til 2,7 % for *M. intracellulare* og fra 1,5 % til 2,5 % for *M. avium*.

Tabell 18 Sammendrag av presisjon innen laboratoriet – *M. intracellulare*

Målkonsentrasjon	N testet	N MIN-positiv	Positivitetsrate for MIN	95 % konfidensintervall	
				Nedre grense	Øvre grense
M. intracellulare – ubehandlet sputum					
Negativ	48	0	0,0 %	0,0 %	7,4 %
77,4 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
232 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
M. intracellulare – sediment					
Negativ	48	0	0,0 %	0,0 %	7,4 %
74,3 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
223 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %

Tabell 19 Sammendrag av presisjon innen laboratoriet – *M. avium*

Målkonsentrasjon	N testet	N MAV-positiv	Positivitetsrate for MAV	95 % konfidensintervall	
				Nedre grense	Øvre grense
M. avium – ubehandlet sputum					
Negativ	48	0	0,0 %	0,0 %	7,4 %
88,0 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
264 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
M. avium – sediment					
Negativ	48	0	0,0 %	0,0 %	7,4 %
71,1 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
213 CFU/ml	48	48	100,0 %	92,6 %	100,0 %

Tabell 20 Samlede middelverdier, standardavvik og variasjonskoeffisienter (%) for syklusterskel, *M. intracellulare*-positive paneler

Mål-konsentrasjon	Positivitets-rate	Gjen-nom-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. intracellulare – ubehandlet sputum														
77,4 CFU/ml	100,0 %	37,6	0,83	2,2	0,00	0,0	0,48	1,3	0,20	0,5	0,00	0,0	0,98	2,6
232 CFU/ml	100,0 %	36,5	0,74	2,0	0,47	1,3	0,33	0,9	0,00	0,0	0,29	0,8	0,98	2,7
M. intracellulare – sediment														
74,3 CFU/ml	100,0 %	38,1	0,56	1,5	0,34	0,9	0,00	0,0	0,17	0,4	0,13	1,8	0,69	1,8
223 CFU/ml	100,0 %	36,9	0,37	1,0	0,25	0,7	0,00	0,0	0,33	0,9	0,00	0,0	0,56	1,5

Tabell 21 Samlede middelverdier, standardavvik og variasjonskoeffisienter (%) for syklusterskel, *M. avium*-positive paneler

Mål-konsentrasjon	Positivitets-rate	Gjen-nom-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. avium – ubehandlet sputum														
88,0 CFU/ml	100,0 %	37,9	0,87	2,3	0,00	0,0	0,25	0,7	0,24	0,6	0,00	0,0	0,94	2,5
264 CFU/ml	100,0 %	36,4	0,48	1,3	0,40	1,1	0,35	1,0	0,16	0,4	0,00	0,0	0,73	2,0
M. avium – sediment														
71,1 CFU/ml	100,0 %	38,8	0,51	1,3	0,25	0,7	0,10	0,3	0,00	0,0	0,11	0,3	0,59	1,5
213 CFU/ml	100,0 %	37,5	0,50	1,3	0,34	0,9	0,40	1,0	0,00	0,0	0,12	0,3	0,74	2,0

Analytisk spesifisitet / kryssreaktivitet

Et panel med 173 bakterier, sopp og virus, inkludert slike som er vanlig forekommende i luftveiene, ble testet med cobas® MAI for å vurdere analytisk spesifisitet. Organismene som er oppført i Tabell 22, 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 *M. intracellulare*/*M. avium*-målet (ved 200 CFU/ml). Ingen av organismene interfererte med testens ytelse ved å generere falske positive resultater. Deteksjon av

M. intracellulare/*M. avium*-målet ble ikke påvirket av de testede organismene, med unntak av *M. kansasii* og *M. szulgai* i konsentrasjonsnivåer > 1E+05 CFU/ml og *M. gastri* i konsentrasjonsnivåer > 1E+04 CFU/ml.

Potensiell kryssreaktivitet for *Histoplasma capsulatum*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedii* og *Mycobacterium suricattae* ble evaluert *in silico*. Resultatene av *in silico*-analysene predikerer en liten sannsynlighet for amplifikasjon og deteksjon av disse organismene ved bruk av cobas® MAI.

Tabell 22 Mikroorganismer som ble testet for analytisk spesifisitet / kryssreaktivitet

Mikroorganisme	Konsentrasjon	Mikroorganisme	Konsentrasjon
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium gordonae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium haemophilum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Actinomyces israelii</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium holsaticum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium intermedium</i>	1,0E+06 CFU/ml
Adenovirus	1,0E+05 U/ml	<i>Mycobacterium kansasii</i>	1,0E+05 CFU/ml*
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium kumamotonense</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium lentiflavum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bacillus cereus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium malmoeense</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bacillus subtilis</i> subsp. <i>subtilis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium mantonii</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bacteroides fragilis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium marinum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	1,0E+06 geq/ml	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bordetella parapertussis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium neoaurum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bordetella pertussis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium nonchromogenicum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium orygis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Campylobacter jejuni</i> subsp. <i>jejuni</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium peregrinum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida glabrata</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium simiae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida krusei</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida parapsilosis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium szulgai</i>	1,0E+05 CFU/ml*
<i>Candida tropicalis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium terrae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1,0E+06 IFU/ml	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	1,0E+06 IFU/ml	<i>Mycobacterium triviale</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chromobacterium violaceum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Citrobacter freundii</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium vaccae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium xenopi</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,0E+06 ccu/ml
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Neisseria lactamica</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Corynebacterium ulcerans</i>	1,0E+06 geq/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Neisseria mucosa</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Neisseria sicca</i>	1,0E+06 CFU/ml
Cytomegalovirus	1,0E+05 IFU/ml	<i>Nocardia asteroides</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Eikenella corrodens</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia brasiliensis</i>	1,0E+06 geq/ml
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia cyriacigeorgica</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i> subsp. <i>cloacae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia farcinica</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Enterococcus avium</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia nova</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Enterococcus faecium</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Nocardia transvalensis</i>	1,0E+06 CFU/ml
Enterovirus type 68 / 2007	1,0E+05 U/ml	<i>Pasteurella multocida</i> subsp. <i>tigris</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Escherichia coli</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Pediococcus acidilactici</i>	1,0E+06 geq/ml
<i>Escherichia coli</i> produserende CTX-M-15 ESBL	1,0E+06 CFU/ml	<i>Pediococcus pentosaceus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Penicillium chermesinum</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Gordona rubropertinctus</i>	1,0E+06 geq/ml	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1,0E+06 CFU/ml

09348476001-03NO

Mikroorganisme	Konsentrasjon	Mikroorganisme	Konsentrasjon
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Prevotella melaninogenica</i>	1,0E+06 CFU/ml
Herpes simplex-virus, type 1	1,0E+05 kopier/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>	1,0E+06 CFU/ml
Herpes simplex-virus, type 2	1,0E+05 kopier/ml	<i>Proteus mirabilis</i>	1,0E+06 CFU/ml
Humant immunsviktivirus	1,0E+05 kopier/ml	<i>Proteus vulgaris</i>	1,0E+06 CFU/ml
Humant influensavirus A	1,0E+05 U/ml	<i>Providencia stuartii</i>	1,0E+06 CFU/ml
Humant influensavirus B	1,0E+05 U/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0E+06 CFU/ml
Humant metapneumovirus	1,0E+05 U/ml	<i>Rhizopus</i> spp.	1,0E+06 CFU/ml
Humant parainfluenzavirus type 1	1,0E+05 U/ml	<i>Rhodococcus equi</i>	1,0E+06 CFU/ml
Humant parainfluenzavirus type 2	1,0E+05 U/ml	Rubellavirus	1,0E+05 U/ml
Humant parainfluenzavirus type 3	1,0E+05 U/ml	Rubeolavirus	1,0E+05 U/ml
Humant parainfluenzavirus type 4	1,0E+05 U/ml	Rubulavirus	1,0E+05 U/ml
Humant respiratorisk syncytialt virus A	1,0E+05 U/ml	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Dublin	1,0E+06 CFU/ml
Humant respiratorisk syncytialt virus B	1,0E+05 U/ml	<i>Scedosporium</i> spp.	1,0E+06 CFU/ml
Human rhinovirus 16	1,0E+05 U/ml	<i>Serratia marcescens</i> subsp. <i>marcescens</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Kingella kingae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Shigella flexneri</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Kingella oralis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Shigella sonnei</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i> produserende KPC-3 carbapenemase	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus capitis</i> subsp. <i>capitis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Lactobacillus casei</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus hominis</i> subsp. <i>hominis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella micdadei</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella pneumophila</i> subsp. <i>pneumophila</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Leuconostoc mesenteroides</i> subsp. <i>mesenteroides</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus constellatus</i> subsp. <i>constellatus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>equi</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Morganella morganii</i> subsp. <i>morganii</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus mitis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium abscessus</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus mutans</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium asiaticum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium bovis</i> BCG	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium bovis</i> subsp. <i>bovis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium bovis</i> subsp. <i>caprae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium canetti</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium caprae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptococcus uberis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium celatum</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptomyces anulatus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium chelonae</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Streptomyces griseus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium chubuense</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 fuerthi</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Weissella paramesenteroides</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium gastri</i>	1,0E+04 CFU/ml*	-	-

* Nivå der det ikke ble observert noen interferens med deteksjon av *M. intracellulare* og *M. avium*, også testet ved 1,0E+06 CFU/ml, som viste interferens med både *M. intracellulare*- og *M. avium*-målet.

Interferens

Effekten av eksogene substanser som kan utskilles i luftveisprøver, ble evaluert (Tabell 23). Hver potensielt interfererende substans ble testet ved eller over klinisk relevante nivåer i konstruerte sputumprøver ved fravær og tilstedeværelse av *M. intracellulare*- og *M. avium*-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 23 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 pg/ml	Mentol	0,50 % (vekt/volum)
Bensokain	1,2 % (vekt/volum)	Metylsalicylat	0,06 % (volum/volum)
Budesonid	3 mg/ml	Mometason	100 µg/ml
Pestrot	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 pg/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
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	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 24). Hver potensielt interfererende substans ble testet ved eller over klinisk relevante nivåer i konstruerte sputumprøver ved fravær og tilstedeværelse av *M. intracellulare*- og *M. avium*-målet (spiket ved 200 CFU/ml).

Ingen av substansene interfererte med testens ytelse ved å generere falskt positive resultater. Ingen av substansene, unntatt 5 % mucin, interfererte med testens ytelse ved å generere falskt negative resultater. Det ble ikke observert noen interferens for mucin i konsentrasjonsnivåer ved eller under 4 %.

Tabell 24 Liste over endogene substanser testet for interferens

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

* Nivå der det ikke ble observert noen interferens med deteksjon av *M. intracellulare* og *M. avium*, også testet ved 5 %, som viste delvis interferens med både *M. intracellulare*- og *M. avium*-målene.

Systemfeil

Prøvene som ble testet i systemfeilstudien, var konstruerte sputumprøver og sputumsedimentprøver spiket med *M. intracellulare*- og *M. avium*-mål til en konsentrasjon på ca. $3 \times \text{LoD}$ for den respektive matriksen. Resultatene av denne studien fastslo at alle replikater var gyldige og positive for *M. intracellulare* og *M. avium*, noe som gav en systemfeilfrekvens på 0 % med et øvre ensidig 95 % konfidensintervall på 3,0 %.

Krysskontaminering

Potensiell krysskontaminering på cobas® 6800/8800-systemene ved bruk av cobas® MAI er studert ved å bruke den relaterte cobas® MTB-testen med identiske prøvetyper og arbeidsflyter. Krysskontaminering kan gi falske positive resultater. I denne ytelsesstudien ble krysskontamineringsraten fra prøve til prøve bestemt til 0,0 % (0/240) 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® MAI ved bruk av kliniske prøver ble evaluert ved å teste lagrede prøver (ubehandlet sputum, sputum-/BAL-sedimenter) fra forsøkspersoner fra 18 år og oppover med antatt mykobakteriell luftveisinfeksjon prospektivt tatt i Tyskland, Japan, Sør-Afrika, Sveits og Texas. Det ble utført en side ved side-sammenligningstesting med COBAS® TaqMan® MAI test. Sensitiviteten og spesifisiteten ble fastslått sammenlignet med mykobakteriell dyrkning. Pasientpopulasjonen for sensitivitet besto av 51 AFB-negative utstryk (49 %), 13 AFB-knappe utstryk (13 %), 19 AFB-utstryk 1+ (18 %), 15 AFB-utstryk 2+ (14 %), 4 AFB-utstryk 3+ (4 %) og 2 ubestemmelige AFB-utstryk (2 %) for sputum-/BAL-sedimenter med totalt 81 sputumsedimenter og 23 BAL-sedimenter. For ubehandlet sputum ble det testet 26 AFB-negative utstryk (47 %), 5 AFB-knappe utstryk (9 %), 8 AFB-utstryk 1+ (15 %), 12 AFB-utstryk 2+ (22 %) og 4 AFB-utstryk 3+ (7 %).

Resultatene vises i Tabell 25.

Tabell 25 Sensitivitet og spesifisitet for **cobas®** MAI ved bruk av kliniske prøver

				Roche cobas® MAI	Roche COBAS® TaqMan® MAI
Sensitivitet	Ubehandlet sputum	MIN D+	MIN	16/24 66,7 % [44,7–84,4 %]	I/R
		MAV D+	MAV	27/31 87,1 % [70,1–96,3 %]	I/R
		MIN o/e MAV D+	MIN/MAV	44/55 80,0 % [67,0–89,6 %]	I/R
	Sediment	MIN D+	MIN	27/46 58,7 % [43,2–73,0 %]	32/46 69,6 % [54,2–82,3 %]
		MAV D+	MAV	35/58 60,3 % [46,6–72,9 %]	36/58 62,1 % [48,4–74,5 %]
		MIN o/e MAV D+	MIN/MAV	62/104 59,6 % [49,5–69,1 %]	68/104 65,4 % [55,4–74,4 %]
Spesifisitet	Ubehandlet sputum	MIN D-	MIN	350/350 100,0 % [99,0–100,0 %]	I/R
		MAV D-	MAV	350/350 100,0 % [99,0–100,0 %]	I/R
		MIN og MAV D-	MIN/MAV	350/350 100,0 % [99,0–100,0 %]	I/R
	Sediment	MIN D-	MIN	412/412 100,0 % [99,1–100,0 %]	408/412 99,0 % [97,5–99,7 %]
		MAV D-	MAV	412/412 100,0 % [99,1–100,0 %]	411/412 99,8 % [98,7–100,0 %]
		MIN og MAV D-	MIN/MAV	412/412 100,0 % [99,1–100,0 %]	407/412 98,8 % [97,2–99,6 %]

				Roche cobas® MAI	Roche COBAS® TaqMan® MAI
PPV	Ubehandlet sputum	MIN PKR+	MIN	16/16 100,0 % [79,4–100 %]	I/R
		MAV PKR+	MAV	27/27 100,0 % [87,2–100 %]	I/R
		MIN o/e MAV PKR+	MIN/MAV	44/44 100,0 % [92,0–100 %]	I/R
	Sediment	MIN PKR+	MIN	27/27 100,0 % [87,2–100 %]	32/36 88,9 % [73,9–96,9 %]
		MAV PKR+	MAV	35/35 100,0 % [90,0–100 %]	36/37 97,3 % [85,8–99,9 %]
		MIN o/e MAV PKR+	MIN/MAV	62/62 100,0 % [94,2–100 %]	68/73 93,2 % [84,7–97,7 %]
NPV	Ubehandlet sputum	MIN PKR-	MIN	350/358 97,7 % [95,6–99,0 %]	I/R
		MAV PKR-	MAV	350/354 98,9 % [97,1–99,7 %]	I/R
		MIN o/e MAV PKR-	MIN/MAV	350/361 96,7 % [94,6–98,5 %]	I/R
	Sediment	MIN PKR-	MIN	412/431 95,6 % [93,2–97,3 %]	408/422 96,7 % [94,5–98,2 %]
		MAV PKR-	MAV	412/435 94,7 % [92,2–96,6 %]	411/433 94,9 % [92,4–96,7 %]
		MIN o/e MAV PKR-	MIN/MAV	412/454 90,7 % [87,7–93,3 %]	407/443 91,9 % [88,9–94,2 %]

D = dyrkning, MIN = *Mycobacterium intracellulare*, MAV = *Mycobacterium avium*, o/e = og/eller

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 26 Symboler brukt ved merking av Roche PKR-diagnostiske produkter

 Age/DOB	Alder eller fødselsdato		Utstyr ikke for pasientnær testing	 QS IU/PCR	QS IU per PKR-reaksjon, bruk QS internasjonale enheter (IU) per PKR-reaksjon ved beregning av resultatene.
 SW	Tilleggsprogramvare		Utstyr ikke til selvtesting	 SN	Serienummer
 Assigned Range [copies/mL]	Angitt område (kopier/mL)		Distributør (Merk: Gjeldende land/region kan være angitt under symbolet.)	 Site	Sted
 Assigned Range [IU/mL]	Angitt område (IU/mL)		Skal ikke brukes om igjen	 Procedure Standard	Standardprosedyre
 EC REP	Autorisert representant i EU		Kvinne	 STERILE EO	Sterilisert med etylenoksid
 BARCODE	Strekкодedataark		Kun for evaluering av IVD-ytelse		Oppbevares på et mørkt sted
 LOT	Partikode	 GTIN	Globalt handelsnummer		Temperaturbegrensning
	Biologisk risiko		Importør	 TDF	Testdefinisjonsfil
 REF	Katalognummer	 IVD	In vitro-diagnostisk medisinsk utstyr		Denne siden opp
	CE-samsvarsmerking; dette utstyret er i samsvar med gjeldende krav til CE-merking av in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr	 LLR	Nedre grense for akseptområdet	 Procedure UltraSensitive	UltraSensitive-prosedyre
 Collect Date	Prøvetakingsdato		Mann	 UDI	Unik utstyrs-ID
	Vennligst se brukerhjelpen		Produsent	 ULR	Øvre grense for akseptområdet
	Inneholder tilstrekkelig til <n> tester	 CONTROL -	Negativ kontroll	 Urine Fill Line	Fyllestrek for urin
 CONTENT	Innhold i kitet		Ikke-steril	 Rx Only	For USA: Advarsel: Føderal lov begrenser salg eller bestilling av dette utstyret til leger.
 CONTROL	Kontroll		Pasientnavn		Utløpsdato
	Produksjonsdato		Pasientnummer		
	Utstyr for pasientnær testing		Riv av her		
	Utstyr til selvtesting	 CONTROL +	Positiv kontroll		
		 QS copies / PCR	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 27 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. Goslee S, Wolinsky E. Water as a source of potentially pathogenic mycobacteria. *Am Rev Respir Dis*. 1976;113:287-92.
2. Wolinsky E, Rynearson TK. Mycobacteria in soil and their relation to disease-associated strains. *Am Rev Respir Dis*. 1968;97:1032-7.
3. Chapman JS. The ecology of the atypical mycobacteria. *Arch Environ Health*. 1971;22:41-6.
4. Gruft H, Falkinham JO, 3rd, Parker BC. Recent experience in the epidemiology of disease caused by atypical mycobacteria. *Rev Infect Dis*. 1981;3:990-6.
5. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:367-416.
6. Cayrou C, Turenne C, Behr MA, Drancourt M. Genotyping of *Mycobacterium avium* complex organisms using multispacer sequence typing. *Microbiology (Reading)*. 2010;156:687-94.
7. Tortoli E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:727-52.
8. Saito H, Tomioka H, Sato K, Tasaka H, Dawson DJ. Identification of various serovar strains of *Mycobacterium avium* complex by using DNA probes specific for *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare*. *J Clin Microbiol*. 1990;28:1694-7.
9. Horsburgh Jr CR. Epidemiology of *Mycobacterium avium* complex disease. *Am J Med*. 1997;102:11-5.
10. Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, McNelly E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2009;49:e124-9.
11. Maugein J, Dailloux M, Carbonnelle B, et al. Sentinel-site surveillance of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2005;26:1092-6.
12. Freeman J, Morris A, Blackmore T, et al. Incidence of nontuberculous mycobacterial disease in New Zealand, 2004. *N Z Med J*. 2007;120:U2580.
13. 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.
14. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7.
15. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
16. World Health Organization. *Tuberculosis Laboratory Biosafety Manual*. WHO: Geneva, Switzerland; 2012.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
Doc Rev. 3.0 12/2024	Lagt til informasjon om systemets programvareversjon 2.0 for cobas® 6800/8800-systemene. Oppdatert visning av resultateksempler på cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4. Fjernet delenumre på forbruksvarer, detaljert informasjon om forbruksvarer finnes i brukerstøtten til cobas® 5800- og cobas® 6800/8800-systemene. 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>