

cobas[®] MAI

Nukleinsyratest för användning på systemen cobas[®] 5800/6800/8800

För *in vitro*-diagnostisk användning

cobas[®] MAI

P/N: 09040595190

För användning på systemet cobas[®] 5800

cobas[®] MAI Positive Control Kit

P/N: 09040609190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

För användning på systemen cobas[®] 6800/8800

cobas[®] MAI Positive Control Kit

P/N: 07544863190 eller
P/N: 09040609190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 07002238190 eller
P/N: 09051953190

Innehållsförteckning

Användningsområde	4
Sammanfattning och förklaring av testet	4
Reagens och material	7
cobas® MAI-reagens och -kontroller	7
cobas® omni-reagens för provberedning	8
Förvaring av reagens	9
Reagenshantering för systemet cobas® 5800 eller systemen cobas® 6800/8800	9
Extramaterial som behövs för systemen cobas® 5800/6800/8800	10
Instrument och programvara som behövs	11
Försiktighetsåtgärder och information om hantering	12
Varningar och säkerhetsåtgärder	12
Reagenshantering	13
God laboratoriesed	13
Provtagning, transport och förvaring av prover	14
Prover	14
Transport och förvaring av prover	14
Förvaring av inaktiverade prover	14
Bruksanvisning	15
Anmärkningar om testet	15
Bearbetning av prover med obehandlad sputum	17
Bearbetning av sputum- och BAL-sediment	18
Sonikering av prover	19
Köra cobas® MAI på systemen cobas® 5800/6800/8800	20

Resultat	23
Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på systemen cobas ® 6800/8800 med programversion 1.4	23
Tolkning av resultat för systemen cobas ® 5800/6800/8800	24
Tolkning av resultat för systemen cobas ® 5800 och cobas ® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre	24
Tolkning av resultat på systemen cobas ® 6800/8800 med programversion 1.4.....	25
Testets begränsningar	26
Utvärdering av prestanda.....	28
Systemekvivalens.....	28
Viktiga prestandaegenskaper.....	28
Provinaktivering	28
Detektionsgräns (LoD)	28
Inklusivitet.....	28
Precision.....	29
Analytisk specificitet/korsreaktivitet.....	30
Interferens.....	33
Felfrekvens inom hela systemet	34
Korskontamination	34
Prestanda med kliniska prover.....	34
Ytterligare information.....	37
Viktiga analysegenskaper	37
Symboler.....	38
Teknisk support.....	39
Tillverkare	39
Varumärken och patent.....	39
Copyright.....	39
Referenser.....	40
Revidering av dokumentet.....	41

Användningsområde

cobas® MAI för användning på systemen cobas® 5800/6800/8800 är ett automatiskt, kvalitativt *in vitro*-diagnostiskt test som använder PCR (*Polymerase Chain Reaction*) i realtid för direkt detektion och differentiering av *Mycobacterium avium*- och *Mycobacterium intracellulare*-DNA i luftvägsprover från patienter, inklusive prover med obehandlad sputum samt nedbrutna och dekontaminerade (N-acetyl-L-cystein/NaOH [NALC-NaOH]-behandlade) sputum- och bronkoalveolärt lavage-prover (BAL). Testet är avsett att användas i kombination med mykobakteriell odling som ett hjälpmedel vid diagnos av lunginfektioner med *M. avium* och *M. intracellulare*.

Sammanfattning och förklaring av testet

Bakgrund

M. avium och *M. intracellulare* är två närbesläktade men distinkta arter av långsamt växande icke-tuberkulösa mykobakterier (NTM) som tillhör *M. avium*-komplexet (MAC) och det mykobakteriella släktet. NTM är andra mykobakteriella arter än *M. tuberculosis* och *M. leprae*. NTM är generellt sett frilevande organismer som är vanligt förekommande i omgivningen.¹⁻⁴ De förekommer i ytvatten, kranvatten, jord, hos tama och vilda djur samt i mjölk och livsmedelsprodukter. Även om NTM kan kolonisera kroppsytter och sekret utan att orsaka sjukdom så har de associerats med fyra distinkta kliniska syndrom; lunginfektioner (MAC, *M. kansasii* och *M. abscessus*), infektioner i lymfkörtlar, ofta observerat hos pediatrika populationer, (MAC, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*), utbredd sjukdom hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar (*M. avium*) samt hud- och mjukdels- eller skelett- och ledinfektion, vanligtvis som en konsekvens av direkt inokulation.⁵

MAC består för närvarande av tolv arter långsamt växande mykobakterier associerade till omgivning och djur: *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 finns 28 serovarer av *M. avium* och *M. intracellulare***Error! Hyperlink reference not valid.**, och *M. avium* består av 4 underarter; *M. avium* subsp. *avium*, *M. avium* subsp. *paratuberculosis*, *M. avium* subsp. *hominissuis* samt *M. avium* subsp. *silvaticum*.⁶ *M. avium* och *M. intracellulare* (MAI) är de två arter av MAC som oftast associeras med sjukdom hos människor.⁵

MAI är primärt lungpatogener som ofta påverkar personer med nedsatt immunförsvar (t.ex. patienter med AIDS, hårcellsleukemi eller som får immunhämmande kemoterapi). MAI överförs via inandning till luftvägarna och via förtäring till matsmältningssystemet. Det finns inga belägg för överföring från djur till människa eller från människa till människa och är således betraktat som icke smittsamt. Lunginfektioner orsakade av MAI associeras med kroniska lungsjukdomar såsom KOL, kronisk bronkit, bronkiektasi, cystisk fibros och lungcancer. MAI kan också orsaka osteomyelit, tenosynovit och synovit, och utbredd MAI-infektion kan involvera lymfkörtlar, centrala nervsystemet, lever, mjälte och benmärg. Hudinfektioner uppstår oftast genom direkt inokulation. MAI är den vanligaste orsaken till infektion av NTM hos patienter med AIDS. *M. avium* utgör mer än 95 % av infektionerna hos patienter med AIDS som utvecklar MAI-infektioner. *M. intracellulare* står för 40 % av infektionerna hos immunkompetenta patienter. MAI-lungsjukdom uppvisar oftast två typer av klinisk och radiologisk bild; som en apikal fibrokavitär lungsjukdom, multifokal bronkiektasi eller som Lady Windermere-syndromet som associeras med nodulära eller fibronodulära lunginfiltrat och hosta hos i övrigt friska, smala, äldre kvinnor.

Incidensen av NTM-sjukdom är svår att fastställa eftersom NTM betraktas som icke smittsamt och därför inte måste rapporteras till offentliga hälsomyndigheter i flera länder. Uppskattad incidens baseras på antalet NTM-isolat som rapporterats och verkar vara liknande för de flesta utvecklade länder med ett intervall från 1,0 till 1,8 fall per 100 000 invånare.^{5,9} Vid en studie i Oregon 2009 uppskattades ett årligt värde till 5,6 fall av MAC-lunginfektion per 100 000 invånare, där de flesta fallen (60 %) berörde kvinnor.¹⁰ Det högsta antalet utbredda fall av MAI som rapporterats i USA var 37 000 under 1994, då AIDS-epidemin nådde sin topp, och incidensen har minskat sedan högaktiv anti-retroviral behandling började användas. Vid en övervakningsstudie uppskattades incidensen av NTM-lunginfektioner hos patienter utan HIV-infektion till 0,72–0,74 per 100 000 invånare i Frankrike mellan 2001–2003.¹¹ Vid en liknande studie i Nya Zeeland 2004 uppskattades incidensen av NTM-sjukdom till 1,92 per 100 000 invånare.¹²

Diagnos av MAI-lunginfektion ska övervägas hos symptomatiska patienter som uppvisar nodulära eller kavitära opaciteter vid lungröntgen, eller som vid en högupplöst datortomografi uppvisar multifokal bronkiektasi med flera små noder, när infektion med MTB och andra tillämpliga diagnoser har uteslutits.⁵ AFB-utstryk och mykobakteriell odling rekommenderas för diagnos. För diagnos krävs följande:

- (i) positiva mykobakteriella odlingar från minst två separata upphostade sputumprover, eller
- (ii) positiva mykobakteriella odlingsresultat från minst en bronkialsköljning eller bronkoalveolärt lavage, eller
- (iii) transbronkiell eller annan lungbiopsi med mykobakteriella histopatologiska egenskaper och positiv odling från biopsi samt ett eller flera sputumprover eller bronkialsköljningar som är odlingspositiva för MAC bekräftar infektion.⁵

NTM, inklusive MAC, ska identifieras till artnivå. Behandling involverar 2 eller 3 första linjens antimikrobiella medel i 12 månader. Första linjens behandling inkluderar makrolider (klaritromycin eller azitromycin), etambutol och rifamyciner (rifampin), och andra linjens behandling med antimikrobiella medel inkluderar aminoglykosider (streptomycin eller amikacin). Rutinmässiga känslighetstester av MAC-isolat rekommenderas endast för klaritromycin på grund av dålig korrelation mellan *in vitro*-resultat och kliniska utfall för andra läkemedel.⁵

Presumtiv diagnos av MAC-infektion kan fastställas baserat på både klinisk bild och radiografiska fynd, och kan bekräftas genom återställning av organismen i mykobakteriell odling så som beskrivs ovan⁵, men odlingen går långsamt och kan ta dagar till veckor. Alternativt kan nukleinsyraamplifieringstester detektera och differentiera *M. avium* och *M. intracellulare* direkt från kliniska prover på några timmar för att få en snabbare diagnos och kunna påbörja empirisk behandling. Fenotypisk testning av känslighet mot läkemedel (DST) krävs dock för att bekräfta effektiviteten av den empiriska behandlingen, och det kan ta flera dagar till veckor för att få resultat för detta efter isolering och identifiering av patogenerna, beroende på metod.

Förklaring av testet

cobas® MAI för användning på **cobas®** 5800/6800/8800 är ett automatiskt, kvalitativt realtids-PCR-test som är utformat för att detektera och differentiera *Mycobacterium avium*- och *Mycobacterium intracellulare*-DNA i luftvägsprover från patienter, inklusive prover med obehandlad sputum samt nedbrutna och dekontaminerade NALC-NaOH-behandlade sputum- och BAL-sedimentprover. Internkontroll-DNA för övervakning av hela provberednings- och PCR-amplifieringsprocessen tillsätts i varje prov under provbearbetningen på systemen **cobas®** 5800/6800/8800. Dessutom används en positiv kontroll med låg titer och en negativ kontroll i testet.

Användningsprinciper

cobas® MAI är baserat på preanalytisk förvätskning och mykobakteriell inaktivering av prover följt av sonikering av prover och helt automatisk provberedning (extraktion och rening av nukleinsyra) samt PCR-amplifiering och detektion. Förvätskning och mykobakteriell inaktivering av prover sker samtidigt under provinkuberingen med **cobas®** Microbial Inactivation Solution (MIS). Sonikering av det förvätskade och inaktiverade provet utförs innan det laddas i systemen **cobas®** 5800/6800/8800. Systemet **cobas®** 5800 är utformat som ett integrerat instrument. Systemen **cobas®** 6800/8800 består av en provinmatningsmodul, överföringsmodul, processmodul och analysmodul. Automatisk datahantering utförs av programvaran i systemen **cobas®** 5800 eller **cobas®** 6800/8800 som tilldelar testresultat för alla tester som positiva, negativa eller ogiltiga. Resultaten kan visas direkt i systemfönstret, exporteras eller skrivas ut som en rapport.

Nukleinsyra från patientprover, externa kontroller och tillsatta internkontroll-DNA-molekyler (DNA-IC) extraheras samtidigt. Sammanfattningsvis frisätts bakteriell nukleinsyra genom kemisk (MIS, **cobas® omni** Lysis Reagent), enzymatisk (proteinasa) och fysisk (sonikering) söndring av bakterier. Den frisatta nukleinsyran binder till kiselytan på de tillsatta magnetiska glaspartiklarna. Obundna substanser och föroreningar, till exempel denaturerat protein, cellrester och potentiella PCR-hämmare tas bort med efterföljande tvättsteg, och renad nukleinsyra elueras från de magnetiska glaspartiklarna med hjälp av elueringsbuffert vid förhöjd temperatur.

Selektiv amplifiering av target-nukleinsyra från provet uppnås genom användning av targetspecifika forward- och reverse-primers för *M. avium*-komplexet som väljs från en maximalt konserverad region inom respektive target-organism. MAC detekteras med en selektiv uppsättning primers, och *M. avium* och *M. intracellulare* differentieras med två separata prover inom amplifieringsregionen (16S rRNA-genen). Selektiv amplifiering av DNA IC uppnås genom användning av sekvensspecifika forward- och reverse-primers som väljs för att inte ha någon homologi med targetregionerna för *M. avium*-komplexet. Ett värmebeständigt DNA-polyerasenzym används för PCR-amplifiering. Target- och DNA-IC-sekvenserna amplifieras samtidigt med hjälp av en universell PCR-amplifieringsprofil med fördefinierade temperatursteg och antal cykler. I mastermixen ingår deoxiuridintrifosfat (dUTP) istället för deoxitymidintrifosfat (dTTP), som inkorporerats i det nyligen syntetiserade DNA:t (amplikon). Eventuellt kontaminerande amplikon från tidigare PCR-körningar elimineras med hjälp av AmpErase-enzymet (ingår i PCR-mastermixen) under det första termocyklingssteget.¹³ Nybildade amplikon elimineras dock inte eftersom AmpErase-enzymet inaktiveras när det utsätts för temperaturer över 55 °C.

cobas® MAI-mastermixen innehåller en detektionsprob vardera för *M. avium* och *M. intracellulare* och en för DNA-IC. De target-specifika proberna är märkta med olika fluorescerande reporterfluorokromer som möjliggör samtidig detektion av *M. avium*-target, *M. intracellulare*-target och DNA-IC i tre olika target-kanaler.^{14, 15} Fluorescenssignalen för intakta prover hämmas av en quencherfluorokrom när den inte är bunden till target-sekvensen. Under PCR-amplifieringssteget hybridiserar proberna specifikt till respektive target på det enkelsträngade DNA:t, vilket resulterar i klyvning av proben genom 5'-till-3'-exonukleasaktiviteten i DNA-polymeraset, vilket i sin tur orsakar separation av reporter- och quencherfluorokromen och gör att en fluorescenssignal genereras. För varje PCR-cykel genereras ökande mängder klyvda prover, och som en följd av detta ökar den sammanlagda signalen för reporterfluorokromen. Realtidsdetektion och urskiljning av PCR-produkter uppnås genom att mäta fluorescensen i de frisläppta reporterfluorokromerna för targets för *M. avium*-komplexet respektive DNA-IC.

Reagens och material

cobas® MAI-reagens och -kontroller

Material som medföljer för cobas® HBV anges i Tabell 1. Material som behövs men inte medföljer anges i Tabell 2, Tabell 3, Tabell 4, Tabell 10 till Tabell 12.

Alla öppnade reagens och kontroller måste förvaras enligt rekommendationerna i Tabell 1 till Tabell 4.

Tabell 1 cobas® MAI

cobas® MAI

Förvaras i 2–8 °C

Kassett med 384 tester (P/N 09040595190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit
Proteinaslösning (PASE)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % proteinas, glycerol EUH210: Säkerhetsdatablad finns att rekvirera. EUH208: Innehåller subtilisin från <i>Bacillus subtilis</i> . Kan orsaka allergisk reaktion.	38 ml
Internkontroll-DNA (DNA-IC)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % icke-MAI-relaterat DNA-konstrukt, 0,002 % Poly rA-RNA (syntetiskt), < 0,1 % natriumazid	38 ml
Elueringsbuffert (EB)	Trisbuffert, 0,2 % metyl-4 hydroxibensoat	38 ml
Mastermix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroxid, < 0,1 % natriumazid	14,5 ml
MAI mastermix-reagens 2 (MAI MMX-R2)	Tricinbuffert, kaliumacetat, EDTA, glycerol, 18 % dimetylsulfoxid, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,1 % Tween 20, < 0,1 % natriumazid, < 0,1 % Z05 DNA-polymeras, < 0,1 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylas) (mikrobiellt), < 0,01 % forward- och reverse-primers för internkontroll, < 0,01 % uppströms- och nedströms-MAI-primers, < 0,01 % fluorescensmärkta oligonukleotidprober specifika för MAI och internkontroll-DNA, < 0,01 % oligonukleotid-aptamer	17,5 ml

Tabell 2 cobas® MAI Positive Control Kit

cobas® MAI Positive Control Kit

Förvaras i 2–8 °C

För användning på systemet cobas® 5800 och systemen cobas® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre (P/N 09040609190)

För användning på systemen cobas® 6800/8800 med programversion 1.4 (P/N 07544863190 eller P/N 09040609190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit
MAI Positive Control (MAI (+) C)	Trisbuffert, < 0,05 % natriumazid, < 0,05 % EDTA, 0,002 % Poly rA, < 0,01 % icke infektiöst plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande genomsekvenser från <i>M. avium</i> och <i>M. intracellulare</i>	16 ml (16 × 1 ml)

Tabell 3 cobas® Buffer Negative Control Kit

cobas® Buffer Negative Control Kit

Förvaras i 2–8 °C

För användning på systemet cobas® 5800 och systemen cobas® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre (P/N 09051953190)

För användning på systemen cobas® 6800/8800 med programversion 1.4 (P/N 07002238190 eller P/N 09051953190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Trisbuffert, < 0,1 % natriumazid, EDTA, 0,002 % Poly rA-RNA (syntetiskt)	16 ml (16 × 1 ml)

cobas® omni-reagens för provberedning

Tabell 4 cobas® omni-reagens för provberedning

Reagens	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning*
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiska glaspartiklar, Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat, < 0,1 % natriumazid	480 tester	Ej tillämpligt
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997511190)	Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ej tillämpligt
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (vikt/vikt) guanidin- tiocyanat**, 5 % (vikt/volym) polydokanol**, 2 % (vikt/volym) ditiotritol**, natriumdivätecitrat	4 × 875 ml	 FARA H302: Skadligt vid förtäring. H314: Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon. H411: Giftigt för vattenlevande organismer med långtidseffekter. EUH032: Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra. EUH071: Frätande på luftvägarna. P273: Undvik utsläpp till miljön. P280: Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd/hörselskydd. P303 + P361 + P353: VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten. P304 + P340 + P310: VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P305 + P351 + P338 + P310: VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P391: Samla upp spill. 593-84-0 Guanidintiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-ditioerytritol
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Förvaras i 15–30 °C (P/N 06997503190)	Natriumcitrat-dihydrat, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat	4,2 l	Ej tillämpligt

* Produktsäkerhetsmärkningen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

** Farlig substans eller blandning.

Förvaring av reagens

Reagens ska förvaras och hanteras enligt specifikationerna i Tabell 5, Tabell 6 och Tabell 7.

När reagensen inte är laddade i systemen **cobas® 5800** eller **cobas® 6800/8800** ska de förvaras i den temperatur som anges i Tabell 5.

Tabell 5 Förvaring av reagens (när reagenset inte är i systemet)

Reagens	Förvaringstemperatur
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

Reagenshantering för systemet **cobas® 5800** eller systemen **cobas® 6800/8800**

Reagens som laddas i systemet **cobas® 5800** eller systemen **cobas® 6800/8800** förvaras i rätt temperatur och deras utgångsdatum övervakas och upprätthålls av systemet. Systemet tillåter endast att reagens används om alla villkor för hantering av reagens som anges i Tabell 6, Tabell 7 och Tabell 8 är uppfyllda. Systemet förhindrar automatiskt användning av reagens som har passerat utgångsdatum. Information om återstående hållbarhet i öppnat kit och antalet kitanvändningar för analys-specifika reagens finns att tillgå via systemets användargränssnitt.

Tabell 6 Villkor för hållbarhet för reagens som övervakas och upprätthålls av systemet **cobas® 5800**

Reagens	Hållbarhet i öppnat kit	Antal kitanvändningar	Hållbarhet i instrumentet
cobas® MAI	90 dagar från första användning	40	36 dagar från laddning
cobas® MAI Positive Control Kit	Behållare för engångsbruk	16	36 dagar från laddning
cobas® Buffer Negative Control Kit	Behållare för engångsbruk	16	36 dagar från laddning

Tabell 7 Villkor för hållbarhet för reagens som övervakas och upprätthålls av systemen **cobas® 6800/8800**

Reagens	Hållbarhet i öppnat kit	Antal kitanvändningar	Hållbarhet i instrumentet (utanför kylskåp i instrumentet)
cobas® MAI	90 dagar från första användning	40	40 timmar
cobas® MAI Positive Control Kit	Enskild behållare	16	10 timmar
cobas® Buffer Negative Control Kit	Enskild behållare	16	10 timmar

Tabell 8 visar hållbarhet i öppnat kit för **cobas® omni**-reagens. Före varje körning verifierar systemet hållbarhet i öppnat kit och säkerställer tillräcklig fyllnadsvolym. Därför har dessa reagens inte tilldelats något antal kitanvändningar eller någon hållbarhet i instrumentet.

Tabell 8 Villkor för hållbarhet för **cobas® omni**-reagens som upprätthålls av systemen **cobas® 5800/6800/8800**

Reagens	Hållbarhet i öppnat kit
cobas® omni Lysis Reagent	30 dagar från laddning
cobas® omni MGP Reagent	30 dagar från första användning
cobas® omni Specimen Diluent	30 dagar från laddning
cobas® omni Wash Reagent	30 dagar från laddning

Extramaterial som behövs för systemen **cobas® 5800/6800/8800**

Tabell 9 Material för användning på systemen **cobas® 5800/6800/8800**

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

Tabell 10 Förbrukningsmaterial för användning på systemet **cobas® 5800***

Material
cobas® omni Processing Plate 24
cobas® omni Amplification Plate 24
cobas® omni Liquid Waste Plate 24
cobas® omni Liquid Waste Container
Pipettspets CORE TIPS med filter, 1 ml
Pipettspets CORE TIPS med filter, 300 µl
Påse för fast avfall* eller påse för fast avfall med insats
S-carrier med 16 positioner för rör, komplett
Hållare för rack med 5 positioner

* Information om artikelnummer finns i användarassistenten till systemet **cobas® 5800**.

Tabell 11 Förbrukningsmaterial för användning på systemen **cobas® 6800/8800***

Material
cobas® omni Processing Plate
cobas® omni Amplification Plate
cobas® omni Pipette Tips
cobas® omni Liquid Waste Container
Påse för fast avfall och behållare för fast avfall eller påse för fast avfall med insats och kit-låda
STD-rack, omkörning R001-R025 rosa

* Information om artikelnummer finns i användarassistenten till systemen **cobas® 6800/8800**.

Tabell 12 Övrigt material och förbrukningsartiklar som krävs för det preanalytiska arbetsflödet

Material
cobas® Microbial Inactivation Solution (P/N 08185476001)
Provrörssonikator TS 5 (Rinco Ultrasonics AG – P/N 46690)
5 ml-provrör av polypropen med skruvlock, 75 × 13 mm, rund botten (Sarstedt: provrör P/N 60.504.010, skruvlock P/N 65.163)*
MPA-rack 13 MM ljusgrönt 7001-7050 (Roche: P/N 03118878001 eller motsvarande)**
Centrifug (tillval för att begränsa RCF till max. 3 000 × g, kompatibel med provrör 75 × 13 mm med skruvlock)
Vortexmixer
Värmebeständiga streckkodsetiketter (OPAL Associates AG, P/N 20300824 TR PE-Folie Pharma eller motsvarande)***

* Användning av andra provrör än de som rekommenderas ovan måste verifieras av användaren innan arbetsflödet för **cobas®** MAI implementeras i laboratoriet.

** 13 mm MPA-rack krävs för att köra provrörssonikatoren TS 5. Kontakta din representant från Roche om du vill ha en detaljerad beställningslista över motsvarande provrack i andra färger eller nummerintervall. Observera att RD5-rack inte är kompatibla med provrörssonikatoren TS 5.

*** Mer information om streckkodsspecifikationer finns i användarassistenten till systemen **cobas®** 5800/6800/8800. Användning av andra streckkodsetiketter än de som rekommenderas ovan måste verifieras av användaren innan arbetsflödet för **cobas®** MAI implementeras i laboratoriet. Kontakta din representant från Roche om du vill ha mer information om kompatibla streckkodsetiketter och förslag på verifiering av kompatibilitet. Användning av icke-kompatibla streckkodsetiketter kan göra att provrören skadas under sonikeringen, vilket kan leda till kontaminering av instrumentet.

Instrument och programvara som behövs

Programvaran till **cobas®** 5800, programvaran till **cobas®** 6800/8800 samt **cobas®** MAI-analyspaketet (ASAP) för systemen **cobas®** 5800/6800/8800 måste installeras på instrumenten.

För systemen **cobas®** 5800 och **cobas®** 6800/8800 med programvara 2.0 eller högre medföljer programvaran x800 Data Manager och en pc (eller server) systemet.

För systemen **cobas®** 6800/8800 med programversion 1.4 medföljer IG-servern (Instrument Gateway) systemet.

Tabell 13 Instrument

Utrustning	P/N
Systemet cobas® 5800	08707464001
Systemet cobas® 6800	05524245001 och 09575154001
Systemet cobas® 8800	05412722001 och 09575154001
Provinmatningsmodul för systemen cobas® 6800/8800	06301037001 och 09936882001

Mer information finns i användarassistenten till systemet **cobas®** 5800 eller systemen **cobas®** 6800/8800.

Försiktighetsåtgärder och information om hantering

Varningar och säkerhetsåtgärder

Liksom för alla testmetoder är det mycket viktigt att använda god laboratorieled för att denna analys ska fungera korrekt. Med hänsyn till testets höga sensitivitet är noggrann hantering nödvändig så att reagens- och amplifieringsblandningarna inte kontamineras.

- Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.
- Alla patientprover ska betraktas som potentiellt smittbärande. Därför ska alla biologiska prover hanteras som smittbärande i enlighet med säkra laboratorierutiner och relevant riskbedömning som beskrivs i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, i CLSI-dokumentet M29-A4 och i Tuberculosis Laboratory Biosafety Manual från WHO.¹⁶⁻¹⁸ Endast personal som har erfarenhet av att hantera smittbärande material och att använda **cobas® MAI** och systemen **cobas® 5800/6800/8800** får utföra denna procedur.
- Samtlig personal ska använda personlig skyddsutrustning inklusive laboratorierock, engångshandskar och skyddsglasögon i enlighet med de säkerhetsprocedurer och rutiner för arbete med kemikalier och biologiska prover som gäller på arbetsplatsen.
- Varje laboratorium måste fastställa nödvändiga provhanteringssteg före och efter inaktivering av MIS baserat på en relevant riskbedömning och måste följa rekommenderade regler för biosäkerhet, lokala riktlinjer och regler på arbetsplatsen.¹⁶
- För att den mykobakteriella inaktiveringen ska lyckas måste de procedurer som beskrivs i det här dokumentet följas samt blandning av provet med MIS slutföras korrekt. Förvätskning av prover och mykobakteriell inaktivering av MIS ska utföras i enlighet med lokala riktlinjer och regler på arbetsplatsen samt baserat på en relevant riskbedömning.
- Allt material av humant ursprung ska betraktas som potentiellt smittbärande och hanteras enligt allmänna säkerhetsföreskrifter. Om spill förekommer, desinficera omedelbart med en nyberedd lösning bestående av natrium- eller kaliumhypoklorit 0,5 % i destillerat eller avjoniserat vatten eller följ de lokala rutinerna.
- **Vid spill av prover i MIS (som innehåller guanidintiocyanat) ska du se till att det inte kommer i kontakt med natrium- eller kaliumhypoklorit. Denna blandning kan bilda en mycket giftig gas.** Om du spiller prover i MIS ska du FÖRST rengöra med lämplig laboratedetergent och vatten och därefter med 70-procentig etanol.
- MIS är ljuskänsligt och levereras i ljusskyddade flaskor. MIS måste förvaras upprätt.
- Använd endast de förbrukningsartiklar som medföljer eller efterfrågas för att säkerställa den fastställda testprestandan.
- Följ noga de rutiner och riktlinjer som medföljer för att säkerställa att testet utförs korrekt. Avvikelse från rutinerna och riktlinjerna kan göra att den fastställda testprestandan inte blir optimal.
- Falskt positiva resultat kan förekomma om kontrollen av kontaminering via carryover av prover är otillräcklig vid provhantering och -bearbetning.
- Säkerhetsdatablad (SDS) erhålls på begäran från din representant från Roche.
- Informera berörd lokal myndighet och tillverkaren om eventuella allvarliga incidenter som inträffar när du använder den här analysen.

Reagenshantering

- Hantera alla reagens, kontroller och prover enligt god laboratorieled för att förhindra carryover av prover, reagens eller kontroller.
- Kontrollera varje reagenskassett, spädningslösning, lyseringsreagens och tvättreagens före användning och försäkra dig om att det inte finns tecken på läckage. Använd inte materialet om det finns tecken på läckage.
- **cobas® omni** Lysis Reagent och MIS innehåller guanidintiocyanat, en potentiellt farlig kemikalie. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå.
- Låt inte **cobas® omni** Lysis Reagent eller MIS, som innehåller guanidintiocyanat, komma i kontakt med natrium- eller kaliumhypokloritlösning. Denna blandning kan bilda en mycket giftig gas.
- Använda kontrollkit innehåller perforerade behållare med återstående reagens. Var extra försiktig vid kassering för att undvika spill och kontakt med reagenset.
- **cobas® MAI**, **cobas® MAI** Positive Control Kit, **cobas®** Buffer Negative Control Kit, **cobas® omni** MGP Reagent och **cobas® omni** Specimen Diluent innehåller natriumazid som konserveringsmedel. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå. Vid spill av dessa reagens, späd med vatten innan spillet torkas upp.
- Kassera allt material som har kommit i kontakt med prover och reagens enligt gällande nationella, regionala och lokala föreskrifter.

God laboratorieled

- Pipettera inte med munnen.
- Ät, drick eller rök inte i laboratoriet.
- Behandla alla biologiska prover, inklusive MIS-behandlade prover, som potentiellt smittbärande i enlighet med lokala riktlinjer och regler på arbetsplatsen och/eller baserat på en relevant riskbedömning.¹⁴
- Använd laboratoriehandskar, laboratorierock, ögonskydd och andningsskydd när du hanterar prover och reagens. Undvik att förorena handskarna när du hanterar prover och kontroller. Handskar måste bytas mellan hantering av prover och **cobas® MAI**, **cobas® MAI** Positive Control Kit, **cobas®** Buffer Negative Control Kit, **cobas® omni**-reagens och förbrukningsartiklar för att förhindra kontamination.
- Desinficera och tvätta händerna noga efter hantering av prover och reagens, och efter att du har tagit av dig handskarna.
- Rengör och desinficera noga alla arbetsytor i laboratoriet med en nyberedd lösning bestående av 0,5 % natriumhypoklorit eller kaliumhypoklorit i destillerat eller avjoniserat vatten. Torka därefter av ytan med 70-procentig etanol.
- Om spill förekommer på systemen **cobas®** 5800/6800/8800 ska anvisningarna i användarassistansen till systemen **cobas®** 5800 eller **cobas®** 6800/8800 följas för att rengöra och dekontaminera ytorna på instrumenten på rätt sätt.

Provtagning, transport och förvaring av prover

Obs! Hantera alla prover och kontroller som potentiellt smittbärande.

Prover

Obehandlad sputum och NALC-NaOH-behandlat sputum- och BAL-sediment kan användas med **cobas®** MAI.

Transport och förvaring av prover

Prover med obehandlad sputum kan förvaras och/eller transporteras i upp till 3 dagar vid 2 °C till 35 °C, följt av upp till 7 dagar vid 2 °C till 8 °C innan förvätskning och inaktivering med MIS. Vid längre förvaring av prover med obehandlad sputum som inte behandlats med MIS rekommenderas temperaturer på ≤ -20 °C.

NALC-NaOH-behandlade sputum- och BAL-sedimentprover kan förvaras i upp till 7 dagar vid 2 °C till 8 °C innan aktivering med MIS. Vid längre förvaring av sputum- och BAL-sedimentprover som inte behandlats med MIS kan de förvaras frusna i temperaturer ≤ -20 °C i upp till 9 månader inklusive två frys/tiningscykler.

Om prover ska transporteras ska de förpackas och etiketteras i enlighet med nationella och/eller internationella föreskrifter för transport av smittbärande prover och etiologiska agens.

Förvaring av inaktiverade prover

Prover med obehandlad sputum och NALC-NaOH-behandlade sputum- och BAL-sedimentprover som behandlats med MIS (inaktiverat) kan förvaras i upp till 12 timmar vid 15 °C till 35 °C, följt av upp till 7 dagar vid 2 °C till 8 °C och 30 dagar vid ≤ -20 °C inklusive två frys/tiningscykler innan bearbetning på systemen **cobas®** 5800/6800/8800.

Obs! MIS-behandlade prover fryser eventuellt inte på grund av hög halt av isopropanol.

Obs! Sonikering av prover kan utföras när som helst efter en inledande inkubering med MIS i minst 60 minuter. Mer information finns i avsnittet ”Sonikering av prover”.

Bruksanvisning

Anmärkningar om testet

- Använd inte **cobas®** MAI, **cobas®** MAI Positive Control Kit, **cobas®** Buffer Negative Control Kit, MIS eller **cobas®** omni-reagens efter utgångsdatum.
- Återanvänd inte förbrukningsartiklar. De är endast avsedda för engångsbruk.
- Minimi-provvolymen för körning av **cobas®** MAI är 1,2 ml, varav 850 µl bearbetas.
- Kontrollera att de värmebeständiga streckkodsetiketterna på provrören är riktade mot och syns genom öppningarna längst upp på sidan av MPA-provracken. I Bild 1 och i användarassistansen till systemen **cobas®** 5800/6800/8800 finns specifikationer för streckkoderna samt ytterligare information om laddning av provrör.
- Kontrollera att locken är borttagna från provrören efter sonikeringen och innan de laddas i systemen **cobas®** 5800/6800/8800.
- I användarassistansen till systemen **cobas®** 5800/6800/8800 finns instruktioner om hur underhåll av instrumenten ska utföras.

Innan körning av MAI på systemen **cobas®** 5800/6800/8800 måste proverna bearbetas enligt följande avsnitt: "Bearbetning av prover med obehandlad sputum" eller "Bearbetning av sputum- och BAL-sediment" och "Sonikering av prover".

Förkortade representativa arbetsflöden sammanfattas i Tabell 14 för prover med obehandlad sputum och i Tabell 15 för sedimentprover. Mer information finns i de efterföljande avsnitten.

Obs! Provhantering före och efter inaktivering av **cobas®** MIS ska utföras i enlighet med lokala riktlinjer och regler på arbetsplatsen och/eller baserat på en relevant riskbedömning.¹⁶

Obs! Sonikering av MIS-behandlade prover ska utföras i enlighet med lokala riktlinjer och regler på arbetsplatsen och/eller baserat på en relevant riskbedömning.¹⁶

Tabell 14 Översikt över arbetsflöde – prover med obehandlad sputum

1				Tillsätt 2 delar MIS i 1 del obehandlad sputum
2		30–60 sekunder		Skaka kraftigt eller vortexa i 30–60 sekunder
3		≥ 60 minuter		Inkubera provet i minst 60 minuter i 15–30 °C (rumstemperatur)
4		30–60 sekunder		Skaka kraftigt eller vortexa i 30–60 sekunder
5		1,2 ml för 1 test 2,4 ml för 2 tester 3,6 ml för 3 tester		Överför 1,2 till 3,6 ml MIS-behandlat prov till ett sekundärrör med skruvlock
6		5 minuter		Sonikera det MIS-behandlade provet
7		Max 1 minut		Centrifugera provet i maximalt 1 minut vid en maximal RCF på 3 000 × g
8				Ladda det öppna provet i systemen cobas ® 5800 eller cobas ® 6800/8800 och starta körningen med provet med obehandlad sputum

Tabell 15 Översikt över arbetsflöde – sedimentprover

1		0,2 ml för 1 test 0,4 ml för 2 tester 0,6 ml för 3 tester	Vortexa och överför 0,2 till 0,6 ml sedimentprov till ett sekundärrör med skruvlock
2	  		Tillsätt 5 delar MIS i 1 del sedimentprov • 1 ml MIS för 1 test (0,2 ml sedimentprov) • 2 ml MIS för 2 tester (0,4 ml sedimentprov) • 3 ml MIS för 3 tester (0,6 ml sedimentprov)
3		30–60 sekunder	Skaka kraftigt eller vortexa i 30–60 sekunder
4		≥ 60 minuter	Inkubera provet i minst 60 minuter i 15–30 °C (rumstemperatur)
5		30–60 sekunder	Skaka kraftigt eller vortexa i 30–60 sekunder
6		5 minuter	Sonikera det MIS-behandlade provet
7		Max 1 minut	Centrifugera provet i maximalt 1 minut vid en maximal RCF på 3 000 × g
8			Ladda det öppna provet i systemen cobas® 5800 eller cobas® 6800/8800 och starta körningen med sedimentprovet

Bearbetning av prover med obehandlad sputum

- Bekräfta att behållaren för obehandlad sputum är korrekt märkt och innehåller minst 0,4 ml sputum. Om provet har förvarats fruset ska det tinas och värmas till omgivande temperatur.
- Vänd MIS-flaskorna två till fyra gånger innan användning.
- Öppna behållaren med sputumprovet och tillsätt ungefär två delar MIS i en del sputumprov (exempelvis 2 ml MIS i 1 ml sputumprov) genom att uppskatta volymen visuellt och använda en engångspipett. Förslut behållaren med sputumprovet ordentligt.
- Förslut MIS-flaskorna omedelbart efter användning.
- Skaka kraftigt eller vortexa i 30–60 sekunder.

Obs! Säkerställ att hela sputumprovet blandas med MIS.

- Inkubera provet i minst 60 minuter i 15–30 °C (rumstemperatur).

Obs! Villkor för maximal förvaringstid finns i avsnittet ”Förvaring av inaktiverade prover”.

- Skaka kraftigt eller vortexa i 30–60 sekunder eller tills provet är fullständigt homogeniserat.

- Överför minst 1,2 ml och maximalt 3,6 ml MIS-behandlat sputumprov till ett värmebeständigt streckkodsmärkt 5 ml-provrör av polypropen med skruvlock, med måtten 75 × 13 mm och rund botten (Sarstedt: provrör P/N 60.504.010, skruvlock P/N 65.163). Stäng provröret ordentligt.

Obs! Bekräfta innan provöverföring att streckkodsinformationerna på behållaren med sputumprovet och 5 ml-sekundärröret överensstämmer.

Obs! Se Tabell 16.

- Sonikera inaktiverade prover enligt anvisningarna i avsnittet ”Sonikering av prover” innan körning av cobas® MAI.

Bearbetning av sputum- och BAL-sediment

- Bekräfta att behållaren för NALC-NaOH-behandlat sputum- och BAL-sediment är korrekt märkt och innehåller minst 0,2 ml prov. Om provet har förvarats fruset ska det tinas och värmas till omgivande temperatur.
- Vortexa sedimentprovet i minst 10 sekunder.
- Överför minst 0,2 ml och maximalt 0,6 ml sedimentprov till ett streckkodsmärkt 5 ml-rör av polypropen med skruvlock, med måtten 75 × 13 mm och rund botten (Sarstedt: provrör P/N 60.504.010, skruvlock P/N 65.163).

Obs! Bekräfta innan provöverföring att streckkodsinformationerna på provbehållaren och 5 ml-sekundärröret överensstämmer.

- Vänd MIS-flaskorna två till fyra gånger innan användning.
- Tillsätt fem delar MIS i en del prov (t.ex. 1 ml MIS i 0,2 ml prov). Stäng röret ordentligt.

Obs! Se Tabell 16.

- Förslut MIS-flaskorna omedelbart efter användning.
- Skaka kraftigt 10 till 20 gånger eller vortexa i 30–60 sekunder.

Obs! Säkerställ att hela provet blandas med MIS.

- Inkubera provet i minst 60 minuter i 15–30 °C (rumstemperatur).

Obs! Villkor för maximal förvaringstid finns i avsnittet ”Förvaring av inaktiverade prover”.

- Skaka kraftigt eller vortexa i 30–60 sekunder.
- Sonikera inaktiverade prover enligt anvisningarna i avsnittet ”Sonikering av prover” innan körning av cobas® MAI.

Tabell 16 Volymkrav för cobas® Microbial Inactivation Solution-behandlade prover vid körning av cobas® MAI

Antal tester att utföra från sekundärrör	Minimivolymp av MIS-behandlat prov som krävs	Tillåten maxvolym av MIS-behandlat prov
1 testbeställning	1,2 ml	3,6 ml
2 testbeställningar*	2,4 ml	3,6 ml
3 testbeställningar*	3,6 ml	3,6 ml

* Kan användas för bearbetning i blandad omgång med andra cobas® 5800/6800/8800-analyser med samma provtyp eller för upprepade testning.

Sonikering av prover

- Sonikering av prover för körning av **cobas®** MAI måste utföras med provrörssonikatoren TS 5 från Rinco Ultrasonics AG (P/N 46690). Användning av annan utrustning för sonikering kan leda till falskt positiva, falskt negativa och/eller ogiltiga resultat. En detaljerad beskrivning av hur sonikatoren används finns i användarhandboken från tillverkaren.
- Placera fem streckkodsmärkta stängda provrör med skruvlock som innehåller 1,2 ml till 3,6 ml MIS-behandlat prov i ett MPA-rack.

Obs! Kontrollera att de värmebeständiga streckkodsetiketterna på provrören är riktade mot och syns genom öppningarna längst upp på sidan av MPA-provracken (se Bild 1).

Obs! Kontrollera att varje provrör har en streckkodsetikett.

Obs! Kontrollera att samtliga fem provrörspositioner i MPA-racket är belagda. Om färre än fem provrör med MIS-behandlat prov är tillgängliga så måste de återstående positionerna beläggas med vattenfyllda eller MIS-fyllda ”dummy”-rör av samma provrörstyp och med streckkodsetikett.

Bild 1 Korrekt placering av provrör i MPA-rack innan sonikering



- Starta provrörssonikatoren.
- Välj den fördefinierade sonikeringsprofilen ”Respiratory Samples”.
- Öppna provrörssonikatoren och sätt in MPA-racket enligt tillverkarens instruktioner.
- Stäng provrörssonikatoren.
- Starta sonikeringskörningen.
- Bekräfta att sonikeringskörningen lyckades och ta ut MPA-racket.
 - Obs!** Provrören förväntas bli varma under sonikeringskörningen. Var försiktig när du tar ut MPA-racket med provrör.
 - Obs!** Om sonikeringen misslyckas läser du tillverkarens instruktioner, åtgärdar felet och upprepar sonikeringskörningen efter att proverna har fått svalna i minst 15 minuter.
- MIS-behandlade och sonikerade prover kan nu köras med **cobas®** MAI eller förvaras enligt anvisningarna i avsnittet ”Förvaring av inaktiverade prover”.

Köra cobas® MAI på systemen cobas® 5800/6800/8800

- En detaljerad beskrivning av hur instrumenten används finns i användarassistansen till systemet **cobas® 5800** eller systemen **cobas® 6800/8800**.
- I användarassistansen till systemet **cobas® 5800** eller systemen **cobas® 6800/8800** finns instruktioner om hur underhåll av instrumenten ska utföras.
- Innan borttagning av lock från rör och laddning av prover i systemet **cobas® 5800** rekommenderar vi att cell- och matrisrester pelleras genom provcentrifugering i maximalt 1 minut vid en maximal RCF på $3\,000 \times g$.
- En och samma körning kan ha en kombination av prover (obehandlad sputum, sediment).
- Kontrollera att streckkodsetiketterna på provrören syns genom öppningarna på sidan av RD5- eller MPA-provracken. I användarassistansen till systemet **cobas® 5800** eller systemen **cobas® 6800/8800** finns specifikationer för streckkoderna samt ytterligare information om laddning av provrör.

Obs! Vortexa proverna i minst 10 sekunder om proverna har förvarats i mer än 1 timme mellan sonikering och centrifugering.

Obs! Att utesluta centrifugeringssteget kan göra att mängden provkoagel ökar på systemet **cobas® 5800**.

Bild 2 cobas® MAI-testprocedur på systemet cobas® 5800

1	Logga in i systemet
2	Ladda prover i systemet • Ta bort locken på rören • Överför röret direkt till ett rack • Ladda provrack i systemet • Systemet förbereds automatiskt • Beställ tester • Välj "Raw sputum" för beställning av MIS-behandlade prover från obehandlad sputum • Välj "Sediment" för beställning av MIS-behandlade prover från sputum-/BAL-sediment
3	Fyll på reagens och förbrukningsartiklar vid uppmaning från systemet • Ladda testspecifika reagenskassetter • Ladda kontroll-minirack • Ladda processpetsar • Ladda elueringsspetsar • Ladda processplattor • Ladda vätskeavfallsplattor • Ladda amplifieringsplattor • Ladda MGP-kassett • Fyll på provspädningslösning • Fyll på lyseringsreagens • Fyll på tvättreagens
4	Starta körningen genom att trycka på knappen "Start processing" (Starta bearbetning) i användargränssnittet. Alla efterföljande körningar startar automatiskt om de inte skjuts upp manuellt.
5	Granska och exportera resultat
6	Förslut alla provrör som uppfyller kraven för minimivolymer för framtida användning om det behövs Gör i ordning instrumentet • Mata ut tomma kontroll-minirack • Mata ut tomma testspecifika reagenskassetter • Töm lådan för amplifieringsplattan • Töm vätskeavfallet • Töm det fasta avfallet

Bild 3 cobas® MAI-testprocedur på systemen cobas® 6800/8800

1	Logga in i systemet Tryck på Start för att förbereda systemet Beställ tester • Välj "Raw sputum" för beställning av MIS-behandlade prover från obehandlad sputum • Välj "Sediment" för beställning av MIS-behandlade prover från sputum-/BAL-sediment
2	Fyll på reagens och förbrukningsartiklar vid uppmaning från systemet • Ladda testspecifik reagenskassett • Ladda kontrollkassetter • Ladda pipettspetsar • Ladda processplattor • Ladda MGP-reagens • Ladda amplifieringsplattor • Fyll på provspädningslösning • Fyll på lyseringsreagens • Fyll på tvättreagens
3	Ladda prover i systemet • För varje prov ◦ Ta bort locket på röret ◦ Överför röret till ett rack • Ladda provracket och racket för igensatta spetsar påProvinmatningsmodulen • Bekräfta att proverna har tagits emot i överföringsmodulen
4	Starta körningen
5	Granska och exportera resultat
6	Förslut alla provrör som uppfyller kraven för minimivolymer för framtida användning om det behövs Gör i ordning instrumentet • Mata ut tomma kontrollkassetter • Töm lådan för amplifieringsplattan • Töm vätskeavfallet • Töm det fasta avfallet

Resultat

cobas® MAI detekterar och differentierar *M. avium*- och *M. intracellulare*-DNA för prover och kontroller, och visar testvaliditet samt enskilda target-resultat.

- Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på systemet **cobas®** 5800 och systemen **cobas®** 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre.
- En **cobas®** Buffer Negative Control [(-) Ctrl] och en **cobas®** MAI Positive Control [MAI (+) C] processas minst var 72:a timme eller för varje ny kitlot. Positiva och/eller negativa kontroller kan schemaläggas mer frekvent baserat på laboratorierutinerna och/eller de gällande lokala bestämmelserna.
- I programvaran och/eller rapporten ska du kontrollera om det finns flaggor till resultaten för att säkerställa giltigheten för resultaten (i användarassistenten till x800 Data Manager finns en "Lista med flaggkoder").
- Kontroller är markerade med "Valid" (Giltig) i kolumnen "Control result" (Kontrollresultat) om respektive targets för kontrollerna har rapporterats som giltiga. Kontroller är markerade med "Invalid" (Ogiltig) i kolumnen "Control result" om respektive targets för kontrollerna har rapporterats som ogiltiga.
- Kontroller som är markerade med "Invalid" har en flagga i kolumnen "Flags" (Flaggor). Mer information om varför kontrollen har rapporterats som ogiltig (inklusive flagginformation) visas i vyn med detaljerad information.
- Om en av kontrollerna är ogiltig måste du upprepa testningen av alla kontroller och alla associerade prover.

Validering av resultat utförs automatiskt av instrumentprogramvaran baserat på kontrollresultat.

OBS! Systemet **cobas®** 5800 och systemen **cobas®** 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre levereras med standardinställningen för körning av en uppsättning kontroller (positiva och negativa) i varje körning, men kan konfigureras till ett mindre frekvent körschema på upp till var 72:a timme, baserat på laboratorierutinerna och/eller de gällande lokala bestämmelserna. Kontakta Roche kundsupport om du vill ha mer information.

Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på systemen **cobas®** 6800/8800 med programversion 1.4

- En **cobas®** Buffer Negative Control [(-) Ctrl] och en **cobas®** MAI Positive Control [MAI (+) C] bearbetas med varje provomgång för en begärd resultattyp.
- Kontrollera om det finns flaggor till resultaten i programvaran i systemen **cobas®** 6800/8800 och/eller i rapporten för att säkerställa giltigheten för provomgången.
- Alla flaggor beskrivs i användarassistenten till systemen **cobas®** 6800/8800.
- Omgången är giltig om ingen flagga visas för någon av kontrollerna. Om omgången är ogiltig krävs upprepad testning av hela omgången.

Validering av resultat för en omgång utförs automatiskt av instrumentprogramvaran baserat på kontrollresultat.

Tolkning av resultat för systemen cobas® 5800/6800/8800

Resultaten och deras motsvarande tolkning för detektion av MAI visas i Tabell 17.

Tabell 17 cobas® MAI-resultat och tolkning

Target 1	Target 2	Betydelse
MIN Positive	MAV Positive	Alla begärda resultat var giltiga. Targetsignal detekterades för <i>M. intracellulare</i> - och <i>M. avium</i> -DNA.
MIN Positive	MAV Negative	Alla begärda resultat var giltiga. Targetsignal detekterades för <i>M. intracellulare</i> -DNA. Ingen targetsignal detekterades för <i>M. avium</i> -DNA.
MIN Positive	Invalid	Alla begärda resultat var inte giltiga. Targetsignal detekterades för <i>M. intracellulare</i> -DNA. <i>M. intracellulare</i> -resultatet är giltigt. <i>M. avium</i> -resultatet är ogiltigt. Det ursprungliga provet ska testas om så att giltiga <i>M. avium</i> -resultat erhålls. Om resultatet fortfarande är ogiltigt ska ett nytt prov tas.
MIN Negative	MAV Positive	Alla begärda resultat var giltiga. Ingen targetsignal detekterades för <i>M. intracellulare</i> -DNA. Targetsignal detekterades för <i>M. avium</i> -DNA.
MIN Negative	MAV Negative	Alla begärda resultat var giltiga. Ingen targetsignal detekterades för <i>M. intracellulare</i> -DNA. Ingen targetsignal detekterades för <i>M. avium</i> -DNA.
MIN Negative	Invalid	Alla begärda resultat var inte giltiga. Ingen targetsignal detekterades för <i>M. intracellulare</i> -DNA. <i>M. intracellulare</i> -resultatet är giltigt. <i>M. avium</i> -resultatet är ogiltigt. Det ursprungliga provet ska testas om så att giltiga <i>M. avium</i> -resultat erhålls. Om resultatet fortfarande är ogiltigt ska ett nytt prov tas.
Invalid	MAV Positive	Alla begärda resultat var inte giltiga. <i>M. intracellulare</i> -resultatet är ogiltigt. Det ursprungliga provet ska testas om så att giltiga <i>M. intracellulare</i> -resultat erhålls. Om resultatet fortfarande är ogiltigt ska ett nytt prov tas. Targetsignal detekterades för <i>M. avium</i> -DNA. <i>M. avium</i> -resultatet är giltigt.
Invalid	MAV Negative	Alla begärda resultat var inte giltiga. <i>M. intracellulare</i> -resultatet är ogiltigt. Det ursprungliga provet ska testas om så att giltiga <i>M. intracellulare</i> -resultat erhålls. Om resultatet fortfarande är ogiltigt ska ett nytt prov tas. Ingen targetsignal detekterades för <i>M. avium</i> -DNA. <i>M. avium</i> -resultatet är giltigt.
Invalid	Invalid	Resultaten för både <i>M. intracellulare</i> och <i>M. avium</i> är ogiltiga. Det ursprungliga provet ska testas om så att giltiga <i>M. intracellulare</i> - och <i>M. avium</i> -resultat erhålls. Om resultaten fortfarande är ogiltiga ska ett nytt prov tas.

Tolkning av resultat för systemen cobas® 5800 och cobas® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre

Resultaten för proverna visas i programvaran i appen "Results". Exempel på visning av resultat visas i Bild 4.

För en giltig kontrollomgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i programvaran och/eller i rapporten.

Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- Prover associerade med en giltig kontrollomgång visas som "Valid" (Giltig) i kolumnen "Control result" (Kontrollresultat) om respektive kontrolltargetresultat har rapporterats som giltiga. Prover associerade med en misslyckad kontrollomgång visas som "Invalid" (Ogiltig) i kolumnen "Control result" om respektive kontrolltargetresultat har rapporterats som ogiltiga.

- Om de associerade kontrollerna för ett provresultat är ogiltiga läggs en specifik flagga till enligt följande:
 - Q05D: Fel vid resultatvalidering på grund av en ogiltig positiv kontroll
 - Q06D: Fel vid resultatvalidering på grund av en ogiltig negativ kontroll
- Värdena i kolumnen "Results" (Resultat) för enskilda provtargetresultat ska tolkas enligt Tabell 17 ovan.
- Om ett eller flera provtargets har markerats med "Invalid" (Ogiltig) visar programvaran en flagga i kolumnen "Flags" (Flaggor). Mer information om varför provtarget(s) har rapporterats som ogiltiga (inklusive flagginformation) visas i vyn med detaljerad information.

Bild 4 Exempel på cobas® MAI-resultat på systemet cobas® 5800 och systemen cobas® 6800/8800 med programversion 2.0

Prov-id	Test	Kontrollresultat	Flagga	Status	Resultat		Skapat datum/tid
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 resultat på systemen cobas® 6800/8800 med programversion 1.4

För en giltig omgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i programvaran i systemen cobas® 6800/8800 och/eller i rapporten. Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- En giltig omgång kan innehålla båda giltiga och ogiltiga provresultat.
- Kolumnerna "Valid" och "Overall Result" är inte tillämpliga (NA) på provresultat för cobas® MAI och är markerade med "NA". Värdena som rapporteras i de här kolumnerna är inte tillämpliga och påverkar **inte** giltigheten för resultat som rapporteras i kolumner med resultat för enskilda targets.
- De rapporterade target-resultaten för enskilda prover är giltiga om de inte indikeras som "Invalid" i kolumnen med resultat för enskilda targets.
- Resultaten från det här testet ska endast tolkas tillsammans med tillgänglig information från en klinisk utvärdering av patienten samt patientens historik.

Bild 5 Exempel på cobas® MAI-resultat på systemen cobas® 6800/8800 med programversion 1.4

Test	Prov-id	Giltigt	Flaggor	Provtyp	Totalt resultat	Target 1	Target 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

Testets begränsningar

- **cobas® MAI** ska alltid utföras med mykobakteriell odling för att minimera risken för falskt negativa resultat, samt för att möjliggöra testning av MAC-isolatets känslighet mot läkemedel som hjälp vid patientbehandling.
- Prestandan för **cobas® MAI** har validerats för användning med prover från obehandlad sputum och sputum-/BAL-sediment som har förvätskats, dekontaminerats och koncentrerats med hjälp av NALC-NaOH. Användning av andra provtyper kan leda till falskt positiva, falskt negativa och/eller ogiltiga resultat.
- Nedbrytning och dekontaminering ska utföras med de NALC-NaOH-procedurer som rekommenderas av CDC.¹⁹ Användning av andra preanalytiska provberedningsprocedurer kan leda till falskt positiva, falskt negativa och/eller ogiltiga resultat.
- **cobas® MAI** har validerats för användning med prover från obehandlad sputum och NALC-NaOH-behandlat sputum- och BAL-sediment som har inaktiverats kemiskt med MIS. Andra inaktiveringsprocedurer har inte utvärderats och kan leda till falskt positiva, falskt negativa och/eller ogiltiga resultat.
- För att den mykobakteriella inaktiveringen ska lyckas måste de procedurer som beskrivs i det här dokumentet följas samt blandning av provet med MIS slutföras korrekt. Förvätskning av prover och mykobakteriell inaktivering av MIS ska utföras i enlighet med lokala riktlinjer och regler på arbetsplatsen samt baserat på en relevant riskbedömning.
- Om volymbegränsningarna överskrids och/eller om procedurstegen som beskrivs i ”Bearbetning av prover med obehandlad sputum”, ”Bearbetning av sputum- och BAL-sediment” och ”Sonikering av prover” inte följs finns risk för att falskt positiva, falskt negativa och/eller ogiltiga resultat erhålls.
- Livsduglighet för organismer kan inte fastställas i analyser med nukleinsyraamplifiering.
- Huruvida läkemedelsbehandling lyckas eller ej kan inte avgöras med detta test.
- Produkten får endast användas av personal med erfarenhet av PCR-teknik och användning av systemen **cobas® 5800/6800/8800**.
- **cobas® MAI** har endast validerats för användning tillsammans med **cobas® MAI Positive Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas® omni MGP Reagent**, **cobas® omni Lysis Reagent**, **cobas® omni Specimen Diluent** och **cobas® omni Wash Reagent** för användning på systemen **cobas® 5800/6800/8800**, MIS och provrörssonikatorn TS 5 från Rinco Ultrasonics AG.
- Tillförlitliga resultat förutsätter rätt provtagning, förvaring och hantering av prover.
- **cobas® MAI** är inte avsett för användning med luftvägsprover för övervakning av svar på behandling eller som behandlingstest.
- **cobas® MAI** särskiljer mellan *M. intracellulare* och *M. avium*. Övriga arter i *M. avium*-komplexet detekteras av **cobas® MAI** men särskiljs inte. De detekteras antingen i *M. intracellulare*- eller *M. avium*-targeten. Mer information om detta finns i inklusivitetsstudien i avsnittet ”Utvärdering av prestanda”.
- Detektion av *M. avium*-komplexet beror på antalet organismer som förekommer i provet och kan påverkas av provtagningsmetoderna och patientfaktorer (dvs. ålder, sjukdomens allvarlighetsgrad, HIV-status).
- För patienter med både MAC- och HIV-infektion är sannolikheten högre att proverna är negativa vid utstryk som undersöks med mikroskop, och att de därför innehåller MAC-DNA på nivåer under analysens detektionsgräns.
- Sjukvårdspersonalen måste tolka resultaten med hänsyn till patientens historik, den kliniska bilden samt andra resultat från laboratorie- och radiografiter.
- Falskt negativa eller ogiltiga resultat kan uppstå på grund av polymerashämmare. Internkontrollen ingår i **cobas® MAI** för att bidra till att prover som innehåller ämnen som kan störa nukleinsyra-isoleringen och PCR-amplifieringen kan identifieras.

- Tillsats av AmpErase-enzym i **cobas**® MAI mastermix-reagens möjliggör selektiv amplifiering av target-DNA. Kontamination av reagens kan dock endast undvikas om god laboratorie sed tillämpas och de förfaranden som beskrivs i den här bruksanvisningen följs noga.
- Mutationer inom de maximalt konserverade regionerna på det genomiska DNA:t för *M. avium*-komplexet som täcks av **cobas**® MAI:s primers och/eller prober är sällsynta, men kan göra att det inte går att detektera förekomst av bakterien.
- På grund av inneboende skillnader mellan metoder rekommenderas användaren, innan en metod byts ut mot en annan, att genomföra metodkorrelationsanalyser i laboratoriet för att bestämma skillnaderna mellan metoderna. Etthundra procent överensstämmelse mellan resultaten ska inte förväntas på grund av de tidigare nämnda skillnaderna mellan metoderna.
- Användning av andra provrör än de som rekommenderas i Tabell 10 måste verifieras av användaren innan arbetsflödet för **cobas**® MAI implementeras i laboratoriet. Användning av andra provrörstyper kan göra att provrören skadas och att ytorna på sonikatorn kontamineras. Falskt negativa resultat på grund av otillräcklig energiöverföring vid sonikeringen kan också inträffa.
- Användning av andra streckkoder än de som rekommenderas i Tabell 10 måste verifieras av användaren innan arbetsflödet för **cobas**® MAI implementeras i laboratoriet. Användning av andra streckkoder kan göra att streckkoden skadas.

Utvärdering av prestanda

Systemekvivalens

Systemekvivalensen för systemen **cobas**® 5800, **cobas**® 6800 och **cobas**® 8800 påvisades genom studier av prestandan. Data som presenteras i denna bruksanvisning ger stöd för motsvarande prestanda för alla system.

Viktiga prestandaegenskaper

Provinaktivering

Den minskade risken för mykobakteriell infektion genom att behandla prover med MIS utvärderades genom att använda högpositiva odlingar av två MTB-komplexstammar (MTB CDC268 och MTB H37) vid tre olika platser och med tre olika MIS-reagensloter. För varje tillstånd behandlades fem odlingsalikvoter med koncentrationsnivåer upp till 5×10^7 CFU/ml med MIS i ett 1:2-förhållande i 60 minuter vid rumstemperatur. Proverna centrifugerades sedan i 15 minuter vid $3\,000 \times g$, tvättades två gånger med steril PBS och resuspenderades sedan i 0,5 ml steril PBS. Hela det inaktiverade provet inokulerades och testades på två platser avseende tillväxt med systemet BACTEC™ MGIT™ 320 för mykobakteriell detektion (Becton Dickinson). På en tredje plats testades MTB-livsdugligheten på fast Löwenstein-Jensen-medium (LJ). Inga av de inaktiverade proverna visade tillväxt av bakterier i *M. tuberculosis*-komplexet i slutet av inkubationsperioden på 56 dagar.

Detektionsgräns (LoD)

Detektionsgränsen för **cobas**® MAI fastställdes genom analys av seriespädningar av en *M. intracellulare*-stam (ATCC® 13209™) och en *M. avium*-stam (ATCC® 19075™) vardera, i två poolade negativa kliniska matriser – obehandlad sputum och sputum-/BAL-sediment. Paneler med koncentrationsnivåer plus ett blankprov testades med totalt 72 replikat per koncentration med tre loter av **cobas**® MAI-testreagens under flera körningar och dagar och med olika användare och instrument.

LoD för *M. intracellulare* låg mellan 46,3 CFU/ml (sputum-/BAL-sediment) och 46,6 CFU/ml (obehandlad sputum).

LoD för *M. avium* låg mellan 43,5 CFU/ml (sputum-/BAL-sediment) och 44,9 CFU/ml (obehandlad sputum).

Inklusivitet

Inklusiviteten för **cobas**® MAI för elva prover i *M. avium*-komplexet bekräftades genom att testa totalt 25 stammar.

Följande arter detekterades och genererade positiva resultat för *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)

Följande arter detekterades och genererade positiva resultat för *M. avium*:

- *M. avium* (N-315 och N-337, odlingsisolat från japaneska patienter)
- *M. avium* subsp. *avium* (B95-X25 serotyp 3, B95-25522 serotyp 8, B95-18302 serotyp 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)

Alla stammar detekterades vid 256 CFU/ml och 241 CFU/ml för *M. intracellulare* respektive *M. avium* med sedimentprover.

Precision

Den interna precisionen granskades med hjälp av panelprover som bestod av odlingar av *M. intracellulare* (ATCC® 13209™) och *M. avium* (ATCC® 19075™) spädda i två poolade negativa kliniska matriser – obehandlad sputum och sputum-/BAL-sediment. Källor för variabilitet undersöktes med en panel bestående av tre koncentrationsnivåer med hjälp av tre loter av cobas® MAI-reagens och två instrument under en tidsperiod på 12 dagar och vid totalt 24 körningar. En beskrivning av precisionspanelerna och de observerade positivitetsvärdena visas i Tabell 18 och Tabell 19. Alla negativa panelprover var negativa i testerna under hela studien. Analys av standardavvikelser och variationskoefficienter i procent för Ct-värdena från tester som utförts på positiva panelprover (se Tabell 20 och Tabell 21) gav totalt sett CV-intervall (%) från 1,5 % till 2,7 % för *M. intracellulare* och från 1,5 % till 2,5 % för *M. avium*.

Tabell 18 Sammanfattning av precision inom laboratoriet – *M. intracellulare*

Koncentration av target	Antal testade	Antal MIN-positiva	Positivitetsvärde för MIN	95-procentigt konfidensintervall	
				Nedre gräns	Övre gräns
M. intracellulare – obehandlad sputum					
Negativa	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					
Negativa	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 Sammanfattning av precision inom laboratoriet – *M. avium*

Koncentration av target	Antal testade	Antal MAV-positiva	Positivitetsvärde för MAV	95-procentigt konfidensintervall	
				Nedre gräns	Övre gräns
M. avium – obehandlad sputum					
Negativa	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					
Negativa	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 Totala genomsnittliga standardavvikelser och variationskoefficienter (%) för cykeltröskelvärde, *M. intracellulare*-positiva paneler

Koncentration av target	Positivitets- värde	Medel Ct	Inom körning		Mellan körningar		Mellan dagar		Mellan instrument		Mellan loter		Totalt	
			SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %
M. intracellulare – obehandlad 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 Totala genomsnittliga standardavvikelser och variationskoefficienter (%) för cykeltröskelvärde, *M. avium*-positiva paneler

Koncentration av target	Positivitets- värde	Medel Ct	Inom körning		Mellan körningar		Mellan dagar		Mellan instrument		Mellan loter		Totalt	
			SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %
M. avium – obehandlad 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 specificitet/korsreaktivitet

En panel med 173 bakterier, svampar och virus, inklusive sådana som normalt finns i luftvägarna, testades med cobas® MAI för att bedöma den analytiska specificiteten. Organismerna i listan i Tabell 22 testades vid koncentrationer på ungefär 1×10^6 enheter/ml för bakterier och ungefär 1×10^5 enheter/ml för virus. Testerna utfördes med varje potentiellt interfererande organism vid frånvaro och förekomst av *M. intracellulare*/*M. avium*-target (vid 200 CFU/ml). Ingen av organismerna interfererade med testets prestanda genom att generera falskt positiva resultat. Detektion av

M. intracellulare/*M. avium*-target påverkades inte av de testade organismerna förutom *M. kansasii* och *M. szulgai* vid koncentrationer > 1E+05 CFU/ml och *M. gastri* vid koncentrationer > 1E+04 CFU/ml.

Potentiell korsreaktivitet för *Histoplasma capsulatum*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedii* och *Mycobacterium suricattae* utvärderades *in silico*. Resultaten för *in silico*-analyserna anger en låg sannolikhet för amplifiering och detektion av de här organismerna vid användning av cobas® MAI.

Tabell 22 Mikroorganismer som testats för analytisk specificitet/korsreaktivitet

Mikroorganism	Koncentration	Mikroorganism	Koncentration
<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 kumamotoense</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 mageritense</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bacillus subtilis</i> subsp. <i>subtilis</i>	1,0E+06 CFU/ml	<i>Mycobacterium mantanii</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 oryzae</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 typ 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> som producerar 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

09348476001-03SV

Mikroorganism	Koncentration	Mikroorganism	Koncentration
<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
<i>Herpes simplex-virus typ 1</i>	1,0E+05 kp/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Herpes simplex-virus typ 2</i>	1,0E+05 kp/ml	<i>Proteus mirabilis</i>	1,0E+06 CFU/ml
Humant immunbristvirus	1,0E+05 kp/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 parainfluensavirus typ 1	1,0E+05 U/ml	<i>Rhodococcus equi</i>	1,0E+06 CFU/ml
Humant parainfluensavirus typ 2	1,0E+05 U/ml	Rubellavirus	1,0E+05 U/ml
Humant parainfluensavirus typ 3	1,0E+05 U/ml	Rubeolavirus	1,0E+05 U/ml
Humant parainfluensavirus typ 4	1,0E+05 U/ml	Rubulavirus	1,0E+05 U/ml
Humant respiratoriskt syncytialvirus A	1,0E+05 U/ml	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Dublin	1,0E+06 CFU/ml
Humant respiratoriskt syncytialvirus B	1,0E+05 U/ml	<i>Scedosporium</i> spp.	1,0E+06 CFU/ml
Humant 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> som producerar 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 kp/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
<i>Mycobacterium gastr</i>	1,0E+04 CFU/ml*	-	-

* Nivå vid vilken ingen interferens med detektion av *M. intracellulare* och *M. avium* observerades; testat även vid 1,0E+06 CFU/ml vilket visade interferens med både *M. intracellulare*- och *M. avium*-target.

Interferens

Effekten av exogena substanser som potentiellt utsöndrats i luftvägsprover utvärderades (Tabell 23). Varje potentiellt interfererande substans testades vid eller över kliniskt relevanta nivåer i artificiella sputumprover vid frånvaro och förekomst av *M. intracellulare*- och *M. avium*-target (co-spikade vid 200 CFU/ml).

Ingen av substanserna interfererade med testets prestanda genom att generera falskt negativa eller falskt positiva resultat.

Tabell 23 Lista över exogena substanser testade för interferens

Substans	Koncentration	Substans	Koncentration
Albuterolsulfat	0,5 µg/ml	Kanamycin-monosulfat	240 µg/ml
Amikacin	80,1 µg/ml	Levofloxacin	5 mg/ml
Amoxicillin	86,4 µg/ml	Lidokain HCl	1,2 % (vikt/volym)
Beklometason	3 459 pg/ml	Mentol	0,50 % (vikt/volym)
Bensokain	1,2 % (vikt/volym)	Metylsalicylat	0,06 % (volymprocent)
Budesonid	3 mg/ml	Mometason	100 µg/ml
Pestskräp	225 mg/ml	Moxifloxacin	15 µg/ml
Kapreomycin	80 µg/ml	Mupirocin	5 % (vikt/volym)
Cetylpyridiniumklorid	0,5 % (vikt/volym)	NaCl	5 % (vikt/volym)
Klorhexidinglukonat	1 % (volymprocent)	Nikotin	1 µg/ml
Cycloserin	105 µg/ml	Nystatin	1 % (volymprocent)
Klaritromycin	20 µg/ml	Oxymetazolin	12 ng/ml
Dexametason	601 ng/ml	Pentamidin	1 366 ng/ml
Efedrinhydroklorid	1 mg/ml	Fenylefrin	5 mg/ml
Adrenalin	100 pg/ml	Prednisolon	3 µg/ml
Etambutol	50 µg/ml	Pyrazinamid	240 µg/ml
Etionamid	15 µg/ml	Rifampicin	25 µg/ml
Eukalyptol	0,002 % (volymprocent)	Brännäselextrakt (500 mg)	5 mg
Flunisolid	400 µg/ml	Streptomycin	240 µg/ml
Flutikasonpropionat	5 µg/ml	Svavel	0,01 % (vikt/volym)
Formoterolfumaratdihydrat	66 µg/ml	Tea tree-olja	0,50 % (volymprocent)
Blodstillerot (kapslar 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

Endogena substanser som kan förekomma i luftvägsprover testades för interferens (Tabell 24). Varje potentiellt interfererande substans testades vid eller över kliniskt relevanta nivåer i artificiella sputumprover vid frånvaro och förekomst av *M. intracellulare*- och *M. avium*-target (co-spikade vid 200 CFU/ml).

Ingen av substanserna interfererade med testets prestanda genom att generera falskt positiva resultat. Ingen av substanserna förutom mucin 5 % interfererade med testets prestanda genom att generera falskt negativa resultat. Ingen interferens observerades för mucin vid koncentrationsnivåer vid eller under 4 %.

Tabell 24 Lista över endoogena substanser testade för interferens

Substans	Koncentration	Substans	Koncentration
Magsaft	10 % (volymprocent)	Mucin	4 %*
Hemoglobin	2 g/l	Var	5 %
Humant helblod	5 % (volymprocent)	Saliv	10 % (volymprocent)
hDNA	4 mg/l	-	-

* Nivå vid vilken ingen interferens med detektion av *M. intracellulare* och *M. avium* observerades; testat även vid 5 % vilket visade delvis interferens med både *M. intracellulare*- och *M. avium*-target.

Felfrekvens inom hela systemet

Proverna som testades i studien av felfrekvens inom hela systemet var artificiella sputum- och sputumsedimentprover co-spikade med *M. intracellulare*- och *M. avium*-target till en koncentration på ungefär $3 \times \text{LoD}$ för respektive matris. Resultaten i den här studien fastställde att samtliga replikat var giltiga och positiva för *M. intracellulare* och *M. avium*, vilket gav en felfrekvens inom hela systemet på 0 % med ett övre ensidigt 95-procentigt konfidensintervall på 3,0 %.

Korskontamination

Potentiell korskontamination på systemen cobas® 6800/8800 med cobas® MAI har studerats med det relaterade cobas® MTB-testet med identiska provtyper och arbetsflöden. Korskontamination kan orsaka falskt positiva resultat. I den här prestandastudien fastställdes procenttalet för korskontamination mellan prover till 0,0 % (0/240) när mycket högpositiva och negativa prover testades omväxlande under flera körningar. Testningen utfördes med artificiella sputumsedimentprover spikade med MTB-komplex-target vid 2×10^6 CFU/ml, en provkoncentration som genererade Ct-värden tidigare än i 95 % av proverna från infekterade patienter i populationen för avsedd användning.

Prestanda med kliniska prover

Prestandan hos cobas® MAI med kliniska prover utvärderades genom att testa arkiverade prover (obehandlad sputum, sputum-/BAL-sediment) prospektivt insamlade i Tyskland, Japan, Sydafrika, Schweiz och Texas från personer som var minst 18 år gamla med presumtiv mykobakteriell luftvägsinfektion. Jämförelsetester sida vid sida med COBAS® TaqMan® MAI Test utfördes. Sensitivitet och specificitet fastställdes i jämförelse med mykobakteriell odling. Patientpopulationen för sensitivitet innefattade 51 negativa AFB-utstryk (49 %), 13 AFB-utstryk med bristande kvalitet (13 %), 19 AFB-utstryk 1+ (18 %), 15 AFB-utstryk 2+ (14 %), 4 AFB-utstryk 3+ (4 %) och 2 obestämda AFB-utstryk (2 %) för sputum-/BAL-sediment med totalt 81 sputumsediment och 23 BAL-sediment. För obehandlad sputum testades 26 negativa AFB-utstryk (47 %), 5 AFB-utstryk med bristande kvalitet (9 %), 8 AFB-utstryk 1+ (15 %), 12 AFB-utstryk 2+ (22 %) och 4 AFB-utstryk 3+ (7 %).

Resultaten visas i Tabell 25.

Tabell 25 Sensitivitet och specificitet för **cobas®** MAI med kliniska prover

				Roche cobas® MAI	Roche COBAS® TaqMan® MAI
Sensitivitet	Obehandlad sputum	MIN O +	MIN	16/24 66,7 % [44,7–84,4 %]	N/A
		MAV O +	MAV	27/31 87,1 % [70,1–96,3 %]	N/A
		MIN o/e MAV O +	MIN/MAV	44/55 80,0 % [67,0–89,6 %]	N/A
	Sediment	MIN O +	MIN	27/46 58,7 % [43,2–73,0 %]	32/46 69,6 % [54,2–82,3 %]
		MAV O +	MAV	35/58 60,3 % [46,6–72,9 %]	36/58 62,1 % [48,4–74,5 %]
		MIN o/e MAV O +	MIN/MAV	62/104 59,6 % [49,5–69,1 %]	68/104 65,4 % [55,4–74,4 %]
Specificitet	Obehandlad sputum	MIN O -	MIN	350/350 100,0 % [99,0–100,0 %]	N/A
		MAV O -	MAV	350/350 100,0 % [99,0–100,0 %]	N/A
		MIN och MAV O -	MIN/MAV	350/350 100,0 % [99,0–100,0 %]	N/A
	Sediment	MIN O -	MIN	412/412 100,0 % [99,1–100,0 %]	408/412 99,0 % [97,5–99,7 %]
		MAV O -	MAV	412/412 100,0 % [99,1–100,0 %]	411/412 99,8 % [98,7–100,0 %]
		MIN och MAV O -	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	Obehandlad sputum	MIN PCR +	MIN	16/16 100,0 % [79,4–100 %]	N/A
		MAV PCR +	MAV	27/27 100,0 % [87,2–100 %]	N/A
		MIN o/e MAV PCR +	MIN/MAV	44/44 100,0 % [92,0–100 %]	N/A
	Sediment	MIN PCR +	MIN	27/27 100,0 % [87,2–100 %]	32/36 88,9 % [73,9–96,9 %]
		MAV PCR +	MAV	35/35 100,0 % [90,0–100 %]	36/37 97,3 % [85,8–99,9 %]
		MIN o/e MAV PCR +	MIN/MAV	62/62 100,0 % [94,2–100 %]	68/73 93,2 % [84,7–97,7 %]
NPV	Obehandlad sputum	MIN PCR -	MIN	350/358 97,7 % [95,6–99,0 %]	N/A
		MAV PCR -	MAV	350/354 98,9 % [97,1–99,7 %]	N/A
		MIN o/e MAV PCR -	MIN/MAV	350/361 96,7 % [94,6–98,5 %]	N/A
	Sediment	MIN PCR -	MIN	412/431 95,6 % [93,2–97,3 %]	408/422 96,7 % [94,5–98,2 %]
		MAV PCR -	MAV	412/435 94,7 % [92,2–96,6 %]	411/433 94,9 % [92,4–96,7 %]
		MIN o/e MAV PCR -	MIN/MAV	412/454 90,7 % [87,7–93,3 %]	407/443 91,9 % [88,9–94,2 %]

O = odling, MIN = *Mycobacterium intracellulare*, MAV = *Mycobacterium avium*, o/e = och/eller

Ytterligare information

Viktiga analyssegenskaper

Provtyper

- Obehandlad sputum
- NALC-NaOH-behandlade sputum- och BAL-sediment

Mängd prov som bearbetats

- $\geq 0,4$ ml patientprov behandlat med MIS i förhållandet 1:2 (total volym $\geq 1,2$ ml)
krävs i provröret för obehandlad sputum; instrumentet bearbetar 0,85 ml
- $\geq 0,2$ ml patientprov behandlat med MIS i förhållandet 1:5 (total volym $\geq 1,2$ ml)
krävs i provröret för sputum-/BAL-sediment; instrumentet bearbetar 0,85 ml

Symboler

Följande symboler används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter.

Tabell 26 Symboler som används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter

	Ålder eller födelsedatum		Produkt ej avsedd för patientnära testning		QS IU per PCR-reaktion, använd antalet internationella enheter (IU) för QS per PCR-reaktion vid beräkning av resultaten.
	Stödprogramvara		Produkt ej avsedd för självtestning		Serienummer
	Tilldelat intervall (kopior/ml)		Distributör (Obs! Det tillämpliga landet/regionen kan vara betecknat nedanför symbolen.)		Plats
	Tilldelat intervall (IU/ml)		Får ej återanvändas		Standardprocedur
	Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen		Kvinna		Steriliserad med etylenoxid
	Streckkodsdatablad		Endast för IVD-prestandautvärdering		Förvaras mörkt
	Partikod		GTIN-nummer		Temperaturgräns
	Biologisk risk		Importör		Testdefinitionsfil
	Katalognummer		Medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik		Denna sida upp
	CE-märkning om överensstämmelse: den här enheten uppfyller alla tillämpliga krav för CE-märkning av en medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik		Lägre gräns för tilldelat intervall		Ultrasensitiv procedur
	Provtagningsdatum		Man		Unikt enhets-ID
	Se bruksanvisningen		Tillverkare		Övre gräns för tilldelat intervall
	Innehåller tillräckligt med reagens för <n> analyser		Negativ kontroll		Urinfyllnadsnivå
	Utrustningen innehåller		Icke-steril		För USA: Varning: Särskilda nationella regler kan gälla för försäljning av den här enheten.
	Kontroll		Patientens namn		Utgångsdatum
	Tillverkningsdatum		Patientnummer		
	Produkt för patientnära testning		Öppna här		
	Produkt för självtestning		Positiv kontroll		
			QS-kopior per PCR-reaktion, använd antalet QS-kopior per PCR-reaktion vid beräkning av resultaten.		

Teknisk support

Om du behöver teknisk support kontaktar du en representant från Roche via:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Tillverkare

Tabell 27 Tillverkare

Tillverkad i USA



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

Tillverkad i USA

Varumärken och patent

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

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Referenser

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.

Revidering av dokumentet

Information om revidering av dokumentet	
Doc Rev. 2.0 05/2024	Riktlinjer för biosäkerhet har uppdaterats för anpassning till lokala regler, grammatiska korrigeringar har utförts, WHO-data/referens har uppdaterats. Informationen "minst 18 år gamla" har flyttats från Testets begränsningar till Prestanda med kliniska prover. Varumärket cobas® har uppdaterats. Informationen om berörd myndighet har uppdaterats. Symbolen för Rx Only har tagits bort från första sidan. Sidan med harmoniserade symboler har uppdaterats. Kontakta din representant från Roche vid eventuella frågor.
Doc Rev. 3.0 12/2024	Information om systemprogramversion 2.0 för systemen cobas® 6800/8800 har lagts till. Visning av exempelresultat på systemen cobas® 6800/8800 har uppdaterats med programversion 1.4. P/N för förbrukningsmaterial har tagits bort, hänvisning till mer information om förbrukningsmaterial i användarassistenten till systemen cobas® 5800 och cobas® 6800/8800. Kontakta din representant från Roche vid eventuella frågor.

Sammanfattningen av säkerhets- och prestandarapporten finns på följande länk: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>