

Til *in vitro*-diagnostik

Til brug med BD MAX™-systemet

**TILSIGTET BRUG**

BD MAX™ Multi Drug Resistant Tuberculosis-analysen (MDR-TB) (multiresistent tuberkulose-analyse), der udføres på BD MAX-systemet, er en automatisk kvalitativ *in vitro*-diagnostisk test til direkte påvisning af DNA for *Mycobacterium tuberculosis*-kompleks (MTBC) i råspytt eller koncentreret spytsediment fra induceret eller ekspektoreret spyt. I prøver, hvor MTBC-DNA påvises, påviser BD MAX MDR-TB også mutationer af *rpoB*-genet, der er forbundet med rifampicin-resistens, samt mutationer i *katG*-genet og *inhA*-promoterregionen, som begge er forbundet med isoniazid-resistens.

I testen benyttes polymerase-kædereaktion (PCR) til amplifikation af specifikke DNA-mål og fluorogene, målspecifikke hybridiseringsprober til påvisning af MTBC DNA samt DNA, der er forbundet med mutationer i *rpoB*- og *katG*-generne og *inhA*-promoterregionen, som begge er forbundet med multiresistent TB.

BD MAX MDR-TB-analysen er beregnet til brug med prøver fra patienter, hvor der er klinisk mistanke om tuberkulose (TB), og som ikke har fået anti-tuberkulosebehandling eller mindre end tre dages behandling inden for de seneste seks måneder. Denne test er beregnet som en hjælp til diagnose af lungetuberkulose, når den bruges sammen med kliniske fund og andre laboratoriefund.

RESUMÉ OG FORKLARING AF PROCEDUREN

Tuberkulose (TB) er en infektionssygdom, der er forårsaget af arterne *M. tuberculosis*-kompleks (MTBC), og den udgør stadig et stort globalt sundhedsproblem, og den anslås at forårsage 10,4 millioner tilfælde og 1,7 millioner dødsfald årligt.¹ Multiresistent TB (MDR-TB) udgør en fortsat trussel og er en mere kompliceret form af sygdommen, da den er MTBC-resistent over for både rifampicin (RIF) og isoniazid (INH).¹ I 2016 var der 600.000 nye tilfælde med resistens over for rifampicin (RRTB), som er det mest effektive førstevalgspræparat, hvor 490.000 havde multiresistent TB (MDR-TB).¹ I 2016 offentliggjorde WHO nye testretningslinjer for TB med krav om hurtige molekyllærtest til MDR-TB-påvisning.² Hurtig og nøjagtig påvisning af MTBC og medicinresistente former af den er vigtig med henblik på korrekt identificering og behandling af patienter, der lider af sygdommen, så dødsraten reduceres og spredningen af TB standses.³

BD MAX MDR-TB-analysen leverer et integreret resultat for MTBC (multikopi-genom mål IS6110 og IS1081 samt enkeltkopi-genom mål), RIF (RRDR-kodoner 507-533) og INH-resistens (*inhA*-promoterregion og *katG*-315-kodon) og automatiserer testprocessen og minimerer operatørintervention fra tidspunktet, hvor prøven anbringes i BD MAX-systemet, indtil resultaterne er tilgængelige. BD MAX MDR-TB-analysen, der udføres på BD MAX-systemet, kan levere resultater for 24 prøver inden for mindre end 4 timer sammenlignet med traditionelle dyrkningsmetoder, og medicinresistente test, som kan tage uger.

PROCEDURENS PRINCIPPER

Råspyt eller koncentreret spytsediment, der er fremstillet på basis af induceret eller ekspektoreret spyt, indsamles fra forsøgspersoner og transporteres til laboratoriet i en væsketæt indsamlingsbeholder. En fortynding af prøven behandles i indsamlingsbeholderen med BD MAX STR, så det endelige forhold mellem STR:prøve er 2:1. Indsamlingsbeholderen rystes derefter 10 gange, inkuberes i 5 minutter ved stuetemperatur og rystes igen kraftigt 10 gange. Den BD MAX STR-behandlede prøve inkuberes derefter i 25 minutter ved stuetemperatur. Brug en BD MAX Transfer Pipet (overførselspipette) til at overføre 2,5 ml af den STR-behandlede prøve til et afmærket BD MAX MDR-TB Sample Tube (prøverør). BD MAX MDR-TB-prøverøret lukkes med en membranhætte og overføres til BD MAX-systemet. Når arbejdslisten er genereret, og prøven er sat i BD MAX-instrumentet sammen med en BD MAX MDR-TB Unitized Reagent Strip (separat reagensstrimmel) og en PCR-kassette, startes kørslen, hvorefter yderligere operatørindgriben ikke er påkrævet. BD MAX-systemet automatiserer prøveklargøringen, herunder lysering af målorganismen, DNA-ekstraktion og -koncentration, reagensrehydrering, målnukleinsyre-sekvensamplifikation og -påvisning ved brug af PCR i realtid. Tolkning af signalet udføres automatisk af BD MAX-systemet. Analysen omfatter også en prøvebearbejdningsskontrol, som leveres i ekstraktionsrøret og udsættes for ekstraktions-, koncentration- og amplifikationstrin. Provebearbejdningsskontrollen overvåger for tilstedeværelsen af potentielle hæmmende stoffer samt system- eller reagensfejl.

BD MAX-systemet anvender en kombination af reagenser og varme til at udføre cellelyse og DNA-ekstraktion. Frigivne nukleinsyrer opfanges af magnetiske affinitetsperler. Perlerne med de bundne nukleinsyrer vaskes, og nukleinsyrerne elueres ved hjælp af varme i elueringsbufferen. Elueret DNA neutraliseres og overføres til Master Mix-rørene for at hydrere PCR-reagenserne. Efter rehydrering dispenserer BD MAX-systemet en fast mængde PCR-klar opløsning til BD MAX PCR Cartridge (kassetten). Mikroventiler i BD MAX PCR-kassetten forsegles af systemet, inden PCR startes, for at lukke amplifikationsblandingen inde og derved forhindre fordampning og amplikonkontaminering.

De amplificerede DNA-mål påvises med hydrolyseprober (TaqMan®), som er mærket med et fluorescerende reporterfarvestof (fluorofor) i den ene ende og med en quencherdel. Prober, der er mærket med forskellige fluoroforer, anvendes til at påvise amplikoner for DNA for *M. tuberculosis*-kompleks, rifampicin-resistens, isoniazid-resistens og prøvebearbejdningskontroller i fem forskellige optiske kanaler i BD MAX-systemet. Ved påvisning af rifampicin-resistens anvendes der smelte kemi ved påvisning af mutationer i 81 base-par-området for RRDR for *rpoB*-genet og påvisning af isoniazid-resistens fastslås ved påvisning af mutationer i *inhA*-promoterregionen og *katG*-genet. BD MAX-systemet overvåger disse signaler ved hver cyklus og tolker dataene i slutningen af programmet for at kunne levere det endelige resultat.

REAGENSER OG MATERIALER

REF	Indhold	Antal
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E6) Tørret PCR Master Mix, der indeholder nukleotider, og molekylære prober (0,006 % vægt/vol) og primere (0,01 % vægt/vol) og PCR-enzym (3E-14 % vægt/vol) til målkontrol.	24 test (2 x 12 rør)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E5) Tørret PCR Master Mix, der indeholder nukleotider, og molekylære prober (0,006 % vægt/vol) og primere (0,008 % vægt/vol) og PCR-enzym (3E-14 % vægt/vol) til mål- og prøvebearbejdningsskontrol.	24 test (2 x 12 rør)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips (reagensstriimler) Separate reagensstriimler, der indeholder vaskebuffer med 0,1 % vol/vol Tween® 20 og 3,8 % vol/vol Tween 80 (0,75 ml), elueringsbuffer (0,75 ml), neutraliseringsbuffer med 0,02 % vol/vol Tween 20 (0,75 ml) og bindingsopløsning med 5 % vol/vol Triton® X-100 (0,75 ml) og de nødvendige engangspipettespidser til prøvebehandling og DNA-ekstraktion.	24 test
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (ekstraktionsrør) (E7) Tørret ekstraktionsreagens, der indeholder DNA-magnetiske affinitetsperler (6,4 % vægt/vol), proteasereagenser (6,7 % vægt/vol) og prøvebearbejdningsskontrol.	24 test (2 x 12 rør)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube (prøverør)	24 test (2 x 12 rør)
	BD MAX™ Transfer Pipets (overførselspipetter)	25
	Membranhætter	25

NØDVENDIGT USTYR OG NØDVENDIGE MATERIALER, DER IKKE ER VEDLAGT

- BD MAX™ STR (Sample Treatment Reagent) (BD-katalognr. 443806)
- BD MAX™ PCR Cartridges (BD-katalognr. 437519)
- Eksterne kontroller
- Laboratoriekittel og puddefri engangshandsker
- Beholdere til bortskaffelse af medicinsk affald
- Stopur eller timer

Til indsamling af råspytt:

- Tørre, rene og væsketætte beholdere til indsamling af spytt

ANBEFALEDE MATERIALER, DER IKKE ER VEDLAGT SÆTTET

- Nefelometer
- Sterile rør
- Sterile 3-5 mm-glasperler
- Dyrkningsmedie (MGIT™-bouillon eller 7H9-bouillon)
- Middlebrook OADC
- 7H10-/7H11-agarplader
- Saltvand med fosfatbuffer
- Pladespredere
- Vortex-blander
- BD BBL™ MycoPrep™

ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

Farligt



H312 Farlig ved hudkontakt.

H314 Forårsager svære ætsninger af huden og øjenskader.

H315 Forårsager hudirritation.

H317 Kan forårsage allergisk hudreaktion.

H319 Forårsager alvorlig øjenirritation.

H334 Kan forårsage allergi- eller astmasymptomer eller åndedrætsbesvær ved indånding.

H335 Kan forårsage irritation af luftvejene.

H411 Giftig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger.

H412 Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger.

P260 Indånd ikke pulver/røg/gas/tåge/damp/spray.

P261 Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray.

P264 Vask grundigt efter brug.

P272 Tilsmudset arbejdstøj bør ikke fjernes fra arbejdspladsen.

P273 Undgå udledning til miljøet.

P280 Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjenskyttelse/ansigtsbeskyttelse.

P285 Ved utilstrækkelig udluftning anvendes åndedrætsværn.

P301+P330+P331 I TILFÆLDE AF INDTAGELSE: Skyl munden. Fremkald IKKE opkastning.

P312 I tilfælde af ubehag, ring til en GIFTINFORMATION eller en læge.

P303+P361+P353 VED KONTAKT MED HUDEN (eller håret): Alt tilsmudset tøj tages straks af. Skyl [eller brus] huden med vand.

P363 Tilsmudset tøj skal vaskes, før det kan anvendes igen.

P321 Særlig behandling (se på denne etiket).

P304+P340 VED INDÅNDING: Flyt personen til et sted med frisk luft og sørg for, at vejtrækningen lettes.

P310 Ring omgående til en GIFTINFORMATION eller en læge.

P305+P351+P338 VED KONTAKT MED ØJNENE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning.

P302+P352 VED KONTAKT MED HUDEN: Vask med rigeligt med vand/...

P333+P313 Ved hudirritation eller udslæt: Søg lægehjælp.

P337+P313 Ved vedvarende øjenirritation: Søg lægehjælp.

P391 Udslip opsamles.

P405 Opbevares under lås.

P403+P233 Opbevares på et godt ventileret sted. Hold beholderen tæt lukket.

P501 Indholdet/holderen skal bortskaffes på et passende behandlings- og bortskaffelsesanlæg i overensstemmelse med gældende love og bestemmelser og produktkarakteristika på bortskaffelsestidspunktet.

- BD MAX MDR-TB-analysen er til *in vitro*-diagnostik.
- For at opnå optimal ydeevne skal BD MAX MDR-TB-analysen udføres i et laboratoriemiljø med 18 til 28 °C, og laboratoriets relative luftfugtighed skal være fra 20 til 80 %.
- BD MAX MDR-TB-analysen er beregnet test med råspytt eller koncentreret spytsediment fra induceret eller ekspektoreret spytt.
- Anvend ikke reagenser og/eller materialer, der er udløbet.
- Sættet må ikke bruges, hvis mærkaten, der forsegler den ydre emballage, er brudt ved modtagelsen.
- Reagenser må ikke bruges, hvis de beskyttende poser er åbne eller defekte ved modtagelsen.
- Anvend ikke reagenser, hvis tørremidlet ikke er til stede eller er brudt inden i reagensposerne.
- Fjern ikke tørremidlet fra reagensposerne.
- De beskyttende poser med reagens skal straks lukkes til med lynlåsen efter hver brug. Fjern eventuel overskydende luft i poserne, inden de forsegles.
- Beskyt reagenser mod varme og fugt. Længerevarende udsættelse for fugt kan have en negativ indflydelse på produktets ydeevne.
- Anvend ikke reagenser, hvis folien er brudt eller beskadiget.
- Bland ikke reagenser fra forskellige poser og/eller sæt og/eller lots.

- Ombyt ikke hætter og genbrug dem ikke, når de har været brugt på et rør med STR-behandlede prøver, da det kan forårsage kontaminering og kompromittere testresultaterne.
- BD MAX-prøverør må ikke genbruges.
- Kontrollér de separate reagensstrimler for korrekt væskefyldning (sørg for, at væsken befinder sig i bunden af reagensbeholderne) (se figur 1).
- Kontrollér de separate reagensstrimler for at sikre, at alle pipettespidser er til stede (se figur 1).
- Vær forsigtig, når der bruges kemiske opløsninger, f.eks. Master Mix og ekstraktionsrør, da stregkodens læsbarhed kan ændres.
- God laboratorieteknik er altafgørende for korrekt funktion for denne analyse. På grund af denne tests høje analytiske sensitivitet skal der udvises meget stor forsigtighed for at opretholde renheden for alle materialer og reagenser.
- I tilfælde, hvor der udføres andre PCR-test i samme overordnede område af laboratoriet, skal der udvises forsigtighed for at sikre, at BD MAX MDR-TB-sættet, eventuelle yderligere nødvendige reagenser til testning og BD MAX-systemet ikke kontamineres. Undgå altid mikrobiologisk kontaminering og deoxyribonucleasekontaminering (DNase) af reagenser. Der skal skiftes handsker, inden der håndteres reagenser og kassetter.
- For at undgå kontaminering af miljøet med amplikoner må BD MAX PCR-kassetten ikke adskilles efter brug. Forseglingerne af BD MAX PCR-kassetterne er udviklet til at forhindre kontaminering.
- Laboratoriet skal rutinemæssigt udføre miljømæssig monitorering med henblik på at minimere risikoen for krydskontaminering.
- Udførelse af BD MAX MDR-TB uden for de anbefalede tids- og temperaturintervaller for prøvetransport og -opbevaring kan resultere i ugyldige resultater. Analyser, der ikke udføres inden for de angivne tids- og temperaturintervaller, skal gentages.
- Yderligere kontroller kan testes i henhold til retningslinjer eller kravene fra lokale eller offentlige myndigheder eller akkrediteringsorganisationer.
- Alle prøver skal altid håndteres som værende smittefarlige og ifølge sikre laboratorieprocedurer, f.eks. dem, der er beskrevet i CLSI Document M29⁴ og i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories.⁵
- Benyt egnet beskyttelsestøj og engangshandsker ved håndtering af alle former for reagenser.
- Vask hænderne grundigt efter udførelse af testen.
- Må ikke pipetteres oralt.
- Der må ikke ryges, drikkes, tygges eller spises inden for områder, hvor der behandles prøver eller sætreagenser.
- Bortskaf ubrugte reagenser og affald i overensstemmelse med lokale og/eller nationale regler.
- Se brugervejledningen til BD MAX-systemet⁸ for yderligere advarsler, forholdsregler og procedurer.

OPBEVARING OG STABILITET

Indsamlede råspyt skal opbevares ved en temperatur på mellem 2 °C og 35 °C under transport i op til 3 dage. Beskyttes mod for kraftig varme.

Råspyt: Prøven kan opbevares i op til yderligere 168 timer (7 dage) ved 2-8 °C før behandling med STR.

Spytsediment: Prøven kan opbevares i op til 168 timer (7 dage) ved 2-8 °C før behandling med STR.

BD MAX STR-behandlede prøver kan opbevares ved 2-28 °C i maks. 72 timer.

Klargjorte BD MAX MDR-TB-prøverør kan opbevares ved 2-28 °C i maks. 72 timer efter STR-behandling.

BD MAX MDR-TB-komponenter er stabile ved 2-28 °C indtil den angivne udløbsdato. Anvend ikke komponenter, der er for gamle.

BD MAX MDR TB Master Mix og Extraction Tubes (ekstraktionsrør) leveres i forseglede poser. Produktet skal forsegles igen umiddelbart efter åbning for at beskytte det mod fugt. Reagensrør er stabile i op til 14 dage ved 2-28 °C efter første åbning og genforsegling af posen.

BRUGSANVISNING

Prøvetagning/-transport

For at kunne indsamle et passende prøvemateriale skal prøvetagningsproceduren følges nøje. Alle prøver skal indsamles og transporteres som anbefalet af CDC – Centers for Disease Control and Prevention (Centre for sygdomskontrol og -forebyggelse),⁵ *Clinical Microbiology Procedures Handbook*,⁶ eller hospitalets proceduremanual. Patienter skal sidde ned eller stå op ved indsamling af råspyt. Patienter skal skylle munden for eventuelle madpartikler eller rester inden indsamling af spyt.

Råspyt eller koncentreret spytsediment, der er fremstillet på basis af inducerede eller ekspektorerede spytprøver, indsamles efter følgende procedure:

BEMÆRK: Prøver med tydelige madpartikler eller andre faste partikler skal afvises.

1. Råspyt: Brug en væsketæt beholder til indsamling af spyt, og indsaml mindst 1 ml spyt. Sæt mærkat på beholderen, og transportér den til laboratoriet (se afsnittet Opbevaring og stabilitet).
2. Spyt sediment: Dekontaminer spytprøven med NALC/NaOH efter Kent og Kubicas metode.⁷ Resuspender sedimentet i op til 2 ml 67 mM fosfat/vandbuffer. Sæt mærkat på beholderen, og transportér den til laboratoriet (se afsnittet Opbevaring og stabilitet). Der kræves minimum 1 ml til test med BD MAX MDR-TB.

Klargøring af prøver

BEMÆRK: BD MAX MDR-TB-analysen kan kun bruges sammen med BD MAX STR-sættet. Bearbejdningstrinnene for spyt og spyt sediment kan findes på indlægssedlen til BD MAX STR.

BEMÆRK: Der kræves ét (1) BD MAX STR-rør, én (1) overførselspipette, ét (1) prøverør, én (1) membranhatte, to (2) Master Mix-rør (ét [E6] og ét [E5]), ét (1) ekstraktionsrør [E7] og én (1) separat reagensstrimmel til hver prøve og hver ekstern kontrol, der skal testes. Sæt det nødvendige antal materialer til side fra deres beskyttende poser eller æsker. Åbn poser med Master Mix eller ekstraktionsrør opbevares ved at tømme dem for luft og lukke dem ved hjælp af lynlåsen.

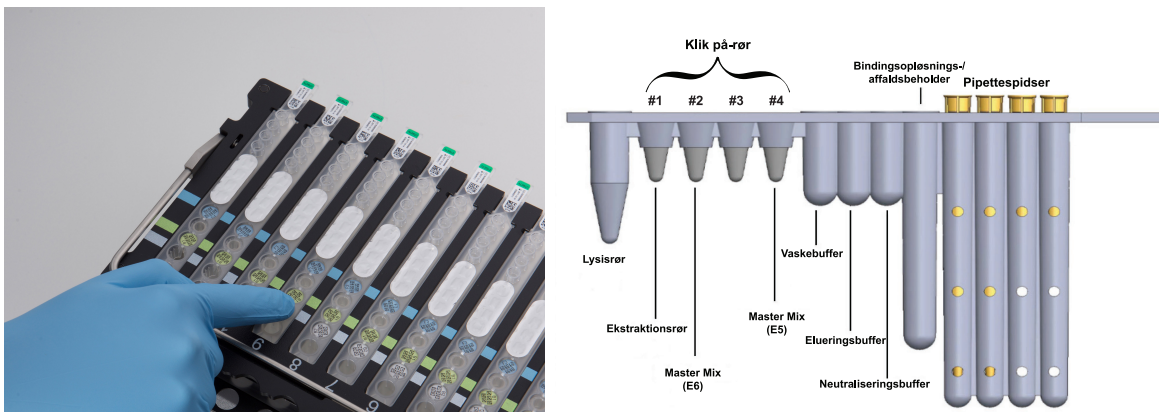
1. Afmærk et strekkodet BD MAX MDR-TB-prøverør (klar hætte) med den korrekte prøveidentifikation. 2D-stregkoden må ikke skjules, overskrives eller dækkes med en mærkat.
For hver råspytprøve eller hvert spyt sediment: (Trin 2 til 7 beskriver brugen af BD MAX STR [ikke vedlagt]. Se indlægssedlen til BD MAX STR for at få yderligere oplysninger).
2. Lad prøven opnå stuetemperatur.
3. Åbn forsigtigt låget på den væsketætte beholder til indsamling af spyt, og sørg for ikke at spilde.
4. Åbn forsigtigt BD MAX STR-røret, og tilsæt den nødvendige mængde, så det endelige forhold mellem STR og prøven er 2:1.
5. Sæt låg på indsamlingsbeholderen, og ryst (ikke i vortex-blander) opløsningen kraftigt 10 gange (op og ned svarer til 1 gang).
6. Inkuber i 5 minutter ved stuetemperatur, og ryst igen kraftigt 10 gange.
7. Inkuber den BD MAX STR-behandlede prøve i 25 minutter ved stuetemperatur.
8. Fjern hæften fra BD MAX MDR-TB-prøverøret, og gem den hårde hætte, hvis prøves skal opbevares.
9. Brug den vedlagte overførselspipette til at overføre 2,5 ml af den STR-behandlede spytprøve til et afmærket BD MAX MDR-TB-prøverør. Dobbelttjek, at prøve-id'et på BD MAX MDR-TB-prøverøret svarer til mærkaten på indsamlingsbeholderen.
10. Luk BD MAX MDR-TB-prøverøret med en blå membranhatte
11. Klargør eventuelt yderligere prøver til testning ved at gentage trin 1 til 10, inden der håndteres yderligere prøver.
12. Fortsæt til afsnittet Betjening af BD MAX-systemet for at udføre testningen af BD MAX MDR-TB på BD MAX-systemet.

Betjening af BD MAX-systemet

BEMÆRK: Se brugervejledningen til BD MAX-systemet⁸ for detaljerede instruktioner (se afsnittet Betjening).

BEMÆRK: Testning af BD MAX MDR-TB-sættet skal udføres umiddelbart efter overførslen af den STR-behandlede prøve til prøverøret ovenfor (se "Klargøring af prøver", trin 9).

1. Tænd for BD MAX-systemet (hvis det ikke allerede er gjort), og log ind ved at indtaste <user name> (brugernavn) og <password> (adgangskode).
2. Der skal skiftes handsker, inden der håndteres reagenser og kassetter.
3. Fjern det påkrævede antal separate reagensstrimler fra BD MAX MDR-TB-sættet. Bank forsigtigt hver separat reagensstrimmel på en hård overflade for at sikre, at alle væskerne befinder sig i bunden af rørene.
4. Fjern det nødvendige antal ekstraktionsrør og Master-Mix-rør fra beskyttelsesposerne i BD MAX MDR-TB-sættet.
5. Fjern eventuel overskydende luft, og luk poserne med lynlåsen.
6. For hver prøve, der skal testes, skal der placeres én (1) separat reagensstrimmel på BD MAX-systemstativet. Start med position 1 på stativ A, og fortsæt fortløbende.
7. Klik ét (1) ekstraktionsrør (E7) (hvid folie) i hver separat reagensstrimmel i position 1, som det er vist på figur 1.
8. Klik ét (1) BD MAX MDR-TB Master Mix-rør (E6) (grøn folie) fast i hver separat reagensstrimmel i position 2, som det er vist på figur 1.
9. Klik ét (1) BD MAX MDR-TB Master Mix-rør (E5) (blå folie) fast i hver separat reagensstrimmel i position 4, som det er vist på figur 1.



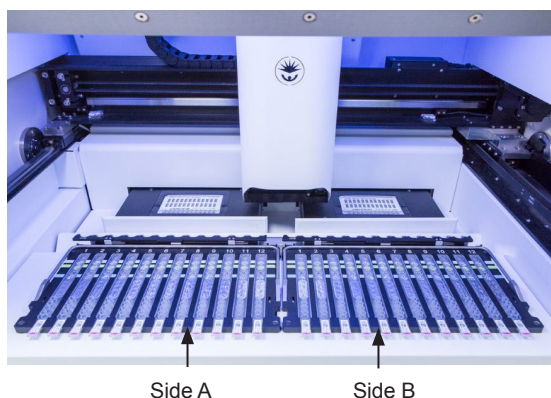
Figur 1: Klik BD MAX MDR-TB Extraction Tubes (ekstraktionsrør) og BD MAX MDR-TB Master Mix-rør ind i separate reagensstrimler

10. Klik på ikonet Run (Kør) og derefter på Inventory (Beholdning). Angiv sætlotnummeret for BD MAX MDR-TB-sættet (så lottet kan spores) ved enten at scanne stregkoden med scanneren eller angive det manuelt (på den ydre emballage).
BEMÆRK: Gentag trin 10 for hver gang, der anvendes et nyt sætlot.
11. Gå til Worklist (Arbejdsliste). Brug rullemenuen til at vælge <BD MAX MDR TB 70>.
12. Angiv BD MAX MDR-TB-prøverørets id, patient-id'et og accessionsnummeret (hvis relevant) på arbejdslisten ved enten at scanne stregkoden med scanneren eller ved at indtaste oplysningerne manuelt.
13. Vælg det relevante sætlotnummer (findes på den ydersiden af BD MAX MDR-TB-sættets æske) på rullemenuen.
14. Gentag trin 11 til 13 for alle resterende prøverør.
15. Anbring prøverørene i BD MAX-systemstativ(er) svarende til de separate reagensstrimler, der blev samlet i trin 6 til 9.
BEMÆRK: Anbring prøverørene i prøvestativet med 1D-stregkodemærkaterne udad (det gør det lettere at scanne prøverørene, når prøverne logges på).
16. Anbring det påkrævede antal BD MAX PCR-kassetter i BD MAX-systemet (se figur 2):
 - Hver BD MAX PCR-kassette kan rumme op til 12 prøver.
 - BD MAX-systemet vælger automatisk positionen og rækken på BD MAX PCR-kassetten for hver kørsel. BD MAX PCR-kassetter kan bruges flere gange, indtil alle baner er anvendt.
 - For at maksimere brugen af BD MAX PCR-kassetter med 2000 Sample Mode (Prøvetilstand) skal du vælge Run Wizard (Kørselsguide) under fanen Worklist (Arbejdsliste) for banetildelinger.
 - Se brugervejledningen til BD MAX-systemet⁸ for at få flere oplysninger.



Figur 2: Isæt BD MAX PCR-kassetter

17. Sæt stativ(er) i BD MAX-systemet (se figur 3).



Figur 3: Sæt stativ(er) i BD MAX-systemet.

18. Luk låget på BD MAX-systemet, og klik på <Start> for at starte behandlingen.

19. Når kørslen er færdig, skal resultaterne kontrolleres med det samme, eller prøverørerne skal opbevares ved 2-28 °C i op til 72 timer efter STR-behandling, indtil resultaterne er kontrolleret.

BEMÆRK: Udskift membranhætten med en hård hætte inden prøven opbevares.

BEMÆRK: Klargjorte BD MAX MDR-TB-prøverør kan opbevares ved 2-28 °C i maks. 72 timer. Når der opnås inkonklusive, uafklarede eller ufuldstændige resultater, eller når der opstår en ekstern kontrolfejl, skal der inden for denne tidsramme udføres en gentagen test fra det klargjorte prøverør (se afsnittet Gentagen testprocedure).

BEMÆRK: Hvis en ekstern kontrol mislykkes, skal testningen af alle prøver gentages med frisk forberedte eksterne kontroller (se afsnittet Kvalitetskontrol).

KVALITETSKONTROL

Kvalitetskontrolprocedurer overvåger udførelsen af analysen. Laboratorierne skal fastlægge antallet, typen og hyppigheden for testning af kontrolmaterialer i henhold til retningslinjerne eller kravene i de lokale, statslige og/eller nationale regulativer eller akkrediteringsorganisationer for at overvåge effektiviteten for hele den analytiske proces. For at finde en generel vejledning omkring kvalitetskontrol kan brugeren vælge at se CLSI MM3⁹ og EP12¹⁰.

1. Eksterne kontrolmaterialer leveres ikke af BD. Eksterne positive og negative kontroller anvendes ikke af BD MAX-systemsoftwaren med henblik på tolkning af prøvetestresultater. Eksterne kontroller behandles på samme måde som patientprøver. BD MAX STR kræves for at klargøre eksterne kontroller. (Se tabellen i afsnittet Tolkning af resultater for at få oplysninger om tolkning af resultater for eksterne kontrolanalyser).
2. Én ekstern positiv kontrol og én ekstern negativ kontrol skal mindst køres dagligt, indtil der er opnået tilstrækkelig procesvalidering på BD MAX-systemet i hvert laboratoriemiljø. Nedsat hyppighed for kontroltestning skal ske ifølge gældende lovgivning.
3. Den eksterne positive kontrol er beregnet til overvågning med henblik på alvorlige reagensfejl. Den eksterne negative kontrol bruges til at påvise kontaminering af reagenser eller miljø (eller overførsel) fra målnukleinsyrer.
4. Kontrolstammer kan testes i henhold til retningslinjer eller krav fra lokale eller offentlige myndigheder eller akkrediteringsorganisationer for at overvåge effektiviteten for hele den analytiske proces.
5. Diverse typer eksterne kontroller anbefales, for at brugeren kan vælge den mest relevante til vedkommendes laboratoriekvalitet.
 - a. Eksterne negative kontroller skal indeholde 2,5 ml STR-opløsning (2 dele STR: 1 del deioniseret vand).
 - b. Ekstern positiv kontrol: En suspension af enhver bekræftet *M. tuberculosis*-kompleksorganisme, der er opnået kommercielt eller via procedurer for dyrkningsisolering eller en tidligere karakteriseret prøve, som er påvist som positiv.

Hvis der bruges kontrolorganismer

- a. Dyrk organismerne i enten 7H9-bouillon eller MGIT-bouillon suppleret med OADC ved 37 °C. Dyrk til en turbiditet på ca. ≥0,5 McFarland (typisk 7 til 10 dage, men der kan gå længere afhængigt af stammen).
- b. Fjern den flydende dyrkning ved centrifugering i 10 minutter ved 3.000 g.
- c. Resuspender organismen i saltvand med fosfatbuffer (PBS).
- d. Overfør suspensionen til et sterilt rør, der indeholder op til ti (10) perler på 3–5 mm. Bland dyrkningen i vortex-blanderen i ca. 30 sekunder.
- e. Lad suspensionen bundfælde i ca. 5 minutter, så de større partikler lægger sig i bunden af røret.
- f. Overfør suspensionen til et nyt sterilt rør uden klumperne i bunden af røret, og sørg for, at turbiditeten forbliver ≥0,5 McFarland.
 - 1) Rørdimensionerne skal være specifikke for nefelometeret.
- g. Udfør seriefortyndinger, og udstryk organismen på agarplader (7H10- eller 7H11-agar) til kvantificering. Lad agarpladerne inkubere ved 37 °C i 2 til 4 uger.

- h. Ved kvantificering af organismen fortyndes organismen til en koncentration på 1×10^5 CFU/ml i PBS.
 - 1) Suspensionen kan klargøres til den endelige fortynding, som opdeles i afmålinger på 300 µl, fryses og anvendes til rutinemæssig testning.
 - i. Tilføj 2,25 ml STR-opløsning (2 dele STR: 1 del deioniseret vand) i prøverøret.
 - j. Tilsæt 250 µl af den endelige opløsning til BD MAX MDR-TB-prøverøret, og sæt den blå membranhætte på røret igen.
 - k. Bearbejd den eksterne kontrol, som om den er en patientprøve ifølge den procedure, der er angivet i afsnittet om betjening af BD MAX-systemet.
6. Alle eksterne kontroller skal give de forventede resultater (positiv for ekstern positiv kontrol, negativ for ekstern negativ kontrol) og ingen mislykkede eksterne kontroller (uafklarede eller inkonklusive resultater). Se tabellen nedenfor for acceptable resultater for den eksterne positive kontrol:

M. tuberculosis-organisme eller karakteriseret prøve	Analyseresultat
RIF-følsom og INH-følsom	MTB Detected (MTB påvist), RIF Resistance NOT Detected (RIF-resistens IKKE påvist), INH Resistance NOT Detected (INH-resistens IKKE påvist)
RIF-følsom/INH-resistent	MTB Detected (MTB påvist), RIF Resistance NOT Detected (RIF-resistens IKKE påvist), INH Resistance Detected (INH-resistens påvist)
RIF-resistent/INH-følsom	MTB Detected (MTB påvist), RIF Resistance Detected (RIF-resistens påvist), INH Resistance NOT Detected (INH-resistens IKKE påvist)
RIF-resistent/INH-resistent	MTB Detected (MTB påvist), RIF Resistance Detected (RIF-resistens påvist), INH Resistance Detected (INH-resistens påvist)

- a. En ekstern negativ kontrol, som viser et positivt testresultat, indikerer et problem med prøvehåndtering og/eller kontaminering. Gennemgå prøvehåndteringsteknikken for at undgå sammenblanding og/eller kontaminering. En ekstern positiv kontrol, som giver et negativt resultat, indikerer et problem med håndtering/forberedelse af prøver. Gennemgå teknikken til håndtering/forberedelse af prøver.
- b. En ekstern kontrol, som viser uafklarede, inkonklusive eller ufuldstændige testresultater, indikerer, at der er en fejl i reagenset eller BD MAX-systemet. Kontrollér BD MAX-systemets skærm for eventuelle fejlmeddelelser. Se afsnittet Fejlfinding i brugervejledningen til BD MAX-systemet[®] for tolkning af advarsels- og fejlkoder. Hvis problemet fortsætter, skal der bruges reagenser fra en uåbnet pose eller et nyt BD MAX MDR-TB-sæt.
- c. Hvert BD MAX MDR-TB-ekstraktionsrør indeholder en prøvebearbejdningskontrol, som er et plasmid, der indeholder en syntetisk sekvens for mål-DNA. Prøvebearbejdningskontrollen ekstraheres, elueres og amplificeres sammen med eventuel mål-DNA, der er til stede i den bearbejdede prøve. Prøvebearbejdningskontrollen overvåger effektiviteten for DNA-opsamling, -vask og -eluering under prøvebearbejdningstrinnene samt effektiviteten for DNA-målamplifikation og -påvisning under PCR-analyse. Hvis resultatet for prøvebearbejdningskontrollen ikke opfylder godkendelseskriterierne, rapporteres resultatet for prøven som uafklaret. Eventuelle positive MTBC-resultater ("MTB Detected" (MTB påvist)) rapporteres dog. Gentag alle prøver, der rapporteres som uafklarede ifølge afsnittet "Gentagen testprocedure" nedenfor.

TOLKNING AF RESULTATER

Resultaterne findes på fanen **Results** (Resultater) i vinduet **Results** (Resultater) på BD MAX-systemets skærm.

BD MAX-systemsoftwaren tolker automatisk testresultaterne. Resultaterne rapporteres for alle analytterne og for prøvebearbejdningskontrollen. Et testresultat vises som MTB Detected (MTB påvist), MTB Low POS (MTB lav POS), MTB NOT Detected (MTB IKKE påvist), RIF Resistance Detected (RIF-resistens påvist), RIF Resistance NOT Detected (RIF-resistens IKKE påvist), RIF Resistance UNREPORTABLE (RIF-resistens IKKE RAPPORTERBAR), INH Resistance Detected (INH-resistens påvist) (*katG Mut NOT Detected (katG-mut. IKKE påvist)*, *katG Mut Detected (katG-mut. påvist)*, *inhApr Mut NOT detected (inhApr-mut IKKE påvist)*, *inhApr Mut Detected also reported (inhApr-mut påvist også rapporteret)*, INH Resistance NOT Detected (INH-resistens IKKE påvist), INH Resistance UNREPORTABLE (INH-resistens IKKE RAPPORTERBAR) eller UNR (uafklaret). Resultater af typen IND (inkonklusiv) eller INC (ufuldstændig) skyldes en fejl i BD MAX-systemet. Tolkning af BD MAX MDR-TB-resultater er beskrevet nedenfor i tabel 1.

Tabel 1: Tolkning af BD MAX MDR-TB-analyseresultater

RAPPORTERET ANALYSERESULTAT		TOLKNING AF RESULTAT
MTB Detected (MTB påvist)		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -kompleks DNA påvist
MTB Low POS (MTB lav POS)		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -kompleks DNA påvist, resistensværdier ikke målbare: ≥ 2 <i>RRDR</i> ^a -, <i>katG</i> - eller <i>inhA</i> -promoterprober var ikke i stand til at give et signal, hvilket indikerer lav bakteriel belastning
MTB NOT Detected (MTB IKKE påvist)		Intet <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -kompleks DNA påvist, og prøvebearbejdningskontrol påvist
RIF Resistance Detected (RIF-resistens påvist)		Mutation(er) i <i>RRDR</i> ^a blev påvist
RIF Resistance NOT Detected (RIF-resistens IKKE påvist)		Ingen mutation(er) i <i>RRDR</i> ^a blev påvist
RIF Resistance UNREPORTABLE (RIF-resistens IKKE RAPPORTERBAR)		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -kompleks DNA påvist, men RIF-resistensværdier var ikke målbare; en enkelt <i>rpoB</i> -probe var ikke i stand til at give signal, og de øvrige <i>rpoB</i> -prober blev vist som vildtypesignaler
INH Resistance Detected ^c (INH-resistens påvist)	<i>katG</i> Mut NOT Detected (katG-mut. IKKE påvist)	INH-resistent DNA blev påvist; ingen mutation(er) i <i>katG</i> -analyseområdet blev påvist
	<i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist)	INH-resistent DNA blev påvist; mutation(er) i <i>katG</i> -analyseområdet blev påvist
	<i>inhA</i> Mut NOT Detected (inhA-mut. IKKE påvist)	INH-resistent DNA blev påvist; ingen mutation(er) i <i>inhA</i> -promoteranalyseområdet blev påvist
	<i>inhA</i> Mut Detected (inhA-mut. påvist)	INH-resistent DNA blev påvist; mutation(er) i <i>inhA</i> -promoteranalyseområdet blev påvist
INH Resistance NOT Detected (INH-resistens IKKE påvist)		Ingen mutation(er) blev påvist i både <i>katG</i> og <i>inhA</i> -promoteranalyseområderne
INH Resistance UNREPORTABLE (INH-resistens IKKE-RAPPORTERBAR)		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -kompleks DNA påvist, men INH-resistensværdier ikke målbare; enten var <i>katG</i> - eller <i>inhA</i> -promoterproben ikke i stand til at give signal, mens det andet signal blev vist som vildtype
MTB Unresolved (MTB UNR) (MTB uafklaret)		Intet <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -kompleks DNA påvist, og ingen prøvebearbejdningskontrol påvist (indikation på en hæmmende prøve eller reagensfejl)
Inkonklusiv (IND)		Inkonklusivt, hvilket skyldes en fejl i BD MAX-systemet (med advarsels- og fejlkoder ^d)
Ufuldstændig (INC)		Ufuldstændig kørsel (med advarsels- og fejlkoder ^d)

^aRRDR = rifampicin-resistensbestemmende region (81 bp-område for *rpoB*-genet, kodon 507–533)

^b*inhA* = *inhA*-promoterregion

^cHvis enten *katG*- eller *inhA*-resistens (Mut NOT Detected (Mut. IKKE påvist) eller Mut Detected (Mut. påvist)) ikke rapporteres sammen med resultatet INH Resistance Detected (INH-resistens påvist), så kan dette kald af målet ikke rapporteres. Analyseproben for dette mål var ikke i stand til at give et signal.

^dSe afsnittet Fejlfinding i brugervejledningen til BD MAX-systemet⁸ vedrørende tolkning af advarsels- og fejlkoder.

GENTAGEN TESTPROCEDURE

BEMÆRK: Mængden er tilstrækkelig til at udføre én gentagen test med BD MAX MDR-TB-prøverør. For klargjorte BD MAX MDR-TB-prøverør, der opbevares ved 2-28 °C, skal den gentagne test udføres inden for 72 timer efter den første BD MAX STR-behandling af prøven. Den resterende STR-behandlede spytpøve kan også bruges til gentagen testning inden for 72 timer, hvis den opbevares ved 2-28 °C.

BEMÆRK: Nye prøver kan testes i samme kørsel som gentagne prøver.

Resultatet MTB Low POS (MTB lav POS)

MTB lav POS-resultater opnås i tilfælde af, at prøven eller prøverne er MTB-positive, og der er tab af signal for ≥ 2 resistensmålprober, hvilket antyder, at en bakteriebelastning mellem påvisningsgrænserne for analyserne til MTB-påvisning og resistensfastlæggelse.

Testen kan gentages, som det er beskrevet ovenfor, men der er sandsynlighed for, at resistensresultaterne ikke rapporteres, da bakteriebelastningen i prøven kan ligge under påvisningsgrænserne for RIF- og/eller INH-analyser.

En eller flere prøver kan gentages fra deres tilsvarende prøverør inden for de tidsrammer, der er defineret ovenfor. Genstart ifølge afsnittet "Betjening af BD MAX-systemet". Den resterende spytpøve kan også bruges til gentagen testning med klargøring af et nyt prøverør inden for de tidsrammer, der er angivet ovenfor. Start igen fra afsnittet Klargøring af prøver.

Resultatet RIF or INH Resistance Unreportable (RIF- eller INH-resistens ikke-rapporterbar)

Resultater for ikke-rapporterbar resistens kan opnås, hvis der har været tab af signal for en resistensmålprobe. Testen skal gentages, som det er beskrevet ovenfor.

En eller flere prøver kan gentages fra deres tilsvarende prøverør inden for de tidsrammer, der er defineret ovenfor. Genstart ifølge afsnittet "Betjening af BD MAX-systemet". Den resterende spytpøve kan også bruges til gentagen testning med klargøring af et nyt prøverør inden for de tidsrammer, der er angivet ovenfor. Start igen fra afsnittet Klargøring af prøver.

Resultatet MTB Unresolved (MTB uafklaret)

Uafklarede MTB-resultater kan forekomme i tilfælde af, at en prøverelateret hæmning eller en reagensfejl forhindrer korrekt amplifikation af mål og/eller prøvebearbejdningsskontrol. Hvis prøvebearbejdningsskontrollen ikke amplificeres, rapporteres prøven som MTB UNR (MTB uafklaret). Testen skal gentages, som det er beskrevet ovenfor.

En eller flere prøver kan gentages fra deres tilsvarende prøverør inden for de tidsrammer, der er defineret ovenfor. Genstart ifølge afsnittet "Betjening af BD MAX-systemet". Den resterende STR-behandlede prøve kan også bruges til gentagen testning med klargøring af et nyt prøverør inden for de tidsrammer, der er angivet ovenfor. Start igen fra afsnittet Klargøring af prøver.

Inkonklusivt resultat

Inkonklusive resultater kan forekomme, hvis der opstår en systemfejl. En eller flere prøver kan gentages fra deres tilsvarende prøverør inden for de tidsrammer, der er defineret ovenfor. Genstart ifølge afsnittet "Betjening af BD MAX-systemet". Den resterende STR-behandlede prøve, som blev klargjort i et nyt prøverør, kan også bruges til gentagen testning inden for den tidsramme, der er angivet ovenfor. Start forfra med afsnittet Klargøring af prøver. Se brugervejledningen til BD MAX[®] vedrørende tolkning af advarsels- eller fejlkoder (afsnittet Fejlfinding).

Ufuldstændigt resultat

Ufuldstændige resultater kan opnås i tilfælde af, at klargøringen af prøver eller PCR ikke blev fuldført. En eller flere prøver kan gentages fra deres tilsvarende prøverør inden for de tidsrammer, der er defineret ovenfor. Genstart ifølge afsnittet "Betjening af BD MAX-systemet". Den resterende STR-behandlede prøve, som blev klargjort i et nyt prøverør, kan også bruges til gentagen testning inden for den tidsramme, der er angivet ovenfor. Start forfra med afsnittet Klargøring af prøver. Se brugervejledningen til BD MAX-systemet[®] (afsnittet Fejlfinding) for tolkning af meddelelser for advarsels- eller fejlkoder.

Ekstern kontrolfejl

Eksterne kontroller skal resultere i de forventede resultater, når de testes. Hvis prøverne skal gentages pga. et forkert eksternt kontrolresultat, skal de gentages fra deres prøverør sammen med de nyligt klargjorte eksterne kontroller inden for de tidsrammer, der er angivet ovenfor. Genstart ifølge afsnittet "Betjening af BD MAX-systemet".

PROCEDURENS BEGRÆNSNINGER

- Dette produkt må kun bruges sammen med BD MAX-systemet af uddannet laboratoriepersonale.
- Dette produkt er kun beregnet til brug med BD MAX STR-behandlet råspytt eller koncentreret spytsediment fra induceret eller ekspektoreret spytt.
- Der kan opstå fejlbehæftede resultater som følge af ukorrekt prøvetagningsmetode, håndtering eller opbevaring, tekniske fejl, sammenblanding af prøver, eller fordi antallet af organismer i prøven ligger under testens analytiske sensitivitetsniveau.
- Hvis BD MAX MDR-TB-analyseresultatet er IND, INC eller UNR, skal testen gentages.
- Interferens med BD MAX MDR-TB-analysen blev observeret ved tilstedeværelse af mucin ved niveauer over 1,5 % vægt/vol (tabel 24, afsnittet Funktionsdata).
- Et positivt BD MAX MDR-TB-resultat indikerer ikke nødvendigvis tilstedeværelsen af levedygtige organismer. Det indikerer dog tilstedeværelsen af mål-DNA.
- Mutationer eller polymorfismer i primer- eller probebindende områder kan påvirke påvisningen af nye eller ukendte målvarianter, hvilket resulterer i et fejlbehæftet resultat med BD MAX MDR-TB-analysen.
- Som med alle PCR-baserede test kan ekstremt lave målniveauer under påvisningsgrænsen (LoD – Limit of Detection) for analysen påvises, men resultaterne er muligvis ikke reproducerbare.
- Falsk negative resultater kan opstå pga. tab af nukleinsyre fra utilstrækkelig indsamling, transport eller opbevaring af prøverne, eller de kan skyldes utilstrækkelig bakterielysering. Prøvebearbejdningsskontrollen er føjet til testen for at bidrage til identifikationen af prøver, som indeholder hæmmere af PCR-amplifikation, og som en kontrol af reagensintegritet samt af analysesystemet som helhed. Prøvebearbejdningsskontrollen viser ikke, om der er opstået tab af nukleinsyre pga. utilstrækkelig indsamling, transport eller opbevaring af prøverne, eller om bakterieceller er utilstrækkeligt lyseret.
- BD MAX MDR-TB-analyseresultater påvirkes muligvis eller muligvis ikke af samtidig medicinsk behandling, som kan reducere den fundne målmængde.
- Denne test er en kvalitativ test og giver kvantitative værdier og indikerer ikke mængden af organismer, der er til stede.
- Ydeevnen for BD MAX MDR-TB-analysen er ikke blevet evalueret med prøver fra pædiatriske patienter.

FORVENTEDE VÆRDIER

Positivraten for prøver, der er positive for *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), rifampicin-resistens (RIF) og isoniazid-resistens (også kendt som isonicotinyl-hydrazid) (INH) afhænger af patientpopulationen. Faktorerne omfatter oprindelsesland. I det kliniske studie af BD MAX MDR-TB (marts 2016-august 2017) blev der indsamlet i alt 761 spytpåprøver prospektivt i lande, som er kendt for en høj forekomst af TB- og MDR-TB-tilfælde, hvorefter de blev nedfrosset. Hver spytpåprøve blev delt i to (2) dele; en til afkøgning via NALC/NaOH-nedbrydningsmetoden⁷ (bearbejdet) og en del, som anses som råprøven (ingen nedbrydning). BD MAX MDR-TB blev udført på begge dele. Positivraten for MTB blev beregnet på de 635 råspytpåprøver + 674 bearbejdede spytpåprøver, som var overensstemmende med prøve- og BD MAX MDR-TB-niveauer med et rapporterbart resultat (tabel 2). Positivraten for RIF blev beregnet på de 316 råspytpåprøver plus 334 bearbejdede spytpåprøver, som var overensstemmende med prøve- og BD MAX MDR-TB-niveauer med et rapporterbart resultat for RIF. Positivraten for INH blev indhentet fra de 327 råspytpåprøver plus 338 bearbejdede spytpåprøver, som var overensstemmende med prøve- og BD MAX MDR-TB-niveauer med et rapporterbart resultat for INH. Disse prøver blev indsamlet i 6 lande.

Tabel 2: Positivrate for frossen BD MAX MDR-TB efter oprindelsesland for spyt

Indsamlingsland	Prøvetype	MAX-positivrate		
		MTB	RIF	INH
Mali	Råspyt	43,0 % (92/214)	4,2 % (3/72)	8,3 % (6/72)
	Bearbejdet spyt	41,0 % (87/212)	5,6 % (4/71)	9,6 % (7/73)
Mexico	Råspyt	100 % (5/5)	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)
	Bearbejdet spyt	75,0 % (6/8)	0,0 % (0/6)	0,0 % (0/6)
Republikken Moldova	Råspyt	94,3 % (82/87)	28,2 % (20/71)	43,9 % (36/82)
	Bearbejdet spyt	96,6 % (84/87)	33,3 % (25/75)	43,0 % (34/79)
Rusland	Råspyt	87,5 % (14/16)	50,0 % (5/10)	36,4 % (4/11)
	Bearbejdet spyt	81,3 % (13/16)	33,3 % (3/9)	40,0 % (4/10)
Sydafrika	Råspyt	69,2 % (72/104)	0,0 % (0/65)	1,6 % (1/64)
	Bearbejdet spyt	67,3 % (70/104)	1,5 % (1/68)	1,6 % (1/64)
Uganda	Råspyt	51,9 % (107/206)	1,1 % (1/91)	3,3 % (3/91)
	Bearbejdet spyt	53,7 % (131/244)	0,0 % (0/103)	2,9 % (3/104)
Ukendt	Råspyt	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
	Bearbejdet spyt	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
I alt	Råspyt	58,9 % (374/635)	9,2 % (29/316)	15,3 % (50/327)
	Bearbejdet spyt	58,3 % (393/674)	9,9 % (33/334)	14,5 % (49/338)

I endnu et klinisk studie af BD MAX MDR-TB (maj 2017–marts 2018) blev der indsamlet i alt 1.063 overensstemmende spytpåverer prospektivt i lande, som er kendt for en høj forekomst af TB- og MDR-TB-tilfælde. Hver frisk spytpåver blev delt i to (2) dele; en til afkogning via NALC/NaOH-nedbrydningsmetoden⁷ (bearbejdet) og en del, som anses som råprøven (ingen nedbrydning). BD MAX MDR-TB blev udført på begge dele. Positivraten for MTB blev beregnet på de 953 råspytprøver og de 965 bearbejdede spytpåverer, som var overensstemmende med prøve- og BD MAX MDR-TB-niveauer med et rapporterbart resultat (tabel 3). Positivraten for RIF blev beregnet på de 255 råspytprøver og de 236 bearbejdede spytpåverer, som var overensstemmende med prøve- og BD MAX MDR-TB-niveauer med et rapporterbart resultat for RIF. Positivraten for INH blev indhentet fra de 256 råspytprøver og de 233 bearbejdede spytpåverer, som var overensstemmende med prøve- og BD MAX MDR-TB-niveauer med et rapporterbart resultat for INH. Disse prøver blev indsamlet i fire lande.

Tabel 3: Positivrate for frisk BD MAX MDR-TB efter oprindelsesland for spyt

Indsamlingsland	Prøvetype	MAX-positivrate		
		MTBC	RIF	INH
Indien	Råspyt	42,3 % (52/123)	4,4 % (2/45)	9,3 % (4/43)
	Bearbejdet spyt	43,5 % (54/124)	2,5 % (1/40)	10,0 % (4/40)
Peru	Råspyt	49,6 % (125/252)	13,1 % (16/122)	15,4 % (19/123)
	Bearbejdet spyt	49,0 % (124/253)	14,5 % (17/117)	14,2 % (16/113)
Sydafrika	Råspyt	10,4 % (33/318)	0,0 % (0/22)	0,0 % (0/23)
	Bearbejdet spyt	12,1 % (39/322)	4,5 % (1/22)	5,0 % (1/20)
Uganda	Råspyt	28,8 % (75/260)	3,0 % (2/66)	4,5 % (3/67)
	Bearbejdet spyt	26,7 % (71/266)	3,5 % (2/57)	5,0 % (3/60)
I alt	Råspyt	29,9 % (285/953)	7,8 % (20/255)	10,2 % (26/256)
	Bearbejdet spyt	29,8 % (288/965)	8,9 % (21/236)	10,3 % (24/233)

Hypotetisk positiv, prædiktiv værdi (PPV) og negative prædiktiv værdi (NPV) blev beregnet og er vist i tabel 4-6 for henholdsvis MTB-, RIF-resistens og INH-resistens. Disse beregninger er baseret på den opnåede hypotetiske prævalens og samlede sensitivitet og specificitet sammenlignet studiets referencemetode.

Tabel 4: Frisk hypotetisk positiv og negativ prædiktiv værdi for *M. tuberculosis* efter sputatype

MAX-prøvetype	MTBC			PPV		NPV	
	Prævalens	Samlet sensitivitet	Samlet specificitet	Estimat	95 % CI	Estimat	95 % CI
Råspyt	1 %	92,6 % (275/297) (89,0 %, 95,1 %)	98,6 % (584/592) (97,4 %, 99,3 %)	40,9 %	(26,6 %, 60,7 %)	99,9 %	(99,9 %, 100 %)
	2,5 %			63,7 %	(47,9 %, 79,7 %)	99,8 %	(99,7 %, 99,9 %)
	5 %			78,3 %	(65,3 %, 88,9 %)	99,6 %	(99,4 %, 99,7 %)
	10 %			88,4 %	(79,9 %, 94,4 %)	99,2 %	(98,8 %, 99,5 %)
	15 %			92,4 %	(86,3 %, 96,4 %)	98,7 %	(98,1 %, 99,2 %)
	20 %			94,5 %	(90,0 %, 97,5 %)	98,2 %	(97,3 %, 98,8 %)
	25 %			95,8 %	(92,3 %, 98,1 %)	97,6 %	(96,4 %, 98,4 %)
	30 %			96,7 %	(93,9 %, 98,5 %)	96,9 %	(95,5 %, 98,0 %)
	40 %			97,9 %	(96,0 %, 99,0 %)	95,2 %	(93,1 %, 96,9 %)
	50 %			98,6 %	(97,3 %, 99,4 %)	93,0 %	(90,0 %, 95,4 %)
Bearbejdet spyt	1 %	89,2 % (263/295) (85,1 %, 92,2 %)	96,5 % (583/604) (94,7 %, 97,7 %)	20,6 %	(14,8 %, 28,9 %)	99,9 %	(99,8 %, 99,9 %)
	2,5 %			39,7 %	(30,6 %, 50,8 %)	99,7 %	(99,6 %, 99,8 %)
	5 %			57,4 %	(47,5 %, 67,9 %)	99,4 %	(99,2 %, 99,6 %)
	10 %			74,0 %	(65,6 %, 81,7 %)	98,8 %	(98,3 %, 99,1 %)
	15 %			81,9 %	(75,2 %, 87,7 %)	98,1 %	(97,4 %, 98,6 %)
	20 %			86,5 %	(81,1 %, 91,0 %)	97,3 %	(96,3 %, 98,1 %)
	25 %			89,5 %	(85,1 %, 93,1 %)	96,4 %	(95,1 %, 97,4 %)
	30 %			91,7 %	(88,0 %, 94,5 %)	95,4 %	(93,8 %, 96,7 %)
	40 %			94,5 %	(92,0 %, 96,4 %)	93,0 %	(90,7 %, 95,0 %)
	50 %			96,2 %	(94,5 %, 97,6 %)	89,9 %	(86,7 %, 92,7 %)

Tabel 5: Frisk hypotetisk positiv og negativ prædiktiv værdi for *M. tuberculosis* rifampicin-resistens (RIF) efter sputatype

MAX-prøvetype	RIF			PPV		NPV	
	Prævalens	Samlet sensitivitet	Samlet specificitet	Estimat	95 % CI	Estimat	95 % CI
Råspyt	1 %	94,1 % (16/17) (73,0 %, 99,0 %)	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	39,4 %	(18,9 %, 73,9 %)	99,9 %	(99,7 %, 100 %)
	2,5 %			62,3 %	(37,2 %, 87,8 %)	99,8 %	(99,3 %, 100 %)
	5 %			77,2 %	(54,8 %, 93,6 %)	99,7 %	(98,5 %, 100 %)
	10 %			87,7 %	(71,9 %, 96,9 %)	99,3 %	(96,9 %, 100 %)
	15 %			91,9 %	(80,3 %, 98,0 %)	99,0 %	(95,2 %, 100 %)
	20 %			94,1 %	(85,2 %, 98,6 %)	98,5 %	(93,3 %, 100 %)
	25 %			95,5 %	(88,5 %, 98,9 %)	98,0 %	(91,3 %, 99,9 %)
	30 %			96,5 %	(90,8 %, 99,2 %)	97,5 %	(89,0 %, 99,9 %)
	40 %			97,7 %	(93,9 %, 99,5 %)	96,2 %	(83,9 %, 99,9 %)
	50 %			98,5 %	(95,8 %, 99,6 %)	94,4 %	(77,7 %, 99,8 %)
Bearbejdet spyt	1 %	93,8 % (15/16) (71,7 %, 98,9 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)	27,1 %	(14,2 %, 51,3 %)	99,9 %	(99,7 %, 100 %)
	2,5 %			48,5 %	(29,5 %, 72,8 %)	99,8 %	(99,2 %, 100 %)
	5 %			65,9 %	(46,2 %, 84,6 %)	99,7 %	(98,4 %, 100 %)
	10 %			80,3 %	(64,5 %, 92,1 %)	99,3 %	(96,7 %, 100 %)
	15 %			86,6 %	(74,2 %, 94,8 %)	98,9 %	(94,9 %, 100 %)
	20 %			90,2 %	(80,3 %, 96,3 %)	98,4 %	(92,9 %, 100 %)
	25 %			92,5 %	(84,5 %, 97,2 %)	97,9 %	(90,8 %, 99,9 %)
	30 %			94,0 %	(87,5 %, 97,8 %)	97,3 %	(88,5 %, 99,9 %)
	40 %			96,1 %	(91,6 %, 98,6 %)	95,9 %	(83,1 %, 99,9 %)
	50 %			97,4 %	(94,2 %, 99,1 %)	94,0 %	(76,6 %, 99,8 %)

Tabel 6: Frisk hypotetisk positiv og negativ prædiktiv værdi for *M. tuberculosis* isoniazid-resistens (INH) efter spytttype

MAX-prøvetype	INH			PPV		NPV	
	Prævalens	Samlet sensitivitet	Samlet specificitet	Estimat	95 % CI	Estimat	95 % CI
Råspyt	1 %	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 %	(33,9 %, 100 %)	99,8 %	(99,6 %, 99,9 %)
	2,5 %			100 %	(56,5 %, 100 %)	99,5 %	(99,0 %, 99,8 %)
	5 %			100 %	(72,7 %, 100 %)	99,0 %	(98,0 %, 99,7 %)
	10 %			100 %	(84,9 %, 100 %)	98,0 %	(95,9 %, 99,3 %)
	15 %			100 %	(89,9 %, 100 %)	96,8 %	(93,7 %, 98,9 %)
	20 %			100 %	(92,7 %, 100 %)	95,6 %	(91,3 %, 98,4 %)
	25 %			100 %	(94,4 %, 100 %)	94,2 %	(88,7 %, 97,9 %)
	30 %			100 %	(95,6 %, 100 %)	92,6 %	(86,0 %, 97,4 %)
	40 %			100 %	(97,1 %, 100 %)	89,0 %	(79,8 %, 96,0 %)
	50 %			100 %	(98,1 %, 100 %)	84,4 %	(72,4 %, 94,1 %)
Bearbejdet spyt	1 %	84,0 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)	100 % (188/188) (98,0 %, 100 %)	100 %	(32,5 %, 100 %)	99,8 %	(99,6 %, 100 %)
	2,5 %			100 %	(55,0 %, 100 %)	99,6 %	(99,1 %, 99,9 %)
	5 %			100 %	(71,5 %, 100 %)	99,2 %	(98,1 %, 99,8 %)
	10 %			100 %	(84,1 %, 100 %)	98,3 %	(96,1 %, 99,5 %)
	15 %			100 %	(89,4 %, 100 %)	97,3 %	(94,0 %, 99,2 %)
	20 %			100 %	(92,3 %, 100 %)	96,2 %	(91,7 %, 98,9 %)
	25 %			100 %	(94,1 %, 100 %)	94,9 %	(89,3 %, 98,5 %)
	30 %			100 %	(95,3 %, 100 %)	93,6 %	(86,6 %, 98,1 %)
	40 %			100 %	(96,9 %, 100 %)	90,4 %	(80,6 %, 97,1 %)
	50 %			100 %	(97,9 %, 100 %)	86,2 %	(73,5 %, 95,7 %)

FUNKTIONSDATA

Klinisk funktion

De kliniske funktionsdata for BD MAX MDR-TB-analysen blev fastlagt i en prospektiv forskningsstudie på flere klinikker. I studiet blev der anvendt prospektivt indsamlede, frosne prøver fra 761 patienter fra seks lande, som er kendt for en høj forekomst af TB- og MDR-TB-tilfælde. Forsøgsparticipanterne blev inkluderet, hvis der var mistanke om tuberkulose (TB), hvis de var mindst 18 år og hvis de ikke havde fået anti-tuberkulosebehandling eller havde fået mindre end tre (3) dages behandling inden for de seneste seks (6) måneder. De frosne prøver blev sendt til BD, hvor de blev delt vilkårligt og sendt til to (2) steder, hvor hver spytp prøve blev delt i to (2) dele: Den ene del blev afkogt via NALC/NaOH-nedbrydningsmetoden⁷ (bearbejdet) og en del blev anset som råprøve (ingen nedbrydning). I alt tre (3) steder udførte referencemetoden (RM) på det bearbejdede spyt, hvilket omfattede fluorescensmikroskopi (udelukkende for stratificering), flydende dyrkning efterfulgt af Drug Susceptibility Testing (DST) og Cepheid® Xpert MTB/RIF Nucleic Acid Amplification Test (NAAT). For MTB og RIF skulle dyrkningen/DST eller NAAT være positiv for at opnå et RM-positivt resultat. Begge metoder skulle være negative for at opnå en negativ RM. For INH var RM'en kun dyrkning/DST. To (2) andre steder udførte BD MAX MDR-TB-analysen på de bearbejdede og rå dele af prøven. I alt 761 patienter leverede en spytp prøve. Prøverne blev ekskluderet fra studiet pga. unøjagtig prøvehåndtering og -bearbejdning, utilstrækkelig mængde modtagne prøver, manglende tilsvarende BD MAX-resultater og en spytmængde mindre end 1,5 ml. I alt 643 råspytprøver og 678 bearbejdede spytp prøver fra 686 patienter var overensstemmende med niveauet for BD MAX MDR-TB. Ud af dem havde 596 råspytprøver og 635 bearbejdede spytp prøver fra 645 patienter også en overensstemmende referencemetode og blev medtaget i beregningerne af funktionsdata. I alt 384 mænd, 256 kvinder og 5 personer, hvor køn ikke var registreret, blev medtaget i funktionsdataene. Prøver, der gav et ikke-overensstemmende eller manglende RM-resultat eller manglende BD MAX-resultat blev fjernet fra beregningerne af de kliniske data. Alle de første ikke-rapporterbare BD MAX-resultater blev gentaget.

Tabel 7 opsummerer sensitivitet og specificitet efter prøvetype og udstrykningsstatus for MTB. Tabel 8 og 9 opsummerer sensitivitet og specificitet efter prøvetype for RIF- og INH-resistens.

Tabel 7: Sensitivitet og specificitet for frossen MTB sammenlignet med sammensat RM (dyrkning plus NAAT)

	Råspyt	Bearbejdet spyt
Sensitivitet	98,3 %	99,2 %
Udstrykning positiv	(229/233)	(245/247)
	(95,7 %, 99,3 %)	(97,1 %, 99,8 %)
Sensitivitet	88,5 %	90,3 %
Udstrykning negativ	(131/148)	(139/154)
	(82,4 %, 92,7 %)	(84,6 %, 94,0 %)
Samlet sensitivitet	94,5 %	95,8 %
	(360/381)	(384/401)
	(91,7 %, 96,4 %)	(93,3 %, 97,3 %)
Samlet specificitet	94,9 %	97,0 %
	(204/215)	(227/234)
	(91,1 %, 97,1 %)	(94,0 %, 98,5 %)

Ud af de 360 resultater med sandt positiv MTB for råspyt havde 106 en ikke-evaluerbar RIF-referencemetode. Af de 254 prøver med sandt positiv MTB og med evaluerbar RIF-RM havde 15 og 13 prøver først et resultat med henholdsvis MTB Low POS (MTB lav POS) og RIF Resistance Unreportable (RIF-resistens ikke rapporterbart). Efter valid gentagelse havde 7 og 4 prøver stadig henholdsvis resultaterne MTB Low POS (MTB lav POS) og RIF Resistance Unreportable (RIF-resistens ikke rapporterbart).

Ud af de 384 resultater med sandt positiv MTB for bearbejdet spyt havde 118 en ikke-evaluerbar RIF-referencemetode. Af de 266 prøver med sandt positiv MTB og med evaluerbar RIF-RM havde 24 og 11 prøver først et resultat med henholdsvis MTB Low POS (MTB lav POS) og RIF Resistance Unreportable (RIF-resistens ikke rapporterbart). Efter valid gentagelse havde 11 og 2 prøver stadig henholdsvis resultaterne MTB Low POS (MTB lav POS) og RIF Resistance Unreportable (RIF-resistens ikke rapporterbart).

Tabel 8: Samlet ydeevne for frossen RIF sammenlignet med sammensat RM (dyrkning/DST plus NAAT)

	Råspyt	Bearbejdet spyt
Samlet sensitivitet	100 %	100 %
	(26/26)	(30/30)
	(87,1 %, 100 %)	(88,6 %, 100 %)
Samlet specificitet	100 %	99,1 %
	(206/206)	(214/216)
	(98,2 %, 100 %)	(96,7 %, 99,7 %)

Ud af de 360 resultater med sandt positiv MTB-resultater for råspyt havde 107 en ikke-evaluerbar INH-referencemetode. Af de 253 prøver med sandt positiv MTB og med evaluerbar INH-RM havde 14 og 2 prøver først et resultat med henholdsvis MTB Low POS (MTB lav POS) og INH Resistance Unreportable (INH-resistens ikke rapporterbart). Efter valid gentagelse havde 7 og 0 prøver stadig henholdsvis resultaterne MTB Low POS (MTB lav POS) og RIF Resistance Unreportable (RIF-resistens ikke rapporterbart).

Ud af de 384 resultater med sandt positiv MTB for bearbejdet spyt havde 115 en ikke-evaluerbar INH-referencemetode. Af de 269 prøver med sandt positiv MTB og med evaluerbar INH-RM havde 29 og 3 prøver først et resultat med henholdsvis MTB Low POS (MTB lav POS) og INH Resistance Unreportable (INH-resistens ikke rapporterbart). Efter valid gentagelse havde 15 og 2 prøver stadig henholdsvis resultaterne MTB Low POS (MTB lav POS) og RIF Resistance Unreportable (RIF-resistens ikke rapporterbart).

Tabel 9: Samlet ydeevne for frossen INH sammenlignet med RM (dyrkning/DST)

	Råspyt	Bearbejdet spyt
Samlet sensitivitet	100 %	100 %
	(43/43)	(41/41)
	(91,8 %, 100 %)	(91,4 %, 100 %)
Samlet specificitet	100 %	100 %
	(199/199)	(209/209)
	(98,1 %, 100 %)	(98,2 %, 100 %)

I alt 643 råspytp prøver og 678 bearbejdede spytp prøver var baseret på overensstemmende spytp prøver og BD MAX MDR-TB-resultater. Det første ikke-rapporterbare BD MAX MDR-TB-resultat blev gentaget. I tabel 10 opsummeres hyppigheden for MTB uafklarede, inkonklusive og ufuldstændige resultater efter prøvetype.

Tabel 10: Hyppighed for frosne MTB UNR, IND, INC og kombinerede ikke-rapporterbare efter spytttype

	MTB Uafklaret (UNR)		Inkonklusiv (IND)		Ufuldstændig (INC)		Total ikke-rapporterbar (UNR+IND+INC)	
Prøvetype	Første (95 % CI)	Valid gentagelse (95 % CI)	Første (95 % CI)	Valid gentagelse (95 % CI)	Første (95 % CI)	Valid gentagelse (95 % CI)	Første (95 % CI)	Valid gentagelse (95 % CI)
Råspyt	2,5 % (16/643) (1,5 %, 4,0 %)	0,2 % (1/636) (0,0 %, 0,9 %)	3,1 % (20/643) (2,0 %, 4,8 %)	0,0 % (0/636) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/643) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/636) (0,0 %, 0,6 %)	5,6 % (36/643) (4,1 %, 7,7 %)	0,2 % (1/636) (0,0 %, 0,9 %)
Bearbejdet spyt	0,7 % (5/678) (0,3 %, 1,7 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	1,2 % (8/678) (0,6 %, 2,3 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/678) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	1,9 % (13/678) (1,1 %, 3,3 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)

De kliniske funktionsdata for BD MAX MDR-TB-analysen blev fastlagt i endnu et forskningsstudie på flere klinikker. I studiet blev der anvendt prospektivt indsamlede, friske prøver fra fire lande, som er kendt for en høj forekomst af TB- og MDR-TB-tilfælde. Forsøgsparticipanterne blev inkluderet i gruppen til påvisning af tilfælde, hvis der var mistanke om tuberkulose (TB), hvis de var mindst 18 år, og hvis de ikke havde fået anti-tuberkulosebehandling eller havde fået mindre end tre (3) dages behandling inden for de seneste seks (6) måneder. Forsøgsparticipanterne blev inkluderet i gruppen med lægemiddelresistent TB, hvis der var mistanke om tuberkulose (TB), hvis de var mindst 18 år, og hvis de opfyldte mindst et af følgende kriterier: i) Kendt lunge-TB med mistanke om behandlingssvigt ii) Tidligere lægemiddelresistent TB og anti-TB-behandling i 3 måneder eller mere iii) Mikrobiologisk bekræftet lunge-TB med dokumenteret RIF-resistens og havde fået anti-TB-behandling i højst 31 dage.

Funktionsdata for MTB blev kun fastlagt i populationen i gruppen til påvisning af tilfælde. Til bestemmelse af funktionsdata for RIF- og INH-resistens blev begge populationer kombineret. Hver frisk spytp prøve blev opdelt i to (2) dele: Den ene del blev afkogt via NALC/NaOH-nedbrydningsmetoden⁷ (bearbejdet), og en del blev anset som råprøve (ingen nedbrydning). Hver af de fire (4) steder udførte BD MAX MDR-TB-analysen på de bearbejdede og rå dele af prøverne og referencemetoden (RM) på det bearbejdede spyt, som var flydende dyrkning efterfulgt af Drug Susceptibility Testing (DST) og Cepheid Xpert MTB/RIF Nucleic Acid Amplification Test (NAAT). Dobbeltrettet sekvensering af et område af *rpoB*-genet blev udført af BD for at bekræfte de RIF-resistens-resultater, der blev påvist via NAAT. For MTB skulle enten dyrkningen eller NAAT være positiv for at opnå en RM-positiv. Begge metoder skulle være negative for at opnå en negativ RM. For RIF-resistens skulle enten DST eller NAAT efterfulgt af dobbeltrettet sekvensering være positiv for at opnå en RM-positiv. Begge metoder skulle være negative for at opnå en negativ RM. For INH var RM'en kun dyrkning/DST. Ziehl-Neelsen- og Auramine-O-farvninger blev udført på rå og bearbejdede dele.

I alt 1.091 og 11 forsøgspersoner indgik i studiet i henholdsvis gruppen til påvisning af tilfælde og gruppen med lægemiddelresistent TB. Af disse var 1.076 og 10 forsøgspersoner overensstemmende med henholdsvis gruppen til påvisning af tilfælde og gruppen med lægemiddelresistent TB ifølge kriterierne i protokollen. I alt 1.053 og 10 patienter i henholdsvis gruppen til påvisning af tilfælde og gruppen med lægemiddelresistent TB leverede en overensstemmende spytp prøve. Nogle prøver blev udelukket fra studiet på grund af unøjagtig prøvebehandling og -bearbejdning, utilstrækkelig modtaget prøvemængde, fravær af tilsvarende BD MAX-resultater, og en prøve var for gammel til at blive testet. I alt 1.033 råspytp prøver og 1.034 bearbejdede spytp prøver var overensstemmende på BD MAX MDR-TB-niveauet. Ud af dem blev 889 råspytp prøver og 899 bearbejdede spytp prøver fra 911 patienter medtaget i funktionsdataene. Fire hundrede niogfirs (489) mænd og fire hundrede toogtyve (422) kvinder blev medtaget i funktionsdataene. Prøver, der gav et ikke-overensstemmende eller manglende RM-resultat eller manglende BD MAX-resultat, blev fjernet fra beregningerne af de kliniske data. Alle de første ikke-rapporterbare BD MAX-resultater blev gentaget.

Tabel 11 viser en oversigt over den opnåede prævalens for hvert mål og efter land.

Tabel 11: Frisk prævalens af MTB-, RIF- og INH-resistens efter land

	RM-prævalens					
Indsamlingsland	MTB	RIF	INH	Kun RIF-resistent (INH-følsom) ^a	Kun INH-resistent (RIF-følsom) ^a	RIF-resistent og INH-resistent ^a
Indien	43,6 % (58/133)	4,9 % (2/41)	14,0 % (7/50)	0,0 % (0/41)	9,8 % (4/41)	4,9 % (2/41)
Peru	56,6 % (151/267)	11,5 % (15/130)	15,6 % (22/141)	3,1 % (4/129)	7,8 % (10/129)	7,8 % (10/129)
Sydafrika	10,6 % (34/320)	3,8 % (1/26)	3,4 % (1/29)	0,0 % (0/26)	0,0 % (0/26)	3,8 % (1/26)
Uganda	33,7 % (88/261)	2,9 % (2/68)	3,9 % (3/77)	2,9 % (2/68)	4,4 % (3/68)	0,0 % (0/68)
I alt	33,7 % (331/981)	7,5 % (20/265)	11,1 % (33/297)	2,3 % (6/264)	6,4 % (17/264)	4,9 % (13/264)

^a Fællesnævneren er alle de prøver, der har et rapporterbart POS/NEG-resultat for både sammensat RIF-RM (dyrkning/DST plus NAAT og dobbeltrettet sekvensering) og INH-RM (dyrkning/DST).

Tabel 12 og 13 opsummerer ydeevnen for MTB, der er stratificeret med farvningsmetoderne Auramine O og Ziehl-Neelsen, når metoden blev udført fra henholdsvis råt og bearbejdet spyt.

Tabel 12: Sensitivitet for frisk MTB stratificeret med farvningsmetoderne Auramine O og Ziehl-Neelsen, når farvningsmetoden blev udført fra råspyt

Farvningsmetoder udført fra råspyt	Auramine O-metode ^a		Ziehl-Neelsen-metode ^b	
	BD MAX MDR-TB-analyse udført på		BD MAX MDR-TB-analyse udført på	
	Råspyt	Bearbejdet spyt	Råspyt	Bearbejdet spyt
	Procent (95 % CI)	Procent (95 % CI)	Procent (95 % CI)	Procent (95 % CI)
Sensitivitet for udstrygning pos.	100 % (178/178) (97,9 %, 100 %)	100 % (176/176) (97,9 %, 100 %)	100 % (149/149) (97,5 %, 100 %)	100 % (147/147) (97,5 %, 100 %)
Sensitivitet for udstrygning neg.	81,5 % (97/119) (73,6 %, 87,5 %)	73,1 % (87/119) (64,5 %, 80,3 %)	85,1 % (126/148) (78,5 %, 90,0 %)	78,4 % (116/148) (71,1 %, 84,2 %)

^aDer var ingen udstrygningsresultater for 3 prøver med en negativ referencemetode.

^bDer var ingen udstrygningsresultater for 2 prøver med en negativ referencemetode.

Tabel 13: Sensitivitet for frisk MTB stratificeret med farvningsmetoderne Auramine O og Ziehl-Neelsen, når farvningsmetoden blev udført fra bearbejdet spyt

Farvningsmetoder udført fra bearbejdet spyt	Auramine O-metode ^a		Ziehl-Neelsen-metode ^b	
	BD MAX MDR-TB-analyse udført på		BD MAX MDR-TB-analyse udført på	
	Råspyt	Bearbejdet spyt	Råspyt	Bearbejdet spyt
	Procent (95 % CI)	Procent (95 % CI)	Procent (95 % CI)	Procent (95 % CI)
Sensitivitet for udstrygning pos.	99,1 % (214/216) (96,7 %, 99,7 %)	99,5 % (213/214) (97,4 %, 99,9 %)	99,5 % (193/194) (97,1 %, 99,9 %)	99,5 % (191/192) (97,1 %, 99,9 %)
Sensitivitet for udstrygning neg.	75,3 % (61/81) (64,9 %, 83,4 %)	61,7 % (50/81) (50,8 %, 71,6 %)	79,6 % (82/103) (70,8 %, 86,3 %)	69,9 % (72/103) (60,5 %, 77,9 %)

^aDer var ingen udstrygningsresultater for 2 prøver med en negativ referencemetode.

^bDer var ingen udstrygningsresultater for 3 prøver med en negativ referencemetode.

Tabel 14 opsummerer sensitivitet og specificitet efter prøvetype og indsamlings- og testningssteder for MTB-prøvetagningen. Tabel 15 og 16 opsummerer sensitivitet og specificitet efter prøvetype for RIF- og INH-resistens.

Tabel 14: Sensitivitet og specificitet for frisk MTB sammenlignet med sammensat RM (dyrkning plus NAAT)

Klinik	Råspyt		Bearbejdet spyt	
	Sensitivitet	Specificitet	Sensitivitet	Specificitet
	Procent (95 % CI)	Procent (95 % CI)	Procent (95 % CI)	Procent (95 % CI)
Sydafrika	91,2 % (31/34) (77,0 %, 97,0 %)	99,3 % (265/267) (97,3 %, 99,8 %)	84,8 % (28/33) (69,1 %, 93,3 %)	95,9 % (260/271) (92,9 %, 97,7 %)
Uganda	92,2 % (71/77) (84,0 %, 96,4 %)	98,7 % (148/150) (95,3 %, 99,6 %)	87,0 % (67/77) (77,7 %, 92,8 %)	98,7 % (153/155) (95,4 %, 99,6 %)
Indien	98,0 % (49/50) (89,5 %, 99,6 %)	95,6 % (65/68) (87,8 %, 98,5 %)	92,0 % (46/50) (81,2 %, 96,8 %)	91,3 % (63/69) (82,3 %, 96,0 %)
Peru	91,2 % (124/136) (85,2 %, 94,9 %)	99,1 % (106/107) (94,9 %, 99,8 %)	90,4 % (122/135) (84,2 %, 94,3 %)	98,2 % (107/109) (93,6 %, 99,5 %)
Samlet	92,6 % (275/297) (89,0 %, 95,1 %)	98,6 % (584/592) (97,4 %, 99,3 %)	89,2 % (263/295) (85,1 %, 92,2 %)	96,5 % (583/604) (94,7 %, 97,7 %)

Ud af de 275 plus 3 med sandt positive MTB-resultater for råspytt fra gruppen til påvisning af tilfælde og resistensgruppen havde 44 en sammensat RIF-referencemetode, som ikke kunne evalueres. Af de 234 prøver med sandt positiv MTB og evaluerbar RIF-RM havde 16 og 3 prøver først et resultat med henholdsvis MTB Low POS (MTB lav POS) og RIF Resistance Unreportable (RIF-resistens ikke rapporterbart). Efter valid gentagelse havde 9 og 2 prøver stadig henholdsvis resultaterne MTB Low POS (MTB lav POS) og RIF Resistance Unreportable (RIF-resistens ikke rapporterbart).

Ud af de 263 plus 3 med sandt positive MTB-resultater for bearbejdet spytt fra gruppen til påvisning af tilfælde og resistensgruppen havde 36 en sammensat RIF-referencemetode, som ikke kunne evalueres. Af de 230 prøver med sandt positiv MTB og evaluerbar RIF-RM havde 28 og 4 prøver først et resultat med henholdsvis MTB Low POS (MTB lav POS) og RIF Resistance Unreportable (RIF-resistens ikke rapporterbart). Efter valid gentagelse havde 13 og 1 prøver stadig henholdsvis resultaterne MTB Low POS (MTB lav POS) og RIF Resistance Unreportable (RIF-resistens ikke rapporterbart).

Tabel 15: Samlet ydeevne for frisk RIF sammenlignet med sammensat RM-dyrkning/DST plus NAAT og dobbeltrettet sekvensering

	Råspyt	Bearbejdet spytt
Samlet sensitivitet	94,1 % (16/17) ^a (73 %, 99 %)	93,8 % (15/16) ^b (71,7 %, 98,9 %)
Samlet specificitet	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)

^aUd af de 17 RIF-resistente prøver var 7 DST-RIF-sensitive eller ikke-evaluerbare, men med Xpert MTB/RIF blev RIF-resistens påvist, og dobbeltrettet sekvensering bekræftede resistensen. Den påviste resistens var L511P, D516Y, D516F, H526N og L533P.

^bUd af de 16 RIF-resistente prøver var 6 DST-RIF-sensitive, men med Xpert MTB/RIF blev RIF-resistens påvist, og dobbeltrettet sekvensering bekræftede resistensen. Den påviste resistens var L511P, D516Y, D516F og L533P.

Ud af de 275 plus 3 med sandt positive MTBC-resultater for råspytt fra gruppen til påvisning af tilfælde og resistensgruppen havde 26 en INH-referencemetode, som ikke kunne evalueres. Af de 252 prøver med sandt positiv MTBC og evaluerbar INH-RM havde 22 og 8 prøver først et resultat med henholdsvis MTBC Low POS (MTB lav POS) og INH Resistance Unreportable (INH-resistens ikke rapporterbart). Efter valid gentagelse havde 17 og 2 prøver stadig henholdsvis resultaterne MTBC Low POS (MTBC lav POS) og RIF Resistance Unreportable (RIF-resistens ikke rapporterbart).

Ud af de 263 plus 3 med sandt positive MTB-resultater for bearbejdet spytt fra gruppen til påvisning af tilfælde og resistensgruppen havde 23 en INH-referencemetode, som ikke kunne evalueres. Af de 243 prøver med sandt positiv MTB og evaluerbar INH-RM havde 35 og 12 prøver først et resultat med henholdsvis MTB Low POS (MTB lav POS) og INH Resistance Unreportable (INH-resistens ikke rapporterbart). Efter valid gentagelse havde 19 og 10 prøver stadig henholdsvis resultaterne MTB Low POS (MTB lav POS) og RIF Resistance Unreportable (RIF-resistens ikke rapporterbart).

Tabel 16: Samlet ydeevne for frisk INH sammenlignet med RM (dyrkning/DST)

	Råspyt	Bearbejdet spytt
Samlet sensitivitet	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	84 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)
Samlet specificitet	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 % (188/188) (98 %, 100 %)

I alt 1.033 råspytprøver og 1.034 bearbejdede spyttprøver var baseret på overensstemmende spyttprøver og BD MAX MDR-TB-resultater. Det første ikke-rapporterbare BD MAX MDR-TB-resultat blev gentaget. I tabel 17 opsummeres hyppigheden for MTB uafklarede, inkonklusive og ufuldstændige resultater efter prøvetype.

Tabel 17: Hyppighed for frisk MTB UNR, IND, INC og total ikke-rapporterbart hyppighed efter spytttype

	MTB uafklaret (UNR)		Inkonklusiv (IND)		Ufuldstændig (INC)		Total ikke-rapporterbart (UNR+IND+INC)	
Prøvetype	Første (95 % CI)	Valid gentagelse (95 % CI)	Første (95 % CI)	Valid gentagelse (95 % CI)	Første (95 % CI)	Valid gentagelse (95 % CI)	Første (95 % CI)	Valid gentagelse (95 % CI)
Råspyt	3,8 % (39/1.033) (2,8 %, 5,1 %)	1,0 % (10/1.020) (0,5 %, 1,8 %)	2,8 % (29/1.033) (2,0 %, 4,0 %)	0,6 % (6/1.020) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1.033) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1.020) (0,3 %, 1,3 %)	7,2 % (74/1.033) (5,7 %, 8,9 %)	2,2 % (22/1.020) (1,4 %, 3,2 %)
Bearbejdet spytt	2,7 % (28/1.034) (1,9 %, 3,9 %)	0,3 % (3/1.022) (0,1 %, 0,9 %)	1,3 % (13/1.034) (0,7 %, 2,1 %)	0,1 % (1/1.022) (0,0 %, 0,6 %)	0,7 % (7/1.034) (0,3 %, 1,4 %)	0,4 % (4/1.022) (0,2 %, 1,0 %)	4,6 % (48/1.034) (3,5 %, 6,1 %)	0,8 % (8/1.022) (0,4 %, 1,5 %)

Analytisk inklusivitet

Der blev inkluderet en række BD MAX TB-MDR-analysemålstammer i dette studie. Udvælgelseskriterierne for stammer omfattede rifampicin- og isoniazid-sensitive og -resistente isolater fra forskellige geografiske steder. En kombination af kvantificerbare organismer, termiske cellelysater (stammer fra Belgian Coordinated Collections of Microorganisms/Institute of Tropical Medicines (BCCM/ITM) offentlige indsamling) og genomt DNA blev inkluderet i dette studie. Fireogfyrre (44) velkarakteriserede *M. tuberculosis*-stammer blev testet for RIF-/INH-påvisning med BD MAX MDR-TB-analysen (tabel 18 og 19). Stammer testet for *M. tuberculosis* kompleks-arter omfattede *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. cannetti*, *M. microti*, *M. pinnipedii* (tabel 20).

Tabel 18: Resistenstestning med BD MAX MDR-TB-analyse med termiske cellelysater

Stamme-id	Oprindelse	Rifampicin-resistens ^a		Isoniazid-resistens ^b			BD MAX MDR-TB-resultat
		R/S	RRDR-kodon	R/S	<i>katG</i> -kodon	<i>inhApr</i> nukleotid	
041679	Nepal	R	Ser512Gly Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApr-mut. IKKE påvist)
971524	Bangladesh	R	Met515Ile Asp516Tyr	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistens påvist)
980166	Bangladesh	R	Ser509Arg His526Arg	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistens påvist)
970472	Bangladesh	S	WT	R	Ser315Ile	WT	INH Resistance Detected (INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApr-mut. IKKE påvist)
041204	Sydkorea	R	Asp516Val	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut NOT Detected (katG-mut. IKKE påvist) <i>inhApr</i> Mut Detected (inhApr-mut. påvist)
041207	Sydkorea	R	Ser531Leu	R	WT	G-9A	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut NOT Detected (katG-mut. IKKE påvist) <i>inhApr</i> Mut Detected (inhApr-mut. påvist)
041226	Sydkorea	R	Leu511 Pro	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> NOT Detected (inhApr IKKE påvist)
041203	Sydkorea	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> NOT Detected (inhApr IKKE påvist)
042763	Filippinerne	R	Ser531Leu	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut NOT Detected (katG-mut. IKKE påvist) <i>inhApr</i> Mut Detected (inhApr-mut. påvist)
000440	Kasakhstan	R	Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> NOT Detected (inhApr IKKE påvist)
020115	Georgien	S	WT	R	WT	C-15T	INH Resistance Detected (INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut NOT Detected (katG-mut. IKKE påvist) <i>inhApr</i> Mut Detected (inhApr-mut. påvist)

Stamme-id	Oprindelse	Rifampicin-resistens ^a		Isoniazid-resistens ^b			BD MAX MDR-TB-resultat
		R/S	RRDR-kodon	R/S	<i>katG</i> -kodon	<i>inhApr</i> nukleotid	
042928	Spanien	S	WT	R	Ser315Asn	WT	INH Resistance Detected (INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApr-mut. IKKE påvist)
041668	Tyskland	S	WT	R	Ser315Thr	C-15T	INH Resistance Detected (INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> Mut Detected (inhApr-mut. påvist)
992092	Frankrig	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApr-mut. IKKE påvist)
041655	Bolivia	R	Ser531Leu	R	Ser315Asn	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApr-mut. IKKE påvist)
041290	Brasilien	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApr-mut. IKKE påvist)
041281	Brasilien	R	Asp516Val	S	Ser315Ser	WT	RIF AND INH Resistance Detected (RIF- OG INH-resistens påvist) ^c <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApr-mut. IKKE påvist)
041289	Brasilien	R	His526Arg	R	Ser315Thr	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> Mut Detected (<i>inhApr</i> -mut. påvist)
042611	Peru	R	His526Arg	R	Ser315Asn	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApr-mut. IKKE påvist)
040850	Sydafrika	R	Leu533Pro	R	Ser315Thr	T-8G	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> Mut Detected (inhApr-mut. påvist)
041086	Rwanda	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> Mut Detected (inhApr-mut. påvist)
991451	Congo	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApr-mut. IKKE påvist)
021555	Burundi	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (inhApr-mut. IKKE påvist)

^aR= rifampicin-resistent, S= rifampicin-sensitiv, WT=vildtype, ingen nukleotid- eller kodonændring

^bR= Isoniazid-resistent, S= Isoniazid-sensitiv, WT=vildtype, ingen nukleotid- eller kodonændring

^cFenotypisk INH-følsom, men INH-resistent efter DNA-sekvens og BD MAX MDR-TB

Tabel 19: Resistenstestning med BD MAXTM MDR-TB-analyse med BD Mycobacterium-repository-isolater

Stamme-id	Rifampicin-resistens		Isoniazid-resistens			BD MAX MDR-TB-resultat
	R/S	RRDR-kodon	R/S	<i>katG</i> -kodon	<i>inhA</i> _{pr} nukleotid	
TB006	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut NOT Detected (katG-mut. IKKE påvist) <i>inhA</i> _{pr} Mut Detected (inhA _{pr} -mut. påvist)
TB007	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut NOT Detected (katG-mut. IKKE påvist) <i>inhA</i> _{pr} Mut Detected (inhA _{pr} -mut. påvist)
TB009	R	Gln513Lys	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistens påvist)
TB010	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF ^c and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhA</i> _{pr} Mut NOT Detected (inhA _{pr} -mut. IKKE påvist)
TB012 ^a	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhA</i> _{pr} Mut NOT Detected (inhA _{pr} -mut. IKKE påvist)
TB022	R	His526Tyr	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistens påvist)
TB023	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhA</i> _{pr} Mut NOT Detected (inhA _{pr} -mut. IKKE påvist)
TB028	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhA</i> _{pr} Mut Detected (inhA _{pr} -mut. påvist)
TB037	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhA</i> _{pr} Mut NOT Detected (inhA _{pr} -mut. IKKE påvist)
TB041	R	His526Asp	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistens påvist)
TB047	R	sletning – kodon 519 (AAC)	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistens påvist)
TB049	R	Asp516Val	S	WT	WT	RIF Resistance Detected, INH Resistance Unreportable (RIF-resistens påvist, INH-resistens ikke-rapporterbar) ^b
TB053	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhA</i> _{pr} Mut NOT Detected (inhA _{pr} -mut. IKKE påvist)
TB058	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (<i>katG</i> -mut. påvist) <i>inhA</i> _{pr} Mut NOT Detected (inhA _{pr} -mut. IKKE påvist)
TB059	R	His526Asp	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) <i>katG</i> Mut Detected (katG-mut. påvist) <i>inhA</i> _{pr} Mut NOT Detected (inhA _{pr} -mut. IKKE påvist)

Stamme-id	Rifampicin-resistens		Isoniazid-resistens			BD MAX MDR-TB-resultat
	R/S	RRDR-kodon	R/S	katG-kodon	inhApr nukleotid	
TB062	R	His526Arg	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistens påvist)
TB063	R	Gln513Glu	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (RIF- og INH-resistens påvist) katG Mut Detected (katG-mut. påvist) inhApr Mut NOT Detected (inhApr-mut. IKKE påvist)
TB094	R	Leu511Pro Ser512Thr	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistens påvist)
TB112	R	His526Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF Resistance Detected (RIF-resistens påvist) katG Mut Detected (katG-mut. påvist) inhApr Mut NOT Detected (inhApr-mut. IKKE påvist)
TB121	S	WT	R	Ser315Asn	C-15T	INH Resistance Detected (INH-resistens påvist) katG Mut Detected (katG-mut. påvist) inhApr Mut Detected (inhApr-mut. påvist)
TB123	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (INH-resistens påvist) katG Mut Detected (katG-mut. påvist) inhApr Mut NOT Detected (inhApr-mut. IKKE påvist)

^aGenomt DNA

^bFenotypisk INH-følsom, men INH ikke-rapporterbar efter DNA-sekvens og BD MAX MDR-TB

^c20 % af testreplikater var ikke-rapporterbar for RIF for isolat TB010 ved den testede koncentration. Ser531Leu-mutationen blev korrekt påvist i isolat TB053, og derfor blev TB010 ikke testet ved højere koncentrationer.

Tabel 20: *M. tuberculosis*-inkludativitet

MTB-kompleksorganisme	Stamme-id
<i>Mycobacterium africanum</i>	ATCC® 25420
<i>Mycobacterium bovis</i>	ATCC TMC 407
<i>Mycobacterium canettii</i>	BCCM/ITM C02321
<i>Mycobacterium caprae</i> ^b	ATCC BAA-824D-2
<i>Mycobacterium microti</i>	ATCC 35782
<i>Mycobacterium pinnipedii</i> ^a	BCCM/ITM 2015-00021

^aTermisk cellelysat

^bGenomt DNA

Analytisk sensitivitet

Den analytiske sensitivitet (påvisningsgrænse) af BD MAX MDR-TB-analysen blev fastlagt på følgende måde: Isolater af organismene *M. tuberculosis* og *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin) blev klargjort og kvantificeret inden inklusion i dette studie. Organismene blev overført til et prøverør, der allerede indeholdt STR-behandlet spyt eller spytpellet, som var forudbestemt som værende negative for alle mål påvist af BD MAX MDR-TB-analysen. En formodet påvisningsgrænse for organisme testet med minimum 36 replikater pr. prøvetype (spyt eller spytpellet) med 3 forskellige produktionslots af BD MAX MDR-TB-analysen. Påvisningsgrænsen for en specifik organisme blev bekræftet ved test af mindst 20 yderligere replikater ved den fastlagte koncentration for påvisningsgrænsen. Analytisk sensitivitet (påvisningsgrænse), defineret som den laveste koncentration, hvor større end eller lig med 95 % af alle replikater forventes at teste positive (se tabel 21).

Tabel 21: Påvisningsgrænse for BD MAX MDR-TB

Mikroorganisme (stamme)	Påstået påvisningsgrænse	Spyt (CFU/ml)	Spytpellet (CFU/ml)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Resistens	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Resistens	6,0	

Analytisk specificitet (krydsreaktivitet og eksklusivitet)

BD MAX MDR-TB-analysen blev udført på prøver, der indeholdt fylogenetisk relaterede arter og andre organismer (bakterier, vira og gær), som typisk forekommer i spytrøver. Bakteriecellerne og gærsvampene blev testet i prøvebufferrøret ved $\geq 1 \times 10^6$ celler/ml eller CFU/ml og *Chlamydia* ved $> 1 \times 10^6$ EB/ml i STR-behandlet humant spyt. Vira-, bakterie- eller gærarter, der ikke var nemme at opsamle, blev udsat for *in silico*-analyse med hvert MDR-TB-analysemål. Samlet set blev 114 organismer testet, og de er angivet i tabel 22. Organismer, som blev udsat for *in silico*-analyse, er angivet i tabel 23. Alle bakteriestammer og gærarter, der blev testet, leverede negative resultater med BD MAX MDR-TB-analysen.

Tabel 22: BD MAX MDR-TB-specificitetsresultater (bakterier, gærarter og vira)

Organisme		
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i> , der producerer CTX-M-15 ESBL	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Fuseobacterium nucleatum</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Bordetella parapertussi</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Mycobacterium ulcerans</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella micdadei</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Neisseria lactamica</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Neisseria sicca</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> Serovar H	<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Salmonella enterica</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Mycobacterium malmoeense</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus equinus</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	<i>Streptococcus vestibularis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Streptococcus oralis</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus criceti</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Streptococcus constellatus</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>	
<i>Streptococcus equi</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>	

Tabel 23: BD MAX MDR-TB *in-silico*-analyse

Organisme	
Adenovirus	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Human immunodefekt virus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Human influenzavirus (type A)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Human influenzavirus (type B)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Human metapneumovirus	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
Human parainfluenzavirus type 1	<i>Mycobacterium leprae</i>
Human parainfluenzavirus type 2	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Human parainfluenzavirus type 3	<i>M. shimoidei</i> ^a
Human parainfluenzavirus type 4	<i>Nocardia farcinica</i>
Fåresygevirus	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Respiratorisk syncytialvirus	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Rhinovirus	<i>Penicillium</i> -arter.
Rubella-virus	<i>Rhizopus</i> -arter
Rubeola-virus	<i>Scedosporium</i> -arter
Varicella Zoster-virus	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Streptomyces anulatus</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Tsukamurella</i> -arter
<i>Histoplasma capsulatum</i>	

^aDe nødvendige primere til amplifikationen af mål-DNA i *M. obuense* og *M. shimoidei* har også flere base-par-uoverensstemmelser, hvilket reducerer effektiviteten for amplifikationen for disse mål.

Interfererende stoffer

Fireogtredive (34) biologiske og kemiske stoffer, der undertiden kan findes i humant spyt, blev evalueret med henblik på potentiel interferens med BD MAX MDR-TB-analysen. Stofferne blev testet ved niveauerne, der er beskrevet i tabel 24 nedenfor, både med og uden tilstedeværelse af *M. bovis* BCG ved 2 x MTBC-påvisningsgrænse. Ud af de 34 testede stoffer blev der kun påvist analysehæmning for ét stof: 5 % mucin. Da mucin blev fortyndet til 1,5 %, så der ikke længere var hæmning. Ingen anden rapporterbart interferens blev observeret med de andre stoffer, der blev testet (se tabel 24).

Tabel 24: Endogene og eksogene substanser testet med BD MAX MDR-TB

Stof	Resultat	Stof	Resultat
Lidokain (12 µg/ml)	NI	Phenylephrin (50 % vol/vol)	NI
Mupirocin (5 % vægt/vol)	NI	Oxymetazolin (20 % vol/vol)	NI
Streptomycin (25 µg/ml)	NI	Natriumchlorid-næsespray (100 %)	NI
Zanamivir (10 mg/ml)	NI	NaCl (5 % vægt/vol)	NI
Humant blod (40 % vol/vol)	NI	Benzocain (5 % vægt/vol)	NI
Mavesyre (100 %)	NI	Guaifenesin (5 mg/ml)	NI
Humant DNA (1,0E+6 celler/ml)	NI	Cetylpyridiniumchlorid (0,5 %)	NI
Humane hvide blodlegemer (100 % buffy coat)	NI	Nikotin (4 µg/ml)	NI
Mucin (5 %)	I ^a	Tobramycin (24 µg/ml)	NI
Listerin (20 % vol/vol)	NI	Amoxicillin (75,2 µg/ml)	NI
Epinefrin (1 mg/ml)	NI	Levofloxacin (5 mg/ml)	NI
Tetræolie (1 % vol/vol)	NI	Pentamidin (300 ng/ml)	NI
Goldenseal (100 %)	NI	Isoniazid (50 µg/ml)	NI
Albuterol-sulfat (100 µg/ml)	NI	Rifampicin (120 µg/ml)	NI
Budesonid (12,8 µg/ml)	NI	Pyrazinamid (500 µg/ml)	NI
Fluticason (5 µg/ml)	NI	Ethambutol (60 µg/ml)	NI
Zicam (1 podning/1,67 ml spytpøve)	NI	Streptomycin (25 µg/ml)	NI

NI: Ingen rapporterbart interferens med BD MAX MDR-TB-analysen.

I: Rapporterbart interferens med BD MAX MDR-TB-analysen.

^a1,5 % vægt/vol maksimumkoncentration, hvor der ikke blev observeret interferens.

Blandet infektion/kompetitiv interferens

Den blandede infektions-/kompetitive interferensstudie var designet til at evaluere BD MAX MDR-TB-analysen evne til at påvise lavt positive resultater ved tilstedeværelse af organismer af typen non-mycobacterium tuberculosis (NTM), som kan findes i humant sputum. Fire (4) organismer blev testet ved høje koncentrationer (1×10^6 celler/ml sputum) blandet med *M. bovis* BCG ved 2x MTBC-påvisningsgrænse. De testede organismer var *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* og *M. malmoense*. MTBC blev korrekt påvist af BD MAX MDR-TB-analysen, når de blev kombineret med deres simulerede høje målkoncentrationer blandet med infektionspræparater.

Præcision

Præcision inden for laboratoriet blev evalueret for BD MAX MDR-TB-analysen på én (1) klinik. Testning blev udført over 12 dage med 2 kørsler pr. dag (en for hver af 2 operatører) for i alt 24 kørsler. Hvert panel indeholdt en vildtype *M. tuberculosis*-stamme (RIF- og INH-følsom) og blev klargjort i en ubearbejdet sputumatriks. Følgende koncentrationer blev anvendt som spikenniveauer for målorganisme, der var indeholdt i hvert panelmedlem:

- Resistens moderat positiv (MP): ≥ 2 og ≤ 3 x påvisningsgrænse
- MTB moderat positiv (MP): ≥ 2 og ≤ 3 x påvisningsgrænse
- Resistens lav positiv (LP): ≥ 1 og < 2 x påvisningsgrænse
- MTB lav positiv (LP): ≥ 1 og < 2 x påvisningsgrænse
- Sand negativ (TN): Negativ prøve (intet mål)

Resultaterne for præcisionsundersøgelsen for TN-, resistens-MP-, MTB MP- og resistens-MP-prøver viste 100 % overensstemmelse (tabel 25). Resultaterne for præcisionsstudiet for resistens-LP-prøver viste 98,6 % overensstemmelse. Alle første ikke-rapporterbare resultater, undtagen én, blev gentaget ifølge anvisningerne på indlægssedlen. Prøver, der først gav resultatet <MTB Low POS> (MTB Lav POS), gav det forventede resultat ved gentagelsen.

Tabel 25: Resultater for præcisionsstudiet ved brug af ét lot af BD MAX MDR-TB-analysen

Kategori	Overensstemmelse med forventede resultater	
	<i>M. tuberculosis</i> (95 % CI)	Resistens (95 % CI)
MP	100 % 72/72 (94,9–100,0)	100 % 72/72 (94,9–100,0)
LP	100 % 72/72 (94,9–100,0)	98,6 % 70/71 (92,4–99,8)
TN ^a	100 % 72/72 (94,9–100,0)	100 % 72/72 (94,9–100,0)

^aFor kategorien sand negativ (TN) indikerer den rapporterede overensstemmelse procentdelen af de negative resultater.

Reproducerbarhed

Studiet af reproducerbarheden fra instrument til instrument blev udført med de samme paneler, som er beskrevet for præcisionsstudiet ovenfor.

Prøverne i hver kategori blev testet tredobbelt på fem (5) forskellige dage af to (2) forskellige teknikere på tre (3) forskellige instrumenter med ét (1) lot af reagenser.

For reproducerbarhed fra instrument til instrument var den overordnede procentvise overensstemmelse 100 % for MTB MP, MTB LP, resistens-MP og TN. Overordnet procentvis overensstemmelse var 97,8 % for resistens-LP (tabel 26). Den kvantitative reproducerbarhed på tværs af steder og efter prøvekategori er opstillet nedenfor i tabel 27.

Tabel 26: Studieresultater for reproducerbarhed fra instrument til instrument ved brug af ét lot af BD MAX MDR-TB-analysen

Kategori	Instrument 1	Instrument 2	Instrument 3	Samlet	
				Overensstemmelse	95 % CI
TN	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
MTB LP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
Resistens LP	100 % (30/30)	96,6 % (28/29)	96,7 % (29/30)	97,8 % (87/89)	(92,2–99,4)
MTB MP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
Resistens MP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)

Tabel 27: Samlede resultater for underliggende numerisk CT-score i studie af reproducerbarhed fra instrument til instrument

Variabel	Kategori	Overens./N	Middel	Inden for kørsel		Mellem kørsel på dag		Mellem dag		Mellem instrumenter		Samlet	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Ct.Score (MTB1)	MP	59/90	38,6	0,81	2,1	0,00	0,0	0,21	0,6	0,00	0,0	0,84	2,2
	LP	52/90	38,5	0,88	2,3	0,38	1,0	0,00	0,0	0,18	0,5	0,98	2,5
Ct.Score (MTB2)	MP	90/90	35,8	0,70	1,9	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	0,3	0,71	2,0
	LP	90/90	36,1	0,74	2,1	0,00	0,0	0,06	0,2	0,29	0,8	0,80	2,2

BEMÆRK: De viste værdier er dem, der blev opnået for målet i prøver, der gav resultatet MTB påvist.

For studiet af reproducerbarhed fra lot til lot blev der testet tre lots af reagenser i hver kategori på ét enkelt instrument med 2 udførte kørsler pr. dag over fem forskellige dage. De anvendte paneler var de beskrevne under overskriften

Præcision ovenfor. Resultater fra 5-dages-studiet for instrument til instrument blev anvendt til at generere data for ét lot af reagenser for studiet fra lot til lot. For reproducerbarhed fra lot til lot var den overordnede, procentvise overensstemmelse henholdsvis 98,9 % for MTB MP, MTB LP og resistens-MP, 96,6 % for resistens-LP og 100 % for TN (tabel 28).

Tabel 28: Studieresultater for reproducerbarhed fra lot til lot ved brug af tre lot af BD MAX MDR-TB-analysen

Kategori	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Samlet	
				Overensstemmelse	95 % CI
TN	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9 %, 100 %)
MTB LP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)
Resistens-LP	96,6 % (28/29)	96,7 % (29/30)	96,7 % (29/30)	96,6 % (86/89)	(90,6 %, 98,8 %)
MTB MP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)
Resistens MP	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	100 % (30/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)

Overførsel/krydskontaminering

Der blev udført et studie af overførsel inden for kørsler og mellem kørsler under bearbejdningen af prøver med høj bakteriel MTBC i BD MAX MDR-TB-analysen. Det positive panel bestod af MTBC-organisme spiket i STR-behandlet spyt ved en koncentration på 1×10^6 CFU/ml. De negative panelmedlemmer indeholdt ingen MTBC-organisme. Tolv (12) replikater af det højt positive panelmedlem og 12 replikater af det negative panelmedlem blev testet i hver kørsel ved skiftende negative og positive prøver. I alt 9 kørsler med 24 prøver i hver blev kørt på tværs af flere instrumenter. Af de 108 negative prøver, der blev testet i dette studie, gav én prøve et positivt resultat.

LITTERATUR

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: WHO, 2017.
2. World Health Organization. Framework of Indicators and Targets for Laboratory Strengthening under the End TB Strategy Geneva: WHO, 2016.
3. Pai M, Schito M. *Tuberculosis* diagnostics in 2015: landscape, priorities, needs, and prospects. J Infect Dis 2015; 211 Suppl 2:S21-8.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to the latest edition).
5. Centers for Disease Control and Prevention, and National Institutes of Health. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood L.C. and Wislon D.E. (eds) (2009). HHS Publication No. (CDC) 21–1112.
6. Leber, Amy L. (ed.) 2016. Clinical Microbiology Handbook. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
7. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology – A Guide for the Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546
8. BD MAX System User's Manual (refer to the latest version) BD Life Sciences, Sparks, MD 21152 USA.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline. Document MM3 (refer to the latest edition).
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test performance; Approved Guideline, Document EP12 (refer to the latest edition).

Ændringshistorik

Revision	Dato	Ændringsoversigt
(08)	2019-06	Opdateret R/S for stamme-id TB112 i tabel 19. Opdateret påvisningsgrænse for sput (CFU/ml) for <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) MTBC i tabel 21.
(09)	2020-05	Trykt brugsanvisning konverteret til elektronisk format, og adgangsoplysninger tilføjet til brug ved hentning af dokumentet fra bd.com/e-labeling . Tilsluttet brug tydeliggjort. Føjet yderligere oplysninger til afsnittet Reagenser og materialer. Figurene 1, 2 og 3 er opdateret. Tilføjet begrænsning i forhold til pædiatriske patienter. Opdateret og tydeliggjort afsnittet Funktionsdata. Adresser til australsk og newzealandsk sponsor er opdateret.
(10)	2020-11	Opdaterede GHS-oplysninger i Advarsler og forholdsregler. Funktionstabellerne er revideret efter en forbedring af påvisningen af RIF-resistens som anvendes i softwaren. Denne ændring resulterede i en opdatering af RIF-påvisningsnumrene i og relateret til tabellerne 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26 og 28.

Nogle af de nedenfor angivne symboler gælder muligvis ikke for dette produkt.



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabricante / Atқарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производитель / Уробца / Proizvođač / Tillverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商



Use by / Исползвайте до / Spotføjte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználhatóig dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlietot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Upotrijebiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати до ліне / 使用截止日期

YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
ГТГГ-ММ-ДД / ГТГГ-ММ (ММ = края на месеца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (ММ = koniec miesiąca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (ММ = slutning af måned)
JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (ММ = Monatsende)
EEEE-MM-HH / EEEE-MM (ММ = τέλος του μήνα)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (ММ = fin del mes)
AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (ММ = fin du mois)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (ММ = kraj mjeseca)
ÉÉÉÉ-HH-NN / ÉÉÉÉ-HH (HH = hónap utolsó napja)
AAAA-MM-GG / AAAA-MM (ММ = fine mese)
ЖОЖОЖ-АА-КК / ЖОЖОЖ-АА / (АА = айдың соңы)
YYYY-MM-DD/YYYY-MM (ММ = 월말)
MMMM-MM-DD / MMMM-MM (ММ = mēnesio pabaiga)
GGGG-MM-DD/GGGG-MM (ММ = mēneša beigas)
JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (ММ = einde maand)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (ММ = slutten av måneden)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (ММ = koniec miesiąca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (ММ = fim do mês)
AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii)
ГТГГ-ММ-ДД / ГТГГ-ММ (ММ = конец месяца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (ММ = koniec miesiąca)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (ММ = kraj mjeseca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (ММ = slutet av månaden)
YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
PPPP-MM-DD / PPPP-MM (ММ = кінець місяця)
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (ММ = 月末)



Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalogsszám / Numero di catalogo / Каталог нөмірі / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом / 目录号



Authorized Representative in the European Community / Оторизирани представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizuirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségekben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / 유입 공동체의 위임 대표 / Įgaliojatis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret repræsentant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Representante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Evropskoj uniji / Autoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 歐洲共同體授權代表



In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiniaparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska romagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnostikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жұриетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisais / Medicīnas ierīces, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispositiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики ин витро / Medicinska romôcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Dijagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики ин витро / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturpiirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hömersékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperaturlimit / Temperaturbegrensnig / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatura / Ограничение температуры / Ohraničenje teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Número de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Нопама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot number / Batch-kode (parti) / Kod partii (serie) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (not) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії / 批号 / 亚批



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teststheze elegendő / Contenido suficiente per <n> test / <n> testrepi yuñsh jetkilikti / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor <n> testen / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(a) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli miktarda içerir / Вистачить для аналізів: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prosdudijte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaitkite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultati instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullanım Talimatları na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明



Do not reuse / Не използвайте отново / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolosiți / He ispoľzovať повторно / Nepoužívať opakovane / Ne upotrebļavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kulanmaýın / Не використовувати повторно / 请勿重复使用



Serial number / Серийн номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Тамаалык нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sérijas numurs / Serie number / Numer serjyny / Número de série / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarası / Номер серії / 序列号



For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качества вoдo на работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamises / Réservé à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárólag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек жумысты бағалау үшін / IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienigi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering af IVD-ydelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики ин витро / Určenie iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirmesi için / Тільки для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估

For US: "For Investigational Use Only"



Lower limit of temperature / Долен лимит на температурата / Dolni hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiir / Limite inférieure de température / Najnižja dovoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Температураны төменгі рұқсат шегі / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurlimiet / Nedre temperaturgrænse / Dolna granica temperatury / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sıcaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限

	Control / Контролно / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бакылай / 컨트롤 / Kontrolé / Kontrolle / Controle / Controllo / Контроль / kontroll / Контроль / 对照
	Positive control / Положителен контрол / Pozitívni kontrola / Pozitiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positiivne kontroll / Contrôle positif / Pozitívna kontrola / Pozitív kontroll / Controllo positivo / Оң бакылай / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitívá kontrolė / Positiieve controle / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивний контроль / 阳性对照试剂
	Negative control / Отрицателен контрол / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negatiivne kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negativ kontroll / Controllo negativo / Негативтік бакылай / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negativá kontrolė / Negatieve controle / Kontrola ujemna / Controllo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatif kontrol / Негативний контроль / 阴性对照试剂
	Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: етиленов оксид / Způsob sterilizace: etylenoxid / Steriliseringsmetode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseerimismeetod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation: oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metoda di sterilizzazione: ossido di etilene / Стерилизация адиси – этилен тотыгы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxide / Steriliseringsmetode: etylenoksid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metóda sterilizácie: etylenoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: этиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷
	Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringsmetode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseerimismeetod: kiirgus / Méthode de stérilisation: irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metoda di sterilizzazione: irradiazione / Стерилизация адиси – сәуле түсіру / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringsmetode: bestråling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metodă de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metóda sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračevanje / Steriliseringsmetod: stråling / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилизації: опроміненням / 灭菌方法: 辐射
	Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Bioloogilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Rischio biologico / Биологиялык төөкелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Bioloģiskie risks / Biologisk risiko / Biologisk risk / Biolojisk Riskler / Биологічна небезпека / 生物学风险
	Caution, consult accompanying documents / Внимание, направете справка в придружаващите документи / Pozor! Prostudujte si přiloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatus! Lugeka kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Urozorenje, koristi prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Demesio, žiūrėkite priedamais dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Výstraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažnja! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію / 小心, 请参阅附带文档
	Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ulemine temperatuuripiiri / Limite supérieure de température / Temperatura dozwoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температуранын рұқсат етілген жоғарғы шегі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurilimiet / Øvre temperaturgrense / Górná granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Øvre temperaturgräns / Sicaklık üst sınırı / Максимальная температура / 温度上限
	Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostredí / Orbevares tørt / Trocklagern / Φυλάξτε το στεγνό / Maintenir seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ күйінде ұста / 건조 상태 유지 / Laikykite sausai / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holds tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávajte v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras torrt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологи / 请保持干燥
	Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingsstidspunkt / Entnahmeuhrzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жынау уақыты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de colecta / Ora colectării / Врема сбора / Doba odberu / Vreme prikupljanja / Uppsamlingsstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间
	Peel / Обенете / Otevíte zde / Åbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Ψιτίρη қабатын алып таста / 벗기다 / Pliešti čia / Atīmēt / Schillen / Trek av / Oderwać / Destacar / Se dezlipște / Отклеить / Odrhните / Oljūsti / Dra isår / Ayırma / Відклеїти / 撕下
	Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διήτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Тесик тесу / 절취선 / Perforacija / Perforăcia / Perforatie / Perforacja / Perforação / Perforare / Перфорация / Perforăcia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔
	Do not use if package damaged / Не използвайте, ако опаковката е повредена / Nepoužívejte, je-li obal poškozený / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhal beschädigter Packungnicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά / No usar si el paquete está dañado / Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud / Ne pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használja, ha a csomagolás sérült / Non usare se la confezione è danneggiata / Erep paket бүзылган болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakuotė pažeista, nenaudoti / Nelietot, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívať, ak je obal poškozený / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalai hasar götmüşse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженої упаковки / 如果包装破损, 请勿使用
	Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte přilísnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgusest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Övja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Salpınan jерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródeł ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / Не нагревать / Uchovávajte mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Берегти від дії тепла / 请远离热源
	Cut / Срежете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Rezi / Vágja ki / Tagliare / Keciřia / 잘라내기 / Kirpti / Nogriez / Knippen / Kutt / Odciać / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstřihněte / Iseći / Klipp / Kesme / Pozpizati / 剪下
	Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmedatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuupäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жынаған тізбекүні / 수집 날짜 / Paėmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato prøvetaking / Data pobrania / Data de colecta / Ora colectării / Врема сбора / Dátum odberu / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplama tarihi / Дата забору / 采集日期
	µL/test / µL/тест / µL/Test / µL/εξέταση / µL/prueba / µL/teszt / µL/테스트 / мкл/тест / µL/tyrimas / µL/pārbaude / µL/teste / мкл/анализ / µL/检测
	Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte světlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de la luz / Hoida eemal valgusest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródeł światła / Manter ao abrigo da luz / Ferij de lumină / Хранить в темноте / Uchovávajte mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Берегти від дії світла / 请远离光线
	Hydrogen gas generated / Образуван е водород газ / Možnost úniku plyného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadrži hydrogen vodik / Hidrogeen gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтөктес сүтгери пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas degradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobada se vodonik / Genererad vätgas / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакция з виділенням водню / 会产生氢气
	Patient ID number / ИД номер на пациента / ID pacienta / Patientens ID-nummer / Patienten-ID / Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς / Número de ID del paciente / Patsiendi ID / No d'identification du patient / Identifikációs broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялық нөмірі / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienummer van de patiënt / Patientens ID-nummer / Nummer ID pacienta / Número da ID do doente / Numár ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Идентификатор пациента / 患者标识号



Fragile, Handle with Care / Чупливо, Работете с необходимото внимание. / Křehké. Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Örn, käsitsege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomijivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынгыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkitės atsargiai. / Trausls; rūkotių uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsigtig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Frágil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Křehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomijivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放



bd.com/e-labeling



Teknisk service og support: Kontakt den lokale BD-repræsentant, eller besøg bd.com.



Becton, Dickinson and Company
7 Loveton Circle
Sparks, Maryland 21152 USA



Benex Limited
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin, Ireland

Australian Sponsor:

Becton Dickinson Pty Ltd.
66 Waterloo Road
Macquarie Park NSW 2113
Australia

New Zealand Sponsor:

Becton Dickinson Limited
14B George Bourke Drive
Mt. Wellington Auckland 1060
New Zealand

BD, the BD Logo, BBL, MAX, MGIT, and MycoPrep are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. © 2020 BD. All rights reserved.