

In-vitro-Diagnostikum

Zur Verwendung mit dem BD MAX™-System



VERWENDUNGSZWECK

Der BD MAX™ Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Assay (Test auf Tuberkulose mit Mehrfachresistenz (MDR-TB)), der mit dem BD MAX-System ausgeführt wird, ist ein automatisierter qualitativer Test für die *In-vitro*-Diagnostik zum direkten Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex(MTBC)-DNA in Sedimenten von nativem Sputum oder konzentriertem Sputum, die aus induzierten oder expektorierten Sputa präpariert wurden. In Proben, in denen MTBC-DNA nachgewiesen wurde, weist der BD MAX MDR-TB auch Mutationen des *rpoB*-Gens nach, die mit Rifampin-Resistenz assoziiert sind, sowie Mutationen im *katG*-Gen und der Promotorregion des *inhA*-Gens, welche mit Isoniazid-Resistenz assoziiert sind.

Beim Test werden für die Amplifikation spezifischer DNA-Zielsequenzen die Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und für die Detektion von MTBC-DNA sowie der DNA, die mit Mutationen in den *rpoB*- und *katG*-Genen assoziiert wird, und der *inhA*-Promoterregion, die mit multiresistenter TB assoziiert wird, fluorogene zielspezifische Hybridisierungssonden verwendet.

Der BD MAX MDR-TB-Test ist für die Verwendung mit Proben von Patienten mit klinischem Verdacht auf Tuberkulose (TB) vorgesehen, die keine Tuberkulose-therapie erhalten haben oder in den letzten sechs Monaten weniger als drei Tage eine Tuberkulose-therapie erhalten haben. Der Test soll bei der Diagnose einer Lungentuberkulose helfen, wenn er in Verbindung mit klinischen und anderen Laborbefunden verwendet wird.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG DES VERFAHRENS

Tuberkulose (TB) ist eine Infektionskrankheit, die von *M. tuberculosis*-Komplex(MTBC)-Spezies verursacht wird. Sie stellt auch weiterhin ein globales Gesundheitsproblem dar, das jährlich für ca. 10,4 Millionen Krankheitsfälle und 1,7 Millionen Todesfälle verantwortlich ist.¹ Multiresistente TB (MDR-TB) ist eine anhaltende Bedrohung und eine kompliziertere Form der Erkrankung, da MTBC sowohl gegen Rifampin (RIF) als auch Isoniazid (INH) resistent ist.¹ 2016 traten 600.000 neue Fälle mit einer Resistenz gegen Rifampin (RRTB), dem wirksamsten Mittel der ersten Wahl, auf; davon handelte es sich bei 490.000 Fällen um eine multiresistente TB (MDR-TB).¹ 2016 hat die WHO neue Leitlinien für TB-Tests veröffentlicht, in denen schnelle molekulare Tests zum Nachweis von MDR-TB gefordert werden.² Der schnelle und genaue Nachweis von MTBC und arzneimittelresistenter Formen von ihr ist wichtig, um Patienten mit dieser Erkrankung auf angemessene Weise zu identifizieren und zu behandeln. Hierdurch soll dazu beigetragen werden, die Sterblichkeitsrate zu verringern und die Ausbreitung von TB zu stoppen.³

Der BD MAX MDR-TB liefert ein integriertes Ergebnis für Resistenz gegenüber MTBC (genomische Mehrfachkopie-Zielsequenz IS6110 und IS1081 sowie eine genomische Einfachkopie-Zielsequenz), RIF (RRDR-Codonen 507-533) und INH (*inhA*-Promoterregion und *katG*-315-Codon), automatisiert den Testvorgang und minimiert manuelle Eingriffe vom Zeitpunkt der Platzierung der Probe im BD MAX-System bis zum Abrufen der Ergebnisse. Der auf dem BD MAX-System durchgeführte BD MAX MDR-TB-Test kann im Gegensatz zu herkömmlichen Kultivierungsmethoden und Medikamentenresistenztests, die Wochen dauern können, Ergebnisse für 24 Proben in weniger als 4 Stunden liefern.

VERFAHRENSGRUNDLAGEN

Sedimente von nativem Sputum oder konzentriertem Sputum, die aus induzierten oder expektorierten Sputa vorbereitet wurden, werden von Probanden entnommen und in einem abgedichteten Entnahmebehälter in das Labor gebracht. Mit BD MAX STR wird eine Dilution der Probe im Entnahmebehälter vorbereitet. Das endgültige Verhältnis von STR:Probe beträgt 2:1. Der Entnahmebehälter wird danach 10-mal geschüttelt, bei Raumtemperatur 5 Minuten lang inkubiert und nochmals 10-mal kräftig geschüttelt. Die mit BD MAX STR behandelte Probe wird dann bei Raumtemperatur 25 Minuten lang inkubiert. Mit einer BD MAX Transfer Pipet (Transferpipette) werden 2,5 ml der mit STR behandelten Probe in ein beschriftetes BD MAX MDR-TB Sample Tube (Probenröhrchen) überführt. Das BD MAX MDR-TB Sample Tube wird dann mit einer Septum-Verschlusskappe verschlossen und in das BD MAX-System überführt. Sobald die Arbeitsliste erstellt und das BD MAX-Gerät mit der Probe, einem BD MAX MDR-TB Unitized Reagent Strip (Einzel-Reagenzstreifen) und einer PCR-Cartridge beladen wurde, wird der Lauf gestartet und es sind keine weiteren manuellen Eingriffe erforderlich. Die Probenvorbereitung, einschließlich Lyse des Zielorganismus, Extraktion und Konzentration der DNA, Reagenzienrehydrierung, Amplifikation sowie Detektion der Nukleinsäuren-Zielsequenz mittels Echtzeit-PCR, erfolgen auf dem BD MAX-System automatisch. Das BD MAX-System führt die Interpretation des Signals automatisch durch. Der Test enthält außerdem eine Probenverarbeitungskontrolle, die sich im Extraktionsröhrchen befindet und Extraktions-, Konzentrations- und Amplifikationsschritten unterliegt. Mit der Probenverarbeitungskontrolle werden die Anwesenheit von potenziellen Hemmsubstanzen sowie ein mögliches System- oder Reagenzienversagen überprüft.

Das BD MAX-System verwendet für die Durchführung der Zellyse und der DNA-Extraktion eine Kombination aus Reagenzien und Hitze. Die freigesetzten Nukleinsäuren werden von magnetischen Affinitätsbeads gebunden. Die Beads mit den gebundenen Nukleinsäuren werden gewaschen und die Nukleinsäuren durch Erhitzen in Elutionspuffer eluiert. Die eluierte DNA wird neutralisiert und in die Master-Mix-Röhrchen überführt, um die PCR-Reagenzien zu rehydrieren. Nach der Rehydrierung dispensiert das BD MAX-System ein Festvolumen gebrauchsfertiger PCR-Lösung in die BD MAX PCR-Cartridge. Das System versiegelt vor Beginn der PCR die Mikroventile in der BD MAX PCR-Cartridge, um die Verdunstung und Amplicon-Kontamination des Amplifikationsgemisches zu verhindern.

Die amplifizierten DNA-Zielsequenzen werden mittels Hydrolyse-Sonden (TaqMan®) nachgewiesen, die an einem Ende mit einem fluoreszierenden Reporterfarbstoff (Fluorophor) und am anderen Ende mit einer Quencher-Gruppe markiert sind. Mit anderen Fluorophoren markierte Sonden werden zum Nachweis der *M. tuberculosis*-Komplex-DNA, Rifampin-Resistenz, Isoniazid-Resistenz und der Probenverarbeitungskontroll-Amplifikate in den fünf unterschiedlichen optischen Kanälen des BD MAX-Systems verwendet. Beim Nachweis von Rifampin-Resistenz werden Schmelzvorgänge genutzt, indem Mutationen in dem aus 81 Basenpaaren bestehenden Bereich der RRDR des *rpoB*-Gens nachgewiesen werden, und Isoniazid-Resistenz wird durch den Nachweis von Mutationen in der *inhA*-Promoterregion und dem *katG*-Gen bestimmt. Das BD MAX-System prüft diese Signale für jeden Zyklus und liefert nach der Interpretation der erhaltenen Daten am Ende des Programms die Endergebnisse.

REAGENZIEN UND MATERIALIEN

BESTELL-NR.	Inhalt	Menge
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E6) <i>Getrockneter PCR-Master-Mix mit Nukleotiden, Ziel-Molekularsonden (0,006 % Gew./Vol.) und -Primern (0,01 % Gew./Vol.) und PCR-Enzym (3E–14 % Gew./Vol.).</i>	24 Tests (2 x 12 Röhrchen)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E5) <i>Getrockneter PCR-Master-Mix mit Nukleotiden, Ziel- und Probenverarbeitungskontroll-Molekularsonden (0,006 % Gew./Vol.) und -Primern (0,008 % Gew./Vol.) und PCR-Enzym (3E–14 % Gew./Vol.).</i>	24 Tests (2 x 12 Röhrchen)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips (Reagenzstreifen) <i>Einzel-Reagenzstreifen mit Waschpuffer mit 0,1 % Vol./Vol. Tween® 20 und 3,8 % Vol./Vol. Tween 80 (0,75 ml), Elutionspuffer (0,75 ml), Neutralisationspuffer mit 0,02 % Vol./Vol. Tween 20 (0,75 ml) und bindender Lösung mit 5 % Vol./Vol. Triton® X-100 (0,75 ml) und Einwegpipettenspitzen, die für die Probenverarbeitung und DNA-Extraktion erforderlich sind.</i>	24 Tests
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (E7) <i>Getrocknetes Extraktionsreagenz mit magnetischen DNA-Affinitätsbeads (6,4 % Gew./Vol.), Protease-Reagenzien (6,7 % Gew./Vol.) und Probenverarbeitungskontrolle</i>	24 Tests (2 x 12 Röhrchen)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube (Probenröhrchen)	24 Tests (2 x 12 Röhrchen)
	BD MAX™ Transferpipetten	25
	Septum-Verschlusskappen	25

BENÖTIGTE, JEDOCH NICHT MITGELIEFERTER GERÄTE UND MATERIALIEN

- BD MAX™ STR (Sample Treatment Reagent) (BD, Bestell-Nr. 443806)
- BD MAX™ PCR-Cartridges (BD, Bestell-Nr. 437519)
- Externe Kontrollen
- Laborkittel und Einweghandschuhe, ungepudert
- Behälter für biomedizinische Abfälle
- Stoppuhr oder Laborwecker

Für die Entnahme von nativem Sputum:

- Trockene, saubere, abgedichtete Behälter für die Entnahme von Sputum

EMPFOHLENE, JEDOCH IM KIT NICHT MITGELIEFERTER MATERIALIEN

- Nephelometer
- Sterile Röhrchen
- Sterile 3- bis 5-mm-Glasperlen
- Kulturmedium (MGIT™-Bouillon oder 7H9-Bouillon)
- Middlebrook OADC
- 7H10-/7H11-Agarplatten
- phosphatgepufferte Kochsalzlösung
- Drigalskispatel
- Vortexer
- BD BBL™ MycoPrep™

WARNUNGEN UND VORSICHTSMASSNAHMEN

Gefahr



H312 Gesundheitsschädlich bei Hautkontakt.

H314 Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.

H315 Verursacht Hautreizungen.

H317 Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

H319 Verursacht schwere Augenreizung.

H334 Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen.

H335 Kann die Atemwege reizen.

H411 Giftig für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung.

H412 Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung.

P260 Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol nicht einatmen.

P261 Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden.

P264 Nach Gebrauch gründlich waschen.

P272 Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen.

P273 Freisetzung in die Umwelt vermeiden.

P280 Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.

P285 Bei unzureichender Belüftung Atemschutz tragen.

P301+P330+P331 BEI VERSCHLUCKEN: Mund ausspülen. KEIN Erbrechen herbeiführen.

P312 Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.

P303+P361+P353 BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen/duschen.

P363 Kontaminierte Kleidung vor erneutem Tragen waschen.

P321 Besondere Behandlung (siehe auf diesem Kennzeichnungsetikett).

P304+P340 BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen.

P310 Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.

P305+P351+P338 BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen.

P302+P352 BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Mit viel Wasser/... waschen.

P333+P313 Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.

P337+P313 Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.

P391 Verschüttete Mengen aufnehmen.

P405 Unter Verschluss aufbewahren.

P403+P233 Behälter dicht verschlossen an einem gut belüfteten Ort aufbewahren.

P501 Inhalt/Behälter in einer geeigneten Behandlungs- und Entsorgungseinrichtung gemäß den geltenden Gesetzen und Bestimmungen und entsprechend den Produkteigenschaften zum Zeitpunkt der Entsorgung entsorgen.

- Der BD MAX MDR-TB-Test ist ein *In-vitro*-Diagnostikum.
- Der BD MAX MDR-TB-Test sollte im Labor im Temperaturbereich von 18 °C bis 28 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 20 bis 80 % durchgeführt werden, um eine optimale Leistung zu gewährleisten.
- Der BD MAX MDR-TB-Test ist für Tests mit Sedimenten von nativem Sputum oder konzentriertem Sputum bestimmt, die aus induzierten oder expektorierten Sputa vorbereitet wurden.
- Reagenzien bzw. Materialien nach Ablauf des Verfallsdatums nicht verwenden.
- Das Kit nicht verwenden, wenn das Sicherheitssiegel an der äußeren Verpackung bei Erhalt aufgebrochen ist.
- Reagenzien nicht verwenden, wenn die Schutzbeutel bei Erhalt geöffnet oder beschädigt sind.
- Reagenzien nicht verwenden, wenn sich in den Reagenzienbeuteln kein Trockenmittel befindet oder dieses in den Beuteln aufgebrochen ist.
- Das Trockenmittel nicht aus den Reagenzienbeuteln entfernen.
- Schutzbeutel mit Reagenzien nach jedem Gebrauch sofort wieder mit dem Zip-Verschluss verschließen. Vor dem Verschließen der Beutel überschüssige Luft vollständig aus den Schutzbeuteln herauspressen.
- Reagenzien vor Hitze und Feuchtigkeit schützen. Wenn die Reagenzien längere Zeit Feuchtigkeit ausgesetzt sind, kann ihre Leistung beeinträchtigt werden.
- Reagenzien mit geöffneter oder beschädigter Verpackungsfolie nicht verwenden.

- Reagenzien aus unterschiedlichen Beuteln und/oder Kits bzw. Chargen nicht mischen.
- Verschlusskappen nicht untereinander austauschen oder wiederholt verwenden, wenn sie bereits auf einem Röhrchen verwendet wurden, das mit STR behandelte Proben enthält. Dies könnte zu Kontamination führen und die Testergebnisse verfälschen.
- BD MAX Sample Tube nicht wiederverwenden.
- Die Einzel-Reagenzstreifen auf korrekte Flüssigkeitsfüllung prüfen (sicherstellen, dass die Flüssigkeiten sich am Boden des Reagenzreservoirs befinden) (siehe Abbildung 1).
- Die Einzel-Reagenzstreifen überprüfen, um sicherzustellen, dass alle Pipettenspitzen vorhanden sind (siehe Abbildung 1).
- Beim Gebrauch von chemischen Lösungen ist Vorsicht geboten, damit die Barcodes des Master Mix und der Extraktionsröhrchen nicht unlesbar werden.
- Eine gute Labortechnik ist für eine optimale Testleistung unerlässlich. Aufgrund der hohen analytischen Sensitivität dieses Tests ist sorgfältig darauf zu achten, die Reinheit aller Materialien und Reagenzien zu erhalten.
- Werden in den gleichen, allgemein zugänglichen Laborbereichen noch andere PCR-Tests durchgeführt, ist sorgfältig darauf zu achten, dass das BD MAX MDR-TB-Kit, alle zum Testen benötigten weiteren Reagenzien sowie das BD MAX-System nicht kontaminiert werden. Eine Kontamination der Reagenzien durch Mikroorganismen und Desoxyribonuklease (DNase) stets vermeiden. Schutzhandschuhe müssen vor der Handhabung von Reagenzien und Cartridges gewechselt werden.
- Die BD MAX PCR-Cartridge nach dem Gebrauch nicht aufbrechen, um eine Kontamination der Umgebung mit Amplifikaten zu vermeiden. Die Dichtungen in den BD MAX PCR Cartridges sollen eine Kontamination verhindern.
- Das Labor sollte routinemäßige Überprüfungen des Umfelds durchführen, um das Risiko von Kreuzkontaminationen zu minimieren.
- Die Durchführung des BD MAX MDR-TB-Tests außerhalb des empfohlenen Zeitrahmens und Temperaturbereichs für den Probentransport und die Probenaufbewahrung kann zu ungültigen Ergebnissen führen. Assays, die innerhalb der angegebenen Zeitspannen und Temperaturbereiche nicht abgeschlossen werden, sollten wiederholt werden.
- Nach den Richtlinien oder Vorschriften örtlicher, regionaler bzw. staatlicher Bestimmungen oder der Zulassungsorganisationen können zusätzliche Kontrollen getestet werden.
- Proben immer wie potenzielle Krankheitserreger behandeln und dabei die Richtlinien zum sicheren Arbeiten im Labor einhalten, wie sie z. B. im CLSI Dokument M29⁴ und in Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories⁵ beschrieben sind.
- Bei der Handhabung von allen Reagenzien Schutzkleidung und Einweghandschuhe tragen.
- Nach Beendigung des Tests gründlich die Hände waschen.
- Nicht mit dem Mund pipettieren.
- In Bereichen, in denen mit Proben oder Kit-Reagenzien gearbeitet wird, nicht rauchen, trinken, kauen oder essen.
- Nicht verbrauchte Reagenzien und Abfälle gemäß den örtlichen, regionalen bzw. staatlichen Bestimmungen entsorgen.
- Weitere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Verfahren sind dem Benutzerhandbuch des BD MAX-Systems⁸ zu entnehmen.

LAGERUNG UND STABILITÄT

Entnommene Proben von nativem Sputum während eines Transports von bis zu 3 Tagen zwischen 2 °C und 35 °C lagern. Vor übermäßiger Hitzeeinwirkung schützen.

Natives Sputum: Proben können vor der Behandlung mit STR bei 2 °C–8 °C bis zu weitere 168 Stunden (7 Tage) aufbewahrt werden.

Sputumsediment: Proben können vor der Behandlung mit STR bei 2 °C–8 °C bis zu weitere 168 Stunden (7 Tage) aufbewahrt werden.

Mit BD MAX STR behandelte Proben können bei 2 °C–28 °C maximal 72 Stunden aufbewahrt werden.

Vorbereitete BD MAX MDR-TB Sample Tubes können nach der Behandlung mit STR bei 2 °C–28 °C maximal 72 Stunden aufbewahrt werden.

Die BD MAX MDR-TB-Komponenten sind bei 2 °C–28 °C bis zum aufgedruckten Verfallsdatum stabil. Keine Testkomponenten nach Ablauf ihres Verfallsdatums verwenden.

Der BD MAX MDR-TB-Master-Mix und die Extraktionsröhrchen werden in versiegelten Beuteln geliefert. Um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen, Beutel nach dem Öffnen sofort wieder verschließen. Reagenzienröhrchen sind nach dem ersten Öffnen und erneuten Verschließen des Beutels bis zu 14 Tage lang bei 2 °C–28 °C stabil.

GEBRAUCHSANWEISUNG

Probenentnahme und Transport

Um eine ausreichende Probe zu erhalten, muss diese Arbeitsanleitung zur Probenentnahme genau befolgt werden. Alle Proben sind gemäß den Empfehlungen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC),⁵ den Empfehlungen im *Clinical Microbiology Procedures Handbook*⁶ oder dem Verfahrenshandbuch Ihrer Einrichtung zu entnehmen und zu transportieren. Das native Sputum sollte den Patienten sitzend oder stehend entnommen werden. Patienten sollten vor der Entnahme des Sputums den Mund ausspülen, um mögliche Speisereste oder sonstige Rückstände zu entfernen.

Sedimente von nativem Sputum oder konzentriertem Sputum, die aus induzierten oder expektorierten Sputumproben vorbereitet wurden, werden wie folgt entnommen:

HINWEIS: Proben mit offensichtlichen Speiseresten oder anderen Feststoffen verwerfen.

1. Natives Sputum: Unter Verwendung eines abgedichteten Behälters für die Entnahme von Sputum mindestens 1 ml Sputum entnehmen. Den Behälter beschriften und zum Labor bringen (siehe Abschnitt „Lagerung und Stabilität“).

2. Sputumsediment: Die Sputumprobe gemäß der Methode von Kent und Kubica mit NALC/NaOH dekontaminieren.⁷ Das Sediment in bis zu 2 ml aus 67 mmol Phosphat/Wasserpuffer erneut suspendieren. Den Behälter beschriften und zum Labor bringen (siehe Abschnitt „Lagerung und Stabilität“). Für Tests mit dem BD MAX MDR-TB wird mindestens 1 ml benötigt.

Probenvorbereitung

HINWEIS: Der BD MAX MDR-TB-Test darf nur mit dem BD MAX-STR-Kit verwendet werden. Verarbeitungsschritte für Sputum und Sputumsedimente sind in der BD MAX STR-Packungsbeilage aufgeführt.

HINWEIS: Ein (1) BD MAX STR-Röhrchen, eine (1) Transferpipette, ein (1) Probenröhrchen, eine (1) Septum-Verschlusskappe, zwei (2) Master-Mix-Röhrchen (ein [E6] und ein [E5]), ein (1) Extraktionsröhrchen [E7] und ein (1) Einzel-Reagenzstreifen sind für jede zu testende Probe und jede zu testende externe Kontrolle erforderlich. Die erforderliche Anzahl Materialien aus den entsprechenden Schutzbeuteln oder Kartons nehmen. Um geöffnete Master-Mix- oder Extraktionsröhrchen-Beutel zu lagern, überschüssige Luft entfernen und mit dem Zip-Verschluss verschließen.

1. Ein Etikett zur Probenkennzeichnung auf einem mit einem Barcode versehenen BD MAX MDR-TB Sample Tube (durchsichtige Verschlusskappe) anbringen. Nicht den 2D-Barcode verdecken, überschreiben oder mit dem Etikett überkleben.
Für jede Sputumprobe oder jedes Sputumsediment: (In den Schritten 2–7 wird die Verwendung von BD MAX STR beschrieben [nicht mitgeliefert]. Weitere Informationen finden Sie in der BD MAX STR-Packungsbeilage.)
2. Die Probe Raumtemperatur annehmen lassen.
3. Den Deckel des abgedichteten Behälters für die Entnahme von Sputum vorsichtig öffnen und darauf achten, dass der Inhalt nicht verschüttet wird.
4. Das BD MAX STR-Röhrchen vorsichtig öffnen und das erforderliche Volumen hinzufügen, sodass das endgültige Verhältnis von STR und Probe 2:1 beträgt.
5. Den Entnahmebehälter verschließen und die Lösung 10-mal (eine Auf- und Abbewegung entspricht 1 Mal) kräftig schütteln (nicht vortexen).
6. Bei Raumtemperatur 5 Minuten lang inkubieren und nochmals 10-mal kräftig schütteln.
7. Die mit BD MAX STR behandelte Probe bei Raumtemperatur 25 Minuten lang inkubieren.
8. Die Kappe vom BD MAX MDR-TB Sample Buffer Tube abnehmen und die harte Kappe aufbewahren, wenn die Probe gelagert wird.
9. Mit der mitgelieferten Transferpipette 2,5 ml der mit STR behandelten Sputumprobe in ein gekennzeichnetes BD MAX MDR-TB Sample Tube transferieren. Nochmals sicherstellen, dass die Probennummer auf dem BD MAX MDR-TB Sample Tube mit dem Etikett auf dem Entnahmebehälter übereinstimmt.
10. Das BD MAX MDR-TB-Probenröhrchen mit einer blauen Septum-Verschlusskappe verschließen.
11. Vor der Handhabung zusätzlicher Proben weitere zu testende Proben vorbereiten, indem die Schritte 1 bis 10 wiederholt werden.
12. Zum Testen des BD MAX MDR-TB auf dem BD MAX-System mit dem Abschnitt „Betrieb des BD MAX-Systems“ fortfahren.

Betrieb des BD MAX-Systems

HINWEIS: Detaillierte Anweisungen sind im Benutzerhandbuch des BD MAX-Systems⁸ nachzulesen (siehe Abschnitt „Betrieb“).

HINWEIS: Der Test des BD MAX MDR-TB-Kits muss unmittelbar nach dem oben beschriebenen Transfer der mit STR behandelten Probe in das Probenröhrchen durchgeführt werden (siehe „Probenverarbeitung“, Schritt 9).

1. Das BD MAX-System einschalten (falls nicht bereits erfolgt) und sich durch Angabe von **<user name>** (Benutzername) und **<password>** (Passwort) anmelden.
2. Schutzhandschuhe müssen vor der Handhabung von Reagenzien und Cartridges gewechselt werden.
3. Dem BD MAX MDR-TB-Kit die benötigte Anzahl Einzel-Reagenzstreifen entnehmen. Jeden Einzel-Reagenzstreifen leicht auf eine harte Fläche klopfen, um sicherzustellen, dass sich alle Flüssigkeiten am Boden der Röhrchen befinden.
4. Die benötigte Anzahl an Extraktionsröhrchen und Master-Mix-Röhrchen des BD MAX MDR-TB-Kits aus den Schutzbeuteln entnehmen.
5. Überschüssige Luft entfernen und die Beutel mit dem Zip-Verschluss verschließen.
6. Für jede zu testende Probe einen (1) Einzel-Reagenzstreifen in das Rack des BD MAX-Systems legen. Dabei mit Position 1 von Rack A beginnen.
7. Ein (1) Extraktionsröhrchen (E7) (weiße Folienverpackung) bis zum Einrasten in die Position 1 eines jeden Einzel-Reagenzstreifens drücken (siehe Abbildung 1).
8. Ein (1) BD MAX MDR-TB Master Mix-Röhrchen (E6) (grüne Folie) bis zum Einrasten in die Position 2 eines jeden Einzel-Reagenzstreifens drücken (siehe Abbildung 1).
9. Ein (1) BD MAX MDR-TB Master Mix-Röhrchen (E5) (blaue Folie) bis zum Einrasten in die Position 4 eines jeden Einzel-Reagenzstreifens drücken (siehe Abbildung 1).

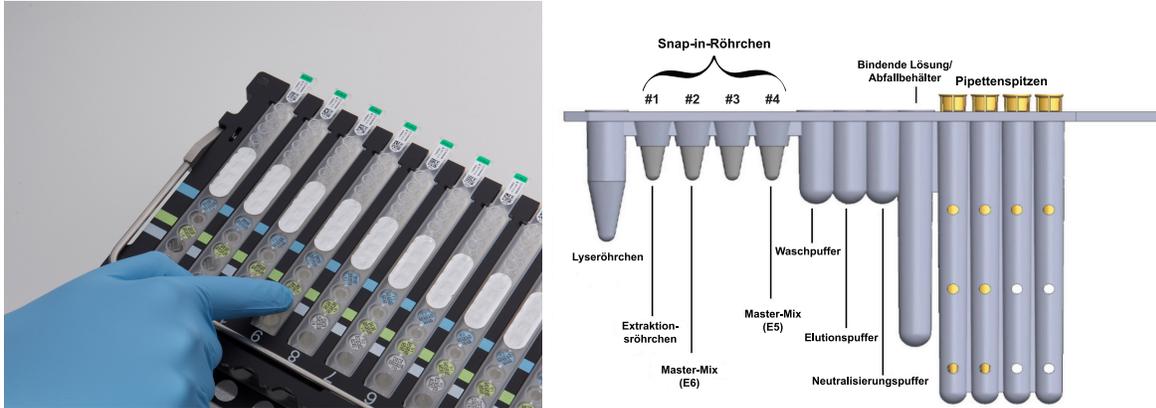


Abbildung 1: BD MAX MDR-TB Extraction Tubes und BD MAX MDR-TB Master Mix-Röhrchen bis zum Einrasten in die Einzel-Reagenzstreifen drücken.

10. Klicken Sie auf das Lauf-Symbol, dann auf Inventar. Die Chargennummer des BD MAX MDR-TB-Kits entweder durch Scannen des Barcodes mit dem Lesegerät oder manuell eingeben (zur Chargenrückverfolgung) (auf der äußeren Verpackung).

HINWEIS: Schritt 10 für jede neue Kit-Charge wiederholen.

11. Zur Arbeitsliste wechseln. Mithilfe des Pull-down-Menüs <BD MAX MDR TB 70> wählen.

12. Die BD MAX MDR-TB Sample Tube-ID sowie die Patienten-ID und Probennummer (falls zutreffend) entweder durch Scannen des Barcodes mithilfe des Lesegeräts oder manuell in die Arbeitsliste eingeben.

13. Die entsprechende auf dem Kit angegebene Chargennummer (auf der äußeren Verpackung des BD MAX MDR-TB-Kits) im Pull-down-Menü auswählen.

14. Schritte 11 bis 13 für alle übrigen Probenröhrchen wiederholen.

15. Die Probenröhrchen gemäß den in Schritt 6 bis 9 zusammengestellten Einzel-Reagenzstreifen in das Rack/die Racks des BD MAX-Systems stellen.

HINWEIS: Die Probenröhrchen so in den Probenständer einsetzen, dass die 1D-Barcode-Etiketten nach außen zeigen. (Dadurch wird das Scannen der Probenröhrchen beim Einloggen der Proben erleichtert.)

16. Das BD MAX-System mit der benötigten Anzahl an BD MAX PCR-Cartridges bestücken (siehe Abbildung 2):

- Jede BD MAX PCR-Cartridge bietet Platz für bis zu 12 Proben.
- Das BD MAX-System wählt die Position und Reihe auf der BD MAX PCR-Cartridge für jeden Lauf automatisch aus. BD MAX PCR-Cartridges können mehrfach verwendet werden, bis alle Reihen verbraucht sind.
- Um die Nutzung der BD MAX PCR-Cartridges mit der Arbeitsliste für 2.000 Proben zu maximieren, auf der Registerkarte „Worklist“ (Arbeitsliste) für die Zeilenzuweisungen „Run Wizard“ (Lauf-Assistent) auswählen.
- Weitere Details enthält das Benutzerhandbuch für das BD MAX-System.⁸



Abbildung 2: BD MAX PCR-Cartridges laden

17. Das Rack/die Racks in das BD MAX-System stellen (siehe Abbildung 3).



Seite A Seite B
Abbildung 3: Das (die) Rack(s) in das BD MAX-System stellen

18. Um die Verarbeitung zu starten, den Deckel des BD MAX-Systems schließen und auf **<Start>** klicken.
19. **Am Ende des Laufs die Ergebnisse sofort überprüfen oder die Probenröhrchen bei 2 °C–28 °C für bis zu 72 Stunde nach der Behandlung mit STR lagern, bis die Ergebnisse geprüft wurden.**
HINWEIS: Vor der Lagerung der Probe die Septum-Verschlusskappe durch eine harte Kappe ersetzen.
HINWEIS: Vorbereitete BD MAX MDR-TB Sample Tubes können bei 2 °C–28 °C maximal 72 Stunden aufbewahrt werden. Wenn das erhaltene Ergebnis IND (nicht bestimmbar), UNR (ungelöst) oder INC (unvollständig) lautet oder wenn eine externe Kontrolle fehlgeschlagen ist, muss der Test anhand desselben Probenröhrchens innerhalb der angegebenen Zeitspanne (siehe Abschnitt „Wiederholung des Testverfahrens“) wiederholt werden.
HINWEIS: Wenn eine externe Kontrolle versagt, muss der Test für alle Proben mit frisch zubereiteten externen Kontrollen wiederholt werden (siehe Abschnitt „Qualitätskontrolle“).

QUALITÄTSKONTROLLE

Verfahren zur Qualitätskontrolle überprüfen die Testleistung. Labors müssen die Anzahl, Art und Häufigkeit der Tests mit Kontrollmaterialien gemäß den örtlichen, regionalen und/oder nationalen Richtlinien oder Bestimmungen der zuständigen Organe und Zulassungsbehörden festlegen, um die Wirksamkeit des gesamten Analyseprozesses zu überprüfen. Allgemeine Qualitätskontroll-Richtlinien enthalten beispielsweise die Dokumente CLSI MM3⁹ und EP12.¹⁰

1. Die Materialien für die externe Kontrolle werden von BD nicht zur Verfügung gestellt. Zum Zweck der Interpretation der Testergebnisse werden von der BD MAX-Systemsoftware keine externen Positiv- und Negativkontrollen verwendet. Externe Kontrollen werden behandelt, als seien sie Patientenproben. BD MAX STR ist für die Zubereitung von externen Kontrollen erforderlich. (Informationen über die Interpretation von Testergebnissen externer Kontrollen sind in der Tabelle im Abschnitt „Interpretation der Ergebnisse“ enthalten.)
2. Eine externe Positivkontrolle und eine externe Negativkontrolle sollten mindestens täglich mitlaufen, bis für das BD MAX-System in jeder Laborumgebung eine ausreichende Prozessvalidierung erzielt ist. Eine Reduzierung der Häufigkeit des Testens von Kontrollen sollte unter Einhaltung der geltenden Vorschriften erfolgen.
3. Mithilfe der externen Positivkontrolle wird auf bedeutende Reagenziendefekte geprüft. Die externe Negativkontrolle dient zur Erkennung einer Kontamination der Reagenzien oder aus der Umgebung (oder einer Verschleppung) durch Ziel-Nukleinsäuren.
4. Kontrollstämme sollten nach den Richtlinien oder Vorschriften örtlicher, regionaler und/oder staatlicher Bestimmungen bzw. der Zulassungsorganisationen getestet werden, um die Effektivität des analytischen Gesamtverfahrens zu überwachen.
5. Es werden verschiedene Arten von externen Kontrollen empfohlen, aus denen der Benutzer die für die jeweilige Qualität des Labors am besten geeignete auswählen kann.
 - a. Externe Negativkontrollen müssen 2,5 ml STR-Lösung enthalten (2 Teile STR: 1 Teil entionisiertes Wasser).
 - b. Externe Positivkontrolle: Eine Suspension von einem verifizierten *M. tuberculosis*-Komplex-Organismus, der kommerziell erworben oder durch Kultivierungsverfahren oder eine zuvor charakterisierte Probe, die als positiv bestimmt wurde, erhalten wurde.

Wenn Kontrollorganismen verwendet werden:

- a. Den Organismus entweder in 7H9-Bouillon oder MGIT-Bouillon, angereichert mit OADC, bei 37 °C kultivieren. Auf eine ungefähre Trübung von $\geq 0,5$ McFarland wachsen lassen (üblicherweise 7–10 Tage, kann je nach Stamm aber auch länger dauern).
- b. Flüssigkultur durch Zentrifugation für 10 Minuten bei 3.000 g entfernen.
- c. Den Organismus in phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) erneut suspendieren.
- d. Die Suspension in einen sterilen Behälter mit bis zu zehn (10) 3–5-mm-Beads geben. Die Kultur ca. 30 Sekunden mit dem Vortexmischer mischen.
- e. Die Suspension ca. 5 Minuten ruhen lassen, damit größere Partikel den Boden des Behälters erreichen können.

- f. Die Suspension in einen neuen sterilen Behälter geben und dabei die Klümpchen am Boden des Behälters zurückhalten und sicherstellen, dass die Trübung bei $\geq 0,5$ McFarland bleibt.
 - 1) Die Maße des Behälters sollten zum Nephelometer passen.
 - g. Serienverdünnungen durchführen und den Organismus zur Quantifizierung auf Agarplatten (7H10- oder 7H11-Agar) geben. Die Agarplatten bei 37 °C für eine Dauer von 2 bis 4 Wochen inkubieren.
 - h. Bei der Quantifizierung des Organismus diesen auf eine Konzentration von 1×10^5 KBE/ml in PBS verdünnen.
 - 1) Die Suspension kann in die endgültige Verdünnung gebracht, in 300 μ l-Aliquots aufgeteilt, eingefroren und für Routinetests verwendet werden.
 - i. 2,25 ml STR-Lösung zum Probenröhrchen (2 Teile STR: 1 Teil entionisiertes Wasser) hinzufügen.
 - j. 250 μ l der endgültigen Verdünnung in das BD MAX MDR-TB Sample Tube geben und das Röhrchen mit einer blauen Septum-Verschlusskappe wieder verschließen.
 - k. Die externe Kontrolle wie eine Patientenprobe gemäß dem in Abschnitt „Betrieb des BD MAX-Systems“ beschriebenen Verfahren verarbeiten.
6. Alle externen Kontrollen sollten die erwarteten Ergebnisse liefern (positive für die externe Positivkontrolle, negative für die externe Negativkontrolle) und keine fehlgeschlagenen externen Kontrollen (ungelöste oder nicht bestimmbare Ergebnisse). Siehe untenstehende Tabelle für akzeptable Ergebnisse der externen Positivkontrolle:

M. tuberculosis-Organismus oder charakterisierte Probe	Testergebnis
RIF-empfindlich und INH-empfindlich	MTB nachgewiesen, RIF-Resistenz NICHT nachgewiesen, INH-Resistenz NICHT nachgewiesen
RIF-empfindlich/INH-resistent	MTB nachgewiesen, RIF-Resistenz NICHT nachgewiesen, INH-Resistenz nachgewiesen
RIF-resistent/INH-empfindlich	MTB nachgewiesen, RIF-Resistenz nachgewiesen, INH-Resistenz NICHT nachgewiesen
RIF-resistent/INH-resistent	MTB nachgewiesen, RIF-Resistenz nachgewiesen, INH-Resistenz nachgewiesen

- a. Eine externe negative Kontrolle, die ein positives Testergebnis liefert, deutet auf eine inkorrekte Handhabung oder Kontamination von Proben hin. Die Handhabung der Probe überprüfen, um Verwechslung und/oder Kontaminierung zu vermeiden. Eine externe positive Kontrolle, die ein negatives Testergebnis liefert, deutet auf eine inkorrekte Handhabung/Vorbereitung von Proben hin. Die Beschreibung der Techniken zur Handhabung und Vorbereitung von Proben nochmals sorgfältig durchlesen.
- b. Eine externe Kontrolle, die ein ungelöstes, nicht bestimmbares oder unvollständiges Testergebnis liefert, deutet auf ein Versagen eines Reagenzes oder des BD MAX-Systems hin. Auf dem Monitor des BD MAX-Systems nachsehen, ob Fehlermeldungen vorhanden sind. Details zur Interpretation von Warnhinweisen und Fehlermeldungen sind im Abschnitt „Fehlerbehebung“ des Benutzerhandbuchs für das BD MAX-System⁸ nachzulesen. Falls sich das Problem nicht beseitigen lässt, Reagenzien aus einem ungeöffneten Beutel oder neue BD MAX MDR-TB-Kits verwenden.
- c. Jedes BD MAX MDR-TB Extraction Tube enthält eine Probenverarbeitungskontrolle, die aus einem Plasmid mit synthetischer Ziel-DNA-Sequenz besteht. Diese Probenverarbeitungskontrolle wird zusammen mit der eventuell in der verarbeiteten Probe anwesenden Ziel-DNA extrahiert, eluiert und amplifiziert. Mit der Probenverarbeitungskontrolle wird die Effizienz der DNA-Erfassung, des Waschens und der Elution während der Probenverarbeitungsschritte sowie die Effizienz der DNA-Zielsequenzamplifikation und des DNA-Nachweises während der PCR-Analyse geprüft. Falls das für die Probenverarbeitungskontrolle erhaltene Ergebnis die Akzeptanzkriterien nicht erfüllt, wird das Ergebnis für diese Probe als ungelöst dokumentiert; jedoch werden alle positiven MTBC-Testergebnisse („MTB nachgewiesen“) dokumentiert. Jede als ungelöst dokumentierte Probe ist entsprechend den Anweisungen im Abschnitt „Wiederholung des Testverfahrens“ weiter unten zu wiederholen.

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind auf dem Bildschirm des BD MAX-Systems im Fenster **<Results (Ergebnisse)>** auf der Registerkarte **<Results (Ergebnisse)>** abrufbar. Die Testergebnisse werden von der Software des BD MAX-Systems automatisch interpretiert. Die Ergebnisse werden für jeden der Analyten und für die Probenverarbeitungskontrolle angegeben. Ein Testergebnis kann, je nach Amplifikationsstatus der Zielsequenz und der Probenverarbeitungskontrolle, als MTB nachgewiesen, MTB schwach POS, MTB NICHT nachgewiesen, RIF-Resistenz nachgewiesen, RIF-Resistenz NICHT nachgewiesen, RIF-Resistenz NICHT DOKUMENTIERBAR, INH-Resistenz nachgewiesen (*auch angegeben wird: katG-Mut NICHT nachgewiesen; katG-Mut nachgewiesen; inhApr-Mut NICHT nachgewiesen; inhApr-Mut nachgewiesen*), INH-Resistenz NICHT nachgewiesen, INH-Resistenz NICHT DOKUMENTIERBAR oder UNR (ungelöst) interpretiert werden. Ergebnisse, die als IND (nicht bestimmbar) oder INC (unvollständig) dokumentiert werden, sind auf ein Versagen des BD MAX-Systems zurückzuführen. Die Interpretation der Ergebnisse des BD MAX MDR-TB ist nachfolgend in Tabelle 1 beschrieben.

Tabelle 1: BD MAX MDR-TB Assay-Ergebnisinterpretation

DOKUMENTIERTES TESTERGEBNIS		INTERPRETATION DES ERGEBNISSES
MTB nachgewiesen		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Komplex-DNA nachgewiesen
MTB schwach POS		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Komplex-DNA nachgewiesen, Resistenzwerte nicht messbar; ≥ 2 RRDR ^a , <i>katG</i> - oder <i>inhA</i> -Promotersonden haben kein Signal ausgegeben, deutet auf niedrige bakterielle Besiedlung hin
MTB NOT Detected (MTB NICHT nachgewiesen)		Keine <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Komplex-DNA nachgewiesen und Probenverarbeitungskontrolle nachgewiesen
RIF-Resistenz nachgewiesen		Mutation(en) in der RRDR ^a nachgewiesen
RIF Resistance NOT Detected (RIF-Resistenz NICHT nachgewiesen)		Keine Mutation(en) in der RRDR ^a nachgewiesen
RIF Resistance UNREPORTABLE (RIF-Resistenz NICHT DOKUMENTIERBAR)		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Komplex-DNA nachgewiesen, aber RIF-Resistenzwerte nicht messbar; eine einzelne <i>rpoB</i> -Sonde hat kein Signal ausgegeben und die verbleibenden <i>rpoB</i> -Sonden haben Wildtyp-Signale ausgegeben
INH Resistance Detected (INH-Resistenz nachgewiesen) ^c	<i>katG</i> -Mut NICHT nachgewiesen	INH-resistente DNA wurde nachgewiesen; keine Mutation(en) in der <i>katG</i> -Zielsequenz nachgewiesen
	<i>katG</i> -Mut nachgewiesen	INH-resistente DNA wurde nachgewiesen; Mutation(en) in der <i>katG</i> -Zielsequenz nachgewiesen
	<i>inhApr</i> ^b Mut NOT Detected (<i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen)	INH-resistente DNA wurde nachgewiesen; keine Mutation(en) in der <i>inhA</i> -Promoter-Zielsequenz nachgewiesen
	<i>inhApr</i> ^b Mut Detected (<i>inhApr</i> -Mut nachgewiesen)	INH-resistente DNA wurde nachgewiesen; Mutation(en) in der <i>inhA</i> -Promoter-Zielsequenz nachgewiesen
INH Resistance NOT Detected (INH-Resistenz NICHT nachgewiesen)		Keine Mutation(en) in den <i>katG</i> - und den <i>inhA</i> -Promoter-Zielsequenzen nachgewiesen
INH Resistance UNREPORTABLE (INH-Resistenz NICHT DOKUMENTIERBAR)		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Komplex-DNA nachgewiesen, aber INH-Resistenzwerte nicht messbar; entweder die <i>katG</i> - oder die <i>inhA</i> -Promoter-Sonde hat kein Signal ausgegeben und das andere Signal war ein Wildtyp
MTB Unresolved (MTB UNR) (MTB ungelöst [MTB UNR])		Keine <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Komplex-DNA nachgewiesen und keine Probenverarbeitungskontrolle nachgewiesen (deutet auf eine gehemmte Probe oder auf Reagenzienversagen hin)
Nicht bestimmbar (IND)		Nicht bestimmbar aufgrund von Versagen des BD MAX-Systems (mit Warn- oder Fehlercode ^d)
Unvollständig (INC)		Unvollständiger Lauf (mit Warn- oder Fehlercode ^d)

^a RRDR = Rifampin Resistance Determining Region (Rifampin-Resistenz-bestimmende Region; 81-bp-Region des *rpoB*-Gens, Codonen 507–533)

^b *inhApr* = *inhA*-Promoterregion

^c Wenn entweder *katG*- oder *inhApr*-Resistenz (Mut NICHT nachgewiesen oder Mut nachgewiesen) nicht mit dem Ergebnis „INH-Resistenz nachgewiesen“ dokumentiert wird, dann ist das Ergebnis für diese Zielsequenz nicht dokumentierbar. Die Testsonde für diese Zielsequenz konnte kein Signal ausgeben.

^d Details zur Interpretation von Warnhinweisen und Fehlercodes sind im Abschnitt „Fehlerbehebung“ des Benutzerhandbuchs für das BD MAX-System⁸ nachzulesen.

WIEDERHOLUNG DES TESTVERFAHRENS

HINWEIS: Das Volumen im BD MAX MDR-TB Sample Tube reicht aus, um einen Wiederholungstest durchzuführen. Tests mit vorbereiteten BD MAX MDR-TB Sample Tubes, die bei 2 °C–28 °C gelagert werden, müssen innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Behandlung der Probe mit BD MAX STR wiederholt werden. Die restlichen mit STR behandelten Sputumproben können, wenn Sie bei 2 °C–28 °C gelagert wurden, innerhalb von 72 Stunden ebenfalls für Wiederholungstests verwendet werden.

HINWEIS: Neue Proben können mit Proben zum wiederholten Testen im gleichen Testlauf analysiert werden.

Ergebnis: MTB schwach POS

„MTB schwach POS“-Ergebnisse erhält man, wenn eine Probe/Proben MTB-positiv ist/sind und ein Signalverlust für ≥ 2 Resistenz-Zielsonden vorliegt, was eine bakterielle Besiedlung zwischen den Nachweisgrenzen des MTB-Nachweises und Resistenzbestimmungstests anzeigt.

Der Test kann wie oben beschrieben wiederholt werden, allerdings besteht die Wahrscheinlichkeit, dass die Resistenzergebnisse nicht dokumentiert werden, da die bakterielle Besiedlung in der Probe unterhalb der Nachweisgrenze für die RIF- und/oder INH-Tests liegen könnte.

Die Probe(n) können innerhalb der oben definierten Zeitspannen mit dem (den) jeweiligen Probenröhrchen wiederholt werden. Dazu mit den Schritten im Abschnitt „Betrieb des BD MAX-Systems“ beginnen. Die übrige Sputumprobe kann innerhalb der oben definierten Zeitspannen ebenfalls für einen Wiederholungstest mit der Zubereitung eines neuen Probenröhrchens verwendet werden. Den Testlauf, beginnend mit den unter „Probenvorbereitung“ beschriebenen Schritten, wiederholen.

Ergebnis: RIF- oder INH-Resistenz nicht dokumentierbar

Nicht dokumentierbare Resistenzergebnisse können erhalten werden, wenn ein Signalverlust für eine Resistenz-Zielsonde auftritt. Der Test sollte wie oben beschrieben wiederholt werden.

Die Probe(n) können innerhalb der oben definierten Zeitspannen mit dem (den) jeweiligen Probenröhrchen wiederholt werden. Dazu mit den Schritten im Abschnitt „Betrieb des BD MAX-Systems“ beginnen. Die übrige Sputumprobe kann innerhalb der oben definierten Zeitspannen ebenfalls für einen Wiederholungstest mit der Zubereitung eines neuen Probenröhrchens verwendet werden. Den Testlauf, beginnend mit den unter „Probenvorbereitung“ beschriebenen Schritten, wiederholen.

MTB-Ergebnis: Ungeklärt

Ungeklärte MTB-Ergebnisse können erhalten werden, wenn eine hemmende Probe oder ein Reagenzienversagen die ordnungsgemäße Amplifikation der Zielsequenz und/oder der Probenverarbeitungskontrolle verhindert. Wird die Probenverarbeitungskontrolle nicht amplifiziert, wird die Probe als MTB UNR dokumentiert. Der Test sollte wie oben beschrieben wiederholt werden.

Die Probe(n) können innerhalb der oben definierten Zeitspannen mit dem (den) jeweiligen Probenröhrchen wiederholt werden. Dazu mit den Schritten im Abschnitt „Betrieb des BD MAX-Systems“ beginnen. Die übrige mit STR-behandelte Probe kann innerhalb der oben definierten Zeitspannen ebenfalls für einen Wiederholungstest mit der Zubereitung eines neuen Probenröhrchens verwendet werden. Den Testlauf, beginnend mit den unter „Probenvorbereitung“ beschriebenen Schritten, wiederholen.

Ergebnis: Nicht bestimmbar

Nicht bestimmbar Ergebnisse können bei einer Störung des Systems auftreten. Die Probe(n) können innerhalb der oben definierten Zeitspannen mit dem (den) jeweiligen Probenröhrchen wiederholt werden. Dazu mit den Schritten im Abschnitt „Betrieb des BD MAX-Systems“ beginnen. Die übrige mit STR-behandelte Probe kann, in einem neuen Probenröhrchen zubereitet, innerhalb der oben definierten Zeitspanne ebenfalls für einen Wiederholungstest verwendet werden. Den Testlauf, beginnend mit den unter „Probenvorbereitung“ beschriebenen Schritten, wiederholen. Zur Interpretation von Warn- und Fehlermeldungen siehe Benutzerhandbuch für die BD MAX-Software[®] (Abschnitt „Fehlerbehebung“).

Unvollständiges Ergebnis

Unvollständige Ergebnisse können erhalten werden, wenn die Probenvorbereitung oder die PCR nicht abgeschlossen wurden. Die Probe(n) können innerhalb der oben definierten Zeitspannen mit dem (den) jeweiligen Probenröhrchen wiederholt werden. Dazu mit den Schritten im Abschnitt „Betrieb des BD MAX-Systems“ beginnen. Die übrige mit STR-behandelte Probe kann, in einem neuen Probenröhrchen zubereitet, innerhalb der oben definierten Zeitspanne ebenfalls für einen Wiederholungstest verwendet werden. Den Testlauf, beginnend mit den unter „Probenvorbereitung“ beschriebenen Schritten, wiederholen. Zur Interpretation von Warnhinweisen und Fehlercodes siehe das Benutzerhandbuch zum BD MAX-System[®] (Abschnitt „Fehlerbehebung“).

Störung der externen Kontrolle

Die externen Kontrollen müssen die zu erwartenden Ergebnisse ergeben. Für Proben, die aufgrund einer inkorrekten externen Kontrolle wiederholt werden müssen, sind innerhalb der oben definierten Zeitspannen die entsprechenden Probenröhrchen und frisch zubereitete externe Kontrollen zu verwenden. Dazu mit den Schritten im Abschnitt „Betrieb des BD MAX-Systems“ beginnen.

VERFAHRENSBESCHRÄNKUNGEN

- Dieses Produkt sollte nur von geschultem Laborpersonal zusammen mit dem BD MAX-System verwendet werden.
- Dieses Produkt ist nur für die Verwendung mit Sedimenten von mit BD MAX STR behandeltem nativem Sputum oder konzentriertem Sputum bestimmt, die aus induzierten oder expektorierten Sputa vorbereitet wurden.
- Aufgrund unsachgemäßer Probenentnahme, -handhabung und -lagerung, eines technischen Fehlers, einer Probenverwechslung oder weil die Anzahl der Organismen in der Probe unterhalb der analytischen Sensitivität des Tests liegt, können fehlerhafte Testergebnisse erzielt werden.
- Wenn das Ergebnis des BD MAX MDR-TB-Tests nicht bestimmbar (IND (indeterminate)), unvollständig (INC (incomplete)) oder ungelöst (UNR (unresolved)) ist, sollte der Test wiederholt werden.
- Interferenzen mit dem BD MAX MDR-TB-Test wurden in Gegenwart von Mucin bei Konzentrationen über 1,5 % Gew./Vol. beobachtet (Abschnitt Leistungsmerkmale, Tabelle 24).
- Ein positives Testergebnis vom BD MAX MDR-TB-Test zeigt nicht notwendigerweise die Anwesenheit lebensfähiger Organismen an. Es ist jedoch ein Anzeichen für die Anwesenheit von Ziel-DNA.
- Mutationen oder Polymorphismen in Primer- oder Sondenbindungsregionen können den Nachweis neuer oder unbekannter Zielvarianten beeinträchtigen und zu falschen Ergebnissen des BD MAX MDR-TB-Tests führen.
- Wie bei allen PCR-basierten Tests können äußerst niedrige Konzentrationen der Zielsequenz, die unter der Nachweisgrenze (LoD) des Tests liegen, detektiert werden, die erhaltenen Ergebnisse sind jedoch möglicherweise nicht reproduzierbar.
- Falsch negative Ergebnisse können durch Nukleinsäureverlust aufgrund einer unsachgemäßen Entnahme, Beförderung oder Lagerung von Proben oder durch unzureichende Lyse der Bakterienzellen bedingt sein. Die Probenverarbeitungskontrolle ist im Test enthalten, um die Identifizierung von Proben zu ermöglichen, die Inhibitoren der PCR-Amplifikation enthalten, sowie als Kontrolle für die Integrität der Reagenzien und für das Testsystem als Ganzes. Die Probenverarbeitungskontrolle gibt keine Auskunft darüber, ob aufgrund einer unsachgemäßen Entnahme, Beförderung oder Lagerung von Proben oder infolge unzureichender Lyse der Bakterienzellen ein Nukleinsäureverlust stattgefunden hat.

- Die mit dem BD MAX MDR-TB-Test erhaltenen Ergebnisse können durch gleichzeitige medizinische Therapie beeinflusst sein, was zu einer Verringerung der Menge an vorhandener Zielsequenz führen kann.
- Dies ist ein qualitativer Test. Er liefert weder quantitative Werte noch gibt er die Anzahl der vorhandenen Organismen an.
- Die Leistung des BD MAX MDR-TB-Tests wurde nicht mit Proben von pädiatrischen Patienten evaluiert.

ERWARTETE WERTE

Die Positivitätsrate von Proben, die positiv auf *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), Rifampin-Resistenz (RIF) und Resistenz gegenüber Isoniazid (auch als Isonicotinylhydrazin bekannt) (INH) sind, ist von der Patientenpopulation abhängig. Zu den Faktoren gehört das Herkunftsland. In der klinischen Studie BD MAX MDR-TB (März 2016–August 2017) wurden insgesamt 761 Sputa prospektiv in Ländern entnommen, in denen eine hohe Inzidenz von TB- und MDR-TB-Fällen bekannt ist, und anschließend eingefroren. Jede Sputumprobe wurde in zwei (2) Teile geteilt, von denen ein Teil mit der NALC-NaOH-Methode⁷ aufgeschlossen (verarbeitet) wurde und ein Teil als native Probe (kein Aufschluss) betrachtet wurde. Der BD MAX MDR-TB wurde an beiden Teilen durchgeführt. Die Positivitätsrate für MTB wurde bei den 635 nativen Sputa und den 674 aufbereiteten Sputa, welche auf der Proben- und BD MAX MDR-TB-Ebene konform waren, mit einem dokumentierbaren Ergebnis berechnet (Tabelle 2). Die RIF-Positivitätsrate wurde bei den 316 nativen Sputa und den 334 aufbereiteten Sputa, welche auf der Proben- und BD MAX MDR-TB-Ebene konform waren, mit einem dokumentierbaren Ergebnis für RIF berechnet. Die INH-Positivitätsrate wurde bei den 327 nativen Sputa und den 338 aufbereiteten Sputa, welche auf der Proben- und BD MAX MDR-TB-Ebene konform waren, mit einem dokumentierbaren Ergebnis für INH berechnet. Diese Proben wurden in 6 Ländern entnommen.

Tabelle 2: Positivität von gefrorenen BD MAX MDR-TB-Proben nach Herkunftsland des Sputums

Entnahmeland	Probentyp	MAX-Positivitätsrate		
		MTB	RIF	INH
Mali	Natives Sputum	43,0 % (92/214)	4,2 % (3/72)	8,3 % (6/72)
	Aufbereitetes Sputum	41,0 % (87/212)	5,6 % (4/71)	9,6 % (7/73)
Mexiko	Natives Sputum	100 % (5/5)	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)
	Aufbereitetes Sputum	75,0 % (6/8)	0,0 % (0/6)	0,0 % (0/6)
Republik Moldau	Natives Sputum	94,3 % (82/87)	28,2 % (20/71)	43,9 % (36/82)
	Aufbereitetes Sputum	96,6 % (84/87)	33,3 % (25/75)	43,0 % (34/79)
Russland	Natives Sputum	87,5 % (14/16)	50,0 % (5/10)	36,4 % (4/11)
	Aufbereitetes Sputum	81,3 % (13/16)	33,3 % (3/9)	40,0 % (4/10)
Südafrika	Natives Sputum	69,2 % (72/104)	0,0 % (0/65)	1,6 % (1/64)
	Aufbereitetes Sputum	67,3 % (70/104)	1,5 % (1/68)	1,6 % (1/64)
Uganda	Natives Sputum	51,9 % (107/206)	1,1 % (1/91)	3,3 % (3/91)
	Aufbereitetes Sputum	53,7 % (131/244)	0,0 % (0/103)	2,9 % (3/104)
Unbekannt	Natives Sputum	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
	Aufbereitetes Sputum	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
Gesamt	Natives Sputum	58,9 % (374/635)	9,2 % (29/316)	15,3 % (50/327)
	Aufbereitetes Sputum	58,3 % (393/674)	9,9 % (33/334)	14,5 % (49/338)

In einer zweiten Studie BD MAX MDR-TB (Mai 2017–März 2018) wurden insgesamt 1.063 konforme Sputa prospektiv in Ländern entnommen, in denen eine hohe Inzidenz von TB- und MDR-TB-Fällen bekannt ist, und anschließend eingefroren. Jede frische Sputumprobe wurde in zwei (2) Teile geteilt, von denen ein Teil mit der NALC-NaOH-Methode⁷ aufgeschlossen (verarbeitet) wurde und ein Teil als native Probe (kein Aufschluss) betrachtet wurde. Der BD MAX MDR-TB wurde an beiden Teilen durchgeführt. Die Positivitätsrate für MTB wurde bei den 953 nativen Sputa und den 965 aufbereiteten Sputa, welche auf der Proben- und BD MAX MDR-TB-Ebene konform waren, mit einem dokumentierbaren Ergebnis berechnet (Tabelle 3). Die RIF-Positivitätsrate wurde bei den 255 nativen Sputa und den 236 aufbereiteten Sputa, welche auf der Proben- und BD MAX MDR-TB-Ebene konform waren, mit einem dokumentierbaren Ergebnis für RIF berechnet. Die INH-Positivitätsrate wurde bei den 256 nativen Sputa und den 233 aufbereiteten Sputa, welche auf der Proben- und BD MAX MDR-TB-Ebene konform waren, mit einem dokumentierbaren Ergebnis für INH berechnet. Diese Proben wurden in vier Ländern entnommen.

Tabelle 3: Positivität frischer BD MAX MDR-TB-Proben nach Herkunftsland des Sputums

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

Für MTB, RIF-Resistenz bzw. INH-Resistenz wurde der hypothetische positive (Positive Predictive Value, PPV) und negative Vorhersagewert (Negative Predictive Value, NPV) berechnet. Sie sind in den Tabellen 4–6 aufgeführt. Diese Berechnungen beruhen auf der hypothetischen Prävalenz sowie der erhaltenen Gesamtsensitivität und -spezifität (relativ zu den Studienreferenzmethoden).

Tabelle 4: Frischer hypothetischer positiver und negativer Prädiktivwert für *M. tuberculosis* nach Sputumart

MAX-Probentyp	MTBC			PPV		NPV	
	Prävalenz	Gesamt-Sensitivität	Gesamt-Spezifität	Schätzung	95%-KI	Schätzung	95%-KI
Natives Sputum	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 %)
Aufbereitetes Sputum	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 %)

Tabelle 5: Frischer hypothetischer positiver und negativer Prädiktivwert für *M. tuberculosis*-Rifampin-Resistenz (RIF) nach Sputumart

MAX-Probentyp	RIF			PPV		NPV	
	Prävalenz	Gesamt-Sensitivität	Gesamt-Spezifität	Schätzung	95%-KI	Schätzung	95%-KI
Natives Sputum	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 %)
Aufbereitetes Sputum	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 %)

Tabelle 6: Frischer hypothetischer positiver und negativer Prädiktivwert für *M. tuberculosis*-Isoniazid-Resistenz (INH) nach Sputumart

MAX-Probentyp	INH			PPV		NPV	
	Prävalenz	Gesamt-Sensitivität	Gesamt-Spezifität	Schätzung	95%-KI	Schätzung	95%-KI
Natives Sputum	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 %)
Aufbereitetes Sputum	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 %)

LEISTUNGSMERKMALE

Klinische Leistung

Die klinischen Leistungsmerkmale des BD MAX MDR-TB-Tests wurden in einer multizentrischen Forschungsstudie bestimmt. In der klinischen Studie wurden prospektiv entnommene, gefrorene Proben von 761 Patienten aus sechs Ländern verwendet, in denen eine hohe Inzidenz von TB- und MDR-TB-Fällen bekannt ist. Die Studienteilnehmer wurden aufgenommen, wenn bei ihnen der Verdacht auf Tuberkulose (TB) bestand, sie mindestens 18 Jahre alt waren und entweder keine Tuberkulosebehandlung erhalten haben oder in den letzten sechs (6) Monaten weniger als drei (3) Tage eine Tuberkulosebehandlung erhalten haben. Gefrorene Proben wurden an BD geschickt, wo sie zufällig aufgeteilt und an zwei (2) Prüfbüros verschickt wurden. Dort wurde jede Sputumprobe wiederum in zwei (2) Teile geteilt: Ein Teil wurde mit der NALC-NaOH-Methode⁷ aufgeschlossen (verarbeitet) und der andere Teil wurde als native Probe (kein Aufschluss) betrachtet. Insgesamt drei (3) Zentren haben die Referenzmethode (RM) am aufbereiteten Sputum durchgeführt, wobei es sich um Fluoreszenzmikroskopie (nur zu Stratifizierungszwecken), Flüssigkultur gefolgt von Arzneimittelempfindlichkeitsprüfung (DST) und einen Cepheid[®] Xpert MTB/RIF-Nukleinsäureamplifikationstest (NAAT) handelte. Für MTB und RIF musste entweder die Kultur/DST oder der NAAT positiv sein, um ein RM-positives Ergebnis zu erhalten. Beide Methoden mussten negativ ausfallen, um ein RM-negatives Ergebnis zu erhalten. Für INH war nur die Kultur/DST die RM. Zwei (2) weitere Zentren haben den BD MAX MDR-TB-Test mit den aufbereiteten und den nativen Teilen der Proben durchgeführt. Insgesamt 761 Patienten haben ihre Sputumprobe abgegeben. Es wurden Proben auf Grund von ungenauer Handhabung und Verarbeitung, unzureichender Menge der erhaltenen Probe, Fehlen von entsprechenden BD MAX-Ergebnissen und einem Sputumvolumen von weniger als 1,5 ml von der Studie ausgeschlossen. Es waren insgesamt 643 native Sputumproben und 678 aufbereitete Sputumproben von 686 Patienten auf der BD MAX MDR-TB-Ebene konform. Davon wiesen 596 Proben natives Sputum und 635 Proben aufbereitetes Sputum von 645 Patienten auch konforme Ergebnisse der Referenzmethode auf und wurden in die Berechnungen der Leistungsmerkmale aufgenommen. Insgesamt wurden 384 Männer, 256 Frauen und 5 Personen, deren Geschlecht nicht erfasst wurde, in die Berechnungen der Leistungsmerkmale aufgenommen. Proben, die ein nicht konformes oder fehlendes Ergebnis bei der RM oder ein fehlendes BD MAX-Ergebnis erzielten, wurden aus den Berechnungen der klinischen Daten entfernt. Jedes anfänglich nicht dokumentierbare BD MAX-Ergebnis wurde wiederholt.

In Tabelle 7 sind die Sensitivität und Spezifität nach Probentyp und Ausstrichstatus für MTB zusammengefasst. In den Tabellen 8 und 9 sind die Sensitivität und Spezifität nach Probentyp für RIF- und INH-Resistenz zusammengefasst.

Tabelle 7: MTB-Sensitivität und Spezifität gefrorener Proben im Vergleich zur kombinierten RM (Kultur plus NAAT)

	Natives Sputum	Aufbereitetes Sputum
Sensitivität	98,3 %	99,2 %
Ausstrich positiv	(229/233)	(245/247)
	(95,7 %, 99,3 %)	(97,1 %, 99,8 %)
Sensitivität	88,5 %	90,3 %
Ausstrich negativ	(131/148)	(139/154)
	(82,4 %, 92,7 %)	(84,6 %, 94,0 %)
Gesamt-Sensitivität	94,5 %	95,8 %
	(360/381)	(384/401)
	(91,7 %, 96,4 %)	(93,3 %, 97,3 %)
Gesamt-Spezifität	94,9 %	97,0 %
	(204/215)	(227/234)
	(91,1 %, 97,1 %)	(94,0 %, 98,5 %)

Von den 360 wahr MTB-positiven Ergebnissen mit nativem Sputum wiesen 106 eine nicht evaluierbare RIF-Referenzmethode auf. Von den 254 wahr MTB-positiven Proben mit evaluierbarer RIF-RM wiesen 15 bzw. 13 Proben ein vorläufiges „MTB schwach POS“-Ergebnis bzw. „RIF-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf. Bei einer gültigen Wiederholung wiesen 7 bzw. 4 Proben immer noch ein „MTB schwach POS“-Ergebnis bzw. „RIF-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf.

Von den 384 wahr MTB-positiven Ergebnissen mit verarbeitetem Sputum wiesen 118 eine nicht evaluierbare RIF-Referenzmethode auf. Von den 266 wahr MTB-positiven Proben mit evaluierbarer RIF-RM wiesen 24 bzw. 11 Proben ein vorläufiges „MTB schwach POS“-Ergebnis bzw. „RIF-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf. Bei einer gültigen Wiederholung wiesen 11 bzw. 2 Proben immer noch ein „MTB schwach POS“-Ergebnis bzw. „RIF-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf.

Tabelle 8: RIF-Leistung gesamt von gefrorenen Proben im Vergleich zur kombinierten RM (Kultur/DST plus NAAT)

	Natives Sputum	Aufbereitetes Sputum
Gesamt-Sensitivität	100 % (26/26) (87,1 %, 100 %)	100 % (30/30) (88,6 %, 100 %)
Gesamt-Spezifität	100 % (206/206) (98,2 %, 100 %)	99,1 % (214/216) (96,7 %, 99,7 %)

Von den 360 wahr MTB-positiven Ergebnissen mit nativem Sputum wiesen 107 eine nicht evaluierbare INH-Referenzmethode auf. Von den 253 wahr MTB-positiven Proben mit evaluierbarer INH-RM wiesen 14 bzw. 2 Proben ein vorläufiges „MTB schwach POS“-Ergebnis bzw. „INH-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf. Bei einer gültigen Wiederholung wiesen 7 bzw. 0 Proben immer noch ein „MTB schwach POS“-Ergebnis bzw. „INH-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf.

Von den 384 wahr MTB-positiven Ergebnissen mit verarbeitetem Sputum wiesen 115 eine nicht evaluierbare INH-Referenzmethode auf. Von den 269 wahr MTB-positiven Proben mit evaluierbarer INH-RM wiesen 29 bzw. 3 Proben ein vorläufiges „MTB schwach POS“-Ergebnis bzw. „INH-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf. Bei einer gültigen Wiederholung wiesen 15 bzw. 2 Proben immer noch ein „MTB schwach POS“-Ergebnis bzw. „INH-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf.

Tabelle 9: INH-Leistung bei gefrorenen Proben gesamt im Vergleich zur RM (Kultur/DST)

	Natives Sputum	Aufbereitetes Sputum
Gesamt-Sensitivität	100 % (43/43) (91,8 %, 100 %)	100 % (41/41) (91,4 %, 100 %)
Gesamt-Spezifität	100 % (199/199) (98,1 %, 100 %)	100 % (209/209) (98,2 %, 100 %)

Insgesamt basieren 643 native Sputum- und 678 verarbeitete Sputumproben auf konformen Sputumproben und BD MAX MDR-TB-Ergebnissen. Ein vorläufig nicht dokumentierbares BD MAX MDR-TB-Ergebnis wurde wiederholt. In Tabelle 10 sind die Anteile der für MTB ungelösten, nicht bestimmbar und unvollständigen Ergebnisse nach Probentyp zusammengefasst.

Tabelle 10: Gefrorene Probe MTB UNR, IND, INC und kombinierte, nicht dokumentierbare Anteile nach Sputumart

Probentyp	MTB ungelöst (UNR)		Nicht bestimmbar (IND)		Unvollständig (INC)		Gesamt nicht dokumentierbar (UNR+IND+INC)	
	Vorläufig (95%-KI)	Gültige Wiederholung (95%-KI)	Vorläufig (95%-KI)	Gültige Wiederholung (95%-KI)	Vorläufig (95%-KI)	Gültige Wiederholung (95%-KI)	Vorläufig (95%-KI)	Gültige Wiederholung (95%-KI)
Natives Sputum	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 %)
Aufbereitetes Sputum	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 %)

Die klinischen Leistungsmerkmale des BD MAX MDR-TB-Tests wurden in einer zweiten multizentrischen Forschungsstudie bestimmt. In der klinischen Studie wurden prospektiv entnommene, frische Proben aus vier Ländern verwendet, in denen eine hohe Inzidenz von TB- und MDR-TB-Fällen bekannt ist. Die Studienteilnehmer wurden in die Fallnachweisgruppe aufgenommen, wenn bei ihnen der Verdacht auf Tuberkulose (TB) bestand, sie mindestens 18 Jahre alt waren und entweder keine Tuberkulosebehandlung erhalten haben oder in den letzten sechs (6) Monaten weniger als drei (3) Tage eine Tuberkulosebehandlung erhalten haben. Die Studienteilnehmer wurden in die arzneimittelresistente TB-Gruppe aufgenommen, wenn bei ihnen der Verdacht auf Tuberkulose (TB) bestand, sie mindestens 18 Jahre alt waren und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: i) bekannte Lungen-TB mit vermutetem Therapieversagen, ii) Vorgeschichte mit arzneimittelresistenter TB und mindestens 3-monatiger Behandlung gegen TB, iii) mikrobiologisch bestätigte Lungen-TB mit dokumentierter RIF-Resistenz und maximal 31-tägiger Behandlung gegen TB.

Die Leistungsmerkmale für MTB wurden nur anhand der Population der Fallnachweisgruppe bestimmt. Für die Bestimmung der Leistungsmerkmale für die RIF- und INH-Resistenz wurden beide Populationen kombiniert. Jede frische Sputumprobe wurde in zwei (2) Teile geteilt: Ein Teil wurde mit der NALC-NaOH-Methode⁷ aufgeschlossen (verarbeitet) und der andere Teil wurde als native Probe (kein Aufschluss) betrachtet. Jedes der vier (4) Zentren hat den BD MAX MDR-TB-Test mit den aufbereiteten und den nativen Teilen der Proben sowie die Referenzmethode (RM) am aufbereiteten Sputum durchgeführt, wobei es sich um Flüssigkultur gefolgt von Arzneimittelempfindlichkeitsprüfung (DTS) und einen Cepheid Xpert MTB/RIF-Nukleinsäureamplifikationstest (NAAT) handelte. BD hat eine bidirektionale Sequenzierung einer Region des *rpoB*-Gens durchgeführt, um die „RIF-Resistenz nachgewiesen“-Ergebnisse durch den NAAT zu bestätigen. Für MTB musste entweder die Kultur oder der NAAT positiv sein, um ein RM-positives Ergebnis zu erhalten. Beide Methoden mussten negativ ausfallen, um ein RM-negatives Ergebnis zu erhalten. Für RIF-Resistenz musste entweder die DST oder der NAAT gefolgt von bidirektionaler Sequenzierung positiv sein, um ein RM-positives Ergebnis zu erhalten. Beide Methoden mussten negativ ausfallen, um ein RM-negatives Ergebnis zu erhalten. Für INH war nur die Kultur/DST die RM. Ziehl-Neelsen- und Auramine-O-Färbungen wurden mit den nativen und den aufbereiteten Teilen durchgeführt.

Insgesamt wurden 1.091 bzw. 11 Studienteilnehmer in die Fallnachweisgruppe bzw. in die arzneimittelresistente TB-Gruppe der Studie aufgenommen. Davon wurden 1.076 bzw. 10 Studienteilnehmer den Protokollkriterien zufolge als für die Fallnachweisgruppe bzw. die arzneimittelresistente TB-Gruppe qualifiziert eingestuft. Insgesamt haben 1.053 bzw. 10 Patienten in der Fallnachweisgruppe bzw. in der arzneimittelresistenten TB-Gruppe konforme Sputumproben zur Verfügung gestellt. Es wurden Proben aufgrund von ungenauer Handhabung und Verarbeitung, unzureichender Menge der erhaltenen Probe, Fehlen von entsprechenden BD MAX-Ergebnissen und einer zu alten Probe ausgeschlossen. Insgesamt waren 1.033 native Sputum- und 1.034 verarbeitete Sputumproben auf BD MAX MDR-TB-Ebene konform. Davon wurden 889 Proben natives Sputum und 899 Proben aufbereitetes Sputum von 911 Patienten in die Berechnungen der Leistungsmerkmale aufgenommen. Vierhundertneunundachtzig (489) Männer und vierhundertzweiundzwanzig (422) Frauen wurden in die Leistungsmerkmale aufgenommen. Proben, die ein nicht konformes oder fehlendes Ergebnis bei der RM oder ein fehlendes BD MAX-Ergebnis erzielten, wurden aus den Berechnungen der klinischen Daten entfernt. Jedes anfänglich nicht dokumentierbare BD MAX-Ergebnis wurde wiederholt.

In Tabelle 11 wird die erhaltene Prävalenz für jedes Ziel nach Land zusammengefasst.

Tabelle 11: Prävalenz von MTB, RIF- und INH-Resistenz in frischen Proben nach Land

Entnahmeland	RM-Prävalenz					
	MTB	RIF	INH	Nur RIF-resistent (INH-empfindlich) ^a	Nur INH-resistent (RIF-empfindlich) ^a	RIF-resistent und 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)
Südafrika	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)
Gesamt	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 Der Nenner sind alle Proben, die ein dokumentierbares POS-/NEG-Ergebnis sowohl für die kombinierte RIF-RM (Kultur/DST plus NAAT und bidirektionale Sequenzierung) als auch die INH-RM (Kultur/DST) aufweisen.

In Tabelle 12 und 13 wird Leistung von MTB stratifiziert nach Auramine-O- und Ziehl-Neelsen-Färbungsverfahren bei einer Durchführung des Verfahrens mit dem nativen bzw. dem aufbereiteten Sputum zusammengefasst.

Tabelle 12: MTB-Sensitivität stratifiziert nach Auramine-O- und Ziehl-Neelsen-Färbungsverfahren bei einer Durchführung des Färbeverfahrens mit dem nativen Sputum für frische Proben

Färbeverfahren mit dem nativen Sputum	Auramine-O-Verfahren ^a		Ziehl-Neelsen-Verfahren ^b	
	BD MAX MDR-TB-Test durchgeführt an		BD MAX MDR-TB-Test durchgeführt an	
	Natives Sputum	Aufbereitetes Sputum	Natives Sputum	Aufbereitetes Sputum
	Prozent (95%-KI)	Prozent (95%-KI)	Prozent (95%-KI)	Prozent (95%-KI)
Sensitivität Ausstrich positiv	100 % (178/178) (97,9 %, 100 %)	100 % (176/176) (97,9 %, 100 %)	100 % (149/149) (97,5 %, 100 %)	100 % (147/147) (97,5 %, 100 %)
Sensitivität Ausstrich negativ	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 %)

^a Die Ausstrichergebnisse waren für 3 Proben mit Referenzmethode negativ nicht verfügbar.

^b Die Ausstrichergebnisse waren für 2 Proben mit Referenzmethode negativ nicht verfügbar.

Tabelle 13: MTB-Sensitivität stratifiziert nach Auramine-O- und Ziehl-Neelsen-Färbungsverfahren bei einer Durchführung des Färbeverfahrens mit dem aufbereiteten Sputum für frische Proben

Färbeverfahren mit dem aufbereiteten Sputum	Auramine-O-Verfahren ^a		Ziehl-Neelsen-Verfahren ^b	
	BD MAX MDR-TB-Test durchgeführt an		BD MAX MDR-TB-Test durchgeführt an	
	Natives Sputum	Aufbereitetes Sputum	Natives Sputum	Aufbereitetes Sputum
	Prozent (95%-KI)	Prozent (95%-KI)	Prozent (95%-KI)	Prozent (95%-KI)
Sensitivität Ausstrich positiv	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 %)
Sensitivität Ausstrich negativ	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 %)

^a Die Ausstrichergebnisse waren für 2 Proben mit Referenzmethode negativ nicht verfügbar.

^b Die Ausstrichergebnisse waren für 3 Proben mit Referenzmethode negativ nicht verfügbar.

In Tabelle 14 sind die Sensitivität und Spezifität nach Probentyp und Entnahmeteststelle für MTB zusammengefasst. In den Tabellen 15 und 16 sind die Sensitivität und Spezifität nach Probentyp für RIF- und INH-Resistenz zusammengefasst.

Tabelle 14: MTB-Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur kombinierten RM (Kultur plus NAAT) für frische Proben

Stelle	Natives Sputum		Aufbereitetes Sputum	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
	Prozent (95%-KI)	Prozent (95%-KI)	Prozent (95%-KI)	Prozent (95%-KI)
Südafrika	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 %)
Gesamt	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 %)

Von den 275 und 3 wahr MTB-positiven Ergebnissen mit nativem Sputum aus der Fallnachweisgruppe und der resistenten Gruppe wiesen 44 eine nicht evaluierbare RIF-kombinierte Referenzmethode auf. Von den 234 wahr MTB-positiven Proben mit evaluierbarer RIF-RM wiesen 16 bzw. 3 Proben ein vorläufiges „MTB schwach POS“-Ergebnis bzw. „RIF-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf. Bei einer gültigen Wiederholung wiesen 9 bzw. 2 Proben immer noch ein „MTB schwach POS“-Ergebnis bzw. „RIF-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf.

Von den 263 und 3 wahr MTB-positiven Ergebnissen mit aufbereitetem Sputum aus der Fallnachweisgruppe und der resistenten Gruppe wiesen 36 eine nicht evaluierbare RIF-kombinierte Referenzmethode auf. Von den 230 wahr MTB-positiven Proben mit evaluierbarer RIF-RM wiesen 28 bzw. 4 Proben ein vorläufiges „MTB schwach POS“-Ergebnis bzw. „RIF-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf. Bei einer gültigen Wiederholung wiesen 13 bzw. 1 Probe immer noch ein „MTB schwach POS“-Ergebnis bzw. „RIF-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf.

Tabelle 15: RIF-Leistung gesamt im Vergleich zur kombinierten RM (Kultur/DST plus NAAT und bidirektionale Sequenzierung) für frische Proben

	Natives Sputum	Aufbereitetes Sputum
Gesamt-Sensitivität	94,1 % (16/17) ^a (73 %, 99 %)	93,8 % (15/16) ^b (71,7 %, 98,9 %)
Gesamt-Spezifität	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)

^a Von den 17 RIF-resistenten Proben waren 7 DST-RIF-empfindlich oder nicht dokumentierbar, Xpert MTB/RIF war jedoch „RIF-Resistenz nachgewiesen“ und die bidirektionale Sequenzierung hat die Resistenz bestätigt. Die nachgewiesene Resistenz umfasste L511P, D516Y, D516F, H526N und L533P.

^b Von den 16 RIF-resistenten Proben waren 6 DST-RIF-empfindlich, Xpert MTB/RIF war jedoch „RIF-Resistenz nachgewiesen“ und die bidirektionale Sequenzierung hat die Resistenz bestätigt. Die nachgewiesene Resistenz umfasste L511P, D516Y, D516F und L533P.

Von den 275 und 3 wahr MTBC-positiven Ergebnissen mit nativem Sputum aus der Fallnachweisgruppe und der resistenten Gruppe wiesen 26 eine nicht evaluierbare INH-Referenzmethode auf. Von den 252 wahr MTBC-positiven Proben mit evaluierbarer INH-RM wiesen 22 bzw. 8 Proben ein vorläufiges „MTBC schwach POS“-Ergebnis bzw. „INH-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf. Bei einer gültigen Wiederholung wiesen 17 bzw. 2 Proben immer noch ein „MTBC schwach POS“-Ergebnis bzw. „INH-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf.

Von den 263 und 3 wahr MTB-positiven Ergebnissen mit aufbereitetem Sputum aus der Fallnachweisgruppe und der resistenten Gruppe wiesen 23 eine nicht evaluierbare INH-Referenzmethode auf. Von den 243 wahr MTB-positiven Proben mit evaluierbarer INH-RM wiesen 35 bzw. 12 Proben ein vorläufiges „MTB schwach POS“-Ergebnis bzw. „INH-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf. Bei einer gültigen Wiederholung wiesen 19 bzw. 10 Proben immer noch ein „MTB schwach POS“-Ergebnis bzw. „INH-Resistenz nicht dokumentierbar“ auf.

Tabelle 16: INH-Leistung gesamt im Vergleich zur RM (Kultur/DST) für frische Proben

	Natives Sputum	Aufbereitetes Sputum
Gesamt-Sensitivität	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	84 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)
Gesamt-Spezifität	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 % (188/188) (98 %, 100 %)

Insgesamt basieren 1.033 native Sputum- und 1.034 verarbeitete Sputumproben auf konformen Sputumproben und BD MAX MDR-TB-Ergebnissen. Ein vorläufig nicht dokumentierbares BD MAX MDR-TB-Ergebnis wurde wiederholt. In Tabelle 17 sind die Anteile der für MTB ungelösten, nicht bestimmbar und unvollständigen Ergebnisse nach Probentyp zusammengefasst.

Tabelle 17: Frische Probe MTB UNR, IND, INC und gesamter nicht dokumentierbarer Anteil nach Sputumart

Probentyp	MTB ungelöst (UNR)		Nicht bestimmbar (IND)		Unvollständig (INC)		Gesamt nicht dokumentierbar (UNR+IND+INC)	
	Vorläufig (95%-KI)	Gültige Wiederholung (95%-KI)	Vorläufig (95%-KI)	Gültige Wiederholung (95%-KI)	Vorläufig (95%-KI)	Gültige Wiederholung (95%-KI)	Vorläufig (95%-KI)	Gültige Wiederholung (95%-KI)
Natives Sputum	3,8 % (39/1033) (2,8 %, 5,1 %)	1,0 % (10/1020) (0,5 %, 1,8 %)	2,8 % (29/1033) (2,0 %, 4,0 %)	0,6 % (6/1020) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1033) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1020) (0,3 %, 1,3 %)	7,2 % (74/1033) (5,7 %, 8,9 %)	2,2 % (22/1020) (1,4 %, 3,2 %)
Aufbereitetes Sputum	2,7 % (28/1034) (1,9 %, 3,9 %)	0,3 % (3/1022) (0,1 %, 0,9 %)	1,3 % (13/1034) (0,7 %, 2,1 %)	0,1 % (1/1022) (0,0 %, 0,6 %)	0,7 % (7/1034) (0,3 %, 1,4 %)	0,4 % (4/1022) (0,2 %, 1,0 %)	4,6 % (48/1034) (3,5 %, 6,1 %)	0,8 % (8/1022) (0,4 %, 1,5 %)

Analytischer Anwendungsbereich

Diese Studie schloss eine Vielzahl von Zielsequenzstämmen des BD MAX TB-MDR-Tests ein. Zu den Auswahlkriterien der Stämme gehörten Rifampin- und Isoniazid-empfindliche und -resistente Isolate aus verschiedenen geografischen Regionen. Eine Kombination aus quantifizierten Organismen, thermischen Zellysaten (erworben von der öffentlichen Sammlung von Belgian Coordinated Collections of Microorganisms/Institute of Tropical Medicine (BCCM/ITM)) und genomischer DNA wurde in dieser Studie verwendet. Vierundvierzig (44) gut charakterisierte *M. tuberculosis*-Stämme wurden auf einen Nachweis von RIF/INH mit dem BD MAX MDR-TB-Test getestet (Tabelle 18 und 19). Folgende Stämme wurden auf Inklusivität von *M. tuberculosis*-Komplex-Spezies getestet: *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. canneti*, *M. microti*, *M. pinnipedii* (Tabelle 20).

Tabelle 18: Resistenztests mit dem BD MAX MDR-TB-Test mit thermischen Zelllysaten

Stamm-ID	Ursprung	Rifampin-Resistenz ^a		Isoniazid-Resistenz ^b			BD MAX MDR-TB-Ergebnis
		R/S	RRDR-Codon	R/S	<i>katG</i> -Codon	<i>inhApr</i> -Nukleotid	
041679	Nepal	R	Ser512Gly Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen
971524	Bangladesch	R	Met515Ile Asp516Tyr	S	WT	WT	RIF-Resistenz nachgewiesen
980166	Bangladesch	R	Ser509Arg His526Arg	S	WT	WT	RIF-Resistenz nachgewiesen
970472	Bangladesch	S	WT	R	Ser315Ile	WT	INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen
041204	Südkorea	R	Asp516Val	R	WT	C-15T	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut NICHT nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut nachgewiesen
041207	Südkorea	R	Ser531Leu	R	WT	G-9A	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut NICHT nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut nachgewiesen
041226	Südkorea	R	Leu511 Pro	R	Ser315Thr	WT	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> NICHT nachgewiesen
041203	Südkorea	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> NICHT nachgewiesen
042763	Philippinen	R	Ser531Leu	R	WT	C-15T	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut NICHT nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut nachgewiesen
000440	Kasachstan	R	Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> NICHT nachgewiesen
020115	Georgien	S	WT	R	WT	C-15T	INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut NICHT nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut nachgewiesen
042928	Spanien	S	WT	R	Ser315Asn	WT	INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen
041668	Deutschland	S	WT	R	Ser315Thr	C-15T	INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut nachgewiesen
992092	Frankreich	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen
041655	Bolivien	R	Ser531Leu	R	Ser315Asn	WT	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen
041290	Brasilien	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen
041281	Brasilien	R	Asp516Val	S	Ser315Ser	WT	RIF- UND INH-Resistenz nachgewiesen ^c <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen
041289	Brasilien	R	His526Arg	R	Ser315Thr	C-15T	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut nachgewiesen
042611	Peru	R	His526Arg	R	Ser315Asn	WT	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen

Stamm-ID	Ursprung	Rifampin-Resistenz ^a		Isoniazid-Resistenz ^b			BD MAX MDR-TB-Ergebnis
		R/S	RRDR-Codon	R/S	<i>katG</i> -Codon	<i>inhApr</i> -Nukleotid	
040850	Südafrika	R	Leu533Pro	R	Ser315Thr	T-8G	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut nachgewiesen
041086	Ruanda	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	C-15T	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut nachgewiesen
991451	Kongo	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen
021555	Burundi	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen

^a R = Rifampin-resistent, S = Rifampin-empfindlich, WT = Wildtyp, keine Nukleotid- oder Codon-Veränderung

^b R = Isoniazid-resistent, S = Isoniazid-empfindlich, WT = Wildtyp, keine Nukleotid- oder Codon-Veränderung

^c Phänotypisch INH-empfindlich, aber INH-resistent nach DNA-Sequenz und BD MAX MDR-TB

Tabelle 19: Resistenztests mit dem BD MAX MDR-TB-Test mit BD Mycobacterium-Isolaten

Stamm-ID	Rifampicin-Resistenz		Isoniazid-Resistenz			BD MAX MDR-TB-Ergebnis
	R/S	RRDR-Codon	R/S	<i>katG</i> -Codon	<i>inhApr</i> -Nukleotid	
TB006	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut NICHT nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut nachgewiesen
TB007	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut NICHT nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut nachgewiesen
TB009	R	Gln513Lys	S	WT	WT	RIF-Resistenz nachgewiesen
TB010	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen
TB012 ^a	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen
TB022	R	His526Tyr	S	WT	WT	RIF-Resistenz nachgewiesen
TB023	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen
TB028	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	C-15T	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut nachgewiesen
TB037	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen
TB041	R	His526Asp	S	WT	WT	RIF-Resistenz nachgewiesen
TB047	R	Deletion von Codon 519 (AAC)	S	WT	WT	RIF-Resistenz nachgewiesen
TB049	R	Asp516Val	S	WT	WT	RIF-Resistenz nachgewiesen, INH-Resistenz nicht dokumentierbar ^b
TB053	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen
TB058	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen
TB059	R	His526Asp	R	Ser315Thr	WT	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen <i>katG</i> -Mut nachgewiesen <i>inhApr</i> -Mut NICHT nachgewiesen

Stamm-ID	Rifampicin-Resistenz		Isoniazid-Resistenz			BD MAX MDR-TB-Ergebnis
	R/S	RRDR-Codon	R/S	katG-Codon	inhApr-Nukleotid	
TB062	R	His526Arg	S	WT	WT	RIF-Resistenz nachgewiesen
TB063	R	Gln513Glu	R	Ser315Thr	WT	RIF- und INH-Resistenz nachgewiesen katG-Mut nachgewiesen inhApr-Mut NICHT nachgewiesen
TB094	R	Leu511Pro Ser512Thr	S	WT	WT	RIF-Resistenz nachgewiesen
TB112	R	His526Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF-Resistenz nachgewiesen katG-Mut nachgewiesen inhApr-Mut NICHT nachgewiesen
TB121	S	WT	R	Ser315Asn	C-15T	INH-Resistenz nachgewiesen katG-Mut nachgewiesen inhApr-Mut nachgewiesen
TB123	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH-Resistenz nachgewiesen katG-Mut nachgewiesen inhApr-Mut NICHT nachgewiesen

^a Genomische DNA

^b Phänotypisch INH-empfindlich, aber nicht dokumentierbares Ergebnis für INH nach DNA-Sequenz und BD MAX MDR-TB

^c 20 % der Testreplikate wiesen bei der getesteten Konzentration ein nicht dokumentierbares RIF-Ergebnis für das Isolat TB010 auf.

Die Ser531Leu-Mutation wurde in Isolat TB053 erfolgreich nachgewiesen, daher wurde TB010 nicht bei höheren Konzentrationen getestet.

Tabelle 20: *M. tuberculosis*-Anwendungsbereich

MTB-Komplex-Organismus	Stamm-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 pinnipedi</i> ^a	BCCM/ITM 2015-00021

^a Thermisches Zellysats

^b Genomische DNA

Analytische Sensitivität

Die analytische Sensitivität (Nachweisgrenze oder LoD) des BD MAX MDR-TB-Tests wurde wie nachfolgend beschrieben ermittelt: Isolate von *M. tuberculosis*- und *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin)-Organismen wurden vor der Aufnahme in diese Studie präpariert und quantifiziert. Die Organismen wurden in ein Probenröhrchen gegeben, das bereits mit STR behandeltes Sputum oder Sputumpellet enthielt, das als negativ für alle Zielsequenzen, die vom BD MAX MDR-TB-Test nachgewiesen werden, qualifiziert war. Eine mögliche LoD wurde für jeden Organismus, der in mindestens 36-facher Wiederholung pro Probentyp (Sputum oder Sputumpellet) getestet wurde, unter Verwendung von 3 unterschiedlichen Chargen des BD MAX MDR-TB-Test untersucht. Die LoD für einen spezifischen Organismus wurde durch Testen von mindestens 20 zusätzlichen Replikaten bei der festgelegten LoD-Konzentration bestätigt. Die analytische Sensitivität (LoD) wird definiert als die niedrigste Konzentration, bei der erwartet wird, dass mindestens 95 % aller Replikate ein positives Testergebnis liefern (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Nachweisgrenze des BD MAX MDR-TB

Mikroorganismus (Stamm)	Angegebene LoD	Sputum (KBE/ml)	Sputumpellet (KBE/ml)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Resistenz	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Resistenz	6,0	

Analytische Spezifität (Kreuzreaktivität und Exklusivität)

Der BD MAX MDR-TB-Test wurde mit Proben durchgeführt, die phylogenetisch verwandte Spezies enthielten, und anderen Organismen (Bakterien, Viren und Hefen), die häufig in Sputumproben nachweisbar sind. Die Bakterienzellen und Hefen wurden im Probenpufferröhrchen mit $\geq 1 \times 10^6$ Zellen/ml oder KBE/ml und *Chlamydien* bei $> 1 \times 10^6$ EB/ml in STR-behandelten humanen Sputa getestet. Viren-, Bakterien- oder Hefespezies, die nicht leicht erfasst werden konnten, wurden einer *In-silico*-Analyse mit jeder Zielsequenz des MDR-TB-Tests unterzogen. Insgesamt wurden 114 Organismen getestet. Diese sind in Tabelle 22 aufgeführt. Organismen, die einer *In-silico*-Analyse unterzogen wurden, sind in Tabelle 23 aufgeführt. Sämtliche getesteten Bakterienstämme und Hefen erzielten mit dem BD MAX MDR-TB-Test negative Ergebnisse.

Tabelle 22: BD MAX MDR-TB-Spezifitätsergebnisse (Bakterien, Hefen und Viren)

Organismus		
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i> produzierende 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 malmoense</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>	

Tabelle 23: BD MAX MDR-TB In-silico-Analyse

Organismus	
Adenovirus	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Humanes Immunschwäche-Virus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Humanes Influenzavirus (Typ A)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Humanes Influenzavirus (Typ B)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Humanes Metapneumovirus	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>

Organismus	
Humanes Parainfluenzavirus Typ 1	<i>Mycobacterium leprae</i>
Humanes Parainfluenzavirus Typ 2	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Humanes Parainfluenzavirus Typ 3	<i>M. shimoidei</i> ^a
Humanes Parainfluenzavirus Typ 4	<i>Nocardia farcinica</i>
Mumps-Virus	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Respiratory-Syncytial-Virus	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Rhinovirus	<i>Penicillium</i> spp.
Rubella-Virus	<i>Rhizopus</i> spp.
Rubeolavirus	<i>Scedosporium</i> spp.
Varicella-Zoster-Virus	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Streptomyces anulatus</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Tsukamurella</i> spp.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	

^a Bei den für die Amplifikation der Ziel-DNA in *M. obuense* und *M. shimoidei* erforderlichen Primern sind auch fehlende Übereinstimmungen bei mehreren Basenpaaren vorhanden, was die Effizienz der Amplifikation für diese Zielsequenzen verringert.

Störsubstanzen

Vierunddreißig (34) biologische und chemische Substanzen, die in humanen Sputa gelegentlich vorkommen können, wurden in Bezug auf eine mögliche Störung des BD MAX MDR-TB-Tests untersucht. Die Substanzen wurden in den in nachstehender Tabelle 24 aufgeführten Konzentrationen getestet, sowohl mit Vorhandensein als auch mit Fehlen von *M. bovis* BCG bei 2x MTBC LoD. Von den 34 getesteten Substanzen hemmte nur eine Substanz (5 % Mucin) den Test. Die Hemmung wurde nicht mehr beobachtet, als Mucin auf 1,5 % verdünnt wurde. Es wurde keine andere meldepflichtige Störung mit den anderen getesteten Substanzen beobachtet (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Mit dem BD MAX MDR-TB getestete endogene und exogene Substanzen

Substanz	Ergebnis	Substanz	Ergebnis
Lidocain (12 µg/ml)	NI	Phenylephrin (50 % v/v)	NI
Mupirocin (5 % Gew./Vol.)	NI	Oxymetazolin (20 % v/v)	NI
Streptomycin (25 µg/ml)	NI	Natriumchlorid-Nasenspray (100 %)	NI
Zanamivir (10 mg/ml)	NI	NaCl (5 % Gew./Vol.)	NI
Humanblut (40 % v/v)	NI	Benzocain (5 % Gew./Vol.)	NI
Magensäure (100 %)	NI	Guaifenesin (5 mg/ml)	NI
Humane DNA (1,0 E + 6 Zellen/ml)	NI	Cetylpyridiniumchlorid (0,5 %)	NI
Human-Leukozyten (100 % Schwimmer)	NI	Nikotin (4 µg/ml)	NI
Mucin (5 %)	I ^a	Tobramycin (24 µg/ml)	NI
Listerine (20 % v/v)	NI	Amoxicillin (75,2 µg/ml)	NI
Epinephrin (1 mg/ml)	NI	Levofloxacin (5 mg/ml)	NI
Teebaumöl (1 % v/v)	NI	Pentamidin (300 ng/ml)	NI
Goldsiegelwurzel (100 %)	NI	Isoniazid (50 µg/ml)	NI
Albuterolsulfat (100 µg/ml)	NI	Rifampin (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 Abstrich/1,67 ml Sputumprobe)	NI	Streptomycin (25 µg/ml)	NI

NI: Keine meldepflichtige Störung (Interferenz) mit dem BD MAX MDR-TB-Test.

I: Meldepflichtige Störung (Interferenz) mit dem BD MAX MDR-TB-Test.

^a Maximale Konzentration 1,5 % Gew./Vol., bei der keine Störung beobachtet wurde.

Mischinfektion/Kompetitive Interferenz

Mit der Studie zur Mischinfektion/kompetitiven Interferenz sollte die Fähigkeit des BD MAX MDR-TB-Tests, schwach positive Ergebnisse bei Vorhandensein von nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM)-Organismen zu detektieren, evaluiert werden. Es wurden vier (4) Organismen in hoher Konzentration (1×10^6 Zellen/ml Sputa), gemischt mit *M. bovis* BCG bei 2x MTBC LoD, getestet. Bei den getesteten Organismen handelte es sich um *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* und *M. malmoense*. MTBC wurde in den Präparationen für die simulierte Mischinfektion mit hoher Zielsequenz-Konzentration vom BD MAX MDR-TB-Test erfolgreich nachgewiesen.

Präzision

Die Präzision des BD MAX MDR-TB-Tests wurde an einem (1) Zentrum bewertet. Die Tests wurden in einem Zeitraum von 12 Tagen mit 2 Läufen pro Tag (2 Bediener, 1 Lauf pro Bediener) bei insgesamt 24 Läufen durchgeführt. Jedes Panel enthielt einen Wildtyp des *M. tuberculosis*-Stamms (RIF- und INH-empfindlich) und wurde in einer nicht aufbereiteten Sputamatrix zubereitet. Für die Beimpfung mit dem Zielorganismus, der in jeder Panelkomponente enthalten war, wurden folgende Konzentrationen verwendet:

- Resistenz mäßig positiv (MP): ≥ 2 und $\leq 3 \times \text{LoD}$
- MTB mäßig positiv (MP): ≥ 2 und $\leq 3 \times \text{LoD}$
- Resistenz schwach positiv (LP): ≥ 1 und $< 2 \times \text{LoD}$
- MTB schwach positiv (LP): ≥ 1 und $< 2 \times \text{LoD}$
- Wahr negativ (TN): Negative Probe (keine Zielsequenz)

Ergebnisse von Präzisionsstudien für TN-, Resistenz-MP-, MTB-MP- und Resistenz-MP-Proben zeigten Übereinstimmungen von 100 % (Tabelle 25). Die Ergebnisse der Präzisionsstudien für Resistenz-LP-Proben zeigten eine Übereinstimmung von 98,6 %. Alle vorläufig nicht dokumentierbaren Ergebnisse mit Ausnahme von einem wurden gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage wiederholt. Proben mit dem vorläufigen Ergebnis <MTB schwach POS> führten bei der Wiederholung zum erwarteten Ergebnis.

Tabelle 25: Ergebnisse der Präzisionsstudie unter Verwendung einer Charge des BD MAX MDR-TB-Tests

Kategorie	Übereinstimmung mit zu erwartenden Ergebnissen	
	<i>M. tuberculosis</i> (95%-KI)	Resistenz (95%-KI)
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)

^a Für die Kategorie Wahr Negativ (TN) gibt die berichtete Übereinstimmung den Prozentwert der negativen Ergebnisse an.

Reproduzierbarkeit

Für die Reproduzierbarkeits-Studie von Gerät zu Gerät wurden die gleichen Panels wie die vorstehend für die Präzisionsstudie aufgeführten Panels verwendet.

Die Proben wurden in jeder Kategorie in dreifacher Ausführung an fünf (5) unterschiedlichen Tagen an drei (3) verschiedenen Geräten von zwei (2) verschiedenen Labortechnikern mit einer (1) Charge von Reagenzien getestet.

Die Tests zur Ermittlung der Reproduzierbarkeit von Gerät zu Gerät ergaben eine Gesamtübereinstimmung von 100 % für die Kategorien MTB MP, MTB LP, Resistenz MP und TN. Die Gesamtübereinstimmung betrug 97,8 % für Resistenz LP (Tabelle 26). Die quantitative Reproduzierbarkeit nach Probenkategorie in verschiedenen Zentren wird nachfolgend in Tabelle 27 angegeben.

Tabelle 26: Studienergebnisse für die Reproduzierbarkeit von Gerät zu Gerät mit einer Charge des BD MAX MDR-TB-Tests

Kategorie	Gerät 1	Gerät 2	Gerät 3	Gesamt	
				Übereinstimmung	95%-KI
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)
Resistenz 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)
Resistenz MP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)

Tabelle 27: Gesamtergebnisse für den zugrundeliegenden numerischen Ct-Wert der Reproduzierbarkeitsstudie von Gerät zu Gerät

Variable	Kategorie	Übereinstimmungen/N	Mittelwert	Innerhalb des Testlaufs		Zwischen Lauf, innerhalb eines Tages		Tag zu Tag		Gerät zu Gerät		Gesamt	
				SA	% VK	SA	% VK	SA	% VK	SA	% VK	SA	% VK
Ct.-Wert (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.-Wert (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

HINWEIS: Bei den gezeigten Werten handelt es sich um für die Zielsequenz aus Proben mit dem Ergebnis „MTB nachgewiesen“ gewonnene Werte.

Für die Reproduzierbarkeitsstudie von Charge zu Charge wurden drei Replikate der Proben in jeder Kategorie mit drei Reagenzienchargen an einem einzigen Gerät getestet, wobei 2 Testläufe pro Tag an fünf verschiedenen Tagen durchgeführt wurden. Es wurden die gleichen Panels verwendet wie im Abschnitt

„Präzision“ beschrieben (oben). Die Ergebnisse von 5 Tagen der Studie von Gerät zu Gerät wurden verwendet, um Daten für eine Reagenziencharge für die Charge-zu-Charge-Studie einzubeziehen. Die Tests zur Ermittlung der Reproduzierbarkeit von Charge zu Charge ergaben eine Gesamtübereinstimmung von 98,9 % für die Kategorien MTB MP, MTB LP und Resistenz MP und von 96,6 % für Resistenz LP bzw. 100 % für TN (Tabelle 28).

Tabelle 28: Studienergebnisse für die Reproduzierbarkeitsstudie von Charge zu Charge mit drei Chargen des BD MAX MDR-TB-Tests

Kategorie	Charge 1	Charge 2	Charge 3	Gesamt	
				Übereinstimmung	95%-KI
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 %)
Resistenz 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 %)
Resistenz MP	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	100 % (30/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)

Verschleppung – Kreuzkontamination

Eine Studie untersuchte die Verschleppung innerhalb eines Testlaufs und zwischen Testläufen, wenn Proben mit hoher MTBC-Bakterienbelastung unter Verwendung des BD MAX MDR-TB-Tests analysiert werden. Das positive Panel enthielt einen MTBC-Organismus, der in mit STR behandeltes Sputum in einer Konzentration von 1×10^6 KBE/ml inokuliert wurde. Die negativen Panelproben enthielten keinen MTBC-Organismus. Zwölf (12) Replikate der hoch-positiven Probe des Panels und 12 Replikate der negativen Probe des Panels wurden in jedem Lauf getestet, wobei abwechselnd negative und positive Proben bearbeitet wurden. Insgesamt wurden 9 Läufe mit jeweils 24 Proben an verschiedenen Geräten durchgeführt. Von den 108 getesteten negativen Proben in dieser Studie ergab eine Probe ein positives Ergebnis.

LITERATUR

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).

Änderungshistorie

Überarbeitung	Datum	Zusammenfassung der Änderungen
(08)	2019-06	R/S für Stamm-ID TB112 in Tabelle 19 aktualisiert. Sputum(KBE/ml)-Nachweisgrenze für <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) MTBC in Tabelle 21 aktualisiert.
(09)	2020-05	Gedruckte Gebrauchsanweisung in elektronisches Format umgewandelt und Zugangsinformationen für den Bezug des Dokuments von bd.com/e-labeling hinzugefügt. Verwendungszweck erläutert. Zusätzliche Informationen zum Abschnitt Reagenzien und Materialien hinzugefügt. Abbildungen 1, 2 und 3 wurden aktualisiert. Einschränkung bezüglich pädiatrischer Patienten hinzugefügt. Der Abschnitt Leistungsmerkmale wurde aktualisiert und klarer formuliert. Adresse des australischen und des neuseeländischen Sponsors aktualisiert.
(10)	2020-11	GHS-Informationen in Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen aktualisiert. Tabellen zur Leistung nach einer Verbesserung des RIF-Resistenz-Nachweises, die in der Software angewendet wurde, überarbeitet. Diese Änderung führte zu einer Aktualisierung der Zahlen für den RIF-Nachweis in und in Zusammenhang mit den Tabellen 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26 und 28.

Einige der unten aufgelisteten Symbole treffen möglicherweise nicht auf dieses Produkt zu.



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbicante / Аткарышы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производитель / Výrobca / Proizvođač / Tilverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商



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

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



Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalogszám / Numero di catalogo / Каталог номер / 카탈로그 번호 / Katalog / 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 / Оторизиран 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 / Autorizirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségen / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliojatis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant 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 predstavníštvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Автура Топлулуğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 欧洲共同体授权代表



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 diagnostic medical device / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiiniaparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska romagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnosztikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізілетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisas / 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 / Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики ин витро / Medicinska rombcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknik produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский пристрій для діагностики in vitro / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrensning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitation de température / Temperaturri piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperaturilimiet / Temperaturbegrensning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenje teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sicaklık 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 kod / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (lot) / Partijas kods (laidiens) / Lot number / Batch-kode (parti) / Kod partii (seria) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партии / 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 / Küllealdane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthöz elegendő / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> testleri үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분한 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor "n" testen / Inholder tilstrækkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Contenuo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(а) / 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 / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugege kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultere le istruzioni per l'uso / Пайдалану нускаулымен танысы алыныз / 사용 지침 참조 / Skaitykite 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 / Neponožujte 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 / Не использовать повторно / Neponožívajte opakovane / Ne upotrebívejte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullanmayın / 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 / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sérijas numurs / Serie nummer / Serie number / Numer serjiny / Número de serie / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarasi / Номер серії / 序列号



For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качества работы 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 hindamiseks / 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 жұмысты бағалау үшін / IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienigi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-tydelse / Tyklo do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества качества диагностики в vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinku u in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirilmesi 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 / Температураның төменгі рұқсат шеі / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurlimiet / Nedre temperaturgrænse / Dolna granica temperatury / Limite mínimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sicaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限



Control / Контроль / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolé / Kontrolle / Controle / Controllo / Контроль / kontroll / Контроль / 对照



Positive control / Положителен контрол / Pozitivní kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positiivne kontroll / Contrôle positif / Pozitivna kontrola / Pozitiv kontrol / Controllo positivo / Он бақылау / 양성 컨트롤 / Teigjama kontrolé / Pozitivá kontrola / Positieve controle / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивный 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 kontrol / Controllo negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigjama kontrolé / Negatívá kontrola / Negatieve controle / Kontrola ujemna / Controllo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatif kontrol / Негативный контроль / 阴性对照试剂



Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: этиленов оксид / Způsob sterilizace: etylenoxid / Steriliseringmetode: 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 / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Стерилизация әдісі – этилен тотығы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxide / Steriliseerid met behulp van ethyleenoxide / Metoda sterylizacji: tenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metodă sterilizácie: etylénoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringmetod: 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 / Steriliseringmetode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseerimismeetod: kiirgus / Méthode de stérilisation: irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metodo di sterilizzazione: irradiazione / Sterilizavimo būdas: spinduliuotė / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseerid met behulp van bestraling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metodă de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metodă sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračavanje / Steriliseringmetod: strålning / 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 / Bioloogised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológiai veszélyes / Rischio biologico / Биологичный тауекелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biyolojik Riskler / Биологічна небезпека / 生物学风险



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте справка в придружаващите документи / Pozor! Prostudujte si příloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatus! Lugege kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Uropzorenje, koristi prateče dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Demesio, zůdržte přidevanou dokumentaci / Piesardzba, skatīt ravaddokumentus / 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 / Vystraha, pozri sprievodné dokumenty / Paźnij! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgeleere başvurun / Увага: див. супутню документацию / 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 / Ülemine temperatuuripiir / Limite supérieure de température / Gornja dovoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның юғарғы етілген жоғарғы шеі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrænse / 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 / Максимальна температура / 温度上限



Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostredí / Orbevaras tørt / Trocklagern / Φυλάξτε το στεγνό / Mantener seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ күйінде ұста / 건조 상태 유지 / Laikykite sausi / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávať v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras torr / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологи / 请保持干燥



Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Orsamlingsstidspunkt / Entnahmezeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жинау уақыты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tüd prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de colheita / Ora colectării / Время сбора / Doba odberu / Vreme prikupljanja / Uppsamlingsstid / Toplama zamani / Час забору / 采集时间



Peel / Обелете / Otvetele zde / Abn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Ҷстиғи қабатын алып таста / 벗기다 / Pięścić / Peeling / Schillen / Trek av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeste / Отклеить / Odrhntne / Oljuštiti / Dra isår / Ayırma / Відклеїти / 撕下



Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διάτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik tecky / 찢기선 / Perforacija / Perforância / Perforatie / Perforacja / Perforação / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔



Do not use if package damaged / Не използвайте, ако опаковката е повредена / Нерουζίvejte, je-li obal poškozený / Má ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhalt beschädigter Packung nicht 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 byzylan bolca, paidalanba / पैकेजिग सनसर्न क्वरु सारु कृजि / Jei pakuotė pažeista, nenaudoti / Nelietot, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Má 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 използovať при повреждени упаковки / Нерουζίvejte, ак же обал пошкодены / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalaj hasar görmüşse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженої упаковки / 如果包装破损, 请勿使用



Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte přilišnému teplu / Má 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 / Саққын жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Má ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródeł ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / He нагревать / Uchovávať mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Беретти від дії тепла / 请远离热源



Cut / Срежете / Odstrihnite / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Rezi / Vágja ki / Tagliare / Keciņa / 잘라내기 / Kirpti / Nogriezt / Knippen / Kutt / Odciać / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstrihnite / Iseci / Klipp / Kesme / Pozrizati / 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 / Жинаган тизбекүні / 수집 날짜 / Paëmiom data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Data prøvetaking / Data pobrana / Data de colheita / Data colectării / Дата 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 svétlu / Má 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 / Қаранғыланған жерде уста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Má ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródeł światła / Manter ao abrigo da luz / Feriti de lumină / Хранить в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Беретти від дії світла / 请远离光线



Hydrogen gas generated / Образуван е водород газ / Možnost úniku plynného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadržaj hidrogena / Hidrogén gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтөктөк сүтөри пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdenradis / Waterstofgas genereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobéné použitím vodíka / Oslobada se vodonik / Genererad vätkgas / 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 / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттин идентификациялык нөмүрү / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacjenta / Número da ID do doente / Număr 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. / Forsiktig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Örn, käsitsege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынгыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkítés atsargjai. / Trauslis; rikoties uzmanigi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsiktig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Fragil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Křehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşınım. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放

bd.com/e-labeling



Technischer Kundendienst: Setzen Sie sich mit Ihrer zuständigen BD-Vertretung in Verbindung oder besuchen Sie 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.