

In vitro diagnosztizáláshoz

A BD MAX™ rendszerrel való használatra

**HASZNÁLATI JAVASLAT**

A BD MAX™ rendszerben végzett Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) vizsgálat (többszörösen gyógyszerrezisztens tuberculosis (MDR-TB) vizsgálat) egy automata kvalitatív *in vitro* diagnosztikai teszt a nyers köpetmintában vagy indukált vagy provokált köpetmintából preparált koncentrált köpetüledék-mintában található *Mycobacterium tuberculosis* komplex (MTBC) DNS közvetlen kimutatására. Ha a mintában MTBC DNS mutatható ki, a BD MAX MDR-TB kimutatja a rifampin-rezisztenciához kapcsolódó *rpoB* gén mutációit, valamint az isoniazid-rezisztenciához kapcsolódó *katG* gén és *inhA* promotor régió mutációit is.

A teszt valós idejű polimeráz láncreakciót (PCR) alkalmaz specifikus DNS-célok amplifikálására, és fluorogén, célspecifikus hibridizációs szondákat használ az MTBC DNS, valamint az *rpoB* és *katG* génekben és a többszörösen gyógyszerrezisztens TB-vel kapcsolatos *inhA* promotor régióban lévő mutációkhoz kapcsolódó DNS kimutatására.

A BD MAX MDR-TB vizsgálat olyan betegektől származó mintákhoz készült, akik esetében fennáll a tuberculosis (TB) gyanúja, és nem részesültek tuberculosis elleni kezelésben, vagy az utóbbi fél évben három napnál rövidebb idejű kezelést kaptak. A teszt, a klinikai és egyéb laboratóriumi leletekkel együtt használva, elősegíti a pulmonalis tuberculosis diagnosztizálását.

AZ ELJÁRÁS ÖSSZEGZÉSE ÉS MAGYARÁZATA

A tuberculosis (TB) az *M. tuberculosis* komplex (MTBC) fajok által okozott fertőző betegség, ami továbbra is jelentős egészségügyi probléma világszerte, becslések szerint évente 10,4 millió megbetegedést okoz és 1,7 millióan halnak meg benne.¹ A többszörösen gyógyszerrezisztens TB (MDR-TB) folyamatos fenyegetést jelent, és a betegség egy bonyolultabb formája, mivel az MTBC ellenáll a rifampinnak (RIF) és az isoniazidnak (INH) is.¹ 2016-ban 600 000 olyan új esetet jegyeztek fel, amely ellenállt a rifampinnak (RRTB), a leghatékonyabb első vonalbeli gyógyszernek, ezek közül 490 000 eset volt többszörösen gyógyszerrezisztens TB (MDR-TB).¹ 2016-ban a WHO új TB-vizsgálati irányelveket bocsátott ki az MDR-TB kimutatásához szükséges gyors molekuláris vizsgálatok kifejlesztése céljából.² Az MTBC és gyógyszerrezisztens formáinak gyors és pontos észlelése nagy fontossággal bír a betegségben szenvedő páciensek megfelelő beazonosításában és kezelésében, így csökkenthető a halálozások mértéke, és megállítható a TB terjedése.³

A BD MAX MDR-TB vizsgálat az MTBC-hez (IS6110 és IS1081 többmásolatos genomos célok, valamint egy egymásolatos genomos cél), RIF-hez (507-533 RRDR kodonok) és INH-hoz (*inhA* promotor régió és *katG* 315 kodon) integrált eredményt biztosít, automatizálja a tesztelési folyamatot, és minimálisra csökkenti a kezelői beavatkozás szükségességét a minta BD MAX rendszerbe történő helyezésétől az eredmények eléréséig. A BD MAX rendszerben elvégzett BD MAX MDR-TB vizsgálattal 24 minta eredménye kevesebb, mint 4 óra alatt állapítható meg, míg a hagyományos tenyésztési módokkal és gyógyszerrezisztencia-tesztekkel ez heteket vehet igénybe.

AZ ELJÁRÁS MŰKÖDÉSI ELVE

A nyers köpetmintát vagy az indukált vagy provokált köpetmintából preparált koncentrált köpetüledék-mintát szivárgásmentes gyűjtőtartályban szállítják a laboratóriumba. A minta hígított változatát a gyűjtőtartályban preparálják a BD MAX STR reagenssel úgy, hogy az STR:minta arány végül 2:1 legyen. A gyűjtőtartályt ezt követően 10-szer meg kell rázni, 5 percig kell inkubálni szobahőmérsékleten, majd 10-szer újra erősen meg kell rázni. A BD MAX STR reagenssel így kezelt mintát ezt követően újabb 25 percig kell inkubálni szobahőmérsékleten. BD MAX Transfer Pipet (transzferpipetta) használatával 2,5 mL-nyi STR-reagenssel kezelt mintát kell egy megjelölt BD MAX MDR-TB Sample Tube eszközbe (mintacsőbe) áthelyezni. Az MDR-TB mintacsövet szeptumos kupakkal kell lezárni, és be kell helyezni a BD MAX rendszerbe. Azt követően, hogy létrejött a munkalista és a minta be lett töltve a BD MAX készülékbe az MDR-TB Unitized Reagent Strip (egységcsomagban lévő reagenscsík) és PCR Cartridge (PCR kazetta) tartozékokkal együtt, működni kezd a rendszer, és további kezelői beavatkozásra nincs szükség. A BD MAX rendszerrel automatizálódik a minták előkészítése, beleértve a célorganizmus lizálását, a DNS-extrakciót és -koncentrációt, a reagens rehidratációt, a cél nukleinsavak szekvenciáinak amplifikálását és kimutatását valós idejű PCR alkalmazásával. A jel értelmezését a BD MAX rendszer automatikusan végzi. A vizsgálat az extrakciós csőben mintaelőkészítési kontrollt is tartalmaz, amely során extrakciós, koncentrációs és amplifikációs lépések mennek végbe. A mintaelőkészítési kontroll ellenőrzi a potenciális gátlóanyagok jelenlétét, valamint a rendszer- és reagenshibákat.

A BD MAX rendszer reagens és hő kombinációját használja a sejtlizáláshoz és DNS-extrakcióhoz. A felszabadult nukleinsavakat mágneses affinitású gyöngyök fogják be. A rendszer a gyöngyöket a kötött nukleinsavakkal együtt lemosa, és az elúciós pufferben a nukleinsavakat a hő eluálja. Az eluált DNS-t a rendszer semlegesíti és a fő keverék csövekbe szállítja a PCR reagens rehidrálásához. Rehidrálás után a BD MAX rendszer meghatározott mennyiségű PCR-ra kész oldatot adagol a BD MAX PCR kazettába. A BD MAX PCR kazetta mikrozelepeit a rendszer a PCR indítása előtt lezárja az amplifikáló keverék megmaradása érdekében, ezzel megakadályozza a párolgást és az amplitonokkal történő szennyeződést.

Az amplifikált DNS célokat hidrolízis (TaqMan®) szondákkal mutatja ki a rendszer, amelyeknek egyik vége fluoreszcencia-érzékelő színezékekkel (fluorofor), a másik vége kioltóval van megjelölve. A különféle fluoroforokkal jelölt szondákkal történik az *M. tuberculosis* komplex DNS, a rifampin-rezisztencia, az isoniazid-rezisztencia és a mintaelőkészítési kontroll amplikonjainak észlelése a BD MAX rendszer öt különböző optikai csatornájában. A rifampin-rezisztencia kimutatása olvasztással történik az *rpoB* gén RRDR-jének 81 bázispár-régiójában, míg az isoniazid-rezisztencia kimutatását az *inhA* promotor régióban és a *katG* génben lévő mutációk észlelése határozza meg. A BD MAX rendszer ezeket a jeleket minden ciklusban monitorozza, és a program végén az adatok értelmezését követően közli a végeredményeket.

REAGENSEK ÉS ESZKÖZÖK

REF	Tartalom	Mennyiség
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (fő keverék) (E6) Szárított PCR fő keverék, amely nukleotidokat, molekuláris célszondákat (0,006% w/v), primereket (0,01% w/v) és PCR enzimet (3E-14 % w/v) tartalmaz.	24 teszt (2 x 12 cső)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (fő keverék) (E5) Szárított PCR fő keverék, amely nukleotidokat, molekuláris cél- és mintaelőkészítési kontroll-szondákat (0,006% w/v), primereket (0,008% w/v) és PCR enzimet (3E-14 % w/v) tartalmaz.	24 teszt (2 x 12 cső)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips (reagenscsíkok) Egységcsomag reagenscsíkok, amelyek a következőket tartalmazzák: mosópuffer 0,1% v/v Tween® 20-szal és 3,8% v/v Tween 80-nal (0,75 mL), elúciós puffer (0,75 mL), semlegesítő puffer 0,02% v/v Tween 20-szal (0,75 mL), valamint kötőoldat 5% v/v Triton® X-100-zal (0,75 mL) és a mintafeldolgozáshoz és DNS-extrakcióhoz szükséges eldobható pipettahegyek.	24 teszt
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (extrakciós csövek) (E7) Szárított extrakciós reagens, amely DNS mágneseles affinitású gyöngyöket (6,4% w/v), proteáz reageneket (6,7% w/v) és mintaelőkészítési kontrollt tartalmaz.	24 teszt (2 x 12 cső)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube (mintacső)	24 teszt (2 x 12 cső)
	BD MAX™ transzferpipetták	25
	Szeptumos kupakok	25

SZÜKSÉGES, DE NEM SZÁLLÍTOTT ANYAGOK ÉS ESZKÖZÖK

- BD MAX™ STR (minta preparálására szolgáló reagens) (BD kat. sz. 443806)
- BD MAX™ PCR Cartridges (PCR kazetták) (BD kat. sz. 437519)
- Külső kontrollok
- Laboratóriumi védőköpeny és eldobható pormentes kesztyűk
- Biológiai veszélyes hulladék tárolására szolgáló tartály
- Kronométer vagy időzítő

A nyers köpetminta levételéhez:

- Tiszta, száraz, szivárgásmentes mintagyűjtő tartályok a köpet levételéhez

A KÉSZLETBEN NEM SZEREPLŐ, DE AJÁNLOTT ANYAGOK

- Nefelométer
- Steril csövek
- Steril, 3–5 mm-es üveggyöngyök
- Táptalaj (MGIT™ tápleves vagy 7H9 tápleves)
- Middlebrook OADC
- 7H10/7H11 agar lemezek
- Foszfátpufferolt sóoldat
- Lemeztartók
- Vortex
- BD BBL™ MycoPrep™

FIGYELMEZTETÉSEK ÉS ÓVINTÉZKEDÉSEK

Veszély!



H312 Bőrrel érintkezve ártalmas.

H314 Súlyos égési sérülést és szemkárosodást okoz.

H315 Bőrirritáló hatású.

H317 Allergiás bőrreakciót válthat ki.

H319 Súlyos szemirritációt okoz.

H334 Belélegezve allergiás és asztmás tüneteket, és nehéz légzést okozhat.

H335 Légúti irritációt okozhat.

H411 Mérgező a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz.

H412 Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz.

P260 A por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzése tilos.

P261 Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését.

P264 A használatot követően a kezet alaposan meg kell mosni.

P272 Szennyezett munkaruhát tilos kivinni a munkahely területéről.

P273 Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását.

P280 Védőkesztyű/védőruha/szemvédő/arcvédő használata kötelező.

P285 Nem megfelelő szellőzés esetén légzésvédelem kötelező.

P301+P330+P331 LENYELÉS ESETÉN: a szájat ki kell öblíteni. TILOS hánytatni.

P312 Rosszullét esetén forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ vagy orvoshoz.

P303+P361+P353 HA BÖRRE (vagy hajra) KERÜL: Az összes szennyezett ruhadarabot azonnal le kell vetni. A bőrt le kell öblíteni vízzel/zuhanyozás.

P363 A szennyezett ruhát újbóli használat előtt ki kell mosni.

P321 Szakellátás (lásd a címkén).

P304+P340 BELÉLEGZÉS ESETÉN: Az érintett személyt friss levegőre kell vinni, és olyan nyugalmi testhelyzetbe kell helyezni, hogy könnyen tudjon lélegezni.

P310 Azonnal forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ vagy orvoshoz.

P305+P351+P338 SZEMBE KERÜLÉS ESETÉN: Több percig tartó óvatos öblítés vízzel. Adott esetben a kontaktlencsék eltávolítása, ha könnyen megoldható. Az öblítés folytatása.

P302+P352 HA BÖRRE KERÜL: Lemosás bő szappanos vízzel.

P333+P313 Bőrirritáció vagy kiütések megjelenése esetén: orvosi ellátást kell kérni.

P337+P313 Ha a szemirritáció nem múlik el: orvosi ellátást kell kérni.

P391 A kiömlött anyagot össze kell gyűjteni.

P405 Elzárva tárolandó.

P403+P233 Jól szellőző helyen tárolandó. Az edény szorosan lezárva tartandó.

P501 A tartalom/edény hulladékként történő kezelése során tartsa be a helyi/regionális/országos/nemzetközi előírásokat!

- A BD MAX MDR-TB vizsgálat *in vitro* diagnosztizálásra szolgál.
- Az optimális teljesítmény elérése érdekében a BD MAX MDR-TB vizsgálatot 18–28 °C-os laboratóriumi környezeti korlátok között és a laboratóriumi relatív páratartalom 20–80%-os korlátain belül kell elvégezni.
- A BD-MAX MDR-TB vizsgálat nyers köpetminta vagy indukált vagy provokált köpetmintából preparált koncentrált köpetüledék-minta vizsgálatára szolgál.
- Ne használjon lejárt szavatosságú reagenseket és/vagy anyagokat.
- Ne használja fel a készletet, ha érkezéskor a külső doboz zárócímkéje fel van törve.
- Ne használja fel a reagenseket, ha érkezéskor a védőzacskók fel vannak nyitva vagy törve.
- Ne használja fel a reagenseket, ha a szárítószer fel van törve vagy nincs benne a reagensek zacskóiban.
- Ne távolítsa el a szárítószer a reagensek zacskóiból.
- Minden használat után azonnal zárja vissza a tépőzárral a reagensek védőzacskóit. Mielőtt lezárja a zacskókat, távolítsa el belőlük a levegőfelesleget.
- A reagenseket védeni kell a hőhatástól és a páratartalomtól. Ha hosszabb ideig van nedvességnek kitéve, az befolyásolhatja a termék teljesítményét.
- Ne használja fel a reagenseket, ha a fólia szakadt vagy sérült.
- Ne elegyítse a különböző zacskók és/vagy készletek és/vagy gyártási tételek reagenseit.

- Ha egy cső STR reagenssel kezelt mintákat tartalmazott, ne cserélje fel a csővön használt kupakokat és fedeleket, és ezeket ne is használja fel újra, mivel átfertőződés történhet, ami kompromittálja a vizsgálati eredményeket.
- A BD MAX mintacsövet ne használja fel újra.
- Ellenőrizze, hogy az egységcsomagok reagenscsíkjainál megfelelő a folyadékszint (győződjön meg arról, hogy a folyadékok a reagenstartályok alján vannak) (ld. 1. ábra).
- Ellenőrizze, hogy az egységcsomagok reagenscsíkjainál minden pipettának van hegye (ld. 1. ábra).
- Ha vegyi oldatokat használ, körültekintően járjon el, mert a fő keverék és az extrakciós cső vonalkódjának csökkenhet az olvashatósága.
- A vizsgálat megfelelő kivitelezéséhez helyes laboratóriumi technika alkalmazása szükséges. A teszt magas analitikai érzékenysége miatt különös gondot kell fordítani az anyagok és reagensok tisztaságának megőrzésére.
- Olyan esetekben, amikor más PCR vizsgálatokat is végeznek a laboratórium ugyanazon zónájában, ügyelni kell arra, hogy a BD MAX MDR-TB készlet, a vizsgálathoz szükséges további reagensok és a BD MAX rendszer ne fertőződjön be. Mindig kerülje a reagens mikrobás és dezoxiribonukleázzal (DN-ázzal) való befertőződését. A reagensok és kazetta kezelése előtt a kesztyűket le kell cserélni.
- A környezet amplitonokkal való fertőződésének elkerülése érdekében használat után ne törje szét a BD MAX PCR kazettát. A BD MAX PCR kazetták úgy vannak lezárva, hogy ne történhessen fertőzés.
- A keresztfertőzés veszélyének csökkentése érdekében rendszeres környezeti ellenőrzés szükséges a laboratóriumban.
- Ha a BD MAX MDR-TB vizsgálatot a minták szállításához és tárolásához javasolt idő- és hőmérsékleti határokon kívül végzik el, a vizsgálat érvénytelen eredményt adhat. Meg kell ismételni azokat a vizsgálatokat, amelyeket nem a megadott idő- és hőmérsékleti határokon belül végeztek el.
- A helyi, állami és szövetségi vagy az akkreditáló szervezetek útmutatójának vagy előírásának megfelelően, további kontrollok vizsgálatát is be lehet iktatni.
- Mindig úgy járjon el a mintákkal, mintha azok fertőzőképesek lennének, és a biztonságos laboratóriumi eljárásoknak megfelelően kezelje őket, például a CLSI Document M29⁴ dokumentumában és a Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories⁵ c. dokumentumban foglaltak szerint.
- Viseljen védőruházatot és eldobható kesztyűt, amikor a reagensket kezeli.
- A vizsgálat után mosson kezet alaposan.
- Ne pipettázzon szájjal.
- Ne dohányozzon, igyon, rágógumizzon vagy egyen olyan helyeken, ahol a mintákat vagy a készlet reagenszeit kezelik.
- A felhasználatlan reagensok és a hulladék ártalmatlanítását a megfelelő helyi, országos, tartományi és/vagy szövetségi szabályok szerint kell végezni.
- Olvassa el a BD MAX System User's Manual⁸ dokumentumban szereplő további figyelmeztetéseket, óvintézkedéseket és eljárásokat.

TÁROLÁS ÉS ELTARTHATÓSÁG

A (legfeljebb 3 napig tartó) szállítás ideje alatt a levett nyers köpetmintákat 2 °C és 35 °C közötti hőmérsékleten kell tartani. A mintákat védeni kell az erős hőhatástól.

Nyers köpet: a minták további 168 órán (7 napon) át tárolhatók 2–8 °C-on az STR reagenssel való összekeverés előtt.

Köpetüledék: a minták 168 órán (7 napon) át tárolhatók 2–8 °C-on az STR reagenssel való összekeverés előtt.

A BD MAX STR reagenssel kezelt minták legfeljebb 72 órán át tárolhatók 2–28 °C-on.

A preparált BD MAX MDR-TB mintacsövek az STR reagenssel történő kezelés után legfeljebb 72 órán át tárolhatók 2–28 °C-on.

A BD MAX MDR-TB összetevői 2–28 °C hőmérsékleten és a feltüntetett lejárati dátumig maradnak stabilak. Ne használjon lejárt szavatosságú összetevőket.

A BD MAX MDR-TB főkeverék és extrakciós csövek lezárt tasakokban kerülnek forgalomba. A termék nedvességtől való védelme érdekében felnyitás után azonnal zárja vissza. A reagenscsövek a tasak első felnyitását és visszazárását követő 14 napon belül, 2–28 °C-on maradnak stabilak.

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A minták gyűjtése és szállítása

Annak érdekében, hogy megfelelő mintát nyerjen, szigorúan követni kell a mintavételezési eljárást. Minden mintát a Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁵, a *Clinical Microbiology Procedures Handbook*⁶, valamint a saját intézményi szabvány műveleti leírás előírásai szerint kell összegyűjteni és szállítani. A nyers köpet levételekor az alanyok üljenek vagy álljanak. A köpetminta levétele előtt az alanynak ki kell öblítenie a szájából minden ételmaradékot vagy más szennyeződést.

A nyers köpetmintát vagy az indukált vagy provokált köpetmintából preparált koncentrált köpetüledék-mintát az alábbi eljárás szerint kell levenni:

MEGJEGYZÉS: Az ételmaradékkal vagy más szilárd törmelékkel egyértelműen szennyezettnek tűnő köpetmintákat el kell utasítani.

1. Nyers köpet: Szívárgásmentes köpetmintagyűjtő tartályba vegyen le legalább 1 mL köpetet. Címkézze fel a tartályt, és küldje be a laboratóriumba (lásd a Tárolás és eltarthatóság című rész utasításait).
2. Köpetüledék: Dekontaminálja a köpetmintát NALC/NaOH használatával, Kent és Kubica módszerét⁷ követve. Szuszpendálja újra az üledéket legfeljebb 2 mL 67 mM foszfáttartalmú vizes pufferoldattal. Címkézze fel a tartályt, és küldje be a laboratóriumba (lásd a Tárolás és eltarthatóság című rész utasításait). A BD MAX MDR-TB vizsgálathoz legalább 1 mL folyadék szükséges.

Minták előkészítése

MEGJEGYZÉS: A BD MAX MDR-TB vizsgálat csak a BD MAX STR készlettel végezhető el. A köpetminta és a köpetüledék-minta feldolgozásának lépései a BD MAX STR terméktájékoztatóban találhatók.

MEGJEGYZÉS: Egy (1) darab BD MAX STR cső, egy (1) darab transzferpipetta, egy (1) darab mintacső, egy (1) darab szeptumos kupak, kettő (2) darab törzselegy (fő keverék) cső (egy (E6) és egy (E5)), egy (1) darab extrakciós cső (E7) és egy (1) darab egységcsomagban lévő reagenscsík szükséges minden egyes vizsgálandó mintához és minden egyes vizsgálandó külső kontrollhoz. Vegye ki a szükséges mennyiségű anyagot a védőzacskójából vagy dobozából. A felnyitott zacskóval rendelkező fő keverék és extrakciós cső tárolásához távolítsa el a levegőfelesleget a zacskókból, és a tépőzárral zárja le azokat.

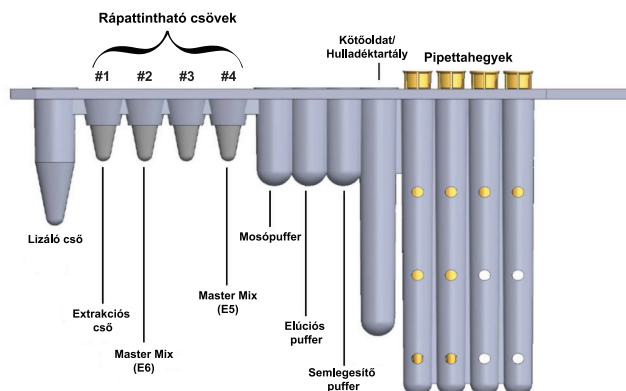
1. Címkézzzen fel egy vonalkóddal és tiszta kupakkal rendelkező BD MAX MDR-TB mintacsövet a megfelelő mintaazonosítóval. A 2D-vonalkódot ne takarja el, ne írjon és ne címkézzzen rá.
Minden egyes nyers köpetminta vagy köpetminta-üledék esetében: (A 2–7. lépések tartalmazzák a BD MAX STR használatát [Nincs megadva]. További információért lásd a BD MAX STR terméktájékoztatót.
2. Hagyja a mintát szobahőmérsékletre felmelegedni.
3. Óvatosan nyissa fel a szívárgásmentes köpettartály fedelét, hogy ne fröccsenhessen ki köpet.
4. Óvatosan nyissa fel a BD MAX STR csövet, és adja hozzá a mintához a szükséges térfogatot a 2:1 végleges STR:minta arány eléréséig.
5. Zárja le a mintagyűjtő tartályt, és 10-szeri erős rázással keverje össze (ne vortexelje). (Egy felfelé és egy lefelé irányuló rázó mozdulat együtt jelent 1 rázást).
6. Inkubálja szobahőmérsékleten 5 percig, majd erősen rázza összes ismét 10-szer.
7. A BD MAX STR reagenssel így kezelt mintát ezt követően újabb 25 percig kell inkubálni szobahőmérsékleten.
8. Vegye le a BD MAX MDR-TB mintacső kupakját, és hagyja rajta a kemény kupakot, ha mintát tárol.
9. A mellékelt transzferpipetta használatával tegyen 2,5 mL STR reagenssel kezelt köpetmintát egy felcímkézett BD MAX MDR-TB mintacsőbe. Ismét ellenőrizze, hogy a BD MAX MDR-TB mintacsővön szereplő besorolási szám megegyezik a gyűjtőtartály címkéjén szereplővel.
10. Zárja le a BD MAX MDR-TB mintacsövet egy kék színű szeptumos kupakkal
11. A folyamatot az 1. lépéstől a 10.-ig ismételve készítse elő tesztelésre a további kezelni kívánt mintákat.
12. Folytassa a műveletet a BD MAX rendszer működése szakaszban leírtak szerint az MDR-TB vizsgálat elvégzéséhez a BD MAX rendszerben.

A BD MAX rendszer működése

MEGJEGYZÉS: A részletes utasításokat a BD MAX System User's Manual⁸ dokumentumban találja meg (lásd a „Működés” c. részt).

MEGJEGYZÉS: A BD MAX MDR-TB készlet vizsgálatát közvetlenül az STR reagenssel kezelt mintának a fenti mintacsőbe helyezését követően kell elvégezni (lásd „Minták előkészítése”, 9. lépés).

1. Kapcsolja be a BD MAX rendszert (ha még nem tette meg), és jelentkezzen be a <user name> (felhasználónév) és a <password> (jelszó) megadásával.
2. A reagensok és kazetták kezelése előtt a kesztyűket le kell cserélni.
3. Távolítsa el a szükséges mennyiségű egységcsomag reagenscsíkjait a BD MAX MDR-TB készletből. Óvatosan ütögesse hozzá az egységcsomagok reagenscsíkjait valamilyen kemény felülethez, hogy minden folyadék leülepedjen a csövek aljára.
4. A védőzacskókból távolítsa el a szükséges mennyiségben a következőket: extrakciós cső/csövek és fő keverék cső/csövek a BD MAX MDR-TB készletből.
5. A zacskókból távolítsa el a levegőfelesleget, és zárja le őket a tépőzárral.
6. Minden vizsgálni kívánt minta esetében helyezzen egy (1) darab egységcsomagban lévő reagenscsíkjait a BD MAX rendszer állványára, kezdje az A állvány 1. pozíciójával.
7. Pattintson be egy (1) darab E7 extrakciós csövet (fehér fóliával) minden reagenscsík 1. pozíciójába az 1. ábrán látható módon.
8. Pattintson be egy (1) darab BD MAX MDR-TB E6 fő keverék csövet (zöld fóliával) minden reagenscsík 2. pozíciójába az 1. ábrán látható módon.
9. Pattintson be egy (1) darab BD MAX MDR-TB E5 fő keverék csövet (kék fóliával) minden reagenscsík 4. pozíciójába az 1. ábrán látható módon.



1. ábra: A BD MAX MDR-TB extrakciós csövek és a BD MAX MDR-TB fő keverék csövek bepattintása az egységcsomagok reagenscsíkjaiba

10. Kattintson a Run (Futtatás) ikonra, majd pedig az Inventory (készlet) lehetőségre. Adja meg a BD MAX MDR-TB készlet gyártási számát (a gyártás követhetősége érdekében) a vonalkód szkennelével történő leolvasásával vagy kézi adatbevitellel (a külső dobozon).

MEGJEGYZÉS: Amikor új gyártási sorozatból való készletet használ, ismételje meg a 10. lépést.

11. Lépjen a munkalista-ra. A lenyíló menüben válassza a <BD MAX MDR TB 70> lehetőséget.
12. A munkalistában adja meg a BD MAX MDR-TB mintacső azonosítóját, a betegazonosítót és a besorolási számot (ha lehetséges) a vonalkód szkennelével történő leolvasásával vagy kézi adatbevitellel.
13. A lenyíló menüben válassza ki a készlet gyártási számát (ami a BD MAX MDR-TB készlet külső dobozán található).
14. A többi mintacső esetében ismételje meg a 11–13. lépést.
15. Helyezze be a mintacsöveket a 6–9. lépésben összeállított reagenscsíkoknak megfelelő, BD MAX rendszerben lévő állványba/állványokba.

MEGJEGYZÉS: Helyezze be a mintacsöveket a mintatartó állványba úgy, hogy az 1D vonalkódot tartalmazó címkék kifelé nézzenek (ez megkönnyíti a mintacsövek szkennelését a minták beírása során).

16. Helyezze be a szükséges mennyiségű PCR kazettát a BD MAX rendszerbe (lásd 2. ábra):
 - Minden BD MAX PCR kazetta legfeljebb 12 mintán használható.
 - A BD MAX rendszer minden futásnál automatikusan választja ki a PCR kazetta pozícióját és sorát. A BD MAX PCR kazetták többször felhasználhatók, addig, amíg az összes sávot fel nem használták rajtuk.
 - A BD MAX PCR kazetták maximális kihasználása érdekében 2.000 minta módban válassza ki a Munkalista fül Varázsló futtatása lehetőségét a sávkiosztáshoz.
 - Olvassa el a BD MAX System User's Manual[®] dokumentumot további információkért.



2. ábra: A BD MAX PCR kazetták behelyezése

17. Helyezze be az állvány(oka)t a BD MAX rendszerbe (lásd 3. ábra).



3. ábra: Állvány(ok) behelyezése a BD MAX rendszerbe.

18. Zárja be a BD MAX rendszer fedelét, és kattintson a **<Start>** (indítás) lehetőségre a feldolgozás megkezdéséhez.
19. A futás végén ellenőrizze azonnal az eredményeket, vagy az eredmények ellenőrzéséig az STR reagenssel történő kezelést követően tárolja a mintacsöveket 2–28 °C-on és legfeljebb 72 órán át.

MEGJEGYZÉS: A minta tárolása előtt a szeptumos kupakot cserélje le kemény kupakra.

MEGJEGYZÉS: A preparált BD MAX MDR-TB mintacsövek 2–28 °C-on, legfeljebb 72 órán keresztül tárolhatók. Ha az eredmény meghatározhatatlan (IND), kétes (UNR) vagy befejezetlen (INC), illetve ha külső kontroll hiba történt, ugyanezen időkorláton belül meg kell ismételni a vizsgálatot a preparált mintacsövből (lásd a Teszt ismétlésének kivitelezése c. szakaszt).

MEGJEGYZÉS: Külső kontroll hibája esetén minden mintára ismételje meg a vizsgálatot frissen preparált külső kontrollokkal (lásd a Minőségellenőrzés c. szakaszt).

MINŐSÉGELLENŐRZÉS

A minőségellenőrzési eljárások a vizsgálat teljesítményét monitorozzák. A teljes elemzési folyamat hatékonyságának megfigyelése érdekében a laboratóriumoknak a helyi, tartományi, állami, szövetségi és/vagy országos szabályozások illetve az akkreditáló szervezetek útmutatóinak vagy előírásainak megfelelően kell megállapítaniuk a vizsgálati kontrollanyagok számát, típusát és gyakoriságát. Általános minőségellenőrzési útmutatóként a felhasználónak tanulmányoznia kell a CLSI MM3⁹ és EP12¹⁰ dokumentációját.

- Külső kontrollanyagokat a BD nem szállít. A BD MAX rendszer szoftvere nem használ külső pozitív és negatív kontrollt a minták teszteredményeinek értelmezéséhez. A külső kontrollokat a rendszer úgy kezeli, mint a betegek mintáit. A külső kontrollok preparálásához BD MAX STR szükséges. (A külső kontrollvizsgálat eredményeinek értelmezéséhez nézze át Az eredmények értelmezése c. szakaszban található táblázatot.)
- Legalább naponta egyszer egy külső pozitív kontroll és egy külső negatív kontroll futtatása szükséges, amíg a BD MAX rendszer folyamat validálása megfelelő nem lesz az egyes laboratóriumi körülményekhez. A kontrollvizsgálatok gyakoriságát a vonatkozó előírásoknak megfelelően kell csökkenteni.
- A külső pozitív kontroll a reagensz megfelelő minőségét ellenőrzi. A külső negatív kontroll a reagensz kontaminációjának vagy környezetből származó szennyeződés (vagy átvitel) kimutatására alkalmas cél nukleinsavak segítségével.
- A teljes elemzési folyamat hatékonyságának ellenőrzése érdekében a helyi, állami és/vagy szövetségi szabályozások, illetve akkreditációs szervezetek útmutatóinak vagy előírásainak megfelelően kontrolltörzsek vizsgálatát is be kell iktatni.
- Ajánlott különféle típusú külső kontrollok használata, hogy közülük a felhasználó a laboratóriumi körülményeinek leginkább megfelelőt választhassa ki.
 - A külső negatív kontrolloknak 2,5 mL STR oldatot kell tartalmazniuk (2 egység STR: 1 egység ioncserélt víz).
 - Külső pozitív kontroll: Minden olyan ellenőrzött *M. tuberculosis* komplex mikroorganizmus, amelyet kereskedelmi úton vagy egy tenyészetben végzett izolációs eljárás segítségével gyűjtöttek be, vagy egy korábban pozitívként értékelt minta.

Kontroll-mikroorganizmusok használata esetén:

- Szaporítson mikroorganizmusokat 7H9 vagy MGIT-táplevesben, OADC dúsítóval, 37 °C-on. A szaporítással érjen el megközelítőleg $\geq 0,5$ McFarland szintet (ez általában 7–10 napot vesz igénybe, de a táplevestől függően tovább is tarthat).
- 10 perces, 3.000 g erejű centrifugálással távolítsa el a folyékony táptalajt.
- Szuszpenzálja ismét a mikroorganizmust foszfátpufferolt sóoldatban (PBS-ben).
- Öntse a szuszpenziót egy steril és legfeljebb tíz (10) darab 3–5 mm-es gyöngyöt tartalmazó csőbe. Örvénykavaróval kavargassa meg a tenyészetet körülbelül 30 másodpercig.
- Hagyja ülepedni a szuszpenziót körülbelül 5 percig, hogy a nagyobb részecskék is leülepedjenek a cső aljára.
- Öntse a szuszpenziót egy másik steril csőbe, vigyázzon a cső alján a csomósodás elkerülésére, és arra, hogy a zavarosság továbbra is $\geq 0,5$ McFarland szintű legyen.

- 1) A cső méretének a nefelométerhez kell igazodnia

- g. Végezzen sorozatos hígítást, és mennyiségi meghatározás céljából tegye a mikroorganizmust agar lemezekre (7H10 vagy 7H11 agar). Hagyja inkubálódni az agar lemezeket 2–4 hétig 37 °C-on.
- h. Az organizmus mennyiségi meghatározását követően PBS-ben hígítsa a mikroorganizmust 1 x 10⁵ CFU/mL koncentrációig.
- 1) A szuszpenzió preparálható a végső hígításhoz, 300 µL-es mintarészekre osztható, lefagyasztható, és rutinvizsgálatokhoz felhasználható.
- i. Öntsön a mintacsőbe 2,25 mL STR-oldatot (2 egység STR, 1 egység ioncserélt víz).
- j. Öntsön a végső oldatból 250 µL-t a BD MAX MDR-TB mintacsőbe, és újra zárja le a csövet kék szeptumos kupakkal.
- k. Dolgozza fel a külső kontrollt úgy, mintha az betegminta lenne, a BD MAX rendszer működése szakaszban leírt eljárásnak megfelelően.
6. Minden külső kontrollnak a várt eredményeket kell adnia (pozitív a külső pozitív kontrollnál, negatív a külső negatív kontrollnál), és nem lehet hibás (kétes vagy meghatározhatatlan eredményű) egy külső kontroll sem. Lásd az alábbi táblázatot a külső pozitív kontroll elfogadható eredményeiről:

M. tuberculosis mikroorganizmus vagy jellemzett minta	Vizsgálati eredmény
RIF-érzékeny és INH-érzékeny	MTB kimutatható, RIF-rezisztencia NEM mutatható ki, INH-rezisztencia NEM mutatható ki
RIF-érzékeny/INH-rezisztens	MTB kimutatható, RIF-rezisztencia NEM mutatható ki, INH-rezisztencia kimutatható
RIF-rezisztens/INH-érzékeny	MTB kimutatható, RIF-rezisztencia kimutatható, INH-rezisztencia NEM mutatható ki
RIF-rezisztens/INH-rezisztens	MTB kimutatható, RIF-rezisztencia kimutatható, INH-rezisztencia kimutatható

- a. A pozitív teszteredményt adó külső negatív kontroll mintakezelési és/vagy -fertőződési eseményre utal. Ellenőrizze a mintakezelési technikát a keveredés és/vagy fertőződés elkerülése érdekében. A negatív eredményt adó külső pozitív kontroll mintakezelési/-preparálási problémára utal. Ellenőrizze a mintakezelési/-preparálási technikát.
- b. A kétes, meghatározhatatlan vagy befejezetlen teszteredményt adó külső kontroll reagenshibára vagy a BD MAX rendszer hibájára utal. Ellenőrizze a BD MAX rendszer monitorján megjelenő hibaüzeneteket. A figyelmeztető és hibakódok magyarázatát megtekintheti a BD MAX System User's Manual[®] dokumentum „Hibaelhárítás” c. szakaszában. Ha a probléma továbbra is fennáll, használjon reagensket bontatlan tasakból, vagy alkalmazzon új BD MAX MDR-TB készleteket.
- c. Minden BD MAX MDR-TB extrakciós cső tartalmaz egy mintaelőkészítési kontrollt, ami egy szintetikus cél DNS bázispár-sorozatot magában foglaló plazmid. A mintaelőkészítési kontroll extrahált, eluált és amplifikált az előkészített mintában lévő cél-DNS-ekkel együtt. A mintaelőkészítési kontroll monitorozza a DNS befogásának, mosásának és eluálásának hatékonyságát a mintaelőkészítési lépések során, valamint a DNS-cél amplifikálásának és kimutatásának hatékonyságát a PCR-analízis alatt. Ha a mintaelőkészítési kontroll eredménye nem felel meg az elfogadási kritériumoknak, a minta eredménye kétesként lesz jelölve, azonban minden pozitív MTBC-eredmény („MTB kimutatható”) jelölve lesz. Ismételjen meg minden kétesként jelölt mintavizsgálatot a lenti „Teszt ismétlésének kivitelezése” c. szakaszban megfelelően.

EREDMÉNYEK KIÉRTÉKELÉSE

Az eredmények a BD MAX rendszer monitorján, a **<Results>** (Eredmények) ablak **<Results>** (Eredmények) fülén érhetők el. A BD MAX rendszer szoftvere automatikusan értelmezi a vizsgálati eredményeket. Az eredményekről a rendszer jelentést készít minden analitikum és mintaelőkészítési kontroll esetében. A vizsgálati eredmény megnevezése a cél és a mintaelőkészítési kontroll amplifikációs állapota szerint a következő lehet: MTB kimutatható, MTB alacsony POS, MTB NEM kimutatható, RIF-rezisztencia kimutatható, RIF-rezisztencia NEM mutatható ki, RIF-rezisztencia NEM JELENTHETŐ, INH-rezisztencia kimutatható (*katG* Mut NEM kimutatható; *katG* Mut kimutatható; *inhApr* Mut NEM kimutatható; *inhApr* Mut kimutatható és jelölve), INH-rezisztencia NEM mutatható ki, INH-rezisztencia NEM JELENTHETŐ, vagy UNR (kétes). Az IND (meghatározhatatlan) és INC (befejezetlen) eredményeket a BD MAX rendszer hibája okozza. A BD MAX MDR-TB eredmények értelmezését az alábbi 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A BD MAX MDR-TB vizsgálat eredményeinek értelmezése

JELENTETT VIZSGÁLATI EREDMÉNY	AZ EREDMÉNY ÉRTELMEZÉSE
MTB kimutatható	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> komplex DNS kimutatható
MTB alacsony POS	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> komplex DNS kimutatható, rezisztenciamutató nem mérhető; ≥ 2 RRDR ^a , <i>katG</i> vagy <i>inhA</i> promotor szondák nem adtak jelet, ami kis baktériumterhelésre utal
MTB NEM kimutatható	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> komplex DNS nem mutatható ki és mintaelőkészítési kontroll kimutatható
RIF-rezisztencia kimutatható	Mutáció(k) mutathatók ki az RRDR ^a -ban
RIF-rezisztencia NEM kimutatható	Nem mutatható ki mutáció az RRDR ^a -ban
RIF-rezisztencia NEM JELENTHETŐ	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> komplex DNS kimutatható, de RIF-rezisztenciamutató nem mérhető; egy <i>rpoB</i> szonda nem adott jelet, a többi <i>rpoB</i> szonda pedig vad típusú jelet adott

INH-rezisztencia kimutatható ^c	<i>katG</i> Mut NEM kimutatható	INH-rezisztens DNS kimutatható volt; mutáció nem volt kimutatható a <i>katG</i> vizsgálati célban
	<i>katG</i> Mut kimutatható	INH-rezisztens DNS kimutatható volt; mutáció(k) kimutatható(k) a <i>katG</i> vizsgálati célban
	<i>inhApr</i>^b Mut NEM kimutatható	INH-rezisztens DNS kimutatható volt; mutáció nem volt kimutatható az <i>inhA</i> promoter vizsgálati célban
	<i>inhApr</i>^b Mut kimutatható	INH-rezisztens DNS kimutatható volt; mutáció(k) volt(ak) kimutatható(k) az <i>inhA</i> promoter vizsgálati célban
INH-rezisztencia NEM kimutatható		Mutáció nem volt kimutatható sem a <i>katG</i> , sem az <i>inhA</i> promoter vizsgálati célban
INH-rezisztencia NEM JELENTHETŐ		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> komplex DNS kimutatható, de INHF-rezisztenciáműtató nem mérhető; a <i>katG</i> vagy az <i>inhA</i> promoter szonda nem adott jelet, a többi szonda pedig vad típusú jelet adott
MTB kétes (MTB UNR)		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> komplex DNS nem mutatható ki és mintaelőkészítési kontroll nem mutatható ki (inhibáló mintát vagy nem megfelelő reagenst jelez)
Meghatározhatatlan (IND)		Meghatározhatatlan a BD MAX rendszer meghibásodása miatt (figyelmeztetéssel vagy hibakóddal ^d)
Befejezetlen (INC)		Befejezetlen futás (figyelmeztetéssel vagy hibakóddal ^d)

^a RRDR= Rifampin-rezisztenciát meghatározó terület (az *rpoB* gén 81 bp területe, 507–533 kodonok)

^b *inhApr* = *inhA* promoter terület

^c Ha a *katG*- vagy az *inhApr*-rezisztencia (Mut NEM kimutatható vagy Mut kimutatható) nem jelentett az INH-rezisztencia kimutatható eredmény mellett, akkor az a célhívás nem jelenthető. Az adott célhoz tartozó vizsgálati szonda nem adott jelet.

^d A figyelmeztető és hibakódok magyarázatát megtekintheti a BD MAX System User's Manual⁸ (Használati útmutató) dokumentum „Hibaelhárítás” c. szakaszában.

TESZT ISMÉTLÉSÉNEK KIVITELEZÉSE

MEGJEGYZÉS: A BD MAX MDR-TB mintacsöből egy tesztsimétlésre elegendő mennyiség áll rendelkezésre. A 2–28 °C-on tárolt preparált BD MAX MDR-TB mintacsövek esetén a teszt ismétlését a minta első BD MAX STR kezelését követő 72 órán belül kell elvégezni. A maradék STR reagenssel kezelt köpetminta is felhasználható a teszt ismétléséhez 72 órán belül, ha 2–28 °C-on tárolták.

MEGJEGYZÉS: Az új minták és az ismételt minták azonos futtatásban is tesztelhetők.

MTB alacsony POS eredmény

MTB Low POS eredmény abban az esetben jelentkezik, ha a minta/minták MTB-pozitív(ak), és elvesztesség lép fel ≥ 2 rezisztencia célszondánál, ami baktériumterhelést jelez az MTB-kimutató és rezisztenciameghatározási vizsgálatok detektálási határain belül.

A teszt a fentieknek megfelelően megismételhető, azonban lehetséges, hogy a rezisztenciaeredményeket a rendszer nem fogja jelenteni, mert a mintában a baktériumterhelés a RIF- és/vagy INH-vizsgálatok detektálási határa alatt van.

A minta/minták megismételhetők a megfelelő mintacsöből/mintacsövekből a fent meghatározott időkeretben. Kezdje előlről a „BD MAX rendszer működése” szakasztól. A megmaradt köpetminta felhasználható ismételt teszteléshez egy új mintacső előkészítésével a fent meghatározott időkereten belül. Kezdje előlről a Mintaelőkészítés szakasztól.

RIF- vagy INH-rezisztencia nem jelenthető eredmény

Rezisztencia nem jelenthető eredmények akkor szülehetnek, ha egyetlen rezisztencia cél szonda jele elveszik. A tesztet a fentiek szerint meg kell ismételni.

A minta/minták megismételhetők a megfelelő mintacsöből/mintacsövekből a fent meghatározott időkeretben. Kezdje előlről a „BD MAX rendszer működése” szakasztól. A megmaradt köpetminta felhasználható ismételt teszteléshez egy új mintacső előkészítésével a fent meghatározott időkereten belül. Kezdje előlről a Mintaelőkészítés szakasztól.

MTB kétes eredmény

MTB kétes eredmények akkor szülehetnek, ha a mintához kapcsolódó gátlás vagy a reagens alkalmatlansága megakadályozza a megfelelő cél és/vagy a mintaelőkészítési kontroll amplifikációját. Ha a mintaelőkészítési kontroll nem amplifikál, a mintát MTB UNR-ként jelenti a rendszer. A tesztet a fentiek szerint meg kell ismételni.

A minta/minták megismételhetők a megfelelő mintacsöből/mintacsövekből a fent meghatározott időkeretben. Kezdje előlről a „BD MAX rendszer működése” szakasztól. A megmaradt STR reagenssel kezelt minta felhasználható ismételt teszteléshez egy új mintacső előkészítésével a fent meghatározott időkereten belül. Kezdje előlről a Mintaelőkészítés szakasztól.

Meghatározhatatlan eredmény

Meghatározhatatlan eredmény szülehet Rendszerhiba esetén. A minta/minták megismételhetők a megfelelő mintacsöből/mintacsövekből a fent meghatározott időkeretben. Kezdje előlről a „BD MAX rendszer működése” szakasz szerint. A megmaradt STR reagenssel kezelt, új mintacsőben előkészített minta felhasználható ismételt teszteléshez a fent meghatározott időkereten belül. Kezdje előlről a Minták előkészítése szakasztól. A figyelmeztetések vagy hibakódok magyarázatát lásd a BD MAX használati utasításában⁸ („Hibaelhárítás” szakasz).

Befejezetlen eredmény

Befejezetlen eredmények születhetnek, ha a minták előkészítése vagy a PCR nem fejeződik be. A minta/minták megismételhetők a megfelelő mintacsöből/mintacsövekből a fent meghatározott időkeretben. Kezdje előlről a „BD MAX rendszer működése” szakasz szerint. A megmaradt STR reagenssel kezelt, új mintacsőben előkészített minta felhasználható ismételt teszteléshez a fent meghatározott időkereten belül. Kezdje előlről a Minták előkészítése szakasztól. A hibakódok magyarázatát, lásd a BD MAX rendszer használati utasításában⁸ („Hibaelhárítás” szakasz).

Külső kontroll hiba

A külső kontrolloknak tesztelés esetén várt eredményt kellene hoznia. Ha a mintákat meg kell ismételni a nem megfelelő Külső kontroll eredmény miatt, a mintacsövekből kell megismételni őket újonnan előkészített Külső kontrollokkal a fent meghatározott időkereten belül. Kezdje előlről a „BD MAX rendszer működése” szakasz szerint.

AZ ELJÁRÁS KORLÁTAI

- A terméket kizárólag a BD MAX rendszerrel együtt, és kizárólag képzett laboratóriumi szakembereknek szabad használni.
- A terméket csak BD MAX STR reagenssel kezelt, nyers köpetmintával vagy indukált vagy provokált köpetmintából preparált koncentrált köpetüledék-mintával együtt kell alkalmazni.
- Hibás eredmények fordulhatnak elő szabálytalan mintavétel, kezelés, tárolás, műszaki hiba, minták összekeveredése miatt, vagy mert a mintában lévő mikroorganizmusok száma a teszt analitikai érzékenysége alatt van.
- Ha a BD MAX MDR-TB vizsgálat eredménye IND, INC vagy UNR, a tesztet meg kell ismételni.
- A BD MAX MDR-TB vizsgálatvaló interferenciát figyeltek meg, ha a Mucin szintje nagyobb volt mint 1,5% w/v (24. táblázat, Teljesítményjellemzők szakasz).
- Egy BD MAX MDR-TB pozitív eredmény nem jelenti okvetlenül az életképes mikroorganizmusok jelenlétét. Ugyanakkor jelzi a cél-DNS jelenlétét.
- A mintavételi tartományokban előforduló mutáció vagy polimorfizmus befolyásolhatja az új vagy ismeretlen cél válfajok kimutatását, ami hibás eredményhez vezethet a BD MAX MDR-TB vizsgálat során.
- Minden PCR-alapú teszthez hasonlóan, a vizsgálat LoD-ja alatti, különösen alacsony szintű célok kimutathatóak lehetnek, de lehetséges, hogy az eredményeket nem lehet megismételni.
- Hamis negatív eredmények előfordulhatnak a minta nem megfelelő gyűjtéséből, szállításából vagy tárolásából eredő nukleinsav-vesztés vagy a nem megfelelő bakteriális lizálás miatt. A mintaelőkészítési kontrollt azért adták hozzá a teszthez, hogy segítse a PCR-amplifikáció gátlóit tartalmazó minták azonosítását, és ellenőrizze a reagensek integritását és a vizsgálati rendszer egészét. A mintaelőkészítési kontroll nem jelzi, ha a nukleinsav-vesztés következik be a minták nem megfelelő gyűjtése, szállítása vagy tárolása miatt, ahogy azt sem, hogy a baktériumsejteket megfelelően lizálták-e.
- A BD MAX MDR-TB vizsgálat eredményét befolyásolhatja vagy nem befolyásolhatja a párhuzamos orvosi terápia, amely csökkentheti a jelenlévő célmennyiséget.
- Ez kvalitatív teszt és nem biztosít kvantitatív értékeket, valamint nem jelzi a jelenlévő mikroorganizmusok mennyiségét.
- A BD MAX MDR-TB vizsgálat teljesítményét nem értékelték pediátriai páciensekből származó mintákkal.

VÁRT ÉRTÉKEK

A *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), a rifampin-rezisztencia (RIF) és az isoniazid- (izonikotinil-hidrazidként is ismert) rezisztencia (INH) esetében a pozitív minták pozitivitási aránya a betegpopulációtól függ. A faktorok közé tartozik a származási ország is. A BD MAX MDR-TB klinikai tanulmányban (2016. március–2017. augusztus) összesen 761 köpetet gyűjtöttek prospektíven olyan országokban, ahol közismerten magas a TB és az MDR-TB esetek előfordulása, majd lefagyasztották őket. Minden köpetmintát két (2) részre osztottak, az egyiket megemésztették a NALC/NaOH emésztési módszerrel⁷ (feldolgozott), a másik részt pedig nyers mintának (emésztésmentes) tekintették. A BD MAX MDR-TB-t mindkét részen elvégezték. Az MTB pozitivitási arányát 635 nyers köpeten és 674 feldolgozott köpeten számolták, amelyek megfeleltek a minta- és BD MAX MDR-TB szinteken egy jelenthető eredménnyel (2. táblázat). Az RIF pozitivitási arányát 316 nyers köpeten és 334 feldolgozott köpeten számolták, amelyek megfeleltek a minta- és BD MAX MDR-TB szinteken egy jelenthető RIF eredménnyel. Az INH pozitivitási arányát 327 nyers köpetből és 338 feldolgozott köpetből határozták meg, amelyek megfeleltek a minta- és BD MAX MDR-TB szinteken egy jelenthető INH eredménnyel. Ezeket a mintákat 6 országból szerezték be.

2. táblázat: Fagyasztott BD MAX MDR-TB pozitívitas a köpet származási országa szerint

Begyűjtési ország	Minta típusa	MAX pozitívítási arány		
		MTB	RIF	INH
Mali	Nyers köpet	43,0% (92/214)	4,2% (3/72)	8,3% (6/72)
	Feldolgozott köpet	41,0% (87/212)	5,6% (4/71)	9,6% (7/73)
Mexikó	Nyers köpet	100% (5/5)	0,0% (0/5)	0,0% (0/5)
	Feldolgozott köpet	75,0% (6/8)	0,0% (0/6)	0,0% (0/6)
Moldovai Köztársaság	Nyers köpet	94,3% (82/87)	28,2% (20/71)	43,9% (36/82)
	Feldolgozott köpet	96,6% (84/87)	33,3% (25/75)	43,0% (34/79)
Oroszország	Nyers köpet	87,5% (14/16)	50,0% (5/10)	36,4% (4/11)
	Feldolgozott köpet	81,3% (13/16)	33,3% (3/9)	40,0% (4/10)
Dél-Afrika	Nyers köpet	69,2% (72/104)	0,0% (0/65)	1,6% (1/64)
	Feldolgozott köpet	67,3% (70/104)	1,5% (1/68)	1,6% (1/64)
Uganda	Nyers köpet	51,9% (107/206)	1,1% (1/91)	3,3% (3/91)
	Feldolgozott köpet	53,7% (131/244)	0,0% (0/103)	2,9% (3/104)
Ismeretlen	Nyers köpet	66,7% (2/3)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)
	Feldolgozott köpet	66,7% (2/3)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)
Összesen	Nyers köpet	58,9% (374/635)	9,2% (29/316)	15,3% (50/327)
	Feldolgozott köpet	58,3% (393/674)	9,9% (33/334)	14,5% (49/338)

Egy második BD MAX MDR-TB klinikai tanulmányban (2017. május – 2018. március) összesen 1063 megfelelő köpetet gyűjtöttek prospektíven olyan országokban, ahol közismerten magas a TB és az MDR-TB esetek előfordulása. Minden friss köpetmintát két (2) részre osztottak, az egyiket megemésztették a NALC/NaOH emésztési módszerrel⁷ (feldolgozott), a másik részt pedig nyers mintának (emésztésmentes) tekintették. A BD MAX MDR-TB-t mindkét részen elvégezték. Az MTB pozitívítási arányát 953 nyers köpeten és 965 feldolgozott köpeten számolták, amelyek megfeleltek a minta- és BD MAX MDR-TB szinteken egy jelenthető eredménnyel (3. táblázat). Az RIF pozitívítási arányát 255 nyers köpeten és 236 feldolgozott köpeten számolták, amelyek megfeleltek a minta- és BD MAX MDR-TB szinteken egy jelenthető RIF-eredménnyel. Az INH pozitívítási arányát 256 nyers köpetből és 233 feldolgozott köpetből határozták meg, amelyek megfeleltek a minta- és BD MAX MDR-TB szinteken egy jelenthető INH-eredménnyel. Ezeket a mintákat négy országból szerezték be.

3. táblázat: Friss BD MAX MDR-TB pozitívitas a köpet származási országa szerint

Begyűjtési ország	Minta típusa	MAX pozitívítási arány		
		MTBC	RIF	INH
India	Nyers köpet	42,3% (52/123)	4,4% (2/45)	9,3% (4/43)
	Feldolgozott köpet	43,5% (54/124)	2,5% (1/40)	10,0% (4/40)
Peru	Nyers köpet	49,6% (125/252)	13,1% (16/122)	15,4% (19/123)
	Feldolgozott köpet	49,0% (124/253)	14,5% (17/117)	14,2% (16/113)
Dél-Afrika	Nyers köpet	10,4% (33/318)	0,0% (0/22)	0,0% (0/23)
	Feldolgozott köpet	12,1% (39/322)	4,5% (1/22)	5,0% (1/20)
Uganda	Nyers köpet	28,8% (75/260)	3,0% (2/66)	4,5% (3/67)
	Feldolgozott köpet	26,7% (71/266)	3,5% (2/57)	5,0% (3/60)
Összesen	Nyers köpet	29,9% (285/953)	7,8% (20/255)	10,2% (26/256)
	Feldolgozott köpet	29,8% (288/965)	8,9% (21/236)	10,3% (24/233)

Kiszámolták a hipotetikus pozitív prediktív értéket (PPV) és negatív prediktív értéket (NPV), és ezek az adatok megtekinthetők a 4–6. táblázatban az MTB-re, a RIF-rezisztenciára és az INH-rezisztenciára vonatkozóan. Ezek a számítások a hipotetikus gyakoriságon, valamint a meghatározott általános érzékenységen és specifikáción alapulnak a tanulmány referenciamódszerével összehasonlítva.

4. táblázat: Friss hipotetikus pozitív és negatív prediktív értékek az *M. tuberculosis* esetében köpettípusonként

MAX mintatípus	MTBC			PPV		NPV	
	Gyakoriság	Teljes érzékenység	Teljes specifikitás	Becslés	95% CI	Becslés	95% CI
Nyers köpet	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%)
Feldolgozott köpet	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%)

5. táblázat: Friss hipotetikus pozitív és negatív prediktív értékek az *M. tuberculosis* rifampin-rezisztencia (RIF) esetében köpettípusonként

MAX mintatípus	RIF			PPV		NPV	
	Gyakoriság	Teljes érzékenység	Teljes specifikitás	Becslés	95% CI	Becslés	95% CI
Nyers köpet	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%)
Feldolgozott köpet	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%)

6. táblázat: Friss hipotetikus pozitív és negatív prediktív értékek az *M. tuberculosis* Isoniazid-rezisztencia (INH) esetében köpettípusonként

MAX mintatípus	INH			PPV		NPV	
	Gyakoriság	Teljes érzékenység	Teljes specificitás	Becslés	95% CI	Becslés	95% CI
Nyers köpet	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%)
Feldolgozott köpet	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%)

TELJESÍTMÉNYJELLEMZŐK

Klinikai teljesítmény

A BD MAX MDR-TB vizsgálat klinikai teljesítményjellemzőit több központban lefolytatott vizsgálattal állapították meg. A vizsgálat prospektíven gyűjtött, fagyasztott mintákat használt, amelyeket 761 betegől gyűjtöttek hat országban, ahol közismerten magas a TB és az MDR-TB esetek előfordulása. A vizsgálatban résztvevőket akkor választották ki, ha gyaníthatóan tuberculosisban (TB) szenvedtek, legalább 18 évesek voltak, és vagy nem kaptak tuberculosis elleni kezelést vagy kevesebb mint három (3) nap terápiát kaptak az elmúlt hat (6) hónapban. A BD-nek fagyasztott mintákat küldtek, ahol azokat véletlenszerűen szétválasztották, és elküldték őket két (2) klinikai központba, ahol minden köpetmintát két (2) részre választottak szét: az egyik részt megemésztették a NALC/NaOH emésztési módszerrel⁷ (feldolgozott), a másik részt pedig nyers mintának (emésztésmentes) tekintették. Összesen három (3) klinikai központ végezte el a referenciamódszert (RM) a feldolgozott köpeten, amely fluoreszcens mikroszkópiát (csak osztályozási célból), folyékony táptalaj, majd Antibiotikum-érzékenységi tesztet (DST) és Cepheid Xpert® MTB/RIF Nukleinsav amplifikációs tesztet (NAAT) foglalt magában. A MTB és a RIF esetében a tenyészet/DST-nek vagy a NAAT-nak pozitívnak kellett lennie az RM pozitívhoz. Mindkét módszernek negatívnak kellett lennie a negatív RM-hez. Az INH esetében csak a tenyészet/DST volt az RM. Két (2) másik klinikai központ végezte a BD MAX MDR-TB vizsgálatot a minták feldolgozott és nyers részein. Összesen 761 beteg biztosított köpetmintát. Egyes mintákat kizártunk a tanulmányból a minták nem megfelelő kezelése és feldolgozása, a nem elegendő mennyiségű minta és a vonatkozó BD MAX eredmények hiánya miatt, valamint, ha a köpetmennyiség kevesebb mint 1,5 mL volt. Összesen 686 beteg 643 nyers köpete és 678 feldolgozott köpetmintája felelt meg a BD MAX MDR-TB szinten. Ezek közül 645 beteg 596 nyers köpete és 635 feldolgozott köpete rendelkezett megfelelő referenciamódszerrel, és így bekerültek a teljesítményjellemzők számításába. Összesen 384 férfi, 256 nő és 5 olyan személy került be a teljesítményjellemzőkbe, akiknek nem lett nyilvántartásba véve a neme. A kenet pozitív és RM negatív eredményt, a nem megfelelő vagy hiányzó RM eredményt vagy a BD MAX hiányzó eredményt adó mintákat eltávolították a klinikai adatok számításából. Az eredeti BD MAX nem jelenthető eredményeket megismételték.

A 7. táblázat összefoglalja az érzékenységet és a specificitást mintatípusonként és kenet státuszonként az MTB esetében.

A 8. és 9. táblázat összefoglalja az érzékenységet és a specificitást mintatípusonként a RIF -és az INH-rezisztencia esetében.

7. táblázat: Fagyasztott MTB érzékenység és specificitás kompozit RM-hez (tenyészet plusz NAAT) hasonlítva

	Nyers köpet	Feldolgozott köpet
Érzékenység	98,3%	99,2%
Kenet pozitív	(229/233)	(245/247)
	(95,7%, 99,3%)	(97,1%, 99,8%)
Érzékenység	88,5%	90,3%
Kenet negatív	(131/148)	(139/154)
	(82,4%, 92,7%)	(84,6%, 94,0%)
Teljes érzékenység	94,5%	95,8%
	(360/381)	(384/401)
	(91,7%, 96,4%)	(93,3%, 97,3%)
Teljes specificitás	94,9%	97,0%
	(204/215)	(227/234)
	(91,1%, 97,1%)	(94,0%, 98,5%)

A 360 nyers köpetes MTB valós pozitív eredmény közül 106-nál volt nem kiértékelhető RIF-referenciamódszer. A 254 kiértékelhető RIF RM-mel rendelkező MTB valós pozitív minta közül rendre 15 és 13 minta rendelkezett kezdeti MTB alacsony POS-eredménnyel és nem jelenthető RIF-rezisztenciával. Érvényes ismétlés során rendre 7 és 4 minta még mindig MTB alacsony POS-eredményű és nem jelenthető RIF-rezisztenciával rendelkező volt.

A 384 feldolgozott köpetes MTB valós pozitív eredmény közül 118-nál volt nem kiértékelhető RIF-referenciamódszer. A 266 kiértékelhető RIF RM-mel rendelkező MTB valós pozitív minta közül rendre 24 és 11 minta rendelkezett kezdeti MTB alacsony POS eredménnyel és nem jelenthető RIF-rezisztenciával. Érvényes ismétlés során rendre 11 és 2 minta még mindig MTB alacsony POS-eredményű és nem jelenthető RIF-rezisztenciával rendelkező volt.

8. táblázat: Fagyasztott RIF teljesítmény és specificitás kompozit RM-hez (tenyészet/DST plusz NAAT) hasonlítva

	Nyers köpet	Feldolgozott köpet
Teljes érzékenység	100%	100%
	(26/26)	(30/30)
	(87,1%, 100%)	(88,6%, 100%)
Teljes specificitás	100%	99,1%
	(206/206)	(214/216)
	(98,2%, 100%)	(96,7%, 99,7%)

A 360 nyers köpetes MTB valós pozitív eredmény közül 107-nél volt nem kiértékelhető INH-referenciamódszer. A 253 kiértékelhető INH RM-mel rendelkező MTB valós pozitív minta közül rendre 14 és 2 minta rendelkezett kezdeti MTB alacsony POS eredménnyel és nem jelenthető INH-rezisztenciával. Érvényes ismétlés során rendre 7 és 0 minta még mindig MTB alacsony POS-eredményű és nem jelenthető INH-rezisztenciával rendelkező volt.

A 384 feldolgozott köpetes MTB valós pozitív eredmény közül 115-nél volt nem kiértékelhető INH-referenciamódszer. A 269 kiértékelhető INH RM-mel rendelkező MTB valós pozitív minta közül rendre 29 és 3 minta rendelkezett kezdeti MTB alacsony POS eredménnyel és nem jelenthető INH-rezisztenciával. Érvényes ismétlés során rendre 15 és 2 minta még mindig MTB alacsony POS-eredményű és nem jelenthető INH-rezisztenciával rendelkező volt.

9. táblázat: Fagyasztott INH teljesítmény és specificitás RM-hez (tenyészet/DST) hasonlítva

	Nyers köpet	Feldolgozott köpet
Teljes érzékenység	100%	100%
	(43/43)	(41/41)
	(91,8%, 100%)	(91,4%, 100%)
Teljes specificitás	100%	100%
	(199/199)	(209/209)
	(98,1%, 100%)	(98,2%, 100%)

Összesen 643 nyers köpet és 678 feldolgozott köpetminta alapszik a megfelelő köpetmintákon és BD MAX MDR-TB eredményeken. Egy eredeti BD MAX MDR-TB nem jelenthető eredményt megismételték. A 10. táblázat összefoglalja az MTB kétes, a Meghatározhatatlan és a Befejezetlen eredményarányokat mintatípusonként.

10. táblázat: Fagyasztott MTB UNR, IND, INC és kombinált Nem jelenthető arány köpettípusonként

	MTB kétes (UNR)		Meghatározhatatlan (IND)		Befejezetlen (INC)		Teljes nem jelenthető (UNR+IND+INC)	
Minta típusa	Kiindulási (95% CI)	Érvényes ismétlés (95% CI)	Kiindulási (95% CI)	Érvényes ismétlés (95% CI)	Kiindulási (95% CI)	Érvényes ismétlés (95% CI)	Kiindulási (95% CI)	Érvényes ismétlés (95% CI)
Nyers köpet	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%)
Feldolgozott köpet	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%)

A BD MAX MDR-TB vizsgálat klinikai teljesítményjellemzőit egy második, több központban lefolytatott vizsgálattal állapították meg. A vizsgálat prospektíven gyűjtött, friss mintákat használt, amelyeket négy olyan országból gyűjtöttek, ahol közismerten magas a TB és az MDR-TB esetek előfordulása. A vizsgálatban résztvevőket akkor választották ki az esetkimutatási csoportba, ha gyaníthatóan tuberculosiban (TB) szenvedtek, legalább 18 évesek voltak, és vagy nem kaptak tuberculosist elleni kezelést vagy kevesebb mint három (3) nap terápiát kaptak az elmúlt hat (6) hónapban. A vizsgálatban résztvevőket akkor választották ki a gyógyszerrezisztens TB-csoportba, ha gyaníthatóan tuberculosiban (TB) szenvedtek, legalább 18 évesek voltak, és megfeleltek az alábbi követelmények közül legalább egynek: i) ismert tüdőtuberkulózis gyanított sikertelen kezeléssel, ii) kórtörténetben szereplő gyógyszerrezisztens TB vagy TB elleni kezelés 3 hónapig vagy tovább, iii) mikrobiológiailag igazolt tüdőtuberkulózis dokumentált RIF-rezisztenciával, aki 31 napig vagy kevesebb ideig kapott TB elleni kezelést.

A teljesítményjellemzők meghatározása az MTB-hez csak az esetkimutatási populáción alapszik. Az RIF- és INH-rezisztencia teljesítményjellemzőinek meghatározásához mindkét populáció kombinálva lett. Mindegyik friss köpetminta kettő (2) részre lett osztva: az egyik részt megemésztették a NALC/NaOH emésztési módszerrel⁷ (feldolgozott), a másik részt pedig nyers mintának (emésztésmentes) tekintették. Mind a négy (4) klinikai központ elvégezte a BD MAX MDR-TB vizsgálatot a minták feldolgozott és nyers részein és a referenciamódszert (RM) a feldolgozott köpeten, amely folyékony táptalaj (DST), majd Antibiotikum-érzékenységi tesztet (MAX) és Cepheid Xpert MTB/RIF Nukleinsav amplifikációs tesztet (NAAT) foglalt magában. A BD végrehajtotta az *rpoB* gén egy területének kétirányú szekvenálását az NAAT „RIF-rezisztencia kimutatható” eredményeinek igazolásához. A MTB és esetében a tenyészetnek vagy a NAAT-nak pozitívnak kellett lennie az RM pozitívhoz. Mindkét módszernek negatívnak kellett lennie a negatív RM-hez. A RIF-rezisztencia esetében a kétirányú szekvenálás előtti DST-nek vagy a NAAT-nak pozitívnak kellett lennie az RM pozitívhoz. Mindkét módszernek negatívnak kellett lennie a negatív RM-hez. Az INH esetében csak a tenyészet/DST volt az RM. Ziehl-Neelsen- és auramine-O-festés került elvégzésre nyers és feldolgozott részekben.

A tanulmányban az esetkimutatási csoportba és a gyógyszerrezisztens TB-s csoportba rendre 1.091 és 11 alanyt választottak be. Ezen alanyok közül rendre 1.076 és 10 alany volt megfelelő az esetkimutatási csoportba és a gyógyszerrezisztens TB-s csoportba a protokollkritériumok alapján. Az esetkimutatási csoportban és a gyógyszerrezisztens TB-s csoportban rendre 1.053 és 10 beteg adott megfelelő köpetmintát. Egyes mintákat kizártunk a tanulmányból a minták nem megfelelő kezelése és feldolgozása, a nem elegendő mennyiségű minta és a vonatkozó BD MAX eredmények hiánya miatt, valamint egy minta túl idős volt a vizsgálathoz. Összesen 1.033 nyers köpet és 1.034 feldolgozott köpetminta volt megfelelő a BD MAX MDR-TB szinten. Ezek közül 911 beteg 889 nyers köpete és 899 feldolgozott köpete került be a teljesítményjellemzők számításába. Négy száznyolcvankilenc (489) férfi és négyszázhuszonkettő (422) nő került be a teljesítményjellemzőkbe. A kenet pozitív és RM negatív eredményt, a nem megfelelő vagy hiányzó RM-eredményt vagy a BD MAX hiányzó eredményt adó mintákat eltávolították a klinikai adatok számításából. Az eredeti BD MAX nem jelenthető eredményeket megismételték.

A 11. táblázat foglalja össze országoként a megállapított gyakoriságot az egyes célokhoz.

11. táblázat: Az MTB, RIF- és INH-rezisztencia friss gyakorisága országoként

	RM-gyakoriság					
Begyűjtési ország	MTB	RIF	INH	Csak RIF-rezisztens (INH-érzékeny) ^a	Csak INH-rezisztens (RIF-érzékeny) ^a	RIF-rezisztens és INH-rezisztens ^a
India	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)
Dél-Afrika	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)
Összesen	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 A nevező az összes olyan minta, amely jelenthető POS/NEG eredménnyel rendelkezik a kompozit RIF RM-hez (tenyészet/DST plusz NAAT és kétirányú szekvenálás) és az INH RM-hez (tenyészet/DST) is.

A 12. és 13. táblázat foglalja össze az auramine-O and Ziehl–Neelsen-festési módszerekkel rétegzett MTB teljesítményét rendre a nyers és a feldolgozott köpetből végrehajtva.

12. táblázat: Friss MTB-érzékenység auramine-O and Ziehl–Neelsen-festési módszerekkel rétegezve a nyers köpetből végrehajtva

Nyers köpetből végrehajtott festési módszerek	Auramine-O-módszer ^a		Ziehl–Neelsen-módszer ^b	
	BD MAX MDR-TB vizsgálat		BD MAX MDR-TB vizsgálat	
	Nyers köpet	Feldolgozott köpet	Nyers köpet	Feldolgozott köpet
	Százalék (95% CI)	Százalék (95% CI)	Százalék (95% CI)	Százalék (95% CI)
Érzékenység kenet pos	100% (178/178) (97,9%, 100%)	100% (176/176) (97,9%, 100%)	100% (149/149) (97,5%, 100%)	100% (147/147) (97,5%, 100%)
Érzékenység kenet neg	81,5% (97/119) (73,6%, 87,5%)	73,1% (87/119) (64,5%, 80,3%)	85,1% (126/148) (78,5%, 90,0%)	78,4% (116/148) (71,1%, 84,2%)

^a Keneteredmények nem álltak rendelkezésre 3 mintához negatív referenciamódszerrel.

^b Keneteredmények nem álltak rendelkezésre 2 mintához negatív referenciamódszerrel.

13. táblázat: Friss MTB-érzékenység auramine-O and Ziehl–Neelsen-festési módszerekkel rétegezve a feldolgozott köpetből végrehajtva

Feldolgozott köpetből végrehajtott festési módszerek	Auramine-O-módszer ^a		Ziehl–Neelsen-módszer ^b	
	BD MAX MDR-TB vizsgálat		BD MAX MDR-TB vizsgálat	
	Nyers köpet	Feldolgozott köpet	Nyers köpet	Feldolgozott köpet
	Százalék (95% CI)	Százalék (95% CI)	Százalék (95% CI)	Százalék (95% CI)
Érzékenység kenet pos	99,1% (214/216) (96,7%, 99,7%)	99,5% (213/214) (97,4%, 99,9%)	99,5% (193/194) (97,1%, 99,9%)	99,5% (191/192) (97,1%, 99,9%)
Érzékenység kenet neg	75,3% (61/81) (64,9%, 83,4%)	61,7% (50/81) (50,8%, 71,6%)	79,6% (82/103) (70,8%, 86,3%)	69,9% (72/103) (60,5%, 77,9%)

^a Keneteredmények nem álltak rendelkezésre 2 mintához negatív referenciamódszerrel.

^b Keneteredmények nem álltak rendelkezésre 3 mintához negatív referenciamódszerrel.

A 14. táblázat összefoglalja az érzékenységet és a specificitást mintatípusonként és tesztgyűjtési helyszínenként az MTB esetében.

A 15. és 16. táblázat összefoglalja az érzékenységet és a specificitást mintatípusonként a RIF -és az INH-rezisztencia esetében.

14. táblázat: Friss MTB-érzékenység és -specificitás kompozit RM-hez (tenyészet plusz NAAT) hasonlítva

Klinikai központ	Nyers köpet		Feldolgozott köpet	
	Érzékenység	Specificitás	Érzékenység	Specificitás
	Százalék (95% CI)	Százalék (95% CI)	Százalék (95% CI)	Százalék (95% CI)
Dél-Afrika	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%)
India	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%)
Összesen	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%)

A 275 plusz 3 nyers köpetes MTB valós pozitív eredmény közül az esetkimutatási és a gyógyszerrezisztens csoportból 44 esetében volt az RIF kompozit referenciamódszer nem kiértékelhető. A 234 kiértékelhető RIF RM-mel rendelkező MTB valós pozitív minta közül rendre 16 és 3 minta rendelkezett kezdeti MTB alacsony POS eredménnyel és nem jelenthető RIF-rezisztenciával. Érvényes ismétlés során rendre 9 és 2 minta még mindig MTB alacsony POS-eredményű és nem jelenthető RIF-rezisztenciával rendelkező volt.

A 263 plusz 3 feldolgozott köpetes MTB valós pozitív eredmény közül az esetkimutatási és a gyógyszerrezisztens csoportból 36 esetében volt az RIF kompozit referenciamódszer nem kiértékelhető. A 230 kiértékelhető RIF RM-mel rendelkező MTB valós pozitív minta közül rendre 28 és 4 minta rendelkezett kezdeti MTB alacsony POS eredménnyel és nem jelenthető RIF-rezisztenciával. Érvényes ismétlés során rendre 13 és 1 minta még mindig MTB alacsony POS-eredményű és nem jelenthető RIF-rezisztenciával rendelkező volt.

15. táblázat: Friss RIF teljesítmény és specificitás kompozit RM-hez (tenyészet/DST plusz NAAT és kétirányú szekvenálás) hasonlítva

	Nyers köpet	Feldolgozott köpet
Teljes érzékenység	94,1% (16/17) ^a (73%, 99%)	93,8% (15/16) ^b (71,7%, 98,9%)
Teljes specificitás	98,5% (202/205) (95,8%, 99,5%)	97,4% (191/196) (94,2%, 98,9%)

^a A 17 RIF-rezisztens minta közül 7 volt DST RIF-érzékeny vagy nem kiértékelhető, de az Xpert MTB/RIF kimutathatóan RIF-rezisztens volt és a kétirányú szekvenálás megerősítette a rezisztenciát. Kimutatható rezisztencia: L511P, D516Y, D516F, H526N és L533P.

^b A 16 RIF-rezisztens minta közül 6 volt DST RIF-érzékeny, de az Xpert MTB/RIF kimutathatóan RIF-rezisztens volt és a kétirányú szekvenálás megerősítette a rezisztenciát. Kimutatható rezisztencia: L511P, D516Y, D516F és L533P.

A 275 plusz 3 nyers köpetes MTBC valós pozitív eredmény közül az esetkimutatási és a gyógyszerrezisztens csoportból 26 esetében volt az INH-referenciamódszer nem kiértékelhető. A 252 kiértékelhető INH RM-mel rendelkező MTBC valós pozitív minta közül rendre 22 és 8 minta rendelkezett kezdeti MTBC alacsony POS eredménnyel és nem jelenthető INH-rezisztenciával. Érvényes ismétlés során rendre 17 és 2 minta még mindig MTBC alacsony POS-eredményű és nem jelenthető INH-rezisztenciával rendelkező volt.

A 263 plusz 3 feldolgozott köpetes MTB valós pozitív eredmény közül az esetkimutatási és a gyógyszerrezisztens csoportból 23 esetében volt az INH-referenciamódszer nem kiértékelhető. A 243 kiértékelhető INH RM-mel rendelkező MTB valós pozitív minta közül rendre 35 és 12 minta rendelkezett kezdeti MTB alacsony POS-eredménnyel és nem jelenthető INH-rezisztenciával. Érvényes ismétlés során rendre 19 és 10 minta még mindig MTB alacsony POS-eredményű és nem jelenthető INH-rezisztenciával rendelkező volt.

16. táblázat: Friss INH teljesítmény és specificitás RM-hez (tenyészet/DST) hasonlítva

	Nyers köpet	Feldolgozott köpet
Teljes érzékenység	81,5% (22/27) (63,3%, 91,8%)	84% (21/25) (65,3%, 93,6%)
Teljes specificitás	100% (205/205) (98,2%, 100%)	100% (188/188) (98%, 100%)

Összesen 1.033 nyers köpet és 1.034 feldolgozott köpetminta alapszik a megfelelő köpetmintákon és BD MAX MDR-TB eredményeken. Egy eredeti BD MAX MDR-TB nem jelenthető eredményt megismétltek. A 17. táblázat összefoglalja az MTB kétes, a Meghatározhatatlan és a Befejezetlen eredményarányokat mintatípusonként.

17. táblázat: Friss MTB UNR, IND, INC és összes nem jelenthető arány köpettípusonként

	MTB kétes (UNR)		Meghatározhatatlan (IND)		Befejezetlen (INC)		Teljes nem jelenthető (UNR+IND+INC)	
Minta típusa	Kiindulási (95% CI)	Érvényes ismétlés (95% CI)	Kiindulási (95% CI)	Érvényes ismétlés (95% CI)	Kiindulási (95% CI)	Érvényes ismétlés (95% CI)	Kiindulási (95% CI)	Érvényes ismétlés (95% CI)
Nyers köpet	3,8% (39/1,033) (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%)
Feldolgozott köpet	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%)

Analitikai bevonás

Különböző BD MAX TB-MDR vizsgálati céltörzsek képezték a vizsgálat részét. A törzsek kiválasztási kritériumai magukba foglalták a rifampinre és az isoniazidra érzékeny és rezisztens izolátumokat a különböző földrajzi helyekről. Kvantifikált mikroorganizmusok, termikus sejtlizátumok (a belga Mikroorganizmusok Koordinált Gyűjteményének/Trópusi Betegségek Intézetének (BCCM/ITM) nyilvános gyűjteményéből) és genomikus DNS-ek is a kutatás részét képezték. Negyvennégy (44) jól körülírt *M. tuberculosis* törzset teszteltek RIF/INH kimutatásra BD MAX MDR-TB vizsgálattal (18. és 19. táblázat). Az *M. tuberculosis* komplex fajbevonásra tesztelt törzsek a következők voltak: *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. canneti*, *M. microti*, *M. pinnipedii* (20. táblázat).

18. táblázat: Rezisztenciatesztelés BD MAX MDR-TB vizsgálattal termikus sejtlizátumokkal

Törzs azonosítója	Eredet	Rifampin-rezisztencia ^a		Isoniazid-rezisztencia ^b			BD MAX MDR-TB eredmény
		R/S	RRDR-kodon	R/S	katG-kodon	inhApr nukleotid	
041679	Nepál	R	Ser512Gly Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr Mut NEM kimutatható
971524	Banglades	R	Met515Ile Asp516Tyr	S	WT	WT	RIF-rezisztencia kimutatható
980166	Banglades	R	Ser509Arg His526Arg	S	WT	WT	RIF-rezisztencia kimutatható
970472	Banglades	S	WT	R	Ser315Ile	WT	INH-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr Mut NEM kimutatható
041204	Dél-Korea	R	Asp516Val	R	WT	C-15T	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható katG Mut NEM kimutatható inhApr Mut kimutatható
041207	Dél-Korea	R	Ser531Leu	R	WT	G-9A	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható katG Mut NEM kimutatható inhApr Mut kimutatható
041226	Dél-Korea	R	Leu511 Pro	R	Ser315Thr	WT	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr NEM kimutatható
041203	Dél-Korea	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr NEM kimutatható
042763	Fülöp-szigetek	R	Ser531Leu	R	WT	C-15T	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható katG Mut NEM kimutatható inhApr Mut kimutatható
000440	Kazahsztán	R	Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr NEM kimutatható
020115	Grúzia	S	WT	R	WT	C-15T	INH-rezisztencia kimutatható katG Mut NEM kimutatható inhApr Mut kimutatható
042928	Spanyolország	S	WT	R	Ser315Asn	WT	INH-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr Mut NEM kimutatható
041668	Németország	S	WT	R	Ser315Thr	C-15T	INH-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr Mut kimutatható
992092	Franciaország	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr Mut NEM kimutatható
041655	Bolívia	R	Ser531Leu	R	Ser315Asn	WT	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr Mut NEM kimutatható
041290	Brazília	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr Mut NEM kimutatható
041281	Brazília	R	Asp516Val	S	Ser315Ser	WT	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható ^c katG Mut kimutatható inhApr Mut NEM kimutatható

Törzs azonosítója	Eredet	Rifampin-rezisztencia ^a		Isoniazid-rezisztencia ^b			BD MAX MDR-TB eredmény
		R/S	RRDR-kodon	R/S	<i>katG</i> -kodon	<i>inhApr</i> nukleotid	
041289	Brazília	R	His526Arg	R	Ser315Thr	C-15T	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható <i>katG</i> Mut kimutatható <i>inhApr</i> Mut kimutatható
042611	Peru	R	His526Arg	R	Ser315Asn	WT	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható <i>katG</i> Mut kimutatható <i>inhApr</i> Mut NEM kimutatható
040850	Dél-Afrika	R	Leu533Pro	R	Ser315Thr	T-8G	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható <i>katG</i> Mut kimutatható <i>inhApr</i> Mut kimutatható
041086	Ruanda	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	C-15T	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható <i>katG</i> Mut kimutatható <i>inhApr</i> Mut kimutatható
991451	Kongó	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható <i>katG</i> Mut kimutatható <i>inhApr</i> Mut NEM kimutatható
021555	Burundi	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH-rezisztencia kimutatható <i>katG</i> Mut kimutatható <i>inhApr</i> Mut NEM kimutatható

^a R= Rifampin-rezisztens, S= Rifampin-érzékeny, WT= vad típus, nincs nukleotid- vagy kodonváltozás

^b R= Isoniazid-rezisztens, S= Isoniazid-érzékeny, WT= vad típus, nincs nukleotid- vagy kodonváltozás

^c Fenotipikusan INH-érzékeny, de INH-rezisztens a DNS bázispár-sorozatnál és BD MAX MDR-TB-nál

19. táblázat: Rezisztenciatesztelés BD MAXTM MDR-TB vizsgálattal BD Mycobacterium tárolt izolátumokkal

Törzs azonosítója	Rifampicin-rezisztencia		Isoniazid-rezisztencia			BD MAX MDR-TB eredmény
	R/S	RRDR-kodon	R/S	<i>katG</i> -kodon	<i>inhApr</i> nukleotid	
TB006	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható <i>katG</i> Mut NEM kimutatható <i>inhApr</i> Mut kimutatható
TB007	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható <i>katG</i> Mut NEM kimutatható <i>inhApr</i> Mut kimutatható
TB009	R	Gln513Lys	S	WT	WT	RIF-rezisztencia kimutatható
TB010	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF ^c - és INH-rezisztencia kimutatható <i>katG</i> Mut kimutatható <i>inhApr</i> Mut NEM kimutatható
TB012 ^a	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható <i>katG</i> Mut kimutatható <i>inhApr</i> Mut NEM kimutatható
TB022	R	His526Tyr	S	WT	WT	RIF-rezisztencia kimutatható
TB023	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható <i>katG</i> Mut kimutatható <i>inhApr</i> Mut NEM kimutatható
TB028	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	C-15T	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható <i>katG</i> Mut kimutatható <i>inhApr</i> Mut kimutatható
TB037	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható <i>katG</i> Mut kimutatható <i>inhApr</i> Mut NEM kimutatható
TB041	R	His526Asp	S	WT	WT	RIF-rezisztencia kimutatható
TB047	R	törlési kodon 519 (AAC)	S	WT	WT	RIF-rezisztencia kimutatható
TB049	R	Asp516Val	S	WT	WT	RIF-rezisztencia kimutatható, INH-rezisztencia nem jelenthető ^b
TB053	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható <i>katG</i> Mut kimutatható <i>inhApr</i> Mut NEM kimutatható

Törzs azonosítója	Rifampicin-rezisztencia		Isoniazid-rezisztencia			BD MAX MDR-TB eredmény
	R/S	RRDR-kodon	R/S	katG-kodon	inhApr nukleotid	
TB058	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr Mut NEM kimutatható
TB059	R	His526Asp	R	Ser315Thr	WT	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr Mut NEM kimutatható
TB062	R	His526Arg	S	WT	WT	RIF-rezisztencia kimutatható
TB063	R	Gln513Glu	R	Ser315Thr	WT	RIF- és INH-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr Mut NEM kimutatható
TB094	R	Leu511Pro Ser512Thr	S	WT	WT	RIF-rezisztencia kimutatható
TB112	R	His526Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr Mut NEM kimutatható
TB121	S	WT	R	Ser315Asn	C-15T	INH-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr Mut kimutatható
TB123	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH-rezisztencia kimutatható katG Mut kimutatható inhApr Mut NEM kimutatható

^a Genomikus DNS

^b Fenotipikusan INH-érzékeny, de INH nem jelenthető a DNS bázispár-sorozatnál és BD MAX MDR-TB-nál

^c Az ismételt tesztek 20%-a RIF nem jelenthető volt a TB010 izolátum vizsgált koncentrációja esetén. A TB053 izolátumban sikerült kimutatni a Ser531Leu mutációt, ezért a TB010 vizsgálatára nem került sor nagyobb koncentrációban.

20. táblázat: *M. tuberculosis* Bevonás

MTB komplex mikroorganizmus	Törzs azonosítója
<i>Mycobacterium africanum</i>	ATCC® 25420
<i>Mycobacterium bovis</i>	ATCC TMC 407
<i>Mycobacterium canettii</i> ^a	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 Termikus sejtlyátum

^b Genomikus DNS

Analitikai érzékenység

Az analitikai érzékenység (Kimutatási határ vagy LoD) a BD MAX MDR-TB vizsgálat esetében a következők szerint lett meghatározva: Az *M. tuberculosis* és az *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin) mikroorganizmusok izolátumait előkészítették és kvantifikálták, mielőtt bekerültek a tanulmányba. A mikroorganizmusokat áttették egy mintacsőbe, amely már STR reagenssel kezelt köpetet vagy köpetüledéket tartalmazott, amelyről korábban megállapították, hogy negatív minden, a BD MAX MDR-TB vizsgálat által kimutatott célra. Egy vélelmezett LoD-ot értékelték minden tesztelt mikroorganizmus esetében minimum 36 replikátummal mintacsővenként (köpet vagy köpetüledék) a BD MAX MDR-TB vizsgálat 3 különböző termék sarzsának segítségével. Egy adott mikroorganizmus LoD-ját legalább 20 további replikátum tesztelésével erősítették meg a meghatározott LoD-koncentráción. Az analitikai érzékenység (LoD) az a legalacsonyabb koncentráció, amelyen a replikátumok 95%-a vagy annál több várhatóan pozitív teszteredményt mutat (lásd 21. táblázat).

21. táblázat: A BD MAX MDR-TB kimutatási határa

Mikroorganizmus (törzs)	Igénytelt LoD	Köpet (CFU/mL)	Köpetüledék (CFU/mL)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Rezisztencia	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Rezisztencia	6,0	

Analitikai specificitás (keresztreaktivitás és exkluzivitás)

A BD MAX MDR-TB vizsgálatot olyan mintákon végezték el, amelyek filogenetikusan rokon fajokat és köpetmintákban valószínűleg megtalálható, egyéb mikroorganizmusokat (baktériumokat, vírusokat és élesztőt) tartalmaztak. A bakteriális sejteket és élesztőket minta puffercsőben tesztelték $\geq 1 \times 10^6$ sejt/mL vagy CFU/mL értéken, és a *Chlamydia*-t $>1 \times 10^6$ EB/mL értéken, STR reagenssel kezelt emberi köpetben. A nehezen megszerezhető vírus-, baktérium- vagy élesztőfajok *in silico* analízisen estek át minden MDR-TB vizsgálati céllal. Összesen 114 mikroorganizmust teszteltek és listáztak a 22. táblázatban. Az *in silico* analízisen átesett mikroorganizmusokat a 23. táblázat tartalmazza. Minden tesztelt baktériumtörzs és élesztő negatív eredményeket hozott a BD MAX MDR-TB vizsgálattal.

22. táblázat: BD MAX MDR-TB specificitás eredmények (baktérium, élesztő és vírusok)

Mikroorganizmus		
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i> , amely CTX-M-15 ESBL-t termel	<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 parapertussis</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 gastris</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Salmonella enterica</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Mycobacterium malmoeense</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus equinus</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	<i>Streptococcus vestibularis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Streptococcus oralis</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus criceti</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Streptococcus constellatus</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>	
<i>Streptococcus equi</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>	

23. táblázat: BD MAX MDR-TB *in-silico* analízis

Mikroorganizmus	
Adenovírus	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Humán immundeficiencia-vírus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Humán influenzavírus (A típus)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Humán influenzavírus (B típus)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Human Metapneumovírus	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
Humán parainfluenza vírus, 1. típus	<i>Mycobacterium leprae</i>
Humán parainfluenza vírus, 2. típus	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Humán parainfluenza vírus, 3. típus	<i>M. shimoidei</i> ^a
Humán parainfluenza vírus, 4. típus	<i>Nocardia farcinica</i>
Mumpsz vírus	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Respiratorikus syncytialis (HRSV-)vírus	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Rhinovírus	<i>Penicillium</i> spp.
Rubella vírus	<i>Rhizopus</i> spp.
Rubeola vírus	<i>Scedosporium</i> spp.
Varicella-zoster vírus	<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 Az *M. obuense* és *M. shimoidei* cél DNS-ének amplifikálásához szükséges primerek több bázispár-ütközéssel is rendelkeznek, ami csökkenti ezen célok amplifikálásának hatékonyságát.

Zavaró anyagok

Harmincnégy (34) biológiai és vegyi anyagot, amelyek néha jelen lehetnek az emberi köpetben, vizsgáltunk lehetséges interferencia szempontjából a BD MAX MDR-TB vizsgálatban. Az anyagokat az alábbi 24. táblázatban részletezett szinteken teszteltük az *M. bovis* BCG megléte és hiánya mellett 2X MTBC LoD esetében. A 34 tesztelt anyag közül egyetlen, az 5% mucin gátolta a vizsgálatot. Amikor a mucint 1,5%-ra hígították, a gátlás megszűnt. Egyéb jelenthető interferenciát nem figyeltek meg a többi tesztelt anyag esetében (lásd 24. táblázat).

24. táblázat: A BD MAX MDR-TB vizsgálat esetében tesztelt endogén és kereskedelmi exogén anyagok.

Anyag	Eredmény	Anyag	Eredmény
Lidokain (12 µg/mL)	NI	Fenilefrin (50% v/v)	NI
Mupirocin (5% w/v)	NI	Oximetazolin (20% v/v)	NI
Sztreptomycin (25 µg/mL)	NI	Nátrium-klorid orrspray (100%)	NI
Zanamivir (10 mg/mL)	NI	NaCl (5% w/v)	NI
Emberi vér (40% v/v)	NI	Benzokain (5% w/v)	NI
Gyomorsav (100%)	NI	Gvajfenezin (5 mg/mL)	NI
Emberi DNS (1,0E+6 sejt/mL)	NI	Cetilpiridinium-klorid (0,5%)	NI
Emberi fehér vérsejtek (100% határreteg)	NI	Nikotin (4 µg/mL)	NI
Mucin (5%)	I ^a	Tobramicin (24 µg/mL)	NI
Listerine (20% v/v)	NI	Amoxicillin (75,2 µg/mL)	NI
Epinefrin (1 mg/mL)	NI	Levofloxacin (5 mg/mL)	NI
Teafaolaj (1% v/v)	NI	Pentamidin (300 ng/mL)	NI
Kanadai aranygyökér (100%)	NI	Isoniazid (50 µg/mL)	NI
Albuterol-szulfát (100 µg/mL)	NI	Rifampin (120 µg/mL)	NI
Budezonid (12,8 µg/mL)	NI	Pirazinamid (500 µg/mL)	NI
Flutikazon (5 µg/mL)	NI	Etambutol (60 µg/mL)	NI
Zicam (1 kenetmintavevő/1,67mL köpetminta)	NI	Sztreptomycin (25 µg/mL)	NI

NI: Nincs jelenthető interferencia a BD MAX MDR-TB vizsgálat során.

I: Jelenthető interferencia a BD MAX MDR-TB vizsgálat során.

^a 1,5% w/v maximum koncentráció, ahol nem figyeltek meg interferenciát.

Vegyes fertőzések/kompetitív interferencia

A vegyes fertőzés/kompetitív interferencia tanulmány célja a BD MAX MDR-TB vizsgálat képességének felmérésre az alacsony pozitív eredmények észlelésére a nem tuberkulotikus mikrobaktérium (NTM) mikroorganizmusok jelenléte esetén, amelyek megjelenhetnek az emberi köpetben. Négy (4) mikroorganizmust teszteltek magas koncentráción (1×10^6 sejt/mL köpet) *M. bovis* BCG-vel keverve 2x MTBC LoD-on. A tesztelt mikroorganizmusok a következők voltak: *M. avium*, *M. intracellular*, *M. kansasii* és *M. malmoense*. Az BD MAX MDR-TB vizsgálat sikeresen kimutatta az MTBC-t, ha a stimulált magas célkoncentrációjú vegyes fertőzések preparátumokkal kombináltak.

Pontosság

A laboratóriumon belüli pontosságot a BD MAX MDR-TB vizsgálat esetében egy (1) klinikai központban vizsgáltuk. A tesztelést 12 napon keresztül végezték naponta 2 menetben (mindegyiket 2 operátorral), összesen 24 menettel. Mindegyik panel tartalmazott egy vad típusú *M. tuberculosis* törzset (RIF- és INH-érzékeny), és egy feldolgozatlan köpet mátrixban készítették elő. A következő koncentrációkat használták szinteknek a mintákban lévő cölorganizmusoknál:

- Rezisztens mérsékelten pozitív (MP): ≥ 2 és $\leq 3 \times \text{LoD}$
- MTB mérsékelten pozitív (MP): ≥ 2 és $\leq 3 \times \text{LoD}$
- Rezisztens gyengén pozitív (LP): ≥ 1 és $< 2 \times \text{LoD}$
- MTB gyengén pozitív (LP): ≥ 1 és $< 2 \times \text{LoD}$
- Valódi negatív (TN): Negatív minta (nincs cél)

A TN, Rezisztencia MP, MTB MP és Rezisztencia MP minták pontossági tanulmánya 100%-os egyezést mutatott (25. táblázat). A Rezisztencia LP minták pontossági tanulmánya 98,6%-os egyezést mutatott. Az eredeti nem jelenthető eredményeket – egy kivételével – megismételték a használati útmutató szerint. Az először <MTB alacsony POS> eredményt adó minták ismétléskor a várt eredményt adták.

25. táblázat: Pontossági tanulmány eredményei a BD MAX MDR-TB vizsgálat egy sarzsával

Kategória	Meg egyezés a várt eredményekkel	
	<i>M. tuberculosis</i> (95% CI)	Rezisztencia (95% CI)
MP	100% 72/72 (94,9–100,0)	100% 72/72 (94,9–100,0)
LP	100% 72/72 (94,9–100,0)	98,6% 70/71 (92,4–99,8)
TN ^a	100% 72/72 (94,9–100,0)	100% 72/72 (94,9–100,0)

^a A Valódi negatív (TN) kategória esetében a jelentett meg egyezés jelzi a negatív eredmények százalékát.

Reprodukálhatóság

A készülékek közötti reprodukálhatósági tanulmányt a fenti Pontossági tanulmány mintáinak használatával hajtották végre.

Az egyes kategóriák mintáit triplikátumban, öt (5) különböző napon tesztelte két (2) technológus három (3) különböző eszközön (egy) 1 sarzs reagens használatával.

A készülékek közötti reprodukálhatósághoz az összesített százalékos egyezés 100% volt az MTB MP, MTB LP, rezisztens MP és TN esetében. Az összesített százalékos egyezés 97,8% volt a Rezisztens LP esetében (26. táblázat). A kvantitatív reprodukálhatóságot a klinikai központok között és mintakategóriánként az alábbi 27. táblázat tartalmazza.

26. táblázat: A BD MAX MDR-TB vizsgálat készülékek közötti reprodukálhatósági tanulmányának eredményei egy gyártási számmal

Kategória	1. készülék	2. készülék	3. készülék	Összesen	
				Egyezés	95% CI
TN	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100,0)
MTB LP	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100,0)
Rezisztencia 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)
Rezisztencia MP	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100,0)

27. táblázat: Készülékek közötti reprodukálhatósági tanulmányt megalapozó numerikus CT érték összesített eredményei

Változó	Kategória	Egyezés/ N	Középérték	Futtatás közben		Futtatások között Napon belül		Napok között		Készülékek között		Összesen	
				Szórás	%CV	Szórás	%CV	Szórás	%CV	Szórás	%CV	Szórás	%CV
Ct.Score (MTB1)	MP	59/90	38,6	0,81	2,1	0,00	0,0	0,21	0,6	0,00	0,0	0,84	2,2
	LP	52/90	38,5	0,88	2,3	0,38	1,0	0,00	0,0	0,18	0,5	0,98	2,5
Ct.Score (MTB2)	MP	90/90	35,8	0,70	1,9	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	0,3	0,71	2,0
	LP	90/90	36,1	0,74	2,1	0,00	0,0	0,06	0,2	0,29	0,8	0,80	2,2

MEGJEGYZÉS: A megjelenített értékek „MTB kimutatható” eredményt adó mintákban lévő célokra vonatkoznak.

A gyártási számok közötti reprodukálhatósági tanulmányhoz a minták három replikátumát tesztelték minden kategóriában három sarzsnyi reagenssel egyetlen eszközön, naponta két menettel öt különböző napon. A felhasznált minták megegyeztek a fenti Pontosság fejezet cím alatt ismertetettekkel. A készülékek közötti reprodukálhatósági tanulmány öt napjának eredményeit hasonlították össze egy sarzs reagenseinek eredményeivel a gyártási számok közötti reprodukálhatósági tanulmány esetében. A gyártási számok közötti reprodukálhatóság esetében az összesített százalékos egyezés 98,9% volt az MTB MP, MTB LP és a Rezisztens MP esetében; 96,6% a Rezisztens LP és 100% a TN esetében (28. táblázat).

28. táblázat: A BD MAX MDR-TB vizsgálat gyártási számok közötti reprodukálhatósági tanulmányának eredményei három gyártási számmal

Kategória	1. gyártási szám	2. gyártási szám	3. gyártási szám	Összesen	
				Egyezés	95% CI
TN	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9%, 100%)
MTB LP	100% (30/30)	100% (30/30)	96,7% (29/30)	98,9% (89/90)	(94,0%, 99,8%)
Rezisztencia 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%)
Rezisztencia MP	100% (30/30)	96,7% (29/30)	100% (30/30)	98,9% (89/90)	(94,0%, 99,8%)

Átvitel/keresztfertőzés

Egy vizsgálatot végeztek el a futtatás közbeni átvitel és a futtatások közötti átvitel vizsgálatára a nagy MTBC baktériumterhelésű minták feldolgozása során a BD MAX MDR-TB vizsgálatban. A pozitív minta STR reagenssel kezelt köpetbe oltott, MTBC mikroorganizmusokból állt 1×10^6 CFU/mL koncentrációnál. A negatív minták nem tartalmaztak MTBC mikroorganizmusokat. Tizenkét (12) replikátum magas pozitív mintát és 12 replikátum negatív mintát teszteltek minden futásban váltakozó negatív és pozitív mintákkal. Összesen 9 futást végeztek különböző készülékeken, amelyek egyenként 24 mintát tartalmaztak. A tanulmányban tesztelt 108 negatív minta közül egy minta adott pozitív eredményt.

IRODALOMJEGYZÉK

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).

Módosítási előzmények

Revízió	Dátum	Módosítások összefoglalása
(08)	2019-06	R/S frissítve a TB112 törzsazonosítónál a 19. táblázatban. A köpet (CFU/mL) kimutatási határ frissítése <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) MTBC esetén a 21. táblázatban.
(09)	2020-05	Konvertált nyomtatott utasítások elektronikus formátumban történő használatra, és hozzáadott hozzáférési információ a dokumentum a bd.com/e-labeling webhelyről történő eléréséhez. Használati javaslat további értelmezése. Kiegészítő információk hozzáadása a Reagensek és az Anyagok című részekhez. 1., 2. és 3. ábra frissítve. Hozzáadott korlátozás a pediátriai páciensekre vonatkozóan. Frissített és értelmezéssel ellátott Teljesítményjellemzők szakasz. Ausztrál és új-zélandi szponzorcímek frissítve.
(10)	2020-11	A „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című szakaszban frissültek a GHS-információk. A szoftverben használt RIF-rezisztencia-kimutató továbbfejlesztését követően átdolgozásra kerültek a teljesítménytáblázatok. Ennek eredményeképp frissültek a RIF kimutatására vonatkozó számok a következő táblázatokban és a kapcsolódó szövegrészekben: 2., 3., 5., 8., 9., 15., 16., 19., 25., 26. és 28. táblázat.

Előfordulhat, hogy az alábbi szimbólumok közül néhány nem vonatkozik erre a termékre.



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



Use by / Используйте до / Spotřebujte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlijet lidz / 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 доліне / 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 = konec měsíce)
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)
EEEE-HH-NN / EEEE-HH (HH = hónap utolsó napja)
AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
ЖОЖОЖ-АА-КК / ЖОЖОЖ-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 måneden)
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-ДД / PPPP-MM (MM = кінець місяця)
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)

REF

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

EC

REP

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

IVD

In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiiniparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala 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 prietaisai / Medicinas ierices, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispositiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики ин витро / Medicinska pomôcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Dijagnostik Tibbi Cihaz / Медицинний пристрій для діагностики in vitro / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturu piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperaturilimiet / Temperaturbegrænsning / Organizzazione temperatura / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenje toploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sicaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-code (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / 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-code (parti) / Kod partii (serie) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Kod partii (lot) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Kod partii / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> tesztesz elegendő / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> тесттегі үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor "n" testen / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(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 / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / 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 roužvanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明



Do not reuse / Не използвайте отново / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egysezer 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 / Nepoužívejte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullannaym / Не використовувати повторно / 请勿重复使用



Serial number / Сериен номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / Nº de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sérjas numurs / Serie nummer / Numer seryjny / Número de série / Număr de serie / Сериальный номер / Seri numarasi / Номер серії / 序列号



For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качеството 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 / Réserve à l'évaluation des performances IVD / Само u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárolag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек жұмысты бағалау үшін / In IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienigi IVD darbišas novėrtėšanai / 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 диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro diagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans deęerlendirilmesi 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 / Donen limitt na temperaturata / Dolní hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiir / Limite inférieure de température / Najniža dozvoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Температураның төменгі рұқсат етілген жоғарғы шегі / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurilimiet / Nedre temperaturgrænse / Dolna granica temperatury / Limite minimo 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 / Mădrușas / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolé / Kontrolle / Controle / Controllo / Контроль / kontroll / Контроль / 对照



Positive control / Положительный контроль / Pozitivní kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάτρυρας / Control positivo / Positiive kontroll / Contrôle positif / Pozitívna kontrola / Pozitiv kontroll / Controllo positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitívá kontrolle / Positiieve controle / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивный контроль / 阳性对照试剂



Negative control / Отрицательный контроль / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάτρυρας / Control negativo / Negatiive kontroll / Contrôle négatif / Negatívna kontrola / Negatív kontroll / Controllo negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negatívá kontrolle / Negatiieve 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: етиленов оксид / Způsob sterilizace: ethylenoxid / Steriliseringsmetode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseringismetode: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Sterilizacija adici – этилен тотығы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxide / Steriliseringsmetode: etylenoksid / Metoda sterilizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metóda sterilizácie: etylénoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: етиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷



Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringsmetode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseringismetode: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metodo di sterilizzazione: irradiazione / Sterilizacija adici – сәуле түсірі / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringsmetode: bestråling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metodă de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metóda sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračevanje / Steriliseringsmetod: stråling / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилизації: опромінненням / 灭菌方法: 辐射



Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Bioloogilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológiallag veszélyes / Rischio biologico / Биологический тауекелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Biologická riziko / Biologisk fare / Biologisk risk / Biolojik Riskler / Биологічна небезпека / 生物学风险



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направете 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! Lugeda kaasnevad dokumentatsioon / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristi prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dėmesio, žiūrėkite priedamus dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Vysťahra, pozri sprievodné dokumenty / Pažnjal Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію / 小心, 请参阅附带文档。



Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiir / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның рұқсат етілген жоғарғы шегі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurilimiet / 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 prostředí / Orbevares tørt / Trocklegen / Φυλάξτε το στεγνό / Mantener seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрақ күйінде ұста / 건조 상태 유지 / Laikykite sausi / Uzglabāt sausu / Droog houden / Hoides tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávajte v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras tørt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологості / 请保持干燥



Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingstidspunkt / Entnahmeuhrzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жынау уақыты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de coleta / Ora colectării / Время сбора / Doba odboru / Vreme prikupljanja / Uppsamlingstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间



Peel / Обгнетe / Otevřete zde / Åbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Ўстїгї қабатын алып таста / Plēsti čia / Atīmēt / Schillen / Trekk av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeste / Отклеить / Odtrhnite / Oljuštiti / Dra isår / Ayırma / Відклеїти / 撕下

Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διότρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik teci / 절취선 / Perforacija / Perforâcija / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔

Do not use if package damaged / Не используйте, ако опаковката е повредена / Ne pouzivejte, je-li obal poškozený / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhal beschädigter Packung nicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιό. / 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 buzulgan bolca, pайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakuotė pažeista, nenaudoti / Nelietoti, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívať, ak je obal poškodený / 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 / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgusest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Övja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Салкын жерде сакта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródeł ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / He naгрeвaть / 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 / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Reži / Vágja ki / Tagliare / Keciңiz / 잘라내기 / Kirpti / Nogriez / Knippen / Kutt / Odciąć / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstřihněte / Iseci / Klipp / Kesme / Pozpizati / 剪下

Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmedatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuupäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жинаған тізбекүні / 수집 날짜 / Paėmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato prøvetaking / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Datum odberu / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplana 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 / ㎍/检测

Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte světlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de la luz / Hoida eemal valgusest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródeł światła / Manter ao abrigo da luz / Feriti de lumina / Хранить в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Išiktan uzak tutun / Беретти від дії світла / 请远离光线

H₂ Hydrogen gas generated / Образован е водород газ / Možnost úniku plyného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadrží hydrogen vodík / Hidrogén gázt fejeleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтөктес сутері пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdeņradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobada se vodonik / Genererad vätgas / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакція 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 / Пациенттің идентификациялық нөмірі / 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. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Örn, käsitsege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomijivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сыңғыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkites atsargiai. / Trausis, tikoties uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsigtigt. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Frágil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Křehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomijivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放

 bd.com/e-labeling



Műszaki szerviz: forduljon a BD helyi képviselőéhez, vagy 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.