

Til *in vitro*-diagnostisk bruk
Skal brukes med BD MAX™ System

P0228(10)
2020-11
Norsk



BRUKSOMRÅDE

BD MAX™ Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) (multiresistent tuberkulose)-analysen utført på BD MAX System er en automatisert kvalitativ *in vitro*-diagnostisk test for direkte påvisning av *Mycobacterium tuberculosis*-kompleks (MTBC) DNA i rått sputum eller konsentrerte sputumsedimenter klargjort fra indusert eller ekspektoreert sputum. I prøver der MTBC DNA blir påvist, påviser, BD MAX MDR-TB også mutasjoner av *rpoB*-genet forbundet med rifampinresistens samt mutasjoner i *katG*-genet og *inhA*-promotorområdet, som begge er assosiert med isoniazidresistens.

Testen benytter polymerasekjedereaksjon (PCR) i sanntid for oppforming av spesifikke DNA-mål og fluorogene målspesifikke hybridiseringsprober for å påvise MTBC DNA samt DNA assosiert med mutasjoner i *rpoB*- og *katG*-gener og *inhA*-promotorområdet assosiert med multiresistent TB.

BD MAX MDR-TB-analysen er beregnet på bruk med prøver fra pasienter med klinisk mistanke om tuberkulose (TB) og som ikke har fått antituberkulosebehandling, eller mindre enn tre dagers behandling de siste seks månedene. Denne testen er tiltenkt som en hjelp til diagnose av lungetuberkulose når den blir brukt i forbindelse med kliniske og andre laboratoriefunn.

SAMMENDRAG OG FORKLARING AV PROSEDYREN

Tuberkulose (TB) er en infeksjonssykdom forårsaket av *M. tuberculosis*-kompleks (MTBC)-arten og er fortsatt et globalt helseproblem som forårsaker anslagsvis 10,4 millioner sykdomstilfeller og 1,7 millioner dødsfall årlig.¹ Multiresistent TB (MDR-TB) er en fortsatt trussel og en mer komplisert form av sykdommen på grunn av at MTBC er resistent mot både rifampin (RIF) og isoniazid (INH).¹ I 2016 var det 600 000 nye tilfeller med resistens mot rifampin (RRTB), det mest effektive førstelinjelegemidlet, hvorav 490 000 hadde multiresistent TB (MDR-TB).¹ I 2016 utgav WHO nye retningslinjer for TB-testing, med krav om raske molekylære tester for påvisning av MDR-TB.² Rask og nøyaktig påvisning av MTBC og de legemiddelresistente formene av det er viktig for å identifisere og behandle pasienter som lider av sykdommen, for å redusere dødsraten og stoppe spredningen av TB.³ BD MAX MDR-TB-analysen gir et integrert resultat for MTBC (multikopi genomiske mål IS6110 og IS1081 samt enkeltkopi genomisk mål), RIF (RRDR-kodoner 507-533) og INH (*inhA*-promotorområdet og *katG* 315-kodon)-resistens. Testingsprosessen er automatisk, og den gjør operatørens behov for å gripe inn minst mulig, fra prøven blir plassert i BD MAX System til resultater er tilgjengelige. BD MAX MDR-TB-analysen utført på BD MAX System kan gi resultater for 24 prøver på under 4 timer, sammenlignet med tradisjonelle dyrkningsmetoder og tester for legemiddelresistens som kan ta flere uker.

PROSEDYREPRINSIPPER

Rått sputum eller konsentrert sputumsediment klargjort fra indusert eller ekspektoreert sputum blir innhentet fra personer og transportert til laboratoriet i en lekkasjesikker prøvetakingsbeholder. Prøven fortynnes i prøvetakingsbeholderen med BD MAX STR slik at det endelige forholdet mellom STR og prøve er 2:1. Prøvetakingsbeholderen blir ristet 10 ganger, inkubert ved romtemperatur i 5 minutter og ristet kraftig igjen 10 ganger. Prøven som er behandlet med BD MAX STR, blir deretter inkubert ved romtemperatur i 25 minutter. Med en BD MAX Transfer Pipet (overføringspipette) overføres 2,5 ml av den STR-behandlede prøven til en merket BD MAX MDR-TB Sample Tube. BD MAX MDR-TB Sample Tube (prøverør) lukkes med en septumkork og overføres til BD MAX System. Når arbeidslisten er generert og den kliniske prøven er lastet på BD MAX-instrumentet sammen med en BD MAX MDR-TB Unitized Reagent Strip (modulreagensstrimmel for tarmviruspanel) og PCR Cartridge, startes kjøringen. Operatøren trenger ikke å gripe inn etter dette. BD MAX System utfører automatisk prøveklargjøring, inkludert lysing av målorganismen, DNA-ekstraksjon og -konsentrasjon, reagensrehydrering samt oppforming og påvisning av målnukleinsyresekvens ved bruk av PCR i sanntid. Tolkningen av signalet utføres automatisk av BD MAX System. Analysen omfatter også en prøvebehandlingskontroll som finnes i ekstraksjonsrøret, og som det blir utført ekstraksjons-, konsentrasjons- og oppformeringsstrinn for. Med prøvebehandlingskontrollen overvåkes forekomst av potensielt hemmende stoffer samt feil ved system eller reagens.

BD MAX System bruker en kombinasjon av reagenser og varme for å utføre cellelysering og DNA-ekstraksjon. Frigjorte nukleinsyrer blir fanget av magnetisk affinitet-kuler. Perlene med de bundne nukleinsyrene vaskes, og nukleinsyrene eluteres med varme i eluteringsbuffer. Elutert DNA blir nøytralisert og overført til Master Mix-rørene for å rehydrere PCR-reagensene. Etter rehydrering dispenserer BD MAX System et fast volum av PCR-klar oppløsning i BD MAX PCR Cartridge. Systemet lukker mikroventiler i BD MAX PCR Cartridge før PCR blir initiert, for å lukke inne oppformeringsblandingen og dermed hindre fordampning og amplikonkontaminering.

De oppformerte DNA-målene påvises ved bruk av hydrolyseprober (TaqMan®) som er merket i den ene enden med et fluorescerende rapporteringsfargestoff (fluorofor) og i den andre enden med en slukkerdel. Prober merket med ulike fluoroforer brukes til å påvise *M. tuberculosis* kompleks DNA, rifampinresistens, isoniazidresistens og prøvebehandlingskontroll i fem ulike optiske kanaler i BD MAX System. Påvisning av rifampinresistens benytter smeltekjemi for å påvise mutasjoner i 81-baseparområdet i RRDR i *rpoB*-genet, og isoniazidresistens påvises ved mutasjoner i *inhA*-promotorområdet og *katG*-genet. BD MAX System overvåker disse signalene i hver syklus og tolker dataene ved avslutningen av programmet for å rapportere de endelige resultatene.

REAGENSER OG MATERIALER

REF	Innhold	Kvantitet
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E6) <i>Tørket PCR Master Mix som inneholder nukleotider, mål-molekylære prober (0,006 % v/v) og primere (0,01 % v/v) og PCR-enzym (3E-14 % v/v).</i>	24 tester (2 x 12 rør)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E5) <i>Tørket PCR Master Mix som inneholder nukleotider, mål- og prøvebehandlingskontrollmolekylære prober (0,006 % v/v) og primere (0,008 % v/v) og PCR-enzym (3E-14 % v/v).</i>	24 tester (2 x 12 rør)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips (reagensstrimler) <i>Unitized Reagent Strips som inneholder vaskebuffer med 0,1 % v/v Tween® 20 og 3,8 % v/v Tween 80 (0,75 ml), elusjonsbuffer (0,75 ml), nøytraliseringsbuffer med 0,02 % v/v Tween 20 (0,75 ml) og bindeløsning med 5 % v/v Triton® X-100 (0,75 ml) og engangspipettespisser som trengs til prøvebearbeiding og DNA-ekstraksjon.</i>	24 tester
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (E7) <i>Tørket ekstraksjonsreagens som inneholder DNA-magnetiske affinitetsperler (6,4 % v/v), proteasereagenser (6,7 % v/v) og prøvebearbeidingskontroll.</i>	24 tester (2 x 12 rør)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube (prøverør)	24 tester (2 x 12 rør)
	BD MAX™ Transfer Pipets (overføringspipetter)	25
	Korker med septum	25

NØDVENDIG UTSTYR OG MATERIALER SOM IKKE FØLGER MED

- BD MAX™ STR (prøvebehandlingsreagens) (BD, kat. nr. 443806)
- BD MAX™ PCR Cartridges (BD MAX PCR-kassetter) (BD, kat. nr. 437519)
- Eksterne kontroller
- Labfrakk og engangshansker, uten pudder
- Beholdere for biomedisinsk avfall
- Stoppeklokke eller tidtaker

Til innhenting av rått sputum:

- Tørre, rene, lekkasjesikre beholdere for innhenting av sputum

MATERIALER SOM ANBEFALES, MEN SOM IKKE FØLGER MED I SETTET

- Nefelometer
- Sterile rør
- Sterile 3–5 mm glasskuler
- Kulturmedier (MGIT™-buljong eller 7H9-buljong)
- Middlebrook OADC
- 7H10/7H11-agarplater
- Fosfatbufret saltløsning
- Platespredere
- Vortexer
- BD BBL™ MycoPrep™

ADVARSLER OG FORSIKTIGHETSREGLER

Fare



H312 Farlig ved hudkontakt.

H314 Gir alvorlige etseskader på hud og øyne.

H315 Irriterer huden.

H317 Kan utløse en allergisk hudreaksjon.

H319 Gir alvorlig øyeirritasjon.

H334 Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding.

H335 Kan forårsake irritasjon av luftveiene.

H411 Giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann.

H412 Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann.

P260 Ikke innånd støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler.

P261 Unngå innånding av støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler.

P264 Vask grundig etter bruk.

P272 Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen.

P273 Unngå utslipp til miljøet.

P280 Benytt vernehansker/verneklær/vernebriller/ansiktsskjerm.

P285 Åndedrettsvern skal benyttes ved utilstrekkelig ventilasjon.

P301 + P330 + P331 VED SVELGING: Skyll munnen. IKKE framkall brekning.

P312 Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER eller lege ved ubehag.

P303 + P361 + P353 VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll/dusj huden med vann.

P363 Tilsølte klær må vaskes før de brukes på nytt.

P321 Særlig behandling (se på denne etiketten).

P304 + P340 VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende hviler i en stilling som letter åndedrettet.

P310 Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER eller lege.

P305 + P351 + P338 VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen.

P302 + P352 VED HUDKONTAKT: Vask med mye såpe og vann/...

P333+P313 Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp.

P337+P313 Ved vedvarende øyeirritasjon: Søk legehjelp.

P391 Samle opp spill

P405 Oppbevares innelåst.

P403 + P233 Oppbevares på et godt ventilert sted. Hold beholderen tett lukket.

P501 Innhold/beholder leveres til et egnet anlegg for behandling og kassering i samsvar med gjeldende lover og forskrifter og produktets egenskaper når kasseringen skjer.

- BD MAX MDR-TB-analysen er for *in vitro*-diagnostisk bruk.
- For optimal ytelse skal BD MAX MDR-TB-analysen utføres i laboratorium ved en temperatur på 18 °C til 28 °C og en relativ luftfuktighet på 20 til 80 %.
- BD MAX MDR-TB-analysen er tiltenkt for testing av rått sputum eller konsentrerte sputumsedimenter klargjort fra indusert eller ekspektorett sputum.
- Ikke bruk utgåtte reagenser og/eller materialer.
- Ikke bruk settet hvis etiketten som forsegler ytterkartongen, er skadet ved levering.
- Ikke bruk reagenser hvis beskyttelsesposene er åpne eller har rifter ved levering.
- Ikke bruk reagenser hvis reagensposene ikke har tørkemiddel eller hvis tørkemiddelet er ødelagt.
- Ikke fjern tørkemiddelet fra reagensposene.
- Posene som beskytter reagensene, skal umiddelbart etter bruk lukkes med forseglingen. Fjern eventuell overflødig luft i posene før de lukkes.
- Beskytt reagensene mot varme og fuktighet. Langvarig eksponering for fuktighet kan påvirke produktets ytelse.
- Bruk ikke reagensene hvis pakken er åpnet eller skadet.
- Ikke bland reagenser fra ulike poser og/eller sett og/eller lot-er.
- Ikke flytt korker mellom rør, og ikke bruk om igjen korker som har vært brukt på et rør med STR-behandlede prøver, da det kan

forekomme kontaminasjon som kan gjøre testresultatene ugyldige.

- Ikke bruk BD MAX Sample Tube på nytt.
- Kontroller at modulreagensstrimlene har korrekte væskennivåer (påse at væskene er på bunnen av reagensreservoarene) (se figur 1).
- Kontroller at modulreagensstrimlene har alle pipettespissene på plass (se figur 1).
- Vær forsiktig når du bruker kjemiske løsninger, da lesbarheten av strekkoden på Master Mix og ekstraksjonsrøret kan påvirkes.
- Gode laboratorieteknikk er avgjørende for korrekt utførelse av denne analysen. På grunn av den høye analytiske sensitiviteten til denne testen må det utvises meget stor forsiktighet for å bevare renheten til alle materialer og reagenser.
- I tilfeller der andre PCR-tester utføres i samme generelle område av laboratoriet, må du være forsiktig, slik at ikke BD MAX MDR-TB-settet, eventuelle andre reagenser som er nødvendige for testing, og BD MAX-systemet kontamineres. Unngå alltid kontaminasjon av reagenser med mikrober og deoksyribonuklease (DNase). Du må skifte hansker før du håndterer reagenser og kassetter.
- For å unngå at miljøet kontamineres med amplikoner, må ikke BD MAX PCR-kassetter brytes i stykker etter bruk. Forseglingene i BD MAX PCR Cartridges er utformet for å forhindre kontaminering.
- Laboratoriet skal rutinemessig foreta miljøovervåking for å minimere risikoen for krysskontaminering.
- Hvis BD MAX MDR-TB utføres utenfor anbefalt tids- og temperaturområdene som er anbefalt for transport og oppbevaring av prøver, kan det forekomme ugyldige resultater. Analyser som ikke utføres innenfor spesifiserte tids- og temperaturområder, må gjentas.
- Ytterligere kontroller skal testes i samsvar med krav i lokale, nasjonale og/eller regionale forskrifter eller kravene til godkjenningsorganisasjoner.
- Håndter alltid prøver som om de var smittebærende, og i samsvar med sikre laboratorieprosedyrer som dem som er beskrevet i CLSI Document M29⁴ og i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories.⁵
- Bruk verneklær og engangshansker ved håndtering av alle reagenser.
- Vask hendene grundig etter gjennomføring av testen.
- Ikke pipetter med munnen.
- Ikke røyk, drikk, tygg eller spis i områder der prøver eller setteagenser håndteres.
- Kasser ubrukte reagenser og avfall i samsvar med lokale, nasjonale og/eller regionale forskrifter.
- Se i BD MAX System Brukerhåndbok⁸ for ytterligere advarsler, forsiktighetsregler og prosedyrer.

OPPBEVARING OG STABILITET

Innhentede prøver av rått sputum må oppbevares mellom 2 °C og 35 °C under transport i opptil 3 døgn. Må beskyttes mot eksponering for høye temperaturer.

Rått sputum: Prøver kan oppbevares i opptil 168 timer (7 døgn) lenger ved 2–8 °C før behandling med STR.

Sputumsediment: Prøver kan oppbevares i opptil 168 timer (7 døgn) lenger ved 2–8 °C før behandling med STR.

Prøver behandlet med BD MAX STR kan oppbevares ved 2–28 °C i maksimalt 72 timer.

Klargjorte BD MAX MDR-TB Sample Tubes kan oppbevares ved 2–28 °C i maksimalt 72 timer.

BD MAX MDR-TB-komponenter er stabile ved 2–28 °C frem til angitt utløpsdato. Ikke bruk komponenter etter utløpsdatoen.

BD MAX MDR-TB Master Mix og Extraction Tubes leveres i forseglede poser. Forsegl posen igjen umiddelbart etter åpning for å beskytte produktet mot fuktighet. Reagensrørene er stabile i opptil 14 dager ved 2–28 °C etter første åpning og ny forsegling av posen.

BRUKSANVISNING

Prøvetaking/transport

For å innhente en akseptabel prøve må man følge prosedyren for prøveinnhenting nøye. Alle prøver skal innhentes og transporteres som anbefalt av Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁵, i *Clinical Microbiology Procedures Handbook*⁶ eller i institusjonens prosedyrehåndbok. Pasienter skal sitte eller stå ved innhenting av rått sputum. Pasienter skal skylle munnen for å fjerne eventuelle matpartikler eller rusk før innhenting av sputum.

Rått sputum eller konsentrerte sputumsedimenter klargjort fra induserte eller ekspektorete sputumprøver blir innhentet i henhold til følgende prosedyre:

MERK: Avvis prøver med åpenbare matpartikler eller andre faste partikler.

1. Rått sputum: Bruk en lekkasjesikker prøvetakingsbeholder for sputum, og innhent minst 1 ml sputum. Merk beholderen, og transporter den til laboratoriet (se delen Oppbevaring og stabilitet).
2. Sputumsediment: Dekontaminer sputumprøven med NALC/NaOH i henhold til Kents og Kubicas metode.⁷ Resuspender prøven i opptil 2 ml 67 mM fosfat/vann-buffer. Merk beholderen, og transporter den til laboratoriet (se delen Oppbevaring og stabilitet). Minst 1 ml kreves for testing med BD MAX MDR-TB.

Prøveklargjøring

MERK: BD MAX MDR-TB-analysen kan bare brukes med BD MAX STR-settet. Behandlingsstrinn for sputum og sputumsedimenter finnes i pakningsvedlegget for BD MAX STR.

MERK: Ett (1) BD MAX STR-rør, én (1) overføringspipette, ett (1) prøverør, én (1) septumhette, to (2) Master Mix-rør (ett [E6] og ett [E5]), ett (1) ekstraksjonsrør [E7] og én (1) modulreagensstrimmel kreves for hver prøve og hver eksterne kontroll som skal testes. Ta ut det nødvendige antallet av materialer fra sine beskyttelsesposere eller esker. Ved oppbevaring av åpne posere med Master Mix- eller ekstraksjonsrør fjernes overskytende luft, og glidelåslukningen lukkes.

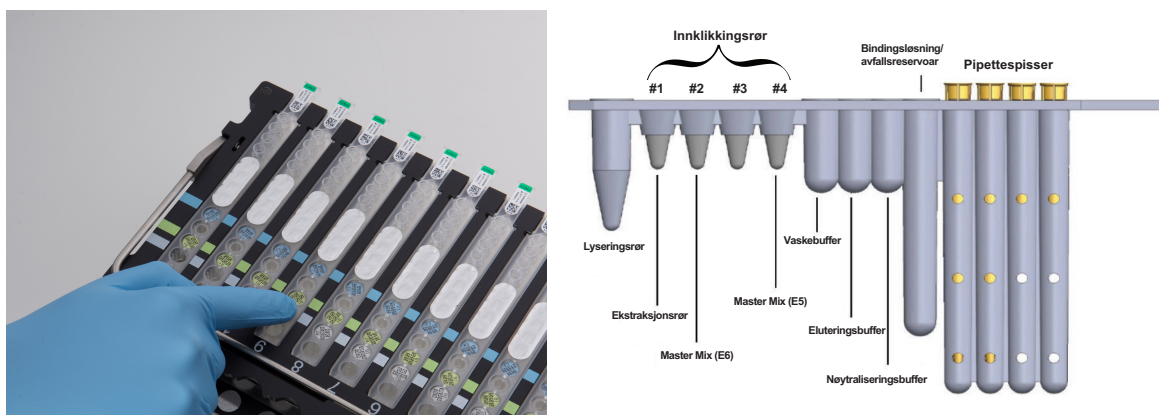
1. Merk et strekkodet BD MAX MDR-TB Sample Tube (klar kork) med korrekt prøveidentifikasjon. Ikke skjul, skriv på eller sett etikett over 2D-strekkoden.
For hver rå sputumprøve eller hvert sputumsediment: (Trinn 2 til 7 gjelder bruk av BD MAX STR [medfølger ikke]. Se pakningsvedlegg for BD MAX STR for nærmere informasjon.)
2. La prøven stabilisere seg på romtemperatur.
3. Åpne lokket på den lekkasjesikre prøvetakingsbeholderen forsiktig, og vær varsom for å unngå søl.
4. Åpne BD MAX STR tube forsiktig, og tilsett det nødvendige volumet slik at forholdet mellom STR og prøve er 2:1.
5. Sett lokk på prøvetakingsbeholderen og rist (ikke bruk virvelblander) løsningen kraftig 10 ganger (opp og ned regnes som 1 gang).
6. Inkuber ved romtemperatur i 5 minutter, og rist kraftig igjen 10 ganger.
7. Inkuber prøven som er behandlet med BD MAX STR, ved romtemperatur i 25 minutter.
8. Ta korken av BD MAX MDR-TB Sample Tube og ta vare på den harde korken hvis prøven skal oppbevares.
9. Med den medfølgende overføringspipetten overføres 2,5 ml av den STR-behandlede sputumprøven til en merket BD MAX MDR-TB Sample Tube. Dobbeltsjekk at prøve-ID-en på BD MAX MDR-TB Sample Tube stemmer med etiketten på prøvetakingsbeholderen.
10. Lukk BD MAX MDR-TB prøverør med en blå septumkork
11. Klargjør eventuelle ytterligere prøver for testing ved å gjenta trinn 1 til 10 før håndtering av ytterligere prøver.
12. Gå til avsnittet Bruk av BD MAX System for å utføre testing med BD MAX MDR-TB på BD MAX System.

Bruk av BD MAX System

MERK: Se BD MAX System Brukerhåndbok⁸ for detaljerte instruksjoner (se avsnittet om Bruk).

MERK: Testing av BD MAX MDR-TB må utføres umiddelbart etter overføring av STR-behandlet prøve til prøverøret ovenfor (se «Klargjøring av prøve», trinn 9).

1. Power on the BD MAX-systemet (hvis det ikke allerede er gjort), og logg inn ved å oppgi <user name> (brukernavn) og <password> (passord).
2. Du må skifte hansker før du håndterer reagenser og kassetter.
3. Ta ut det nødvendige antallet modulreagensstrimler fra BD MAX MDR-TB-settet. Bank hver modulreagensstrimmel lett mot en hard overflate for å sikre at alle væskene er i bunnen av rørene.
4. Ta det nødvendige antallet fra de beskyttende posene av ekstraksjonsrør og Master Mix-rør fra BD MAX MDR-TB-settet.
5. Fjern overflødig luft, og lukk posene med vakuumforseglingen.
6. For hver prøve som skal testes, plasserer du én (1) modulreagensstrimmel på et rack på BD MAX system og starter med posisjon 1 på rack A.
7. Klikk ett (1) ekstraksjonsrør (E7) (hvit folie) inn i hver modulreagensstrimmel i posisjon 1 som vist på figur 1.
8. Klikk ett (1) BD MAX MDR-TB Master Mix-rør (E6) (grønn folie) inn i hver modulreagensstrimmel i posisjon 2 som vist i figur 1.
9. Klikk ett (1) BD MAX MDR-TB Master Mix-rør (E5) (blå folie) inn i hver modulreagensstrimmel i posisjon 4 som vist i figur 1.



Figur 1: Klikk BD MAX MDR-TB-ekstraksjonsrør og BD MAX MDR-TB Master Mix-rør inn i modulreagensstrimler

10. Klikk på Run-ikonet (Kjør), og deretter på Inventory (Oversikt). Skriv inn lotnummeret til settet med BD MAX MDR-TB-settet (for å få muligheten til å spore sett) enten ved å skanne strekkoden med skanneren eller ved å legge det inn manuelt (på ytterkartongen).

MERK: Gjenta trinn 10 hver gang en ny sett-lot blir brukt.

11. Naviger til Worklist (Arbeidsliste). Velg <BD MAX MDR TB 70> fra nedtrekksmenyen.
12. Legg BD MAX MDR-TB prøverør-ID, pasient-ID og aksjesjonsnummer (hvis aktuelt) inn i arbeidslisten, enten ved å lese av strekkodene med leseren eller ved å legge inn manuelt.
13. Velg det aktuelle sett-lot-nummeret (finnes på ytterkartongen til BD MAX MDR-TB-settet) fra rullegardinmenyen.
14. Gjenta trinn 11 til 13 for alle gjenværende prøverør.
15. Plasser prøverørene i stativet/stativene på BD MAX System som svarer til modulreagensstrimlene som er klargjort i trinn 6 til 9.

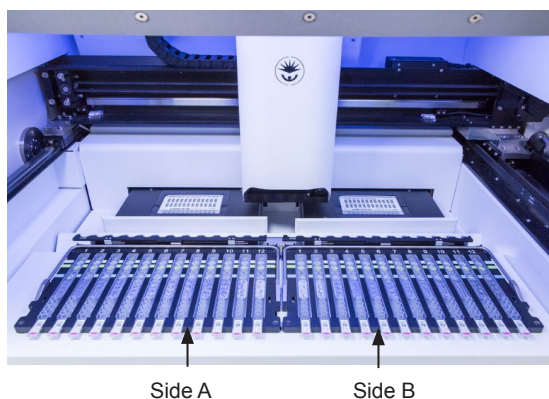
MERK: Sett inn prøverørene i prøvestativet med 1D-strekkodeetikettene vendt utover (dette gjør det lettere å skanne prøverørene under prøveinnloggingen).

16. Plasser nødvendig antall BD MAX PCR-kassetter BD MAX-systemet (se figur 2):
 - Hver BD MAX PCR Cartridge kan inneholde opptil 12 prøver.
 - BD MAX System vil automatisk velge posisjonen og raden i BD MAX PCR Cartridge for hver kjøring. BD MAX PCR-kassetter kan brukes flere ganger helt til alle felt er brukt.
 - For å maksimere bruken av BD MAX PCR Cartridge under bruk av 2000 Sample Mode (Modus for 2 000 prøver) velger du Run Wizard (Kjøringsveiviser) på fanen Worklist (Arbeidsliste) for tilordning av baner.
 - Se BD MAX System Brukerhåndbok⁸ for flere detaljer.



Figur 2: Sett inn BD MAX PCR Cartridges

17. Sett inn racket/rackene i BD MAX System (se figur 3).



Figur 3: Sett inn racket/rackene i BD MAX System.

18. Steng lokket på BD MAX-systemet, og klikk på knappen **<Start >** for å begynne behandling.
19. Ved slutten av hver kjøring må du kontrollere resultatene straks eller oppbevare prøverør ved 2–28 °C i opptil 72 timer etter STR-behandling til resultatene er kontrollert.
- MERK:** Før oppbevaring må septumkorken fjernes og skiftes ut med en hard kork.
- MERK:** Klargjorte BD MAX MDR-TB Sample Tubes kan oppbevares ved 2–28 °C i maksimalt 72 timer. Hvis du oppnår et ubestemt (IND), uavklart (UNR) eller ufullstendig (INC) resultat, eller hvis det oppstår en ekstern kontroll-feil, må du utføre en gjentatt test av det klargjorte prøverøret innenfor denne tidsrammen (se delen Prosedyre for gjentatt test).
- MERK:** Hvis en ekstern kontroll ikke består, må du gjenta testing av alle prøver ved å bruke nylig klargjorte eksterne kontroller (se "Kvalitetskontroll").

KVALITETSKONTROLL

Kvalitetskontrollprosedyrer overvåker ytelsen til enheten. Laboratorier må fastsette antall, type og hyppighet av testing av kontrollmateriale i henhold til retningslinjer eller krav i nasjonale eller lokale bestemmelser eller fra akkrediteringsorganer for å overvåke effektiviteten av hele analyseprosessen. For generell veiledning om kvalitetskontroll kan det være hensiktsmessig for brukeren å se i CLSI MM3⁹ og EP12.¹⁰

- Materialer for ekstern kontroll leveres ikke fra BD. BD MAX System-programvaren bruker ikke eksterne positive og negative kontroller i den hensikt å tolke resultatene av prøvetester. Eksterne kontroller behandles som om de var pasientprøver. BD MAX STR trengs for å klargjøre eksterne kontroller. (Se tabellen i delen Tolkning av resultater for tolkning av analyseresultater for ekstern kontroll.)
- En (1) ekstern positiv kontroll og én (1) ekstern negativ kontroll skal kjøres minst daglig inntil tilstrekkelig prosessvalidering oppnås på BD MAX System i hver laboratoriesetting. Redusert hyppighet av kontrolltesting skal være i samsvar med gjeldende bestemmelser.
- Hensikten med ekstern positiv kontroll er å overvåke for vesentlige reagensfeil. Ekstern negativ kontroll blir brukt til å påvise kontaminasjon av reagens eller omgivelser (eller overføring) av målnukleinsyrer.
- Kontrollstammer skal testes i henhold til retningslinjer eller krav i lokale eller nasjonale bestemmelser eller fra godkjenningssystemer for å overvåke effektiviteten til hele analyseprosessen.
- Ulike typer eksterne kontroller anbefales for å gjøre det mulig for brukeren å velge den som passer best for laboratoriets kvalitetskontrollprogram.
 - Eksterne negative kontroller må inneholde 2,5 ml STR-løsning (2 deler STR: 1 del avionisert vann).
 - Ekstern positiv kontroll: En suspensjon av bekreftet *M. tuberculosis* kompleks organisme anskaffet kommersielt eller ved kulturisolasjonsprosedyrer eller en tidligere karakterisert prøve som er kjent positiv.

Hvis kontrollorganismen brukes

 - Dyrk organismen i 7H9-buljong eller MGIT-buljong med OADC ved 37 °C. Dyrk til en omtrentlig turbiditet på $\geq 0,5$ McFarland (vanligvis 7 til 10 dager, men kan være lenger, avhengig av stamme).
 - Fjern flytende kultur ved sentrifugering i 10 minutter ved 3 000 g.
 - Resuspender organismen i fosfatbufret saltløsning (PBS).
 - Overfør suspensjonen til et sterilt rør som inneholder opptil ti (10) 3–5 mm kuler. Virvle kulturen i omtrent 30 sekunder.
 - La suspensjonen stå i ca. 5 minutter, slik at større partikler kan nå bunnen av røret.
 - Overfør suspensjonen til et nytt sterilt rør, unngå klumpene på bunnen av røret og sørg for at turbiditeten forblir $\geq 0,5$ McFarland.
 - Rørmålene skal være spesifikke for nefelometeret.
 - Utfør seriefortynninger og legg organismen på agarplater (7H10 eller 7H11 agar) for kvantifisering. La agarplatene inkubere ved 37 °C i 2 til 4 uker.
 - Etter kvantifisering av organismen skal organismen fortynnes til en konsentrasjon av 1×10^5 CFU/ml i PBS.
 - Suspensjonen kan klargjøres til den endelige fortynningen, delt i aliquoter på 300 µl, frosset og brukt for rutinetesting.
 - Tilsett 2,25 ml STR-løsning (2 deler STR: 1 del avionisert vann) i prøverøret.
 - Tilsett 250 µl av den endelige fortynningen eller suspensjonen til BD MAX MDR-TB Sample Tube, og lukk røret med en blå septumkork.
 - Behandle den eksterne kontrollen som en pasientprøve i henhold til prosedyren som er angitt i delen Bruk av BD Max System.
- Alle eksterne kontroller skal gi forventede resultater (positive for ekstern positiv kontroll, negative for ekstern negativ kontroll) og ingen ikke-beståtte eksterne kontroller (uavklart- eller ubestemt-resultater). Se tabellen nedenfor for akseptable resultater for ekstern positiv kontroll:

<i>M. tuberculosis</i> -organisme eller karakterisert prøve	Analyseresultat
RIF-følsom og INH-følsom	MTB påvist, RIF-resistens IKKE påvist, INH-resistens IKKE påvist
RIF-følsom / INH-resistent	MTB påvist, RIF-resistens IKKE påvist, INH-resistens påvist
RIF-resistent / INH-følsom	MTB påvist, RIF-resistens påvist, INH-resistens IKKE påvist
RIF-resistent/INH-resistent	MTB påvist, RIF-resistens påvist, INH-resistens påvist

- En ekstern negativ kontroll som gir et positivt testresultat, indikerer en prøvehåndterings- og/eller kontamineringshendelse. Les gjennom teknikken for prøvehåndtering for å unngå forvekslinger og/eller kontaminasjon. En ekstern positiv kontroll som gir et negativt resultat, indikerer et problem med håndtering/klargjøring av prøven. Gå gjennom teknikken for håndtering/klargjøring av prøven.
- En ekstern kontroll som gir et testresultat som er uavklart, ubestemt eller ufullstendig, indikerer en feil ved reagens eller BD MAX-systemet. Kontroller om det er feilmeldinger på monitoren til BD MAX System. Se i delen Feilsøking i brukerhåndboken for BD MAX System⁸ når det gjelder tolkning av advarsel- og feilkoder. Hvis problemet vedvarer, bruker du reagenser fra en uåpnet pose eller bruker et nytt BD MAX MDR-TB-sett.
- Hvert BD MAX MDR-TB-ekstraksjonsrør inneholder en prøvebehandlingskontroll som er et plasmid som inneholder en syntetisk mål-DNA-sekvens. Prøvebehandlingskontrollen ekstraheres, eluteres og oppformes sammen med eventuelt mål-DNA som er til stede i den behandlede prøven. Prøvebehandlingskontrollen overvåker effektiviteten ved DNA-innhenting, -vasking og -elutering under prøvebehandlingstrinnene samt effektiviteten av DNA-måloppformering og -påvisning under PCR-analyse. Hvis resultatet av prøvebehandlingskontrollen ikke oppfyller akseptanskriteriene, rapporteres for prøven som uavklart, men alle positive MTBC-resultater ("MTB påvist") blir rapportert. Gjenta testingen av eventuelle prøver som rapporteres som uavklart, i henhold til delen "Prosedyre for testgjentakelse" nedenfor.

TOLKNING AV RESULTATER

Resultater er tilgjengelige på fanen <Results> (Resultater) i vinduet <Results> (Resultater) på monitoren til BD MAX-systemet. BD MAX System-programvaren tolker testresultatene automatisk. Resultater blir rapportert for hver av analyttene og for prøvebehandlingskontrollen. Et testresultat kan betegnes som MTB påvist, MTB lav POS, MTB IKKE påvist, RIF-resistens påvist, RIF-resistens IKKE påvist, RIF-resistens IKKE RAPPORTERBAR, INH-resistens påvist (*katG*-mut IKKE påvist; *katG*-mut påvist; *inhApr*-mut IKKE påvist; *inhApr*-mut påvist og rapportert), INH-resistens IKKE påvist, INH-resistens IKKE-RAPPORTERBAR eller UNR (uavklart) basert på målets amplifikasjonsstatus og prøvebehandlingskontrollen. IND (ubestemte) eller INC (ufullstendige) resultater skyldes svikt i BD MAX System. Tolkning av resultater for BD MAX MDR-TB er beskrevet nedenfor i tabell 1.

Tabell 1: Tolkning av resultatene fra BD MAX MDR-TB

RAPPORTERT ANALYSERESULTAT		TOLKNING AV RESULTAT
MTB påvist		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -kompleks-DNA påvist
MTB lav POS		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -kompleks-DNA påvist, resistensdata ikke målbare, ≥ 2 RRDR ^a , <i>katG</i> or <i>inhA</i> -promotorprober gav ikke signal, noe som tyder på lav bakteriemengde
MTB IKKE påvist		Intet <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -kompleks-DNA påvist, og prøvebehandlingskontroll påvist
RIF-resistens påvist		Mutasjon(er) i RRDR ^a ble påvist
RIF-resistens IKKE påvist		Ingen mutasjon(er) i RRDR ^a ble påvist
RIF-resistens IKKE-RAPPORTERBAR		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -kompleks-DNA påvist, men RIF-resistensdata ikke målbare; en enkelt <i>rpoB</i> -probe gav ikke signal, og de øvrige <i>rpoB</i> -probene gav signaler av vill type
INH-resistens påvist ^c	<i>katG</i> -mut IKKE påvist	INH-resistent DNA ble påvist, ingen mutasjon(er) i <i>katG</i> -analyseområdet ble påvist
	<i>katG</i> -mut påvist	INH-resistent DNA ble påvist, mutasjon(er) i <i>katG</i> -analyseområdet ble påvist
	<i>inhApr</i> ^b -mut IKKE påvist	INH-resistent DNA ble påvist, ingen mutasjon(er) i <i>inhA</i> -promotoranalyseområdet ble påvist
	<i>inhApr</i> ^b -mut påvist	INH-resistent DNA ble påvist, mutasjon(er) i <i>inhA</i> -promotoranalyseområdet ble påvist
INH-resistens IKKE påvist		Ingen mutasjon(er) i både <i>katG</i> - og <i>inhA</i> -promotoranalyseområdene ble påvist
INH-resistens IKKE-RAPPORTERBAR		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -kompleks-DNA påvist, men INH-resistensdata ikke målbare; enten <i>katG</i> - eller <i>inhA</i> -promotorsonden gav ikke signal, og det andre signalet var av vill type
MTB uavklart (MTB UNR)		Intet <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -kompleks-DNA påvist, og ingen prøvebehandlingskontroll påvist (tyder på feil på grunn av inhiberende prøve eller reagensfeil)
Ubestemt (IND)		Ubestemt resultat på grunn av svikt i BD MAX-systemet (med advarsel- eller feilkoder ^d)
Ufullstendig (INC)		Ufullstendig kjøring (med advarsel- eller feilkoder ^d)

^a RRDR = Rifampin Resistance Determining Region (rifampinresistensavgjørende region) (81 bp region av *rpoB*-genet, kodoner 507–533)

^b *inhApr* = *inhA*-promotorregion

^c Hvis enten *katG*- eller *inhApr*-resistens (Mut IKKE påvist eller Mut påvist) ikke rapporteres med resultatet INH-resistens påvist, er det målresultatet ikke rapporterbart. Analysesonden for det målet gav ikke signal.

^d Se delen "Feilsøking" i brukerhåndboken for BD MAX System⁸ for tolkning av advarsel- og feilkoders.

PROSEDYRE FOR GJENTATT TEST

MERK: Det er tilstrekkelig mengde tilgjengelig for én gjentatt test fra BD MAX MDR-TB Sample Tube. For klargjorte BD MAX MDR-TB Sample Tubes oppbevart ved 2–28 °C må gjentatt testing utføres innen 72 timer etter initial BD MAX STR-behandling av prøven. Den gjenværende STR-behandlede sputumprøven kan også brukes til gjentatt testing innen 72 timer ved oppbevaring ved 2–28 °C.

MERK: Nye prøver kan testes i samme kjøring som gjentatte prøver.

MTB lav POS resultat

MTB lav POS-resultater fås hvis prøven(e) er MTB-positive og det er tap av signal for ≥ 2 resistensmåprober, som angir en bakteriemengde mellom påvisningsgrensene for MTB-påvisnings- og resistensanalysene.

Testen kan gjentas som beskrevet ovenfor, men sannsynligvis blir resistensresultatene ikke rapportert, da bakteriemengden i prøven kan være under påvisningsgrensene for RIF- og/eller INH-analysene.

Prøven(e) kan gjentas fra den/de korresponderende prøverør/-rørene innenfor tidsrammene som er definert ovenfor. Start på nytt fra delen "Bruk av BD MAX-systemet". Den gjenværende sputumprøven kan også brukes til gjentatt testing med klargjøring av et nytt prøverør innenfor tidsrammene som er angitt ovenfor. Start på nytt fra delen Klargjøring av prøve.

RIF- eller INH-resistens ikke rapporterbart resultat

Resultater med ikke-rapporterbar resistens kan oppstå hvis det er tap av signal for én resistensmåprobe. Testen skal gjentas som beskrevet ovenfor.

Prøven(e) kan gjentas fra den/de korresponderende prøverør/-rørene innenfor tidsrammene som er definert ovenfor. Start på nytt fra delen "Bruk av BD MAX-systemet". Den gjenværende sputumprøven kan også brukes til gjentatt testing med klargjøring av et nytt prøverør innenfor tidsrammene som er angitt ovenfor. Start på nytt fra delen Klargjøring av prøve.

Uavklart MTB-resultat

MTB uavklart-resultater kan forekomme hvis prøverelatert hemming eller en reagensfeil hindrer riktig oppformering av mål og/eller prøvebehandlingskontroll. Hvis prøvebehandlingskontrollen ikke oppformes, blir prøven rapportert som MTB UNR. Testen skal gjentas som beskrevet ovenfor.

Prøven(e) kan gjentas fra den/de korresponderende prøverør/-rørene innenfor tidsrammene som er definert ovenfor. Start på nytt fra delen "Bruk av BD MAX-systemet". Den gjenværende STR-behandlede prøven kan også brukes til gjentatt testing med klargjøring av et nytt prøverør innenfor tidsrammene som er angitt ovenfor. Start på nytt fra delen Klargjøring av prøve.

Ubestemt resultat

Ubestemte resultater kan oppstå hvis det forekommer en systemsvikt. Prøven(e) kan gjentas fra den/de korresponderende prøverør/-rørene innenfor tidsrammene som er definert ovenfor. Start på nytt i henhold til delen "Bruk av BD MAX-systemet". Den gjenværende STR-behandlede prøven, klargjort med et nytt prøverør, kan også brukes til gjentatt testing innenfor tidsrammene som er angitt ovenfor. Start på nytt fra delen Klargjøring av prøve. Når det gjelder tolkning av advarsel- eller feilkodemelinger, se i BD MAX Brukerhåndbok⁸ (delen Feilsøking).

Ufullstendig resultat

Ufullstendig-resultater kan forekomme hvis prøveklargjøringen eller PCR ikke blir fullført. Prøven(e) kan gjentas fra den/de korresponderende prøverør/-rørene innenfor tidsrammene som er definert ovenfor. Start på nytt i henhold til delen "Bruk av BD MAX System". Den gjenværende STR-behandlede prøven, klargjort i et nytt prøverør, kan også brukes til gjentatt testing innenfor tidsrammene som er angitt ovenfor. Start på nytt fra delen Klargjøring av prøve. Når det gjelder tolkning av advarsel- eller feilkodemelinger, se i delen Feilsøking i brukerhåndboken⁸ for BD MAX-systemet.

Svikt i eksterne kontroller

Eksterne kontroller bør gi forventede resultater når de testes. Hvis prøver må gjentas som følge av et feil resultat for ekstern kontroll, må de gjentas fra sine prøverør sammen med nylig klargjorte eksterne kontroller innenfor tidsrammene som er angitt ovenfor. Start på nytt i henhold til delen "Bruk av BD MAX-systemet".

BEGRENSNINGER VED PROSEDYREN

- Dette produktet skal bare brukes sammen med BD MAX System av kompetent laboratoriepersonell.
- Dette produktet er tiltenkt for bruk med BD MAX STR-behandlet rått sputum eller konsentrerte sputumsedimenter klargjort fra indusert eller ekspektorett sputum.
- Feilaktige testresultater kan forekomme som følge av uegnet prøvetaking, -håndtering eller -oppbevaring, teknisk svikt eller forveksling av prøver, eller fordi antallet organismer i prøven er under den analytiske sensitiviteten til testen.
- Hvis BD MAX MDR-TB-analyseresultatet er IND, INC eller UNR, bør testen gjentas.
- Interferens med BD MAX MDR-TB-analyse ble observert ved tilstedeværelse av mucin på nivåer over 1,5 % v/v (tabell 24, delen Ytelsesegenskaper).
- Et positivt BD MAX MDR-TB-testresultat indikerer ikke nødvendigvis forekomst av levedyktige organismer. Det indikerer imidlertid tilstedeværelse av mål-DNA.
- Mutasjoner eller polymorfismer i primer- eller probe-bindende regioner kan påvirke deteksjonen av nye eller ukjente målvarianter, og resultere i et feilaktig resultat med BD MAX MDR-TB-analysen.
- Som med alle PCR-baserte tester, kan det påvises ekstremt lave nivåer av målet under LoD for analysen. Det kan hende at resultatene ikke vil kunne reproduseres.

- Falske negative resultater kan forekomme som følge av tap av nukleinsyre grunnet utilstrekkelig innhenting, transport eller oppbevaring av prøver, eller som følge av utilstrekkelig lysing av bakterier. Prøvebehandlingskontrollen har blitt lagt til i testen for å være et hjelpemiddel ved påvisning av prøver som inneholder hemmere for PCR-amplifikasjon, og som en kontroll for reagensintegritet og analysesystemet som et hele. Prøvebehandlingskontrollen gir ingen indikasjoner på om nukleinsyre har gått tapt som følge av utilstrekkelig innhenting, transport eller oppbevaring av prøver, eller om bakterieceller har blitt utilstrekkelig lysert.
- Resultater fra BD MAX MDR-TB-analysen kan bli, men blir ikke nødvendigvis, påvirket av samtidig medisinsk behandling, som kan redusere mengden av mål som er til stede.
- Denne testen er en kvalitativ test, den gir ikke kvantitative verdier, og den indikerer ikke mengden av organismer som er til stede.
- Ytelsen til BD MAX MDR-TB Assay er ikke evaluert med prøver fra pediatriske pasienter.

FORVENTEDE VERDIER

Positivitetsfrekvensen av prøver som er positive for *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), rifampinresistens (RIF) og isoniazidresistens (også kjent som isonicotinylhydrazid) (INH) avhenger av pasientpopulasjonen. Faktorene omfatter opprinnelseslandet. I den kliniske studien med BD MAX MDR-TB (mars 2016–august 2017) ble i alt 761 sputumprøver innsamlet prospektivt fra land med kjent høy forekomst av TB- og MDR-TB-tilfeller, og deretter frosset. Hver sputumprøve ble delt i to (2) deler, én for behandling via NALC/NaOH-metoden⁷ (behandlet) og én del som ble ansett som den rå prøven (uten behandling). BD MAX MDR-TB ble utført på begge delene. Positivitetsfrekvensen for MTB ble beregnet på de 635 rå sputumprøvene pluss de 674 behandlede sputumprøvene som samsvarte ved prøve- og BD MAX MDR-TB-nivået med et rapporterbart resultat (tabell 2). Positivitetsfrekvensen for RIF ble beregnet på de 316 rå sputumprøvene pluss de 334 behandlede sputumprøvene som samsvarte ved prøve- og BD MAX MDR-TB-nivået med et rapporterbart resultat for RIF. Positivitetsfrekvensen for INH ble beregnet på de 327 rå sputumprøvene pluss de 338 behandlede sputumprøvene som samsvarte ved prøve- og BD MAX MDR-TB-nivået med et rapporterbart resultat for INH. Disse prøvene ble tatt fra 6 land.

Tabell 2: Frosset BD MAX MDR-TB-positivitet etter opprinnelsesland for sputumprøve

Opprinnelsesland	Prøvetype	MAX-positivitetsfrekvens		
		MTB	RIF	INH
Mali	Rått sputum	43,0 % (92/214)	4,2 % (3/72)	8,3 % (6/72)
	Behandlet sputum	41,0 % (87/212)	5,6 % (4/71)	9,6 % (7/73)
Mexico	Rått sputum	100 % (5/5)	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)
	Behandlet sputum	75,0 % (6/8)	0,0 % (0/6)	0,0 % (0/6)
Moldova	Rått sputum	94,3 % (82/87)	28,2 % (20/71)	43,9 % (36/82)
	Behandlet sputum	96,6 % (84/87)	33,3 % (25/75)	43,0 % (34/79)
Russland	Rått sputum	87,5 % (14/16)	50,0 % (5/10)	36,4 % (4/11)
	Behandlet sputum	81,3 % (13/16)	33,3 % (3/9)	40,0 % (4/10)
Sør-Afrika	Rått sputum	69,2 % (72/104)	0,0 % (0/65)	1,6 % (1/64)
	Behandlet sputum	67,3 % (70/104)	1,5 % (1/68)	1,6 % (1/64)
Uganda	Rått sputum	51,9 % (107/206)	1,1 % (1/91)	3,3 % (3/91)
	Behandlet sputum	53,7 % (131/244)	0,0 % (0/103)	2,9 % (3/104)
Ukjent	Rått sputum	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
	Behandlet sputum	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
Totalt	Rått sputum	58,9 % (374/635)	9,2 % (29/316)	15,3 % (50/327)
	Behandlet sputum	58,3 % (393/674)	9,9 % (33/334)	14,5 % (49/338)

I den andre kliniske studien med BD MAX MDR-TB (mai 2017–mars 2018) ble i alt 1 063 sputumprøver innsamlet prospektivt fra land med kjent høy forekomst av TB- og MDR-TB-tilfeller. Hver ferske sputumprøve ble delt i to (2) deler, én for behandling via NALC/NaOH-metoden⁷ (behandlet) og én del som ble ansett som den rå prøven (uten behandling). BD MAX MDR-TB ble utført på begge delene. Positivitetsfrekvensen for MTB ble beregnet på de 953 rå sputumprøvene og de 965 behandlede sputumprøvene som samsvarte ved prøve- og BD MAX MDR-TB-nivået med et rapporterbart resultat (tabell 3). Positivitetsfrekvensen for RIF ble beregnet på de 255 rå sputumprøvene og de 236 behandlede sputumprøvene som samsvarte ved prøve- og BD MAX MDR-TB-nivået med et rapporterbart resultat for RIF. Positivitetsfrekvensen for INH ble beregnet på de 256 rå sputumprøvene pluss de 233 behandlede sputumprøvene som samsvarte ved prøve- og BD MAX MDR-TB-nivået med et rapporterbart resultat for INH. Disse prøvene ble tatt fra fire land.

Tabell 3: Fersk BD MAX MDR-TB-positivitet etter opprinnelsesland for sputumprøve

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

Hypotetisk positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV) ble beregnet og er oppgitt i tabell 4–6 for henholdsvis MTB, RIF-resistens og INH-resistens. Disse beregningene er basert på hypotetisk prevalens og total sensitivitet og spesifisitet sammenlignet med studiereferansemotodene.

Tabell 4: Fersk hypotetisk positiv prediktiv verdi og negativ prediktiv verdi for *M. tuberculosis* etter sputumtype

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

Tabell 5: Fersk hypotetisk positiv prediktiv verdi og negativ prediktiv verdi for *M. tuberculosis* rifampinresistens etter sputumtype

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

Tabell 6: Fersk hypotetisk positiv prediktiv verdi og negativ prediktiv verdi for *M. tuberculosis* isoniazidresistens (INH) etter sputumtype

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

YTELSESEGENSKAPER

Klinisk ytelse

Kliniske ytelseskarakteristikker for BD MAX MDR-TB-analysen ble fastslått i en prospektiv undersøkelsesstudie over flere steder. Studien brukte prospektivt innsamlede, frosne prøver fra 761 pasienter fra 6 land med kjent høy forekomst av TB- og MDR-TB-tilfeller. Studiedeltakerne ble inkludert hvis de hadde mistanke om tuberkulose (TB), var minst 18 år og enten ikke har fått antituberkulosebehandling eller hadde fått mindre enn tre (3) dagers behandling de siste seks (6) månedene. De frosne prøvene ble sendt til BD, der de ble tilfeldig inndelt og sendt til to (2) steder der hver sputumprøve ble delt i to (2) deler: én del ble behandlet via NALC/NaOH-metoden⁷ (behandlet), og den andre delen ble ansett som den rå prøven (uten behandling). I alt tre (3) steder utførte referansemetoden (RM) på den behandlede prøven, som var fluorescensmikroskopi (bare for stratifiseringsformål), væskeskultur fulgt av medikamentresistenstesting (DST) og en Cepheid® Xpert MTB/RIF nukleinsyreamplifiseringstest (NAAT). For MTB og RIF måtte enten kultur/DST eller NAAT være positiv for å få en RM-positiv. Begge metodene måtte være negative for å få en negativ RM. For INH var bare kultur/DST RM. To (2) andre steder utførte BD MAX MDR-TB-analysen på de behandlede og de rå delene av prøvene. Totalt 761 pasienter avgav sputumprøve. Prøver ble ekskludert fra studien på grunn av feil prøvehåndtering og -behandling, utilstrekkelig mottatt prøvemengde, manglende tilsvarende BD MAX-resultater og et sputumvolum på under 1,5 ml. Totalt 643 rå sputumprøver og 678 behandlede sputumprøver fra 686 pasienter samsvarte på BD MAX MDR-TB-nivået. Av disse hadde 596 rå sputumprøver og 635 behandlede sputumprøver fra 645 pasienter også en samsvarende referansemetode og ble inkludert i beregningen av ytelseskarakteristikk. Totalt ble 384 menn, 256 kvinner og 5 personer med uregistrert kjønn inkludert i ytelseskarakteristikken. Prøver som gav et ikke samsvarende eller manglende RM-resultat eller et manglende BD MAX-resultat, ble fjernet fra beregningene av kliniske data. Eventuelle initiale ikke rapporterbare resultater fra BD MAX ble gjentatt.

Tabell 7 gir en oppsummering av sensitivitet og spesifisitet etter prøvetype og utstryksstatus for MTB. Tabell 8 og 9 gir en oppsummering av sensitivitet og spesifisitet etter prøvetype for RIF- og INH-resistens.

Tabell 7: Frosne MTB-følsomhet og -spesifisitet sammenlignet med kompositt RM (kultur pluss NAAT)

	Rått sputum	Behandlet sputum
Sensitivitet	98,3 %	99,2 %
Utstryk-positiv	(229/233)	(245/247)
	(95,7 %, 99,3 %)	(97,1 %, 99,8 %)
Sensitivitet	88,5 %	90,3 %
Utstryk-negativ	(131/148)	(139/154)
	(82,4 %, 92,7 %)	(84,6 %, 94,0 %)
Total sensitivitet	94,5 %	95,8 %
	(360/381)	(384/401)
	(91,7 %, 96,4 %)	(93,3 %, 97,3 %)
Total spesifisitet	94,9 %	97,0 %
	(204/215)	(227/234)
	(91,1 %, 97,1 %)	(94,0 %, 98,5 %)

Av de 360 MTB sanne positive resultatene med rå sputumprøver hadde 106 en RIF-referansemetode ikke evaluerbar. Av de 254 prøvene som var sanne positive for MTB og evaluerbare for RIF RM, hadde henholdsvis 15 og 13 prøver et initialt MTB lav POS-resultat og RIF-resistens ikke rapporterbare. Ved gyldig gjentakelse hadde henholdsvis 7 og 4 prøver fortsatt MTB lav POS-resultat og RIF-resistens ikke rapporterbare.

Av de 384 MTB sanne positive resultatene med behandlede sputumprøver hadde 118 en RIF-referansemetode ikke evaluerbar. Av de 266 prøvene som var sanne positive for MTB og evaluerbare for RIF RM, hadde henholdsvis 24 og 11 prøver et initialt MTB lav POS-resultat og RIF-resistens ikke rapporterbare. Ved gyldig gjentakelse hadde henholdsvis 11 og 2 prøver fortsatt MTB lav POS-resultat og RIF-resistens ikke rapporterbare.

Tabell 8: Frosset RIF-utlyselse generelt sammenlignet med kompositt RM (kultur/DST pluss NAAT)

	Rått sputum	Behandlet sputum
Total sensitivitet	100 %	100 %
	(26/26)	(30/30)
	(87,1 %, 100 %)	(88,6 %, 100 %)
Total spesifisitet	100 %	99,1 %
	(206/206)	(214/216)
	(98,2 %, 100 %)	(96,7 %, 99,7 %)

Av de 360 MTB sanne positive resultatene med rå sputumprøver hadde 107 en INH-referansemethode ikke evaluerbar. Av de 253 prøvene som var sanne positive for MTB og evaluerbare for INH RM, hadde henholdsvis 14 og 2 prøver et initialt MTB lav POS-resultat og INH-resistens ikke rapportert. Ved gyldig gjentakelse hadde henholdsvis 7 og 0 prøver fortsatt MTB lav POS-resultat og INH-resistens ikke rapportert.

Av de 384 MTB sanne positive resultatene med behandlede sputumprøver hadde 115 en INH-referansemethode ikke evaluerbar. Av de 269 prøvene som var sanne positive for MTB og evaluerbare for INH RM, hadde henholdsvis 29 og 3 prøver et initialt MTB lav POS-resultat og INH-resistens ikke rapportert. Ved gyldig gjentakelse hadde henholdsvis 15 og 2 prøver fortsatt MTB lav POS-resultat og INH-resistens ikke rapportert.

Tabell 9: Frosset INH-ytelse generelt sammenlignet med RM (kultur/DST)

	Rått sputum	Behandlet sputum
Total sensitivitet	100 % (43/43) (91,8 %, 100 %)	100 % (41/41) (91,4 %, 100 %)
Total spesifisitet	100 % (199/199) (98,1 %, 100 %)	100 % (209/209) (98,2 %, 100 %)

Totalt 643 rå sputumprøver og 678 behandlede sputumprøver var basert på samsvarende sputumprøver og BD MAX MDR-TB-resultater. Et initialt ikke rapportert resultat fra BD MAX MDR-TB ble gjentatt. Tabell 10 gir et sammendrag av resultatfrekvensene for MTB uavklart, Ubestemt og Ufullstendig etter prøvetype.

Tabell 10: Frosne MTB UNR, IND, INC og kombinerte ikke rapportert-frekvenser etter sputumtype

	MTB uavklart (UNR)		Ubestemt (IND)		Ufullstendig (INC)		Sum ikke rapportert (UNR + IND + INC)	
Prøvetype	Opprinnelig (95 % KI)	Gyldig gjentatt (95 % KI)	Opprinnelig (95 % KI)	Gyldig gjentatt (95 % KI)	Opprinnelig (95 % KI)	Gyldig gjentatt (95 % KI)	Opprinnelig (95 % KI)	Gyldig gjentatt (95 % KI)
Rått sputum	2,5 % (16/643) (1,5 %, 4,0 %)	0,2 % (1/636) (0,0 %, 0,9 %)	3,1 % (20/643) (2,0 %, 4,8 %)	0,0 % (0/636) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/643) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/636) (0,0 %, 0,6 %)	5,6 % (36/643) (4,1 %, 7,7 %)	0,2 % (1/636) (0,0 %, 0,9 %)
Behandlet sputum	0,7 % (5/678) (0,3 %, 1,7 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	1,2 % (8/678) (0,6 %, 2,3 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/678) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	1,9 % (13/678) (1,1 %, 3,3 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)

Kliniske ytelsesegenskaper for BD MAX MDR-TB analysen ble fastslått i en andre undersøkelsesstudie over flere steder. Studien brukte prospektivt innsamlede, ferske prøver fra fire land med kjent høy forekomst av TB- og MDR-TB-tilfeller. Studiedeltakerne ble inkludert i kasuspåvisningsgruppen hvis de hadde mistanke om tuberkulose (TB), var minst 18 år og enten ikke har fått antituberkulosebehandling eller hadde fått mindre enn tre (3) dagers behandling de siste seks (6) månedene. Studiedeltakerne ble inkludert i den legemiddelresistente TB-gruppen hvis de hadde mistanke om tuberkulose (TB), var minst 18 år og oppfylte minst ett av følgende kriterier: i) kjent lunge-TB, med mistenkt behandlingssvikt, ii) historikk med legemiddelresistent TB og anti-TB-behandling i tre måneder eller mer, iii) mikrobiologibekreftet lunge-TB med dokumentert RIF-resistens som hadde fått anti-TB-behandling i 31 dager eller mindre.

Ytelsesegenskaper for MTB ble bestemt bare fra populasjonen i kasuspåvisningsgruppen. For bestemmelse av ytelsesegenskaper for RIF og INH ble begge populasjonene slått sammen. Hver ferske sputumprøve ble delt i to (2) deler: én del ble behandlet via NALC/NaOH-metoden⁷ (behandlet), og den andre delen ble ansett som den rå prøven (uten behandling). Hvert av de fire (4) stedene utførte BD MAX MDR-TB analysen på de behandlede og de rå delene av prøvene og referansemethode (RM) på den behandlede prøven, som var væskeskultur fulgt av medikamentresistenstesting (DST) og en Cepheid Xpert MTB/RIF nukleinsyreamplifiseringstest (NAAT). Toveis sekvensering av en del av *rpoB*-genet ble utført av BD for å bekrefte resultatene for RIF-resistens som ble påvist av NAAT. For MTB måtte enten kultur eller NAAT være positiv for å få en RM-positiv. Begge metodene måtte være negative for å få en negativ RM. For RIF-resistens måtte enten DST eller NAAT fulgt av toveis sekvensering være positiv for å få en RM-positiv. Begge metodene måtte være negative for å få en negativ RM. For INH var bare kultur/DST RM. Ziehl-Neelsen- og Auramine-O-farging ble utført på rå og behandlede deler.

Totalt var henholdsvis 1 091 og 11 pasienter inkludert i studien i henholdsvis kasuspåvisningsgruppen og den legemiddelresistente TB-gruppen. Av dem var henholdsvis 1 076 og 10 pasienter samsvarende for kasuspåvisningsgruppen og den legemiddelresistente TB-gruppen i henhold til protokollkriteriene. Totalt avgav henholdsvis 1 053 og 10 pasienter i kasuspåvisningsgruppen og den legemiddelresistente TB-gruppen en samsvarende sputumprøve. Prøver ble ekskludert fra studien på grunn av feil prøvebehandling og -behandling, utilstrekkelig mottatt prøvemengde, manglende tilsvarende BD MAX-resultater og prøver som var for gamle for testing. Totalt 1 033 rå sputumprøver og 1 034 behandlede sputumprøver var samsvarende på BD MAX MDR-TB-nivå. Av disse hadde 889 rå sputumprøver og 899 behandlede sputumprøver fra 911 pasienter også en samsvarende referansemetode og ble inkludert i beregningen av ytelsesegenskaper. 489 (firehundreogåttini) menn og 422 (firehundreogtjue) kvinner ble inkludert i ytelsesegenskaper. Prøver som gav et ikke samsvarende eller manglende RM-resultat eller et manglende BD MAX-resultat, ble fjernet fra beregningene av kliniske data. Eventuelle initiale ikke rapporterbare resultater fra BD MAX ble gjentatt.

I tabell 11 oppsummeres prevalensen for hvert mål etter land.

Tabell 11: Fersk prevalens av MTB-, RIF- og INH-resistens etter land

Opprinnelsesland	RM-prevalens					
	MTB	RIF	INH	Bare RIF-resistent (INH-følsom) ^a	Bare INH-resistent (RIF-følsom) ^a	RIF-resistent og INH-resistent ^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)
Sør-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)
Totalt	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 Nevneren er alle prøvene som har et rapporterbart POS/NEG-resultat for både kompositt RIF RM (kultur/DST pluss NAAT og toveis sekvensering) og INH RM (kultur/DST).

Tabell 12 og 13 gir et sammendrag av ytelsen til MTB etter Auramine O- og Ziehl-Neelsen-fargemetode da metoden ble utført basert på henholdsvis rått og behandlet sputum.

Tabell 12: Fersk MTB-følsomhet etter Auramine O- og Ziehl-Neelsen-fargemetode da fargingsmetoden ble utført basert på det råe sputumet

Fargingsmetoder utført basert på rått sputum	Auramine O-metode ^a		Ziehl-Neelsen-metode ^b	
	BD MAX MDR-TB Assay utført på		BD MAX MDR-TB Assay utført på	
	Rått sputum	Behandlet sputum	Rått sputum	Behandlet sputum
	Prosent (95 % KI)	Prosent (95 % KI)	Prosent (95 % KI)	Prosent (95 % KI)
Sensitivitet positivt utstryk	100 % (178/178) (97,9 %, 100 %)	100 % (176/176) (97,9 %, 100 %)	100 % (149/149) (97,5 %, 100 %)	100 % (147/147) (97,5 %, 100 %)
Sensitivitet negativt utstryk	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 Utstryksresultater var ikke tilgjengelige for 3 prøver med en referansemetode negativ.

^b Utstryksresultater var ikke tilgjengelige for 2 prøver med en referansemetode negativ.

Tabell 13: Fersk MTB-følsomhet etter Auramine O- og Ziehl-Neelsen-fargemetode da fargingsmetoden ble utført basert på det behandlede sputumet

Fargingsmetoder utført basert på behandlet sputum	Auramine O-metode ^a		Ziehl-Neelsen-metode ^b	
	BD MAX MDR-TB Assay utført på		BD MAX MDR-TB Assay utført på	
	Rått sputum	Behandlet sputum	Rått sputum	Behandlet sputum
	Prosent (95 % KI)	Prosent (95 % KI)	Prosent (95 % KI)	Prosent (95 % KI)
Sensitivitet positivt utstryk	99,1 % (214/216) (96,7 %, 99,7 %)	99,5 % (213/214) (97,4 %, 99,9 %)	99,5 % (193/194) (97,1 %, 99,9 %)	99,5 % (191/192) (97,1 %, 99,9 %)
Sensitivitet negativt utstryk	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 Utstryksresultater var ikke tilgjengelige for 2 prøver med en referansemetode negativ.

^b Utstryksresultater var ikke tilgjengelige for 3 prøver med en referansemetode negativ.

Tabell 14 gir en oppsummering av sensitivitet og spesifisitet etter prøvetype og prøvetakingsteststeder for MTB. Tabell 15 og 16 gir en oppsummering av sensitivitet og spesifisitet etter prøvetype for RIF- og INH-resistens.

Tabell 14: Fersk MTB-følsomhet og -spesifisitet sammenlignet med kompositt RM (kultur pluss NAAT)

Sted	Rått sputum		Behandlet sputum	
	Sensitivitet	Spesifisitet	Sensitivitet	Spesifisitet
	Prosent (95 % KI)	Prosent (95 % KI)	Prosent (95 % KI)	Prosent (95 % KI)
Sør-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 %)
Til sammen	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 %)

Av de 275 pluss 3 MTB sanne positive resultatene med rå sputumprøver fra kasedeteksjonsgruppen og resistensgruppen hadde 44 en RIF kompositt referansemethode ikke evaluerbar. Av de 234 prøvene som var sanne positive for MTB og evaluerbare for RIF RM, hadde henholdsvis 16 og 3 prøver et initialt MTB lav POS-resultat og RIF-resistens ikke rapportert. Ved gyldig gjentakelse hadde henholdsvis 9 og 2 prøver fortsatt MTB lav POS-resultat og RIF-resistens ikke rapportert.

Av de 263 pluss 3 MTB sanne positive resultatene med behandlede sputumprøver fra kasedeteksjonsgruppen og resistensgruppen hadde 36 en RIF kompositt referansemethode ikke evaluerbar. Av de 230 prøvene som var sanne positive for MTB og evaluerbare for RIF RM, hadde henholdsvis 28 og 4 prøver et initialt MTB lav POS-resultat og RIF-resistens ikke rapportert. Ved gyldig gjentakelse hadde henholdsvis 13 og 1 prøver fortsatt MTB lav POS-resultat og RIF-resistens ikke rapportert.

Tabell 15: Fersk RIF-ytelse samlet sammenlignet med kompositt RM kultur/DST pluss NAAT og toveis sekvensering

	Rått sputum	Behandlet sputum
Total sensitivitet	94,1 % (16/17) ^a (73 %, 99 %)	93,8 % (15/16) ^b (71,7 %, 98,9 %)
Total spesifisitet	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)

^a Av de 17 RIF-resistente prøvene var 7 DST RIF-følsomme eller ikke evaluerbare, men med Xpert MTB/RIF ble RIF-resistens påvist, og toveis sekvensering bekreftet resistensen. Påvist resistens var L511P, D516Y, D516F, H526N og L533P.

^b Av de 16 RIF-resistente prøvene var 6 DST RIF-følsomme eller ikke evaluerbare, men med Xpert MTB/RIF ble RIF-resistens påvist, og toveis sekvensering bekreftet resistensen. Påvist resistens var L511P, D516Y, D516F og L533P.

Av de 275 pluss 3 MTBC sanne positive resultatene med rå sputumprøver fra kasedeteksjonsgruppen og resistensgruppen hadde 26 en INH-referansemethode ikke evaluerbar. Av de 252 prøvene som var sanne positive for MTBC og evaluerbare for INH RM, hadde henholdsvis 22 og 8 prøver et initialt MTBC lav POS-resultat og INH-resistens ikke rapportert. Ved gyldig gjentakelse hadde henholdsvis 17 og 2 prøver fortsatt MTBC lav POS-resultat og INH-resistens ikke rapportert.

Av de 263 pluss 3 MTB sanne positive resultatene med behandlede sputumprøver fra kasedeteksjonsgruppen og resistensgruppen hadde 23 en INH-referansemethode ikke evaluerbar. Av de 243 prøvene som var sanne positive for MTB og evaluerbare for INH RM, hadde henholdsvis 35 og 12 prøver et initialt MTB lav POS-resultat og INH-resistens ikke rapportert. Ved gyldig gjentakelse hadde henholdsvis 19 og 10 prøver fortsatt MTB lav POS-resultat og INH-resistens ikke rapportert.

Tabell 16: Fersk INH-ytelse generelt sammenlignet med RM (kultur/DST)

	Rått sputum	Behandlet sputum
Total Sensitivitet	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	84 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)
Total spesifisitet	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 % (188/188) (98 %, 100 %)

Totalt 1 033 rå sputumprøver og 1 034 behandlede sputumprøver var basert på samsvarende sputumprøver og BD MAX MDR-TB-resultater. Et initialt ikke rapporterbart resultat fra BD MAX MDR-TB ble gjentatt. Tabell 17 gir et sammendrag av resultatfrekvensene for MTB uavklart, Ubestemt og Ufullstendig etter prøvetype.

Tabell 17: Ferske MTB UNR, IND, INC og samlet ikke rapporterbart-frekvens etter sputumtype

	MTB uavklart (UNR)		Ubestemt (IND)		Ufullstendig (INC)		Sum ikke rapporterbart (UNR + IND + INC)	
Prøvetype	Opprinnelig (95 % KI)	Gyldig gjentatt (95 % KI)	Opprinnelig (95 % KI)	Gyldig gjentatt (95 % KI)	Opprinnelig (95 % KI)	Gyldig gjentatt (95 % KI)	Opprinnelig (95 % KI)	Gyldig gjentatt (95 % KI)
Rått sputum	3,8 % (39/1 033) (2,8 %, 5,1 %)	1,0 % (10/1 020) (0,5 %, 1,8 %)	2,8 % (29/1 033) (2,0 %, 4,0 %)	0,6 % (6/1 020) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1 033) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1 020) (0,3 %, 1,3 %)	7,2 % (74/1 033) (5,7 %, 8,9 %)	2,2 % (22/1 020) (1,4 %, 3,2 %)
Behandlet sputum	2,7 % (28/1 034) (1,9 %, 3,9 %)	0,3 % (3/1 022) (0,1 %, 0,9 %)	1,3 % (13/1 034) (0,7 %, 2,1 %)	0,1 % (1/1 022) (0,0 %, 0,6 %)	0,7 % (7/1 034) (0,3 %, 1,4 %)	0,4 % (4/1 022) (0,2 %, 1,0 %)	4,6 % (48/1 034) (3,5 %, 6,1 %)	0,8 % (8/1 022) (0,4 %, 1,5 %)

Analytisk inklusivitet

Et utvalg av målstammer for BD MAX TB-MDR-analysen ble inkludert i denne studien. Kriteriene for valg av stamme inkluderte rifampin- og isoniazidfølsomme og -resistente isolater fra ulike geografiske steder. En kombinasjon av kvantiterte organismer, termale cellelysater (innhentet fra den offentlige samlingen til BCCM/ITM (Belgian Coordinated Collections of Microorganisms/ Institute of Tropical Medicine)) og genomisk DNA ble inkludert i denne studien. 44 (førtifire) godt karakteriserte *M. tuberculosis*-stammer ble testet for RIF/INH-påvisning med BD MAX MDR-TB-analysen (tabell 18 og 19). Stammene som ble testet for *M. tuberculosis* kompleks artsinkludering, var *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. canneti*, *M. microti*, *M. pinnipedii* (tabell 20).

Tabell 18: Resistenstesting med BD MAX MDR-TB-analyse med termale cellelysater

Stamme-ID	Opprinnelse	Rifampinresistens ^a		Isoniazidresistens ^b			Resultat fra BD MAX MDR-TB
		R/S	RRDR-kodon	R/S	<i>katG</i> -kodon	<i>inhApr</i> -nukleotid	
041679	Nepal	R	Ser512Gly Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> -mut IKKE påvist
971524	Bangladesh	R	Met515Ile Asp516Tyr	S	WT	WT	RIF-resistens påvist
980166	Bangladesh	R	Ser509Arg His526Arg	S	WT	WT	RIF-resistens påvist
970472	Bangladesh	S	WT	R	Ser315Ile	WT	INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> -mut IKKE påvist
041204	Sør-Korea	R	Asp516Val	R	WT	C-15T	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut IKKE påvist <i>inhApr</i> -mut påvist
041207	Sør-Korea	R	Ser531Leu	R	WT	G-9A	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut IKKE påvist <i>inhApr</i> -mut påvist
041226	Sør-Korea	R	Leu511 Pro	R	Ser315Thr	WT	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> IKKE påvist
041203	Sør-Korea	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> IKKE påvist

Stamme-ID	Opprinnelse	Rifampinresistens ^a		Isoniazidresistens ^b			Resultat fra BD MAX MDR-TB
		R/S	RRDR-kodon	R/S	<i>katG</i> -kodon	<i>inhApr</i> -nukleotid	
042763	Filippinene	R	Ser531Leu	R	WT	C-15T	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut IKKE påvist <i>inhApr</i> -mut påvist
000440	Kasakhstan	R	Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> IKKE påvist
020115	Georgia	S	WT	R	WT	C-15T	INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut IKKE påvist <i>inhApr</i> -mut påvist
042928	Spania	S	WT	R	Ser315Asn	WT	INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> -mut IKKE påvist
041668	Tyskland	S	WT	R	Ser315Thr	C-15T	INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> -mut påvist
992092	France	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> -mut IKKE påvist
041655	Bolivia	R	Ser531Leu	R	Ser315Asn	WT	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> -mut IKKE påvist
041290	Brasil	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> -mut IKKE påvist
041281	Brasil	R	Asp516Val	S	Ser315Ser	WT	RIF- OG INH-resistens påvist ^c <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> -mut IKKE påvist
041289	Brasil	R	His526Arg	R	Ser315Thr	C-15T	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> -mut påvist
042611	Peru	R	His526Arg	R	Ser315Asn	WT	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> -mut IKKE påvist
040850	Sør-Afrika	R	Leu533Pro	R	Ser315Thr	T-8G	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> -mut påvist
041086	Rwanda	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	C-15T	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> -mut påvist
991451	Kongo	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> -mut IKKE påvist
021555	Burundi	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhApr</i> -mut IKKE påvist

^a R = rifampinresistent, S = rifampinsensitiv, WT = vill type, ingen nukleotide- eller kodonendring

^b R = isoniazidresistent, S = rifampinsensitiv, WT = vill type, ingen nukleotide- eller kodonendring

^c Fenotypisk INH-følsom, men INH-resistent etter DNA-sekvens og BD MAX MDR-TB

Tabell 19: Resistenstesting med BD MAXTM MDR-TB-analyse med BD Mycobacterium oppbevarte isolater

Stamme-ID	Rifampicinresistens		Isoniazidresistens			Resultat fra BD MAX MDR-TB
	R/S	RRDR-kodon	R/S	<i>katG</i> -kodon	<i>inhA</i> _{pr} -nukleotid	
TB006	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut IKKE påvist <i>inhA</i> _{pr} -mut påvist
TB007	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut IKKE påvist <i>inhA</i> _{pr} -mut påvist
TB009	R	Gln513Lys	S	WT	WT	RIF-resistens påvist
TB010	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF ^c - og INH-resistens påvist <i>katG</i> Mut påvist <i>inhA</i> _{pr} -mut IKKE påvist
TB012 ^a	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhA</i> _{pr} -mut IKKE påvist
TB022	R	His526Tyr	S	WT	WT	RIF-resistens påvist
TB023	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhA</i> _{pr} -mut IKKE påvist
TB028	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	C-15T	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhA</i> _{pr} -mut påvist
TB037	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhA</i> _{pr} -mut IKKE påvist
TB041	R	His526Asp	S	WT	WT	RIF-resistens påvist
TB047	R	slettingskodon 519 (AAC)	S	WT	WT	RIF-resistens påvist
TB049	R	Asp516Val	S	WT	WT	RIF-resistens påvist, INH-resistens ikke rapportert ^b
TB053	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhA</i> _{pr} -mut IKKE påvist
TB058	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhA</i> _{pr} -mut IKKE påvist
TB059	R	His526Asp	R	Ser315Thr	WT	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhA</i> _{pr} -mut IKKE påvist
TB062	R	His526Arg	S	WT	WT	RIF-resistens påvist
TB063	R	Gln513Glu	R	Ser315Thr	WT	RIF- og INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhA</i> _{pr} -mut IKKE påvist
TB094	R	Leu511Pro Ser512Thr	S	WT	WT	RIF-resistens påvist
TB112	R	His526Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhA</i> _{pr} -mut IKKE påvist
TB121	S	WT	R	Ser315Asn	C-15T	INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhA</i> _{pr} -mut påvist
TB123	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH-resistens påvist <i>katG</i> -mut påvist <i>inhA</i> _{pr} -mut IKKE påvist

^a Genomisk DNA

^b Fenotypisk INH-følsom, men INH ikke rapportert etter DNA-sekvens og BD MAX MDR-TB

^c 20 % av testreplikaten var ikke RIF-rapporterbare for isolat TB010 ved den testede konsentrasjonen. Ser531Leu-mutasjonen ble påvist i isolat TB053, derfor ble TB010 ikke testet ved høyere konsentrasjoner.

Tabell 20: *M. tuberculosis*-inkludativitet

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

^a Termalt cellelysat

^b Genomisk DNA

Analytisk sensitivitet

Den analytiske sensitiviteten (deteksjonsgrensen eller LoD) for BD MAX MDR-TB-analysen ble bestemt slik: Isolater av *M. tuberculosis* og *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin)-organisme ble preparert og kvantifisert før inklusjon i denne studien. Organismene ble overført til et prøverør som allerede inneholdt STR-behandlet sputum eller sputumpellet som ble forhåndsbestemt til å være negativ for alle målene som ble påvist av BD MAX MDR-TB-analysen. En formodet LoD ble vurdert for hver organisme som ble testet med minst 36 replikater per prøvetype (sputum eller sputumpellet), ved bruk av 3 ulike produksjonspartier av BD MAX MDR-TB-analysen. LoD for en bestemt organisme ble bekreftet ved å teste minst 20 tilleggsreplikater ved den bestemte LoD-konsentrasjonen. Analytisk sensitivitet (LoD), definert som laveste konsentrasjon der 95 % eller mer av alle replikatene forventes å teste positivt (se tabell 21).

Tabell 21: Deteksjonsgrense med BD MAX MDR-TB

Mikroorganisme (stamme)	Påstått LoD	Sputum (CFU/ml)	Sputumpellet (CFU/ml)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Resistens	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Resistens	6,0	

Analytisk spesifisitet (kryssreaktivitet og eksklusivitet)

BD MAX MDR-TB-analysen ble benyttet på prøver som inneholdt fylogenetisk beslektede arter og andre organismer (bakterier, virus og gjær) som med sannsynlighet finnes i sputumprøver. Bakteriecellene og gjærcellene ble testet i prøvebufferrøret kl $\geq 1 \times 10^6$ celler/ml eller CFU/ml og *Chlamydia* at $> 1 \times 10^6$ EB/ml, i STR-behandlet humant sputum. Virus, bakterier eller gjærarter som ikke er lette å innhente, gjennomgikk *in silico*-analyse med hvert MDR-TB-analysemål. Totalt ble 114 organismer testet og oppført i tabell 22. Organismer som gjennomgikk *in silico*-analyse, er oppført i tabell 23. Alle bakteriestammene og gjæren som ble testet, gav negative resultater med BD MAX MDR-TB-analysen.

Tabell 22: Spesifisitetsresultater for BD MAX MDR-TB (bakterier, gjær og virus)

Organisme		
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i> -produserende CTX-M-15 ESBL	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Fuseobacterium nucleatum</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Bordetella 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>

Organisme		
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycobacterium goodii</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Salmonella enterica</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Mycobacterium malmoense</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus equinus</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	<i>Streptococcus vestibularis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Streptococcus oralis</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus criceti</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Streptococcus constellatus</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>	
<i>Streptococcus equi</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>	

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

Organisme	
Adenovirus	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Humant immunsviktivirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Humant influensavirus (type B)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Humant influensavirus (type B)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Humant metapneumovirus	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
Humant parainfluenzavirus, type 1	<i>Mycobacterium leprae</i>
Humant parainfluenzavirus, type 2	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Humant parainfluenzavirus, type 3	<i>M. shimoidei</i> ^a
Humant parainfluenzavirus, type 4	<i>Nocardia farcinica</i>
Kusmavirus	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Respiratorisk syncytialvirus	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Rhinovirus	<i>Penicillium</i> spp.
Rubellavirus	<i>Rhizopus</i> spp.
Rubeolavirus	<i>Scedosporium</i> spp.
Varicella zoster-virus	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Streptomyces anulatus</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Tsukamurella</i> spp.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	

^a Primerne som kreves for amplifikasjon av mål-DNA i *M. obuense* og *M. shimoidei*, har også flere baseparuoverensstemmelser, noe som reduserer amplifikasjonseffektiviteten for disse målene.

Interfererende stoffer

Trettifire (34) biologiske og kjemiske stoffer som av og til kan finnes i humant sputum, ble evaluert for mulig interferens med BD MAX MDR-TB-analysen. Stoffene ble testet ved nivåene beskrevet i tabell 24 nedenfor, både i nærvær og fravær av *M. bovis* BCG ved 2x MTBC LoD. Av de 34 stoffene som ble testet, viste bare ett stoff, 5 % mucin, analysehemming. Når mucin ble fortynnet til 1,5 %, ble hemmingen ikke lenger observert. Resultatene viste ingen rapporterbar interferens med noe annet testet stoff (se tabell 24).

Tabell 24: Endogene og eksogene stoffer testet med BD MAX MDR-TB

Stoff	Resultat	Stoff	Resultat
Lidokain (12 µg/ml)	NI	Fenylefrin (50 % v/v)	NI
Mupirocin (5 % w/v)	NI	Oksymetazolin (20 % v/v)	NI
Streptomycin (25 µg/ml)	NI	Nesespray med natriumklorid (100 %)	NI
Zanamivir (10 mg/ml)	NI	NaCl (5 % v/v)	NI
Humant blod (40 % v/v)	NI	Benzokain (5 % v/v)	NI
Magesyre (100 %)	NI	Guaifenesin (5 mg/ml)	NI
Human DNA (1,0 E + 6 celler/ml)	NI	Cetylpyridiniumklorid (0,5 %)	NI
Menneskelige hvite blodlegemer (100 % buffy coat)	NI	Nikotin (4 µg/ml)	NI
Mucin (5 %)	I ^a	Tobramycin (24 µg/ml)	NI
Listerin (20 % v/v)	NI	Amoksisillin (75,2 µg/ml)	NI
Epinefrin (1 mg/ml)	NI	Levofloksacin (5 mg/ml)	NI
Tetrolje (1 % v/v)	NI	Pentamidin (300 ng/ml)	NI
Hydrasinurt (100 %)	NI	Isoniazid (50 µg/ml)	NI
Albuterolsulfat (100 µg/ml)	NI	Rifampin (120 µg/ml)	NI
Budesonid (12,8 µg/ml)	NI	Pyrazinamid (500 µg/ml)	NI
Flutikason (5 µg/ml)	NI	Etambutol (60 µg/ml)	NI
Zicam (1 pensel / 1,67 ml sputumprøve)	NI	Streptomycin (25 µg/ml)	NI

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

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

^a 1,5 % v/v maksimum konsentrasjon der interferens ikke ble observert.

Blandet infeksjon – kompetitiv interferens

Studien av blandet infeksjon / kompetitiv interferens var designet for å evaluere evnen hos BD MAX MDR-TB-analysen til å påvise lave positive resultater ved forekomst av ikke-tuberkuløse mykobakterier (NTM) som kan være til stede i humant sputum. Fire (4) organismer ble testet ved høy konsentrasjon (1 x 10⁶ celler/ml sputum) blandet med *M. bovis* BCG ved 2x MTBC LoD. Organismene som ble testet, var *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* og *M. malmoense*. MTBC ble påvist med BD MAX MDR-TB-analysen når de var kombinert med sine respektive preparater med simulert blandet infeksjon med høyt mål.

Presisjon

Presisjon innen laboratoriet ble evaluert for BD MAX MDR-TB-analysen på ett (1) sted. Testing blir utført over 12 dager med to kjøring per dag (2 teknikere kjørte én hver) med totalt 24 kjøring. Hvert panel inneholdt en vill type *M. tuberculosis*-stamme (RIF- og INH-følsom), og ble preparert i en ubehandlet sputummatrise. De følgende konsentrasjonene ble brukt som tilsetningsnivåer for målorganismen som fantes i hvert panelmedlem:

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

Resultatene fra presisjonsstudien for TN, resistens MP, MTB MP og resistens MP-prøver demonstrerte 100 % samsvar (tabell 25). Resultatene fra presisjonsstudien for resistens LP-prøver demonstrerte 98,6 % samsvar. Alle de initiale ikke-rapporterbare resultatene, unntatt ett, ble gjentatt ifølge instruksjonene i pakningsvedlegget. Prøver som først gav et <MTB lav POS>-resultat, gav forventet resultat ved gjentakelse.

Tabell 25: Resultat av presisjonsstudie ved bruk av én lot av BD MAX MDR-TB-analysen

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

^a For kategorien sann negativ (TN) angir rapportert samsvar prosentandelen av negative resultater.

Reproduserbarhet

Studien av instrument-til-instrument-reproduserbarhet ble utført ved å bruke samme paneler som angitt over for presisjonsstudien. Prøver i hver kategori ble testet i triplikat på fem (5) ulike dager, av to (2) teknikere på tre (3) ulike instrumenter ved bruk av én (1) reagenslot.

For instrument-til-instrument-reproduserbarhet var den totale prosentvise overensstemmelsen 100 % for MTB MP, MTB LP, resistens MP og TN. Den totale prosentvise overensstemmelsen var henholdsvis 97,8 % resistens LP (tabell 26). Den kvantitative reproduserbarheten på ulike steder og etter prøvekategori er presentert nedenfor i tabell 27.

Tabell 26: Resultater for instrument-til-instrument-reproduserbarhetsstudien ved bruk av én lot med BD MAX MDR-TB-analysen

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

Tabell 27: Samlede resultater for instrument-til-instrument-reproduserbarhetsstudie med underliggende numerisk CT-skår

Variabel	Kategori	Stemmer overens / N	Gj.sn.	Innenfor kjøringen		Mellom kjøringer i løpet av dagen		Mellom dager		Mellom instrumenter		Til sammen	
				SA	% CV	SA	%CV	SA	%CV	SA	% CV	SA	% 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

MERK: Viste verdier er oppnådd for målet i prøvene som gav resultatet MTB-påvist.

For reproduserbarhet fra lot til lot ble tre replikater av prøver i hver kategori testet med tre reagensloter på ett instrument med 2 kjøringer per dag utført over fem dager. Panelene som ble brukt, var de samme som er beskrevet i delen Presisjon ovenfor. Resultater fra 5 dager av studien av instrument-til-instrument-reproduserbarhet ble brukt til å sette sammen data for ett parti av reagenser for lot-til-lot-studien. Den samlede prosentvise overensstemmelsen for reproduserbarhet fra lot til lot var henholdsvis 98,9 % for MTB MP, MTB LP og resistens MP, 96,6 % for resistens LP og 100 % for TN (tabell 28).

Tabell 28: Resultater for lot-til-lot-reproduserbarhetsstudien ved bruk av tre loter med BD MAX MDR-TB-analysen

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

Overførings-/krysskontaminering

Det ble utført en studie for å undersøke overføring innen kjøring og mellom kjøring ved behandling av prøver med høyt innhold av MTBC-bakterier i BD MAX MDR-TB-analysen. Det positive panelet bestod av MTBC-organisme tilsatt i STR-behandlet sputum ved en konsentrasjon på 1×10^6 CFU/ml. Det negative panelmedlemmet inneholdt ingen MTBC-organisme. Tolv (12) replikater av det høyt positive panelmedlemmet og 12 replikater av det negative panelmedlemmet ble testet i hver kjøring, vekslende med negative og positive prøver. Totalt 9 kjøring med 24 prøver i hver ble gjort på flere instrumenter. Av de 108 negative prøvene som ble testet i denne studien, oppnådde én prøve et positivt resultat.

REFERANSER

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).

Endringshistorikk

Revisjon	Dato	Endringssammendrag
(08)	2019-06	Oppdatert R/S for stamme-ID TB112 i tabell 19. Oppdatert deteksjonsgrense (CFU/ml) i sputum for <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) MTBC i tabell 21.
(09)	2020-05	Konvertert trykt bruksanvisning til elektronisk format og lagt til tilgangsinformasjon for å hente dokumentet fra bd.com/e-labeling . Avklart bruksområde. Ytterligere informasjon lagt til i avsnittet Reagenser og materialer. Oppdatert figur 1, 2 og 3. Tilføyde begrensning vedrørende pediatriske pasienter. Oppdaterte og avklarte avsnittet Ytelseegenskaper. Oppdatert adresser for australske og newzealandske sponsorer.
(10)	2020-11	Oppdatert GHS-informasjon under Advarsler og forsiktighetsregler. Ytelsestabellene ble revidert etter en forbedring av RIF-resistenspåvisning anvendt i programvare. Denne endringen resulterte i en oppdatering av RIF-påvisningsnumre i og knyttet til tabellene 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26 og 28.

Noen av symbolene angitt nedenfor gjelder kanskje ikke for dette produktet.

	Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbicante / Атқарушы / 제조업체 / Gamintojas / Razotajis / Tilvirkir / Producent / Producător / Производител / Výrobca / Proizvođač / Tilvirkare / Üretici / Виробник / 生产厂商
	Use by / Исползвайте до / Spotbeujte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Uputrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlietot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Uputrebiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати доліне / 使用截止日期 YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month) ГТГГ-ММ-ДД / ГТГГ-ММ (ММ = края на месеца) RRRR-MM-DD / RRRR-MM (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) ÉÉÉÉ-HH-NN / ÉÉÉÉ-HH (HH = hónap utolsó napja) AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese) ЖОЖОК-АА-КК / ЖОЖОК-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) ГТГГ-ММ-ДД / ГТГГ-ММ (ММ = конец месяца) RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca) GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca) AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutet av månaden) YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu) PPPP-MM-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця) YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)
	Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalogsszám / Numero di catalogo / Каталог номери / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом / 目录号
	Authorized Representative in the European Community / Оторизиран представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / 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 / Autoriseret 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 Europskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Αντврта Топлулуғу Yetkilil Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 歐洲共同体授權代表
	In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiniaparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska romagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnostikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізілетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostik 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisas / Medicinas ierīces, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispositiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики in vitro / Medicinska pomůcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики in vitro / 体外诊断医疗设备
	Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrensning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperatuuri piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūri ierobežojumi / Temperaturbegrensning / Organizenze temperatura / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenie teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制
	Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Тонтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot number / Batch-kode (parti) / Kod parti (partii) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (lot) / Kód serie (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партии / 批号 (亚批)
	Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthez 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 / Conținut suficient para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(a) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli miktarda içerir / Вистачить для аналізів: <n> / 足够进行 <n> 次检测
	Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeada 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 / Consultați instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明
	Do not reuse / Не използвайте отново / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / Ne reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolosiți / Не использовать повторно / Nepoužívaťe opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kulanmayın / Не використовувати повторно / 请勿重复使用
	Serial number / Серийн номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық номери / 일련 번호 / Serijos numeris / Sėrijas numurs / Serie nummer / Numer serijny / Numéro de série / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarası / 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 / Móvo για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamiseks / Réservé à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárólag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек жумысты бағалау үшін / IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienligi IVD darbinas novėrtėsanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-ytelse / Tyklo do oceny wydajności IVD / Uso esclusivo 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 dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değeriendirmesi için / Тільки для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估
	For US: "For Investigational Use Only"

	Lower limit of temperature / Долен лимит на температурата / Dolni hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiir / Limite inférieure de température / Najnižza dozvoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Температураның төменгі рұқсат шегі / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurlimiet / Nedre temperaturgrense / Dolna granica temperatury / Limite mínimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sicaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限
	Control / Контролно / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolé / Kontrolle / Controle / Controllo / Контроль / kontroll / Контроль / 对照
	Positive control / Положителен контрол / Pozitivní kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positiivne kontroll / Contrôle positif / Pozitivna kontrola / Pozitiv kontroll / Controllo positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitivá kontrola / Positiieve controle / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивний контроль / 阳性对照试剂
	Negative control / Отрицателен контрол / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negatiivne kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negativ kontroll / Controllo negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negativá kontrola / Negatieve controle / Kontrola ujemna / Controllo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatif kontrol / Негативний контроль / 阴性对照试剂
	Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: етиленов оксид / Způsob sterilizace: etylenoxid / Steriliseringsmetode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseerimismeetod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Sterilizacija etiči – etilen totyry / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxide / Steriliseringsmetode: etylenoksid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metoda de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metoda 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 / Steriliseerimismeetod: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metodo di sterilizzazione: irradiazione / Sterilizacija etiči – cayne tycypy / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringsmetode: bestraling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metodă de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metoda sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračevanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилизації: опроміненням / 灭菌方法: 辐射
	Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Bioloogilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológiallag veszélyes / Rischio biologico / Биологиялык төуекелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biyoolljik Riskler / Біологічна небезпека / 生物学风险
	Caution, consult accompanying documents / Внимание, направете справка в придружаващите документи / Pozor! Pristudujte si přiloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatust! Lugeka kaasnevat dokumentatsiooni / 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 / Deme시오, 지으러키에 프리다다무스 dokumentum / 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 / Vystraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažnjal Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увара: див. супутню документацию / 小心, 请参阅附带文档。
	Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiir / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның юғарғы рұқсат шегі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrense / Górná granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Øvre temperaturgräns / Sicaklık üst sınırı / Максимальна температура / 温度上限
	Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostredí / Orbevares tørt / Trockklagen / Φυλάξτε το στεγνό / Mantener seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ 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 / Uchovávať v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras tørt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологи / 请保持干燥
	Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingsstidspunkt / Entnahmeuhrzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жинау уақыты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de coleta / Ora colectării / Время сбора / Doba odboru / Vreme prikupljanja / Uppsamlingsstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间
	Peel / Обенете / Otevfete zde / Åbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Ύστιρί қабатын алып таста / 벗기다 / Plešti čia / Attimēt / Schillen / Trek av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeste / Откпеить / Odrhňte / Oljuštiti / Dra isår / Ayırma / Відкпеїти / 撕下
	Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διήτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Тесик тесу / 절취선 / Perforacija / Perforăcija / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔
	Do not use if package damaged / Не използвайте, ако опаковката е повредена / Nepoužívejte, je-li obal poškozený / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhal beschädigter Packungnicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά / No usar si el paquete está dañado / Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud / Ne pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használja, ha a csomagolás sérült / Non usare se la confezione è danneggiata / Erep paket бузылган болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakuoė pažeista, nenaudoti / Nelietot, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívať, ak je obal 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 / Салқын жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródeł ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / Не нагревать / Uchovávať mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Берегти від дії тепла / 请远离热源
	Cut / Срежете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Reži / Vágja ki / Tagliare / Keciңiz / 잘라내기 / Kirpti / Nogriezť / Knippen / Kutt / Odciać / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstřihněte / Iseći / Klipp / Kesme / Розрізати / 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 coleta / Data colectării / Время сбора / Datum odboru / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplama tarihi / Дата забору / 采集日期
	µL/test / µL/тест / µL/Test / µL/εξέταση / µL/prueba / µL/teszt / µL/테스트 / мкл/тест / µL/tyrimas / µL/pārbaude / µL/teste / мкл/анализ / µL/检测
	Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte světlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgusest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródeł światła / Manter ao abrigo da luz / Ferij de lumina / Хранить в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Берегти від дії світла / 请远离光线
	Hydrogen gas generated / Образуван е водород газ / Možnost úniku plyného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Szádrí hidrogen vodik / Hydrogen gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтекес сутегі пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas idėnradis / Waterstoffgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstanie wodoru / Producção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobada se vodonik / Genererad vätgas / Аңғыс çыкан гидроген газы / Реакция з виділенням водню / 会产生氢气



Patient ID number / ИД номер на пациента / ID pacienta / Patientens ID-nummer / Patienten-ID / Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς / Número de ID del paciente / Patsiendi ID / No d'identification du patient / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялық нөмірі / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacienta / Número da ID do doente / Numār 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. / Ευθραυστό. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Örn, kásítsege ettevaatlíkul. / Fragile, Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынғыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkités atsargiai. / Trausls; rūkotijs uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsigtig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Frágil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Křehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放



bd.com/e-labeling



Teknisk service og støtte: Ta kontakt med din lokale BD-representant eller gå til 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.