

Do stosowania w diagnostyce *in vitro*
Do stosowania z systemem BD MAX™



PRZEZNACZENIE

Test BD MAX™ Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) (test pod kątem gruźlicy wielolekoopornej) służący do przeprowadzania oznaczeń z użyciem systemu BD MAX to zautomatyzowany jakościowy test diagnostyczny *in vitro* do bezpośredniego wykrywania DNA *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) w próbkach płwociny surowej lub zagęszczonych osadach płwociny przygotowanych z próbek płwociny indukowanej lub odkrztuszanej. W próbkach, w których wykryte zostanie DNA MTBC, test BD MAX MDR-TB pozwala również na wykrycie mutacji w genie *rpoB* związanej z opornością na rifampicynę, jak również mutacji w genie *katG* i regionie promotorowym *inhA*, które są związane z opornością na izoniazyd.

W teście wykorzystywana jest reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR) w czasie rzeczywistym do amplifikacji określonych sekwencji docelowych DNA oraz fluorogenne swoiste sondy hybrydizacyjne do wykrywania DNA MTBC, jak również DNA związanego z mutacjami w genach *rpoB* i *katG* oraz w regionie promotorowym *inhA*, związanymi z gruźlicą wielolekooporną.

Test BD MAX MDR-TB przeznaczony jest do badania próbek od pacjentów, u których występuje kliniczne podejrzenie gruźlicy (TB) i którzy nie przyjmowali leków przeciwgruźliczych lub którzy w ciągu ostatnich sześciu miesięcy nie byli leczeni takimi lekami więcej niż przez trzy dni. Ten test służy do wspomagania diagnostyki gruźlicy płuc i należy je stosować uwzględniając także obserwacje kliniczne i inne wyniki laboratoryjne.

STRESZCZENIE I OBJAŚNIENIE PROCEDURY

Gruźlica (tuberculosis, TB) jest chorobą zakaźną powodowaną przez prątki gatunku *M. tuberculosis* complex (MTBC) i stanowi problem zdrowotny na całym świecie — rocznie powoduje 10,4 mln zachorowań i 1,7 mln zgonów¹. Gruźlica wielolekooporna (multidrug-resistant TB, MDR-TB) to stałe obecne zagrożenie — forma choroby bardziej skomplikowana przez to, że prątki MTBC są odporne zarówno na rifampicynę (RIF), jak i na izoniazyd (INH)¹. W 2016 r. odnotowano 600 000 nowych przypadków gruźlicy odpornej na rifampicynę, najbardziej skuteczny lek pierwszej linii, spośród których 490 000 były to przypadki gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB)¹. Również w 2016 r. WHO wydała nowe wytyczne w zakresie badań pod kątem gruźlicy, wzywając do stosowania szybkich testów molekularnych pod kątem MDR-TB². Szybkie i dokładne wykrywanie MTBC i jego lekoopornych form jest istotne dla prawidłowej identyfikacji i leczenia chorych, tak by zmniejszyć odsetek zgonów i zatrzymać rozprzestrzenianie się gruźlicy³.

Test BD MAX MDR-TB dostarcza zintegrowanego wyniku dotyczącego MTBC (wielu kopii celów genomowych IS6110 oraz IS1081, a także jednej kopii celu genomowego), RIF (kodony RRDR 507-533) oraz oporności na INH (regionu promotorowego *inhA* oraz kodonu *katG* 315) i automatyzuje proces testowania oraz minimalizuje interwencję operatora od momentu umieszczenia próbki w systemie BD MAX do momentu udostępnienia wyników. Test BD MAX MDR-TB służący do przeprowadzania oznaczeń z użyciem systemu BD MAX może służyć do uzyskania wyników dla 24 próbek w czasie krótszym niż 4 godziny, w porównaniu z tradycyjnymi metodami wykonywania posiewu i testów na lekooporność, dla których uzyskanie wyników może trwać tygodniami.

ZASADY PROCEDURY

Płwocinę surową lub zagęszczone osady płwociny przygotowane z indukowanej lub odkrztuszanej płwociny pobiera się od pacjentów i transportuje do laboratorium w odpornym na przeciekanie pojemniku do pobierania. W pojemniku do pobierania próbki przygotowywane jest rozcieńczenie próbki przez dodanie odczynnika BD MAX STR, dzięki czemu końcowy stosunek STR:próbka wynosi 2:1. Następnie pojemnik do pobierania jest wytrząsany 10 razy, inkubowany w temperaturze pokojowej przez 5 minut i ponownie energicznie wytrząsany 10 razy. Próbka poddana działaniu odczynnika BD MAX STR jest następnie inkubowana w temperaturze pokojowej przez 25 minut. Przy użyciu pipety transferowej BD MAX Transfer Pipet przenosi się 2,5 ml poddanej działaniu odczynnika STR próbki do oznakowanej probówki na próbkę MDR-TB BD MAX MDR-TB Sample Tube. Probówkę na próbkę MDR-TB zamyka się korkiem z przegrodą i przenosi do systemu BD MAX. Po wygenerowaniu listy roboczej i umieszczeniu próbki w aparacie BD MAX wraz ze skalonym paskiem BD MAX MDR-TB Unitized Reagent Strip oraz kasetą do PCR MDR-TB BD MAX rozpoczyna się analiza i nie jest już wymagana interwencja operatora. System BD MAX automatyzuje przygotowanie próbki, w tym lizę organizmów docelowych, ekstrakcję i załadowanie DNA, ponowne nawodnienie odczynników oraz amplifikację i wykrywanie docelowych sekwencji kwasów nukleinowych przy wykorzystaniu reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) w czasie rzeczywistym. System BD MAX przeprowadza też automatyczną interpretację sygnałów. Test zawiera również próbkę kontrolną, znajdującą się w probówce ekstrakcyjnej i poddawanej ekstrakcji, załadowaniu i amplifikacji. Zastosowanie próbki kontrolnej pozwala na monitorowanie obecności potencjalnych inhibitorów oraz na wykrycie nieprawidłowego działania systemu lub odczynników.

W systemie BD MAX do lizy komórek i ekstrakcji DNA wykorzystywana jest kombinacja odczynników i wysokiej temperatury. Uwolnione kwasy nukleinowe są wychwytywane na koralikach magnetycznych. Koraliki wraz z przyczepionymi do nich kwasami nukleinowymi są płukane, a kwasy nukleinowe ulegają wymywaniu w buforze elucyjnym pod wpływem wysokiej temperatury. Wymyte cząsteczki DNA neutralizuje się i przenosi do próbek z mieszaniną wzorcową w celu nawodnienia odczynników do PCR. Po nawodnieniu system BD MAX przenosi stałą objętość roztworu gotowego do analizy PCR do kasety do PCR BD MAX. Mikrozasłanki w BD MAX PCR Cartridge (kasecie do PCR) są zamykane przed rozpoczęciem PCR, aby zabezpieczyć mieszaninę amplifikacyjną przed parowaniem i zanieczyszczeniem amplikonów.

Docelowe sekwencje DNA po amplifikacji wykrywane są przy pomocy sond hydrolitycznych (TaqMan®) znakowanych z jednej strony fluorescencyjnym barwnikiem sygnałowym (fluoroforem), a z drugiej — grupą wygaszającą. Sondy znakowane różnymi fluoroforami wykorzystywane są do wykrywania amplikonów DNA *M. tuberculosis* complex, amplikonów genów odpowiedzialnych za oporność na rifampicynę i izoniazyd oraz amplikonów próbki kontrolnej w pięciu różnych kanałach optycznych systemu BD MAX. Wykrywanie oporności na rifampicynę polega na wykorzystaniu zjawiska denaturacji termicznej i wykrywaniu mutacji 81. pary zasad w regionie odpowiadającym za oporność na rifampicynę (RRDR) genu *rpoB*, zaś oporność na izoniazyd wykrywa się jako mutacje w regionie promotorowym *inhA* oraz w genie *katG*. System BD MAX monitoruje te sygnały w każdym cyklu i na zakończenie programu interpretuje dane do raportu końcowego.

ODCZYNNIKI I MATERIAŁY

REF	Spis treści	Ilość
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E6) (mieszanina wzorcową) <i>Sucha mieszanina wzorcową do PCR zawierającą nukleotydy, sondy molekularne (0,006% w/v) i primery (0,01% w/v) swoiste dla substancji docelowych i próbek kontrolnych oraz enzym PCR (3E–14% w/v).</i>	24 testy (2 x 12 próbek)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E5) (mieszanina wzorcową) <i>Sucha mieszanina wzorcową do PCR zawierającą nukleotydy, sondy molekularne (0,006% w/v) i primery (0,008% w/v) swoiste dla substancji docelowych i próbek kontrolnych oraz enzym PCR (3E–14% w/v).</i>	24 testy (2 x 12 próbek)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips (paski z odczynnikami) <i>Ujednolicone paski odczynników zawierające bufor do płukania z 0,1% v/v Tween® 20 i 3,8% v/v Tween 80 (0,75 ml), bufor do elucji (0,75 ml) i bufor do neutralizacji z 0,02% v/v Tween 20 (0,75 ml) roztwór wiążący 5% v/v Triton® X-100 (0,75 ml) i jednorazowe końcówki do pipet niezbędnych do przetwarzania próbek i ekstrakcji DNA.</i>	24 testy
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (E7) (probówki ekstrakcyjne do MDR-TB) <i>Suchy odczynnik ekstrakcyjny zawierający koraliki magnetyczne z powinowactwem do DNA (6,4% w/v), proteazy (6,7% w/v) oraz próbkę kontrolną.</i>	24 testy (2 x 12 próbek)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube (probówka na próbkę MDR-TB)	24 testy (2 x 12 próbek)
	BD MAX™ Pipety do przenoszenia	25
	Korki z przegradą	25

SPRZĘT I MATERIAŁY WYMAGANE, ALE NIEZNAJDUJĄCE SIĘ W ZESTAWIE

- BD MAX™ STR (Sample Treatment Reagent) (odczynnik do obróbki próbek) (BD, nr kat. 443806)
- BD MAX™ PCR Cartridges (kasety do PCR) (BD, nr kat. 437519)
- Zewnętrzne próbki kontrolne
- Fartuch laboratoryjny i rękawiczki jednorazowe, bezpudrowe
- Pojemniki na odpady biomedyczne
- Stoper lub czasomierz

Do pobierania próbek surowej płwociny:

- Suche, czyste, odporne na przeciekanie pojemniki do pobierania płwociny

MATERIAŁY ZALECANE, ALE NIEZNAJDUJĄCE SIĘ W ZESTAWIE

- Nefelometr
- Sterylne probówki
- Jałowe koraliki szklane 3–5 mm
- Podłoża do posiewu (bulion MGIT™ lub bulion 7H9)
- Middlebrook OADC
- Płytki agarowe 7H10/7H11
- Roztwór soli fizjologicznej buforowany fosforanem
- Szpatułki do płytek
- Mieszadło
- BD BBL™ MycoPrep™

OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Niebezpieczeństwo



H312 Działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.

H314 Powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.

H315 Działa drażniąco na skórę.

H317 Może powodować reakcję alergiczną skóry.

H319 Działa drażniąco na oczy.

H334 Może powodować objawy alergii lub astmy lub trudności w oddychaniu w następstwie wdychania.

H335 Może powodować podrażnienie dróg oddechowych.

H411 Działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

H412 Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

P260 Nie wdychać pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/oparów/rozpylonej cieczy.

P264 Dokładnie umyć po użyciu.

P272 Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wnosić poza miejsce pracy.

P273 Unikać uwolnienia do środowiska.

P280 Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy.

P285 W przypadku niedostatecznej wentylacji stosować indywidualne środki ochrony dróg oddechowych.

P301+P330+P331 W PRZYPADKU POŁKNIECIA: Wypłukać usta. NIE wywoływać wymiotów.

P312 W przypadku złego samopoczucia skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ/ lub z lekarza.

P303+P361+P353 W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ (lub z włosami): Natychmiast zdjąć całą zanieczyszczoną odzież. Spłukać skórę pod strumieniem wody [lub prysznicem].

P363 Wyprać zanieczyszczoną odzież przed ponownym użyciem.

P321 Zastosować określone leczenie (patrz na etykiecie).

P304+P340 W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO DRÓG ODDECHOWYCH: Wyprowadzić lub wynieść poszkodowanego na świeże powietrze i zapewnić mu warunki do swobodnego oddychania.

P310 Natychmiast skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ/lekarzem.

P305+P351+P338 W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO OCZU: Ostrożnie płukać wodą przez kilka minut. Wyjąć soczewki kontaktowe, jeżeli są używane i można je łatwo usunąć. Nadal płukać.

P302+P352 W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ: Umyć dużą ilością wody /...

P333+P313 W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P337+P313 W przypadku utrzymywania się działania drażniącego na oczy: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

P391 Zebrać wyciek

P405 Przechowywać pod zamknięciem.

P403+P233 Przechowywać w dobrze wentylowanym miejscu. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

P501 Zawartość/pojemnik usuwać do odpowiedniego zakładu unieszkodliwiania i uzdatniania zgodnie z obowiązującymi przepisami i rozporządzeniami, a także z cechami produktu w momencie usunięcia.

- Test BD MAX MDR-TB przeznaczony jest do stosowania w diagnostyce *in vitro*.
- Optymalne warunki w laboratorium dla wykonania oznaczenia przy użyciu testu BD MAX MDR-TB to temperatura 18–28°C i wilgotność względna 20–80%.
- Test BD MAX MDR-TB przeznaczony jest do badania plwociny surowej lub zagęszczonych osadów plwociny przygotowanych z indukowanej lub odkrztuszanej plwociny.
- Nie stosować przeterminowanych odczynników ani materiałów.
- Nie używać zestawu, jeśli w chwili dostarczenia etykieta stanowiąca zamknięcie zewnętrznego pudełka jest uszkodzona.
- Nie używać odczynników, jeśli w chwili dostarczenia woreczki ochronne są otwarte lub uszkodzone.
- Nie używać odczynników, jeśli brak środka osuszającego lub jeśli jest on otwarty wewnątrz woreczka z odczynnikiem.
- Nie wyjmować środka osuszającego z woreczka z odczynnikiem.
- Po każdym użyciu odczynnika niezwłocznie szczelnie zamykać woreczki ochronne. Przed zamknięciem woreczka usunąć nadmiar powietrza.
- Chronić odczynniki przed wysoką temperaturą i wilgotnością. Przedłużone narażenie na działanie wilgotnego środowiska może wpłynąć na działanie produktu.

- Nie używać odczynników, jeśli folia jest przerwana lub uszkodzona.
- Nie mieszać odczynników z różnych woreczków, zestawów lub serii.
- Nie należy zamieniać ani ponownie używać korków już użytych do zamykania probówek zawierających próbki poddane działaniu odczynnika STR, gdyż może to spowodować ich zanieczyszczenie i negatywnie wpłynąć na wyniki testu.
- Nie używać ponownie probówki na próbkę BD MAX.
- Odpowiednie napełnienie płynami można sprawdzić na scalonych paskach z odczynnikami (należy dopilnować, by płyny znajdowały się na dnie zbiorników na odczynniki) (patrz rysunek 1).
- Sprawdzić na scalonych paskach z odczynnikami, czy wszystkie końcówki pipet są obecne (patrz rysunek 1).
- Zachować ostrożność przy użyciu roztworów chemicznych, ponieważ kody paskowe dla mieszaniny wzorcowej i probówki ekstrakcyjnej mogą stać się nieczytelne.
- Dla odpowiedniego działania tego testu zasadnicze znaczenie ma zachowanie dobrych praktyk laboratoryjnych. Z uwagi na wysoką czułość analityczną tego testu należy dołożyć szczególnych starań w kierunku zachowania czystości wszystkich materiałów i odczynników.
- Jeśli w tych samych obszarach laboratorium wykonywane są inne testy PCR, należy dopilnować, aby zestaw BD MAX MDR-TB, wszelkie dodatkowe odczynniki potrzebne do badania oraz system BD MAX nie uległy skażeniu. Należy bezwzględnie unikać skażenia odczynników mikroorganizmami i deoksyrybonukleazą (DNazą). Przed manipulacjami odczynnikami i kasetą konieczna jest zmiana rękawiczek.
- Aby uniknąć skażenia otoczenia amplikonami, nie otwierać kasety do PCR BD MAX po jej użyciu. Uszczelnienia kaset do PCR BD MAX zaprojektowane są tak, by zapobiegać skażeniu.
- W laboratorium należy rutynowo przeprowadzać monitorowanie środowiska w celu zminimalizowania ryzyka skażenia krzyżowego.
- Wykonywanie badania przy użyciu testu BD MAX MDR-TB w warunkach wykraczających poza zalecane ramy czasowe i zakres temperatury dla transportu i przechowywania próbek może doprowadzić do uzyskania niepoprawnych wyników. Oznaczenia wykonane w warunkach wykraczających poza określone ramy czasowe i zakres temperatury należy powtórzyć.
- W zależności od wytycznych lub wymogów wynikających z przepisów lokalnych, stanowych, wojewódzkich lub federalnych lub zaleceń organizacji akredytujących można zbadać dodatkowe próbki kontrolne.
- Należy zawsze postępować z próbkami jak z materiałem zakaźnym, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi bezpiecznych procedur laboratoryjnych, takimi jak opisane w dokumentach CLSI M29⁴ oraz Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories⁵.
- Pracując z odczynnikami, zawsze nosić odzież ochronną i rękawiczki jednorazowe.
- Po wykonaniu oznaczenia dokładnie umyć ręce.
- Nie pipetować ustami.
- Nie palić papierosów, nie spożywać płynów, nie jeść ani nie żuć w strefach pracy z próbkami lub odczynnikami zestawu.
- Niewykorzystane odczynniki i odpady zutylizować zgodnie z przepisami miejscowymi, stanowymi, wojewódzkimi lub ogólnokrajowymi.
- Dodatkowe ostrzeżenia, środki ostrożności i procedury można znaleźć w podręczniku użytkownika systemu BD MAX⁸.

PRZECHEWYWANIE I STABILNOŚĆ

Pobrane próbki płwociny surowej należy przechowywać podczas transportu w temperaturze od 2°C do 35°C nie dłużej niż przez trzy dni. Chronić przed narażeniem na zbyt wysoką temperaturę.

Surowa płwocina: próbki można przechowywać dodatkowo przez 168 godzin (7 dni) w temperaturze 2–8°C przed poddaniem działaniu odczynnika STR.

Osad płwociny: próbki można przechowywać do 168 godzin (7 dni) w temperaturze 2–8°C przed poddaniem działaniu odczynnika STR.

Próbki poddane działaniu odczynnika STR BD MAX można przechowywać w temperaturze 2–28°C nie dłużej niż przez 72 godziny.

Po poddaniu działaniu odczynnika STR probówki na próbki BD MAX MDR-TB można przechowywać w temperaturze 2–28°C nie dłużej niż przez 72 godziny.

Elementy BD MAX MDR-TB są stabilne w temperaturze 2–28°C do upływu podanego terminu ważności. Nie należy używać odczynników i elementów, których termin ważności upłynął.

Probówki z mieszaniną wzorcową BD MAX MDR TB oraz probówki ekstrakcyjne dostarczane są w zamkniętych woreczkach. Aby chronić produkt przed działaniem wilgoci, należy niezwłocznie zamknąć woreczek ponownie po jego otwarciu. Probówki z odczynnikami są stabilne przez okres do 14 dni w temperaturze 2–28°C po otwarciu i ponownym zamknięciu woreczka.

INSTRUKCJE STOSOWANIA

Pobieranie/transport próbek

W celu uzyskania próbki materiału odpowiedniej jakości, należy ściśle przestrzegać zasad dotyczących pobierania próbek. Wszystkie próbki należy pobierać i transportować zgodnie z zaleceniami Ośrodków Zwalczania Chorób i Profilaktyki (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)⁵, podręcznikiem *Clinical Microbiology Procedures Handbook*⁶, lub podręcznikiem procedur laboratoryjnych obowiązującym w danej instytucji. Podczas pobierania surowej płwociny pacjenci powinni siedzieć lub stać. Przed pobieraniem płwociny pacjenci powinni wypluć usta z wszelkich potencjalnych resztek jedzenia lub zanieczyszczeń.

Plwocinę surową lub zagęszczoną osady plwociny przygotowane z próbek plwociny indukowanej lub odkrztuszonej są pobierane zgodnie z następującą procedurą:

UWAGA: należy odrzucić próbki zawierające oczywiste resztki jedzenia lub inne cząstki stałe.

1. Plwocina surowa: Przy użyciu odpornego na przeciekanie pojemnika do pobierania plwociny, pobrać przynajmniej 1 ml plwociny. Pojemnik należy opisać i przetransportować do laboratorium (patrz część Przechowywanie i stabilność).
2. Osad plwociny: Odkazić próbkę plwociny metodą, którą stworzyli Kent i Kubica, przy użyciu NALC/NaOH⁷. Przeprowadzić ponownie osad w zawiesinę, używając do 2 ml 67 mM wodnego fosforanowego roztworu buforowego. Pojemnik należy opisać i przetransportować do laboratorium (patrz część Przechowywanie i stabilność). Do przeprowadzenia testu BD MAX MDR-TB wymagany jest co najmniej 1 ml roztworu.

Przygotowanie próbek

UWAGA: testu BD MAX MDR-TB można używać tylko z zestawem BD MAX STR. Procedurę przetwarzania próbek plwociny i osadów plwociny podano w ulotce pakietu BD MAX STR.

UWAGA: jedna (1) probówka BD MAX STR, jedna (1) pipeta transferowa, jedna (1) probówka na próbki, jeden (1) korek z przegradą, dwie (2) próbki z mieszaniną wzorcową (jedna (E6) i jedna (E5)), jedna (1) probówka ekstrakcyjna (E7) oraz jeden (1) scalony pasek z odczynnikami to materiały wymagane do przetestowania każdej próbki i każdej zewnętrznej próbki kontrolnej. Wyjąć wymagane materiały w odpowiedniej liczbie z woreczków ochronnych lub pudełek. Z otwartych woreczków z mieszaniną wzorcową lub próbkami ekstrakcyjnymi w celu ich przechowywania usunąć nadmiar powietrza i zamknąć szczelnie woreczek.

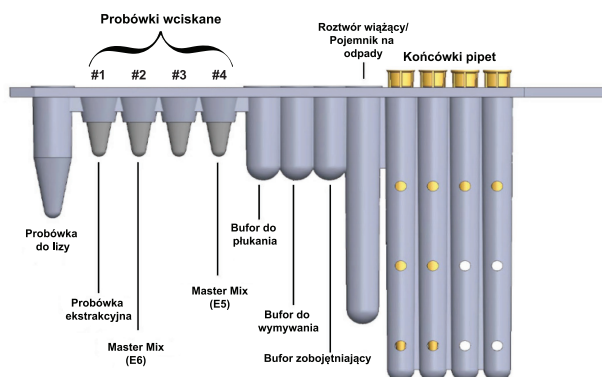
1. Oznakować określającą próbkę etykietą probówkę na próbkę BD MAX MDR-TB (z bezbarwnym korkiem) z kodem kreskowym. Nie zasłaniać kodu kreskowego 2D, nie pisać na nim ani nie zaklejać go etykietą.
W przypadku każdej surowej próbki plwociny lub osadu plwociny: (W krokach od 2 do 7 opisano stosowanie odczynnika BD MAX STR [nie znajduje się w zestawie]. Więcej informacji podano w ulotce pakietu BD MAX STR).
2. Umożliwić zrównoważenie próbki do temperatury pokojowej.
3. Ostrożnie otworzyć wieko odpornego na przeciekanie pojemnika do pobierania plwociny zachowując ostrożność, aby nie rozlać.
4. Ostrożnie otworzyć probówkę BD MAX STR i dodać wymaganą objętość płynu, tak by stosunek STR:próbka wynosił 2:1.
5. Zamknąć pojemnik i potrząsnąć (nie worticować) roztworem energicznie 10 razy (do góry i w dół oznacza 1 raz).
6. Inkubować w temperaturze pokojowej przez 5 minut i ponownie energicznie potrząsnąć 10 razy.
7. Poddaną działaniu odczynnika BD MAX STR próbkę inkubować w temperaturze pokojowej przez 25 minut.
8. Zdjąć korek z próbki na próbkę BD MAX MDR-TB, zachować twardy korek, jeśli próbka ma być przechowywana.
9. Przy użyciu dołączonej pipety transferowej przenieść 2,5 ml poddanej działaniu odczynnika STR próbki plwociny do oznakowanej próbki na próbkę BD MAX MDR-TB. Upewnić się w szczególności, że identyfikator próbki na próbce na próbkę BD MAX MDR-TB odpowiada etykiecie na pojemniku do pobierania.
10. Zamknąć probówkę na próbkę BD MAX MDR-TB niebieskim korkiem z przegradą.
11. Przygotować dodatkowe próbki do badania, powtarzając kroki 1–10 przed manipulacjami kolejnymi próbkami.
12. Aby wykonać test BD MAX MDR-TB w systemie BD MAX, przejść do części Obsługa systemu BD MAX.

Obsługa systemu BD MAX

UWAGA: szczegółowe instrukcje znajdują się w podręczniku użytkownika systemu BD MAX⁸ (patrz część Obsługa).

UWAGA: test przy pomocy zestawu BD MAX MDR-TB należy przeprowadzić niezwłocznie po wyżej wymienionym kroku przeniesienia poddanej działaniu odczynnika STR próbki do próbki (patrz „Przygotowanie próbek”, krok 9).

1. Włączyć system BD MAX (jeśli nie jest już włączony) i zalogować się, wprowadzając <user name> (nazwę użytkownika) i <password> (hasło).
2. Przed manipulacjami odczynnikami i kasetami konieczna jest zmiana rękawiczek.
3. Wyjąć pożądaną liczbę scalonych pasków z odczynnikami z zestawu BD MAX MDR-TB. Delikatnie postukać każdym scalonym paskiem z odczynnikami o twardą powierzchnię, tak aby wszystkie porcje płynu znalazły się na dnie probówek.
4. Wyjąć z woreczków ochronnych pożądaną liczbę probówek ekstrakcyjnych i probówek z mieszaniną wzorcową z zestawu BD MAX MDR-TB.
5. Usunąć nadmiar powietrza i zamknąć szczelnie woreczki.
6. Dla każdej badanej próbki umieścić jeden (1) scalony pasek z odczynnikami w statywie systemu BD MAX, zaczynając od pozycji 1 na statywie A.
7. Wcisnąć jedną (1) probówkę ekstrakcyjną (E7) (biała folia) do każdego scalonego paska z odczynnikami w pozycję 1, jak pokazano na rysunku 1.
8. Wcisnąć jedną (1) probówkę z mieszaniną wzorcową testu BD MAX MDR-TB (E6) (zielona folia) do każdego scalonego paska z odczynnikami w pozycję 2, jak pokazano na rysunku 1.
9. Wcisnąć 1 (jedną) probówkę z mieszaniną wzorcową testu BD MAX MDR-TB (E5) (niebieska folia) do każdego scalonego paska z odczynnikami w pozycję 4, jak pokazano na Rysunku 1.



Rysunek 1: Wcisnąć probówki ekstrakcyjne z zestawu MDR-TB BD MAX i probówki z mieszaniną wzorcową testu BD MAX MDR-TB do scalonych pasków z odczynnikami.

10. Kliknąć ikonę Run (Cykl), a następnie kartę podrzędną Inventory (Zawartość aparatu). Wprowadzić numer serii zestawu BD MAX MDR-TB (do celów śledzenia serii), skanując kod paskowy (znajdujący się na zewnętrznym pudełku) albo ręcznie.
UWAGA: krok 10 powtarzać za każdym razem, gdy używana jest nowa partia zestawów.
11. Przejść do Worklist (Lista robocza). Z menu rozwijanego wybrać **<BD MAX MDR TB 70>**.
12. Wprowadzić identyfikator próbki na próbki BD MAX MDR-TB, identyfikator pacjenta i numer badania (jeśli ma zastosowanie) do Worklist (Lista robocza), odczytując kod paskowy skanerem lub ręcznie.
13. Wybrać odpowiedni numer serii zestawu (znajdujący się na zewnętrznym pudełku zestawu BD MAX MDR-TB) z menu rozwijanego.
14. Powtórzyć kroki 11–13 dla wszystkich pozostałych próbek na próbki.
15. Umieścić probówki na próbki w statywach systemu BD MAX odpowiadających scalonym paskom z odczynnikami zebranych w krokach 6 do 9.
UWAGA: umieścić probówki na próbki w statywie na próbki etykieta z kodem paskowym 1D na zewnątrz (ułatwia to skanowanie próbek na próbki podczas rejestracji próbek).
16. Umieścić wymaganą liczbę kaset do PCR BD MAX w systemie BD MAX (patrz rysunek 2):
 - Każda kasetka do PCR BD MAX mieści maksymalnie 12 próbek.
 - System BD MAX automatycznie wybierze pozycję i rząd na kasecie do PCR BD MAX dla każdego cyklu. Kaset do PCR BD MAX można używać wielokrotnie, do wykorzystania wszystkich ścieżek.
 - Aby zmaksymalizować wykorzystanie kaset do PCR BD MAX przy użyciu trybu 2000 Sample Mode (Tryb próbek 2 000), wybrać Run Wizard (Uruchom kreator) z karty Worklist (Lista robocza) do zadań dla ścieżki.
 - Więcej informacji można znaleźć w podręczniku użytkownika systemu BD MAX[®].



Rysunek 2: Wkładanie kaset do PCR BD MAX

17. Umieścić statywy w systemie BD MAX (patrz Rysunek 3).



Rysunek 3: Wkładanie statywów do systemu BD MAX

18. Zamknąć pokrywę systemu BD MAX i kliknąć <Start>, aby rozpocząć przetwarzanie.

19. Pod koniec cyklu można sprawdzić wyniki od razu lub przechowywać próbki z próbkami w temperaturze 2–28°C przez maksymalnie 72 godziny po poddaniu działaniu odczynnika STR do czasu sprawdzenia wyników.

UWAGA: przed przekazaniem próbki do przechowywania należy wymienić korek z przegrodą na korek twardy.

UWAGA: przygotowane próbki na próbki BD MAX MDR-TB można przechowywać w temperaturze 2–28°C nie dłużej niż przez 72 godziny. W razie uzyskania wyniku nieokreślonego (Indeterminate, IND), nierozstrzygującego (Unresolved, UNR) lub niepełnego (Incomplete, INC) lub w razie niepowodzenia testu zewnętrznej próbki kontrolnej test materiału z próbki musi być powtórzony w tych ramach czasowych (patrz część „Procedura powtarzania testu”).

UWAGA: jeśli test dla zewnętrznej próbki kontrolnej nie powiedzie się, należy powtórzyć test dla wszystkich próbek przy użyciu świeżo przygotowanych zewnętrznych próbek kontrolnych (patrz część „Kontrola jakości”).

KONTROLA JAKOŚCI

Procedury kontroli jakości służą do monitorowania działania oznaczenia. Laboratoria ustalają liczbę, rodzaj i częstotliwość wykonywania testów materiałów kontrolnych zgodnie z wytycznymi lub wymogami przepisów lokalnych, wojewódzkich, stanowych, federalnych lub krajowych lub organizacji akredytujących, w celu monitorowania skuteczności całej procedury analitycznej.

W zakresie ogólnych wytycznych dotyczących kontroli jakości użytkownik może odnieść się do dokumentów CLSI MM3⁹ i EP12¹⁰.

1. Materiały do zewnętrznych próbek kontrolnych nie są dostarczane przez BD. Zewnętrzne kontrole dodatnie i ujemne nie są wykorzystywane przez oprogramowanie systemu BD MAX do celów interpretacji wyniku badania próbki. Zewnętrzne próbki kontrolne traktowane są tak, jak próbki pochodzące od pacjentów. Do przygotowania zewnętrznych próbek kontrolnych wymagany jest odczynnik BD MAX STR. (W kwestii interpretacji wyników badania zewnętrznych próbek kontrolnych należy odnieść się do tabeli w części Interpretacja wyników).
2. W każdym laboratorium należy co najmniej raz dziennie wykonywać badanie jednej zewnętrznej próbki kontrolnej dodatniej i jednej zewnętrznej próbki kontrolnej ujemnej, do momentu uzyskania odpowiedniej walidacji procesu wykonywanego przy użyciu systemu BD MAX. Częstotliwość testów kontrolnych można zmniejszyć zgodnie z mającymi zastosowanie przepisami.
3. Celem badania zewnętrznych próbek kontrolnych dodatnich jest monitorowanie pod kątem znacząco nieprawidłowego działania odczynników. Celem badania zewnętrznych próbek kontrolnych ujemnych jest wykrywanie skażenia odczynników lub otoczenia docelowymi kwasami nukleinowymi (lub ich przeniesienia na próbkę).
4. Szczepki kontrolne należy badać zgodnie z wytycznymi lub wymogami przepisów lokalnych, stanowych lub federalnych lub organizacji akredytujących, w celu monitorowania skuteczności całej procedury analitycznej.
5. Zaleca się stosowanie różnych rodzajów zewnętrznych próbek kontrolnych, aby umożliwić użytkownikowi wybranie najbardziej odpowiednich do zachowania jakości w danym laboratorium.
 - a. Zewnętrzna próbka kontrolna ujemna musi zawierać 2,5 ml roztworu STR (2 części STR: 1 część wody zdejonizowanej).
 - b. Zewnętrzna kontrola dodatnia: Zawiesina zawierające dowolne zweryfikowane prątki *M. tuberculosis* complex dostępne w handlu lub wyizolowane z posiewu lub uprzednio scharakteryzowana próbka o wyniku dodatnim.

Jeśli używane są organizmy kontrolne:

- a. Organizm należy namnożyć w bulionie 7H9 lub bulionie MGIT z dodatkiem OADC w temperaturze 37°C. Hodowlę należy prowadzić do uzyskania mętności około $\geq 0,5$ w skali McFarlanda (zazwyczaj od 7 do 10 dni, ale w zależności od szczepu może to potrwać dłużej).
- b. Usunąć płynną część hodowli, wirując przez 10 minut przy 3 000 g.
- c. Ponownie przeprowadzić drobnoustroje w zawiesinę w soli fizjologicznej buforowanej fosforanami (PBS).
- d. Przenieść zawiesinę do sterylnej próbki zawierającej do 10 (dziesięciu) koralików o średnicy 3–5 mm. Wytrząsać hodowlę przez około 30 sekund.
- e. Pozostawić zawiesinę na około 5 minut, aby większe cząstki osiadły na dnie próbki.

- f. Przenieść zawiesinę do nowej jałowej probówki tak, aby nie powstały skupiska na dnie probówki, i dopilnować, aby mętność pozostała na poziomie $\geq 0,5$ w skali McFarlanda.
 - 1) Wymiary probówki powinny być odpowiednie dla nefelometru.
 - g. Przygotować serię rozcieńczeń i umieścić drobnoustroje na płytkach agarowych (agar 7H10 lub 7H11) w celu ich oceny ilościowej. Pozostawić płytki agarowe do inkubacji w temperaturze 37°C na dwa do czterech tygodni.
 - h. Po ilościowej ocenie drobnoustrojów rozcieńczyć je w PBS do stężenia 1×10^5 CFU/ml.
 - 1) Zawiesinę można przygotować z roztworu w rozcieńczeniu końcowym, podzielonego na części po 300 μ l, zamrozić i wykorzystywać do rutynowych testów.
 - i. Dodać 2,25 ml roztworu STR (2 części STR: 1 część wody zdejonizowanej) do probówki na próbkę.
 - j. Dodać 250 μ l roztworu w rozcieńczeniu końcowym do probówki na próbkę BD MAX MDR-TB i zamknąć probówkę niebieskim korkiem z przegrodą.
 - k. Zewnętrzną próbkę kontrolną należy przetwarzać tak, jak gdyby była to próbka pochodząca od pacjenta, zgodnie z procedurą wskazaną w części poświęconej obsłudze systemu BD MAX.
6. Wszystkie zewnętrzne próbki kontrolne powinny dawać oczekiwane wyniki (dodatkowo dla zewnętrznej kontroli dodatniej, ujemnej dla zewnętrznej kontroli ujemnej) i nie powinny wystąpić niepowodzenia kontroli zewnętrznej (wyniki nierozstrzygające lub nieokreślone). Akceptowalne wyniki dla zewnętrznej kontroli dodatniej przedstawiono w tabeli poniżej:

<i>M. tuberculosis</i> — drobnoustroje lub scharakteryzowana próbka	Wynik testu
Podatne na RIF i podatne na INH	Wykryto MTB, NIE wykryto oporności na RIF, NIE wykryto oporności na INH
Podatne na RIF/Oporne na INH	Wykryto MTB, NIE wykryto oporności na RIF, wykryto oporność na INH
Oporne na RIF/Podatne na INH	Wykryto MTB, wykryto oporność na RIF, NIE wykryto oporności na INH
Oporne na RIF/Oporne na INH	Wykryto MTB, wykryto oporność na RIF, wykryto oporność na INH

- a. Jeśli dla zewnętrznej kontroli ujemnej wynik testu okaże się dodatni, oznacza to nieprawidłowości lub skażenie przy przygotowywaniu próbki. Należy sprawdzić technikę manipulacji próbką tak, by uniknąć pomyłek i skażenia. Jeśli dla zewnętrznej kontroli dodatniej wynik testu okaże się ujemny, oznacza to nieprawidłowości przy manipulacji lub przygotowaniu próbki. Należy sprawdzić technikę manipulacji próbką i jej przygotowania.
- b. Nierozstrzygający, nieokreślony lub niepełny wynik testu dla zewnętrznej próbki kontrolnej wskazuje na nieprawidłowości w odczynnikach lub w działaniu systemu BD MAX. Sprawdzić, czy na monitorze systemu BD MAX nie ma komunikatów o błędach. Informacje dotyczące interpretacji kodów ostrzeżeń i błędów można znaleźć w części „Rozwiązywanie problemów” podręcznika użytkownika systemu BD MAX®. Jeśli problem powtarza się, należy użyć odczynników z nieotwartego woreczka lub nowego zestawu BD MAX MDR-TB.
- c. Każda próbka ekstrakcyjna BD MAX MDR-TB zawiera próbkę kontrolną będącą plazmidem zawierającym syntetyczną sekwencję DNA docelowego. Próbkę kontrolną poddaje się ekstrakcji, wymywaniu i amplifikacji wraz z docelowym DNA obecnymi w przetwarzanej próbce. Próbkę kontrolną służy do monitorowania skuteczności wychwytywania DNA, jego płukania i mycia podczas przetwarzania próbki, jak również skuteczności amplifikacji i wykrywania docelowego DNA podczas analizy PCR. Jeśli wynik badania dla próbki kontrolnej nie spełni kryteriów dopuszczalności, wynik badania dla próbki zostanie podany jako nierozstrzygający; jednak wyniki dodatnie wskazujące na obecność MTBC („MTBC Detected” [Wykryto MTBC]) zostaną podane. Testy dla wszelkich próbek, dla których podano wyniki nierozstrzygające, należy powtórzyć zgodnie z „Procedurą powtarzania testu” poniżej.

INTERPRETACJA WYNIKÓW

Wyniki są dostępne na karcie **<Results>** (Wyniki) w okienku **<Results>** na monitorze systemu BD MAX. Oprogramowanie BD MAX automatycznie interpretuje wyniki testu. Wyniki podawane są dla każdego analitu oraz dla próbki kontrolnej. Wynikiem testu może być: MTB Detected (Wykryto MTB), MTB Low POS (MTB słabo dodatni), MTB NOT Detected (NIE wykryto MTB), RIF Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF), RIF Resistance NOT Detected (NIE wykryto oporności na RIF), RIF Resistance UNREPORTABLE (Oporność na RIF — WYNIK NIENADAJĄCY SIĘ DO ANALIZY), INH Resistance Detected (Wykryto oporność na INH) *podawane są także katG Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji katG); katG Mut Detected (Wykryto mutację katG); inhApr Mut NOT detected (NIE wykryto mutacji inhApr); inhApr Mut Detected (Wykryto mutację inhApr)*, INH Resistance NOT Detected (NIE wykryto oporności na INH), INH Resistance UNREPORTABLE (Oporność na INH — WYNIK NIENADAJĄCY SIĘ DO ANALIZY), UNR (unresolved — nierozstrzygający), w zależności od statusu substancji docelowej po amplifikacji i próbki kontrolnej. Wyniki IND (indeterminate — nieokreślony) lub INC (incomplete — niepełny) związane są z nieprawidłowym działaniem systemu BD MAX. Interpretację wyników testu BD MAX MDR-TB opisano poniżej w tabeli 1.

Tabela 1: Interpretacja wyniku testu BD MAX MDR-TB

PODANY WYNIK OZNACZENIA		INTERPRETACJA WYNIKU
MTB Detected (Wykryto MTB)		Wykryto DNA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex
MTB Low POS (MTB słabo dodatni)		Wykryto DNA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex, parametry oporności niemierzalne; ≥ 2 sondy promotora <i>RRDR</i> ^a , <i>katG</i> lub <i>inhA</i> nie dały sygnału, co wskazuje na niskie miano bakterii
MTB NOT Detected (NIE wykryto MTB)		Nie wykryto DNA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex, wykryto próbkę kontrolną
RIF Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF)		Wykryto mutacje w <i>RRDR</i> ^a
RIF Resistance NOT Detected (NIE wykryto oporności na RIF)		Nie wykryto mutacji w <i>RRDR</i> ^a
RIF Resistance UNREPORTABLE (Oporność na RIF — wynik nienadający się do analizy)		Wykryto DNA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex, parametry oporności RIF niemierzalne; pojedyncza sonda promotora <i>rpoB</i> nie dała sygnału, a pozostałe sondy <i>rpoB</i> dają sygnały typu dzikiego
INH Resistance Detected (Wykryto oporność na INH) ^c	<i>katG</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>katG</i>)	Wykryto DNA odporne na INH; nie wykryto mutacji w organizmie docelowym testu <i>katG</i>
	<i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>)	Wykryto DNA odporne na INH; wykryto mutacje w organizmie docelowym testu <i>katG</i>
	<i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i> ^b)	Wykryto DNA odporne na INH; nie wykryto mutacji w organizmie docelowym testu promotora <i>inhA</i>
	<i>inhApr</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>inhApr</i> ^b)	Wykryto DNA odporne na INH; wykryto mutacje w organizmie docelowym testu promotora <i>inhA</i>
INH Resistance NOT Detected (NIE wykryto oporności na INH)		Nie wykryto mutacji w obu organizmach docelowych testu promotora <i>katG</i> i <i>inhA</i>
INH Resistance UNREPORTABLE (Oporność na INH — wynik nienadający się do analizy)		Wykryto DNA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex, parametry oporności INH niemierzalne; sonda promotora <i>katG</i> lub <i>inhA</i> nie dała sygnału, podczas gdy druga sonda dała sygnał typu dzikiego
MTB Unresolved (MTB UNR) (MTB nierozstrzygający)		Nie wykryto DNA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex, nie wykryto próbki kontrolnej (wskazuje to na obecność inhibitorów w próbce lub nieprawidłowe działanie odczynnika)
Nieokreślony (IND)		Wynik nieokreślony w związku z nieprawidłowym działaniem systemu BD MAX (z kodem ostrzeżenia lub błędem ^d)
Niepełny (INC)		Niepełny cykl (z kodem ostrzeżenia lub błędem ^d)

^a RRDR = region determinujący oporność na ryfampicynę (liczący 81 pz region genu *rpoB*, kodony 507–533)

^b region promotora *inhApr* = *inhA*

^c Jeśli oporność *katG* lub *inhApr* (mutacja niewykryta lub mutacja wykryta) nie zostanie zgłoszona w wyniku dotyczącym wykrycia oporności na INH, wówczas to wywołanie celu nie podlega zgłoszeniu. Sonda testowa dla tego celu nie dała sygnału.

^d Informacje dotyczące interpretacji kodów ostrzeżeń i błędów można znaleźć w części „Rozwiązywanie problemów” podręcznika użytkownika systemu BD MAX[®].

PROCEDURA POWTARZANIA TESTU

UWAGA: w próbówce na próbkę BD MAX MDR-TB próbki znajduje się objętość wystarczająca na wykonanie jednego powtórzenia testu. Jeśli próbki z próbkami BD MAX MDR-TB były przechowywane w temperaturze 2–28°C, ponowne badanie należy wykonać w ciągu 72 godzin po poddaniu próbki działaniu odczynnika STR. Pozostałą próbkę płwociny po poddaniu działaniu odczynnika STR można również wykorzystać do powtórzenia badania w ciągu 72 godzin, jeśli była przechowywana w temperaturze 2–28°C.

UWAGA: nowe próbki można przetestować w tym samym cyklu, co próbki badane ponownie.

Wynik MTB Low POS (MTB słabo dodatni)

Wynik MTB Low POS (MTB słabo dodatni) uzyskuje się wówczas, gdy w próbce wykryto MTB oraz następuje utrata sygnału dla ≥ 2 sond odpowiadających docelowym genom oporności, co sygnalizuje ilość bakterii plasującą się pomiędzy granicą wykrywalności MTB a czułością testu oporności.

Test można powtórzyć zgodnie z powyższym opisem, jednak istnieje prawdopodobieństwo nieuzyskania wyników dotyczących oporności z uwagi na ilość bakterii w próbce poniżej granicy wykrywalności dla testów oporności na RIF lub INH.

Testy dla próbek można powtórzyć przy użyciu materiału pozostałego w odpowiednich próbkach na próbki w czasie określonym powyżej. Wykonać test ponownie, zaczynając od części „Obsługa systemu BD MAX”. Pozostałą próbkę płwociny można również wykorzystać do powtórzenia testu przy użyciu nowej próbki na próbkę w czasie określonym powyżej. Należy wykonać test ponownie, zaczynając od części „Przygotowanie próbek”.

Wynik RIF lub INH Resistance Unreportable (Oporność na RIF lub INH — wynik nienadający się do analizy)

Wynik nienadający się do analizy może wystąpić w przypadku utraty sygnału dla jednej sondy odpowiadającej docelowemu genowi oporności. Test należy powtórzyć zgodnie z wyżej opisaną procedurą.

Testy dla próbek można powtórzyć przy użyciu materiału pozostałego w odpowiednich probówkach na próbki w czasie określonym powyżej. Wykonać test ponownie, zaczynając od części „Obsługa systemu BD MAX”. Pozostałą próbkę płwociny można również wykorzystać do powtórzenia testu przy użyciu nowej probówki na próbkę w czasie określonym powyżej. Należy wykonać test ponownie, zaczynając od części „Przygotowanie próbek”.

Wynik nierozstrzygający MTB

Wynik nierozstrzygający dla MTB uzyskuje się w przypadku, gdy obecność inhibitora w próbce lub nieprawidłowe działanie odczynnika uniemożliwia odpowiednią amplifikację substancji docelowej lub próbki kontrolnej. Jeśli substancja w próbce kontrolnej nie ulegnie amplifikacji, dla próbki podany zostanie wynik MTB UNR. Test należy powtórzyć zgodnie z wyżej opisaną procedurą.

Testy dla próbek można powtórzyć przy użyciu materiału pozostałego w odpowiednich probówkach na próbki w czasie określonym powyżej. Wykonać test ponownie, zaczynając od części „Obsługa systemu BD MAX”. Pozostałą próbkę pldociny można również wykorzystać do powtórzenia testu przy użyciu nowej probówki na próbkę w czasie określonym powyżej. Należy wykonać test ponownie, zaczynając od części „Przygotowanie próbek”.

Wynik nieokreślony

Wynik nieokreślony można uzyskać w przypadku nieprawidłowego działania systemu. Testy dla próbek można powtórzyć przy użyciu materiału pozostałego w odpowiednich probówkach na próbki w czasie określonym powyżej. Wykonać test ponownie zgodnie z częścią „Obsługa systemu BD MAX”. Pozostałą próbkę poddaną działaniu odczynnika STR, przygotowaną przy użyciu nowej probówki na próbkę, można również wykorzystać do powtórzenia testu w czasie określonym powyżej. Należy wykonać test ponownie, zaczynając od części Przygotowanie próbek. Informacje dotyczące interpretacji kodów ostrzeżeń i błędów można znaleźć w podręczniku użytkownika systemu BD MAX⁸ (część „Rozwiązywanie problemów”).

Wynik niepełny

Wynik niepełny można uzyskać w przypadku, gdy procedura przygotowania próbki lub PCR nie zakończą się. Testy dla próbek można powtórzyć przy użyciu materiału pozostałego w odpowiednich probówkach na próbki w czasie określonym powyżej. Wykonać test ponownie zgodnie z częścią „Obsługa systemu BD MAX”. Pozostałą próbkę poddaną działaniu odczynnika STR, przygotowaną przy użyciu nowej probówki na próbkę, można również wykorzystać do powtórzenia testu w czasie określonym powyżej. Należy wykonać test ponownie, zaczynając od części Przygotowanie próbek. Informacje dotyczące interpretacji kodów ostrzeżeń i błędów można znaleźć w podręczniku użytkownika systemu BD MAX⁸ (w części „Rozwiązywanie problemów”).

Niepowodzenie testu zewnętrznej próbki kontrolnej

Wyniki testu dla zewnętrznej próbki kontrolnej powinny być zgodne z oczekiwaniami. Jeśli badanie dla próbek należy powtórzyć z powodu nieprawidłowego wyniku testu dla kontroli zewnętrznej, należy wykonać ponowne testy próbek, korzystając z materiału w probówkach na próbki oraz świeżo przygotowanych zewnętrznych próbek kontrolnych w wyżej zdefiniowanych ramach czasowych. Wykonać test ponownie zgodnie z częścią „Obsługa systemu BD MAX”.

OGRANICZENIA PROCEDURY

- Produkt może być używany tylko w systemie BD MAX przez przeszkolony personel laboratoryjny.
- Produkt przeznaczony jest tylko do poddanej działaniu odczynnika BD MAX STR płwociny surowej lub zagęszczonych osadów płwociny przygotowanych z indukowanej lub odkrztuszonej płwociny.
- Przyczyną uzyskania błędnych wyników może być nieodpowiednia technika pobrania próbki lub manipulacji nią, nieprawidłowe przechowywanie, błąd techniczny, pomylenie próbek lub liczba organizmów w próbce poniżej czułości analitycznej testu.
- W razie uzyskania wyników IND, INC lub UNR testu BD MAX MDR-TB należy go powtórzyć.
- Zakłócenia działania oznaczenia BD MAX MDR-TB zostały zaobserwowane w obecności mucyny na poziomie powyżej 1,5% w/v (tabela 24 część „Charakterystyka wydajności”).
- Dodatni wynik testu BD MAX MDR-TB nie oznacza obecności organizmów żywych. Wskazuje on jednak na obecność docelowego DNA.
- Mutacje lub polimorfizm w regionie wiążącym primer lub sondę mogą wpłynąć na wykrywanie nowych lub nieznanymi wariantów organizmów docelowych, co może spowodować wystąpienie nieprawidłowego wyniku testu BD MAX MDR-TB.
- Podobnie jak w przypadku wszystkich testów opartych na PCR, przy bardzo niskim stężeniu substancji docelowej — poniżej LoD (granicy wykrywalności) oznaczenia — substancja może być wykryta, ale wyniki mogą nie być powtarzalne.
- Fałszywie ujemne wyniki mogą wystąpić z powodu utraty kwasów nukleinowych wskutek nieodpowiedniego sposobu pobrania, przechowywania lub przechowywania próbek lub niewystarczającej lizy bakterii. Test zawiera próbkę kontrolną mającą na celu wspomaganie identyfikacji próbek zawierających inhibitory amplifikacji PCR oraz kontrolę prawidłowego składu odczynników i działania systemu oznaczenia jako całości. Próbkę kontrolną nie pozwala na ustalenie, czy doszło do utraty kwasów nukleinowych wskutek nieodpowiedniej techniki pobrania, transportu lub przechowywania próbek, czy też komórki nie uległy lizie w odpowiednim stopniu.
- Na wyniki testu BD MAX MDR-TB może — ale nie musi — mieć wpływ bieżące leczenie, które może doprowadzić do zmniejszenia ilości substancji docelowych.
- Test ma charakter jakościowy i nie daje informacji ilościowych ani nie wskazuje na ilość obecnych organizmów.
- Nie oceniano działania oznaczenia BD MAX MDR-TB przy zastosowaniu próbek od pacjentów pediatrycznych.

WARTOŚCI OCZEKIWANE

Częstość wyników dodatnich dla próbek, dla których uzyskano wyniki dodatnie na obecność *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), genu oporności na rifampicinę (RIF) i genu oporności na izoniazyd (zwany również hydrazidem kwasu izonikotynowego) (INH) zależy od populacji pacjentów. Jednym z czynników jest kraj pochodzenia. W badaniu klinicznym dotyczącym BD MAX MDR-TB (trwającym od marca 2016 r. do sierpnia 2017 r.) zgromadzono prospektywnie łącznie 761 próbek płwociny z krajów znanych z wysokiej zapadalności na TB i MDR-TB, a następnie je zamrożono. Każdą próbkę płwociny podzielono na 2 (dwie) porcje, jedną poddano przetwarzaniu metodą NALC/NaOH⁷, drugą pozostawiono jako próbkę surową (nieprzetworzoną). Test BD MAX MDR-TB zastosowano do obu porcji. Częstość wyników dodatnich na obecność MTB wyliczono dla 635 próbek płwociny surowej plus 674 próbek płwociny przetworzonej, spełniających wymagania na poziomie próbki i na poziomie testu BD MAX MDR-TB i z nadających się do analizy wynikami (Tabela 2). Częstość wyników dodatnich dla RIF wyliczono dla 316 próbek płwociny surowej plus 334 próbek płwociny przetworzonej, spełniających wymagania na poziomie próbki i na poziomie testu BD MAX MDR-TB i z nadających się do analizy wynikami dla RIF. Częstość wyników dodatnich dla INH uzyskano dla 327 próbek płwociny surowej plus 338 próbek płwociny przetworzonej, spełniających wymagania na poziomie próbki i na poziomie testu BD MAX i z nadających się do analizy wynikami dla MDR-TB. Probki pozyskano z sześciu krajów.

Tabela 2: Częstość wyników dodatnich w teście BD MAX MDR-TB w zależności od kraju pochodzenia zamrożonej próbki płwociny

Kraj pochodzenia próbki	Typ próbki	Częstość wyników dodatnich w teście MAX		
		MTB	RIF	INH
Mali	Płwocina surowa	43,0% (92/214)	4,2% (3/72)	8,3% (6/72)
	Płwocina przetworzona	41,0% (87/212)	5,6% (4/71)	9,6% (7/73)
Meksyk	Płwocina surowa	100% (5/5)	0,0% (0/5)	0,0% (0/5)
	Płwocina przetworzona	75,0% (6/8)	0,0% (0/6)	0,0% (0/6)
Republika Mołdawii	Płwocina surowa	94,3% (82/87)	28,2% (20/71)	43,9% (36/82)
	Płwocina przetworzona	96,6% (84/87)	33,3% (25/75)	43,0% (34/79)
Rosja	Płwocina surowa	87,5% (14/16)	50,0% (5/10)	36,4% (4/11)
	Płwocina przetworzona	81,3% (13/16)	33,3% (3/9)	40,0% (4/10)
Republika Południowej Afryki	Płwocina surowa	69,2% (72/104)	0,0% (0/65)	1,6% (1/64)
	Płwocina przetworzona	67,3% (70/104)	1,5% (1/68)	1,6% (1/64)
Uganda	Płwocina surowa	51,9% (107/206)	1,1% (1/91)	3,3% (3/91)
	Płwocina przetworzona	53,7% (131/244)	0,0% (0/103)	2,9% (3/104)
Nieznany	Płwocina surowa	66,7% (2/3)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)
	Płwocina przetworzona	66,7% (2/3)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)
Łącznie	Płwocina surowa	58,9% (374/635)	9,2% (29/316)	15,3% (50/327)
	Płwocina przetworzona	58,3% (393/674)	9,9% (33/334)	14,5% (49/338)

W drugim badaniu klinicznym dotyczącym BD MAX MDR-TB (trwającym od maja 2017 r. do marca 2018 r.) zgromadzono prospektywnie łącznie 1 063 zgodne próbki płwociny z krajów znanych z wysokiej zapadalności na TB i MDR-TB, a następnie je zamrożono. Każdą świeżą próbkę płwociny podzielono na 2 (dwie) porcje, jedną poddano przetwarzaniu metodą NALC/NaOH⁷, drugą pozostawiono jako próbkę surową (nieprzetworzoną). Test BD MAX MDR-TB zastosowano do obu porcji. Częstość wyników dodatnich na obecność MTB wyliczono dla 953 próbek płwociny surowej i 965 próbek płwociny przetworzonej, spełniających wymagania na poziomie próbki i na poziomie testu BD MAX MDR-TB i z nadających się do analizy wynikami (tabela 3). Częstość wyników dodatnich dla RIF wyliczono dla 255 próbek płwociny surowej i 236 próbek płwociny przetworzonej, spełniających wymagania na poziomie próbki i na poziomie testu BD MAX MDR-TB i z nadających się do analizy wynikami dla RIF. Częstość wyników dodatnich dla INH uzyskano dla 256 próbek płwociny surowej i 233 próbek płwociny przetworzonej, spełniających wymagania na poziomie próbki i na poziomie testu BD MAX i z nadających się do analizy wynikami dla MDR-TB. Probki pozyskano z czterech krajów.

Tabela 3: Częstość wyników dodatnich w teście BD MAX MDR-TB w zależności od kraju pochodzenia świeżej próbki płwociny

Kraj pochodzenia próbki	Typ próbki	Częstość wyników dodatnich w teście MAX		
		MTBC	RIF	INH
Indie	Plwocina surowa	42,3% (52/123)	4,4% (2/45)	9,3% (4/43)
	Plwocina przetworzona	43,5% (54/124)	2,5% (1/40)	10,0% (4/40)
Peru	Plwocina surowa	49,6% (125/252)	13,1% (16/122)	15,4% (19/123)
	Plwocina przetworzona	49,0% (124/253)	14,5% (17/117)	14,2% (16/113)
Republika Południowej Afryki	Plwocina surowa	10,4% (33/318)	0,0% (0/22)	0,0% (0/23)
	Plwocina przetworzona	12,1% (39/322)	4,5% (1/22)	5,0% (1/20)
Uganda	Plwocina surowa	28,8% (75/260)	3,0% (2/66)	4,5% (3/67)
	Plwocina przetworzona	26,7% (71/266)	3,5% (2/57)	5,0% (3/60)
Łącznie	Plwocina surowa	29,9% (285/953)	7,8% (20/255)	10,2% (26/256)
	Plwocina przetworzona	29,8% (288/965)	8,9% (21/236)	10,3% (24/233)

Hipotetyczna wartość predykcyjna dodatnia (positive predictive value, PPV) i wartość predykcyjna ujemna (negative predictive value, NPV) zostały wyliczone i przedstawione w tabelach 4–6 odpowiednio dla MTB, oporności na RIF i oporności na INH. Wyliczenia te oparto na hipotetycznej częstości występowania i całkowitej uzyskanej czułości i swoistości w porównaniu z metodami referencyjnymi badania.

Tabela 4: Hipotetyczna wartość predykcyjna dodatnia i wartość predykcyjna ujemna dla świeżych próbek *M. tuberculosis* w zależności od typu płwociny

Typ próbki MAX	MTBC			PPV		NPV	
	Częstość występowania	Czułość całkowita	Swoistość całkowita	Oszacowanie	95% CI	Oszacowanie	95% CI
Plwocina surowa	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%)
Plwocina przetworzona	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%)

Tabela 5: Hipotetyczna wartość predykcyjna dodatnia i ujemna dla oporności świeżych próbek *M. tuberculosis* na rifampicynę (RIF) w zależności od typu plwociny

Typ próbki MAX	RIF			PPV		NPV	
	Częstość występowania	Czułość całkowita	Swoistość całkowita	Oszacowanie	95% CI	Oszacowanie	95% CI
Plwocina surowa	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%)
Plwocina przetworzona	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%)

Tabela 6: Hipotetyczna wartość predykcyjna dodatnia i ujemna dla oporności świeżych próbek *M. tuberculosis* na izoniazyd (INH) w zależności od rodzaju płwociny

Typ próbki MAX	INH			PPV		NPV	
	Częstość występowania	Czułość całkowita	Swoistość całkowita	Oszacowanie	95% CI	Oszacowanie	95% CI
Płwocina surowa	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%)
Płwocina przetworzona	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%)

CHARAKTERYSTYKA WYDAJNOŚCIOWA

Wydajność kliniczna

Charakterystykę kliniczną działania testu BD MAX MDR-TB określono w drodze wieloośrodkowego badania klinicznego. W badaniu wykorzystano zebrane prospektywnie, zamrożone próbki uzyskane od 761 pacjentów z sześciu krajów, w których występowała wysoka zapadalność na TB i MDR-TB. Do badania włączano uczestników, u których podejrzewano gruźlicę (TB), jeśli mieli oni co najmniej 18 lat i nie przyjmowali leków przeciwgruźliczych lub w ciągu ostatnich 6 (sześciu) miesięcy nie byli leczeni takimi lekami więcej niż przez trzy dni. Zamrożone próbki przesłano do BD, gdzie zostały one losowo podzielone i przesłane do 2 (dwóch) ośrodków, w których każda próbka płwociny została podzielona na 2 (dwie) porcje: jedną poddano przetwarzaniu metodą NALC/NaOH⁷, a drugą pozostawiono jako próbkę surową (nieprzetworzoną). Łącznie w trzech (3) ośrodkach przeprowadzono badanie płwociny przetworzonej metodą referencyjną (RM), tj. mikroskopii fluorescencyjnej (wyłącznie do celów stratyfikacji), hodowli płynnej, a następnie badania wrażliwości na leki (ang. drug susceptibility testing, DST) i testu amplifikacji kwasów nukleinowych Cepheid® Xpert MTB/RIF (ang. nucleic acid amplification test, NAAT). Dla MTB i RIF wynik z hodowli/DST musiał być dodatni, aby wynik badania metodą referencyjną można było uznać za dodatni. Dla ujemnego wyniku RM obie metody musiały dać wynik ujemny. W przypadku INH metodą referencyjną była tylko hodowla/DST. W dwóch (2) innych ośrodkach użyto testu BD MAX MDR-TB do zbadania przetworzonych i surowych porcji próbek. Probki płwociny pochodziły łącznie od 761 pacjentów. Z badania wyłączono próbki, które były nieodpowiednio manipulowane lub przetwarzane, których otrzymano zbyt mało, dla których brakowało odpowiednich wyników testu BD MAX lub objętość płwociny wynosiła mniej niż 1,5 ml. Łącznie 643 próbki płwociny surowej i 678 próbek płwociny przetworzonej pochodzących od 686 pacjentów spełniało wymagania na poziomie testu BD MAX MDR-TB. Spośród tych próbek 596 próbek płwociny surowej i 635 próbek płwociny przetworzonej pochodzących od 645 pacjentów spełniało wymagania w odniesieniu do metody referencyjnej i zostało włączonych do obliczeń charakterystyki działania. W podsumowaniu charakterystyki wydajnościowej uwzględniono 384 mężczyzn, 256 kobiet i 5 osób, których płci nie zarejestrowano. Probki, dla których wynik metody referencyjnej był ujemny, niespełniający wymogów lub brak było wyniku, lub dla których nie było wyniku testu BD MAX, nie zostały uwzględnione w wyliczeniach danych klinicznych. W przypadku nienadającego się do analizy pierwszego wyniku testu BD MAX powtarzano test.

W tabeli 7 zestawiono czułość i swoistość względem typu próbki i statusu rozmazu pod kątem MTB. W tabelach 8 i 9 zestawiono czułość i swoistość pod względem typu próbki dla oporności na RIF i INH.

Tabela 7: Czułość i swoistość testu pod kątem zamrożonych próbek MTB w porównaniu ze złożoną metodą referencyjną (hodowla plus NAAT)

	Plwocina surowa	Plwocina przetworzona
Czułość z dodatnim wynikiem rozmazu	98,3% (229/233) (95,7%, 99,3%)	99,2% (245/247) (97,1%, 99,8%)
Czułość z ujemnym wynikiem rozmazu	88,5% (131/148) (82,4%, 92,7%)	90,3% (139/154) (84,6%, 94,0%)
Czułość całkowita	94,5% (360/381) (91,7%, 96,4%)	95,8% (384/401) (93,3%, 97,3%)
Swoistość całkowita	94,9% (204/215) (91,1%, 97,1%)	97,0% (227/234) (94,0%, 98,5%)

Spośród 360 prawdziwie dodatnich wyników uzyskanych dla MTB na podstawie próbek plwociny surowej 106 nie kwalifikowało się do zastosowania metody referencyjnej RIF. Spośród 254 próbek MTB z prawdziwie dodatnimi wynikami i kwalifikujących się do metody referencyjnej RIF 15 i 13 próbek miało, odpowiednio, początkowo wynik MTB słabo dodatni oraz wynik oporności na RIF nienadający się do analizy. Po prawidłowym powtórzeniu testu w przypadku 7 i 4 próbek ponownie uzyskano, odpowiednio, początkowo wynik MTB słabo dodatni oraz wynik oporności na RIF nienadający się do analizy.

Spośród 384 prawdziwie dodatnich wyników uzyskanych dla MTB na podstawie próbek plwociny przetworzonej 118 nie kwalifikowało się do zastosowania metody referencyjnej RIF. Spośród 266 próbek MTB z prawdziwie dodatnimi wynikami i kwalifikujących się do metody referencyjnej RIF 24 i 11 próbek miało, odpowiednio, początkowo wynik MTB słabo dodatni oraz wynik oporności na RIF nienadający się do analizy. Po prawidłowym powtórzeniu testu w przypadku 11 i 2 próbek ponownie uzyskano, odpowiednio, początkowo wynik MTB słabo dodatni oraz wynik oporności na RIF nienadający się do analizy.

Tabela 8: Całkowita charakterystyka działania testu pod kątem RIF dla próbek zamrożonych w porównaniu ze złożoną metodą referencyjną (hodowla/DST plus NAAT)

	Plwocina surowa	Plwocina przetworzona
Czułość całkowita	100% (26/26) (87,1%, 100%)	100% (30/30) (88,6%, 100%)
Swoistość całkowita	100% (206/206) (98,2%, 100%)	99,1% (214/216) (96,7%, 99,7%)

Spośród 360 prawdziwie dodatnich wyników uzyskanych dla MTB na podstawie próbek plwociny surowej 107 nie kwalifikowało się do metody referencyjnej INH. Spośród 253 próbek MTB z prawdziwie dodatnimi wynikami i kwalifikujących się do metody referencyjnej INH 14 i 2 próbki miały, odpowiednio, początkowo wynik MTB słabo dodatni oraz wynik oporności na INH nienadający się do analizy. Po prawidłowym powtórzeniu testu w przypadku 7 i 0 próbek ponownie uzyskano, odpowiednio, początkowo wynik MTB słabo dodatni oraz wynik oporności na INH nienadający się do analizy.

Spośród 384 prawdziwie dodatnich wyników uzyskanych dla MTB na podstawie próbek plwociny przetworzonej 115 nie kwalifikowało się do zastosowania metody referencyjnej INH. Spośród 269 próbek MTB z prawdziwie dodatnimi wynikami i kwalifikujących się do metody referencyjnej INH 29 i 3 próbki miały, odpowiednio, początkowo wynik MTB słabo dodatni oraz wynik oporności na INH nienadający się do analizy. Po prawidłowym powtórzeniu testu w przypadku 15 i 2 próbek ponownie uzyskano, odpowiednio, początkowo wynik MTB słabo dodatni oraz wynik oporności na INH nienadający się do analizy.

Tabela 9: Całkowita charakterystyka działania testu pod kątem INH dla próbek zamrożonych w porównaniu z metodą referencyjną (hodowla/DST)

	Plwocina surowa	Plwocina przetworzona
Czułość całkowita	100% (43/43) (91,8%, 100%)	100% (41/41) (91,4%, 100%)
Swoistość całkowita	100% (199/199) (98,1%, 100%)	100% (209/209) (98,2%, 100%)

Łącznie 643 próbki plwociny surowej i 678 próbek plwociny przetworzonej spełniały wymagania na poziomie próbek i na poziomie wyników testu BD MAX MDR-TB. W przypadku uzyskania nienadającego się do analizy pierwszego wyniku testu BD MAX MDR-TB powtarzano test. W tabeli 10 zestawiono odsetki wyników MTB Unresolved (MTB nierozstrzygające), Indeterminate (Nieokreślone) i Incomplete (Niepełne) dla poszczególnych typów próbek.

Tabela 10: Próbkami zamrożone MTB — odsetki wyników UNR, IND, INC i łączny odsetek wyników nienadających się do analizy dla poszczególnych typów plwociny

	MTB Unresolved (UNR) (MTB nierozstrzygające)		Nieokreślony (IND)		Niepełny (INC)		Odsetek wyników nienadających się do analizy łącznie (UNR+IND+INC)	
Typ próbki	Początkowe (95% CI)	Prawidłowe powtórzenie (95% CI)	Początkowe (95% CI)	Prawidłowe powtórzenie (95% CI)	Początkowe (95% CI)	Prawidłowe powtórzenie (95% CI)	Początkowe (95% CI)	Prawidłowe powtórzenie (95% CI)
Plwocina surowa	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%)
Plwocina przetworzona	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%)

Kliniczną charakterystykę wydajnościową testu BD MAX MDR-TB określono w drugim wieloośrodkowym badaniu klinicznym. W badaniu wykorzystano zebrane prospektywnie, świeże próbki uzyskane od pacjentów z czterech krajów, w których występowała wysoka zapadalność na TB i MDR-TB. Uczestnicy badania byli włączani do grupy wykrywania przypadków, jeśli podejrzewano u nich gruźlicę (TB), mieli oni co najmniej 18 lat i nie przyjmowali leków przeciwgruźliczych lub w ciągu ostatnich 6 (sześciu) miesięcy nie byli leczeni takimi lekami dłużej niż przez trzy (3) dni. Uczestnicy badania byli włączani do grupy osób odpornych na leki przeciwgruźlicze, jeśli podejrzewano u nich gruźlicę (TB), mieli co najmniej 18 lat i spełniali przynajmniej jeden z następujących kryteriów: i) rozpoznana gruźlica płuc, w przypadku której podejrzewa się brak skuteczności zastosowanego leczenia, ii) w wywiadzie gruźlica lekooporna lub przyjmowanie leków przeciwgruźliczych przez co najmniej 3 miesiące, iii) potwierdzona w badaniu mikrobiologicznym gruźlica płuc z udokumentowaną odpornością na RIF u pacjentów, którzy przyjmowali leki przeciwgruźlicze przez maksymalnie 31 dni.

Charakterystykę wydajnościową dla próbek MTB określono wyłącznie na podstawie grupy wykrywania przypadków. Charakterystykę wydajnościową w przypadku oporności na RIF i INH określono na podstawie obu grup. Każda próbka świeżej plwociny była dzielona na dwie (2) części: jedną poddano przetwarzaniu metodą NALC/NaOH⁷, a drugą pozostawiono jako próbkę surową (nieprzetworzoną). W każdym z czterech (4) ośrodków przeprowadzono test BD MAX MDR-TB na przetworzonych i surowych próbkach, a także badanie metodą referencyjną (RM) na przetworzonej plwocinie, które były przykładami hodowli płynnej. Następnie wykonano badania wrażliwości na leki (ang. drug susceptibility testing, DST) i testu amplifikacji kwasów nukleinowych Cepheid Xpert MTB/RIF (ang. nucleic acid amplification test, NAAT). Firma BD przeprowadziła sekwencjonowanie dwukierunkowe obszaru genu *rpoB*, aby potwierdzić oporność na RIF wykrytą metodą NAAT. Dla MTB wynik z hodowli lub NAAT musiał być dodatni, aby wynik badania metodą referencyjną można było uznać za dodatni. Dla ujemnego wyniku RM obie metody musiały dać wynik ujemny. W przypadku oporności na RIF wynik z DST lub NAAT, a następnie sekwencjonowania dwukierunkowego musiał być dodatni, aby wynik badania metodą referencyjną można było uznać za dodatni. Dla ujemnego wyniku RM obie metody musiały dać wynik ujemny. W przypadku INH metodą referencyjną była tylko hodowla/DST. Na surowych i przetworzonych próbkach przeprowadzono barwienie metodą Ziehl-Neelsena i barwienie z użyciem auraminy-O.

Do udziału w badaniu zakwalifikowano łącznie 1 091 osób do grupy wykrywania przypadków oraz 11 osób do grupy osób odpornych na leki przeciwgruźlicze. Spośród nich kryteria kwalifikacji do grupy wykrywania przypadków spełniało 1 076 osób, natomiast kryteria kwalifikacji do grupy osób odpornych na leki przeciwgruźlicze spełniało 10 osób. Łącznie 1 053 osoby z grupy wykrywania przypadków oraz 10 pacjentów z grupy osób odpornych na leki przeciwgruźlicze dostarczyło próbkę plwociny spełniającą wymagania. Z badania wyłączono próbki, które były nieodpowiednio manipulowane lub przetwarzane, których otrzymano zbyt mało, dla których brakowało odpowiednich wyników testu BD MAX lub które były zbyt stare, aby nadawały się do testów. Łącznie 1 033 próbki plwociny surowej i 1 034 próbki plwociny przetworzonej spełniały wymagania na poziomie wyników testu BD MAX MDR-TB. Spośród tych próbek 889 próbek plwociny surowej i 899 próbek plwociny przetworzonej pochodzących od 911 pacjentów zostało włączonych do obliczeń charakterystyki wydajnościowej. W podsumowaniu charakterystyki działania uwzględniono czterystu osiemdziesięciu dziewięciu (489) mężczyzn i czterysta dwadzieścia dwie (422) kobiety. Próbkami, dla których wynik metody referencyjnej był ujemny, niespełniający wymogów lub brak było wyniku, lub dla których nie było wyniku testu BD MAX, nie zostały

uwzględnione w wyliczeniach danych klinicznych. W przypadku nienadającego się do analizy pierwszego wyniku testu BD MAX powtarzano test.

W tabeli 11 podsumowano częstość występowania każdego organizmu docelowego wg kraju.

Tabela 11: Częstość występowania MTB i oporności na RIF i INH w świeżych próbkach w zależności od kraju

Kraj pochodzenia próbki	Częstość występowania w przypadku metody referencyjnej					
	MTB	RIF	INH	Wyłącznie oporne na RIF (podatne na INH) ^a	Wyłącznie oporne na INH (podatne na RIF) ^a	Oporne na RIF i na INH ^a
Indie	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)
Republika Południowej Afryki	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)
Łącznie	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 W mianowniku wszystkie próbki miały nadający się do analizy wynik dodatni/ujemny zarówno w przypadku złożonej metody referencyjnej pod kątem RIF (hodowla/DST plus NAAT i dwukierunkowe sekwencjonowanie), jak i w przypadku metody referencyjnej pod kątem INH (hodowla/DST).

W tabelach 12 i 13 przedstawiono działanie MTB w podziale na barwienie metodą Ziehl-Neelsena i barwienie z użyciem auraminy-O w przypadku, gdy metoda była przeprowadzona, odpowiednio, na próbkach surowych i płwocinie.

Tabela 12: Czulość MTB w świeżych próbkach w podziale na barwienie metodą Ziehl-Neelsena i barwienie z użyciem auraminy-O w przypadku, gdy metoda barwienia została przeprowadzona z płwociny surowej

Metoda barwienia przeprowadzona z płwociny surowej	Metoda z użyciem auraminy-O ^a		Metoda Ziehl-Neelsena ^b	
	Test BD MAX MDR-TB przeprowadzony z użyciem		Test BD MAX MDR-TB przeprowadzony z użyciem	
	Płwocina surowa	Płwocina przetworzona	Płwocina surowa	Płwocina przetworzona
	Odsetek (95% CI)	Odsetek (95% CI)	Odsetek (95% CI)	Odsetek (95% CI)
Czulość dla rozmazu dodatniego	100% (178/178) (97,9%, 100%)	100% (176/176) (97,9%, 100%)	100% (149/149) (97,5%, 100%)	100% (147/147) (97,5%, 100%)
Czulość dla rozmazu ujemnego	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 Wyniki rozmazu nie były dostępne w przypadku 3 próbek o ujemnym wyniku badania metodą referencyjną.

^b Wyniki rozmazu nie były dostępne w przypadku 2 próbek o ujemnym wyniku badania metodą referencyjną.

Tabela 13: Czulość MTB w świeżych próbkach w podziale na barwienie metodą Ziehl-Neelsena i barwienie z użyciem auraminy-O w przypadku, gdy metoda barwienia została przeprowadzona z płwociny przetworzonej

Metoda barwienia przeprowadzona z płwociny przetworzonej	Metoda z użyciem auraminy-O ^a		Metoda Ziehl-Neelsena ^b	
	Test BD MAX MDR-TB przeprowadzony z użyciem		Test BD MAX MDR-TB przeprowadzony z użyciem	
	Płwocina surowa	Płwocina przetworzona	Płwocina surowa	Płwocina przetworzona
	Odsetek (95% CI)	Odsetek (95% CI)	Odsetek (95% CI)	Odsetek (95% CI)
Czulość dla rozmazu dodatniego	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%)
Czulość dla rozmazu ujemnego	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 Wyniki rozmazu nie były dostępne w przypadku 2 próbek o ujemnym wyniku badania metodą referencyjną.

^b Wyniki rozmazu nie były dostępne w przypadku 3 próbek o ujemnym wyniku badania metodą referencyjną.

W Tabeli 14 zestawiono czułość i swoistość względem typu próbki i miejsc pobierania próbki testowej pod kątem MTB.
W tabelach 15 i 16 zestawiono czułość i swoistość pod względem typu próbki dla oporności na RIF i INH.

Tabela 14: Czułość i swoistość testu pod kątem MTB w przypadku próbek świeżych w porównaniu ze złożoną metodą referencyjną (hodowla plus NAAT)

Ośrodek	Plwocina surowa		Plwocina przetworzona	
	Czułość	Swoistość	Czułość	Swoistość
	Odsetek (95% CI)	Odsetek (95% CI)	Odsetek (95% CI)	Odsetek (95% CI)
Republika Południowej Afryki	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%)
Indie	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%)
Łącznie	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%)

Spośród 275 i 3 prawdziwie dodatnich wyników uzyskanych dla MTB na podstawie próbek plwociny surowej z grupy wykrywania przypadków i grupy osób odpornych 44 nie kwalifikowały się do zastosowania złożonej metody referencyjnej RIF. Spośród 234 próbek MTB z prawdziwie dodatnimi wynikami i kwalifikujących się do metody referencyjnej RIF 16 i 3 próbki miały, odpowiednio, początkowo wynik MTB słabo dodatni oraz wynik oporności na RIF nienadający się do analizy. Po prawidłowym powtórzeniu testu w przypadku 9 i 2 próbek ponownie uzyskano, odpowiednio, początkowo wynik MTB słabo dodatni oraz wynik oporności na RIF nienadający się do analizy.

Spośród 263 i 3 prawdziwie dodatnich wyników uzyskanych dla MTB na podstawie próbek plwociny przetworzonej z grupy wykrywania przypadków i grupy osób odpornych 36 nie kwalifikowało się do zastosowania złożonej metody referencyjnej RIF. Spośród 230 próbek MTB z prawdziwie dodatnimi wynikami i kwalifikujących się do metody referencyjnej RIF 28 i 4 próbki miały, odpowiednio, początkowo wynik MTB słabo dodatni oraz wynik oporności na RIF nienadający się do analizy. Po prawidłowym powtórzeniu testu w przypadku 13 i 1 próbek ponownie uzyskano, odpowiednio, początkowo wynik MTB słabo dodatni oraz wynik oporności na RIF nienadający się do analizy.

Tabela 15: Całkowita charakterystyka działania testu pod kątem RIF dla próbek świeżych w porównaniu ze złożoną metodą referencyjną (hodowla/DST plus NAAT) i dwukierunkowych sekwencjonowaniem

	Plwocina surowa	Plwocina przetworzona
Czułość całkowita	94,1% (16/17) ^a (73%, 99%)	93,8% (15/16) ^b (71,7%, 98,9%)
Swoistość całkowita	98,5% (202/205) (95,8%, 99,5%)	97,4% (191/196) (94,2%, 98,9%)

^a Spośród 17 próbek opornych na RIF 7 próbek było podatnych na RIF metodą DST lub nienadających się do analizy, ale w teście Xpert MTB/RIF wykryto oporność na RIF, a dwukierunkowe sekwencjonowanie potwierdziło tę oporność. Próbkę, w przypadku których wykryto oporność, to L511P, D516Y, D516F, H526N i L533P.

^b Spośród 16 próbek opornych na RIF 6 próbek było podatnych na RIF metodą DST, ale w teście Xpert MTB/RIF wykryto oporność na RIF, a dwukierunkowe sekwencjonowanie potwierdziło tę oporność. Próbkę, w przypadku których wykryto oporność, to L511P, D516Y, D516F i L533P.

Spośród 275 i 3 prawdziwie dodatnich wyników uzyskanych dla MTBC na podstawie próbek plwociny surowej z grupy wykrywania przypadków i grupy osób odpornych 26 nie kwalifikowało się do zastosowania metody referencyjnej INH. Spośród 252 próbek MTBC z prawdziwie dodatnimi wynikami i kwalifikujących się do metody referencyjnej INH 22 i 8 próbek miało, odpowiednio, początkowo wynik MTBC słabo dodatni oraz wynik oporności na INH nienadający się do analizy. Po prawidłowym powtórzeniu testu w przypadku 17 i 2 próbek ponownie uzyskano, odpowiednio, początkowo wynik MTBC słabo dodatni oraz wynik oporności na INH nienadający się do analizy.

Spośród 263 i 3 prawdziwie dodatnich wyników uzyskanych dla MTB na podstawie próbek plwociny przetworzonej z grupy wykrywania przypadków i grupy osób odpornych 23 nie kwalifikowały się do zastosowania metody referencyjnej INH. Spośród 243 próbek MTB z prawdziwie dodatnimi wynikami i kwalifikujących się do metody referencyjnej INH 35 i 12 próbek miało, odpowiednio, początkowo wynik MTB słabo dodatni oraz wynik oporności na INH nienadający się do analizy. Po prawidłowym powtórzeniu testu w przypadku 19 i 10 próbek ponownie uzyskano, odpowiednio, początkowo wynik MTB słabo dodatni oraz wynik oporności na INH nienadający się do analizy.

Tabela 16: Całkowita charakterystyka działania testu pod kątem INH dla próbek świeżych w porównaniu z metodą referencyjną (hodowla/DST)

	Plwocina surowa	Plwocina przetworzona
Czułość całkowita	81,5% (22/27) (63,3%, 91,8%)	84% (21/25) (65,3%, 93,6%)
Swoistość całkowita	100% (205/205) (98,2%, 100%)	100% (188/188) (98%, 100%)

Łącznie 1 033 próbki plwociny surowej i 1 034 próbki plwociny przetworzonej spełniały wymagania na poziomie próbek i na poziomie wyników testu BD MAX MDR-TB. W przypadku uzyskania nienadającego się do analizy pierwszego wyniku testu BD MAX MDR-TB powtarzano test. W tabeli 17 zestawiono odsetki wyników MTB Unresolved (MTB nierozstrzygające), Indeterminate (Nieokreślone) i Incomplete (Niepełne) dla poszczególnych typów próbek.

Tabela 17: Probki świeże MTB — odsetki wyników UNR, IND, INC i łączny odsetek wyników nienadających się do analizy dla poszczególnych typów plwociny

Typ próbki	MTB Unresolved (UNR) (MTB nierozstrzygający)		Nieokreślony (IND)		Niepełny (INC)		Odsetek wyników nienadających się do analizy łącznie (UNR+IND+INC)	
	Początkowe (95% CI)	Prawidłowe powtórzenie (95% CI)	Początkowe (95% CI)	Prawidłowe powtórzenie (95% CI)	Początkowe (95% CI)	Prawidłowe powtórzenie (95% CI)	Początkowe (95% CI)	Prawidłowe powtórzenie (95% CI)
Plwocina surowa	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%)
Plwocina przetworzona	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%)

Zakres analityczny

W badaniu uwzględniono szereg szczepów docelowych testu BD MAX MDR-TB. Kryteria wyboru szczepów obejmowały dane o szczepach wyizolowanych podatnych i opornych na rifampicynę i izoniazyd z różnych regionów geograficznych. W badaniu uwzględniono kombinację ilościowo scharakteryzowanych organizmów w postaci preparatów po lizie termicznej komórek (pozyskanych z publicznie dostępnych zbiorów Belgijskiego Skoordinowanego Zbioru Drobnoustrojów/Instytutu Medycyny Tropikalnej [Belgian Coordinated Collections of Microorganisms/Institute of Tropical Medicine, BCCM/ITM]) oraz genomu DNA. Przy użyciu testu BD MAX MDR-TB przebadano czterdzieści cztery (44) dobrze scharakteryzowane szczepy *M. tuberculosis* pod kątem wykrywania oporności na RIF/INH (tabela 18 i 19). Badanie zakresu analitycznego dla gatunków *M. tuberculosis* complex obejmowało szczepy: *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. canneti*, *M. microti*, *M. pinnipedii* (tabela 20).

Tabela 18: Badanie oporności testem BD MAX MDR-TB na preparatach komórek po lizie termicznej

Identyfikator szczepu	Pochodzenie	Oporność na rifampicynę ^a		Oporność na izoniazyd ^b			Wynik testu BD MAX MDR-TB
		O/W	Kodon RRDR	O/W	Kodon katG	inhApr nukleotyd	
041679	Nepal	O	Ser512Gly Ser531Trp	O	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) katG Mut Detected (Wykryto mutację katG) inhApr Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji inhApr)
971524	Bangladesz	O	Met515Ile Asp516Tyr	W	WT	WT	RIF Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF)
980166	Bangladesz	O	Ser509Arg His526Arg	W	WT	WT	RIF Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF)
970472	Bangladesz	W	WT	O	Ser315Ile	WT	INH Resistance Detected (Wykryto oporność na INH) katG Mut Detected (Wykryto mutację katG) inhApr Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji inhApr)

Identyfikator szczepu	Pochodzenie	Oporność na rifampicynę ^a		Oporność na izoniazyd ^b			Wynik testu BD MAX MDR-TB
		O/W	Kodon RRDR	O/W	Kodon <i>katG</i>	<i>inhApr</i> nukleotyd	
041204	Korea Południowa	O	Asp516Val	O	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>inhApr</i>)
041207	Korea Południowa	O	Ser531Leu	O	WT	G-9A	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>inhApr</i>)
041226	Korea Południowa	O	Leu511 Pro	O	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> NOT Detected (Nie wykryto <i>inhApr</i>)
041203	Korea Południowa	W	WT	O	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (Wykryto oporność na INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> NOT Detected (Nie wykryto <i>inhApr</i>)
042763	Filipiny	O	Ser531Leu	O	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>inhApr</i>)
000440	Kazachstan	O	Ser531Trp	O	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> NOT Detected (Nie wykryto <i>inhApr</i>)
020115	Gruzja	W	WT	O	WT	C-15T	INH Resistance Detected (Wykryto oporność na INH) <i>katG</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>inhApr</i>)
042928	Hiszpania	W	WT	O	Ser315Asn	WT	INH Resistance Detected (Wykryto oporność na INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)
041668	Niemcy	W	WT	O	Ser315Thr	C-15T	INH Resistance Detected (Wykryto oporność na INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>inhApr</i>)
992092	France (Francja)	O	Ser531Leu	O	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)
041655	Boliwia	O	Ser531Leu	O	Ser315Asn	WT	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)
041290	Brazylia	W	WT	O	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (Wykryto oporność na INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)
041281	Brazylia	O	Asp516Val	W	Ser315Ser	WT	RIF AND INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF ORAZ INH) ^c <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)

Identyfikator szczepu	Pochodzenie	Oporność na rifampicynę ^a		Oporność na izoniazyd ^b			Wynik testu BD MAX MDR-TB
		O/W	Kodon RRDR	O/W	Kodon <i>katG</i>	<i>inhApr</i> nukleotyd	
041289	Brazylia	O	His526Arg	O	Ser315Thr	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>inhApr</i>)
042611	Peru	O	His526Arg	O	Ser315Asn	WT	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)
040850	Republika Południowej Afryki	O	Leu533Pro	O	Ser315Thr	T-8G	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>inhApr</i>)
041086	Rwanda	O	Ser531Leu	O	Ser315Thr	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>inhApr</i>)
991451	Kongo	O	Asp516Tyr	O	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)
021555	Burundi	W	WT	O	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (Wykryto oporność na INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)

^a O = oporność na rifampicynę, W = wrażliwość na rifampicynę, WT = typ dziki, brak zmiany nukleotydów lub kodonów

^b O = oporność na izoniazyd, W = wrażliwość na izoniazyd, WT = typ dziki, brak zmiany nukleotydów lub kodonów

^c Fenotypowa podatność na INH, ale w sekwencjonowaniu DNA i w teście BD MAX MDR-TB stwierdzono oporność na INH

Tabela 19: Badanie oporności testem BD MAXTM MDR-TB na izolatach Mycobacterium pochodzących z repozytorium BD

Identyfikator szczepu	Oporność na rifampicynę		Oporność na izoniazyd			Wynik testu BD MAX MDR-TB
	O/W	Kodon RRDR	O/W	Kodon <i>katG</i>	<i>inhApr</i> nukleotyd	
TB006	O	Gln513Lys	O	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>inhApr</i>)
TB007	O	Gln513Lys	O	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>inhApr</i>)
TB009	O	Gln513Lys	W	WT	WT	RIF Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF)
TB010	O	Ser531Leu	O	Ser315Thr	WT	RIF ^c and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)
TB012 ^a	O	His526Tyr	O	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)
TB022	O	His526Tyr	W	WT	WT	RIF Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF)

Identyfikator szczepu	Oporność na rifampicynę		Oporność na izoniazyd			Wynik testu BD MAX MDR-TB
	O/W	Kodon RRDR	O/W	Kodon <i>katG</i>	<i>inhApr</i> nukleotyd	
TB023	O	Asp516Tyr	O	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)
TB028	O	His526Tyr	O	Ser315Thr	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>inhApr</i>)
TB037	O	Asp516Val	O	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)
TB041	O	His526Asp	W	WT	WT	RIF Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF)
TB047	O	kodon usuwania 519 (AAC)	W	WT	WT	RIF Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF)
TB049	O	Asp516Val	W	WT	WT	RIF Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF), wynik badania oporności na INH nienadający się do analizy ^a
TB053	O	Ser531Leu	O	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)
TB058	O	Asp516Val	O	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)
TB059	O	His526Asp	O	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)
TB062	O	His526Arg	W	WT	WT	RIF Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF)
TB063	O	Gln513Glu	O	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF i INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)
TB094	O	Leu511Pro Ser512Thr	W	WT	WT	RIF Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF)
TB112	O	His526Leu	O	Ser315Thr	WT	RIF Resistance Detected (Wykryto oporność na RIF) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)
TB121	W	WT	O	Ser315Asn	C-15T	INH Resistance Detected (Wykryto oporność na INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>inhApr</i>)
TB123	W	WT	O	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (Wykryto oporność na INH) <i>katG</i> Mut Detected (Wykryto mutację <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NIE wykryto mutacji <i>inhApr</i>)

^a Genomowy DNA

^b Fenotypowa podatność na INH, ale w sekwencjonowaniu DNA i w teście BD MAX MDR-TB wynik badania na oporność na INH nienadający się do analizy

^c W przypadku 20% powtórzeń testu RIF nie było zgłaszanych dla izolatu TB010 w badanym stężeniu. Mutacja Ser531Leu została pomyślnie wykryta w izolacie TB053, dlatego TB010 nie był testowany w wyższych stężeniach.

Tabela 20: Zakres analityczny *M. tuberculosis*

Organizmy MTB Complex	Identyfikator szczepu
<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 Preparat komórek po lizie termicznej^b Genomowy DNA**Czułość analityczna**

Czułość analityczną (granice wykrywalności, LoD) testu BD MAX MDR-TB określono następująco: sporządzono izolaty organizmów *M. tuberculosis* i *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin) i zbadano je ilościowo przed włączeniem do badania. Organizmy przeniesiono do probówki zawierającej już płwocinę poddaną działaniu odczynnika STR lub osad płwociny, co do którego stwierdzono uprzednio ujemny wynik badania na obecność wszystkich organizmów docelowych wykrywanych w teście BD MAX MDR-TB. Potencjalną LoD (granice wykrywalności) dla każdego badanego organizmu oceniano dla co najmniej 36 powtórzeń testu dla każdego rodzaju próbki (płwociny lub osadu płwociny) przy użyciu trzech różnych serii produkcyjnych testu BD MAX MDR-TB. LoD dla danego organizmu potwierdzono, wykonując co najmniej 20 dodatkowych powtórzeń testu przy wyznaczonym stężeniu LoD. Czułość analityczna (LoD), zdefiniowana jako najniższe stężenie, przy którym oczekuje się, że dla nie mniej niż 95% wszystkich powtórzeń testu uzyskany zostanie wynik dodatni (patrz tabela 21).

Tabela 21: Granica wykrywalności dla testu BD MAX MDR-TB

Drobnoustroje (szczep)	Podawana LoD	Płwocina (CFU/ml)	Osad płwociny (CFU/ml)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Oporność	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Oporność	6,0	

Swoistość analityczna (reaktywność krzyżowa i wyłączone organizmy)

Test BD MAX MDR-TB wykonano na próbkach zawierających gatunki spokrewnione filogenetycznie oraz inne organizmy (bakterie, wirusy i drożdże), jakie mogą się znajdować w próbkach płwociny. Komórki bakterii, drożdży oraz pasożytów zbadano w próbówce na bufor próbki w stężeniu $\geq 1 \times 10^6$ komórek/ml, a *Chlamydia* w stężeniu $> 1 \times 10^6$ EB/ml w płwocinie ludzkiej poddanej działaniu odczynnika STR. Analizę dla gatunków wirusów, bakterii i drożdży, których nie można było łatwo pozyskać, przeprowadzono *in silico* dla każdego organizmu docelowego testu MDR-TB. Łącznie przebadano 114 organizmów, a wyniki zestawiono w tabeli 22. W tabeli 23 podano organizmy, dla których wykonano analizę *in silico* w przypadku wszystkich zbadanych szczepów bakterii i drożdży uzyskano w teście BD MAX MDR-TB wynik ujemny.

Tabela 22: Wyniki badania swoistości testu BD MAX MDR-TB (bakterie, drożdże i wirusy)

Drobnoustrój		
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i> szczep wytwarzający ESBL CTX-M-15	<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> Serowar H	<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>

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

Tabela 23: Analiza *in silico* testu BD MAX MDR-TB

Drobnoustrój	
Adenowirusy	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Wirus grypy ludzkiej (typ A)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Wirus grypy ludzkiej (typ B)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Ludzki metapneumovirus	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
Wirus paragrypy ludzkiej typu 1	<i>Mycobacterium leprae</i>
Wirus paragrypy ludzkiej typu 2	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Wirus paragrypy ludzkiej typu 3	<i>M. shimoidei</i> ^a
Wirus paragrypy ludzkiej typu 4	<i>Nocardia farcinica</i>
Wirus świnki	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Syncytialny wirus oddechowy	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Rinowirus	<i>Penicillium</i> spp.
Wirus różyczki	<i>Rhizopus</i> spp.
Wirus odry	<i>Scedosporium</i> spp.
Wirus ospy wietrznej i półpaśca	<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 Sekwencje primerów wymagane do amplifikacji DNA docelowego *M. obuense* i *M. shimoidei* również charakteryzują się licznymi błędami w parach zasad, co zmniejsza skuteczność amplifikacji dla tych organizmów docelowych.

Substancje zakłócające

34 (trzydzieści cztery) substancje biologiczne i chemiczne, jakie mogą występować w próbkach płwociny ludzkiej, oceniono pod kątem potencjalnego zakłócania działania testu BD MAX MDR-TB. Substancje te badano przy stężeniach opisanych w tabeli 24 poniżej, zarówno w obecności, jak i w nieobecności *M. bovis* BCG przy 2x LoD dla MTBC. Spośród 34 przebadanych substancji tylko jedna — mucyna w stężeniu 5% — wykazywała inhibicję testu. Po rozcieńczeniu do 1,5% mucyny inhibicji nie obserwowano. Dla innych przebadanych substancji nie odnotowano zakłócania (patrz tabela 24).

Tabela 24: Substancje endogenne i egzogenne przebadane testem BD MAX MDR-TB

Substancja	Result (Wynik)	Substancja	Result (Wynik)
Lidokaina (12 µg/ml)	NI	Fenylefryna (50% v/v)	NI
Mupirocyna (5% w/v)	NI	Oksymetazolina (20% v/v)	NI
Streptomycyna (25 µg/ml)	NI	Chlorek sodu w aerozolu do nosa (100%)	NI
Zanamivir (10 mg/ml)	NI	NaCl (5% w/v)	NI
Krew ludzka (40% v/v)	NI	Benzokaina (5% w/v)	NI
Kwas solny (100%)	NI	Gwajafenezyna (5 mg/ml)	NI
Ludzkie DNA (1,0E+6 komórek/ml)	NI	Chlorek cetylopirydyniowy (0,5%)	NI
Białe krwinki ludzkie (100% kożuszka)	NI	Nikotyna (4 µg/ml)	NI
Mucyna (5%)	I ^a	Tobramycyna (24 µg/ml)	NI
Listerine (20% v/v)	NI	Amoksylicyna (75,2 µg/ml)	NI
Adrenalina (1 mg/ml)	NI	Lewofloksacyna (5 mg/ml)	NI
Olejek z drzewa herbacianego (1% v/v)	NI	Pentamidyna (300 ng/ml)	NI
Gorzknik kanadyjski (100%)	NI	Izoniazyd (50 µg/ml)	NI
Siarczan albuterolu (100 µg/ml)	NI	Rifampicyna (120 µg/ml)	NI
Budezonid (12,8 µg/ml)	NI	Pirazydamid (500 µg/ml)	NI
Flutykazon (5 µg/ml)	NI	Etambutol (60 µg/ml)	NI
Zicam (1 wymazówka/1,67 ml próbki płwociny)	NI	Streptomycyna (25 µg/ml)	NI

NI: Nie odnotowano zakłócania działania testu BD MAX MDR-TB.

I: Odnotowano zakłócanie działania testu BD MAX MDR-TB.

^a Maksymalne stężenie, przy którym nie odnotowano zakłócania: 1,5% w/v.

Zakażenie mieszane / zakłócanie kompetycyjne

Opracowano badanie zakażeń mieszanych / zakłócania kompetycyjnego, aby ocenić możliwość wystąpienia w teście BD MAX MDR-TB słabego odczynu dodatniego w obecności innych niż prątki gruźlicy (non-mycobacterium tuberculosis, NTM) organizmów, jakie mogą być obecne w płwocinie ludzkiej. Przetestowano 4 (cztery) organizmy w dużych stężeniach (1×10^6 komórek/ml płwociny) zmieszane z *M. bovis* BCG w stężeniu 2x LoD dla MTBC. Test wykonano dla organizmów *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* i *M. mageritense*. Test BD MAX MDR-TB był skuteczny w wykrywaniu MTBC przy symulowanych wysokich stężeniach docelowych preparatów infekcji mieszanych.

Precyzja

Precyzję wewnątrzlaboratoryjną dla testu BD MAX MDR-TB badano w 1 (jednej) placówce. Testy przeprowadzano przez 12 dni, dwa cykle dziennie (przeprowadzane po jednym przez dwóch operatorów), łącznie 24 cykle. W każdym panelu obecny był szczep dziki *M. tuberculosis* (podatny na RIF i INH), a próbki przygotowywano w nieprzetworzonej płwocinie. Dodano ilości organizmów docelowych odpowiadające następującym stężeniom dla każdego elementu panelu:

- Oporność umiarkowanie dodatnia (moderate positive, MP): ≥ 2 i $\leq 3 \times$ LoD
- Odczyn MTB umiarkowanie dodatni (moderate positive, MP): ≥ 2 i $\leq 3 \times$ LoD
- Oporność słabo dodatnia (low positive, LP): ≥ 1 i $< 2 \times$ LoD
- Odczyn MTB słabo dodatni (low positive, LP): ≥ 1 i $< 2 \times$ LoD
- Odczyn prawdziwie ujemny (true negative, TN): Próbką ujemna (brak organizmów docelowych)

Wyniki badania precyzji dla TN, oporności MP, MTB MP i oporności MP dla próbek wykazały 100% zgodność (tabela 25).

W badaniach precyzji dla próbek wykazujących oporność słabo dodatnią wykazano zgodność 98,6%. Dla wszystkich wyników nienadających się do analizy w pierwszym badaniu, z wyjątkiem jednego, test powtórzono zgodnie z instrukcjami w ulotce pakietu. Dla próbek, dla których początkowo uzyskano wynik <MTB Low POS>, po powtórzeniu uzyskano wynik oczekiwany.

Tabela 25: Wynik badania precyzji z wykorzystaniem jednej serii testu BD MAX MDR-TB

Kategoria	Zgodność z wynikami oczekiwanymi	
	<i>M. tuberculosis</i> (95% CI)	Oporność (95% CI)
MP	100% 72/72 (94,9–100,0)	100% 72/72 (94,9–100,0)
LP	100% 72/72 (94,9–100,0)	98,6% 70/71 (92,4–99,8)
TN ^a	100% 72/72 (94,9–100,0)	100% 72/72 (94,9–100,0)

^a Dla kategorii wyników prawdziwie ujemnych (TN) odnotowana zgodność to ułamek procentowy wyników ujemnych.

Powtarzalność

Badanie powtarzalności między aparatami przeprowadzono przy użyciu tych samych paneli, co dla opisanego wyżej badania precyzji.

Próbki w każdej kategorii przebadano w trzech powtórzeniach, przez pięć (5) różnych dni, badanie wykonywało dwóch (2) różnych technologów na trzech (3) różnych aparatach przy użyciu 1 (jednej) serii odczynników.

W badaniu powtarzalności między aparatami łączna zgodność procentowa dla wyników MTB MP, MTB LP, oporności MP i TN wynosiła 100%. Łączna zgodność dla wyników oporności LP wynosiła odpowiednio 97,8% (tabela 26). Ilościową powtarzalność między placówkami dla poszczególnych kategorii próbek przedstawiono poniżej w tabeli 27.

Tabela 26: Wynik badania powtarzalności między aparatami z wykorzystaniem jednej serii testu BD MAX MDR-TB

Kategoria	Aparat 1	Aparat 2	Aparat 3	Łącznie	
				Zgodność	95% CI
TN	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100,0)
MTB LP	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100,0)
Oporność 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)
Oporność MP	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100,0)

Tabela 27: Numeryczne wartości parametru CT Score w badaniu powtarzalności między aparatami — wyniki łączne

Zmienna	Kategoria	Zgodność/ Brak	Średnia	W obrębie cyklu		Pomiędzy cyklami, w ciągu jednego dnia		Pomiędzy dniami		Pomiędzy aparatami		Łącznie	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Ct. Score (MTB1)	MP	59/90	38,6	0,81	2,1	0,00	0,0	0,21	0,6	0,00	0,0	0,84	2,2
	LP	52/90	38,5	0,88	2,3	0,38	1,0	0,00	0,0	0,18	0,5	0,98	2,5
Ct. Score (MTB2)	MP	90/90	35,8	0,70	1,9	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	0,3	0,71	2,0
	LP	90/90	36,1	0,74	2,1	0,00	0,0	0,06	0,2	0,29	0,8	0,80	2,2

UWAGA: przedstawione wartości zostały uzyskane dla substancji docelowych w próbkach, w których wykryto MTB (MTB Detected).

W badaniu powtarzalności między seriami w każdej kategorii wykonano test dla trzech powtórzeń próbek przy użyciu trzech partii odczynników na jednym aparacie, wykonując dwa cykle dziennie przez pięć różnych dni. Użyto tych samych paneli, co w opisanym powyżej badaniu precyzji. Do zebrania danych dotyczących jednej serii odczynników w badaniu powtarzalności między partiami wykorzystano wyniki z pięciu dni badania powtarzalności między aparatami. W badaniu powtarzalności między seriami łączna procentowa zgodność wynosiła odpowiednio 98,9% dla MTB MP, MTB LP i oporności MP; 96,6% dla oporności LP; 100% dla wyników TN (tabela 28).

Tabela 28: Wynik badania powtarzalności między seriami z wykorzystaniem trzech serii testu BD MAX MDR-TB

Kategoria	Seria 1	Seria 2	Seria 3	Łącznie	
				Zgodność	95% CI
TN	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9%, 100%)
MTB LP	100% (30/30)	100% (30/30)	96,7% (29/30)	98,9% (89/90)	(94,0%, 99,8%)
Oporność 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%)
Oporność MP	100% (30/30)	96,7% (29/30)	100% (30/30)	98,9% (89/90)	(94,0%, 99,8%)

Przeniesienie — zanieczyszczenie krzyżowe

Przeprowadzono badanie mające na celu zbadanie przenoszenia organizmów docelowych w ramach jednego cyklu i pomiędzy cyklami podczas przetwarzania próbek o dużym stężeniu bakterii MTBC w teście BD MAX MDR-TB. Próbkę w panelu dodatnim składały się z płwociny poddanej działaniu odczynnika STR z dodatkiem organizmów MTBC w stężeniu 1×10^6 CFU/ml. Próbkę w panelu ujemnym nie zawierały organizmów MTBC. W każdym cyklu wykonano 12 (dwanaście) powtórzeń testu dla elementu panelu o odczynie silnie dodatnim i 12 powtórzeń testu dla elementu o odczynie ujemnym, wykonując oznaczenia na przemian dla próbek ujemnych i dodatnich. Na różnych aparatach przeprowadzono łącznie 9 cykli testów po 24 próbki każdy. Spośród 108 próbek ujemnych testowanych w tym badaniu dla jednej uzyskano wynik dodatni.

PIŚMIENNICTWO

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).

Historia zmian

Wersja	Date (Data)	Raport podsumowania zmian
(08)	2019-06	Zaktualizowane wartości oporne/wrażliwe dla identyfikatora szczepu TB112 w tabeli 19. Zaktualizowana granica wykrywalności płwociny (CFU/ml) dla <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) MTBC w tabeli 21.
(09)	2020-05	Przekształcono instrukcje drukowane na format elektroniczny i dodano informacje o dostępie, aby umożliwić uzyskiwanie dokumentów ze strony bd.com/e-labeling. Objasniono przeznaczenie. Dodano dodatkowe informacje w części „Odczynniki i materiały”. Zaktualizowano rysunki 1, 2 i 3. Dodano ograniczenia odnośnie pacjentów pediatrycznych. Zaktualizowano i wyjaśniono część „Charakterystyka wydajnościowa”. Uaktualniono adresy sponsorów w Australii i Nowej Zelandii.
(10)	2020-11	Uaktualniono informacje GHS w części „Ostrzeżenia i środki ostrożności”. Tabele wydajności zostały poprawione po ulepszeniu wykrywania odporności na RIF zastosowanym w oprogramowaniu. Ta zmiana spowodowała aktualizację numerów wykrywania RIF w tabelach 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26 i 28 oraz związanych z nimi.

Niektóre symbole widoczne poniżej mogą nie obowiązywać w odniesieniu do tego produktu.

	Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbicante / Атқарушы / 제조업체 / Gamintojas / Razotajās / Tilvirkir / Producent / Producător / Производител / Výrobca / Proizvođač / Tillverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商
	Use by / Исползвайте до / Spøtfebuje do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlietot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати до ліне / 使用截止日期 YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month) ГТГГ-ММ-ДД / ГТГГ-ММ (ММ = края на месеца) RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca) AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned) JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende) EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα) AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes) AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp) AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois) GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca) ÉÉÉÉ-HH-NN / ÉÉÉÉ-HH (HH = hónap utolsó napja) AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese) 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 / Katalogusszám / 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 Толлулугу 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 limit / Temperaturbegrensning / Organizzazzjoni temperatura / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Organizzazione temperature / Ochránenie 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 série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партии / 批号 (亚批)
	Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / 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 pentru <n> teste / Достаточное 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 / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolosiți / Ne използвайте повторно / Nepoužívajte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullanmayın / Не використовувати повторно / 请勿重复使用
	Serial number / Серийн номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / 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 / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamiseks / Réservé à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárólag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек 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 / Určenie iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans 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 / Negatiieve 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 стерилизації: етиленоксид / Metoda sterilizácie: etylenoxid / 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 / 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 стерилизації: 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 / Биологический тауекелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biyojik Riskler / Біологічна небезпека / 生物学风险
	Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте 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 / Vyštraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažňal 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 рұқсат етілген жоғары 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 / Trocklagern / 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 / Ύψιφι қабатын алып таста / 벗기다 / Plešti čia / Atīmēt / Schillen / Trek av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeste / Отклеить / Odrhňte / Oljuštiti / Dra isår / Ayırma / Відклеїти / 撕下
	Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διείσδυση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Тесик тесу / 절취선 / Perforacija / Perforância / 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 / Ереп пакет бузылған болса, пайдаланба / पैके지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakuoję 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 la luz / Hoida eemal valgusest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródeł światła / Manter ao abrigo da luz / Ferij de 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 plynného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Szádrli hydrogen vodík / Hydrogen gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтектер сутегі пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas idėnradis / Waterstoffgas gegeneereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstanie wodoru / Producção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobada se vodonik / Genererad vätgas / Аңғысқан 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 / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Идентифікатор пацієнта / 患者标识号



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

 bd.com/e-labeling



Obsługa i wsparcie techniczne: Skontaktować się z lokalnym przedstawicielem firmy BD lub 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.