

În scopul *diagnosticului* in vitro
Pentru utilizare cu sistemul BD MAX™



UTILIZARE SPECIFICĂ

Analiza BD MAX™ pentru tuberculoza rezistentă la medicamente multiple (Multi Drug Resistant Tuberculosis – MDR-TB), efectuată pe sistemul BD Max, este un test de diagnosticare automat, calitativ, *in vitro*, pentru detectarea directă a ADN-ului complexului *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) în spută brută sau sedimentele de spută concentrată, pregătite din spută de la expectorația spontană sau provocată. În speciile în care se detectează ADN de MTBC, BD MAX MDR-TB detectează, de asemenea, mutațiile genei *rpoB* asociate cu rezistența la rifampicină, precum și mutații ale genei *katG* și regiunii promotorului *inhA*, ambele fiind asociate cu rezistența la izoniazidă.

Testul utilizează reacția în lanț a polimerazei (polymerase chain reaction – PCR) în timp real pentru amplificarea anumitor ținte din ADN și sonde fluorogenice de hibridizare specifice țintei pentru a detecta ADN-ul de MTBC, precum și ADN-ul asociat cu mutațiile genelor *rpoB* și *katG* și ale regiunii promotorului *inhA*, asociate tuberculozei rezistente la medicamente multiple.

Analiza BD MAX MDR-TB este concepută pentru utilizarea pe specimene de la pacienți pentru care există suspiciunea clinică de tuberculoză (TB) și care nu au primit încă tratament împotriva tuberculozei sau care au primit mai puțin de trei zile de tratament în ultimele șase luni. Acest test are rolul de facilitator de diagnosticare a tuberculozei pulmonare atunci când este utilizat împreună cu evaluarea clinică și alte rezultate de laborator.

REZUMATUL ȘI EXPLICAȚIA PROCEDURII

Tuberculoza (TB) este o boală infecțioasă cauzată de speciile complexului *M. tuberculosis* (MTBC), care continuă să fie o problemă majoră de sănătate la nivel global, cauzând anual 10,4 milioane de îmbolnăviri și 1,7 milioane de decese.¹ Tuberculoza rezistentă la medicamente multiple (MDR-TB) reprezintă o amenințare persistentă și este o formă mai complicată a bolii, deoarece MTBC este rezistent atât la rifampicină (RIF), cât și la izoniazidă (INH).¹ În 2016, au existat 600.000 de cazuri noi cu rezistență la rifampicină (RRTB), cel mai eficient medicament de primă intervenție, dintre care 490.000 au reprezentat cazuri de tuberculoză rezistentă la medicamente multiple (MDR-TB).¹ În 2016, OMS a publicat noi recomandări privind testele de TB, solicitând dezvoltarea unor teste moleculare rapide pentru detectarea MDR-TB.² Detectarea rapidă și exactă a MTBC și a formelor de rezistență la medicamente ale acestora este importantă pentru identificarea și tratarea corectă a pacienților care suferă de această boală, pentru reducerea ratei deceselor și oprirea răspândirii TB.³

Analiza BD MAX MDR-TB furnizează un rezultat integrat pentru MTBC (țintele genomice cu copii multiple IS6110 și IS1081, precum și o țintă genomică cu copie unică), rezistența la RIF (RRDR, codonii 507-533) și INH (regiunea promotorului *inhA* și *katG*, codonul 315) și automatizează procesul de testare, reducând la minim intervențiile operatorului de la momentul introducerii probei în sistemul BD MAX și până la returnarea rezultatelor. Analiza BD MAX MDR-TB efectuată pe sistemul BD MAX poate genera rezultate pentru 24 de specimene în mai puțin de 4 ore, în comparație cu metodele convenționale, bazate pe culturi, și testele de rezistență la medicamente, care pot dura câteva săptămâni.

PRINCIPIILE PROCEDURII

Spută brută sau sedimentele concentrate de spută, preparate din spută produsă prin expectorație spontană sau provocată, se recoltează de la subiecți și se transportă la laborator într-un recipient de recoltare etanș. În recipientul de recoltare, se prepară o diluție a specimenului, prin adăugarea BD MAX STR, astfel încât raportul final dintre STR și probă să fie de 2:1. Apoi, recipientul de recoltare este agitat de 10 ori, incubat la temperatura camerei timp de 5 minute și agitat viguros din nou de 10 ori. Proba tratată cu BD MAX STR se incubează, apoi, la temperatura camerei timp de 25 de minute. Folosind o BD MAX Transfer Pipet (Pipetă de transfer BD MAX), se transferă 2,5 ml din proba tratată cu STR într-un BD MAX MDR-TB Sample Tube (Flacon pentru probe BD MAX) etichetat. Flaconul pentru probe BD MAX MDR-TB este închis cu un capac cu sept și apoi transferat pe sistemul BD MAX. După generarea listei de lucru și încărcarea probei în instrumentul BD MAX, împreună cu o BD MAX MDR-TB Unitized Reagent Strip (Bandă de reactiv unificat pentru MDR-TB BD MAX) și un cartuș PCR, execuția este pornită și nu mai este necesară nicio intervenție a operatorului. Sistemul BD MAX automatizează prepararea probelor, inclusiv prin lizarea organismului țintă, extracția și concentrarea ADN-ului, rehidratarea reactivului, amplificarea și detectarea secvenței-țintă de acid nucleic printr-un proces PCR în timp real. Interpretarea semnalului este efectuată automat de către sistemul BD MAX. În plus, analiza include un control de procesare a probelor, aflat în flaconul de extracție și supus etapelor de extracție, concentrare și amplificare. Controlul de procesare a probelor are rolul de a detecta prezența substanțelor cu potențial inhibitor, precum și a eventualelor probleme de funcționare a sistemului sau reactivului.

Sistemul BD MAX utilizează o combinație de reactivi și căldură pentru a efectua lizarea celulelor și extracția ADN-ului. Acizii nucleici eliberați sunt capturați de perlele de afinitate magnetică. Perlele, împreună cu acizii nucleici care aderă la acestea, sunt spălate, iar acizii nucleici trec printr-un proces de eluție termică în tamponul de eluție. ADN-ul extras este neutralizat și transferat în flacoanele cu amestec principal pentru rehidratarea reactivilor PCR. După rehidratare, sistemul BD MAX transferă un volum fix de soluție pregătită pentru PCR în cartușul PCR BD MAX. Microvalvele din cartușul PCR BD MAX sunt etanșate de către sistem înainte de inițierea PCR, pentru menținerea în interior a amestecului de amplificare și prevenirea în acest mod a evaporării și contaminării cu amplicon.

Țintele de ADN amplificate sunt detectate cu ajutorul unor sonde de hidroliză (TaqMan®), etichetate la un capăt cu un colorant raportor fluorescent (fluorofor) și la celălalt – cu un fragment de stingător. Sondele etichetate cu fluorofori diferiți sunt utilizate pentru detectarea ADN-ului complexului *M. tuberculosis*, a rezistenței la rifampicină, a rezistenței la izoniazidă și a ampliconilor controlului de procesare a probelor pe cele cinci canale optice diferite ale sistemului BD MAX. Pentru detectarea rezistenței la rifampicină se utilizează procese chimice de denaturare termică pentru detectarea mutațiilor din regiunea celor 81 de perechi de bază ale regiunii de determinare a rezistenței la rifampicină (Rifampin Resistance Determining Region – RRDR) din gena *rpoB*, iar rezistența la izoniazidă este detectată prin identificarea mutațiilor din regiunea promotorului *inhA* și din gena *katG*. Sistemul BD MAX monitorizează aceste semnale pe parcursul fiecărui ciclu și interpretează datele la sfârșitul programului, pentru a raporta rezultatele finale.

REACTIVI ȘI MATERIALE

REF	Cuprins	Cantitate
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (Amestec principal MDR-TB) (E6) <i>Amestec principal uscat pentru PCR, care conține nucleotide, sonde (0,006% w/v) și amorse (0,01% w/v) moleculare țintă și enzimă PCR (3E-14% w/v).</i>	24 de teste (2 x 12 flacoane)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (Amestec principal MDR-TB) (E6) <i>Amestec principal uscat pentru PCR, care conține nucleotide, sonde (0,006% w/v) și amorse (0,008% w/v) moleculare țintă și pentru controlul intern de procesare a probelor și enzimă PCR (3E-14% w/v).</i>	24 de teste (2 x 12 flacoane)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips (Benzi cu reactivi MDR-TB) <i>Benzi de reactivi unificați care conțin tampon de spălare cu 0,1% v/v de Tween® 20 și 3,8% v/v de Tween 80 (0,75 ml), tampon de eluție (0,75 ml), tampon de neutralizare cu 0,02% v/v de Tween 20 (0,75 ml) și soluție de legare cu 5% v/v de Triton® X-100 (0,75 ml) și vârfuri de pipetă de unică folosință, necesare pentru procesarea probelor și extracția ADN-ului.</i>	24 de teste
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (Flacoane de extracție MDR-TB) (E7) <i>Reactiv uscat de extracție, care conține perle de afinitate magnetică pentru ADN (6,4% w/v), reactivi pentru protează (6,7% w/v) și controlul de procesare a probelor.</i>	24 de teste (2 x 12 flacoane)
	BD MAX™ MDR-TB (Flacon pentru probe MDR-TB)	24 de teste (2 x 12 flacoane)
	BD MAX™ Transfer Pipets (Pipete de transfer)	25
	Capace cu sept	25

ECHIPAMENTE ȘI MATERIALE NECESARE, DAR NEFURNIZATE

- BD MAX™ STR (Sample Treatment Reagent – reactiv de tratare a probelor) (BD nr. cat. 443806)
- BD MAX™ PCR Cartridges (Cartușe PCR) (BD nr. cat. 437519)
- Controale externe
- Halat de laborator și mănuși de unică folosință, fără pudră
- Recipiente pentru deșeuri biomedicale
- Cronometru sau temporizator

Pentru recoltarea sputei brute:

- Recipiente etanșe pentru recoltarea sputei, curate și uscate

MATERIALE RECOMANDATE, DAR NEINCLUSE ÎN KIT

- Nefelometru
- Flacoane sterile
- Perle de sticlă sterile, de 3–5 mm
- Mediu de cultură (bulion MGIT™ sau 7H9)
- Agent Middlebrook OADC
- Plăci de agar 7H10/7H11
- Phosphate Buffered Saline (Soluție salină tamponată cu fosfat)
- Baghete de împrăștiere pentru lamele
- Agitator vortex
- BD BBL™ MycoPrep™

AVERTISMENTE ȘI PRECAUȚII

Pericol



H312 Nociv în contact cu pielea.

H314 Provoacă arsuri grave ale pielii și lezarea ochilor.

H315 Provoacă iritarea pielii.

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

H319 Provoacă o iritare gravă a ochilor.

H334 Poate provoca simptome de alergii sau astm sau dificultăți de respirație în caz de inhalare.

H335 Poate provoca iritarea căilor respiratorii.

H411 Toxic pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung.

H412 Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung.

P260 Nu inspirați praful/fumul/gazul/ceața/vaporii/spray-ul.

P261 Evitați să inspirați praful/fumul/gazul/ceața/vaporii/spray-ul.

P264 Spălați-vă bine după utilizare.

P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.

P273 Evitați dispersarea în mediu.

P280 Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/ echipament de protecție a feței.

P285 În cazul în care ventilarea este insuficientă, purtați echipament de protecție respiratorie.

P301+P330+P331 ÎN CAZ DE ÎNGHIȚIRE: Clătiți gura. NU provocați vomă.

P312 Sunați la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ sau un medic, dacă nu vă simțiți bine.

P303+P361+P353 ÎN CAZ DE CONTACT CU PIELEA (sau părul): Scoateți imediat toată îmbrăcămintea contaminată. Clătiți pielea cu apă [sau faceți duș].

P363 Spălați îmbrăcămintea contaminată, înainte de reutilizare.

P321 Tratament specific (a se vedea de pe această etichetă).

P304+P340 ÎN CAZ DE INHALARE: Transportați persoana la aer liber și mențineți-o într-o poziție confortabilă pentru respirație.

P310 Sunați imediat la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ/medic.

P305+P351+P338 ÎN CAZ DE CONTACT CU OCHII: Clătiți cu atenție cu apă, timp de mai multe minute. Îndepărtați lentilele de contact, dacă există și dacă este ușor. Continuați să clătiți.

P302+P352 ÎN CAZ DE CONTACT CU PIELEA: Spălați cu multă apă/...

P333+P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Consultați medicul.

P337+P313 Dacă iritarea ochilor persistă: Consultați medicul.

P391 Colectați scurgerile de produs

P405 A se depozita sub cheie.

P403+P233 A se depozita într-un spațiu bine ventilat. Păstrați recipientul închis etanș.

P501 Aruncați conținutul/recipientul la o instalație adecvată de tratare și eliminare, în conformitate cu legile și reglementările în vigoare și cu caracteristicile produsului în momentul eliminării.

- Analiza BD MAX MDR-TB se utilizează în scopul diagnosticului *in vitro*.
- Pentru performanțe optime, analiza BD MAX MDR-TB trebuie efectuată în laboratoare care se încadrează în limitele de temperatură de 18 °C – 28 °C și limitele de umiditate relativă de 20–80%.
- Analiza BD MAX MDR-TB este concepută pentru testarea sputei brute sau a sedimentelor de spută concentrată, preparate din sputa expectorată în mod spontan sau provocat.
- Nu utilizați reactivi și/sau materiale expirate.
- Nu utilizați kitul dacă eticheta care sigilează cutia exterioară este ruptă la sosire.
- Nu utilizați reactivii dacă pungile de protecție sunt deschise sau sparte la sosire.
- Nu utilizați reactivii dacă în pungile cu reactivi nu există plăcuțe de agent deshidratant sau dacă acestea sunt rupte.
- Nu scoateți agentul deshidratant din pungile cu reactivi.
- Închideți pungile de protecție a reactivilor folosind fermoarul de etanșare, imediat după fiecare utilizare. Înainte de etanșare, eliminați aerul în exces din pungi.
- Protejați reactivii împotriva căldurii și umidității. Expunerea prelungită la umiditate poate afecta performanțele produsului.
- Nu utilizați reactivii dacă folia a fost ruptă sau deteriorată.
- Nu amestecați reactivi din pungi, kituri sau loturi diferite.

- Nu interschimbați și nu reutilizați capacele care au fost deja utilizate pe flacoane conținând probe tratate cu STR, deoarece există riscul de contaminare, care ar compromite rezultatele testelor.
- Nu reutilizați flacoanele pentru probe BD MAX.
- Verificați benzile cu reactivi unificați pentru a asigura umplerea corectă cu lichid (asigurați-vă că lichidele se află în partea de jos a rezervoarelor de reactiv) (a se vedea Figura 1).
- Verificați benzile cu reactivi unificați pentru a vă asigura că toate vârfurile de pipetă sunt prezente (a se vedea Figura 1).
- Procedați cu atenție atunci când utilizați soluții chimice, deoarece lizibilitatea codurilor de bare ale amestecului principal și flaconului de extracție poate fi afectată.
- Respectarea bunelor practici de laborator este esențială pentru executarea corectă a acestei analize. Din cauza sensibilității analitice înalte a acestui test, este necesar să procedați cu extremă atenție pentru a menține puritatea tuturor materialelor și reactivilor.
- În cazul în care alte teste PCR sunt efectuate în aceleași zone generale ale laboratorului, procedați cu atenție pentru a evita contaminarea kitului BD MAX MDR-TB, a oricăror reactivi suplimentari necesari pentru testare și a sistemului BD MAX. Evitați întotdeauna contaminarea cu microbi și deoxiribonuclează (DNază) a reactivilor. Este necesar să vă schimbați mănușile înainte de a manevra reactivii și cartușul.
- Pentru a evita contaminarea mediului cu oricare dintre ampliconi, nu dezamblați cartușul PCR BD MAX după utilizare. Garniturile din cartușele PCR BD MAX sunt concepute pentru prevenirea contaminării.
- Laboratorul trebuie să desfășoare un program de rutină de monitorizare a mediului pentru a reduce la minimum riscul de intercontaminare.
- Efectuarea analizei BD MAX MDR-TB fără respectarea intervalelor de timp și temperatură recomandate pentru transportul specimenelor poate genera rezultate nevalide. Analizele care nu sunt efectuate în intervalele specificate de timp și temperatură trebuie repetate.
- Pot fi testate controale suplimentare, în conformitate cu instrucțiunile sau cerințele reglementărilor locale, naționale, provinciale și/sau federale sau ale organizațiilor de acreditare.
- Tratați întotdeauna probele ca și când ar fi infecțioase și în conformitate cu procedurile de siguranță de laborator, precum cele de descrise în CLSI Document M29⁴ și în Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories.⁵
- Purtați îmbrăcăminte de protecție și mănuși de unică folosință atunci când manipulați orice fel de reactivi.
- Spălați-vă bine mâinile după efectuarea testului.
- Nu pipetați cu gura.
- Nu fumați și nu consumați alimente, băuturi sau gumă de mestecat în zone în care sunt manipulate probele sau reactivii din kituri.
- Eliminați reactivii neutilizați și deșeurile în conformitate cu regulamentele locale, naționale, provinciale și/sau federale.
- Pentru mai multe avertismente, precauții și proceduri, consultați Manualul de utilizare al sistemului BD MAX⁸.

DEPOZITAREA ȘI STABILITATEA

Specimenele de spută brută recoltate trebuie păstrate la temperaturi între 2 °C și 35 °C în timpul transportului, timp de până la 3 zile. Protejați-le împotriva expunerii la căldură excesivă.

Spută brută: specimenul se poate depozita timp de până la 168 de ore (7 zile) suplimentare, la 2 °C – 8 °C, înaintea tratării cu STR.

Sediment de spută: specimenul poate fi depozitat timp de până la 168 de ore (7 zile), la 2 °C – 8 °C, înaintea tratării cu STR.

Probele tratate cu BD MAX STR se pot depozita la 2 °C – 28 °C, timp de maximum 72 de ore.

Flacoanele pentru probe BD MAX MDR-TB preparate se pot depozita la 2 °C – 28 °C, timp de maximum 72 de ore după tratarea cu STR.

Componentele panoului de paraziți intestinali BD MAX MDR-TB sunt stabile la temperaturi de 2 °C – 28 °C până la data indicată a expirării. Nu utilizați componente expirate.

Amestecul principal și flacoanele de extracție BD MAX MDR-TB sunt furnizate în pungi închise etanș. Pentru a proteja produsul împotriva umidității, reetanșați-l imediat după deschidere. Flacoanele de reactiv sunt stabile timp de până la 14 zile la 2 °C – 28 °C după deschiderea inițială și reetanșarea pungii.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Recoltarea/transportul specimenelor

Pentru obținerea unui specimen adecvat, procedura de recoltare a specimenelor trebuie respectată întocmai. Toate probele trebuie recoltate și transportate conform recomandărilor Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁵, *Clinical Microbiology Procedures Handbook*⁶ sau manualului de proceduri al instituției dumneavoastră. Pacienții trebuie să fie în poziție așezată sau în picioare în timpul recoltării de spută brută. Pacienții trebuie să își clătească gura, pentru a elimina potențialele particule de mâncare sau resturi, înaintea recoltării sputei.

Sputa brută sau sedimentele concentrate de spută preparate din probe de spută produsă prin expectorație spontană sau provocată se recoltează conform următoarei proceduri:

NOTĂ: Respingeți probele care conțin particule de alimente sau alte particule solide evidente.

1. Spută brută: Utilizând un recipient etanș de recoltare pentru spută, recoltați cel puțin 1 ml de spută. Etichetați recipientul și transportați-l la laborator (consultați secțiunea Depozitarea și stabilitatea).
2. Sediment de spută: Decontaminați proba de spută cu NALC/NaOH, în conformitate cu metoda lui Kent și Kubica.⁷ Resuspendați sedimentul în cel mult 2 ml de soluție tampon fosfat/apă de 67 mM. Etichetați recipientul și transportați-l la laborator (consultați secțiunea Depozitarea și stabilitatea). Pentru testarea BD MAX MDR-TB, este necesară o cantitate de minimum 1 ml.

Prepararea specimenelor

NOTĂ: Analiza BD MAX MDR-TB poate fi utilizată numai împreună cu kitul BD MAX STR. Pașii de procesare pentru spută și sedimentele de spută sunt indicați în prospectul BD MAX STR.

NOTĂ: Un (1) BD MAX STR, o (1) pipetă de transfer, un (1) flacon pentru probă, un (1) capac cu sept, două (2) flacoane pentru amestecul principal (unul (E6) și unul (E5)), un (1) flacon de extracție [E7] și o (1) bandă de reactivi unificați sunt necesare pentru fiecare probă și fiecare control extern care va fi testat. Puneți deoparte materialele necesare din pungile sau cutiile respective. Pentru a depozita pungile de flacoane de extracție sau pentru amestecul principal care au fost deja deschise, eliminați excesul de aer și închideți-le folosind fermoarul de etanșare.

1. Etichetați un flacon pentru probe BD MAX MDR-TB (cu capac transparent) cu datele corespunzătoare de identificare a specimenului. Nu acoperiți codul de bare 2D, nu scrieți pe acesta și nu amplasați eticheta pe acesta.
Pentru fiecare probă de spută brută sau sediment de spută: (Pașii 2–7 descriu utilizarea BD MAX STR [nu este inclus]. Pentru informații suplimentare, consultați broșura din pachetul BD MAX STR.)
2. Lăsați proba să se echilibreze la temperatura camerei.
3. Deschideți cu grijă capacul recipientului etanș de recoltare pentru spută, având grijă să nu vărsați proba.
4. Deschideți cu grijă flaconul de BD MAX STR și adăugați volumul necesar, astfel încât raportul final dintre STR și probă să fie de 2:1.
5. Acoperiți recipientul de recoltare și agitați soluția viguros (nu prin vortex) de 10 ori (o mișcare în sus și în jos înseamnă 1 dată).
6. Incubați la temperatura camerei timp de 5 minute și agitați viguros din nou de 10 ori.
7. Incubați proba tratată cu BD MAX STR la temperatura camerei timp de 25 de minute.
8. Scoateți capacul de pe flaconul pentru probă BD MAX MDR-TB și păstrați capacul dur dacă urmează să depozitați proba.
9. Folosind pipeta de transfer furnizată, transferați 2,5 ml din proba de spută tratată cu STR într-un flacon pentru probă BD MAX MDR-TB etichetat. Asigurați-vă că ID-ul probei de pe flaconul pentru probă BD MAX MDR-TB corespunde etichetei de pe recipientul de recoltare.
10. Astupați flaconul pentru probă BD MAX MDR-TB cu un capac albastru cu sept
11. Preparați restul de specimene pentru testare, repetând pașii 1–10 înainte de a trece la alte specimene.
12. Continuați cu secțiunea Utilizarea sistemului BD MAX pentru a efectua testarea BD MAX MDR-TB pe sistemul BD MAX.

Utilizarea sistemului BD MAX

NOTĂ: Consultați Manualul de utilizare al sistemului BD MAX⁸ pentru instrucțiuni detaliate (a se vedea secțiunea Utilizarea).

NOTĂ: Testarea kitului BD MAX MDR-TB trebuie efectuată imediat după transferul specimenului tratat cu STR în flaconul pentru probă de mai sus (consultați „Prepararea specimenelor”, pasul 9).

1. Porniți sistemul BD MAX (dacă nu ați făcut deja acest lucru) și autentificați-vă completând câmpurile <user name> (Nume utilizator) și <password> (Parolă).
2. Este necesar să vă schimbați mănușile înainte de a manevra reactivii și cartușele.
3. Scoateți numărul necesar de benzi cu reactivi unificați din kitul BD MAX MDR-TB. Loviți ușor fiecare dintre benzile cu reactivi unificați de o suprafață dură pentru a vă asigura că toate lichidele se află în partea de jos a flacoanelor.
4. Scoateți din pungile de protecție deoparte numărul necesar de flacoane de extracție și flacoane pentru amestecul principal din kitul BD MAX MDR-TB.
5. Eliminați excesul de aer și închideți pungile cu fermoarele de etanșare.
6. Pentru fiecare probă care va fi testată, introduceți o (1) bandă cu reactivi unificați în stativul sistemului BD MAX, începând cu poziția 1 a stativului A.
7. Fixați un (1) flacon de extracție (E7) (folie albă) pe fiecare bandă cu reactivi unificați, în poziția 1 (a se vedea Figura 1).
8. Fixați un (1) flacon pentru amestecul principal BD MAX MDR-TB (E6) (folie verde) pe fiecare bandă cu reactivi unificați, în poziția 2 (a se vedea Figura 1).
9. Fixați un (1) flacon pentru amestecul principal BD MAX MDR-TB (E5) (folie albastră) pe fiecare bandă cu reactivi unificați, în poziția 4 (a se vedea Figura 1).

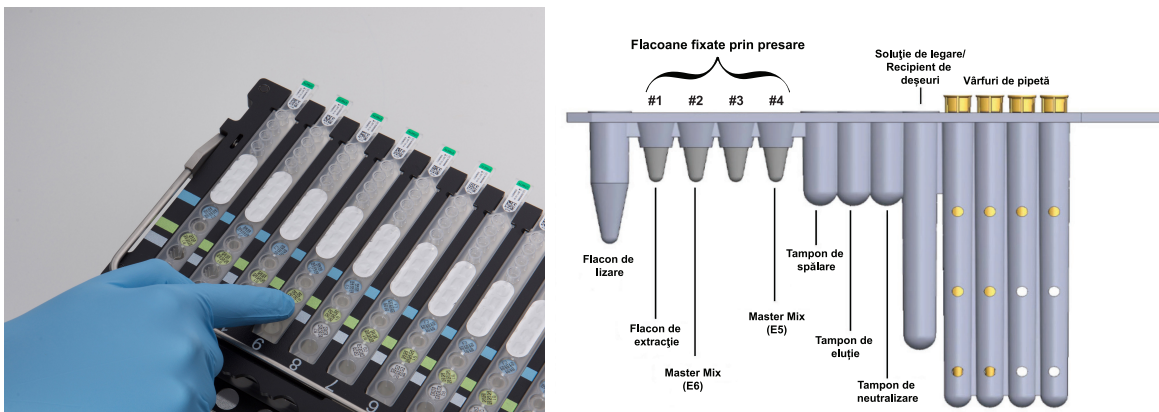


Figura 1: Fixați flacoanele de extracție BD MAX MDR-TB și flacoanele pentru amestecul principal BD MAX MDR-TB pe benzile cu reactivi unificați.

10. Faceți clic pe pictograma Run (Execuție), apoi pe Inventory (Inventar). Introduceți numărul lotului kitului BD MAX MDR-TB (pentru urmărirea loturilor), fie scanând codul de bare cu scannerul, fie introducându-l manual (în caseta exterioră).
- NOTĂ: Repetați pasul 10 ori de câte ori este utilizat un kit dintr-un lot nou.**
11. Navigați la Worklist (Listă de lucru). Din meniul derulant, selectați <BD MAX MDR TB 70>.
 12. Introduceți ID-ul flaconului pentru probă BD MAX MDR-TB, ID-ul și numărul de acces al pacientului (dacă este cazul) în lista de lucru, fie scanând codul de bare cu scannerul, fie introducând manual valorile.
 13. Selectați numărul corespunzător al lotului kitului (indicat pe ambalajul exterior al kitului BD MAX MDR-TB) din meniul derulant.
 14. Repetați pașii 11–13 pentru toate flacoanele de probe rămase.
 15. Introduceți flacoanele pentru probe în stativele sistemului BD MAX care corespund benzilor cu reactivi unificați asamblate la pașii 6–9.
- NOTĂ: Amplasați flacoanele pentru probe în stativul pentru specimene cu etichetele cu coduri de bare 1D orientate spre exterior (ceea ce va facilita scanarea flacoanelor pentru probe în timpul înregistrării acestora).**
16. Introduceți numărul necesar de cartușe PCR BD MAX în sistemul BD MAX (a se vedea Figura 2):
 - Fiecare cartuș PCR BD MAX permite procesarea a maximum 12 de probe.
 - Sistemul BD MAX va selecta automat poziția și rândul cartușului PCR BD MAX pentru fiecare execuție. Cartușele PCR BD MAX pot fi utilizate de mai multe ori, până la epuizarea tuturor culoarelor.
 - Pentru un grad maxim de utilizare a cartușelor PCR BD MAX, utilizați modul 2000 Sample (2.000 probe) și selectați Run Wizard (Executare expert) sub fila Worklist (Listă de lucru) pentru alocările culoarelor.
 - Consultați BD MAX System User's Manual (Manualul de utilizare al sistemului BD MAX)⁸ pentru mai multe detalii.



Figura 2: Încărcați cartușele PCR BD MAX

17. Încărcați stativele în sistemul BD MAX (a se vedea Figura 3).



Figura 3: Încărcați stativele în sistemul BD MAX

18. Închideți capacul sistemului BD MAX și faceți clic pe <Start> pentru a începe procesarea.

19. La sfârșitul execuției, verificați imediat rezultatele sau depozitați flacoanele pentru probe 2 °C – 28 °C timp de maximum 72 de ore după tratarea cu STR până la verificarea rezultatelor.

NOTĂ: Înlocuiți capacul cu sept cu un capac dur înainte de a depozita proba.

NOTĂ: Flacoanele pentru probe BD MAX MDR-TB preparate se pot depozita la 2 °C – 28 °C, timp de maximum 72 de ore. Dacă se obține un rezultat IND (nedeterminat), UNR (neconcludent) sau INC (incomplet) sau în caz de eșec al controlului extern, testul trebuie repetat cu ajutorul flaconului pentru probă preparat, în intervalul de timp indicat (a se vedea secțiunea Repetarea procedurii de testare).

NOTĂ: În caz de eroare a controlului extern, repetați testarea tuturor probelor folosind controale externe proaspăt preparate (a se vedea secțiunea Controlul de calitate).

CONTROLUL DE CALITATE

Procedurile de control de calitate servesc la monitorizarea performanțelor analizei. Laboratoarele trebuie să stabilească numărul, tipul și frecvența materialelor de control al testelor, în conformitate cu recomandările sau cerințele reglementărilor locale, provinciale, statale, federale și/sau naționale sau ale organizațiilor de acreditare pentru a monitoriza eficiența întregului proces de analiză. Pentru recomandări generale privind controlul de calitate, utilizatorul poate consulta CLSI MM3⁹ și EP12.¹⁰

1. Materialele utilizate drept controale externe nu sunt furnizate de către BD. Controalele externe pozitive și negative nu sunt utilizate de către software-ul sistemului BD MAX în scopul interpretării rezultatelor testelor efectuate asupra probelor. Controalele externe sunt tratați în mod identic cu probele de la pacienți. BD MAX STR este necesar pentru prepararea controalelor externe. (Consultați tabelul din secțiunea Interpretarea rezultatelor pentru interpretarea rezultatelor analizelor controalelor externe.)
2. Analiza unui control extern pozitiv și a unui control extern negativ trebuie executată cu frecvență cel puțin zilnică până ce o validare adecvată a procesului este obținută pentru sistemul BD MAX în fiecare configurație de laborator. Dacă se reduce frecvența testelor controalelor, acest lucru va avea loc cu respectarea reglementărilor aplicabile.
3. Controlul extern pozitiv are rolul de a detecta doar erorile semnificative ale reactivilor. Controlul negativ extern este utilizat pentru detectarea contaminării (sau transportului contaminant al) reactivilor sau mediului de către acizii nucleici țintă.
4. Tulpinile de control trebuie testate în conformitate cu recomandările sau cerințele reglementărilor locale, provinciale, statale și/sau federale sau ale organizațiilor de acreditare pentru a monitoriza eficiența întregului proces de analiză.
5. Sunt recomandate diferite tipuri de controale externe, pentru ca utilizatorul să îl poată alege pe cel mai adecvat pentru a asigura calitatea în propriul său laborator.
 - a. Controalele negative externe trebuie să conțină 2,5 ml de soluție STR (2 părți STR: 1 parte apă deionizată).
 - b. Controlul pozitiv extern: O suspensie conținând orice organism verificat din complexul *M. tuberculosis* obținut comercial sau prin proceduri de izolare a culturii dintr-o probă caracterizată anterior și despre care se știe că este pozitivă.

Dacă se utilizează organisme de control:

- a. Creșteți organismul în bulion 7H9 sau MGIT, completat cu OADC la 37 °C. Continuați creșterea până la o turbiditate aproximativă de ≥0,5 McFarland (în mod normal, timp de 7–10 zile; procesul poate dura mai mult în funcție de tulpină).
- b. Eliminați cultura lichidă prin centrifugare timp de 10 minute la 3.000 g.
- c. Suspended din nou organismul în soluție salină tamponată cu fosfat (PBS).
- d. Transferați suspensia într-un flacon steril, conținând maximum zece (10) perle de 3–5 mm. Centrifugați cultura timp de cca 30 de secunde.
- e. Lăsați suspensia să se decanteze timp de cca 5 minute, pentru a permite particulelor mai mari să ajungă în partea de jos a flaconului.

- f. Transferați suspensia într-un nou flacon steril, evitând sedimentele compactate în partea de jos a flaconului și asigurându-vă că turbiditatea rămâne $\geq 0,5$ McFarland.
 - 1) Dimensiunile flaconului trebuie alese în funcție de nefelometru.
 - g. Efectuați diluțiile în serie și amplasați organismul pe plăci de agar (7H10 sau 7H11) pentru cuantificare. Incubați plăcile la 37 °C timp de 2–4 săptămâni.
 - h. După cuantificarea organismului, diluați organismul până la o concentrație de 1×10^5 CFU/ml în PBS.
 - 1) Suspensia poate fi preparată la diluția finală, împărțită în alicote de 300 μ l, congelată și utilizată pentru testele de rutină.
 - i. Adăugați 2,25 ml de soluție STR (2 părți STR: 1 parte apă deionizată) în flaconul pentru probe.
 - j. Adăugați 250 μ l din diluția finală în flaconul pentru probe BD MAX MDR-TB și astupați flaconul folosind capacul albastru cu sept.
 - k. Procesati controlul extern ca și când ar fi o probă de la pacient, conform procedurii indicate în secțiunea Utilizarea sistemului BD MAX.
6. Toate controalele externe trebuie să genereze rezultatele estimate (pozitive pentru controlul pozitiv extern, negative pentru controlul negativ extern) și nu trebuie să existe controale externe eșuate (rezultate UNR sau IND). Consultați tabelul de mai jos pentru rezultatele acceptabile ale controalelor pozitive externe:

M. tuberculosis organism sau specimen caracterizat	Rezultatul analizei
Susceptibil la RIF și susceptibil la INH	MTB Detected (MTB detectat), RIF Resistance NOT Detected (Rezistență la RIF nedetectată), INH Resistance NOT Detected (Rezistență la INH nedetectată)
Susceptibil la RIF/rezistent la INH	MTB Detected (MTB detectat), RIF Resistance NOT Detected (Rezistență la RIF nedetectată), INH Resistance Detected (Rezistență la INH detectată)
Rezistent la RIF/susceptibil la INH	MTB Detected (MTB detectat), RIF Resistance Detected (Rezistență la RIF detectată), INH Resistance NOT Detected (Rezistență la INH nedetectată)
Rezistent la RIF/rezistent la INH	MTB Detected (MTB detectat), RIF Resistance Detected (Rezistență la RIF detectată), INH Resistance Detected (Rezistență la INH detectată)

- a. Un control negativ extern care generează un rezultat pozitiv al testului indică o problemă de manevrare și/sau contaminare a probelor. Consultați tehnica de manevrare a probelor pentru a evita confundarea și/sau contaminarea acestora. Un control pozitiv extern care generează un rezultat negativ indică o problemă de manevrare și/sau preparare a probelor. Consultați tehnica de manevrare/preparare a probelor.
- b. Un control negativ extern care generează un rezultat UNR, IND sau INC al testului indică o eroare a reactivilor sau a sistemului BD MAX. Consultați monitorul sistemului BD MAX pentru a vedea dacă există orice mesaje de eroare. Consultați secțiunea Depanarea din Manualul de utilizare al sistemului BD MAX[®] pentru interpretarea codurilor de avertizare și eroare. Dacă problema persistă, utilizați reactivi dintr-o pungă intactă sau utilizați kituri BD MAX MDR-TB.
- c. Fiecare flacon pentru extracție BD MAX MDR-TB conține un control de procesare a probelor, constând într-o plasmidă ce conține o secvență de ADN țintă sintetic. Controlul de procesare a probelor este supus unor proceduri de extracție, eluție și amplificare, împreună cu orice ADN țintă prezent în proba procesată. Controlul de procesare a probelor monitorizează eficiența de capturare, spălare și eluție a ADN-ului în etapele de procesare a probelor, precum și eficiența amplificării și detectării ADN-ului țintă în timpul analizei PCR. Dacă rezultatul controlului de procesare a probelor nu corespunde criteriilor de acceptare, rezultatul probei va fi raportat ca UNR; orice rezultate MTBC pozitive („MTBC detectat”) vor fi, însă, raportate. Repetați orice probă raportată ca UNR în conformitate cu secțiunea „Repetarea procedurii de testare” de mai jos.

INTERPRETAREA REZULTATELOR

Rezultatele sunt disponibile în fila **<Results>** (Rezultate) din fereastra **<Results>** (Rezultate) de pe monitorul sistemului BD MAX. Software-ul sistemului BD MAX interpretează automat rezultatele testelor. Rezultatele sunt raportate pentru fiecare dintre analizi și pentru controlul de procesare a probelor. Rezultatul unui test poate fi MTB Detected (MTB detectat), MTB Low POS (MTB slab pozitiv), MTB NOT Detected (MTB nedetectat), RIF Resistance Detected (Rezistență la RIF detectată), RIF Resistance NOT Detected (Rezistență la RIF nedetectată), RIF Resistance UNREPORTABLE (Rezistență la RIF NERAPORTABILĂ), INH Resistance Detected (Rezistență la INH detectată) (*se raportează, de asemenea, katG Mut NOT Detected (Mutație katG nedetectată); katG Mut Detected (Mutație katG detectată); inhApr Mut NOT detected (Mutație inhApr nedetectată); inhApr Mut Detected (Mutație inhApr detectată)*), INH Resistance NOT Detected (Rezistență la INH nedetectată), INH Resistance UNREPORTABLE (Rezistență la INH NERAPORTABILĂ) sau UNR (Unresolved – Neconcludent), în funcție de starea de amplificare a țintei și a controlului de procesare a probelor. Rezultatele IND (Indeterminate – Nedeterminat) sau INC (Incomplete – Incomplet) sunt cauzate de erori la sistemul BD MAX. Interpretarea rezultatelor BD MAX MDR-TB este descrisă mai jos, în Tabelul 1.

Tabelul 1: Interpretarea rezultatelor analizei BD MAX MDR-TB

REZULTAT RAPORTAT AL ANALIZEI		INTERPRETAREA REZULTATELOR
MTB detectat		ADN complex <i>Mycobacterium tuberculosis</i> detectat
MTB slab POS		ADN complex <i>Mycobacterium tuberculosis</i> detectat, parametrii de rezistență nu sunt măsurabili; ≥ 2 sonde pentru <i>RRDR</i> ^a , <i>katG</i> sau promotor <i>inhA</i> nu au returnat un semnal, ceea ce indică o încărcare bacteriană scăzută
MTB NOT Detected (MTB nedetectat)		Nu a fost detectat ADN complex <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; a fost detectat controlul de procesare a probelor
RIF Resistance Detected (Rezistență la RIF detectată)		Au fost detectate una sau mai multe mutații în <i>RRDR</i> ^a
RIF Resistance NOT Detected (Rezistență la RIF nedetectată)		Nu au fost detectate mutații în <i>RRDR</i> ^a
RIF Resistance UNREPORTABLE (Rezistență la RIF NERAPORTABILĂ)		ADN complex <i>Mycobacterium tuberculosis</i> detectat, însă parametrii de rezistență RIF nu sunt măsurabili; o singură sondă <i>rpoB</i> nu a returnat un semnal iar restul sondelor <i>rpoB</i> prezintă semnale de tip sălbatic
INH Resistance Detected (Rezistență la INH detectată) ^c	<i>katG</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>katG</i> nedetectată)	A fost detectat ADN rezistent la INH; nu au fost detectate mutații în ținta de analiză <i>katG</i>
	<i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată)	A fost detectat ADN rezistent la INH; au fost detectate una sau mai multe mutații în ținta de analiză <i>katG</i>
	<i>inhApr</i> ^b Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)	A fost detectat ADN rezistent la INH; nu au fost detectate mutații în ținta de analiză promotor <i>inhA</i>
	<i>inhApr</i> ^b Mut Detected (Mutație <i>inhApr</i> detectată)	A fost detectat ADN rezistent la INH; au fost detectate una sau mai multe mutații în ținta de analiză promotor <i>inhA</i>
INH Resistance NOT Detected (Rezistență la INH nedetectată)		Nu au fost detectate mutații în țintele de analiză <i>katG</i> și promotor <i>inhA</i>
INH Resistance UNREPORTABLE (Rezistență la INH NERAPORTABILĂ)		ADN complex <i>Mycobacterium tuberculosis</i> detectat, însă parametrii de rezistență INH nu sunt măsurabili; fie sonda <i>katG</i> , fie sonda promotor <i>inhA</i> nu a returnat un semnal iar celălalt semnal este de tip sălbatic
MTB Unresolved (MTB UNR) (MTB neconcludent)		Nu a fost detectat ADN complex <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; nu a fost detectat controlul de procesare a probelor (indică o probă cu caracter inhibitor sau o eroare a reactivilor)
Nedeterminat (IND)		Rezultat nedeterminat (IND) cauzat de o eroare a sistemului BD MAX (cu cod de avertizare sau eroare ^d)
Incomplet (INC)		Execuție incompletă (cu cod de avertizare sau eroare ^d)

^a RRDR= regiunea de determinare a rezistenței la rifamicină (regiunea celor 81 de perechi de bază ale genei *rpoB*, codonii 507–533)

^b *inhApr* = regiunea promotorului *inhA*

^c Dacă rezistența *katG* sau *inhApr* (Mut NOT Detected (Mutație nedetectată) sau Mut Detected (Mutație detectată)) nu este raportată împreună cu rezultatul INH Resistance Detected (Rezistență la INH detectată), semnalarea țintei respective este neraportabilă. Sonda de analiză pentru ținta respectivă nu a returnat un semnal.

^d Consultați secțiunea Depanarea din Manualul de utilizare al sistemului BD MAX[®] pentru interpretarea codurilor de avertizare și eroare.

REPETAREA PROCEDURII DE TESTARE

NOTĂ: În flaconul pentru probe BD MAX MDR-TB, este disponibil un volum suficient pentru o repetare a testului. În cazul flacoanelor pentru probe BD MAX MDR-TB preparate și depozitate la 2 °C – 28 °C, repetarea testului trebuie efectuată în interval de 72 de ore după tratarea inițială cu BD MAX STR a specimenului. Și restul specimenului de spută tratată cu STR poate fi utilizat pentru repetarea testului în interval de 72 de ore, dacă este depozitat la 2 °C – 28 °C.

NOTĂ: Puteți testa probe noi simultan cu cele pentru care se repetă testul.

Rezultatul MTB Low POS (MTB slab pozitiv)

Rezultatele MTB Low POS (MTB slab pozitiv) sunt obținute în situația în care probele sunt MTB-pozitive și survine o pierdere a semnalului pentru ≥ 2 sonde ale țintei de rezistență, ceea ce indică o încărcare bacteriană aflată între limitele de detectare ale analizelor de detectare a MTB și determinare a rezistenței.

Testul poate fi repetat conform indicațiilor de mai sus; există, însă, probabilitatea ca rezultatele de rezistență să nu fie raportate, deoarece încărcarea bacteriană a probei se poate afla sub limitele de detectare ale analizei RIF și/sau INH.

Probele pot fi repetate din flacoanele pentru probe corespunzătoare, în intervalele de timp definite mai sus. Reporniți procesul din secțiunea „Utilizarea sistemului BD MAX”. Restul probei de spută poate fi utilizat, de asemenea, pentru repetarea testului, în condițiile preparării unui nou flacon pentru probă, în intervalele de timp definite mai sus. Reporniți procesul din secțiunea „Pregătirea probelor”.

Rezultatul RIF/INH Resistance Unreportable (Rezistență la RIF/INH neraportabilă)

Rezultatele de tip Rezistență neraportabilă pot fi obținute în cazul în care semnalul unei sonde pentru ținta de rezistență este pierdut. Testul trebuie repetat conform indicațiilor de mai sus.

Probele pot fi repetate din flacoanele pentru probe corespunzătoare, în intervalele de timp definite mai sus. Reporniți procesul din secțiunea „Utilizarea sistemului BD MAX”. Restul probei de spută poate fi utilizat, de asemenea, pentru repetarea testului, în condițiile preparării unui nou flacon pentru probă, în intervalele de timp definite mai sus. Reporniți procesul din secțiunea „Pregătirea probelor”.

Rezultat MTB UNR

Rezultatele MTB UNR pot fi obținute în cazul în care o inhibiție asociată probei sau o eroare a reactivilor împiedică amplificarea corectă a țintei și/sau a controlului de procesare a probei. În cazul în care controlul de procesare a probei nu este amplificat, rezultatul raportat pentru probă va fi MTB UNR. Testul trebuie repetat conform indicațiilor de mai sus.

Probele pot fi repetate din flacoanele pentru probe corespunzătoare, în intervalele de timp definite mai sus. Reporniți procesul din secțiunea „Utilizarea sistemului BD MAX”. Restul probei de spută tratată cu STR poate fi utilizat, de asemenea, pentru repetarea testului, în condițiile preparării unui nou flacon pentru probă, în intervalele de timp definite mai sus. Reporniți procesul din secțiunea „Pregătirea probelor”.

Rezultatele IND (nedeterminate)

Rezultatele IND (nedeterminate) pot fi obținute în cazul unei erori a sistemului. Probele pot fi repetate din flacoanele pentru probe corespunzătoare, în intervalele de timp definite mai sus. Reporniți procesul pornind de la secțiunea „Utilizarea sistemului BD MAX”. Restul probei de spută tratată cu STR, preparată într-un nou flacon pentru probă, poate fi utilizat, de asemenea, pentru repetarea testului, în intervalul de timp definit mai sus. Repetați procedura din secțiunea Prepararea specimenelor. Pentru interpretarea mesajelor cu coduri de avertizare sau eroare, consultați Manualul de utilizare BD MAX⁸ (a se vedea secțiunea Depanarea).

Rezultatele Incomplete (Incomplet)

Rezultatele incomplete pot fi obținute în cazul în care pregătirea specimenului sau procedura PCR nu este finalizată. Probele pot fi repetate din flacoanele pentru probe corespunzătoare, în intervalele de timp definite mai sus. Reporniți procesul pornind de la secțiunea „Utilizarea sistemului BD MAX”. Restul probei de spută tratată cu STR, preparată într-un nou flacon pentru probă, poate fi utilizat, de asemenea, pentru repetarea testului, în intervalul de timp definit mai sus. Repetați procedura din secțiunea Prepararea specimenelor. Pentru interpretarea mesajelor cu coduri de avertizare sau eroare, consultați Manualul de utilizare al sistemului BD MAX⁸ (a se vedea secțiunea Depanarea).

Eroare control extern

Atunci când sunt testate, controalele externe trebuie să genereze rezultatele așteptate. Dacă probele trebuie repetate din cauza unui rezultat incorect al controlului extern, acestea trebuie repetate în flacoanele pentru probe ale acestora, împreună cu controale externe proaspăt preparate, în intervalele de timp definite mai sus. Reporniți procesul pornind de la secțiunea „Utilizarea sistemului BD MAX”.

LIMITĂRILE PROCEDURII

- Acest produs nu trebuie utilizat decât pe sistemul BD MAX, de către personal de laborator instruit corespunzător.
- Acest produs este conceput pentru a fi utilizat numai cu spută brută tratată cu BD MAX STR sau sedimente concentrate de spută preparate din spută produsă prin expectorație spontană sau provocată.
- Un rezultat eronat poate apărea din cauza recoltării, manevrării sau depozitării incorecte a specimenelor, din cauza unei erori tehnice, a confundării probelor sau din cauza faptului că numărul organismelor din specimen este mai mic decât pragul de sensibilitate al testului.
- Dacă rezultatul analizei BD MAX MDR-TB este IND, INC sau UNR, testul trebuie repetat.
- În prezența Mucin la niveluri de peste 1,5% w/v (secțiunea Tabelul 24 Caracteristici de performanță) s-au observat interferențe cu analiza BD MAX MDR-TB.
- Un rezultat BD MAX MDR-TB pozitiv nu indică neapărat prezența unor organisme viabile. Acesta indică, însă, prezența ADN-ului țintă.
- Mutațiile sau polimorfismele în regiunile de legare a amorselor sau probelor pot afecta detectarea variantelor-țintă noi sau necunoscute, ceea ce va duce la generarea unui rezultat incorect al analizei BD MAX MDR-TB.
- În mod similar cu toate testele bazate pe PCR, nivelurile extrem de scăzute ale țintei, aflate sub pragul de detectare al analizei (LoD), pot fi detectate, însă este posibil ca rezultatele să nu poată fi reproduse.
- Rezultatele fals negative pot apărea în urma pierderii acidului nucleic, cauzată de recoltarea, transportul sau depozitarea incorectă a specimenelor sau de lizarea bacteriană inadecvată. Controlul de procesare a probelor a fost adăugat în test pentru a facilita identificarea probelor care conțin inhibitori ai amplificării PCR și ca mijloc de control al integrității reactivilor și al sistemului de analiză ca întreg. Controlul de procesare a probelor nu indică dacă acidul nucleic a fost pierdut din cauza recoltării, transportului sau depozitării incorecte a probelor sau dacă celulele bacteriene au fost lizate inadecvat.
- Rezultatele analizei BD MAX MDR-TB pot fi afectate sau nu de terapia medicală concurentă, ceea ce poate reduce cantitatea prezentă din țintă.
- Acest test este unul calitativ; nu oferă valori cantitative și nu oferă nicio indicație privind cantitatea organismelor prezente.
- Performanțele analizei BD MAX MDR-TB nu au fost evaluate cu probe de la pacienți pediatrici.

VALORI ESTIMATE

Rata de pozitivitate a specimenelor ale căror rezultate sunt pozitive pentru *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), rezistența la rifampicină (RIF) și rezistența la izoniazidă (denumit și hidrazid de izonicotinil) (INH) depinde de populația de pacienți. Printre factori se numără și țara de origine. În cadrul studiului clinic BD MAX MDR-TB (martie 2016–august 2017), a fost colectate prospectiv 761 de probe de spută din țări cunoscute ca având o incidență ridicată a cazurilor de TB și MDR-TB; probele au fost, apoi, congelate. Fiecare probă de spută a fost separată în două (2) părți, una urmând a fi digerată prin metoda de digestie NALC/NaOH⁷ (procesată), iar cealaltă urmând a fi utilizată ca probă brută (fără digestie). Procedura BD MAX MDR-TB a fost efectuată pe ambele părți. Rata de pozitivitate la MTB a fost calculată pentru 635 de probe de spută brută și 674 de probe de spută procesată, conforme la nivel de specimen și BD MAX MDR-TB cu un rezultat raportabil (Tabelul 2). Rata de pozitivitate la RIF a fost calculată pentru 316 de probe de spută brută și 334 de probe de spută procesată, conforme la nivel de probă și BD MAX MDR-TB cu un rezultat raportabil pentru RIF. Rata de pozitivitate la INH a fost obținută pentru 327 de probe de spută brută și 338 de probe de spută procesată, conforme la nivel de probă și BD MAX MDR-TB cu un rezultat raportabil pentru INH. Aceste probe au fost obținute din 6 țări.

Tabelul 2: Pozitivitatea BD MAX MDR-TB pentru probe congelate, în funcție de țara de origine a sputei

Țara de recoltare	Tip probă	Rată de pozitivitate MAX		
		MTB	RIF	INH
Mali	Spută brută	43,0% (92/214)	4,2% (3/72)	8,3% (6/72)
	Spută procesată	41,0% (87/212)	5,6% (4/71)	9,6% (7/73)
Mexic	Spută brută	100% (5/5)	0,0% (0/5)	0,0% (0/5)
	Spută procesată	75,0% (6/8)	0,0% (0/6)	0,0% (0/6)
Republica Moldova	Spută brută	94,3% (82/87)	28,2% (20/71)	43,9% (36/82)
	Spută procesată	96,6% (84/87)	33,3% (25/75)	43,0% (34/79)
Rusia	Spută brută	87,5% (14/16)	50,0% (5/10)	36,4% (4/11)
	Spută procesată	81,3% (13/16)	33,3% (3/9)	40,0% (4/10)
Africa de Sud	Spută brută	69,2% (72/104)	0,0% (0/65)	1,6% (1/64)
	Spută procesată	67,3% (70/104)	1,5% (1/68)	1,6% (1/64)
Uganda	Spută brută	51,9% (107/206)	1,1% (1/91)	3,3% (3/91)
	Spută procesată	53,7% (131/244)	0,0% (0/103)	2,9% (3/104)
Necunoscut	Spută brută	66,7% (2/3)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)
	Spută procesată	66,7% (2/3)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)
Total	Spută brută	58,9% (374/635)	9,2% (29/316)	15,3% (50/327)
	Spută procesată	58,3% (393/674)	9,9% (33/334)	14,5% (49/338)

În cadrul unui al doilea studiu clinic BD MAX MDR-TB (mai 2017–martie 2018), au fost colectate prospectiv 1063 de probe de spută din țări cunoscute ca având o incidență ridicată a cazurilor de TB și MDR-TB. Fiecare probă de spută proaspătă a fost separată în două (2) părți, una urmând a fi digerată prin metoda de digestie NALC/NaOH⁷ (procesată), iar cealaltă urmând a fi utilizată ca probă brută (fără digestie). Procedura BD MAX MDR-TB a fost efectuată pe ambele părți. Rata de pozitivitate la MTB a fost calculată pentru 953 de probe de spută brută și 965 de probe de spută procesată, conforme la nivel de probă și BD MAX MDR-TB cu un rezultat raportabil (Tabelul 3). Rata de pozitivitate la RIF a fost calculată pentru 255 de probe de spută brută și 236 de probe de spută procesată, conforme la nivel de probă și BD MAX MDR-TB cu un rezultat raportabil pentru RIF. Rata de pozitivitate la INH a fost obținută pentru 256 de probe de spută brută și 233 de probe de spută procesată, conforme la nivel de probă și BD MAX MDR-TB cu un rezultat raportabil pentru INH. Aceste probe au fost obținute din patru țări.

Tabelul 3: Pozitivitatea BD MAX MDR-TB pentru probe proaspete, în funcție de țara de origine a sputei

Țara de recoltare	Tip probă	Rată de pozitivitate MAX		
		MTBC	RIF	INH
India	Spută brută	42,3% (52/123)	4,4% (2/45)	9,3% (4/43)
	Spută procesată	43,5% (54/124)	2,5% (1/40)	10,0% (4/40)
Peru	Spută brută	49,6% (125/252)	13,1% (16/122)	15,4% (19/123)
	Spută procesată	49,0% (124/253)	14,5% (17/117)	14,2% (16/113)
Africa de Sud	Spută brută	10,4% (33/318)	0,0% (0/22)	0,0% (0/23)
	Spută procesată	12,1% (39/322)	4,5% (1/22)	5,0% (1/20)
Uganda	Spută brută	28,8% (75/260)	3,0% (2/66)	4,5% (3/67)
	Spută procesată	26,7% (71/266)	3,5% (2/57)	5,0% (3/60)
Total	Spută brută	29,9% (285/953)	7,8% (20/255)	10,2% (26/256)
	Spută procesată	29,8% (288/965)	8,9% (21/236)	10,3% (24/233)

Valoarea predictivă pozitivă (Positive Predictive Value – PPV) ipotetică și valoarea predictivă negativă (Negative Predictive Value – NPV) ipotetică au fost calculate și incluse în Tabelele 4–6 pentru MTB, rezistența la RIF și, respectiv, rezistența la INH. Aceste calcule sunt bazate pe valorile calculate pentru prevalența ipotetică, sensibilitatea generală și specificitatea generală și comparate cu metodele de referință ale studiului.

Tabelul 4: Valorile predictive ipotetice, pozitive și negative, pentru *M. tuberculosis* în probe proaspete, după tipul de spută

Tip probă MAX	MTBC			PPV		NPV	
	Prevalență	Sensibilitate generală	Specificitate generală	Estimare	95% IF	Estimare	95% IF
Spută brută	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%)
Spută procesată	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%)

Tabelul 5: Valorile predictive ipotetice, pozitive și negative, pentru rezistența la rifampicină (RIF) a *M. tuberculosis* din probe proaspete, după tipul de spută

Tip probă MAX	RIF			PPV		NPV	
	Prevalență	Sensibilitate generală	Specificitate generală	Estimare	95% IF	Estimare	95% IF
Spută brută	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%)
Spută procesată	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%)

Tabelul 6: Valorile predictive ipotetice, pozitive și negative, pentru rezistența la izoniazid (INH) a *M. tuberculosis* din probe proaspete, după tipul de spută

Tip probă MAX	INH			PPV		NPV	
	Prevalență	Sensibilitate generală	Specificitate generală	Estimare	95% IF	Estimare	95% IF
Spută brută	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%)
Spută procesată	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%)

CARACTERISTICI DE PERFORMANȚĂ

Performanța clinică

Caracteristicile de performanță clinică ale analizei BD MAX MDR-TB au fost determinate printr-un studiu de investigație desfășurat în centre multiple. Studiul a utilizat specimene recoltate prospectiv de la 761 de pacienți din șase țări cunoscute pentru incidența ridicată a cazurilor de TB și MDR-TB, specimenele fiind apoi congelate. În studiu au fost incluși participanți suspecti de tuberculoză (TB), cu vârsta de minimum 18 ani, care fie nu primiseră tratament împotriva tuberculozei, fie primiseră mai puțin de trei (3) zile de tratament în ultimele șase (6) luni. Specimenele congelate au fost trimise la BD, unde au fost împărțite aleatoriu și trimise la două (2) centre, unde fiecare probă de spută a fost separată în două (2) părți: o parte a fost digerată prin metoda de digestie NALC/NaOH⁷ (procesată), iar cealaltă a fost utilizată ca probă brută (fără digestie). În total, trei (3) centre au executat metoda de referință (Reference Method – RM) pe sputa procesată; aceasta a implicat microscopia fluorescentă (numai în scopuri de stratificare), cultura de lichid urmată de testarea sensibilității la medicamente (Drug Susceptibility Testing – DST) și testul Cepheid® Xpert MTB/RIF de amplificare a acidului nucleic (Nucleic Acid Amplification Test – NAAT). Pentru MTB și RIF, un rezultat pozitiv pentru cultură/DST sau NAAT a fost necesar pentru determinarea unui rezultat RM pozitiv. Ambele metode trebuiau să genereze rezultate negative pentru obținerea unui rezultat RM negativ. Pentru INH, rezultatul RM a depins numai de cultură/DST. Două (2) alte centre au efectuat analiza BD MAX MDR-TB pe părțile procesate și brute ale probelor. În total, 761 de pacienți au furnizat specimene de spută. Din studiu au fost excluse anumite probe din cauza manevrării și procesării incorecte a acestora, a primirii unor cantități inadecvate de probă, a absenței rezultatelor BD MAX corespunzătoare și a volumului de spută mai mic de 1,5 ml. În total, 643 de probe de spută brută și 678 de probe de spută procesată, provenite de la 686 de pacienți, au fost conforme la nivel de BD MAX MDR-TB. Dintre acestea, 596 de probe de spută brută și 635 de probe de spută procesată de la 645 de pacienți au fost conforme și la nivelul metodei de referință și au fost incluse în calculele caracteristicilor de performanță. În total, probe de la 384 de bărbați, 256 de femei și 5 persoane al căror sex nu a fost înregistrat au fost incluse în calculul caracteristicilor de performanță. Probele care au generat un rezultat neconform sau niciun rezultat pentru RM sau niciun rezultat pentru BD MAX au fost eliminate din calculele datelor clinice. Orice rezultat BD MAX inițial neraportabil a fost repetat.

Tabelul 7 rezumă sensibilitatea și specificitatea după tipul de probă și starea frotiului pentru MTB. Tabelele 8 și 9 rezumă sensibilitatea și specificitatea după tipul de probă pentru rezistența la RIF și INH.

Tabelul 7: Sensibilitatea și specificitatea pentru MTB obținute pentru probe congelate, comparate cu RM compusă (cultură plus NAAT)

	Spută brută	Spută procesată
Sensibilitate	98,3%	99,2%
Frotiu pozitiv	(229/233)	(245/247)
	(95,7%, 99,3%)	(97,1%, 99,8%)
Sensibilitate	88,5%	90,3%
Frotiu negativ	(131/148)	(139/154)
	(82,4%, 92,7%)	(84,6%, 94,0%)
Sensibilitate generală	94,5%	95,8%
	(360/381)	(384/401)
	(91,7%, 96,4%)	(93,3%, 97,3%)
Specificitate generală	94,9%	97,0%
	(204/215)	(227/234)
	(91,1%, 97,1%)	(94,0%, 98,5%)

Dintre cele 360 de rezultate real pozitive la MTB obținute cu spută brută, 106 au fost neevaluabile prin metoda de referință pentru RIF. Dintre cele 254 de probe real pozitive la MTB evaluabile prin RM pentru RIF, 15 și, respectiv, 13 probe au avut un rezultat inițial MTB Low POS (MTB slab pozitiv) și, respectiv, RIF Resistance Unreportable (Rezistență la RIF neraportabilă). În urma repetării valide, 7 și, respectiv, 4 probe au obținut în continuare rezultatele MTB Low POS (MTB slab pozitiv) și, respectiv, RIF Resistance Unreportable (Rezistență la RIF neraportabilă).

Dintre cele 384 de rezultate real pozitive la MTB obținute cu spută procesată, 118 au fost neevaluabile prin metoda de referință pentru RIF. Dintre cele 266 de probe real pozitive la MTB evaluabile prin RM pentru RIF, 24 și, respectiv, 11 probe au avut un rezultat inițial MTB Low POS (MTB slab pozitiv) și, respectiv, RIF Resistance Unreportable (Rezistență la RIF neraportabilă). În urma repetării valide, 11 și, respectiv, 2 probe au obținut în continuare rezultatele MTB Low POS (MTB slab pozitiv) și, respectiv, RIF Resistance Unreportable (Rezistență la RIF neraportabilă).

Tabelul 8: Performanțele generale pentru RIF comparate cu RM compusă (cultură/DST plus NAAT), pentru probe congelate

	Spută brută	Spută procesată
Sensibilitate generală	100% (26/26) (87,1%, 100%)	100% (30/30) (88,6%, 100%)
Specificitate generală	100% (206/206) (98,2%, 100%)	99,1% (214/216) (96,7%, 99,7%)

Dintre cele 360 de rezultate real pozitive la MTB obținute cu spută brută, 107 au fost neevaluabile prin metoda de referință pentru INH. Dintre cele 253 de probe real pozitive la MTB evaluabile prin RM pentru INH, 14 și, respectiv, 2 probe au avut un rezultat inițial MTB Low POS (MTB slab pozitiv) și, respectiv, INH Resistance Unreportable (Rezistență la INH neraportabilă). În urma repetării valide, 7 și, respectiv, 0 probe au obținut în continuare rezultatele MTB Low POS (MTB slab pozitiv) și, respectiv, INH Resistance Unreportable (Rezistență la INH neraportabilă).

Dintre cele 384 de rezultate real pozitive la MTB obținute cu spută procesată, 115 au fost neevaluabile prin metoda de referință pentru INH. Dintre cele 269 de probe real pozitive la MTB evaluabile prin RM pentru INH, 29 și, respectiv, 3 probe au avut un rezultat inițial MTB Low POS (MTB slab pozitiv) și, respectiv, INH Resistance Unreportable (Rezistență la INH neraportabilă). În urma repetării valide, 15 și, respectiv, 2 probe au obținut în continuare rezultatele MTB Low POS (MTB slab pozitiv) și, respectiv, INH Resistance Unreportable (Rezistență la INH neraportabilă).

Tabelul 9: Performanțele generale pentru INH comparate cu RM (cultură/DST), pentru probe congelate

	Spută brută	Spută procesată
Sensibilitate generală	100% (43/43) (91,8%, 100%)	100% (41/41) (91,4%, 100%)
Specificitate generală	100% (199/199) (98,1%, 100%)	100% (209/209) (98,2%, 100%)

Un total de 643 de probe de spută brută și 678 de probe de spută procesată au fost bazate pe probe de spută conforme și rezultatele BD MAX MDR-TB. Un rezultat inițial BD MAX MDR-TB neraportabil a fost repetat. Tabelul 10 rezumă frecvența rezultatelor MTB Unresolved (Neconcludent), Indeterminate (Nedeterminat) și Incomplete (Incomplet) după tipul de probă.

Tabelul 10: Frecvența rezultatelor MTB UNR, IND, INC și neraportabile combinate, obținute pentru probe congelate, după tipul de spută

Tip probă	MTB Unresolved (UNR) (Neconcludent)		Nedeterminat (IND)		Incomplete (INC)		Total neraportabile (UNR+IND+INC)	
	Inițial (95% IF)	Repetare validă (95% IF)	Inițial (95% IF)	Repetare validă (95% IF)	Inițial (95% IF)	Repetare validă (95% IF)	Inițial (95% IF)	Repetare validă (95% IF)
Spută brută	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%)
Spută procesată	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%)

Caracteristicile de performanță clinică ale analizei BD MAX MDR-TB au fost determinate, de asemenea, printr-un al doilea studiu de investigație desfășurat în centre multiple. Studiul a utilizat probe proaspete recoltate prospectiv din patru țări cunoscute pentru incidența ridicată a cazurilor de TB și MDR-TB. Participanții au fost incluși în grupul de detecție a cazurilor dacă erau suspecți de tuberculoză (TB), aveau vârsta de minimum 18 ani și fie nu primiseră tratament împotriva tuberculozei, fie primiseră mai puțin de trei (3) zile de tratament în ultimele șase (6) luni. Participanții au fost incluși în grupul de TB rezistentă la medicamente dacă erau suspecți de tuberculoză (TB), aveau vârsta de minimum 18 ani și îndeplineau cel puțin unul dintre criteriile următoare: i) TB pulmonară cunoscută cu suspiciune de eșec al tratamentului, ii) istoric de TB rezistentă la medicamente și tratament anti-TB cu o durată de 3 luni sau mai mult, iii) TB pulmonară confirmată prin analize de microbiologie, cu rezistență la RIF documentată, care primiseră tratament anti-TB timp de 31 de zile sau mai puțin.

Caracteristicile de performanță pentru MTB au fost determinate numai pentru populația grupului de detecție a cazurilor. Pentru determinarea caracteristicilor de performanță pentru rezistența la RIF și INH au fost combinate ambele populații. Fiecare probă de spută proaspătă a fost separată în două (2) părți: o parte a fost digerată prin metoda de digestie NALC/NaOH⁷ (procesată), iar cealaltă a fost utilizată ca probă brută (fără digestie). Fiecare dintre cele patru (4) centre a executat analiza BD MAX MDR-TB pe părțile procesate și brute ale probelor și metoda de referință (RM) pe sputa procesată; aceasta a implicat cultura de lichid urmată de testarea sensibilității la medicamente (DST) și testul Cepheid Xpert MTB/RIF de amplificare a acidului nucleic (NAAT). BD a efectuat secvențierea bidirecțională a unei regiuni a genei *rpoB* pentru a confirma rezultatele de rezistență la RIF detectate prin NAAT. Pentru MTB, a fost necesar un rezultat pozitiv pentru cultură sau NAAT pentru determinarea unui rezultat RM pozitiv. Ambele metode trebuiau să genereze rezultate negative pentru obținerea unui rezultat RM negativ. Pentru rezistența la RIF, a fost necesar un rezultat pozitiv fie al DST, fie al NAAT urmat de secvențierea bidirecțională pentru determinarea unui rezultat RM pozitiv. Ambele metode trebuiau să genereze rezultate negative pentru obținerea unui rezultat RM negativ. Pentru INH, rezultatul RM a depins numai de cultură/DST. Pe părțile brute și procesate din probe s-au realizat colorații Ziehl-Neelsen și auramină-O.

În acest studiu au fost incluși 1.091 subiecți în grupul de detecție a cazurilor și 11 subiecți în grupul de TB rezistentă la medicamente. Dintre aceștia, 1.076 și, respectiv, 10 subiecți au respectat criteriile din protocolul pentru grupul de detecție a cazurilor și, respectiv, grupul de TB rezistentă la medicamente. 1.053 și, respectiv, 10 pacienți din grupul de detecție a cazurilor și, respectiv, grupul de TB rezistentă la medicamente au furnizat o probă de spută conformă. Anumite probe au fost excluse din studiu din cauza manipulării și procesării imprecise a probei, primirii unei cantități inadecvate de probă, absenței rezultatelor BD MAX corespunzătoare și vechimii prea mari a probei pentru testare. 1.033 de probe de spută brută și 1.034 de probe de spută procesată au fost conforme la nivelul BD MAX MDR-TB. Dintre acestea, 889 de probe de spută brută și 899 de probe de spută procesată de la 911 de pacienți au fost incluse în calculele caracteristicilor de performanță. În calculul caracteristicilor de performanță au fost incluși patru sute optzeci și nouă (489) de bărbați și patru sute douăzeci și două (422) de femei. Probele care au generat un rezultat neconform sau niciun rezultat pentru RM sau niciun rezultat pentru BD MAX au fost eliminate din calculele datelor clinice. Orice rezultat BD MAX inițial neraportabil a fost repetat.

Tabelul 11 rezumă prevalența obținută pentru fiecare țintă, după țară.

Tabelul 11: Prevalența MTB, a rezistenței RIF și a rezistenței INH pentru probe proaspete, după țară

Țara de recoltare	Prevalență RM					
	MTB	RIF	INH	Rezistent numai la RIF (sensibil la INH) ^a	Rezistent numai la INH (sensibil la RIF) ^a	Rezistent la RIF și rezistent la INH ^a
India	43,6% (58/133)	4,9% (2/41)	14,0% (7/50)	0,0% (0/41)	9,8% (4/41)	4,9% (2/41)
Peru	56,6% (151/267)	11,5% (15/130)	15,6% (22/141)	3,1% (4/129)	7,8% (10/129)	7,8% (10/129)
Africa de Sud	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)
Total	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 Numitorul este reprezentat de toate probele care au rezultat pozitiv/negativ raportabil atât pentru RM compusă pentru RIF (cultură/DST plus NAAT și secvențiere bidirecțională) și RM pentru INH (cultură/DST).

Tabelele 12 și 13 rezumă performanțele pentru MTB, stratificate după metoda de colorație auramină-O și Ziehl-Neelsen, atunci când metoda este executată pentru sputa brută și, respectiv, sputa procesată.

Tabelul 12: Sensibilitatea MTB pentru probe proaspete, stratificată după metoda de colorație auramină-O și Ziehl-Neelsen, atunci când metoda este executată pentru sputa brută

Metode de colorație executate din spută brută	Metoda auramină-O ^a		Metoda Ziehl-Neelsen ^b	
	Analiză BD MAX MDR-TB efectuată pe		Analiză BD MAX MDR-TB efectuată pe	
	Spută brută	Spută procesată	Spută brută	Spută procesată
	Procent (95% IF)	Procent (95% IF)	Procent (95% IF)	Procent (95% IF)
Sensibilitate frotiu pozitiv	100% (178/178) (97,9%, 100%)	100% (176/176) (97,9%, 100%)	100% (149/149) (97,5%, 100%)	100% (147/147) (97,5%, 100%)
Sensibilitate frotiu negativ	81,5% (97/119) (73,6%, 87,5%)	73,1% (87/119) (64,5%, 80,3%)	85,1% (126/148) (78,5%, 90,0%)	78,4% (116/148) (71,1%, 84,2%)

^a Rezultatele frotiurilor nu au fost disponibile pentru 3 probe negative pentru metoda de referință.

^b Rezultatele frotiurilor nu au fost disponibile pentru 2 probe negative pentru metoda de referință.

Tabelul 13: Sensibilitatea MTB pentru probe proaspete, stratificată după metoda de colorație auramină-O și Ziehl-Neelsen, atunci când metoda este executată pentru sputa procesată

Metode de colorație executate din spută procesată	Metoda auramină-O ^a		Metoda Ziehl-Neelsen ^b	
	Analiză BD MAX MDR-TB efectuată pe		Analiză BD MAX MDR-TB efectuată pe	
	Spută brută	Spută procesată	Spută brută	Spută procesată
	Procent (95% IF)	Procent (95% IF)	Procent (95% IF)	Procent (95% IF)
Sensibilitate frotiu pozitiv	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%)
Sensibilitate frotiu negativ	75,3% (61/81) (64,9%, 83,4%)	61,7% (50/81) (50,8%, 71,6%)	79,6% (82/103) (70,8%, 86,3%)	69,9% (72/103) (60,5%, 77,9%)

^a Rezultatele frotiurilor nu au fost disponibile pentru 2 probe negative pentru metoda de referință.

^b Rezultatele frotiurilor nu au fost disponibile pentru 3 probe negative pentru metoda de referință.

Tabelul 14 rezumă sensibilitatea și specificitatea după tipul de specimen și centrele de testare pentru colectare pentru MTB. Tabelele 15 și 16 rezumă sensibilitatea și specificitatea după tipul de probă pentru rezistența la RIF și INH.

Tabelul 14: Sensibilitatea și specificitatea pentru MTB din probe proaspete, comparate cu RM compusă (cultură plus NAAT)

Centru	Spută brută		Spută procesată	
	Sensibilitate	Specificitate	Sensibilitate	Specificitate
	Procent (95% IF)	Procent (95% IF)	Procent (95% IF)	Procent (95% IF)
Africa de Sud	91,2% (31/34) (77,0%, 97,0%)	99,3% (265/267) (97,3%, 99,8%)	84,8% (28/33) (69,1%, 93,3%)	95,9% (260/271) (92,9%, 97,7%)
Uganda	92,2% (71/77) (84,0%, 96,4%)	98,7% (148/150) (95,3%, 99,6%)	87,0% (67/77) (77,7%, 92,8%)	98,7% (153/155) (95,4%, 99,6%)
India	98,0% (49/50) (89,5%, 99,6%)	95,6% (65/68) (87,8%, 98,5%)	92,0% (46/50) (81,2%, 96,8%)	91,3% (63/69) (82,3%, 96,0%)
Peru	91,2% (124/136) (85,2%, 94,9%)	99,1% (106/107) (94,9%, 99,8%)	90,4% (122/135) (84,2%, 94,3%)	98,2% (107/109) (93,6%, 99,5%)
General	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%)

Dintre cele 275 plus 3 rezultate real pozitive la MTB obținute din spută brută în grupul de detecție a cazurilor și grupul de rezistență, 44 au fost neevaluabile prin metoda de referință compusă pentru RIF. Dintre cele 234 de probe real pozitive la MTB evaluabile prin RM pentru RIF, 16 și, respectiv, 3 probe au avut un rezultat inițial MTB Low POS (MTB slab pozitiv) și, respectiv, RIF Resistance Unreportable (Rezistență la RIF neraportabilă). În urma repetării valide, 9 și, respectiv, 2 probe au obținut în continuare rezultatele MTB Low POS (MTB slab pozitiv) și, respectiv, RIF Resistance Unreportable (Rezistență la RIF neraportabilă).

Dintre cele 263 plus 3 rezultate real pozitive la MTB obținute din spută procesată în grupul de detecție a cazurilor și grupul de rezistență, 36 au fost neevaluabile prin metoda de referință compusă pentru RIF. Dintre cele 230 de probe real pozitive la MTB evaluabile prin RM pentru RIF, 28 și, respectiv, 4 probe au avut un rezultat inițial MTB Low POS (MTB slab pozitiv) și, respectiv, RIF Resistance Unreportable (Rezistență la RIF neraportabilă). În urma repetării valide, 13 și, respectiv, 1 probe au obținut în continuare rezultatele MTB Low POS (MTB slab pozitiv) și, respectiv, RIF Resistance Unreportable (Rezistență la RIF neraportabilă).

Tabelul 15: Performanța generală pentru RIF, obținută pentru probe proaspete, comparată cu RM compusă cultură/DST plus NAAT și secvențiere bidirecțională

	Spută brută	Spută procesată
Sensibilitate generală	94,1% (16/17) ^a (73%, 99%)	93,8% (15/16) ^b (71,7%, 98,9%)
Specificitate generală	98,5% (202/205) (95,8%, 99,5%)	97,4% (191/196) (94,2%, 98,9%)

^a Dintre cele 17 probe rezistente la RIF, 7 au fost sensibile la RIF sau neevaluabile conform DST, însă metoda Xpert MTB/RIF a detectat rezistența la RIF, care a fost confirmată ulterior de secvențierea bidirecțională. Rezistențele detectate au fost L511P, D516Y, D516F, H526N și L533P.

^b Dintre cele 16 probe rezistente la RIF, 6 au fost sensibile la RIF sau neevaluabile conform DST, însă metoda Xpert MTB/RIF a detectat rezistența la RIF, care a fost confirmată ulterior de secvențierea bidirecțională. Rezistențele detectate au fost L511P, D516Y, D516F și L533P.

Dintre cele 275 plus 3 rezultate real pozitive la MTBC obținute din spută brută în grupul de detecție a cazurilor și grupul de rezistență, 26 au fost neevaluabile prin metoda de referință pentru INH. Dintre cele 252 de probe real pozitive la MTBC evaluabile prin RM pentru INH, 22 și, respectiv, 8 probe au avut un rezultat inițial MTBC Low POS (MTB slab pozitiv) și, respectiv, INH Resistance Unreportable (Rezistență la INH neraportabilă). În urma repetării valide, 17 și, respectiv, 2 probe au obținut în continuare rezultatele MTBC Low POS (MTBC slab pozitiv) și, respectiv, INH Resistance Unreportable (Rezistență la INH neraportabilă).

Dintre cele 263 plus 3 rezultate real pozitive la MTB obținute din spută procesată în grupul de detecție a cazurilor și grupul de rezistență, 23 au fost neevaluabile prin metoda de referință pentru INH. Dintre cele 243 de probe real pozitive la MTB evaluabile prin RM pentru INH, 35 și, respectiv, 12 probe au avut un rezultat inițial MTB Low POS (MTB slab pozitiv) și, respectiv, INH Resistance Unreportable (Rezistență la INH neraportabilă). În urma repetării valide, 19 și, respectiv, 10 probe au obținut în continuare rezultatele MTB Low POS (MTB slab pozitiv) și, respectiv, INH Resistance Unreportable (Rezistență la INH neraportabilă).

Tabelul 16: Performanțele generale pentru INH, obținute din probe proaspete, comparate cu RM (cultură/DST)

	Spută brută	Spută procesată
Sensibilitate generală	81,5% (22/27) (63,3%, 91,8%)	84% (21/25) (65,3%, 93,6%)
Specificitate generală	100% (205/205) (98,2%, 100%)	100% (188/188) (98%, 100%)

Un total de 1.033 de probe de spută brută și 1.034 de probe de spută procesată au fost bazate pe probe de spută conforme și rezultatele BD MAX MDR-TB. Un rezultat inițial BD MAX MDR-TB neraportabil a fost repetat. Tabelul 17 rezumă frecvența rezultatelor MTB Unresolved (Neconcludent), Indeterminate (Nedeterminat) și Incomplete (Incomplet) după tipul de probă.

Tabelul 17: Frecvența rezultatelor MTB UNR, IND, INC și neraportabile totale obținute pentru probe proaspete, după tipul de spută

Tip probă	MTB Unresolved (UNR) (Neconcludent)		Nedeterminat (IND)		Incomplete (INC)		Total neraportabile (UNR+IND+INC)	
	Inițial (95% IF)	Repetare validă (95% IF)	Inițial (95% IF)	Repetare validă (95% IF)	Inițial (95% IF)	Repetare validă (95% IF)	Inițial (95% IF)	Repetare validă (95% IF)
Spută brută	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%)
Spută procesată	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%)

Inclusivitatea analitică

În acest studiu a fost inclusă o varietate de tulpini-țintă ale analizei BD MAX TB-MDR. Printre criteriile de selectare a tulpinilor s-au numărat izolatele susceptibile și rezistente la rifampicină și izoniazidă din diferite locații geografice. În acest studiu, a fost inclusă o combinație de organisme cuantificate, celule lizate termic (obținute din colecția publică a Institutului Belgian de Colectare Coordonată a Microorganismelor/Institutului de Medicină Tropicală [BCCM/ITM]) și ADN genomic. Patruzeci și patru (44) de tulpini de *M. tuberculosis* bine caracterizate au fost testate pentru detectarea RIF/INH, cu ajutorul analizei BD MAX MDR-TB (Tabelele 18 și 19). Tulpinile testate pentru inclusivitatea speciei complexului *M. tuberculosis* au fost *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. canneti*, *M. microti*, *M. pinnipedii* (Tabelul 20).

Tabelul 18: Testarea rezistenței cu analiza BD MAX MDR-TB pe celule lizate termic

ID tulpină	Origine	Rezistență la rifampicină ^a		Rezistență la izoniazidă ^b			Rezultat BD MAX MDR-TB
		R/S	Codon RRDR	R/S	Codon <i>katG</i>	Nucleotid <i>inhApr</i>	
041679	Nepal	R	Ser512Gly Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
971524	Bangladesh	R	Met515Ile Asp516Tyr	S	WT	WT	Rezistență la RIF detectată
980166	Bangladesh	R	Ser509Arg His526Arg	S	WT	WT	Rezistență la RIF detectată
970472	Bangladesh	S	WT	R	Ser315Ile	WT	Rezistență la INH detectată <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
041204	Coreea de Sud	R	Asp516Val	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>katG</i> nedetectată) <i>inhApr</i> Mut Detected (Mutație <i>inhApr</i> detectată)
041207	Coreea de Sud	R	Ser531Leu	R	WT	G-9A	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>katG</i> nedetectată) <i>inhApr</i> Mut Detected (Mutație <i>inhApr</i> detectată)
041226	Coreea de Sud	R	Leu511 Pro	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
041203	Coreea de Sud	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Rezistență la INH detectată <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
042763	Filipine	R	Ser531Leu	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>katG</i> nedetectată) <i>inhApr</i> Mut Detected (Mutație <i>inhApr</i> detectată)
000440	Kazakhstan	R	Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
020115	Georgia	S	WT	R	WT	C-15T	Rezistență la INH detectată <i>katG</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>katG</i> nedetectată) <i>inhApr</i> Mut Detected (Mutație <i>inhApr</i> detectată)
042928	Spania	S	WT	R	Ser315Asn	WT	Rezistență la INH detectată <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
041668	Germania	S	WT	R	Ser315Thr	C-15T	Rezistență la INH detectată <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut Detected (Mutație <i>inhApr</i> detectată)

ID tulpină	Origine	Rezistență la rifampicină ^a		Rezistență la izoniazidă ^b			Rezultat BD MAX MDR-TB
		R/S	Codon RRDR	R/S	Codon <i>katG</i>	Nucleotid <i>inhApr</i>	
992092	Franța	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
041655	Bolivia	R	Ser531Leu	R	Ser315Asn	WT	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
041290	Brazilia	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Rezistență la INH detectată <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
041281	Brazilia	R	Asp516Val	S	Ser315Ser	WT	Rezistență la RIF și INH detectată ^c <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
041289	Brazilia	R	His526Arg	R	Ser315Thr	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut Detected (Mutație <i>inhApr</i> detectată)
042611	Peru	R	His526Arg	R	Ser315Asn	WT	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
040850	Africa de Sud	R	Leu533Pro	R	Ser315Thr	T-8G	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut Detected (Mutație <i>inhApr</i> detectată)
041086	Rwanda	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut Detected (Mutație <i>inhApr</i> detectată)
991451	Congo	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
021555	Burundi	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Rezistență la INH detectată <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)

^a R=rezistent la rifampicină, S=sensibil la rifampicină, WT=tip sălbatic, nicio schimbare de nucleotid sau codon

^b R=rezistent la izoniazidă, S=sensibil la izoniazidă, WT=tip sălbatic, nicio schimbare de nucleotid sau codon

^c Susceptibil fenotipic la INH, însă rezistent la INH după secvența ADN și BD MAX MDR-TB

Tabelul 19: Testarea rezistenței cu analiza BD MAXTM MDR-TB pe izolate din depozitul de Mycobacterium BD

ID tulpină	Rezistență la rifampicină		Rezistență la izoniazidă			Rezultat BD MAX MDR-TB
	R/S	Codon RRDR	R/S	Codon <i>katG</i>	Nucleotid <i>inhApr</i>	
TB006	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>katG</i> nedetectată) <i>inhApr</i> Mut Detected (Mutație <i>inhApr</i> detectată)
TB007	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>katG</i> nedetectată) <i>inhApr</i> Mut Detected (Mutație <i>inhApr</i> detectată)
TB009	R	Gln513Lys	S	WT	WT	Rezistență la RIF detectată
TB010	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF ^c and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
TB012 ^a	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
TB022	R	His526Tyr	S	WT	WT	Rezistență la RIF detectată
TB023	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
TB028	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut Detected (Mutație <i>inhApr</i> detectată)
TB037	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
TB041	R	His526Asp	S	WT	WT	Rezistență la RIF detectată
TB047	R	ștergere codon 519 (AAC)	S	WT	WT	Rezistență la RIF detectată
TB049	R	Asp516Val	S	WT	WT	Rezistență la RIF detectată, rezistență la INH neraportabilă ^b
TB053	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
TB058	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
TB059	R	His526Asp	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
TB062	R	His526Arg	S	WT	WT	Rezistență la RIF detectată
TB063	R	Gln513Glu	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Rezistență la RIF și INH detectată) <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)
TB094	R	Leu511Pro Ser512Thr	S	WT	WT	Rezistență la RIF detectată
TB112	R	His526Leu	R	Ser315Thr	WT	Rezistență la RIF detectată <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)

ID tulpină	Rezistență la rifampicină		Rezistență la izoniazidă			Rezultat BD MAX MDR-TB
	R/S	Codon RRDR	R/S	Codon <i>katG</i>	Nucleotid <i>inhApr</i>	
TB121	S	WT	R	Ser315Asn	C-15T	Rezistență la INH detectată <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut Detected (Mutație <i>inhApr</i> detectată)
TB123	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Rezistență la INH detectată <i>katG</i> Mut Detected (Mutație <i>katG</i> detectată) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (Mutație <i>inhApr</i> nedetectată)

^a ADN genomic

^b Susceptibil fenotipic la INH, însă INH neraportabil după secvența ADN și BD MAX MDR-TB

^c 20% din reproducerea testului au fost neraportabile RIF pentru izolatul TB010 la concentrația testată. Mutația Ser531Leu a fost detectată cu succes în izolatul TB053, prin urmare TB010 nu a fost testat la concentrații mai mari.

Tabelul 20: Inclusivitate *M. tuberculosis*

Organism complex MTB	ID tulpină
<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 Celule lizate termic

^b ADN genomic

Sensibilitatea analitică

Sensibilitatea analitică (limita de detectare sau LoD) pentru analiza BD MAX MDR-TB a fost determinată după cum urmează: Izolatele de organism *M. tuberculosis* și *M. bovis* BCG (bacilul Calmette-Geurin) au fost preparate și cuantificate înaintea includerii în acest studiu. Organismele au fost transferate într-un flacon pentru probe în care se afla deja spută tratată cu STR sau un pelet de spută determinat în prealabil ca fiind negativ pentru toate țintele detectate de analiza BD MAX MDR-TB. O valoare putativă a LoD a fost evaluată pentru fiecare dintre organismele testate, cu minimum 36 de replicare pentru fiecare tip de probă (spută sau pelet de spută), prin intermediul a 3 loturi de producție diferite ale analizei BD MAX MDR-TB. LoD pentru un anumit organism a fost confirmată prin testarea a minimum 20 de replicare suplimentare, la concentrația determinată a LoD. Sensibilitatea analitică (LoD), definită ca cea mai scăzută concentrație la care se estimează că testele a minimum 95% dintre toate replicările vor avea rezultate pozitive (a se vedea Tabelul 21).

Tabelul 21: Limita de detectare pentru BD MAX MDR-TB

Microorganism (tulpină)	LoD preconizat	Spută (CFU/ml)	Pelet de spută (CFU/ml)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Rezistență	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Rezistență	6,0	

Specificitatea analitică (reactivitatea încrucișată și exclusivitatea)

Analiza BD MAX MDR-TB a fost efectuată pe probe conținând specii înrudite filogenetic și alte organisme (bacterii, viruși și levuri) a căror prezență este probabilă în speciile de spută. Celulele bacteriene și levurile au fost testate în flaconul tampon pentru probe la $\geq 1 \times 10^6$ celule/ml sau CFU/ml și *Chlamydia* la $> 1 \times 10^6$ CE/ml, în spută umană tratată cu STR. Speciile de viruși, bacterii sau levuri greu de obținut au fost supuse unei analize *in silico* împreună cu fiecare țintă a analizei MDR-TB. În total, au fost testate 114 organisme, enumerate în tabelul 22. Organismele supuse analizei *in silico* sunt enumerate în tabelul 23. Toate tulpinile bacteriene și levurile testate au produs rezultate negative în urma analizei BD MAX MDR-TB.

Tabelul 22: Rezultate specificitate BD MAX MDR-TB (bacterii, levuri și viruși)

Organism		
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i> care produce CTX-M-15 ESBL	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Fuseobacterium nucleatum</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Bordetella parapertussi</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Mycobacterium ulcerans</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella micdadei</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Neisseria lactamica</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Neisseria sicca</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> Serovar H	<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Salmonella enterica</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Mycobacterium malmøense</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>	

Tabelul 23: Analiza BD MAX MDR-TB *in-silico*

Organism	
Adenovirus	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Virusul imunodeficienței umane	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Virusul gripal uman (tip A)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Virusul gripal uman (tip B)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Metapneumovirusul uman	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
Virusul paragripal uman tip 1	<i>Mycobacterium leprae</i>
Virusul paragripal uman tip 2	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Virusul paragripal uman tip 3	<i>M. shimoidei</i> ^a
Virusul paragripal uman tip 4	<i>Nocardia farcinica</i>
Mumps Virus	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Virusul sincițial respirator	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Rhinovirus	<i>Penicillium</i> spp.
Virusul ruzeolei	<i>Rhizopus</i> spp.
Virusul rujeolei	<i>Scedosporium</i> spp.
Varicella Zoster Virus	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Streptomyces anulatus</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Tsukamurella</i> spp.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	

^a Amorsele necesare pentru amplificarea ADN-ului țintă în *M. obuense* și *M. shimoidei* au, de asemenea, câteva neconcordanțe ale perechilor de bază, ceea ce reduce eficiența amplificării pentru aceste ținte.

Interferența cu alte substanțe

Treizeci și patru (34) de substanțe biologice și chimice care pot fi prezente ocazional în sputa umană au fost evaluate pentru determinarea eventualelor interferențe cu analiza BD MAX MDR-TB. Substanțele au fost testate la nivelurile descrise în tabelul 24 de mai jos, atât în prezența, cât și în absența *M. bovis* BCG la o valoare a LoD pentru MTBC de 2X. Dintre cele 34 de substanțe testate, inhibarea analizei a fost detectată pentru o singură substanță, mucină 5%. Inhibarea a dispărut odată ce mucina a fost diluată la 1,5%. Nu au fost observate interferențe raportabile pentru nicio altă substanță testată (a se vedea Tabelul 24).

Tabelul 24: Substanțe endogene și exogene testate împreună cu BD MAX MDR-TB

Substanță	Rezultat	Substanță	Rezultat
Lidocaină (12 µg/ml)	NI	Fenilefrină (50% v/v)	NI
Mupirocin (5% w/v)	NI	Oximetazolină (20% v/v)	NI
Streptomicină (25 µg/ml)	NI	Spray nazal cu clorură de sodiu (100%)	NI
Zanamivir (10 mg/ml)	NI	NaCl (5% w/v)	NI
Sânge uman (40% v/v)	NI	Benzocaină (5%w/v)	NI
Acid gastric (100%)	NI	Guaifenesin (5 mg/ml)	NI
ADN uman (1,0E+6 celule/ml)	NI	Clorură de cetilpiridiniu (0,5%)	NI
Leucocite din sânge uman (concentrat leucocitar 100%)	NI	Nicotină (4 µg/ml)	NI
Mucină (5%)	I ^a	Tobramicină (24 µg/ml)	NI
Listerine (20% v/v)	NI	Amoxicilină (75,2 µg/ml)	NI
Epinefrină (1 mg/ml)	NI	Levofloxacin (5 mg/ml)	NI
Ulei din arbore de ceai (1% v/v)	NI	Pentamidină (300 ng/ml)	NI
Gentiană (100%)	NI	izoniazidă (50 µg/ml)	NI
Sulfat de albuterol (100 µg/ml)	NI	rifampicină (120 µg/ml)	NI
Budesonidă (12,8 µg/ml)	NI	Pirazinamidă (500 µg/ml)	NI
Fluticazonă (5 µg/ml)	NI	Etambutol (60 µg/ml)	NI
Zicam (1 tampon/probă de spută de 1,67 ml)	NI	Streptomicină (25 µg/ml)	NI

NI: Nu există interferențe raportabile cu analiza BD MAX MDR-TB.

I: Interferențe raportabile cu analiza BD MAX MDR-TB.

^a 1,5% w/v este concentrația maximă la care nu a fost observată interferența.

Infecție mixtă-interferență concurentă

Studiul privind infecția mixtă/interferența concurentă a fost conceput pentru a evalua capacitatea analizei BD MAX MDR-TB de a detecta rezultate slab pozitive în prezența altor organisme care cauzează tuberculoza decât *Mycobacterium* (non-mycobacterium tuberculosis, NTM) și care pot fi prezente în sputa umană. Au fost testate patru (4) organisme la concentrații înalte (1×10^6 celule/ml de spută), amestecate cu *M. bovis* BCG la o valoare LoD pentru MTBC de 2X. Organismele testate au fost *M. avium*, *M. intracellular*, *M. kansasii* și *M. malmoense*. MTBC a fost detectată cu succes de analiza BD MAX MDR-TB atunci când a fost combinată cu preparate infecțioase amestecate cu o concentrație țintă simulată înaltă.

Precizia

Precizia din laborator a fost evaluată pentru analiza BD MAX MDR-TB într-un (1) centru. Testarea a fost efectuată pe o perioadă de 12 zile, cu 2 execuții pe zi (efectuate de 2 operatori diferiți), cu un număr total de 24 de execuții. Fiecare casetă a conținut o tulpină sălbatică de *M. tuberculosis* (sensibilă la RIF și INH) și a fost preparată într-o matrice de spută neprocesată. Concentrațiile de mai jos au fost utilizate ca niveluri de inoculare pentru organismul-țintă conținut de fiecare element din casetă:

- Rezistență moderat pozitivă (MP): ≥ 2 și $\leq 3 \times$ LoD
- MTB moderat pozitiv (MP): ≥ 2 și $\leq 3 \times$ LoD
- Rezistență slab pozitivă (LP): ≥ 1 și $< 2 \times$ LoD
- MTB slab pozitiv (LP): ≥ 1 și $< 2 \times$ LoD
- Negativ real (TN): Probă negativă (fără țintă)

Rezultatele studiului de precizie pentru probele TN, Rezistență MP, MTB MP și Rezistență LP au prezentat o concordanță de 100% (Tabelul 25). Rezultatele studiului de precizie pentru probele Rezistență LP au prezentat o concordanță de 98,6%. Toate rezultatele inițiale neraportabile, cu excepția unuia, au fost repetate în conformitate cu instrucțiunile broșurii din pachet. Probele care au generat inițial un rezultat <MTB Low POS> (MTB slab pozitiv) au generat rezultatul estimat după repetare.

Tabelul 25: Rezultatele studiului de precizie efectuat cu un lot de analize BD MAX MDR-TB

Categorie	Concordanță cu rezultatele estimate	
	<i>M. tuberculosis</i> (95% CI)	Rezistență (95% IF)
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 Pentru categoria Negativ real (True Negative – TN), concordanța raportată indică procentul de rezultate negative.

Reproductibilitatea

Studiul de reproductibilitate pe instrumente diferite a fost efectuat cu aceleași casete descrise mai sus pentru studiul de precizie. Probele din fiecare categorie au fost testate în triplicat, în cinci (5) zile diferite, de către doi (2) tehnicieni diferiți, pe trei (3) instrumente diferite, cu un (1) lot de reactivi.

Pentru reproductibilitatea pe instrumente diferite, procentul general de concordanță a fost de 100% pentru MTB MP, MTB LP și Rezistență MP și TN. Procentul general de concordanță a fost de 97,8% pentru Rezistență LP (Tabelul 26). Reproducibilitatea cantitativă în centre diferite și după categoria de probe este prezentată mai jos, în Tabelul 27.

Tabelul 26: Rezultatele studiului de reproductibilitate pe instrumente diferite, efectuat cu un lot de analize BD MAX MDR-TB

Categorie	Instrument 1	Instrument 2	Instrument 3	General	
				Concordanță	95% IF
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)
Rezistență 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)
Rezistență MP	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100,0)

Tabelul 27: Rezultatele generale ale scorului numeric CT aflate la baza studiului de reproductibilitate pe instrumente diferite

Variabilă	Categorie	Concordant/N	Medie	În aceeași execuție		Între execuții din aceeași zi		Între zile		Între instrumente		General	
				DS	%CV	DS	%CV	DS	%CV	DS	%CV	DS	%CV
Scor CT (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
Scor CT (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

NOTĂ: Valorile indicate sunt cele obținute pentru țintă pe probele care au generat rezultatul MTB Detected (MTB detectat).

Pentru studiul de reproductibilitate între loturi, au fost testate trei replicare ale probelor din fiecare categorie, cu trei loturi de reactivi, pe un singur instrument, prin 2 execuții zilnice efectuate în cinci zile diferite. Casetele utilizate au fost identice cu cele descrise în secțiunea Precizia de mai sus. Rezultatele celor 5 zile ale studiului pe instrumente diferite au fost utilizate astfel încât să includă datele unuia dintre loturile de reactivi utilizate în studiul cu loturi diferite. Pentru reproductibilitatea între loturi, procentul general de concordanță a fost de 98,9% pentru MTB MP, MTB LP și Rezistență MP; 96,6% pentru Rezistență LP, și, respectiv 100% pentru TN (Tabelul 28).

Tabelul 28: Rezultatele studiului de reproductibilitate între loturi, efectuat cu trei loturi de analiză BD MAX MDR-TB

Categorie	Lot 1	Lot 2	Lot 3	General	
				Concordanță	95% IF
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%)
Rezistență 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%)
Rezistență MP	100% (30/30)	96,7% (29/30)	100% (30/30)	98,9% (89/90)	(94,0%, 99,8%)

Transportul contaminant – contaminarea încrucișată

A fost efectuat un studiu pentru investigarea transportului contaminant în aceeași execuție și între execuții, la procesarea probelor cu încărcare bacteriană înaltă cu MTBC, cu analize BD MAX MDR-TB. Caseta pozitivă conținea organisme MTBC inoculate în spută tratată cu STR, la o concentrație de 1×10^6 CFU/ml. Elementele din caseta negativă nu au conținut niciun organism MTBC. Doisprezece (12) replicare ale unui element din caseta puternic pozitivă și 12 replicare ale unui element din caseta negativă au fost testate în fiecare execuție, prin alternarea probelor negative și pozitive. În total, au fost efectuate 9 execuții a câte 24 de probe, pe mai multe instrumente. Din cele 108 probe negative testate în cadrul acestui studiu, o probă a generat un rezultat pozitiv.

REFERINȚE

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).

Istoricul modificărilor

Revizuire	Data	Rezumatul modificărilor
(08)	2019-06	Actualizare R/S pentru ID tulpină TB112 în tabelul 19. Actualizare limită de detectare spută (CFU/ml) pentru <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) MTBC în tabelul 21.
(09)	2020-05	Instrucțiunile de utilizare tipărite, convertite în format electronic și informații de acces suplimentare pentru obținerea documentului de pe bd.com/e-labeling . Utilizare specifică clarificată. Informații suplimentare adăugate la secțiunea Reactivi și materiale. S-au actualizat Figurile 1, 2 și 3. S-au adăugat limitări cu privire la pacienții pediatrici. S-a actualizat și clarificat secțiunea Caracteristici de performanță. Au fost actualizate adresele Sponsorilor din Australia și din Noua Zeelandă.
(10)	2020-11	Informații actualizate în Avertismente și precauții. Tabelele cu performanțele au fost revizuite în urma unei îmbunătățiri a detecției rezistenței RIF aplicată în software. Această modificare a dus la o actualizare a numerelor de detecție RIF din și legate de tabelele 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26 și 28.

Este posibil ca unele dintre simbolurile enumerate mai jos să nu aplice acestui produs.



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



Use by / Използвайте до / Spotřebujte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / 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 kullanma tarihi / Використати до / 使用截止日期
 YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
 ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = konec měsíce)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned)
 JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
 EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
 AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
 AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
 ÉÉÉÉ-HH-NN / ÉÉÉÉ-HH (HH = hónap utolsó napja)
 AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
 ЖЖЖЖ-АА-КК / ЖЖЖЖ-АА / (АА = айдың соңы)
 YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말)
 MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio pabaiga)
 GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
 JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutten av måneden)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fim do mês)
 AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii)
 ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutet av månaden)
 YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
 PPPP-MM-ДД / PPPP-MM (MM = кінець місяця)
 YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)



Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / 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 / Оторизирани представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentante 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 / Įgaliotasis 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 / Avrupa Topluluğu Yetkili 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 pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnosztikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жұмысетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisai / 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 Dijagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики in vitro / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperatuuri piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperaturuurlimiet / Temperaturbegrensnig / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / 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) / Топтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot number / Batch-kode (parti) / Kod partii (serie) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (not) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партии / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečité 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> testleri үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분한 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor "n" testen / Innholder tilstrækkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(а) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli miktarda içerir / Вистачить для аналізів: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдануу нуқаулығымен 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 používať opakovane / Ne upotrebľavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullannaymın / Не використовувати повторно / 请勿重复使用



Serial number / Сериен номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалык нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sérijas numurs / Serie nummer / Numer serijny / Número 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 / Alnult 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 җемусты бағалау үшін / IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienigi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-ytelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určene iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinku u in vitro diagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirilmesi için / Тільки для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估 For US: "For Investigational Use Only"



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



Control / Контрольно / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controlla / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolė / Kontrolle / Controle / Controlo / 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 / Negatív kontroll / Controlla negativo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitivná kontrola / Positieve controle / Kontrola dodatnia / Controlo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивный контроль / 阳性对照试剂



Negative control / Отрицателен контрол / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negatiivne kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negatív kontroll / Controlla negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negativná kontrola / Negatieve controle / Kontrola dodatnia / Controlo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatif kontrol / Негативный контроль / 阴性对照试剂



Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: этиленов оксид / Způsob sterilizace: etylenoxid / Steriliseringsmetode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Sterilisierimismeetod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation: oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Стерилизация әдісі – этилен тотығы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksis / Gesteriliseerd met behulp van ethylenoxide / Steriliseringmetode: etylenoxid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metodă sterilizácie: etylenoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: этиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷



Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringsmetode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Sterilisierimismeetod: kiirgus / Méthode de stérilisation: irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metodo di sterilizzazione: irradiazione / Sterilizacija әдісі – сәуле түсіру / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringsmetode: bestråling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metodă de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metodă sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračavanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: iradyasyon / 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 / Biologiallag veszélyes / Rischio biologico / Биологичный тауекелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biolojik Riskler / Биологічна небезпека / 生物学风险



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте справка в придружаващите документи / Pozor! Prostudujte si přiloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatus! Lugeda kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Urozorenje, koristi prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dmesio, žiūrėkite priedamus dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Výstraha, pozri sprievodné dokumenty / Paźnij! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію / 小心, 请参阅附带文档。



Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiir / Limite supérieure de température / Gornja dovoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның етілен жоғарғы шегі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrænse / Gorna granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Øvre temperaturgräns / Sicaklık üst sınırı / Максимальна температура / 温度上限



Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostředí / Opbevaras tørt / Trocklagern / Φυλάξτε το στεγνό / Mantere 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 / Uchovávajte v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras torrt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологості / 请保持干燥



Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingsstidspunkt / Entnahmeuhrzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kodumisaeg / 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 colheita / Ora colectării / Время сбора / Doba odboru / Vreme prikupljanja / Uppsamlingstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间



Peel / Обелете / Otefete zde / Abn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Устіңгі қабатын алып таста / 벗기 / Plešti čia / Atlikt / Schillen / Trek af / Oderwać / Destacar / Se dezlipeste / Отклеить / Odhtrnit / Oljuštiti / Dra isär / Ayırma / Відклеїти / 撕下



Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διείσδυση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik teci / 찢기선 / Perforacija / Perforácia / Perforatie / Perforacj / 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 Packung nicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιό. / No usar si el paquete está dañado / Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud / Erep pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használja, ha a csomagolás sérült / Non usare se la confezione è danneggiata / Erep paket бузылган болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakuotė pažeista, nenaudoti / Nelietot, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívať, ak je obal 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 / Сапқын жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródeł ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / He награвать / Uchovávať mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Беретти від дії тепла / 请远离热源



Cut / Срежете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Reži / Vágja ki / Tagliare / Keciñiz / 잘라내기 / Kirpti / Nogriez / 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 / Paëmmid data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Datu prøvetaking / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Dátum odberu / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplama tarihi / Дата забору / 采集日期



µL/test / µL/тест / µL/Test / µL/εξέταση / µL/prueba / µL/teszt / µL/테스트 / мкл/тест / µL/tyrimas / µL/pārbaude / µL/teste / мкл/анализ / µL/检测



Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte svétlu / 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 svjetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródeł światła / Manter ao abrigo da luz / Feriti de lumină / Хранить в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Беретти від дії світла / 请远离光线



Hydrogen gas generated / Образуван е водород газ / Možnost úniku plynného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadržaji hydrogen vodik / Hidrogén gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтектерес сытери пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdeņradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobada se vodonik / Genererad vätsgas / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакция з виділенням водню / 会产生氢气



Patient ID number / ИД номер на пациента / ID pacienta / Patientens ID-nummer / Patienten-ID / Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς / Número de ID del paciente / Patsiendi ID / No d'identification du patient / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялық нөмірі / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienuummer van de patiënt / Patientens 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 / Идентификатор пацієнта / 患者标识号



Fragile, Handle with Care / Чупливо, Роботете с необходимото внимание. / Křehké. Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsiktig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Öm, käsitlege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынгыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkites atsargiai. / Trauslis; rikoties uzmaniti / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ömtålig, håndter försiktigt. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, manuseie com Cuidado. / Fragil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Křehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放



bd.com/e-labeling



Service Tehnic și Suport: Contactați reprezentantul local BD sau 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.