

Na diagnostické použitie *in vitro*
Na použitie so systémom BD MAX™

P0228(10)
2020-11
Slovenčina



POUŽITIE

Test BD MAX™ Multi Drug Resistant Tuberculosis (Tuberkulóza rezistentná voči viacerým liekom, MDR-TB) vykonaný na systéme BD MAX je automatizovaný kvalitatívny diagnostický test *in vitro* na priamu detekciu DNA komplexu *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) v sedimentoch nespracovaného alebo koncentrovaného hlienu pripravených z indukovaného alebo vykašľaného hlienu. Test BD MAX MDR-TB vo vzorkách so zistenou DNA MTBC taktiež zistí mutácie génu *rpoB* spojeného s rezistenciou voči rifampicínu, ako aj mutácie génu *katG* a promótorovej oblasti *inhA*, ktoré sú spojené s rezistenciou voči isoniazidu.

Test využíva polymerázovú reťazovú reakciu (PCR) v reálnom čase na amplifikáciu konkrétnych cieľových DNA a fluorogénne hybridizačné sondy špecifické pre cieľ na detekciu DNA MTBC, ako aj DNA súvisiacu s mutáciami v génoch *rpoB* a *katG* a promótorovej oblasti *inhA* súvisiacej s TB rezistentnou voči viacerým liekom.

Test BD MAX MDR-TB je určený na použitie so vzorkami od pacientov, u ktorých existuje klinické podozrenie na tuberkulózu (TB) a ktorí neboli liečení na tuberkulózu, alebo boli liečení kratšie ako tri dni v priebehu posledných šiestich mesiacov. Tento test je určený ako pomôcka pri diagnostikovaní pľúcnej tuberkulózy, ak sa použije v spojení s klinickými alebo inými laboratórnymi nálezmi.

ZHRNUTIE A VYSVETLENIE POSTUPU

Tuberkulóza (TB) je infekčné ochorenie spôsobené komplexom *M. tuberculosis* (MTBC) a zostáva hlavným celosvetovým zdravotným problémom, ktorý ročne spôsobuje približne 10,4 milióna prípadov ochorenia a 1,7 milióna úmrtí.¹ TB rezistentná voči viacerým liekom (MDR-TB) je pokračujúcou hrozbou a komplikovanejšou formou ochorenia v dôsledku toho, že MTBC je rezistentná voči rifampicínu (RIF) a isoniazidu (INH).¹ V roku 2016 bolo zachytených 600 000 nových prípadov s rezistenciou voči rifampicínu (RRTB), ktorý je najefektívnejším liekom prvej voľby. Z tohto počtu malo 490 000 TB rezistentnú voči viacerým liekom (MDR-TB).¹ V roku 2016 vydala organizácia WHO nové usmernenia na testovanie TB s výzvou na rýchle molekulárne testy na detekciu MDR-TB.² Rýchla a presná detekcia MTBC a jednotlivých foriem liekovej rezistencie je dôležitá pre náležitú identifikáciu a liečbu pacientov trpiacich týmto ochorením, aby sa znížila miera úmrtnosti a zastavilo šírenie TB.³

Test BD MAX MDR-TB dodáva integrovaný výsledok pre MTBC (multikópiové genomické ciele IS6110 a IS1081, ako aj jednokópiové genomické ciele), rezistenciu voči RIF (RRDR kodóny 507-533) a INH (promótorová oblasť *inhA* a kodón *katG* 315), automatizuje postup testovania a minimalizuje zásahy obsluhy od času vloženia vzorky do systému BD MAX, až kým nie sú dostupné výsledky. Test BD MAX MDR-TB vykonaný na systéme BD MAX môže poskytnúť výsledky pre 24 vzoriek za menej ako 4 hodiny v porovnaní s tradičnými metódami kultivácie a testami na rezistenciu voči liekom, ktoré môžu trvať týždne.

PRINCÍP METÓDY

Sedimenty nespracovaného alebo koncentrovaného hlienu pripravené z indukovaného alebo vykašľaného hlienu sa odoberú od účastníkov a prepravujú do laboratória v odberovom kontajneri odolnom voči vyliatiu. Riedenie vzorky sa pripraví v odberovom kontajneri s roztokom BD MAX STR tak, že výsledný pomer roztoku STR k vzorke je 2 : 1. Odberový kontajner sa potom 10-krát pretrepáva, inkubuje sa pri izbovej teplote po dobu 5 minút a znovu sa energicky pretrepáva 10-krát. Vzorka ošetrovaná roztokom BD MAX STR sa potom inkubuje pri izbovej teplote po dobu 25 minút. Pomocou pipety BD MAX Transfer Pipet (Prenosová pipeta) sa preniesie 2,5 ml vzorky ošetrovanej roztokom STR do označenej skúmavky BD MAX MDR-TB Sample Tube (Skúmavka na vzorky). Skúmavka BD MAX MDR-TB Sample Tube sa uzavrie uzáverom s membránou a preniesie do systému BD MAX. Po vytvorení pracovného zoznamu a vložení vzorky do zariadenia BD MAX spolu s prúžkom BD MAX MDR-TB Unitized Reagent Strip (Jednotný prúžok činidiel) a PCR Cartridge (Zásobník) sa spustí test a nevyžaduje sa žiaden ďalší zásah obsluhy. Systém BD MAX automatizuje prípravu vzoriek vrátane lýzy cieľových organizmov, extrakcie DNA a koncentrácie, rehydratácie činidla, amplifikácie cieľovej sekvencie nukleovej kyseliny a detekcie pomocou PCR v reálnom čase. Interpretácia signálu sa vykonáva automaticky systémom BD MAX. Test taktiež zahŕňa kontrolu spracovania vzorky, ktorá sa dodáva v extrakčnej skúmavke a je podrobená extrakcii, koncentrácii a amplifikačným krokom. Kontrola spracovania vzorky monitoruje prítomnosť potenciálnych inhibičných látok, ako aj poruchy systému alebo zlyhanie činidiel.

Systém BD MAX používa kombináciu činidiel a tepla na vykonanie lýzy buniek a extrakciu DNA. Uvoľnené nukleové kyseliny sú zachytené magnetickými guľôčkami s afinitou. Guľôčky s naviazanými nukleovými kyselinami sa premývajú a nukleové kyseliny sa vylúčia teplom v elučnom pufri. Vylúčená DNA sa neutralizuje a preniesie do skúmaviek Master Mix, aby sa rehydratovali činidlá PCR. Systém BD MAX po rehydratácii nadáva pevný objem roztoku pripraveného na PCR do zásobníka BD MAX PCR Cartridge. Mikroventily v zásobníku BD MAX PCR Cartridge sú zabezpečené systémom pred spustením PCR tak, aby obsahovali amplifikačnú zmes a zabránilo sa vyparovaniu a kontaminácii amplikónu.

Amplifikované ciele DNA sa detegujú pomocou hydrolytických sond (TaqMan®) označených na jednom konci fluorescenčným farbivom (fluorofórom) a na druhom konci tlmiacou časťou. Sondy označené odlišnými fluorofórmami sa používajú na detekciu DNA komplexu *M. tuberculosis*, rezistencie voči rifampicínu, rezistencie voči isoniazidu a amplikónov kontroly spracovania vzorky v piatich rôznych optických kanáloch systému BD MAX. Detekcia rezistencie voči rifampicínu využíva molekulárnu genetiku, kedy sa zisťujú mutácie v 81 pároch báz oblasti RRDR génu *rpoB* a detekcia rezistencie voči isoniazidu sa stanovuje detekciou mutácií v promótorovej oblasti *inhA* a géne *katG*. Systém BD MAX monitoruje tieto signály v každom cykle a interpretuje údaje na konci programu, čím nahlási konečné výsledky.

ČINIDLÁ A MATERIÁL

REF	Obsah	Množstvo
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E6) (Matricová zmes) Vysušená matricová zmes PCR obsahujúca nukleotidy, cieľové molekulárne sondy (0,006 % hmotnosti na objem), primery (0,01 % hmotn./obj.) a enzým PCR (3E-14 % hmotn./obj.).	24 testov (2 x 12 skúmaviek)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E5) (Matricová zmes) Vysušená matricová zmes PCR obsahujúca nukleotidy, cieľové a vzorkové molekulárne sondy na kontrolu spracovania (0,006 % hmotn./obj.), primery (0,008 % hmotn./obj.) a enzým PCR (3E-14 % hmotn./obj.).	24 testov (2 x 12 skúmaviek)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips (Prúžky činidiel) Jednotné prúžky činidiel obsahujúce premývací pufer s 0,1 % obj./obj. činidla Tween® 20 a 3,8 % obj./obj. činidla Tween 80 (0,75 ml), elučný pufer (0,75 ml), neutralizačný pufer s 0,02 % obj./obj. činidla Tween 20 (0,75 ml) a viažuci roztok s 5 % obj./obj. činidla Triton® X-100 (0,75 ml) a jednorazové pipetové hroty potrebné na spracovanie vzoriek a extrakciu DNA.	24 testov
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (E7) (Extrakčné skúmavky) Vysušené extrakčné činidlo obsahujúce magnetické guľôčky s DNA afinitou (6,4 % hmotn./obj.), proteázové činidlá (6,7 % hmotn./obj.) a kontrolu spracovania vzorky.	24 testov (2 x 12 skúmaviek)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube (Skúmavka na vzorky)	24 testov (2 x 12 skúmaviek)
	BD MAX™ Transfer Pipets (Prenosové pipety)	25
	Uzávery s membránou	25

POTREBNÝ MATERIÁL A VYBAVENIE, NEDODÁVANÉ

- BD MAX™ STR (Sample Treatment Reagent) (Činidlo na ošetrovanie vzoriek) (BD kat. č. 443806)
- BD MAX™ PCR Cartridges (Zásobníky) (BD kat. č. 437519)
- Externé kontroly
- Laboratórny plášť a jednorazové rukavice bez prášku
- Nádoby na biomedicínsky odpad
- Stopky alebo časovač

Na odber vzoriek nespracovaného hlienu:

- Suché, čisté kontajnery odolné voči vyliatiu na odber hlienu

ODPORÚČANÝ MATERIÁL, ALE NEDODÁVANÝ V SÚPRAVE

- Nefelometer
- Sterilné skúmavky
- Sterilné 3 – 5 mm sklenené guľôčky
- Kultivačné médium (bujón MGIT™ alebo bujón 7H9)
- Middlebrook OADC
- 7H10/7H11 Agarové misky
- Fosfátom pufrovaný fyziologický roztok
- Nanášače misiek
- Vírivý mixér
- BD BBL™ MycoPrep™

VAROVANIA A UPOZORNENIA

Nebezpečenstvo



H312 Škodlivý pri kontakte s pokožkou.

H314 Spôsobuje vážne poleptanie kože a poškodenie očí.

H315 Dráždi kožu.

H317 Môže vyvolať alergickú kožnú reakciu.

H319 Spôsobuje vážne podráždenie očí.

H334 Pri vdychnutí môže vyvolať alergiu alebo príznaky astmy, alebo dýchacie ťažkosti.

H335 Môže spôsobiť podráždenie dýchacích ciest.

H411 Toxický pre vodné organizmy, s dlhodobými účinkami.

H412 Škodlivý pre vodné organizmy, s dlhodobými účinkami.

P260 Nevdychujte prach/dym/plyn/hmlu/pary/aerosóly.

P261 Zabráňte vdychovaniu prachu/dymu/plynu/hmly/pár/aerosólov.

P264 Po manipulácii starostlivo umyte.

P272 Je zakázané vyniesť kontaminovaný pracovný odev z pracoviska.

P273 Zabráňte uvoľneniu do životného prostredia.

P280 Noste ochranné rukavice/ochranný odev/ochranné okuliare/ochranu tváre.

P285 V prípade nedostatočného vetrania používajte ochranu dýchacích ciest.

P301+P330+P331 PO POŽITÍ: Vypláchnite ústa. Nevyvolávajte zvracanie.

P312 Pri zdravotných problémoch volajte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÉ CENTRUM alebo lekára.

P303+P361+P353 PRI KONTAKTE S POKOŽKOU (alebo vlasmi): Všetky kontaminované časti odevu okamžite vyzlečte. Pokožku opláchnite vodou [alebo sprchou].

P363 Kontaminovaný odev pred ďalším použitím vyperte.

P321 Odborné ošetrenie (pozri na etikete).

P304+P340 PO VDÝCHNUTÍ: Presuňte osobu na čerstvý vzduch a umožnite jej pohodlne dýchať.

P310 Okamžite volajte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÉ CENTRUM/lekára.

P305+P351+P338 PO ZASIAHNUTÍ OČÍ: Opatrne niekoľko minút oplachujte vodou. Ak používate kontaktné šošovky a ak je to možné, odstráňte ich. Pokračujte vo vyplachovaní.

P302+P352 PRI KONTAKTE S POKOŽKOU: Umyte veľkým množstvom vody/...

P333+P313 Ak sa prejaví podráždenie pokožky alebo sa vytvorí vyrážky: vyhľadajte lekársku pomoc/starostlivosť.

P337+P313 Ak podráždenie očí pretrváva: vyhľadajte lekársku pomoc/starostlivosť.

P391 Zozbierajte uniknutý produkt

P405 Uchovávať uzamknuté.

P403+P233 Uchovávať na dobre vetranom mieste. Nádobu uchovávať tesne uzavretú.

P501 Obsah/nádobu zneškodnite v príslušnom recyklačnom zariadení v súlade s platnými právnymi predpismi a nariadeniami, ako aj vlastnosťami výrobku v čase likvidácie.

- Test BD MAX MDR-TB je určený na diagnostické použitie *in vitro*.
- Pre optimálny výkon sa musí test BD MAX MDR-TB vykonávať v laboratórnom teplotnom rozmedzí prostredia 18 až 28 °C a laboratórnom rozmedzí relatívnej vlhkosti 20 až 80 %.
- Test BD MAX MDR-TB je určený na testovanie sedimentov nespracovaného alebo koncentrovaného hlienu pripraveného z indukovaného alebo vykašľaného hlienu.
- Nepoužívajte činidlá a/alebo materiály po dátume použiteľnosti.
- Nepoužívajte súpravu, ak je pri dodaní poškodený štítok, ktorý tesní vonkajšiu škatuľu.
- Nepoužívajte činidlá, ak sú pri dodaní ochranné vrecká otvorené alebo prasknuté.
- Nepoužívajte činidlá, ak vo vreckách činidiel chýba vysušacia látka alebo je prasknutá.
- Nevyberajte vysušiacu látku z vreciek činidiel.
- Zatvorte ochranné vrecko činidla ihneď po každom použití pomocou tesniaceho zipsu. Pred uzatvorením odstráňte z vreciek všetok prebytočný vzduch.
- Chráňte činidlá pred teplom a vlhkosťou. Dlhodobé vystavenie vlhkosti môže ovplyvniť výkon výrobku.
- Nepoužívajte činidlá, ak bola fólia prasknutá alebo poškodená.
- Nemiešajte činidlá z rôznych vreciek a/alebo súprav a/alebo šarží.

- Nezamieňajte ani opakovane nepoužívajte už raz použité uzávery na skúmavku so vzorkami ošetrovanými roztokom STR, pretože môže dôjsť ku kontaminácii, ktorá ohrozí výsledky testov.
- Skúmavku na vzorky BD MAX Sample Tube nepoužívajte opakovane.
- Skontrolujte, či sú jednotlivé prúžky číndiel správne naplnené kvapalinou (uistite sa, že kvapalina je v spodnej časti zásobníkov číndiel) (pozrite si obrázok 1).
- Skontrolujte jednotlivé prúžky číndiel, aby ste sa presvedčili, že sú prítomné všetky pipetové hroty (pozrite si obrázok 1).
- Pri používaní chemických roztokov postupujte opatrne, pretože sa môže zmeniť čitateľnosť čiarového kódu matricovej zmesi a extrakčnej skúmavky.
- Pre správne fungovanie tohto testu je potrebná správna laboratórna prax. V dôsledku vysokej analytickej citlivosti tohto testu sa musí venovať mimoriadna pozornosť zachovaniu čistoty všetkých materiálov a číndiel.
- V prípade, že v rovnakých všeobecných priestoroch laboratória sa vykonávajú iné testy PCR, je potrebné dbať na to, aby sa nekontaminovali súprava BD MAX MDR-TB, akékoľvek ďalšie čínidlá potrebné na testovanie a systém BD MAX. Vždy zabráňte mikrobiálnej a deoxyribonukleázovej (DNáza) kontaminácii číndiel. Pred manipuláciou s čínidlami a zásobníkom je potrebná výmena rukavíc.
- Aby ste predišli kontaminácii prostredia amplikónmi, zásobník BD MAX PCR Cartridge po použití neničte. Tesnenia v zásobníkoch BD MAX PCR Cartridges (Zásobníky) sú navrhnuté tak, aby sa zabránilo kontaminácii.
- Laboratórium musí bežne vykonávať monitorovanie okolitého prostredia, aby sa minimalizovalo riziko skríženej kontaminácie.
- Vykonanie testu BD MAX MDR-TB mimo časových a teplotných rozmedzí, ktoré sú odporúčané pre prepravu a uchovávanie vzoriek, môže mať za následok neplatné výsledky. Testy, ktoré sa nevykonali v určených časových a teplotných rozmedziach, je nutné zopakovať.
- Dodatočné kontroly možno testovať v súlade s usmerneniami a požiadavkami miestnych, štátnych, regionálnych a/alebo federálnych nariadení alebo akreditačných organizácií.
- Vždy manipulujte so vzorkami, ako keby boli infekčné a v súlade s bezpečnými laboratórnymi postupmi, ako sú postupy uvedené v normách CLSI Document M29⁴ a Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories.⁵
- Pri manipulácii so všetkými čínidlami noste ochranný odev a jednorazové rukavice.
- Po vykonaní testu si starostlivo umyte ruky.
- Nepipetujte ústami.
- V priestoroch, kde sa manipuluje so vzorkami alebo súpravami číndiel, nefajčite, nepite, nežuňte ani nejedzte.
- Nepoužité čínidlá a odpady zlikvidujte v súlade s miestnymi, štátnymi, regionálnymi a/alebo federálnymi nariadeniami.
- Ďalšie varovania, upozornenia a postupy si prečítajte v príručke BD MAX System User's Manual⁸.

SKLADOVANIE A STABILITA

Odobrané vzorky nespracovaného hlienu sa musia ponechať pri teplote medzi 2 °C až 35 °C počas prepravy až po dobu 3 dní. Chráňte pred nadmerným teplom.

Nespracovaný hlien: vzorka sa môže skladovať počas ďalších až 168 hodín (7 dní) pri teplote 2 – 8 °C pred ošetrovaním roztokom STR.

Sediment hlienu: vzorka sa môže skladovať až 168 hodín (7 dní) pri teplote 2 – 8 °C pred ošetrovaním roztokom STR.

Vzorky ošetrované roztokom BD MAX STR sa môžu skladovať pri teplote 2 – 28 °C maximálne 72 hodín.

Pripravené skúmavky na vzorky BD MAX MDR-TB Sample Tubes sa môžu skladovať pri teplote 2 – 28 °C maximálne 72 hodín po ošetrovaní roztokom STR.

Komponenty BD MAX MDR-TB sú stabilné pri teplote 2 – 28 °C do uvedeného dátumu expirácie. Nepoužívajte komponenty po dátume expirácie.

Matricová zmes a extrakčné skúmavky BD MAX MDR-TB sa dodávajú v utesnených vreckách. Chránia výrobok pred vlhkosťou. Ihneď po otvorení ho znovu utesnite. Skúmavky s čínidlami sú stabilné po dobu až 14 dní uchované pri teplote 2 – 28 °C po počiatočnom otvorení a opätovnom utesnení vrecka.

NÁVOD NA POUŽITIE

Odber a prenos vzoriek

Aby ste získali primerané množstvo vzorky, postup na odber vzoriek sa musí dôsledne dodržať. Všetky vzorky sa musia odberať a prepravovať podľa odporúčaní Centra pre kontrolu a prevenciu chorôb (CDC, Centers for Disease Control and Prevention),⁵ príručky *Clinical Microbiology Procedures Handbook*,⁶ alebo pracovných postupov vašej organizácie. Pacienti musia pri odbere nespracovaného hlienu sedieť alebo stáť. Pred odberom hlienu si pacienti musia vypláchnuť ústa od prípadných častíc potravy alebo nečistôt.

Sedimenty nespracovaného alebo koncentrovaného hlienu pripravené zo vzoriek indukovaného alebo vykašľaného hlienu sa odberajú podľa nasledujúceho postupu:

POZNÁMKA: Odmietnite vzorky so zjavnými časticami potravy alebo inými tuhými časticami.

1. Nespracovaný hlien: Pomocou odberového kontajnera na hlien odolného voči vyliatiu odoberte aspoň 1 ml hlienu. Označte kontajner a prepravte ho do laboratória (pozrite si časť Skladovanie a stabilita).

2. Sediment hlienu: Dekontaminujte vzorku hlienu pomocou roztoku NALC/NaOH v súlade s metódou Kenta a Kubicu.⁷ Znova rozpustíte sediment až v 2 ml 67 mM fosfátového/vodného pufru. Označte kontajner a prepravte ho do laboratória (pozrite si časť Skladovanie a stabilita). Na testovanie pomocou testu BD MAX MDR-TB je potrebný minimálne 1 ml.

Príprava vzorky

POZNÁMKA: Test BD MAX MDR-TB možno použiť len so súpravou BD MAX STR. Postupy spracovania hlienu a sedimentov hlienu je možné nájsť v príbalovom letáku k roztoku BD MAX STR.

POZNÁMKA: Vyžaduje sa jedna (1) skúmavka BD MAX STR, jedna (1) prenosová pipeta, jedna (1) skúmavka na vzorku, jeden (1) uzáver s membránou, dve (2) skúmavky s matricovou zmesou (jedna [E6] a jedna [E5]), jedna (1) extrakčná skúmavka [E7] a jeden (1) jednotný prúžok činidiel pre každú vzorku a každú externú kontrolu, ktorá sa má otestovať. Pripravte požadovaný počet materiálov z ich ochranných vreciek alebo škatúl. Ak chcete uskladniť otvorené vrecká matricovej zmesi alebo extrakčnej skúmavky, odstráňte nadbytočný vzduch a zatvorte ich pomocou tesniaceho zipsu.

1. Označte skúmavku na vzorku BD MAX MDR-TB Sample Tube označenú čiarovým kódom (číry uzáver) príslušnou identifikáciou vzorky. Nezakrývajte 2D čiarový kód ani nepíšte či nelepte štítok cez tento kód.
Pre každú vzorku nespracovaného hlienu alebo sedimentu hlienu: (Kroky 2 až 7 opisujú použitie roztoku BD MAX STR [Neuvedené]. Ďalšie informácie nájdete v príbalovom letáku k roztoku BD MAX STR.)
2. Vzorku nechajte temperovať pri izbovej teplote.
3. Opatrne otvorte veko odberového kontajnera na hlien odolného voči vyliatiu, aby nedošlo k rozliatiu.
4. Opatrne otvorte skúmavku BD MAX STR a pridajte požadovaný objem, aby výsledný pomer roztoku STR k vzorke bol 2 : 1.
5. Uzavrite odberový kontajner a roztok energicky pretrepávajte (nie kruživým pohybom) 10-krát (pohyb hore a dole sa rovná 1 razu).
6. Inkubujte pri izbovej teplote po dobu 5 minút a znovu energicky pretrepávajte 10-krát.
7. Vzorku ošetrovajte roztokom BD MAX STR inkubujte pri izbovej teplote po dobu 25 minút.
8. Zo skúmavky na vzorky BD MAX MDR-TB Sample Tube odstráňte uzáver a uchovajte pevný uzáver v prípade uloženia vzorky.
9. Pomocou dodanej prenosovej pipety preneste 2,5 ml vzorky hlienu ošetrovaného roztokom STR do označenej skúmavky na vzorky BD MAX MDR-TB Sample Tube. Dvakrát skontrolujte, či sa ID vzorky na skúmavke na vzorky BD MAX MDR-TB Sample Tube zhoduje so štítkom na odberovom kontajneri.
10. Zatvorte skúmavku na vzorky BD MAX MDR-TB Sample Tube modrým uzáverom s membránou
11. Pred manipuláciou s ďalšími vzorkami si pripravte všetky ďalšie vzorky na testovanie opakovaním krokov 1 až 10.
12. Pokračujte časťou Prevádzka systému BD MAX na vykonanie testu BD MAX MDR-TB na systéme BD MAX.

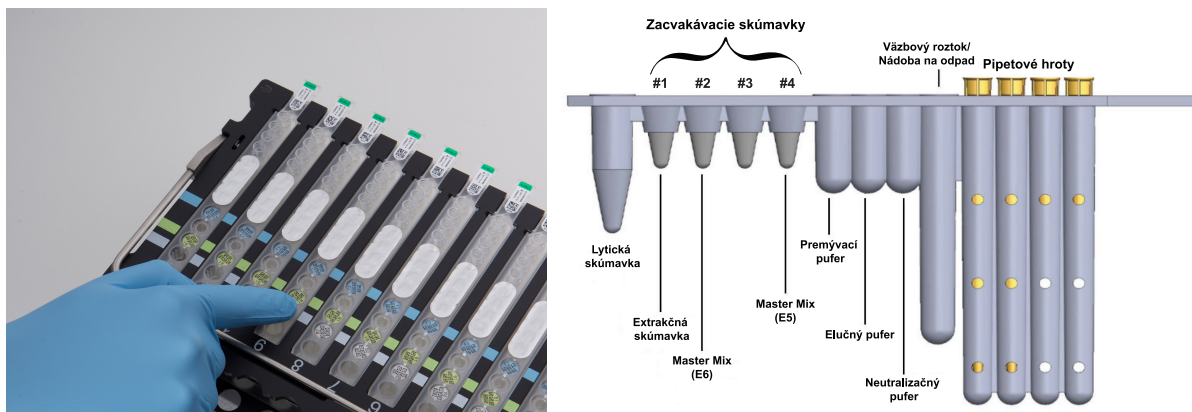
Prevádzka systému BD MAX

POZNÁMKA: Podrobné pokyny (pozrite si časť Prevádzka) nájdete v príručke BD MAX System User's Manual⁸.

POZNÁMKA: Testovanie súpravy BD MAX MDR-TB sa musí vykonať bezprostredne po prenose vzorky ošetrovanej roztokom STR do skúmavky na vzorky uvedenej vyššie (pozrite si časť „Príprava vzoriek“, krok 9).

1. Zapnite systém BD MAX (ak ste ho ešte nezapli) a prihláste sa zadaním položiek <user name> (meno používateľa) a <password> (heslo).
2. Pred manipuláciou s činidlami a zásobníkmi je potrebná výmena rukavíc.
3. Vyberte požadovaný počet jednotných prúžkov činidiel zo súpravy BD MAX MDR-TB. Jemne ťknite každým jednotným prúžkom činidiel na tvrdý povrch, aby ste zabezpečili, že všetky tekutiny sú v spodnej časti skúmaviek.
4. Z ochranných vreciek vyberte požadovaný počet extrakčných skúmaviek a skúmaviek na matricovú zmes zo súpravy BD MAX MDR-TB.
5. Odstráňte prebytočný vzduch a zatvorte vrecká tesniacim zipsom.
6. Pre každú vzorku, ktorá sa má testovať, umiestnite jeden (1) jednotný prúžok činidiel do stojana BD MAX System Rack (Stojan systému), aby začínali polohou 1 stojana A.
7. Zaciaknite jednu (1) extrakčnú skúmavku (E7) (biela fólia) do každého jednotného prúžka činidiel do polohy 1, ako je to znázornené na obrázku 1.
8. Zaciaknite jednu (1) skúmavku s matricovou zmesou BD MAX MDR-TB Master Mix (E6) (zelená fólia) do každého jednotného prúžka činidiel do polohy 2, ako je to znázornené na obrázku 1.

9. Zaciaknite jednu (1) skúmavku s matricovou zmesou BD MAX MDR-TB Master Mix (E5) (modrá fólia) do každého jednotného prúžka činidiel do polohy 4, ako je to znázornené na obrázku 1.



Obrázok 1: Zaciaknite extrakčné skúmavky BD MAX MDR-TB Extraction tubes a skúmavky s matricovou zmesou BD MAX MDR-TB Master Mix do jednotných prúžkov činidiel

10. Kliknite na ikonu Run (Spustiť) a následne na Inventory (Inventár). Zadaťte číslo šarže súpravy pre súpravu BD MAX MDR-TB (pre sledovateľnosť šarže) naskenovaním čiarového kódu skenerom alebo manuálnym zadaním (na vonkajšej škatuli).

POZNÁMKA: Zopakujte krok 10 vždy, keď sa použije nová šarža súpravy.

11. Prejdite na Worklist (Pracovný zoznam). Pomocou rozbaľovacej ponuky vyberte možnosť <BD MAX MDR TB 70>.
12. Zadaťte ID skúmavky na vzorky BD MAX MDR-TB Sample Tube, ID pacienta a prístupové číslo (ak je použité) do pracovného zoznamu naskenovaním čiarového kódu skenerom alebo manuálnym zadaním.
13. Z rozbaľovacej ponuky vyberte príslušné číslo šarže súpravy (nachádza sa na vonkajšej škatuli súpravy BD MAX MDR-TB).
14. Zopakujte kroky 11 až 13 pre všetky zostávajúce skúmavky na vzorky.
15. Umiestnite skúmavky na vzorky do stojana (stojanov) systému BD MAX System Rack zodpovedajúcemu jednotnému prúžku činidiel zostavenému v krokoch 6 až 9.

POZNÁMKA: Umiestnite skúmavky na vzorky do stojana na vzorky so štítkami s 1D čiarovým kódom smerujúcimi von (zjednoduší sa skenovanie skúmaviek na vzorky počas prihlásenia vzorky).

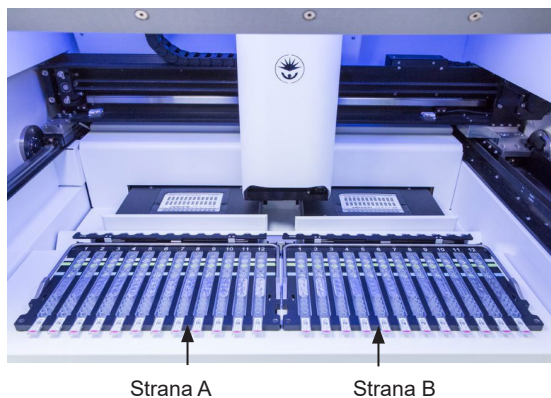
16. Vložte požadovaný počet zásobníkov BD MAX PCR Cartridge do systému BD MAX (pozrite si obrázok 2):

- Každý zásobník BD MAX PCR Cartridge má kapacitu až 12 vzoriek.
- Systém BD MAX automaticky vyberie polohu a riadok v zásobníku BD MAX PCR Cartridge pre každý test. Zásobníky BD MAX PCR sa môžu použiť niekoľkokrát, pokiaľ sa nepoužijú všetky pruhy.
- Ak chcete maximalizovať používanie zásobníkov BD MAX PCR Cartridges použitím režimu 2000 Sample Mode (Režim vzorky), vyberte možnosť Run Wizard (Spustiť sprievodcu) na karte Worklist (Pracovný zoznam) na priradenia pruhu.
- Viac podrobností nájdete v príručke BD MAX System User's Manual⁸.



Obrázok 2: Vloženie zásobníkov BD MAX PCR Cartridges

17. Vložte stojan (stojany) do systému BD MAX (pozrite si obrázok 3).



Obrázok 3: Vložte stojan (stojany) do systému BD MAX.

18. Zatvorte veko systému BD MAX a kliknutím na tlačidlo <Start> (Spustiť) spustíte spracovanie.

19. Na konci testu ihneď skontrolujte výsledky alebo uložte skúmavky na vzorky pri teplote 2 – 28 °C po dobu až 72 hodín po ošetrení roztokom STR, až kým nebudú skontrolované výsledky.

POZNÁMKA: Pred uložením vzorky vymeňte uzáver s membránou za pevný uzáver.

POZNÁMKA: Pripravené skúmavky na vzorky BD MAX MDR-TB Sample Tubes sa môžu skladovať pri teplote 2 – 28 °C maximálne 72 hodín. Ak získate výsledok Indeterminate (IND) (Neurčitý), Unresolved (UNR) (Nevyriešený) alebo Incomplete (INC) (Neúplný) alebo ak dôjde k zlyhaniu externej kontroly, musí sa v rámci tohto časového rámca zopakovať test z pripravenej skúmavky na vzorky (pozrite si časť Postup pri opakovaní testu).

POZNÁMKA: Ak zlyhá externá kontrola, zopakujte testovanie všetkých vzoriek pomocou čerstvo pripravených externých kontrol (pozrite si časť Kontrola kvality).

KONTROLA KVALITY

Postupy kontroly kvality monitorujú výkon testu. Laboratóriá si musia stanoviť počet, typ a frekvenciu testovania kontrolných materiálov podľa usmernení alebo požiadaviek miestnych, regionálnych, federálnych a/alebo štátnych nariadení alebo akreditačných organizácií s cieľom monitorovať účinnosť celého analytického postupu. Informácie o všeobecných postupoch kontroly kvality môžete nájsť v usmerneniach Inštitútu pre klinické a laboratórne normy (CLSI) MM3⁹ a EP12.¹⁰

1. Spoločnosť BD nedodáva materiály externej kontroly. Externé pozitívne a negatívne kontroly nepoužíva softvér systému BD MAX na účely interpretácie výsledkov testov vzoriek. Externé kontroly sa považujú za vzorky pacientov. Roztok BD MAX STR sa vyžaduje na prípravu externých kontrol. (Interpretáciu výsledkov testov externej kontroly nájdete v tabuľke v časti Interpretácia výsledkov.)
2. Jedna externá pozitívna kontrola a jedna externá negatívna kontrola sa musia vykonať aspoň raz denne, kým sa nedosiahne adekvátny validovaný postup na systéme BD MAX v každom laboratórnom nastavení. Znížená frekvencia kontrolného testovania musí byť v súlade s platnými nariadeniami.
3. Externá pozitívna kontrola je určená na monitorovanie podstatného zlyhania činidla. Externá negatívna kontrola sa používa na detekciu kontaminácie činidla alebo životného prostredia (alebo prenosu) cieľovými nukleovými kyselinami.
4. Kontrolné kmene sa musia testovať v súlade s usmerneniami alebo požiadavkami miestnych, štátnych a/alebo federálnych nariadení alebo akreditačných organizácií s cieľom monitorovať účinnosť celého analytického postupu.
5. Odporúčajú sa rôzne typy externých kontrol, ktoré umožňujú používateľovi vybrať si, čo je najvhodnejšie pre ich laboratórnu kvalitu.
 - a. Externé negatívne kontroly musia obsahovať 2,5 ml roztoku STR (2 diely roztoku STR k 1 dielu deionizovanej vody).
 - b. Externá pozitívna kontrola: Suspenzia akéhokoľvek overeného komplexu organizmu *M. tuberculosis* získaná komerčne alebo pomocou postupov izolácie kultúry alebo predtým charakterizovanej vzorky, o ktorej je známe, že je pozitívna.

Ak sa použijú kontrolné organizmy

- a. Organizmy pestujte v bujóne 7H9 alebo MGIT doplnenom o substrát OADC pri teplote 37 °C. Pestujte do približného zákalu $\geq 0,5$ McFarland (typicky 7 až 10 dní, ale môže to byť dlhšie, v závislosti od kmeňa).
- b. Odstráňte tekutú kultúru centrifugáciou počas 10 minút pri otáčkach 3 000 g.
- c. Mikroorganizmy znovu rozpustite vo fosfátom pufovanom fyziologickom roztoku (PBS).
- d. Preneste suspenziu do sterilnej skúmavky, ktorá obsahuje až desať (10) 3 – 5 mm guľôčok. Vortexom premiešavajte kultúru po dobu približne 30 sekúnd.
- e. Nechajte suspenziu usadiť po dobu približne 5 minút, aby sa dostali väčšie častice na dno skúmavky.
- f. Preneste suspenziu do novej sterilnej skúmavky, pričom sa vyhnite zhlukom na dne skúmavky a zabezpečte, aby si zákal zachoval hodnotu $\geq 0,5$ McFarland.
 - 1) Rozmery skúmavky musia byť špecifické pre daný nefelometer.

- g. Vykonajte sériové riedenia a naočkovajte mikroorganizmus na misky s agarom (agar 7H10 alebo 7H11) na kvantifikáciu. Misky s agarom nechajte inkubovať pri teplote 37 °C po dobu 2 až 4 týždňov.
 - h. Pri kvantifikácii mikroorganizmov zriedte mikroorganizmus na koncentráciu 1×10^5 CFU/ml v PBS.
 - 1) Suspenzia sa môže pripraviť na konečné riedenie, rozdeliť sa na 300 µl alikvóty, zamraziť sa a používať na rutinné testovanie.
 - i. Pridajte 2,25 ml roztoku STR (2 diely STR: 1 diel deionizovanej vody) do skúmavky na vzorky.
 - j. Pridajte 250 µl konečného riedenia do skúmavky na vzorky BD MAX MDR-TB Sample Tube a uzavrite skúmavku modrým uzáverom s membránou.
 - k. Spracujte externú kontrolu, ako keby to bola vzorka pacienta podľa postupu uvedeného v časti Prevádzka systému BD MAX.
6. Všetky externé kontroly by mali priniesť očakávané výsledky (pozitívne pre externú pozitívnu kontrolu, negatívne pre externú negatívnu kontrolu) a nemali by zlyhať žiadne externé kontroly (nevymyšlené alebo neurčité výsledky). V nasledujúcej tabuľke nájdete prijateľné výsledky pre externú pozitívnu kontrolu:

Organizmus <i>M. tuberculosis</i> alebo charakterizovaná vzorka	Výsledok testu
RIF citlivý a INH citlivý	Zistená prítomnosť MTB, rezistencia voči RIF NEZISTENÁ, rezistencia voči INH NEZISTENÁ
RIF citlivý/INH rezistentný	Zistená prítomnosť MTB, rezistencia voči RIF NEZISTENÁ, rezistencia voči INH zistená
RIF rezistentný/INH citlivý	Zistená prítomnosť MTB, rezistencia voči RIF zistená, rezistencia voči INH NEZISTENÁ
RIF rezistentný/INH rezistentný	Zistená prítomnosť MTB, rezistencia voči RIF zistená, rezistencia voči INH zistená

- a. Externá negatívna kontrola, ktorá prináša pozitívny výsledok testu, znamená, že došlo k manipulácii so vzorkou a/alebo kontaminácii. Skontrolujte techniku manipulácie so vzorkou, aby sa zabránilo omylu a/alebo kontaminácii. Externá pozitívna kontrola, ktorá prináša negatívny výsledok, znamená problém pri manipulácii so vzorkou alebo pri jej príprave. Skontrolujte techniku manipulácie so vzorkami alebo techniku jej prípravy.
- b. Externá kontrola, ktorá prináša nevymyšlený, neurčitý alebo neúplný výsledok testu, znamená, že došlo k chybe činidla alebo zlyhaniu systému BD MAX. Skontrolujte monitor systému BD MAX pre prípadné chybové hlásenia. Interpretáciu varovaní a chybových kódov nájdete v časti Riešenie problémov príručky BD MAX System User's Manual®. Ak problém pretrváva, použite činidlá z neotvoreného vrečka alebo použite nové súpravy BD MAX MDR-TB.
- c. Každá extrakčná skúmavka BD MAX MDR-TB Extraction Tube obsahuje kontrolu spracovania vzorky, čo je plazmid obsahujúci syntetickú cieľovú sekvenciu DNA. Kontrola spracovania vzorky sa extrahuje, vylúči a amplifikuje spolu s akoukoľvek cieľovou DNA prítomnou v spracovanej vzorke. Kontrola spracovania vzorky monitoruje účinnosť izolácie DNA, premytia a vylúčenia počas postupu spracovania vzorky, ako aj účinnosť amplifikácie cieľovej DNA a detekcie počas analýzy PCR. Ak výsledok kontroly spracovania vzorky nespĺňa kritériá prijatia, výsledok vzorky bude uvedený ako nevymyšlený. Avšak všetky pozitívne výsledky MTBC („Zistená prítomnosť MTB“) budú uvedené. Zopakujte všetky vzorky nahlásené ako nevymyšlené podľa nižšie uvedenej časti „Postup pri opakovaní testu“.

INTERPRETÁCIA VÝSLEDKOV

Výsledky sú k dispozícii na karte <Results> (Výsledky) v okne <Results> (Výsledky) na monitore systému BD MAX. Softvér systému BD MAX automaticky interpretuje výsledky testov. Výsledky sú uvedené pre každý analyt a pre kontrolu spracovania vzorky. Výsledok testu môže byť nazvaný MTB Detected (Zistená prítomnosť MTB), MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU), MTB NOT Detected (MTB NEZISTENÁ), RIF Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF), RIF Resistance NOT Detected (NEZISTENÁ rezistencia voči RIF), RIF Resistance UNREPORTABLE (NEHLÁSITELNÁ rezistencia voči RIF), INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči INH) (tiež sa hlási *katG* Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu *katG*), *katG* Mut Detected (Zistená mutácia génu *katG*), *inhA* Mut NOT detected (NEZISTENÁ mutácia génu *inhA*), *inhA* Mut Detected (Zistená mutácia génu *inhA*), INH Resistance NOT Detected (NEZISTENÁ rezistencia voči INH), INH Resistance UNREPORTABLE (NEHLÁSITELNÁ rezistencia voči INH) alebo UNR (Nevymyšlené) na základe stavu amplifikácie cieľa a kontroly spracovania vzorky. Výsledky IND (Indeterminate (Neurčitý)) alebo INC (Incomplete (Neúplný)) sú v dôsledku zlyhania systému BD MAX. Interpretácia výsledkov BD MAX MDR-TB je opísaná nižšie v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Interpretácia výsledkov testu BD MAX MDR-TB

HLÁSENÝ VÝSLEDOK TESTU	INTERPRETÁCIA VÝSLEDKU
MTB Detected (Zistená prítomnosť MTB)	Zistená prítomnosť DNA komplexu <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU)	Zistená prítomnosť DNA komplexu <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , metrika rezistencie nemerateľná, ≥ 2 promótorové sondy <i>RRDR</i> ^a , <i>katG</i> alebo <i>inhA</i> neposkytli signál, čo signalizuje nízku nálož baktérií
MTB NOT Detected (NEZISTENÁ prítomnosť MTB)	Nezistená prítomnosť žiadneho komplexu DNA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> a zistená kontrola spracovania vzorky
RIF Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF)	Boli zistené mutácie v géne <i>RRDR</i> ^a
RIF Resistance NOT Detected (NEZISTENÁ rezistencia voči RIF)	Neboli zistené žiadne mutácie v géne <i>RRDR</i> ^a
RIF Resistance UNREPORTABLE (NEHLÁSITELNÁ rezistencia voči RIF)	Zistená prítomnosť DNA komplexu <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ale metrika rezistencie voči RIF nemerateľná, jedna sonda <i>rpoB</i> neposkytla signál, pričom signály divokých kmeňov boli prezentované zostávajúcimi sondami <i>rpoB</i>

INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči INH) ^c	<i>katG</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>katG</i>)	Bola zistená DNA s rezistenciou voči INH, neboli zistené žiadne mutácie v ciele testu <i>katG</i>
	<i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>)	Bola zistená DNA s rezistenciou voči INH, boli zistené mutácie v ciele testu <i>katG</i>
	<i>inhA</i> ^b Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhA</i>)	Bola zistená DNA s rezistenciou voči INH, neboli zistené žiadne mutácie v promótorovom ciele testu <i>inhA</i>
	<i>inhA</i> ^b Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>inhA</i>)	Bola zistená DNA s rezistenciou voči INH, boli zistené mutácie v promótorovom ciele testu <i>inhA</i>
INH Resistance NOT Detected (NEZISTENÁ rezistencia voči INH)		Neboli zistené žiadne mutácie v promótorových cieľoch testu <i>katG</i> ani <i>inhA</i>
INH Resistance UNREPORTABLE (NEHLÁSITELNÁ rezistencia voči INH)		Zistená prítomnosť komplexu DNA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , ale metrika rezistencie voči INH nemerateľná, promótorová sonda <i>katG</i> alebo <i>inhA</i> neposkytla signál, pričom ďalší signál prezentoval divoký kmeň
MTB Unresolved (MTB UNR) (Nevyriešená prítomnosť MTB)		Nezistená prítomnosť žiadneho DNA komplexu <i>Mycobacterium tuberculosis</i> a nezistená žiadna kontrola spracovania vzorky (znamená inhibíciu vzorky alebo zlyhanie činidla)
Indeterminate (IND) (Neurčitý)		Neurčitý výsledok v dôsledku zlyhania systému BD MAX (s varovaním alebo chybovým kódom ^d)
Incomplete (INC) (Neúplný)		Neúplný test (s varovaním alebo chybovým kódom ^d)

^a RRDR = oblasť determinujúca rezistenciu voči rifampicínu (oblasť s veľkosťou 81 párov báz génu *rpoB*, kodóny 507 – 533)

^b *inhA* = promótorová oblasť *inhA*

^c Ak nie je hlásená rezistencia *katG* alebo *inhA* (Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia) alebo Mut Detected (Zistená mutácia)) s výsledkom INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči INH), cieľ nie je hlásiteľný. Testovacia sonda neposkytla signál pre daný cieľ.

^d Interpretáciu varovaní a chybových kódov nájdete v časti Riešenie problémov príručky BD MAX System User's Manual[®].

POSTUP PRI OPAKOVANÍ TESTU

POZNÁMKA: V skúmavke na vzorky BD MAX MDR-TB Sample Tube je k dispozícii dostatočný objem na jedno opakovanie testu. V prípade pripravených skúmaviek na vzorky BD MAX MDR-TB Sample Tubes uložených pri teplote 2 – 28 °C sa musí opakované testovanie vykonať do 72 hodín po počiatočnom ošetrení vzorky roztokom BD MAX STR. Zostávajúca vzorka hlienu ošetrená roztokom STR sa môže použiť aj na opakované testovanie do 72 hodín, ak sa skladuje pri teplote 2 – 28 °C.

POZNÁMKA: Nové vzorky sa môžu testovať s opakovanými vzorkami pri tom istom teste.

Výsledok MTB s nízkou POZITIVITOU

Výsledky MTB s nízkou POZITIVITOU sa získajú v prípade, že vzorka (vzorky) sú pozitívne na prítomnosť MTB a dochádza k strate signálu pre ≥2 cieľové sondy rezistencie, čo signalizuje nálož baktérií medzi detekčnými limitmi detekcie MTB a testami stanovenia rezistencie.

Test sa môže zopakovať tak, ako je to opísané vyššie. Avšak je pravdepodobné, že výsledky rezistencie nebudú hlásené, pretože nálož baktérií vo vzorke môže byť pod detekčnými limitmi pre testy RIF a/alebo INH.

Vzorka (vzorky) sa môžu opakovať z príslušných skúmaviek na vzorky v rámci časových rámcov definovaných vyššie. Začnite znovu od časti „Prevádzka systému BD MAX“. Zostávajúca vzorka hlienu sa môže použiť aj na opakované testovanie s prípravou novej skúmavky na vzorky v rámci časových rámcov definovaných vyššie. Začnite znova od časti Príprava vzorky.

Nehlásiteľný výsledok rezistencie voči RIF alebo INH

Nehlásiteľné výsledky rezistencie sa môžu získať v prípade, ak dôjde k strate signálu pre jednu cieľovú sondu rezistencie. Test je potrebné zopakovať podľa postupu uvedeného vyššie.

Vzorka (vzorky) sa môžu opakovať z príslušných skúmaviek na vzorky v rámci časových rámcov definovaných vyššie. Začnite znovu od časti „Prevádzka systému BD MAX“. Zostávajúca vzorka hlienu sa môže použiť aj na opakované testovanie s prípravou novej skúmavky na vzorky v rámci časových rámcov definovaných vyššie. Začnite znova od časti Príprava vzorky.

Nevyriešený výsledok MTB

Nevyriešené výsledky MTB sa môžu získať v prípade, ak inhibícia súvisiaca so vzorkou alebo zlyhanie činidla zabráni amplifikácii správneho cieľa a/alebo kontroly spracovania vzorky. Ak nedôjde k amplifikácii kontroly spracovania vzorky, vzorka sa uvedie ako MTB UNR. Test je potrebné zopakovať podľa postupu uvedeného vyššie.

Vzorka (vzorky) sa môžu opakovať z príslušných skúmaviek na vzorky v rámci časových rámcov definovaných vyššie. Začnite znovu od časti „Prevádzka systému BD MAX“. Zostávajúca vzorka ošetrená roztokom STR sa môže použiť aj na opakované testovanie s prípravou novej skúmavky na vzorky v rámci časových rámcov definovaných vyššie. Začnite znova od časti Príprava vzorky.

Neurčitý výsledok

Neurčité výsledky sa môžu získať v prípade, ak dôjde k zlyhaniu systému. Vzorka (vzorky) sa môžu opakovať z príslušných skúmaviek na vzorky v rámci časových rámcov definovaných vyššie. Začnite znovu od časti „Prevádzka systému BD MAX“. Zostávajúca vzorka ošetrovaná roztokom STR pripravená v novej skúmavke na vzorky sa môže tiež použiť na opakované testovanie v rámci časového rámca definovaného vyššie. Začnite znovu od časti Príprava vzorky. Interpretáciu varovaní a chybových kódov nájdete v príručke BD MAX User's Manual⁸ (časť Riešenie problémov).

Neúplný výsledok

Neúplné výsledky sa môžu získať v prípade, ak sa nepodarilo dokončiť prípravu vzorky alebo zlyhalo dokončenie PCR. Vzorka (vzorky) sa môžu opakovať z príslušných skúmaviek na vzorky v rámci časových rámcov definovaných vyššie. Začnite znovu od časti „Prevádzka systému BD MAX“. Zostávajúca vzorka ošetrovaná roztokom STR pripravená v novej skúmavke na vzorky sa môže tiež použiť na opakované testovanie v rámci časového rámca definovaného vyššie. Začnite znovu od časti Príprava vzorky. Interpretáciu varovaní alebo chybových kódov nájdete v príručke BD MAX System User's Manual⁸ (časť Riešenie problémov).

Zlyhanie externej kontroly

Externé kontroly by mali priniesť očakávané výsledky pri testovaní. Ak sa vzorky musia zopakovať kvôli nesprávnemu výsledku externej kontroly, musia sa zopakovať z tých istých skúmaviek na vzorky spolu s čerstvo pripravenými externými kontrolami v rámci časových rámcov uvedených vyššie. Začnite znovu od časti „Prevádzka systému BD MAX“.

OBMEDZENIA POSTUPU

- Tento výrobok sa má používať len so systémom BD MAX vyškoleným laboratórnym personálom.
- Tento výrobok je určený na použitie len so sedimentmi nespracovaného alebo koncentrovaného hlienu ošetrovanými roztokom BD MAX STR pripravenými z indukovaného alebo vykašľaného hlienu.
- Chybné výsledky sa môžu vyskytnúť z dôvodu nesprávneho odberu vzoriek, manipulácie, skladovania, technickej chyby, zámeny vzoriek alebo preto, že počet mikroorganizmov vo vzorke je nižší ako analytická citlivosť testu.
- Ak je výsledkom testu BD MAX MDR-TB hodnota IND, INC alebo UNR, potom sa musí test zopakovať.
- Bola pozorovaná interferencia s testom BD MAX MDR-TB assay v prítomnosti mucínu na úrovniach nad 1,5 % hmotn./obj. (tabuľka 24, časť Vlastností postupu).
- Pozitívny výsledok testu BD MAX MDR-TB nemusí nutne znamenať prítomnosť životaschopných mikroorganizmov. Znamená však prítomnosť cieľovej DNA.
- Mutácie alebo polymorfizmy v primere alebo oblastiach väzby sondy môžu ovplyvniť detekciu nových alebo neznámych cieľových variantov, čo má za následok nesprávny výsledok testu BD MAX MDR-TB.
- Rovnako ako pri všetkých testoch založených na PCR môžu byť zistené extrémne nízke hladiny cieľovej DNA pod detekčným limitom testu, ale výsledky nemusia byť reprodukovateľné.
- Falošne negatívne výsledky sa môžu vyskytnúť v dôsledku straty nukleovej kyseliny z nedostatočného odberu, prepravy alebo skladovania vzoriek alebo v dôsledku nedostatočnej bakteriálnej lýzy. Kontrola spracovania vzorky sa pridala k testu, aby pomohla identifikovať vzorky, ktoré obsahujú inhibítory amplifikácie PCR a slúžila ako kontrola integrity činidla a testovacieho systému ako celku. Kontrola spracovania vzorky neuvádza, či sa nukleová kyselina stratila v dôsledku nedostatočného odberu, prepravy alebo skladovania vzoriek alebo či došlo k nedostatočnej lýze bakteriálnych buniek.
- Výsledky testu BD MAX MDR-TB môžu alebo nemusia byť ovplyvnené súčasnou liečbou, ktorá môže znížiť množstvo prítomnej cieľovej DNA.
- Tento test je kvalitatívny test a neposkytuje kvantitatívne hodnoty, ani neuvádza množstvo prítomných mikroorganizmov.
- Výkon testu BD MAX MDR-TB nebol hodnotený u vzoriek od pediatrických pacientov.

OČAKÁVANÉ HODNOTY

Miera pozitivity vzoriek, ktoré sú pozitívne na prítomnosť *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), rezistenciu voči rifampicínu (RIF) a rezistenciu voči izoniazidu (taktiež známy ako izonikotinyl hydrazid) (INH) závisí od populácie pacientov. Faktory zahŕňajú krajinu pôvodu. V klinickej štúdii s testom BD MAX MDR-TB (marec 2016 až august 2017) bolo odobraných prospektívne celkom 761 hlienov z krajín, o ktorých je známe, že majú vysoký výskyt prípadov TB a MDR-TB, a potom boli zmrazené. Každá vzorka hlienu bola rozdelená na dve (2) časti. Jedna bola spracovaná prostredníctvom metódy spracovania NALC/NaOH⁷ (spracovaná) a druhá časť sa považovala za nespracovanú vzorku (bez spracovania). Test BD MAX MDR-TB bol vykonaný na oboch častiach. Miera pozitivity na prítomnosť MTB bola vypočítaná zo 635 nespracovaných hlienov plus 674 spracovaných hlienov, ktoré boli v súlade so vzorkou a úrovňami testu BD MAX MDR-TB s hlásiteľným výsledkom (tabuľka 2). Miera pozitivity RIF bola vypočítaná z 316 nespracovaných hlienov plus 334 spracovaných hlienov, ktoré boli v súlade so vzorkou a úrovňami testu BD MAX MDR-TB s hlásiteľným výsledkom pre RIF. Miera pozitivity INH bola získaná z 327 nespracovaných hlienov plus 338 spracovaných hlienov, ktoré boli v súlade so vzorkou a úrovňami testu BD MAX MDR-TB s hlásiteľným výsledkom pre INH. Tieto vzorky boli získané zo 6 krajín.

Tabuľka 2: Pozitivita testu BD MAX MDR-TB podľa krajiny pôvodu hlienu po zmrazení

Krajina odberu	Typ vzorky	Miera pozitivity MAX		
		MTB	RIF	INH
Mali	Nespracovaný hlien	43,0 % (92/214)	4,2 % (3/72)	8,3 % (6/72)
	Spracovaný hlien	41,0 % (87/212)	5,6 % (4/71)	9,6 % (7/73)
Mexiko	Nespracovaný hlien	100 % (5/5)	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)
	Spracovaný hlien	75,0 % (6/8)	0,0 % (0/6)	0,0 % (0/6)
Moldavská republika	Nespracovaný hlien	94,3 % (82/87)	28,2 % (20/71)	43,9 % (36/82)
	Spracovaný hlien	96,6 % (84/87)	33,3 % (25/75)	43,0 % (34/79)
Rusko	Nespracovaný hlien	87,5 % (14/16)	50,0 % (5/10)	36,4 % (4/11)
	Spracovaný hlien	81,3 % (13/16)	33,3 % (3/9)	40,0 % (4/10)
Južná Afrika	Nespracovaný hlien	69,2 % (72/104)	0,0 % (0/65)	1,6 % (1/64)
	Spracovaný hlien	67,3 % (70/104)	1,5 % (1/68)	1,6 % (1/64)
Uganda	Nespracovaný hlien	51,9 % (107/206)	1,1 % (1/91)	3,3 % (3/91)
	Spracovaný hlien	53,7 % (131/244)	0,0 % (0/103)	2,9 % (3/104)
Neznáma	Nespracovaný hlien	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
	Spracovaný hlien	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
Celkom	Nespracovaný hlien	58,9 % (374/635)	9,2 % (29/316)	15,3 % (50/327)
	Spracovaný hlien	58,3 % (393/674)	9,9 % (33/334)	14,5 % (49/338)

V druhej klinickej štúdii s testom BD MAX MDR-TB (máj 2017 až marec 2018) bolo odobraných prospektívne celkom 1 063 hlienov z krajín, o ktorých je známe, že majú vysoký výskyt prípadov TB a MDR-TB. Každá čerstvá vzorka hlienu bola rozdelená na dve (2) časti. Jedna bola spracovaná prostredníctvom metódy spracovania NALC/NaOH⁷ (spracovaná) a druhá časť sa považovala za nespracovanú vzorku (bez spracovania). Test BD MAX MDR-TB bol vykonaný na oboch častiach. Miera pozitivity na prítomnosť MTB bola vypočítaná z 953 nespracovaných hlienov a 965 spracovaných hlienov, ktoré boli v súlade so vzorkou a úrovňami testu BD MAX MDR-TB s hlásiteľným výsledkom (tabuľka 3). Miera pozitivity RIF bola vypočítaná z 255 nespracovaných hlienov a 236 spracovaných hlienov, ktoré boli v súlade so vzorkou a úrovňami testu BD MAX MDR-TB s hlásiteľným výsledkom pre RIF. Miera pozitivity INH bola získaná z 256 nespracovaných hlienov a 233 spracovaných hlienov, ktoré boli v súlade so vzorkou a hranicami testu BD MAX MDR-TB s hlásiteľným výsledkom pre INH. Tieto vzorky boli získané zo štyroch krajín.

Tabuľka 3: Pozitivita testu BD MAX MDR-TB podľa krajiny pôvodu čerstvého hlienu

Krajina odberu	Typ vzorky	Miera pozitivity MAX		
		MTBC	RIF	INH
India	Nespracovaný hlien	42,3 % (52/123)	4,4 % (2/45)	9,3 % (4/43)
	Spracovaný hlien	43,5 % (54/124)	2,5 % (1/40)	10,0 % (4/40)
Peru	Nespracovaný hlien	49,6 % (125/252)	13,1 % (16/122)	15,4 % (19/123)
	Spracovaný hlien	49,0 % (124/253)	14,5 % (17/117)	14,2 % (16/113)
Južná Afrika	Nespracovaný hlien	10,4 % (33/318)	0,0 % (0/22)	0,0 % (0/23)
	Spracovaný hlien	12,1 % (39/322)	4,5 % (1/22)	5,0 % (1/20)
Uganda	Nespracovaný hlien	28,8 % (75/260)	3,0 % (2/66)	4,5 % (3/67)
	Spracovaný hlien	26,7 % (71/266)	3,5 % (2/57)	5,0 % (3/60)
Celkom	Nespracovaný hlien	29,9 % (285/953)	7,8 % (20/255)	10,2 % (26/256)
	Spracovaný hlien	29,8 % (288/965)	8,9 % (21/236)	10,3 % (24/233)

Hypotetická pozitívna prediktívna hodnota (PPH) a negatívna prediktívna hodnota (NPH) boli vypočítané a sú uvedené v tabuľkách 4 – 6 pre prítomnosť MTB, rezistenciu voči RIF, resp. rezistenciu voči INH. Tieto výpočty sú založené na hypotetickej prevalencii a celkovej získanej citlivosti a špecifickosti v porovnaní s referenčnými metódami štúdie.

Tabuľka 4: Hypotetická pozitívna a negatívna prediktívna hodnota pre prítomnosť *M. tuberculosis* podľa typu čerstvého hlienu

MTBC				PPH		NPH	
Typ vzorky MAX	Prevalencia	Celková citlivosť	Celková špecifickosť	Odhad	95 % interval spoľahlivosti	Odhad	95 % interval spoľahlivosti
Nespracovaný hlien	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 %)
Spracovaný hlien	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 %)

Tabuľka 5: Hypotetická pozitívna a negatívna prediktívna hodnota pre prítomnosť *M. tuberculosis* s rezistenciou voči rifampicínu (RIF) podľa typu čerstvého hlienu

RIF				PPH		NPH	
Typ vzorky MAX	Prevalencia	Celková citlivosť	Celková špecifickosť	Odhad	95 % interval spoľahlivosti	Odhad	95 % interval spoľahlivosti
Nespracovaný hlien	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 %)
Spracovaný hlien	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 %)

Tabuľka 6: Hypotetická pozitívna a negatívna prediktívna hodnota pre prítomnosť *M. tuberculosis* s rezistenciou voči izoniazidu (INH) podľa typu čerstvého hlienu

Typ vzorky MAX	INH			PPH		NPH	
	Prevalencia	Celková citlivosť	Celková špecifickosť	Odhad	95 % interval spoľahlivosti	Odhad	95 % interval spoľahlivosti
Nespracovaný hlien	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 %)
Spracovaný hlien	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 %)

VLASTNOSTI POSTUPU

Klinická účinnosť

Klinické vlastnosti postupu testu BD MAX MDR-TB assay boli stanovené v multicentrickej výskumnej štúdii. Štúdia použila prospektívne odobrané, zmrazené vzorky získané od 761 pacientov zo šiestich krajín, o ktorých je známe, že majú vysoký výskyt prípadov TB a MDR-TB. Účastníci štúdie boli zaradení, ak u nich existovalo podozrenie na tuberkulózu (TB), mali aspoň 18 rokov a neboli liečení na tuberkulózu alebo boli liečení kratšie ako tri (3) dni v priebehu posledných šiestich (6) mesiacov. Zmrazené vzorky boli odoslané do spoločnosti BD, kde boli náhodne rozdelené a odoslané na dve (2) pracoviská, kde bola každá vzorka hlienu rozdelená na dve (2) časti: jedna časť bola spracovaná prostredníctvom metódy spracovania NALC/NaOH⁷ (spracovaná) a druhá časť bola považovaná za nespracovanú vzorku (bez spracovania). Celkovo tri (3) pracoviská vykonali referenčnú metódu (RM) na spracovanom hliene, ktorou bola fluorescenčná mikroskopia (len na účely stratifikácie), tekutá kultivácia nasledovaná testovaním citlivosti na liečivo (DST) a test amplifikácie nukleových kyselín (NAAT) Cepheid® Xpert MTB/RIF. Aby bola pozitívna RM na prítomnosť MTB a RIF, musela byť pozitívna kultivácia/DST alebo NAAT. Obe metódy museli byť negatívne, aby sa získala negatívna RM. Pre INH bola RM iba kultivácia/DST. Dve (2) ďalšie pracoviská vykonali test BD MAX MDR-TB na spracovaných a nespracovaných častiach vzoriek. Celkovo 761 pacientov poskytlo vzorku hlienu. Zo štúdie boli vylúčené vzorky z dôvodu nesprávnej manipulácie a spracovania vzoriek, nedostatočného množstva dodanej vzorky, absencie zodpovedajúcich výsledkov testu BD MAX a objemu hlienu menej ako 1,5 ml. Celkovo bolo v súlade s úrovňou testu BD MAX MDR-TB 643 vzoriek nespracovaných hlienov a 678 vzoriek spracovaných hlienov od 686 pacientov. Z nich bolo 596 nespracovaných hlienov a 635 spracovaných hlienov od 645 pacientov v súlade aj s referenčnou metódou a boli zahrnuté do výpočtov vlastností postupu. Do vlastností postupu bolo celkom zahrnutých 384 mužov, 256 žien a 5 jedincov, u ktorých nebolo zaznamenané pohlavie. Vzorky, ktoré poskytli nevyhovujúci alebo chýbajúci výsledok RM alebo chýbajúci výsledok testu BD MAX, boli odstránené z výpočtov klinických dát. Akýkoľvek počiatočný nehlásiteľný výsledok testu BD MAX sa zopakoval.

Tabuľka 7 uvádza zhrnutie citlivosti a špecifickosti podľa typu vzorky a stavu náteru na prítomnosť MTB. Tabuľky 8 a 9 uvádzajú zhrnutie citlivosti a špecifickosti podľa typu vzorky a rezistencie voči RIF a INH.

Tabuľka 7: Citlivosť a špecifickosť prítomnosti MTB v porovnaní s kombinovanou referenčnou metódou (kultivácia plus NAAT) po zmrazení

	Nespracovaný hlien	Spracovaný hlien
Citlivosť	98,3 %	99,2 %
Pozitívny náter	(229/233)	(245/247)
	(95,7 %, 99,3 %)	(97,1 %, 99,8 %)
Citlivosť	88,5 %	90,3 %
Negatívny náter	(131/148)	(139/154)
	(82,4 %, 92,7 %)	(84,6 %, 94,0 %)
Celková citlivosť	94,5 %	95,8 %
	(360/381)	(384/401)
	(91,7 %, 96,4 %)	(93,3 %, 97,3 %)
Celková špecifickosť	94,9 %	97,0 %
	(204/215)	(227/234)
	(91,1 %, 97,1 %)	(94,0 %, 98,5 %)

Z 360 pozitívnych výsledkov na MTB z nespracovaného hlienu malo 106 nehodnotiteľnú referenčnú metódu pre RIF. Z 254 vzoriek pozitívnych na MTB a s hodnotiteľnou RM pre RIF malo 15 vzoriek počiatočný výsledok MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU), resp. 13 vzoriek RIF Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči rifampicínu). Po platnom opakovaní malo 7 vzoriek stále výsledok MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU), resp. 4 vzorky RIF Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči rifampicínu).

Z 384 pozitívnych výsledkov na MTB zo spracovaného hlienu malo 118 nehodnotiteľnú referenčnú metódu pre RIF. Z 266 vzoriek pozitívnych na MTB a s hodnotiteľnou RM pre RIF malo 24 vzoriek počiatočný výsledok MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU), resp. 11 vzoriek RIF Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči rifampicínu). Po platnom opakovaní malo 11 vzoriek stále výsledok MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU), resp. 2 vzorky RIF Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči rifampicínu).

Tabuľka 8: Celková výkonnosť RIF v porovnaní s kombinovanou referenčnou metódou (kultivácia/DST plus NAAT) po zmrazení

	Nespracovaný hlien	Spracovaný hlien
Celková citlivosť	100 %	100 %
	(26/26)	(30/30)
	(87,1 %, 100 %)	(88,6 %, 100 %)
Celková špecifickosť	100 %	99,1 %
	(206/206)	(214/216)
	(98,2 %, 100 %)	(96,7 %, 99,7 %)

Z 360 pozitívnych výsledkov na MTB z nespracovaného hlienu malo 107 nehodnotiteľnú referenčnú metódu pre INH. Z 253 vzoriek pozitívnych na MTB a s hodnotiteľnou RM pre INH malo 14 vzoriek počiatočný výsledok MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU), resp. 2 vzorky INH Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči izoniazidu). Po platnom opakovaní malo 7 vzoriek stále výsledok MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU), resp. 0 vzorky RIF Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči rifampicínu).

Z 384 pozitívnych výsledkov na MTB zo spracovaného hlienu malo 115 nehodnotiteľnú referenčnú metódu pre INH. Z 269 vzoriek pozitívnych na MTB a s hodnotiteľnou RM pre INH malo 29 vzoriek počiatočný výsledok MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU), resp. 3 vzorky INH Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči izoniazidu). Po platnom opakovaní malo 15 vzoriek stále výsledok MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU), resp. 2 vzorky RIF Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči rifampicínu).

Tabuľka 9: Celková výkonnosť INH v porovnaní s referenčnou metódou (kultivácia/DST) po zmrazení

	Nespracovaný hlien	Spracovaný hlien
Celková citlivosť	100 %	100 %
	(43/43)	(41/41)
	(91,8 %, 100 %)	(91,4 %, 100 %)
Celková špecifickosť	100 %	100 %
	(199/199)	(209/209)
	(98,1 %, 100 %)	(98,2 %, 100 %)

Celkom 643 vzoriek nespracovaného hlienu a 678 vzoriek spracovaného hlienu bolo založených na vyhovujúcich vzorkách hlienu a výsledkoch testu BD MAX MDR-TB. Počiatočný nehlásiteľný výsledok testu BD MAX MDR-TB sa zopakoval. Tabuľka 10 uvádza prehľad miery nevyliešených prítomností MTB, neurčitých a neúplných výsledkov podľa typu vzorky.

Tabuľka 10: Miera výsledkov MTB UNR, IND, INC a kombinované nehlásiteľné výsledky podľa typu hlienu po zmrazení

Typ vzorky	MTB Unresolved (UNR) (Nevyriešená prítomnosť MTB)		Indeterminate (IND) (Neurčitý)		Incomplete (INC) (Neúplný)		Celkom nehlásiteľné (UNR + IND + INC)	
	Počiatočné (95 % interval spoľahlivosti)	Platné opakovanie (95 % interval spoľahlivosti)	Počiatočné (95 % interval spoľahlivosti)	Platné opakovanie (95 % interval spoľahlivosti)	Počiatočné (95 % interval spoľahlivosti)	Platné opakovanie (95 % interval spoľahlivosti)	Počiatočné (95 % interval spoľahlivosti)	Platné opakovanie (95 % interval spoľahlivosti)
Nespracovaný hlien	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 %)
Spracovaný hlien	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 %)

Klinické vlastnosti postupu testu BD MAX MDR-TB boli stanovené v druhej multicentrickej výskumnej štúdii. Štúdia použila prospektívne odobrané čerstvé vzorky zo štyroch krajín, o ktorých je známe, že majú vysoký výskyt prípadov TB a MDR-TB. Účastníci štúdie boli zaradení do skupiny detekcie prípadu, ak u nich existovalo podozrenie na tuberkulózu (TB), mali aspoň 18 rokov a neboli liečení na tuberkulózu alebo boli liečení kratšie ako tri (3) dni v priebehu posledných šiestich (6) mesiacov. Účastníci štúdie boli zaradení do skupiny TB rezistentnej voči liekom, ak u nich existovalo podozrenie na tuberkulózu (TB), mali aspoň 18 rokov a splnili aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: i) známa pľúcna TB s podozrením na zlyhanie liečby, ii) anamnéza TB rezistentnej voči liekom a liečba TB po dobu 3 mesiacov alebo dlhšie, iii) mikrobiologicky potvrdená pľúcna TB s dokumentovanou rezistenciou voči RIF s liečbou proti TB po dobu 31 dní alebo kratšie.

Vlastnosti postupu pre MTB boli stanovené len z populácie v skupine detekcie prípadu. Vlastnosti postupu pre rezistenciu voči RIF a INH boli stanovené z kombinácie oboch populácií. Každá čerstvá vzorka hlienu bola rozdelená na dve (2) časti: jedna časť bola spracovaná prostredníctvom metódy spracovania NALC/NaOH⁷ (spracovaná) a druhá časť bola považovaná za nespracovanú vzorku (bez spracovania). Každé zo štyroch (4) pracovísk vykonalo test BD MAX MDR-TB na spracovaných častiach vzoriek aj na častiach bez spracovania a referenčnú metódu (RM) na spracovanom hlienu, ktorý bol kultivovaný v tekutom médiu a následne testovaný na citlivosť na liečivo (DST) a testom amplifikácie nukleových kyselín Cepheid Xpert MTB/RIF (NAAT). Vykonalo sa obojsmerné sekvenčné spracovanie oblasti génu *rpoB* spoločnosťou BD, aby sa potvrdili výsledky rezistencie voči RIF zistené pomocou metódy NAAT. Aby bola pozitívna RM na prítomnosť MTB, musela byť pozitívna kultivácia alebo NAAT. Obe metódy museli byť negatívne, aby sa získala negatívna RM. Aby bola pozitívna RM na rezistenciu voči RIF, musela byť pozitívna metóda DST alebo NAAT nasledovaná obojsmerným sekvenčným spracovaním. Obe metódy museli byť negatívne, aby sa získala negatívna RM. Pre INH bola RM iba kultivácia/DST. Na častiach bez spracovania, ale aj na spracovaných častiach sa vykonali farbenia pomocou metódy podľa Ziehl-Neelsena a auramínom-O.

Celkom bolo do štúdie zaradených 1 091 účastníkov v skupine detekcie prípadu, resp. 11 účastníkov v skupine TB rezistentnej voči liekom. Z nich spĺňalo kritériá podľa protokolu 1 076 účastníkov v skupine detekcie prípadu, resp. 10 účastníkov v skupine TB rezistentnej voči liekom. Celkom 1 053 pacientov v skupine detekcie prípadu, resp. 10 pacientov v skupine TB rezistentnej voči liekom poskytlo vhodnú vzorku hlienu. Vzorky boli zo štúdie vylúčené z dôvodu nevhodného zaobchádzania so vzorkou a jej nevhodného spracovania, nedostatočného množstva prijatej vzorky, neprítomnosti zodpovedajúcich výsledkov BD MAX a príliš pokročilého veku vzorky na testovanie. Celkom 1 033 vzoriek nespracovaného hlienu a 1 034 vzoriek spracovaného hlienu bolo vyhovujúcich na úrovni testu BD MAX MDR-TB. Z nich bolo 889 nespracovaných hlienov a 899 spracovaných hlienov od 911 pacientov zahrnutých do výpočtov vlastností postupu. Do vlastností postupu bolo zahrnutých štyristosemdesiatdeväť (489) mužov a štyristodvadsaťdva (422) žien. Vzorky, ktoré poskytli nevyhovujúci alebo chýbajúci výsledok RM alebo chýbajúci výsledok testu BD MAX, boli odstránené z výpočtov klinických dát. Akýkoľvek počiatočný nehlásiteľný výsledok testu BD MAX sa zopakoval. Tabuľka 11 zhŕňa prevalenciu získanú pre každý cieľ podľa krajiny.

Tabuľka 11: Čerstvá prevalencia MTB, rezistencia voči RIF a INH podľa krajiny

Krajina odberu	Prevalencia pri RM					
	MTB	RIF	INH	Rezistentné len voči RIF (citlivé voči INH) ^a	Rezistentné len voči INH (citlivé voči RIF) ^a	Rezistentné voči RIF a 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)
Južná Afrika	10,6 % (34/320)	3,8 % (1/26)	3,4 % (1/29)	0,0 % (0/26)	0,0 % (0/26)	3,8 % (1/26)
Uganda	33,7 % (88/261)	2,9 % (2/68)	3,9 % (3/77)	2,9 % (2/68)	4,4 % (3/68)	0,0 % (0/68)
Celkom	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 Menovateľom sú všetky vzorky, ktoré mali hlásiteľný POZITÍVNY/NEGATÍVNY výsledok pre kombinovaný RM pre RIF (kultivácia/DST plus NAAT a obojsmerné sekvenčné spracovanie) a RM pre INH (kultivácia/DST).

Tabuľky 12 a 13 zhrňajú vlastnosti MTB stratifikované podľa metód farbenia auramínom O a podľa Ziehl-Neelsena, keď sa metóda vykonala z nespracovaného, resp. zo spracovaného hlienu.

Tabuľka 12: Citlivosť MTB stratifikovaná podľa metód farbenia auramínom O a podľa Ziehl-Neelsena, keď sa metóda farbenia vykonala z čerstvého nespracovaného hlienu

Metódy farbenia vykonané z nespracovaného hlienu	Metóda farbenia auramínom O ^a		Metóda farbenia podľa Ziehl-Neelsena ^b	
	Test BD MAX MDR-TB vykonaný na		Test BD MAX MDR-TB vykonaný na	
	Nespracovaný hlien	Spracovaný hlien	Nespracovaný hlien	Spracovaný hlien
	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)
Citlivosť – pozitívny náter	100 % (178/178) (97,9 %, 100 %)	100 % (176/176) (97,9 %, 100 %)	100 % (149/149) (97,5 %, 100 %)	100 % (147/147) (97,5 %, 100 %)
Citlivosť – negatívny náter	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 Výsledky náteru neboli dostupné pre 3 vzorky s negatívnou referenčnou metódou.

^b Výsledky náteru neboli dostupné pre 2 vzorky s negatívnou referenčnou metódou.

Tabuľka 13: Citlivosť MTB stratifikovaná podľa metód farbenia auramínom O a podľa Ziehl-Neelsena, keď sa metóda farbenia vykonala zo spracovaného hlienu

Metódy farbenia vykonané zo spracovaného hlienu	Metóda farbenia auramínom O ^a		Metóda farbenia podľa Ziehl-Neelsena ^b	
	Test BD MAX MDR-TB vykonaný na		Test BD MAX MDR-TB vykonaný na	
	Nespracovaný hlien	Spracovaný hlien	Nespracovaný hlien	Spracovaný hlien
	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)
Citlivosť – pozitívny náter	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 %)
Citlivosť – negatívny náter	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 Výsledky náteru neboli dostupné pre 2 vzorky s negatívnou referenčnou metódou.

^b Výsledky náteru neboli dostupné pre 3 vzorky s negatívnou referenčnou metódou.

Tabuľka 14 uvádza zhrnutie citlivosti a špecifickosti podľa typu vzorky a odberových testovacích pracovísk MTB. Tabuľky 15 a 16 uvádzajú zhrnutie citlivosti a špecifickosti podľa typu vzorky a rezistencie voči RIF a INH.

Tabuľka 14: Citlivosť a špecifickosť prítomnosti MTB v porovnaní s kombinovanou referenčnou metódou (kultivácia plus NAAT) – čerstvé

Pracovisko	Nespracovaný hlien		Spracovaný hlien	
	Citlivosť	Špecifickosť	Citlivosť	Špecifickosť
	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)
Južná Afrika	91,2 % (31/34) (77,0 %, 97,0 %)	99,3 % (265/267) (97,3 %, 99,8 %)	84,8 % (28/33) (69,1 %, 93,3 %)	95,9 % (260/271) (92,9 %, 97,7 %)
Uganda	92,2 % (71/77) (84,0 %, 96,4 %)	98,7 % (148/150) (95,3 %, 99,6 %)	87,0 % (67/77) (77,7 %, 92,8 %)	98,7 % (153/155) (95,4 %, 99,6 %)
India	98,0 % (49/50) (89,5 %, 99,6 %)	95,6 % (65/68) (87,8 %, 98,5 %)	92,0 % (46/50) (81,2 %, 96,8 %)	91,3 % (63/69) (82,3 %, 96,0 %)
Peru	91,2 % (124/136) (85,2 %, 94,9 %)	99,1 % (106/107) (94,9 %, 99,8 %)	90,4 % (122/135) (84,2 %, 94,3 %)	98,2 % (107/109) (93,6 %, 99,5 %)

Pracovisko	Nespracovaný hlien		Spracovaný hlien	
	Citlivosť	Špecifickosť	Citlivosť	Špecifickosť
	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)	Percentuálny podiel (95 % interval spoľahlivosti)
Celkovo	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 %)

Z 275 plus 3 pozitívnych vzoriek na prítomnosť MTB pri nespracovanom hliene zo skupiny detekcie prípadu a skupiny rezistencie malo 44 kombinovanú referenčnú metódu pre RIF nehodnotiteľnú. Z 234 vzoriek pozitívnych na prítomnosť MTB a s hodnotiteľnou RM pre RIF malo 16 vzoriek počiatočný výsledok MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU), resp. 3 vzorky RIF Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči rifampicínu). Po platnom opakovaní malo 9 vzoriek stále výsledok MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU), resp. 2 vzorky RIF Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči rifampicínu).

Z 263 plus 3 pozitívnych vzoriek na prítomnosť MTB pri spracovanom hliene zo skupiny detekcie prípadu a skupiny rezistencie malo 36 kombinovanú referenčnú metódu pre RIF nehodnotiteľnú. Z 230 vzoriek pozitívnych na prítomnosť MTB a s hodnotiteľnou RM pre RIF malo 28 vzoriek počiatočný výsledok MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU), resp. 4 vzorky RIF Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči rifampicínu). Po platnom opakovaní malo 13 vzoriek stále výsledok MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU), resp. 1 vzorky RIF Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči rifampicínu).

Tabuľka 15: Celková výkonnosť pre RIF v porovnaní s kombinovanou referenčnou metódou (kultivácia/DST plus NAAT a obojsmerné sekvenčné spracovanie) – čerstvé

	Nespracovaný hlien	Spracovaný hlien
Celková citlivosť	94,1 % (16/17) ^a (73 %, 99 %)	93,8 % (15/16) ^b (71,7 %, 98,9 %)
Celková špecifickosť	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)

^a Zo 17 vzoriek rezistentných voči RIF bolo 7 citlivých alebo nehodnotiteľných pri DST pre RIF, ale bola zistená rezistencia voči RIF podľa metódy Xpert MTB/RIF a bola potvrdená obojsmerným sekvenčným spracovaním. Zistené rezistencie boli L511P, D516Y, D516F, H526N a L533P.

^b Zo 16 vzoriek rezistentných voči RIF bolo 6 citlivých pri DST pre RIF, ale bola zistená rezistencia voči RIF podľa metódy Xpert MTB/RIF a bola potvrdená obojsmerným sekvenčným spracovaním. Zistené rezistencie boli L511P, D516Y, D516F a L533P.

Z 275 plus 3 pozitívnych vzoriek na prítomnosť MTBC pri nespracovanom hliene zo skupiny detekcie prípadu a skupiny rezistencie malo 26 nehodnotiteľnú referenčnú metódu pre INH. Z 252 vzoriek pozitívnych na prítomnosť MTBC a s hodnotiteľnou RM pre INH malo 22 vzoriek počiatočný výsledok MTBC Low POS (MTBC s nízkou POZITIVITOU), resp. 8 vzoriek INH Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči izoniazidu). Po platnom opakovaní malo 17 vzoriek stále výsledok MTBC Low POS (MTBC s nízkou POZITIVITOU), resp. 2 vzorky RIF Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči rifampicínu).

Z 263 plus 3 pozitívnych vzoriek na MTB pri spracovanom hliene zo skupiny detekcie prípadu a skupiny rezistencie malo 23 nehodnotiteľnú referenčnú metódu pre INH. Z 243 vzoriek pozitívnych na prítomnosť MTB a s hodnotiteľnou RM pre INH malo 35 vzoriek počiatočný výsledok MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU), resp. 12 vzoriek INH Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči izoniazidu). Po platnom opakovaní malo 19 vzoriek stále výsledok MTB Low POS (MTB s nízkou POZITIVITOU), resp. 10 vzorky RIF Resistance Unreportable (Nehlásiteľná rezistencia voči rifampicínu).

Tabuľka 16: Celková výkonnosť INH v porovnaní s referenčnou metódou (kultivácia/DST) – čerstvé

	Nespracovaný hlien	Spracovaný hlien
Celková citlivosť	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	84 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)
Celková špecifickosť	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 % (188/188) (98 %, 100 %)

Celkom 1 033 vzoriek nespracovaného hlienu a 1 034 vzoriek spracovaného hlienu bolo založených na vyhovujúcich vzorkách hlienu a výsledkoch testu BD MAX MDR-TB. Počiatočný nehlásiteľný výsledok testu BD MAX MDR-TB sa zopakoval. Tabuľka 17 uvádza prehľad miery nevyriešených prítomností MTB, neurčitých a neúplných výsledkov podľa typu vzorky.

Tabuľka 17: Miera MTB UNR, IND, INC a celková miera nehlásiteľných výsledkov podľa typu čerstvého hlien

	MTB Unresolved (UNR) (Nevyriešená prítomnosť MTB)		Indeterminate (IND) (Neurčitý)		Incomplete (INC) (Neúplný)		Celkom nehlásiteľné (UNR + IND + INC)	
Typ vzorky	Počiatkové (95 % interval spoľahlivosti)	Platné opakovanie (95 % interval spoľahlivosti)	Počiatkové (95 % interval spoľahlivosti)	Platné opakovanie (95 % interval spoľahlivosti)	Počiatkové (95 % interval spoľahlivosti)	Platné opakovanie (95 % interval spoľahlivosti)	Počiatkové (95 % interval spoľahlivosti)	Platné opakovanie (95 % interval spoľahlivosti)
Nespracovaný hlien	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 %)
Spracovaný hlien	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 %)

Analytická inkluzivita

V tejto štúdii boli zahrnuté rôzne cieľové kmene testu BD MAX TB-MDR. Kritériá výberu kmeňov zahŕňali izoláty citlivé a rezistentné voči rifampicínu a izoniazidu z rôznych geografických oblastí. V tejto štúdii bola zahrnutá kombinácia kvantifikovaných organizmov, termálnych lyzátov buniek (získaných z verejnej zbierky mikroorganizmov BCCM/ITM (Belgian Coordinated Collections of Microorganisms/Institute of Tropical Medicine)) a genómovej DNA. Štyridsaťštyri (44) dobre charakterizovaných kmeňov *M. tuberculosis* bolo testovaných na detekciu RIF/INH pomocou testu BD MAX MDR-TB (tabuľky 18 a 19). Kmene testované na inkluzivitu komplexu *M. tuberculosis* boli: *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. canneti*, *M. microti* a *M. pinnipedii* (tabuľka 20).

Tabuľka 18: Testovanie rezistencie pomocou testu BD MAX MDR-TB s termálnymi lyzátmi buniek

ID kmeňa	Pôvod	Rezistencia voči rifampicínu ^a		Rezistencia voči izoniazidu ^b			Výsledok testu BD MAX MDR-TB
		R/S	Kodón RRDR	R/S	Kodón <i>katG</i>	Nukleotid <i>inhApr</i>	
041679	Nepál	R	Ser512Gly Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
971524	Bangladéš	R	Met515Ile Asp516Tyr	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF)
980166	Bangladéš	R	Ser509Arg His526Arg	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF)
970472	Bangladéš	S	WT	R	Ser315Ile	WT	INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
041204	Južná Kórea	R	Asp516Val	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>inhApr</i>)
041207	Južná Kórea	R	Ser531Leu	R	WT	G-9A	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>inhApr</i>)
041226	Južná Kórea	R	Leu511 Pro	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)

ID kmeňa	Pôvod	Rezistencia voči rifampicínu ^a		Rezistencia voči izoniazidu ^b			Výsledok testu BD MAX MDR-TB
		R/S	Kodón RRDR	R/S	Kodón <i>katG</i>	Nukleotid <i>inhApr</i>	
041203	Južná Kórea	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
042763	Filipíny	R	Ser531Leu	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>inhApr</i>)
000440	Kazachstan	R	Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
020115	Gruzínsko	S	WT	R	WT	C-15T	INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči INH) <i>katG</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>inhApr</i>)
042928	Španielsko	S	WT	R	Ser315Asn	WT	INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
041668	Nemecko	S	WT	R	Ser315Thr	C-15T	INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>inhApr</i>)
992092	Francúzsko	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
041655	Bolívia	R	Ser531Leu	R	Ser315Asn	WT	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
041290	Brazília	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
041281	Brazília	R	Asp516Val	S	Ser315Ser	WT	RIF AND INH Resistance Detected ^c (Zistená rezistencia voči RIF A INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)

ID kmeňa	Pôvod	Rezistencia voči rifampicínu ^a		Rezistencia voči izoniazidu ^b			Výsledok testu BD MAX MDR-TB
		R/S	Kodón RRDR	R/S	Kodón <i>katG</i>	Nukleotid <i>inhApr</i>	
041289	Brazília	R	His526Arg	R	Ser315Thr	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>inhApr</i>)
042611	Peru	R	His526Arg	R	Ser315Asn	WT	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
040850	Južná Afrika	R	Leu533Pro	R	Ser315Thr	T-8G	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>inhApr</i>)
041086	Rwanda	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>inhApr</i>)
991451	Kongo	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
021555	Burundi	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)

^a R = rezistentný voči rifampicínu, S = citlivý voči rifampicínu, WT = divoký typ, žiadna zmena nukleotidu ani kodónu

^b R = rezistentný voči izoniazidu, S = citlivý voči izoniazidu, WT = divoký typ, žiadna zmena nukleotidu ani kodónu

^c Fenotypicky citlivý na INH, ale rezistentný voči INH použitím sekvencie DNA a testu BD MAX MDR-TB

Tabuľka 19: Testovanie rezistencie pomocou testu BD MAX™ MDR-TB s archívnymi izolátmi mykobaktérií spoločnosti BD

ID kmeňa	Rezistencia voči rifampicínu		Rezistencia voči izoniazidu			Výsledok testu BD MAX MDR-TB
	R/S	Kodón RRDR	R/S	Kodón <i>katG</i>	Nukleotid <i>inhApr</i>	
TB006	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>inhApr</i>)
TB007	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>inhApr</i>)
TB009	R	Gln513Lys	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF)

ID kmeňa	Rezistencia voči rifampicínu		Rezistencia voči izoniazidu			Výsledok testu BD MAX MDR-TB
	R/S	Kodón RRDR	R/S	Kodón <i>katG</i>	Nukleotid <i>inhApr</i>	
TB010	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF ^c and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
TB012 ^a	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
TB022	R	His526Tyr	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF)
TB023	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
TB028	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	C-15T	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>inhApr</i>)
TB037	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
TB041	R	His526Asp	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF)
TB047	R	delícia kodónu 519 (AAC)	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF)
TB049	R	Asp516Val	S	WT	WT	RIF Resistance Detected, INH Resistance Unreportable ^b (Zistená rezistencia voči RIF, nehlásiteľná rezistencia voči INH)
TB053	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
TB058	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
TB059	R	His526Asp	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
TB062	R	His526Arg	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF)

ID kmeňa	Rezistencia voči rifampicínu		Rezistencia voči isoniazidu			Výsledok testu BD MAX MDR-TB
	R/S	Kodón RRDR	R/S	Kodón <i>katG</i>	Nukleotid <i>inhApr</i>	
TB063	R	Gln513Glu	R	Ser315Thr	WT	RIF and INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF a INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
TB094	R	Leu511Pro Ser512Thr	S	WT	WT	RIF Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF)
TB112	R	His526Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF Resistance Detected (Zistená rezistencia voči RIF) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)
TB121	S	WT	R	Ser315Asn	C-15T	INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>inhApr</i>)
TB123	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected (Zistená rezistencia voči INH) <i>katG</i> Mut Detected (Zistená mutácia génu <i>katG</i>) <i>inhApr</i> Mut NOT Detected (NEZISTENÁ mutácia génu <i>inhApr</i>)

^a Genomická DNA

^b Fenotypicky citlivý na INH ale nehlásiteľný výsledok INH použitím sekvencie DNA a testu BD MAX MDR-TB

^c 20 % testovaných replikátov bolo nehlásiteľných voči RIF pre izolát TB010 v testovanej koncentrácii. Mutácia Ser531Leu bola úspešne detegovaná v izoláte TB053, preto sa TB010 netestoval vo vyšších koncentráciách.

Tabuľka 20: Inkluzivita *M. tuberculosis*

Organizmus komplexu MTB	ID kmeňa
<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 Termálny lyzát buniek

^b Genomická DNA

Analytická citlivosť

Analytická citlivosť (detekčný limit alebo LoD) pre test BD MAX MDR-TB bola stanovená nasledovne: Pred zaradením do štúdie boli izoláty organizmov *M. tuberculosis* a *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin) pripravené a kvantifikované. Organizmy sa preniesli do skúmavky na vzorky, ktorá už obsahovala hlien ošetrovaný roztokom STR alebo peletu hlienu, ktorá bola vopred stanovená ako negatívna pre všetky ciele detegované testom BD MAX MDR-TB. Pre každý testovaný mikroorganizmus sa hodnotil predpokladaný detekčný limit s minimálne 36 replikátmi na daný typ vzorky (hlien alebo peleta hlienu) s použitím 3 rôznych výrobných šarží testu BD MAX MDR-TB. LoD pre konkrétny mikroorganizmus sa potvrdil testovaním aspoň 20 ďalších replikátov pri stanovenej koncentrácii LoD. Analytická citlivosť (LoD) definovaná ako najnižšia koncentrácia, pri ktorej sa očakáva, že 95 % všetkých replikátov alebo viac bude mať pozitívny test (pozrite si tabuľku 21).

Tabuľka 21: Detekčný limit podľa testu BD MAX MDR-TB

Mikroorganizmus (kmeň)	Dosiahnutý detekčný limit	Hlien (CFU/ml)	Peleta hlienu (CFU/ml)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Rezistencia	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Rezistencia	6,0	

Analytická špecifickosť (skrižená reaktivita a exkluzivita)

Test BD MAX MDR-TB bol vykonaný na vzorkách obsahujúcich fylogeneticky príbuzné druhy a iné mikroorganizmy (baktérie, vírusy a kvasinky), ktoré sa pravdepodobne nachádzajú vo vzorkách hlienu. Bunky baktérií a kvasinky boli testované v skúmavke s pufrom pri koncentrácii $\geq 1 \times 10^6$ buniek/ml alebo CFU/ml a *Chlamydia* pri koncentrácii $> 1 \times 10^6$ EB/ml v ľudskom hliene ošetrovanom roztokom STR. Druhy vírusov, baktérií alebo kvasiniek, ktoré sa nedali jednoducho získať, boli podrobené analýze *in silico* s každým cieľom testu MDR-TB. Celkom bolo testovaných 114 mikroorganizmov. Sú uvedené v tabuľke 22. Mikroorganizmy, ktoré podstúpili analýzu *in silico*, sú uvedené v tabuľke 23. Všetky testované bakteriálne kmene a kvasinky vykazovali negatívne výsledky pomocou testu BD MAX MDR-TB.

Tabuľka 22: Výsledky špecifickosti testu BD MAX MDR-TB (baktérie, kvasinky a vírusy)

Mikroorganizmus		
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i> produkujúca CTX-M-15 ESBL	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Fuseobacterium nucleatum</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Mycobacterium ulcerans</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella micdadei</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Neisseria lactamica</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Neisseria sicca</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> Sérovar H	<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Mycobacterium gastris</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Salmonella enterica</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Mycobacterium malmoense</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus equinus</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	<i>Streptococcus vestibularis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Streptococcus oralis</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus criceti</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Streptococcus constellatus</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>	
<i>Streptococcus equi</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>	

Tabuľka 23: Analýza *in silico* testu BD MAX MDR-TB

Mikroorganizmus	
Adenovírus	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Vírus HIV	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Ľudský vírus chrípky (typ A)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Ľudský vírus chrípky (typ B)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Ľudský metapneumovírus	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
Ľudský vírus parainfluenzy, typ 1	<i>Mycobacterium leprae</i>
Ľudský vírus parainfluenzy, typ 2	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Ľudský vírus parainfluenzy, typ 3	<i>M. shimoidei</i> ^a
Ľudský vírus parainfluenzy, typ 4	<i>Nocardia farcinica</i>
Vírus príušnic	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Vírus RSV	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Rhinovírus	<i>Penicillium</i> spp.
Vírus rubeoly	<i>Rhizopus</i> spp.
Vírus osýpok	<i>Scedosporium</i> spp.
Vírus varicella-zoster	<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 Primery vyžadované na amplifikáciu cieľovej DNA v *M. obuense* a *M. shimoidei* obsahovali tiež niekoľko nezhodných párov báz, čo znížilo účinnosť amplifikácie týchto cieľov.

Rušivé látky

Tridsaťštyri (34) biologických a chemických látok, ktoré sa môžu príležitostne nachádzať v ľudskom hliene, boli vyhodnotené na potenciálne rušenie s testom BD MAX MDR-TB. Látky boli testované s koncentráciami uvedenými nižšie v tabuľke 24, s prítomnou aj chýbajúcou baktériou *M. bovis* BCG pri 2 x LoD MTBC. Z 34 testovaných látok existovala len jedna látka – 5 % mucín, u ktorej sa dokázala inhibícia testu. Keď sa mucín zriedil na 1,5 % koncentráciu, inhibícia sa už nepozorovala. Nebolo pozorované žiadne iné hlásiteľné rušenie s inými testovanými látkami (pozrite si tabuľku 24).

Tabuľka 24: Endogénne a exogénne látky testované pomocou testu BD MAX MDR-TB

Látka	Výsledok	Látka	Výsledok
Lidokaín (12 µg/ml)	NI	Fenylefrín (50 % obj./obj.)	NI
Mupirocín (5 % hmotn./obj.)	NI	Oxymetazolín (20 % obj./obj.)	NI
Streptomycín (25 µg/ml)	NI	Nosný sprej chloridu sodného (100 %)	NI
Zanamivir (10 mg/ml)	NI	NaCl (5 % hmotn./obj.)	NI
Ľudská krv (40 % obj./obj.)	NI	Benzokaín (5 % hmotn./obj.)	NI
Žalúdočná kyselina (100 %)	NI	Guaifenezín (5 mg/ml)	NI
Ľudská DNA (1,0E + 6 buniek/ml)	NI	Cetylpyridiniumchlorid (0,5 %)	NI
Ľudské leukocyty (100 % buffy coat)	NI	Nikotín (4 µg/ml)	NI
Mucín (5 %)	I ^a	Tobramycín (24 µg/ml)	NI
Ústna voda Listerine (20 % obj./obj.)	NI	Amoxicilín (75,2 µg/ml)	NI
Epinefrín (1 mg/ml)	NI	Levofloxacin (5 mg/ml)	NI
Čajovníkový olej (1 % obj./obj.)	NI	Pentamidín (300 ng/ml)	NI
Goldenseal (100 %)	NI	Izoniazid (50 µg/ml)	NI
Albuterol-sulfát (100 µg/ml)	NI	Rifampicín (120 µg/ml)	NI
Budezonid (12,8 µg/ml)	NI	Pyrazinamid (500 µg/ml)	NI
Flutikazón (5 µg/ml)	NI	Etambutol (60 µg/ml)	NI
Zicam (1 tampón/1,67 ml vzorky hlienu)	NI	Streptomycín (25 µg/ml)	NI

NI: Žiadne hlásené rušenie s testom BD MAX MDR-TB.

I: Hlásené rušenie s testom BD MAX MDR-TB.

^a Maximálna koncentrácia 1,5 % hmotn./obj., pri ktorej nebolo pozorované rušenie.

Zmiešaná infekcia – konkurenčné rušenie

Štúdia zmiešanej infekcie/konkurenčného rušenia bola navrhnutá na vyhodnotenie schopnosti testu BD MAX MDR-TB detegovať nízke pozitívne výsledky v prítomnosti organizmov, ktoré nie sú mykobaktériom tuberkulózy (NTM), ktoré môžu byť prítomné v ľudskom hlienu. Štyri (4) mikroorganizmy boli testované pri vysokej koncentrácii (1×10^6 buniek/ml hlienu) zmiešané s *M. bovis* BCG pri 2 x LoD MTBC. Testované mikroorganizmy boli *M. avium*, *M. intracellular*, *M. kansasii* a *M. mageritense*. Baktéria MTBC bola úspešne detegovaná testom BD MAX MDR-TB, keď sa zmiešala so simulovanými zmiešanými infekčnými preparátmi s vysokou cieľovou koncentráciou.

Presnosť

Laboratórna presnosť bola hodnotená pre test BD MAX MDR-TB na jednom (1) pracovisku. Testovanie bolo vykonané v priebehu 12 dní, s 2 testami za deň (každý z nich pomocou 2 laborantov), celkovo 24 testov. Každý panel obsahoval divoký typ kmeňa *M. tuberculosis* (citlivý na RIF a INH) a boli pripravené v matrici nespracovaného hlienu. Nasledujúce koncentrácie boli použité ako vrcholové hladiny pre cieľový mikroorganizmus, ktorý sa nachádzal v každom člene panelu:

- Rezistencia stredne pozitívna (MP): ≥ 2 a ≤ 3 x LoD
- MTB stredne pozitívna (MP): ≥ 2 a ≤ 3 x LoD
- Rezistencia nízko pozitívna (LP): ≥ 1 a < 2 x LoD
- MTB nízko pozitívna (LP): ≥ 1 a < 2 x LoD
- Skutočne negatívny (TN): Negatívna vzorka (žiadny cieľ)

Výsledky štúdie presnosti pre vzorky TN, rezistencie MP, MTB MP a rezistencie MP preukázali 100 % zhodu (tabuľka 25). Výsledky štúdie presnosti pre vzorky rezistencie LP preukázali 98,6 % zhodu. Všetky počiatočné nehlásiteľné výsledky sa okrem jedného opakovali v súlade s pokynmi v príbalovom letáku. Vzorky, ktoré pôvodne poskytli výsledok <MTB Low POS> (MTB s nízkou POZITIVITOU), poskytli očakávaný výsledok po opakovaní.

Tabuľka 25: Výsledky štúdie presnosti s použitím jednej šarže testu BD MAX MDR-TB

Kategória	Zhoda s očakávanými výsledkami	
	<i>M. tuberculosis</i> (95 % interval spoľahlivosti)	Rezistencia (95 % interval spoľahlivosti)
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 Pre kategóriu skutočne negatívne (TN) udáva uvedená zhoda percento negatívnych výsledkov.

Reprodukovateľnosť

Štúdia reprodukovateľnosti zariadení sa vykonala s použitím rovnakých panelov, ako sú uvedené vyššie v štúdiu presnosti.

Vzorky v každej kategórii boli testované v triplikátoch v piatich (5) rôznych dňoch dvomi (2) rôznymi technikmi na troch (3) rôznych prístrojoch s použitím 1 (jednej) šarže činidiel.

Reprodukovateľnosť zariadení mala celkové percento zhody 100 % pre MTB MP, MTB LP, rezistenciu MP a TN. Celkové percento zhody pre rezistenciu LP bolo 97,8 % (tabuľka 26). Kvantitatívna reprodukovateľnosť naprieč pracoviskami a podľa kategórie vzoriek je uvedená nižšie v tabuľke 27.

Tabuľka 26: Výsledky štúdie reprodukovateľnosti zariadení s použitím jednej šarže testu BD MAX MDR-TB

Kategória	Zariadenie 1	Zariadenie 2	Zariadenie 3	Celkovo	
				Zhoda	95 % interval spoľahlivosti
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)
Rezistencia 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)
Rezistencia MP	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9 – 100,0)

Tabuľka 27: Výsledky štúdie reprodukovateľnosti zariadení – Základné číselné vyp. skóre, celkové výsledky

Premenná	Kategória	Zhoda/N	Priemer	V rámci testu		Medzi testami v rámci dňa		Medzi dňami		Medzi zariadením		Celkovo	
				SD	% CV	SD	% CV	SD	% CV	SD	% CV	SD	% CV
Vyp. skóre (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
Vyp. skóre (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

POZNÁMKA: Uvedené hodnoty sú hodnoty získané pre cieľ vo vzorkách, ktoré poskytli výsledok MTB Detected (Zistená prítomnosť MTB).

Pre štúdiu reprodukovateľnosti šarží boli testované tri replikáty vzoriek v každej kategórii pomocou troch šarží činidiel na jednom prístroji, pričom prebehli 2 testy za deň počas piatich rôznych dní. Boli použité rovnaké panely, ako sú opísané pod vyššie uvedenou hlavičkou Presnosť. Výsledky z 5 dní štúdie zariadení boli použité na to, aby tvorili údaje pre jednu šaržu činidiel pre štúdiu šarží. V prípade štúdie reprodukovateľnosti šarží bolo celkové percento zhody 98,9 % pre MTB MP, MTB LP a rezistenciu MP, 96,6 % pre rezistenciu LP a 100 % pre TN (tabuľka 28).

Tabuľka 28: Výsledky štúdie reprodukovateľnosti šarží použitím troch šarží testu BD MAX MDR-TB

Kategória	Šarža 1	Šarža 2	Šarža 3	Celkovo	
				Zhoda	95 % interval spoľahlivosti
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 %)
Rezistencia 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 %)
Rezistencia MP	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	100 % (30/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)

Prenos – skrížená kontaminácia

Bola vykonaná štúdia na vyšetrenie prenosu v rámci testu a prenosu medzi jednotlivými testami počas spracovania vzoriek s vysokou náložou baktérií MTBC v teste BD MAX MDR-TB. Pozitívny panel sa skladal z mikroorganizmov MTBC pridaných do hlienu ošetrovaného roztokom STR v koncentrácii 1×10^6 CFU/ml. Členy negatívneho panelu neobsahovali žiadne mikroorganizmy MTBC. Dvanásť (12) replikátov člena vysoko pozitívneho panelu a 12 replikátov člena negatívneho panelu sa otestovalo v každom teste striedaním negatívnych a pozitívnych vzoriek. Na viacerých prístrojoch bolo celkovo vykonaných 9 testov, z ktorých každý obsahoval 24 vzoriek. Zo 108 negatívnych vzoriek testovaných v tejto štúdii vykázala jedna vzorka pozitívny výsledok.

LITERATÚRA

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).

História zmien

Revízia	Dátum	Súhrn zmien
(08)	2019-06	Aktualizované R/S pre ID kmeňa TB112 v tabuľke 19. Aktualizovaný limit zisťovania hlienu (CFU/ml) pre <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) MTBC v tabuľke 21.
(09)	2020-05	Tlačená forma návodu na použitie konvertovaná do elektronickej podoby a pridané prístupové informácie na získanie dokumentu zo stránky bd.com/e-labeling . Objasnené použitie. Ďalšie informácie pridané do častí Činidlá a materiál. Aktualizované obrázky 1, 2 a 3. Pridaná limitácia týkajúca sa pediatrických pacientov. Aktualizovaná a objasnená časť Vlastností postupu. Aktualizované adresy austrálskeho a novozélandského sponzora.
(10)	2020-11	Aktualizované informácie GHS v časti Varovania a upozornenia. Po zdokonalení detekcie rezistencie RIF použitej v softvéri boli revidované výkonnostné tabuľky. Táto zmena viedla k aktualizácii detekčných čísel RIF v tabuľkách 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26 a 28 a súvisiacich tabuliek.

Niektoré symboly uvedené nižšie sa nemusia vzťahovať k tomuto produktu.



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



Use by / Използвайте до / Spotføjbtje do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейин пайдаланура / Naudokite iki / Izlietot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати до / 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)
ЖОЖОК-АА-КК / ЖОЖОК-АА / (АА = айдың соңы)
YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말)
MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mensesio pabaiga)
GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mėnesia beigas)
JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluttet 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-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця)
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)



Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalogusszám / Numero di catalogo / Katanor nēmiri / 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 / Voilitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizuirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliojatis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret repræsentant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Representante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Автура Топлулуğu Yetkilii Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 歐洲共同體授權代表



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 diagnostiskai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жұриғатил медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostik 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisais / 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 medicamentu pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики in vitro / Medicinska pomôcka 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 / Temperaturu pīrang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperaturulimiet / Temperaturbegrensnig / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Organichenie temperatury / Ograničenje toploty / 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 nummer / Batch-kode (parti) / Kod partii (seria) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (lot) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> testhez elegendő / Contenido suficiente per <n> test / <n> тесттері үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 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(a) / Obsah wystaci na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli miktarda içerir / Вистачить для аналізів: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaitykite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultat 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 refolositi / Не использовать повторно / Nepoužívejte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullanmayın / Не використовувати повторно / 请勿重复使用



Serial number / Серийн номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / 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 качества работы на работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / 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 жұмысты бағалау үшін / IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienigi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering af IVD-ydelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirilmesi için / Тільки для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估

For US: "For Investigational Use Only"



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

	Control / Контролно / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бакылау / 컨트롤 / Kontrolé / Kontrolle / Controle / Controllo / Контроль / kontroll / Контроль / 对照
	Positive control / Положителен контрол / Pozitívni kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positiivne kontroll / Contrôle positif / Pozitívna kontrola / Pozitív kontroll / Controllo positivo / Оң бакылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitívá kontrolle / Positieve controle / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitíf kontrol / Позитивний контроль / 阳性对照试剂
	Negative control / Отрицателен контрол / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negatiivne kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negatív kontroll / Controllo negativo / Негативтік бакылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negatívá kontrolle / Negative controle / Kontrola ujemna / Controllo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatíf kontrol / Негативний контроль / 阴性对照试剂
	Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: етиленов оксид / Způsob sterilizace: etylenoxid / Steriliseringsmetode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseerimismeetod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation: oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metoda di sterilizzazione: ossido di etilene / Стерилизация адиси – этилен тотыгы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxide / Steriliseringsmetode: etylenoksid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metóda sterilizácie: etýlénoxid / 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 / Steriliseerimismeetod: kiirgus / Méthode de stérilisation: irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metoda di sterilizzazione: irradiazione / Sterilizacija: cəynə tiypı / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringsmetode: bestråling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metodă de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metóda sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračevanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилизації: опроміненням / 灭菌方法: 辐射
	Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Bioloogilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biologiallag veszélyes / Rischio biologico / Биологический тауекелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Bioloģiskie riski / Biologisk risiko / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biyolojik Riskler / Біологічна небезпека / 生物学风险
	Caution, consult accompanying documents / Внимание, направете 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! Lugeka kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristi prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dămesio, ziūrăcite priedadama 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 / Pažnja! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію / 小心, 请参阅附带文档。
	Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiir / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның руқсат етілген жоғарғы шегі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrense / Górná granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Øvre temperaturgräns / Sicaklık üst sınırı / Максимальная температура / 温度上限
	Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostredí / Orbevares tørt / Trocklagern / Φυλάξτε το στεγνό / Maintenir seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ күйінде ұста / 건조 상태 유지 / Laikykite sausai / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holds tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávať v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras torrt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологи / 请保持干燥
	Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingsstidspunkt / Entnahmeuhrzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жинау уақыты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de colecta / Ora colectării / Время сбора / Doba odboru / Vreme prikupljanja / Uppsamlingsstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间
	Peel / Обелете / Otefete zde / Åbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprendre / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Ψτιγίρi қабатын алып таста / 벗기다 / Pléștiția / Atimēt / Schillen / Trek av / Oderwać / Destacar / Se dezlipiște / Отклеить / Odrhните / Oljūsti / Dra isår / Ayırma / Відклеїти / 撕下
	Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διήτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Тесик тесы / 절취선 / Perforacija / Perforância / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔
	Do not use if package damaged / Не используйте, ако опаковката е повредена / Nepoužívejte, je-li obal poškozený / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhal beschädigter Packungnicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιό. / No usar si el paquete está dañado / Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud / Ne pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használja, ha a csomagolás sérült / Non usare se la confezione è danneggiata / Erep paket бүзылган болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakuoję pažeista, nenaudoti / Nelietot, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívať, ak je obal poškodený / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalai hasar götmüşse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженої упаковки / 如果包装破损, 请勿使用
	Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte přilísnému 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 / Salқын жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródeł ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / Не нагревать / Uchovávať mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Берегти від дії тепла / 请远离热源
	Cut / Срежете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Rezi / Vágja ki / Tagliare / Keciřiz / 잘라내기 / Kirpti / Nogrietz / Knippen / Kutt / Odciać / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstřihněte / Iseći / Klípp / Kesme / Pozpizati / 剪下
	Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmedatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuupäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жинаған тізбекүні / 수집 날짜 / Paėmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato prøvetaking / Data pobrania / Data de colecta / Data colectării / Время сбора / Dátum odboru / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplama tarihi / Дата забору / 采集日期
	µL/test / µL/тест / µL/Test / µL/έξταση / µL/prueba / µL/teszt / µL/테스트 / мкл/тест / µL/tyrimas / µL/pārbaude / µL/teste / мкл/анализ / µL/检测
	Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte světlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de fuentes de 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 / Ferij de lumină / Хранить в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Берегти від дії світла / 请远离光线
	Hydrogen gas generated / Образуван е водород газ / Možnost úniku plyného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikugaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadrži hydrogen vodik / Hidrogeen gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтөктес сүтгери пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas vandenilis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobada se vodonik / Genererad vätgas / Açığa çıkan hidrojen gazı / 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 / Identifikációs broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялық нөмірі / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienummer van de patiënt / Patientens ID-nummer / Nummer ID pacienta / Número da ID do doente / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Идентификатор пациента / 患者标识号



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



bd.com/e-labeling



Technický servis: obráťte sa na miestneho zástupcu spoločnosti BD alebo 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.