

Avsedd för *in vitro*-diagnostik
För användning med BD MAX™-systemet

P0228(10)
2020-11
Svenska



AVSEDD ANVÄNDNING

Analysen BD MAX™ Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) (Multiresistent *Mycobacterium tuberculosis*) som utförs på BD MAX-systemet är ett automatiserat kvalitativt *in vitro*-diagnostiskt test för direkt detektion av DNA från *Mycobacterium tuberculosis*-komplex (MTBC) i sputum i rå form eller koncentrerade sputumsediment som preparerats från inducerat eller expektorerat sputum. I prover där MTBC-DNA detekteras, detekterar BD MAX MDR-TB även mutationer av genen *rpoB* som är associerad med rifampinresistens förutom mutationer i *katG*-genen och *inhA*-promotorregioner vilka båda associeras med isoniazidresistens.

Testet använder polymeraskedjereaktion i realtid (PCR) för amplifiering av specifika DNA-mål och fluorogena målspecifika hybridiseringsprober för att detektera MTBC-DNA samt DNA associerat med mutationer i *rpoB*- och *katG*-gener och promotorregionen *inhA* som är associerad till multiresistent TB.

Analysen BD MAX MDR-TB är avsedd för användning med prover från patienter för vilka klinisk misstanke om tuberkulos (TB) finns och som inte har fått anti-tuberkulosbehandling eller färre än tre dagars behandling under de senaste 6 månaderna. Detta test är avsett som ett stöd vid diagnos av pulmonell tuberkulos vid användning i kombination med klinisk bedömning och andra laboratorieresultat.

SAMMANFATTNING OCH FÖRKLARING AV FÖRFARANDET

Tuberkulos (TB) är en infektionssjukdom som orsakas av *M. tuberculosis*-komplexet (MTBC) och fortsätter att vara ett allvarligt globalt hälsoproblem som ger upphov till uppskattningsvis 10,4 miljoner fall och 1,7 miljoner dödsfall årligen.¹ Multiresistent TB (MDR-TB) är fortsättningsvis ett hot och en mer komplicerad form av sjukdomen på grund av MTBC:s resistens mot både rifampin (RIF) och isoniazid (INH).¹ År 2016 blev det 600 000 nya fall med resistens mot rifampin (RRTB), det effektivaste förstahandspreparatet. Av dessa hade 490 000 multiresistent TB (MDR-TB).¹ År 2016 släppte WHO nya riktlinjer för TB-testning och efterlyste snabba molekylärtester för detektering av MDR-TB.² Snabb och exakt detektering av MTBC och dess olika former av läkemedelsresistens är viktigt för att på rätt sätt identifiera och behandla patienter som lider av sjukdomen och för att reducera dödstalet och stoppa spridningen av TB.³

Analysen BD MAX MDR-TB ger ett integrerat resultat för MTBC (multicopy-genomiska mål IS6110 och IS1081 samt single copy-genomiska mål), RIF-resistens (RRDR-kodoner 507-533) samt INH-resistens (*inhA* promoterregion och *katG* 315-kodon) och automatiserar testprocessen och minimerar åtgärder från användaren från den tidpunkt då provet placeras på BD MAX-systemet tills resultaten finns tillgängliga. Analysen BD MAX MDR-TB utförs på BD MAX-systemet och kan ge resultat för 24 prover på mindre än 4 timmar, jämfört med traditionella odlingsmetoder och tester av läkemedelsresistens som kan ta veckor.

PRINCIPER FÖR METODEN

Sputum i rå form eller koncentrerat sputumprecipitat som beretts från inducerat eller expektorerat sputum samlas in från patienter och transporteras till laboratoriet i en läckagesäker behållare. En spädning av provet bereds i behållaren med BD MAX STR, så att det slutgiltiga förhållandet mellan STR och provet blir 2:1. Behållaren skakas sedan kraftigt 10 gånger, inkuberas i rumstemperatur i 5 minuter och skakas sedan kraftigt igen 10 gånger. Det BD MAX STR-behandlade provet inkuberas sedan i rumstemperatur i 25 minuter. Med användning av BD MAX Transfer Pipet (överföringspipett) överförs 2,5 ml av det STR-behandlade provet till ett märkt BD MAX MDR-TB Sample Tube (provrör). BD MAX MDR-TB-provröret försluts med ett membranlock och överförs till BD MAX-systemet. När arbetslistan har genererats och provet laddats på BD MAX-instrumentet tillsammans med en BD MAX MDR-TB Unitized Reagent Strip (sammansatt reagensremsa) och en PCR Cartridge (kassett) startas körningen och inga ytterligare åtgärder från operatören behövs. BD MAX-systemet automatiserar provberedningen, inklusive lysering av målorganism, extraktion och koncentration av DNA, reagensrehydrering, amplifiering av målnukleinsyrasekvensen och detektion med hjälp av PCR i realtid. Tolkningen av signalen utförs automatiskt av BD MAX-systemet. I analysen ingår också en provbearbetningskontroll som ingår i extraktionsröret och som genomgår extraktions-, koncentrations- och amplifieringssteg. Provbearbetningskontrollen övervakar eventuell förekomst av potentiella inhiberande substanser samt system- eller reagensfel.

BD MAX-systemet använder en kombination av reagenser och värme för att utföra cellysering och DNA-extraktion. De frigjorda nukleinsyrorerna fångas av magnetiska affinitetskulor. Kulorna med de bundna nukleinsyrorerna tvättas med tvättbuffert och nukleinsyrorerna elueras med värme i elueringsbuffert. Eluerat DNA neutraliseras och överförs till mastermixrören för att rehydrera PCR-reagenserna. Efter rehydrering dispenserar BD MAX-systemet en bestämd volym PCR-färdig lösning i BD MAX PCR-kassetten. Mikroventiler i BD MAX PCR-kassetten försluts av systemet innan PCR initieras så att amplifieringsblandningen bibehålls, vilket förebygger avdunstning och amplikonkontaminering.

De amplifierade DNA-målen detekteras med hydrolysprober (TaqMan®), märkta i ena änden med ett fluorescerande färgämne (fluorofor) och i den andra änden med ett inhiberande fragment. Prober märkta med olika fluoroforer används till att detektera DNA från *M. tuberculosis*-komplex, rifampinresistens, isoniazidresistens och amplikonerna för provbearbetningskontrollen i fem olika optiska kanaler i BD MAX-systemet. Detektering av rifampinresistens använder kemisk smältanalys genom detektering av mutationer i basparområdet 81 av RRDR för *rpoB*-genen och isoniazid-resistensdetektering bestäms av detektering av mutationer i *inhA*-promotorregionen samt *katG*-genen. BD MAX-systemet övervakar dessa signaler vid varje cykel och tolkar data i slutet av programmet för att rapportera det slutliga resultatet.

REAGENSER OCH MATERIAL

REF.	Innehåll	Kvantitet
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E6) Torkad PCR-mastermix som innehåller nukleotider för målmolekylprober (0,006 % vikt/vol) och primers (0,01 % vikt/vol) och PCR-enzym (3 E–14 % vikt/vol).	24 tester (2 × 12 rör)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E5) Torkad PCR-mastermix som innehåller nukleotider, molekyllärober för mål- och provbearbetningskontroll (0,006 % vikt/vol) och primers (0,008 % vikt/vol) och PCR-enzym (3 E–14 % vikt/vol).	24 tester (2 × 12 rör)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips (Reagensremсор) Sammansatta reagensremсор som innehåller tvättbuffert med 0,1 % vol/vol Tween® 20 och 3,8 % vol/vol Tween 80 (0,75 ml), elueringsbuffert (0,75 ml), neutraliseringsbuffert med 0,02 % vol/vol Tween 20 (0,75 ml) och bindningslösning med 5 % vol/vol Triton®X-100 (0,75 ml) samt engångspipettspetsar som behövs för provbearbetningen och DNA-extraktionen.	24 tester
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (E7) (BD MAX MDR-TB extraktionsrör) Torkat extraktionsreagens som innehåller magnetiska DNA-affinitetskulor (6,4 % vikt/vol), proteasreagenser 6,7 % vikt/vol och Sample Processing Control (provbearbetningskontroll).	24 tester (2 × 12 rör)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube (provrör)	24 tester (2 × 12 rör)
	BD MAX™ Transfer Pipets (Överföringspipetter)	25
	Septum Caps (Membranlock)	25

UTRUSTNING OCH MATERIAL SOM KRÄVS MEN EJ MEDFÖLJER

- BD MAX™ STR (Sample Treatment Reagent – provbehandlingsreagens) (BD kat. nr 443806)
- BD MAX™ PCR Cartridges (BD kat. nr 437519)
- Externa kontroller
- Labbrock och handskar för engångsbruk, utan talk
- Biomedicinska avfallsbehållare
- Tidur eller timer

För provtagning av sputum i rå form:

- Torra, rena, läckagesäkra behållare för sputumprovtagning

MATERIAL SOM REKOMMENDERAS MEN EJ MEDFÖLJER I KITET

- Nefelometer
- Sterila provrör
- Sterila 3–5 mm glaspärlor
- Kulturmedia (MGIT™-buljong eller 7H9-buljong)
- Middlebrook OADC
- 7H10/7H11 agarplattor
- Fosfatbuffrad koksaltlösning
- Plattspidare
- Vortexblandare
- BD BBL™ MycoPrep™

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHETSBEAKTANDEN

Fara



H312 Skadligt vid hudkontakt.

H314 Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon.

H315 Irriterar huden.

H317 Kan orsaka allergisk hudreaktion.

H319 Orsakar allvarlig ögonirritation.

H334 Kan orsaka allergi- eller astmasymtom eller andningssvårigheter vid inandning.

H335 Kan orsaka irritation i luftvägarna.

H411 Giftigt för vattenlevande organismer med långtidseffekter.

H412 Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer.

P260 Inandas inte damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej.

P261 Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej.

P264 Tvätta grundligt efter användning.

P272 Nedstänkta arbetskläder får inte avlägsnas från arbetsplatsen.

P273 Undvik utsläpp till miljön.

P280 Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd.

P285 Använd andningsskydd vid otillräcklig ventilation.

P301+P330+P331 VID FÖRTÄRING: Skölj munnen. Framkalla INTE kräkning.

P312 Vid obehag, kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRALEN eller läkare.

P303+P361+P353 VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten [eller duscha].

P363 Nedstänkta kläder ska tvättas innan de används igen.

P321 Särskild behandling (se på etiketten).

P304+P340 VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas.

P310 Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRAL eller läkare.

P305+P351+P338 VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja.

P302+P352 VID HUDKONTAKT: Tvätta med mycket tvål och vatten.

P333+P313 Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp.

P337+P313 Vid bestående ögonirritation: Sök läkarhjälp.

P391 Samla upp spill.

P405 Förvaras inlåst.

P403+P233 Förvaras på väl ventilerad plats. Behållaren ska vara väl tillsluten.

P501 Innehållet/behållaren lämnas till en lämplig hanterings- och bortskaffningsanläggning i enlighet med gällande bestämmelser och produkttegenskaperna vid tiden för bortskaffning.

- BD MAX MDR-TB-analysen är avsedd för *in vitro*-diagnostisk användning.
- För optimal prestanda ska BD MAX MDR-TB-analysen utföras inom ett laboratorium med temperaturbegränsningen 18 till 28 °C och en begränsad luftfuktighet på 20 till 80 %.
- BD MAX MDR-TB-analysen är avsedd för testning av sputum i rå form eller koncentrerat sputumprecipitat som beretts från inducerat eller expektorerat sputum.
- Använd inte utgångna reagenser och/eller material.
- Använd inte kitet om etiketten som förseglar ytterkartongen är bruten vid mottagandet.
- Använd inte reagenserna om skyddspåsarna är öppna eller trasiga vid mottagandet.
- Använd inte reagenserna om torkmedel saknas eller är trasigt inuti reagenspåsarna.
- Ta inte bort torkmedlet ur reagenspåsarna.
- Förslut reagensskyddspåsarna med blixtlåset omedelbart efter varje användning. Ta bort eventuell överskottsluft i påsarna före försegling.
- Skydda reagenserna mot värme och fukt. Långvarig exponering för fukt kan påverka produktens prestanda.
- Använd inte reagenser om folien har öppnats eller skadats.
- Blanda inte reagenser från olika påsar och/eller kit eller loter.

- Byt inte ut locken och återanvänd dem inte efter att de använts på ett rör som innehåller STR-behandlade prover eftersom det kan medföra kontamination som kan äventyra testresultaten.
- BD MAX-provrör får inte återanvändas.
- Kontrollera att de sammansatta reagensremsorna har korrekt vätskenivå (se till att vätskorna finns i botten av reagensreservoarerna) (se figur 1).
- Undersök de sammansatta reagensremsorna för att säkerställa att alla pipettspetsar finns på plats (se figur 1).
- Hantera kemiska lösningar försiktigt eftersom de kan göra streckkoden på mastermix- och extraktionsrören oläslig.
- God laboratorieteknik är avgörande för att den här analysen ska fungera korrekt. På grund av den höga analytiska känsligheten hos detta test så bör extrem försiktighet iaktas för att bevara renheten hos alla material och reagenser.
- I fall där andra PCR-tester också utförs i samma generella områden i laboratoriet måste försiktighet iaktas för att säkerställa att BD MAX MDR-TB-kitet, eventuella övriga reagenser som behövs för testningen och BD MAX-systemet inte kontamineras. Undvik alltid mikrobiell kontamination och kontamination med deoxyribonukleas (DNas) av reagenserna. Byt handskar innan reagenser och kassetter hanteras.
- Förebygg kontamination av miljön med amplikoner genom att inte bryta isär BD MAX PCR-kassetten efter användning. Förseglingarna på BD MAX PCR-kassetterna är utformade för att förebygga kontamination.
- Laboratoriet ska rutinemässigt bedriva miljöövervakning för att minimera risken för korskontaminering.
- Utförs BD MAX MDR-TB utanför de rekommenderade tids- och temperaturområden som rekommenderas för transport och lagring av prov kan detta ge ogiltiga resultat. Analyser som inte utförts inom de angivna tids- och temperaturområdena bör upprepas.
- Ytterligare kontroller kan testas i enlighet med riktlinjer eller krav i lokala, regionala och/eller nationella bestämmelser eller från ackrediteringsorganisationer.
- Hantera alltid prover som om de vore smittförande och i enlighet med säkra laboratorieförfaranden, till exempel de som beskrivs i CLSI Document M29⁴ och i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories.⁵
- Använd skyddskläder och engångshandskar vid hantering av alla reagenser.
- Tvätta händerna noggrant efter utförande av testet.
- Pipettera inte med munnen.
- Rök inte, drick inte, tugga inte och ät inte i områden där prover eller kitreagenser hanteras.
- Kassera oanvända reagenser och avfall i enlighet med lokala, regionala och/eller nationella bestämmelser.
- Se Användarhandbok för BD MAX-systemet⁸ för ytterligare varningar, försiktighetsbeaktanden och förfaranden.

FÖRVARING OCH STABILITET

Tagna prover av sputum i rå form ska förvaras i mellan 2 °C och 35 °C under transport i upp till 3 dagar. Skydda mot exponering för stark värme.

Sputum i rå form: prover kan förvaras i upp till ytterligare 168 timmar (7 dagar) vid 2–8 °C före behandling med STR.

Sputumprecipitat: prover kan förvaras i upp till ytterligare 168 timmar (7 dagar) vid 2–8 °C före behandling med STR.

BD MAX STR-behandlade prover kan förvaras i 2–28 °C i högst 72 timmar.

Beredda BD MAX MDR-TB-provrör kan förvaras i 2–28 °C i högst 72 timmar efter STR-behandling.

BD MAX MDR-TB-analyskomponenterna är stabila vid 2–28 °C fram till det angivna utgångsdatumet. Använd inte utgångna komponenter.

Mastermix och extraktionsrör för BD MAX MDR-TB levereras i förslutna påsar. Skydda produkten från fukt genom att omedelbart återförsluta påsarna efter att de öppnats. Reagensrör är stabila i upp till 14 dagar vid 2–28 °C efter första öppnandet och återförslutningen av påsen.

BRUKSANVISNING

Provtagning och -transport

För att få ett adekvat prov måste provtagningsproceduren följas noggrant. Alla prover ska tas och transporteras enligt rekommendationer från CDC (Centers for Disease Control and Prevention),⁵ *Clinical Microbiology Procedures Handbook*,⁶ eller enligt föreskrifter i laboratoriets metodbok. Patienten ska sitta eller stå vid provtagningen av sputum i rå form. Patienten ska skölja munnen ren från eventuella matrester eller annat före sputumprovtagningen.

Prover på sputum i rå form eller koncentrerat sputumprecipitat som beretts från inducerat eller expektorat sputum tas enligt följande förfarande:

OBS! Kassera prover som innehåller synliga matrester eller andra fasta partiklar.

1. Sputum i rå form: Använd en läckagesäker behållare för sputumprovtagning och ta ett prov på minst 1 ml sputum. Märk behållaren och transportera den till laboratoriet (se avsnittet Förvaring och stabilitet).
2. Sputumprecipitat: Dekontaminera sputumprovet med NaCl/NaOH enligt Kents och Kubicas metod.⁷ Resuspendera precipitatet i upp till 2 ml fosfat-/vattenbuffert med en koncentration på 67 mM. Märk behållaren och transportera den till laboratoriet (se avsnittet Förvaring och stabilitet). Minst 1 ml krävs för testning med BD MAX MDR-TB.

Provberedning

OBS! BD MAX MDR-TB-analysen kan endast användas med BD MAX STR-kit. Bearbetningsstegen för sputum och sputumprecipitat finns i bipacksedeln till BD MAX STR.

OBS! Ett (1) BD MAX STR-rör, en (1) överföringspipett, ett (1) provrör, en (1) membrankork, två (2) mastermixrör (en [E6] och en [E5]), ett (1) extraktionsrör [E7] och en (1) sammansatt reagensremsa krävs för varje prov och varje extern kontroll som ska testas. Ta ut det antal komponenter som krävs ur respektive skyddspåsar eller kartonger. Avlägsna överskottsluft och förslut med blixtlåset för att lagra öppnade påsar med mastermix eller extraktionsrör.

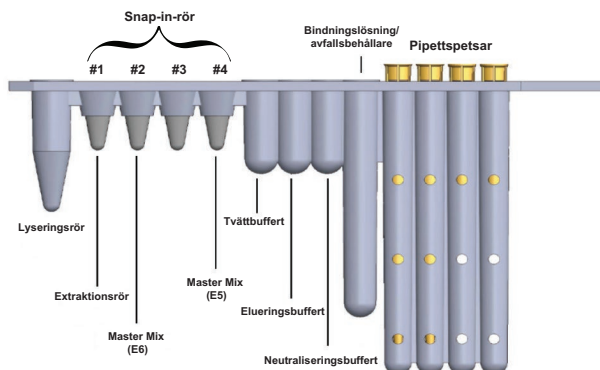
1. Märk ett streckkodat BD MAX MDR-TB-provrör (genomskinligt lock) med lämplig providentifiering. Täck inte över, skriv inte på och sätt inte någon etikett över 2D-streckkoden.
För varje prov med rå sputum eller sputumprecipitat: (Steg 2–7 beskriver användning av BD MAX STR [tillhandahålls ej]. Se bipacksedeln till BD MAX STR för mer information.)
2. Låt provet utjämnas till rumstemperatur.
3. Öppna försiktigt locket på den läckagesäkra sputumprovbehållaren och var noga så att inget spills ut.
4. Öppna försiktigt BD MAX STR-röret och tillsätt den mängd som behövs för att det slutliga förhållandet mellan STR och prov ska bli 2:1.
5. Sätt på locket på provbehållaren och skaka (vortexblanda inte) lösningen kraftigt 10 gånger (upp och ned räknas som 1 gång).
6. Inkubera i rumstemperatur i 5 minuter och skaka kraftigt igen 10 gånger.
7. Inkubera det BD MAX STR-behandlade provet i rumstemperatur i 25 minuter.
8. Ta bort locket från BD MAX MDR-TB-provröret och spara det hårda locket om du ska förvara provet.
9. Med användning av överföringspipetten som medföljer överförs 2,5 ml av det STR-behandlade sputumprovet till ett märkt BD MAX MDR-TB-provrör. Dubbelkontrollera att prov-ID på BD MAX MDR-TB-provröret stämmer med etiketten på provbehållaren.
10. Förslut BD MAX MDR-TB-provröret med ett blått membranlock.
11. Förbered eventuella ytterligare prover för testning genom att upprepa steg 1 till 10 innan du hanterar ytterligare prover.
12. Fortsätt till avsnittet Användning av BD MAX-systemet för att utföra testning av BD MAX MDR-TB på BD MAX-systemet.

Användning av BD MAX-systemet

OBS! Se Användarmanualen för BD MAX-systemet⁸ för detaljerade instruktioner (se avsnittet Användning).

OBS! Testning av BD MAX MDR-TB-kit måste utföras omedelbart efter överföring av ett STR-behandlat prov till provröret ovan (se "Provberedning", steg 9).

1. Starta BD MAX-systemet (om det inte redan är på) och logga in genom att ange <user name> (användarnamn) och <password> (lösenord).
2. Byt handskar innan reagenser och kassetter hanteras.
3. Ta ut önskat antal sammansatta reagensremсор ur BD MAX MDR-TB-kitet. Knacka försiktigt varje sammansatt reagensremsa mot en hård yta för att säkerställa att alla vätskor finns på botten av rören.
4. Ta ut önskat antal extraktionsrör och mastermixrör ur deras skyddspåsar från BD MAX MDR-TB-kitet.
5. Tryck ut överflödigt luft och förslut påsarna med blixtlåset.
6. För varje prov som ska testas ska en (1) sammansatt reagensremsa placeras på BD MAX-systemets ställ med början i position 1 i ställ A.
7. Kläm fast ett (1) extraktionsrör (E7) (vit folie) i varje sammansatt reagensremsa i position 1 enligt figur 1.
8. Kläm fast ett (1) BD MAX MDR-TB-mastermixrör (E6) (grön folie) i varje sammansatt reagensremsa i position 2 enligt figur 1.
9. Kläm fast ett (1) BD MAX MDR-TB-mastermixrör (E5) (blå folie) i varje sammansatt reagensremsa i position 4 enligt figur 1.



Figur 1: Kläm fast BD MAX MDR-TB-extraktionsrör och BD MAX MDR-TB Master Mix-rör i de sammansatta reagensremсорna.

10. Klicka på Kör-ikonen, sedan på Inventory (Lager). Ange kitets lotnummer för BD MAX MDR-TB-kitet (för lotspårning) antingen genom att skanna streckkoden eller ange det manuellt (på ytterförpackningen).

OBS! Upprepa steg 10 varje gång en ny kit-lot används.

11. Gå till Worklist (Arbetslista). Använd rullgardinsmenyn och välj **<BD MAX MDR TB 70>**.
12. Fyll i ID för BD MAX MDR-TB-provrör, patient-ID och accessionsnummer (om tillämpligt) i arbetslistan, antingen genom att skanna streckkoden med skannern eller ange det manuellt.
13. Markera det tillämpliga kit-lotnumret (finns på ytterkartongen till BD MAX MDR-TB-kitet) i rullgardinsmenyn.
14. Upprepa steg 11 till 13 för alla återstående provrör.
15. Sätt provrören i BD MAX-systemets ställ som motsvarar de sammansatta reagensremsorna som sattes samman i steg 6 till 9.
- OBS! Sätt provrören i provstället med 1D-streckkodsetiketterna vända utåt (det underlättar skanning av provrören vid inloggning av proverna).**
16. Sätt tillämpligt antal BD MAX PCR-kassetter i BD MAX-systemet (se figur 2):

- Varje BD MAX PCR-kassett har plats för 12 prover.
- BD MAX-systemet kommer automatiskt att välja plats och rad på BD MAX PCR-kassetten inför varje körning. BD MAX PCR-kassetter kan användas flera gånger tills alla banor har använts.
- För att maximera användningen av BD MAX PCR-kassetter vid användning av 2000 Sample Mode (Läge med 2 000 prover) väljer du Run Wizard (Körningsguiden) under fliken Worklist (Arbetslista) för tilldelning av banor.
- Se BD MAX-systemets användarhandbok⁸ för mer information.



Figur 2: Ladda BD MAX PCR-kassetter

17. Ladda ställ i BD MAX-systemet (se figur 3).



Figur 3: Ladda ställ i BD MAX-systemet

18. Stäng BD MAX-systemets lock och klicka på **<Start>** (Starta) för att påbörja bearbetningen.
19. **Kontrollera resultaten omedelbart efter körningen eller förvara provrören vid 2–28 °C i upp till 72 timmar efter STR-behandlingen tills resultaten har kontrollerats.**

OBS! Byt ut membranlocket mot ett hårt lock innan provet går till förvaring.

OBS! Beredda BD MAX MDR-TB-provrör kan förvaras i 2–28 °C i högst 72 timmar. Om resultatet är Indeterminate (IND) (Obestämt), Unresolved (UNR) (Olöst) eller Incomplete (INC) (Ofullständigt), eller om ett externt kontrollfel inträffar, måste ett test från det beredda provröret upprepas inom denna tidsram (se avsnittet Upprepa testförfarande).

OBS! Om en extern kontroll misslyckas, ska alla prover testas om med nypreparerade externa kontroller (se avsnittet "Kvalitetskontroll").

KVALITETSKONTROLL

Förfaranden för kvalitetskontroll används för att övervaka analysens prestanda. Laboratorier måste fastställa antal, typ av och intervall för tester av kontrollmaterial i enlighet med riktlinjer eller krav utfärdade av lokala, regionala, statliga och/eller kommunala bestämmelser eller från ackrediteringsorganisationer för att beakta effektiviteten för hela den analytiska processen. För allmänna riktlinjer om kvalitetskontroll kan användaren konsultera CLSI MM3⁹ och EP12.¹⁰

1. Material till externa kontroller tillhandahålls inte av BD. Externa positiva och negativa kontroller används inte av BD MAX-systemets programvara för tolkning av testresultat. Externa kontroller behandlas som om de vore patientprover. BD MAX STR behövs för att bereda externa kontroller. (Se tabellen i avsnittet Resultattolkning för tolkning av analysresultat från externa kontroller.)
2. En extern positiv kontroll och en extern negativ kontroll bör köras minst dagligen tills adekvat processvalidering uppnås på BD MAX-systemet i varje laboratoriemiljö. Minskad frekvens av kontrolltestning ska göras i enlighet med tillämpliga föreskrifter.
3. Den externa positiva kontrollen används för att övervaka förekomsten av större reagensfel. Den externa negativa kontrollen används för att detektera reagens- eller miljökontamination (eller överföring) av målnukleinsyror.
4. Kontrollstammar bör testas i enlighet med riktlinjer eller krav i lokala, regionala och/eller nationella bestämmelser eller från ackrediteringsorganisationer i syfte att kontrollera effektiviteten hos hela analysprocessen.
5. Olika typer av externa kontroller rekommenderas så att användaren kan välja den som passar kvaliteten i deras laboratorium bäst.
 - a. Externa negativa kontroller måste innehålla 2,5 ml STR-lösning (2 delar STR: 1 del avjoniserat vatten).
 - b. Extern positiv kontroll: En suspension av valfria verifierade *M. tuberculosis*-komplex som införskaffats kommersiellt eller genom kulturisolering förfaranden eller ett tidigare karakteriserat prov som är känt för att vara positivt.

Om kontrollorganismer används

- a. Låt organismerna växa i antingen 7H9-buljong eller MGIT-buljong, kompletterad med OADC vid 37 °C. Låt växa till en ungefärlig turbiditet på $\geq 0,5$ McFarland (normalt 7–10 dagar men kan vara längre beroende på stammen).
 - b. Avlägsna den flytande kulturen genom centrifugering i 10 minuter vid 3 000 g.
 - c. Resuspendera organismerna i fosfatbuffrad koksaltlösning (PBS).
 - d. Överför suspensionen till ett sterilt rör som innehåller upp till tio (10) pärlor, 3–5 mm. Vortexblanda odlingen under cirka 30 sekunder.
 - e. Låt suspensionen sjunka till botten i ungefär 5 minuter för att göra det möjligt för större partiklar att nå botten av röret.
 - f. Överför suspensionen till ett nytt sterilt rör och undvik klumparna i botten av röret och kontrollera att turbiditeten förblir $\geq 0,5$ McFarland.
 - 1) Rörens dimensioner ska vara specifika för nefelometern.
 - g. Genomför spädningsserier och placera organismerna på agarplattor (agar 7H10 eller 7H11) för kvantifiering. Låt agarplattorna inkuberas vid 37 °C under 2 till 4 veckor.
 - h. Späd organismerna vid kvantifieringen till en koncentration på 1×10^5 CFU/ml i PBS.
 - 1) Suspension kan beredas till slutlig spädning, delas upp på alikvoter om 300 µl, frysas och användas för rutintestning.
 - i. Tillsätt 2,25 ml STR-lösning (2 delar STR: 1 del avjoniserat vatten) till provröret.
 - j. Tillsätt 250 µl av den slutliga spädningen till BD MAX MDR-TB-provröret och sätt tillbaka det blå membranlocket på röret.
 - k. Bearbeta den externa kontrollen som om det är ett patientprov enligt proceduren som anges i avsnittet Användning av BD MAX-systemet.
6. Alla externa kontroller bör ge förväntade resultat (positiva för en extern positiv kontroll eller negativa för en extern negativ kontroll) och inga misslyckade externa kontroller (olösta eller ofullständiga resultat). Se tabellen nedan för godkända resultat för extern positiv kontroll:

<i>M. tuberculosis</i> -organismer eller karakteriserat prov	Analysresultat
RIF-känsliga och INH-känsliga	MTB detekterade, RIF-resistens INTE detekterad, INH-resistens INTE detekterad
RIF-känslig/INH-resistent	MTB detekterade, RIF-resistens INTE detekterad, INH-resistens detekterad
RIF-resistent/INH-känslig	MTB detekterade, RIF-resistens detekterad, INH-resistens INTE detekterad
RIF-resistent/INH-resistent	MTB detekterade, RIF-resistens detekterad, INH-resistens detekterad

- a. En extern negativ kontroll som ger ett positivt testresultat är indikativt för en incident med provhantering och/eller kontamination. Granska provhanteringstekniken för att undvika sammanblandning och/eller kontamination. En extern positiv kontroll som ger ett negativt resultat är indikativt för problem med provhantering/beredning. Granska provhanterings-/beredningstekniken.
- b. En extern kontroll som ger ett olöst, obestämt eller ofullständigt resultat är indikativt för ett reagens- eller BD MAX-systemfel. Kontrollera om några felmeddelanden visas på BD MAX-systemets bildskärm. Se avsnittet Felsökning i BD MAX-systemets användarhandbok⁶ för tolkningar av varnings- och felkoder. Om problemet kvarstår, använd reagenser från en oöppnad påse eller använd ett nytt BD MAX MDR-TB-kit.
- c. Varje BD MAX MDR-TB-extraktionsrör innehåller en provbearbetningskontroll som är en plasmid med en syntetisk mål-DNA-sekvens. Provbearbetningskontrollen extraheras, elueras och amplifieras tillsammans med eventuellt mål-DNA i det bearbetade provet. Med hjälp av provbearbetningskontrollen övervakas effektiviteten i insamling, tvättning och eluering av DNA under provbearbetningen, samt effektiviteten i amplifiering och detektion av DNA-målet under PCR-analysen. Om resultatet av provbearbetningskontrollen inte uppfyller acceptanskriterierna rapporteras provresultatet som olöst. Eventuella positiva MTBC-resultat ("MTB Detected" (MTB detekterade)) rapporteras dock. Upprepa eventuellt prov som rapporterats som olöst enligt avsnittet "Upprepa testförfarande" nedan.

RESULTATTOLKNING

Resultat finns på fliken <Results> (Resultat) i fönstret <Results> (Resultat) på BD MAX-systemets bildskärm. Testresultaten tolkas automatiskt av BD MAX-systemets programvara. Resultaten rapporteras för var och en av analyterna och för provbearbetningskontrollen. Ett testresultat kan anges som MTB Detected (MTB detekterade), MTB Low POS (MTB lågt positivt), MTB NOT Detected (MTB INTE detekterade), RIF Resistance Detected (RIF-resistens detekterad), RIF Resistance NOT Detected (RIF-resistens INTE detekterad), RIF Resistance UNREPORTABLE (RIF-resistens EJ RAPPORTERBAR), INH Resistance Detected (INH-resistens detekterad), (*katG* Mut NOT Detected (*katG* Mut INTE detekterad); *katG* Mut Detected (*katG* Mut detekterad); *inhA* Mut NOT detected (*inhA* Mut EJ detekterad); *inhA* Mut Detected (*inhA* Mut detekterad) rapporteras också), INH Resistance NOT Detected (INH-resistens INTE detekterad), INH Resistance UNREPORTABLE (INH-resistens EJ RAPPORTERBAR) eller UNR (olöst) baserat på amplifieringsstatus för målet och provbearbetningskontrollen. IND (obestämt) eller INC (ofullständigt) resultat beror på ett BD MAX-systemfel. Tolkningen av resultat för BD MAX MDR-TB beskrivs nedan i tabell 1.

Tabell 1: Tolkning av resultat från BD MAX MDR-TB-analysen

RAPPORTERAT ANALYSRESULTAT		TOLKNING AV RESULTAT
MTB detekterade		DNA från <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -komplex detekterat
MTB lågt POS		DNA från <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -komplex detekterat, resistensmetrik inte mätbar; ≥ 2 <i>RRDR</i> ^a , <i>katG</i> eller <i>inhA</i> promotorprober gav ingen signal, vilket indikerar låg bakteriell belastning
MTB NOT Detected (MTB INTE detekterat)		Inget DNA från <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -komplex detekterat och provbearbetningskontroll detekterad
RIF Resistance Detected (Detektion av RIF-resistens)		Mutationer i <i>RRDR</i> ^a detekterades
RIF Resistance NOT Detected (RIF-resistens INTE detekterat)		Inga mutationer i <i>RRDR</i> ^a detekterades
RIF Resistance UNREPORTABLE (RIF-resistens EJ RAPPORTERBAR)		DNA från <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -komplex detekterat men resistensmetrik inte mätbar; en enskild <i>rpoB</i> -prob gav ingen signal och resterande <i>rpoB</i> -prober som innehåller signaler av vild typ
INH Resistance Detected (INH-resistens detekterat) ^c	<i>katG</i> Mut EJ detekterat	INH-resistent DNA detekterades; inga mutationer i <i>katG</i> -analysmålet detekterades
	<i>katG</i> Mut Detected (Mut detekterat)	INH-resistent DNA detekterades; mutationer i <i>katG</i> -analysmålet detekterades
	<i>inhA</i> ^b Mut NOT Detected (Mut EJ detekterat)	INH-resistent DNA detekterades; inga mutationer i <i>inhA</i> -promotoranalysmålet detekterades
	<i>inhA</i> ^b Mut Detected (Mut detekterat)	INH-resistent DNA detekterades; mutationer i <i>inhA</i> -promotoranalysmålet detekterades
INH Resistance NOT Detected (INH-resistens INTE detekterat)		Inga mutationer i både <i>katG</i> och <i>inhA</i> -promotoranalysmålen detekterades
INH Resistance UNREPORTABLE (INH-resistens EJ RAPPORTERBAR)		DNA från <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -komplex detekterade men resistensmetrik inte mätbar; antingen <i>katG</i> - eller <i>inhA</i> -promotorprob gav ingen signal och den resterande signalen är av vild typ
MTB Unresolved (MTB UNR) (MTB Olöst (MTB UNR))		Inget DNA från <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -komplex detekterat och ingen provbearbetningskontroll detekterad (indikativt för ett inhiberande prov eller reagensfel)
Obestämt (IND)		Obestämt resultat på grund av BD MAX-systemfel (med varnings- eller felkod ^d)
Incomplete (INC) (Ofullständiga (INC))		Ofullständig körning (med varnings- eller felkod ^d)

^a *RRDR* = rifampinresistensbestämmande region (81 bp-region i *rpoB*-genen, kodoner 507–533)

^b *inhA* = *inhA* promotorregion

^c Om antingen *katG*- eller *inhA*-resistens (Mut INTE detekterat eller Mut detekterat) inte rapporteras med resultatet INH-resistens detekterat, då är den målcellen orapporterbar. Analysproben för det målet gav ingen signal.

^d Tolkningar av varnings- och felkoder finns i avsnittet Felsökning i BD MAX-systemets användarhandbok⁸.

UPPREPA TESTFÖRFARANDE

OBS! Det finns tillräckligt med provvolym i BD MAX MDR-TB-provröret för en upprepad körning. Beredda BD MAX MDR-TB-provrör som förvaras i 2–28 °C måste testas om inom 72 timmar efter den första BD MAX STR-behandlingen av provet. Återstående STR-behandlade sputumprover kan också användas för upprepat test inom 72 timmar om de förvarats vid 2–28 °C.

OBS! Nya prover kan testas i samma körning som de upprepade proverna.

MTB lågt POS resultat

MTB lågt POS resultat erhålls om det/de proverna är MTB-positiva och det finns signalförlust för ≥ 2 resistensmålprober som signalerar en bakteriell belastning mellan detektionsgränserna för MTB-detektion och resistensbestämningsanalyser.

Testet kan upprepas enligt beskrivningen ovan, men det finns en sannolikhet för att resistensresultaten inte kommer att rapporteras eftersom den bakteriella belastningen i provet skulle kunna vara under detekteringsgränsen för RIF- och/eller INH-analyserna.

Prover kan upprepas från sina motsvarande provrör inom de tidsramar som anges ovan. Börja om från avsnittet "Användning av BD MAX-systemet". Återstående sputumprov kan också användas för upprepade test med preparering av ett nytt provrör inom de tidsramar som anges ovan. Börja på nytt från avsnittet Beredning av provmaterial.

RIF- eller INH-resistens Ej rapporterbart resultat

Resistens kan bli ej rapporterbara resultat om det uppstår signalförlust för en resistensmålprob. Testet ska upprepas enligt beskrivningen ovan.

Prover kan upprepas från sina motsvarande provrör inom de tidsramar som anges ovan. Börja om från avsnittet "Användning av BD MAX-systemet". Återstående sputumprov kan också användas för upprepade test med preparering av ett nytt provrör inom de tidsramar som anges ovan. Börja på nytt från avsnittet Beredning av provmaterial.

Olöst MTB-resultat

Olösta MTB-resultat kan uppstå om en provrelaterad inhibering eller ett reagensfel förhindrar att målet och/eller provbearbetningskontrollen amplificeras korrekt. Om provbearbetningskontrollen inte amplificeras, rapporteras provet som MTB UNR. Testet ska upprepas enligt beskrivningen ovan.

Prover kan upprepas från sina motsvarande provrör inom de tidsramar som anges ovan. Börja om från avsnittet "Användning av BD MAX-systemet". Återstående STR-behandlade prov kan också användas för upprepade testning med preparering av ett nytt provrör inom de tidsramar som anges ovan. Börja på nytt från avsnittet "Beredning av provmaterial".

Obestämt resultat

Obestämda resultat kan erhållas vid systemfel. Prover kan upprepas från sina motsvarande provrör inom de tidsramar som anges ovan. Starta om enligt avsnittet "Användning av BD MAX-systemet". Återstående STR-behandlat prov, som beretts i ett nytt provrör, kan också användas för upprepade testning med preparering av ett nytt provrör inom de tidsramar som anges ovan. Starta om från avsnittet Provberedning. För tolkningar av varnings- och felkodmeddelanden, se BD MAX-systemets användarhandbok⁸ (avsnittet Felsökning).

Ofullständigt resultat

Ofullständiga resultat kan erhållas om beredningen av provmaterialet eller PCR:en misslyckades. Prover kan upprepas från sina motsvarande provrör inom de tidsramar som anges ovan. Börja om från avsnittet "Användning av BD MAX-systemet". Återstående STR-behandlat prov, som beretts i ett nytt provrör, kan också användas för upprepade testning inom de tidsramar som anges ovan. Starta om från avsnittet Provberedning. För tolkning av varnings- och felkodmeddelanden, se BD MAX-systemets användarhandbok⁸ (avsnittet Felsökning).

Extern kontrollfel

Externa kontroller ska ge förväntade resultat vid testning. Om prover måste upprepas p.g.a. ett felaktigt resultat från extern kontroll ska de upprepas från sina provrör tillsammans med nyberedda externa kontroller inom de tidsramar som anges ovan. Starta om enligt avsnittet "Användning av BD MAX-systemet".

PROCEDURENS BEGRÄNSNINGAR

- Denna produkt får endast användas med BD MAX-systemet av utbildad laboratoriepersonal.
- Denna produkt är avsedd att endast användas med BD MAX STR-behandlat sputum i rå form eller koncentrerat sputumprecipitat som beretts från inducerat eller expektorerat sputum.
- Felaktiga testresultat kan uppstå till följd av felaktig provtagning, hantering, förvaring, tekniskt fel, sammanblandning av prover eller på grund av att antalet organismer i provet är lägre än testets analytiska sensitivitet.
- Om analysresultatet från BD MAX MDR-TB-analysen är IND (obestämd), INC (ofullständig) eller UNR (olöst) ska testet upprepas.
- Interferens med BD MAX MDR-TB-analysen observerades vid förekomst av mucin vid nivåer över 1,5 % vikt/vol (tabell 24 avsnittet Kliniska prestanda).
- Ett positivt BD MAX MDR-TB-resultat indikerar inte alltid förekomst av livsdugliga organismer. Det indikerar dock förekomst av mål-DNA.
- Mutationer eller polymorfismer i primer- eller probbindande regioner kan påverka detektionen av nya eller okända målvarianter, vilket kan ge ett felaktigt resultat med BD MAX MDR-TB-analysen.
- Som med alla PCR-baserade tester kan extremt låga nivåer av målet under analysens detektionsgräns detekteras utan att resultaten är reproducerbara.
- Falskt negativa resultat kan uppstå på grund av förlust av nukleinsyra till följd av felaktig provtagning, transport eller förvaring av proverna, eller på grund av inadekvat lysering av bakterier. Provbearbetningskontrollen har lagts till i testet för att bidra till identifiering av prover som innehåller inhiberare av PCR-amplifiering och som en kontroll av att reagenserna är felfria och av analysystemet i sin helhet. Provbearbetningskontrollen indikerar inte om nukleinsyra har gått förlorad på grund av felaktig provtagning, transport eller förvaring av proverna, eller om bakterieceller har lyserats inadekvat.
- Resultat från BD MAX MDR-TB-analysen kan eventuellt påverkas av samtidig läkemedelsbehandling, vilket kan minska förekomsten av målorganismer.
- Detta test är ett kvalitativt test som varken ger kvantitativa värden eller indikerar kvantiteten på befintliga organismer.
- Prestanda hos BD MAX MDR-TB-analysen har inte utvärderats med prover från pediatrika patienter.

FÖRVÄNTADE VÄRDEN

Antalet prover som är positiva för *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), rifampinresistens (RIF) och isoniazidresistens (INH) (isoniazid kallas även isonikotinohydrazid) beror på patientpopulationen. Bland faktorerna finns även ursprungsland. I den kliniska studien BD MAX MDR-TB (mars 2016–augusti 2017) samlades totalt 761 sputumprover in prospektivt från länder som var kända för att ha en hög förekomst av TB- och MDR-TB-fall. Proverna frystes in. Varje sputumprov delades upp i två (2) portioner, en enzymbehandlad via NALC/NaOH-syrabehandlingsmetoden⁷ (bearbetad) och en del betraktades som prov i rå form (ej enzymbehandlad). BD MAX MDR-TB utfördes på båda portionerna. Antalet positiva fall för MTB beräknades på de 635 proverna med sputum i rå form plus de 674 bearbetade sputumproverna som var godkända vid prov- och BD MAX MDR-TB-nivåerna med ett rapporterbart resultat (tabell 2). Den positiva frekvensen för RIF beräknades på de 316 proverna med sputum i rå form plus de 334 bearbetade sputumproverna som var godkända på prov- och BD MAX MDR-TB-nivåerna med ett rapporterbart resultat för RIF. Den positiva frekvensen för INH erhöles från de 327 proverna med sputum i rå form plus 338 bearbetade sputumprover som var godkända vid prov- och BD MAX MDR-TB-nivåerna med ett rapporterbart resultat för INH. Dessa prover erhöles från 6 länder.

Tabell 2: Frusen BD MAX MDR-TB-positivitet efter ursprungsland för sputumprover

Provtagningsland	Provtyp	Positivitetsfrekvens för MAX		
		MTB	RIF	INH
Mali	Sputum i rå form	43,0 % (92/214)	4,2 % (3/72)	8,3 % (6/72)
	Bearbetat sputum	41,0 % (87/212)	5,6 % (4/71)	9,6 % (7/73)
Mexiko	Sputum i rå form	100 % (5/5)	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)
	Bearbetat sputum	75,0 % (6/8)	0,0 % (0/6)	0,0 % (0/6)
Republiken Moldavien	Sputum i rå form	94,3 % (82/87)	28,2 % (20/71)	43,9 % (36/82)
	Bearbetat sputum	96,6 % (84/87)	33,3 % (25/75)	43,0 % (34/79)
Ryssland	Sputum i rå form	87,5 % (14/16)	50,0 % (5/10)	36,4 % (4/11)
	Bearbetat sputum	81,3 % (13/16)	33,3 % (3/9)	40,0 % (4/10)
Sydafrika	Sputum i rå form	69,2 % (72/104)	0,0 % (0/65)	1,6 % (1/64)
	Bearbetat sputum	67,3 % (70/104)	1,5 % (1/68)	1,6 % (1/64)
Uganda	Sputum i rå form	51,9 % (107/206)	1,1 % (1/91)	3,3 % (3/91)
	Bearbetat sputum	53,7 % (131/244)	0,0 % (0/103)	2,9 % (3/104)
Okänt	Sputum i rå form	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
	Bearbetat sputum	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
Totalt	Sputum i rå form	58,9 % (374/635)	9,2 % (29/316)	15,3 % (50/327)
	Bearbetat sputum	58,3 % (393/674)	9,9 % (33/334)	14,5 % (49/338)

I en andra klinisk studie BD MAX MDR-TB (maj 2017–mars 2018) samlades totalt 1 063 godkända sputumprover in prospektivt från länder som var kända för att ha en hög förekomst av TB- och MDR-TB-fall. Varje färskt sputumprov delades upp i två (2) portioner, en enzymbehandlad via NALC/NaOH-syrabehandlingsmetoden⁷ (bearbetad) och en del betraktades som prov i rå form (ej enzymbehandlad). BD MAX MDR-TB utfördes på båda portionerna. Antalet positiva fall för MTB beräknades på de 953 proverna med sputum i rå form och de 965 bearbetade sputumproverna som var godkända vid prov- och BD MAX MDR-TB-nivåerna med ett rapporterbart resultat (tabell 3). Den positiva frekvensen för RIF beräknades på de 255 proverna med sputum i rå form och de 236 bearbetade sputumproverna som var godkända vid prov- och BD MAX MDR-TB-nivåerna med ett rapporterbart resultat för RIF. Den positiva frekvensen för INH erhöles från de 256 proverna med sputum i rå form och 233 bearbetade sputumprover som var godkända vid prov- och BD MAX MDR-TB-nivåerna med ett rapporterbart resultat för INH. Dessa prover erhöles från fyra länder.

Tabell 3: Färsk BD MAX MDR-TB-positivitet efter ursprungsland för sputumprover

Provtagningsland	Provtyp	Positivitetsfrekvens för MAX		
		MTBC	RIF	INH
Indien	Sputum i rå form	42,3 % (52/123)	4,4 % (2/45)	9,3 % (4/43)
	Bearbetat sputum	43,5 % (54/124)	2,5 % (1/40)	10,0 % (4/40)
Peru	Sputum i rå form	49,6 % (125/252)	13,1 % (16/122)	15,4 % (19/123)
	Bearbetat sputum	49,0 % (124/253)	14,5 % (17/117)	14,2 % (16/113)
Sydafrika	Sputum i rå form	10,4 % (33/318)	0,0 % (0/22)	0,0 % (0/23)
	Bearbetat sputum	12,1 % (39/322)	4,5 % (1/22)	5,0 % (1/20)
Uganda	Sputum i rå form	28,8 % (75/260)	3,0 % (2/66)	4,5 % (3/67)
	Bearbetat sputum	26,7 % (71/266)	3,5 % (2/57)	5,0 % (3/60)
Totalt	Sputum i rå form	29,9 % (285/953)	7,8 % (20/255)	10,2 % (26/256)
	Bearbetat sputum	29,8 % (288/965)	8,9 % (21/236)	10,3 % (24/233)

Hypotetiskt positivt predikativt värde (PPV) och negativt predikativt värde (NPV) beräknades och återges i tabell 4–6 för MTB, RIF-resistens respektive INH-resistens. Dessa beräkningar är baserade på den hypotetiska prevalensen och generella sensitiviteten och specificiteten som erhöles jämfört med studiens referensmetoder.

Tabell 4: Färskt hypotetiskt positivt och negativt prediktivt värde för *M. tuberculosis* efter typ av sputum

MAX-provtyp	MTBC			PPV		NPV	
	Prevalens	Övergripande sensitivitet	Övergripande specificitet	Uppskattning	95 % KI	Uppskattning	95 % KI
Sputum i rå form	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 %)
Bearbetat sputum	1 %	89,2 % (263/295) (85,1 %, 92,2 %)	96,5 % (583/604) (94,7 %, 97,7 %)	20,6 %	(14,8 %, 28,9 %)	99,9 %	(99,8 %, 99,9 %)
	2,5 %			39,7 %	(30,6 %, 50,8 %)	99,7 %	(99,6 %, 99,8 %)
	5 %			57,4 %	(47,5 %, 67,9 %)	99,4 %	(99,2 %, 99,6 %)
	10 %			74,0 %	(65,6 %, 81,7 %)	98,8 %	(98,3 %, 99,1 %)
	15 %			81,9 %	(75,2 %, 87,7 %)	98,1 %	(97,4 %, 98,6 %)
	20 %			86,5 %	(81,1 %, 91,0 %)	97,3 %	(96,3 %, 98,1 %)
	25 %			89,5 %	(85,1 %, 93,1 %)	96,4 %	(95,1 %, 97,4 %)
	30 %			91,7 %	(88,0 %, 94,5 %)	95,4 %	(93,8 %, 96,7 %)
	40 %			94,5 %	(92,0 %, 96,4 %)	93,0 %	(90,7 %, 95,0 %)
	50 %			96,2 %	(94,5 %, 97,6 %)	89,9 %	(86,7 %, 92,7 %)

Tabell 5: Färskt hypotetiskt positivt och negativt prediktivt värde för *M. tuberculosis* rifampinresistens (RIF) efter typ av sputum

MAX-provtyp	RIF			PPV		NPV	
	Prevalens	Övergripande sensitivitet	Övergripande specificitet	Uppskattning	95 % KI	Uppskattning	95 % KI
Sputum i rå form	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 %)
Bearbetat sputum	1 %	93,8 % (15/16) (71,7 %, 98,9 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)	27,1 %	(14,2 %, 51,3 %)	99,9 %	(99,7 %, 100 %)
	2,5 %			48,5 %	(29,5 %, 72,8 %)	99,8 %	(99,2 %, 100 %)
	5 %			65,9 %	(46,2 %, 84,6 %)	99,7 %	(98,4 %, 100 %)
	10 %			80,3 %	(64,5 %, 92,1 %)	99,3 %	(96,7 %, 100 %)
	15 %			86,6 %	(74,2 %, 94,8 %)	98,9 %	(94,9 %, 100 %)
	20 %			90,2 %	(80,3 %, 96,3 %)	98,4 %	(92,9 %, 100 %)
	25 %			92,5 %	(84,5 %, 97,2 %)	97,9 %	(90,8 %, 99,9 %)
	30 %			94,0 %	(87,5 %, 97,8 %)	97,3 %	(88,5 %, 99,9 %)
	40 %			96,1 %	(91,6 %, 98,6 %)	95,9 %	(83,1 %, 99,9 %)
	50 %			97,4 %	(94,2 %, 99,1 %)	94,0 %	(76,6 %, 99,8 %)

Tabell 6: Färskt hypotetiskt positivt och negativt prediktivt värde för *M. tuberculosis* isoniazid rifampinresistens (INH) efter typ av sputum

MAX-provtyp	INH			PPV		NPV	
	Prevalens	Övergripande sensitivitet	Övergripande specificitet	Uppskattning	95 % KI	Uppskattning	95 % KI
Sputum i rå form	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 %)
Bearbetat sputum	1 %	84,0 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)	100 % (188/188) (98,0 %, 100 %)	100 %	(32,5 %, 100 %)	99,8 %	(99,6 %, 100 %)
	2,5 %			100 %	(55,0 %, 100 %)	99,6 %	(99,1 %, 99,9 %)
	5 %			100 %	(71,5 %, 100 %)	99,2 %	(98,1 %, 99,8 %)
	10 %			100 %	(84,1 %, 100 %)	98,3 %	(96,1 %, 99,5 %)
	15 %			100 %	(89,4 %, 100 %)	97,3 %	(94,0 %, 99,2 %)
	20 %			100 %	(92,3 %, 100 %)	96,2 %	(91,7 %, 98,9 %)
	25 %			100 %	(94,1 %, 100 %)	94,9 %	(89,3 %, 98,5 %)
	30 %			100 %	(95,3 %, 100 %)	93,6 %	(86,6 %, 98,1 %)
	40 %			100 %	(96,9 %, 100 %)	90,4 %	(80,6 %, 97,1 %)
	50 %			100 %	(97,9 %, 100 %)	86,2 %	(73,5 %, 95,7 %)

KLINISKA PRESTANDA

Kliniska prestanda

Kliniska prestanda för BD MAX MDR-TB-analysen fastställdes i en undersökande multicenterstudie. I studien användes prospektivt insamlade frusna prover som erhöles från 761 patienter i sex länder som är kända för att ha en hög förekomst av TB- och MDR-TB-fall. Studiedeltagarna rekryterades om de misstänktes ha tuberkulos (TB), var minst 18 år gamla och hade antingen inte fått någon behandling mot tuberkulos alls eller hade fått mindre än tre (3) dagars behandling under de senaste sex (6) månaderna. Frysta prover skickades till BD där de delades upp slumpvis och skickades till två (2) platser där varje sputumprov delades upp i två (2) portioner: en portion enzymbehandlades via NALC/NaOH-syrabehandlingsmetoden⁷ (bearbetad) och den andra portionen betraktades som prov i rå form (ej enzymbehandlad). Totalt tre (3) platser analyserade de bearbetade sputumproverna enligt referensmetoden (RM) med fluorescensmikroskopi (endast för stratifieringsändamål), flytande odling följt av en bestämning av läkemedelsresistens (DST) och Cepheid® Xpert MTB/RIF-nukleinsyraamplifieringstest (NAAT). För MTB och RIF, behövde antingen odlingen/DST eller NAAT vara positiv för att ha ett positivt värde enligt RM. Båda metoderna behövde vara negativa för att provet skulle vara negativt enligt RM. För INH var endast odling/DST RM. Två (2) andra platser utförde BD MAX MDR-TB-analysen på de bearbetade portionerna och de med sputum i rå form. Totalt 761 patienter lämnade sputumprover. Prover uteslöts från studien på grund av felaktig hantering och bearbetning av proverna, felaktig provmängd mottagen, frånvaro av motsvarande BD MAX-resultat och sputumvolym som var mindre än 1,5 ml. Totalt 643 sputumprover i rå form och 678 bearbetade sputumprover från 686 patienter var godkända vid BD MAX MDR-TB-nivå. Av dessa var 596 sputumprover i rå form och 635 bearbetade sputumprover från 645 patienter också godkända enligt en referensmetod och inkluderades i beräkningarna av kliniska prestanda. Totalt ingick 384 män, 256 kvinnor och 5 personer för vilka könet inte registrerades i beräkningen av kliniska prestanda. Prover som gav ett icke godkänt eller avsaknat RM-resultat eller ett avsaknat BD MAX-resultat togs bort från beräkningarna av kliniska data. Alla initialt ej rapporterbara BD MAX-resultat upprepades.

Tabell 7 sammanfattar sensitivitet och specificitet per provtyp samt utstryksstatus för MTB. Tabellerna 8 och 9 sammanfattar sensitivitet och specificitet per provtyp för RIF- och INH-resistens.

Tabell 7: Fryst MTB-sensitivitet och -specificitet jämfört med sammansatt RM (odling plus NAAT)

	Sputum i rå form	Bearbetat sputum
Sensitivitet	98,3 %	99,2 %
Utstryk positivt	(229/233)	(245/247)
	(95,7 %, 99,3 %)	(97,1 %, 99,8 %)
Sensitivitet	88,5 %	90,3 %
Utstryk negativt	(131/148)	(139/154)
	(82,4 %, 92,7 %)	(84,6 %, 94,0 %)
Övergripande sensitivitet	94,5 %	95,8 %
	(360/381)	(384/401)
	(91,7 %, 96,4 %)	(93,3 %, 97,3 %)
Övergripande specificitet	94,9 %	97,0 %
	(204/215)	(227/234)
	(91,1 %, 97,1 %)	(94,0 %, 98,5 %)

Av de 360 sant positiva MTB-resultaten med rå sputum, hade 106 en ej utvärderbar RIF-referensmetod. Av de 254 proverna som var sant positiva och med utvärderbar MTB-RIF RM, hade 15 prover ett initialt MTB lågt POS-resultat och 13 prover var ej rapporterbara RIF-resistenta. Efter ett giltigt upprepat test hade 7 prover fortfarande MTB lågt POS-resultat och 4 prover var ej rapporterbara RIF-resistenta.

Av de 384 sant positiva MTB-resultaten med sputum i bearbetad form, hade 118 en ej utvärderbar RIF-referensmetod. Av de 266 proverna som var sant positiva och med utvärderbar MTB-RIF RM, hade 24 prover ett initialt MTB lågt POS-resultat och 11 prover var ej rapporterbara RIF-resistenta. Efter ett giltigt upprepat test hade 11 prover fortfarande MTB lågt POS-resultat och 2 prover var ej rapporterbara RIF-resistenta.

Tabell 8: Fryst RIF-prestanda totalt jämfört med sammansatt RM (odling/DST plus NAAT)

	Sputum i rå form	Bearbetat sputum
Övergripande sensitivitet	100 %	100 %
	(26/26)	(30/30)
	(87,1 %, 100 %)	(88,6 %, 100 %)
Övergripande specificitet	100 %	99,1 %
	(206/206)	(214/216)
	(98,2 %, 100 %)	(96,7 %, 99,7 %)

Av de 360 sant positiva MTB-resultaten med rå sputum, hade 107 en ej utvärderbar INH-referensmetod. Av de 253 proverna som var sant positiva och med utvärderbar MTB-INH RM, hade 14 prover ett initialt MTB lågt POS-resultat och 2 prover var ej rapporterbara INH-resistenta. Efter ett giltigt upprepat test hade 7 prover fortfarande MTB lågt POS-resultat och 0 prover var ej rapporterbara INH-resistenta.

Av de 384 sant positiva MTB-resultaten med sputum i bearbetad form, hade 115 en ej utvärderbar INH-referensmetod. Av de 269 proverna som var sant positiva och med utvärderbar MTB-INH RM, hade 29 prover ett initialt MTB lågt POS-resultat och 3 prover var ej rapporterbara INH-resistenta. Efter ett giltigt upprepat test hade 15 prover fortfarande MTB lågt POS-resultat och 2 prover var ej rapporterbara INH-resistenta.

Tabell 9: Fryst INH-prestanda totalt jämfört med RM (odling/DST)

	Sputum i rå form	Bearbetat sputum
Övergripande sensitivitet	100 %	100 %
	(43/43)	(41/41)
	(91,8 %, 100 %)	(91,4 %, 100 %)
Övergripande specificitet	100 %	100 %
	(199/199)	(209/209)
	(98,1 %, 100 %)	(98,2 %, 100 %)

Totalt 643 prover med rå sputum och 678 bearbetade sputumprover var baserade på godkända sputumprover och BD MAX MDR-TB-resultat. Ett initialt ej rapporterbart BD MAX MDR-TB-resultat upprepades. Tabell 10 sammanfattar de olösta, obestämda och ofullständiga MTB-resultaten efter provtyp.

Tabell 10: Frysta MTB UNR, IND, INC och kombinerade ej rapporterbara resultat efter sputumtyp

	Olösta MTB (UNR)		Obestämda (IND)		Ofullständiga (INC)		Totalt ej rapporterbara (UNR+IND+INC)	
Provtyp	Initialt (95 % KI)	Giltig upprepning (95 % KI)	Initialt (95 % KI)	Giltig upprepning (95 % KI)	Initialt (95 % KI)	Giltig upprepning (95 % KI)	Initialt (95 % KI)	Giltig upprepning (95 % KI)
Sputum i rå form	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 %)
Bearbetat sputum	0,7 % (5/678) (0,3 %, 1,7 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	1,2 % (8/678) (0,6 %, 2,3 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/678) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	1,9 % (13/678) (1,1 %, 3,3 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)

Kliniska prestanda för BD MAX MDR-TB-analysen fastställdes i en andra undersökande multicenterstudie. I studien användes prospektivt insamlade färska prover från 4 länder som är kända för att ha en hög förekomst av TB- och MDR-TB-fall. Studiedeltagarna rekryterades till detekteringsgruppen om de misstänktes ha tuberkulos (TB), var minst 18 år gamla och hade antingen inte fått någon behandling mot tuberkulos alls eller hade fått mindre än tre (3) dagars behandling under de senaste sex (6) månaderna. Studiedeltagarna rekryterades till den läkemedelsresistenta TB-gruppen om de misstänktes ha tuberkulos (TB), var minst 18 år gamla och uppfyllde minst ett av följande kriterier: i) känd lungtuberkulos, med misstänkt behandlingsvikt, ii) tidigare läkemedelsresistent tuberkulos och anti-TB-behandling i minst 3 månader, iii) mikrobiologibekräftad lungtuberkulos med dokumenterad RIF-resistens och anti-TB-behandling i högst 31 dagar.

Kliniska prestanda för MTB fastställdes endast från populationen i detekteringsgruppen. För fastställande av kliniska prestanda för RIF- och INH-resistens, kombinerades båda populationerna. Varje färskt sputumprov delades upp i två (2) delar: en portion enzymbehandlades via NALC/NaOH-syrabehandlingsmetoden⁷ (bearbetad) och den andra portionen betraktades som prov i rå form (ej enzymbehandlad). Alla de fyra (4) platserna utförde BD MAX MDR-TB-analysen på de bearbetade och de råa provgrupperna och referensmetoden (RM) på bearbetat sputum, vilket var flytande odling följt av en bestämning av läkemedelsresistens (DST) och Cepheid Xpert MTB/RIF-nukleinsyraamplifieringstest (NAAT). Dubbelriktad sekvensering av a region av *rpoB*-genen utfördes av BD för att bekräfta de RIF-resistensdetekterade resultaten med NAAT. För MTB behövde antingen odlingen eller NAAT vara positiv för att ha ett positivt värde enligt RM. Båda metoderna behövde vara negativa för att provet skulle vara negativt enligt RM. För RIF-resistens, behövde antingen DST eller NAAT följt av dubbelriktad sekvensering vara positiv för att ha ett positivt värde enligt RM. Båda metoderna behövde vara negativa för att provet skulle vara negativt enligt RM. För INH var endast odling/DST RM. Ziehl-Neelsen- och Auramine-O-färgningar utfördes på de råa och bearbetade delarna.

Totalt 1 091 och 11 patienter ingick i studien i detekteringsgrupper respektive den läkemedelsresistenta TB-gruppen. Av dessa var 1 076 patienter godkända för detekteringsgruppen och 10 patienter var godkända för den läkemedelsresistenta TB-gruppen enligt protokollkriterierna. Totalt 1 053 patienter i detekteringsgruppen och 10 patienter i den läkemedelsresistenta TB-gruppen lämnade godkända sputumprover. Prover uteslöts från studien på grund av felaktig hantering och bearbetning av proverna, felaktig provmängd mottagen, frånvaro av motsvarande BD MAX-resultat och ett prov som var för gammalt för att kunna analyseras. Totalt 1 033 prover med rå sputum och 1 034 bearbetade sputumprover var godkända vid BD MAX MDR-TB-nivån. Av dessa inkluderades 889 sputumprover i rå form och 899 bearbetade sputumprover från 911 patienter i beräkningarna av kliniska prestanda.

Fyrahundraåttionio (489) män och fyrahundratjugotvå (422) kvinnor ingick i beräkningen av kliniska prestanda. Prover som gav ett icke godkänt eller avsaknat RM-resultat eller ett avsaknat BD MAX-resultat togs bort från beräkningarna av kliniska data. Alla initialt ej rapporterbara BD MAX-resultat upprepades.

I tabell 11 sammanfattas prevalensen som erhöles för varje mål per land.

Tabell 11: Färsk prevalens av MTB-, RIF- och INH-resistens efter land

Provtagningsland	RM-prevalens					
	MTB	RIF	INH	Endast RIF-resistenta (INH-känsliga) ^a	Endast INH-resistenta (RIF-känsliga) ^a	RIF-resistenta och INH-resistenta ^a
Indien	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)
Sydafrika	10,6 % (34/320)	3,8 % (1/26)	3,4 % (1/29)	0,0 % (0/26)	0,0 % (0/26)	3,8 % (1/26)
Uganda	33,7 % (88/261)	2,9 % (2/68)	3,9 % (3/77)	2,9 % (2/68)	4,4 % (3/68)	0,0 % (0/68)
Totalt	33,7 % (331/981)	7,5 % (20/265)	11,1 % (33/297)	2,3 % (6/264)	6,4 % (17/264)	4,9 % (13/264)

^a Nämnarna är alla prover med ett rapporterbart POS/NEG-resultat för både sammansatt RIF RM (odling/DST plus NAAT och dubbelriktad sekvensering) och INH RM (odling/DST).

Tabell 12 och 13 sammanfattar prestanda hos MTB uppdelade av Auramine O- och Ziehl-Neelsen-färgningsmetoder när metoden utfördes på de råa respektive bearbetade sputumgrupperna.

Tabell 12: Färsk MTB-sensitivitet uppdelad efter Auramine O- och Ziehl-Neelsen-färgningsmetoderna när färgningsmetoden utfördes på den råa sputumgruppen

Färgningsmetoder som utförts på sputum i rå form	Auramine O-metod ^a		Ziehl-Neelsen-metod ^b	
	BD MAX MDR-TB-analys utförd på		BD MAX MDR-TB-analys utförd på	
	Sputum i rå form	Bearbetat sputum	Sputum i rå form	Bearbetat sputum
	procent (95 % KI)	procent (95 % KI)	procent (95 % KI)	procent (95 % KI)
Sensitivitet utstryk-positivt	100 % (178/178) (97,9 %, 100 %)	100 % (176/176) (97,9 %, 100 %)	100 % (149/149) (97,5 %, 100 %)	100 % (147/147) (97,5 %, 100 %)
Sensitivitet utstryk-negativt	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 Utstryksresultat var inte tillgängliga för 3 prover med negativ referensmetod.

^b Utstryksresultat var inte tillgängliga för 2 prover med negativ referensmetod.

Tabell 13: Färsk MTB-sensitivitet uppdelad efter Auramine O- och Ziehl-Neelsen-färgningsmetoderna när färgningsmetoden utfördes på den bearbetade sputumgruppen

Färgningsmetoder som utförts på bearbetat sputum	Auramine O-metod ^a		Ziehl-Neelsen-metod ^b	
	BD MAX MDR-TB-analys utförd på		BD MAX MDR-TB-analys utförd på	
	Sputum i rå form	Bearbetat sputum	Sputum i rå form	Bearbetat sputum
	procent (95 % KI)	procent (95 % KI)	procent (95 % KI)	procent (95 % KI)
Sensitivitet utstryk-positivt	99,1 % (214/216) (96,7 %, 99,7 %)	99,5 % (213/214) (97,4 %, 99,9 %)	99,5 % (193/194) (97,1 %, 99,9 %)	99,5 % (191/192) (97,1 %, 99,9 %)
Sensitivitet utstryk-negativt	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 Utstryksresultat var inte tillgängliga för 2 prover med negativ referensmetod.

^b Utstryksresultat var inte tillgängliga för 3 prover med negativ referensmetod.

Tabell 14 sammanfattar sensitivitet och specificitet per provtyp samt provtagningsplats för MTB. Tabellerna 15 och 16 sammanfattar sensitivitet och specificitet per provtyp för RIF- och INH-resistens.

Tabell 14: Färsk MTB-sensitivitet och -specificitet jämfört med sammansatt RM (odling plus NAAT)

Lab	Sputum i rå form		Bearbetat sputum	
	Sensitivitet	Specificitet	Sensitivitet	Specificitet
	procent (95 % KI)	procent (95 % KI)	procent (95 % KI)	procent (95 % KI)
Sydafrika	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 %)
Indien	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 %)
Sammanlagt	92,6 % (275/297) (89,0 %, 95,1 %)	98,6 % (584/592) (97,4 %, 99,3 %)	89,2 % (263/295) (85,1 %, 92,2 %)	96,5 % (583/604) (94,7 %, 97,7 %)

Av de 275 plus 3 sant positiva MTB-resultaten med rå sputum från detekteringsgruppen och resistensgruppen, hade 44 en ej utvärderbar sammansatt RIF-referensmetod. Av de 234 proverna som var sant positiva och med utvärderbar MTB-RIF RM, hade 16 prover ett initialt MTB lågt POS-resultat och 3 prover var ej rapporterbara RIF-resistenta. Efter ett giltigt upprepat test hade 9 prover fortfarande MTB lågt POS-resultat och 2 prover var ej rapporterbara RIF-resistenta.

Av de 263 plus 3 sant positiva MTB-resultaten med bearbetat sputum från detekteringsgruppen och resistensgruppen, hade 36 en ej utvärderbar RIF-referensmetod. Av de 230 proverna som var sant positiva och med utvärderbar MTB-RIF RM, hade 28 prover ett initialt MTB lågt POS-resultat och 4 prover var ej rapporterbara RIF-resistenta. Efter ett giltigt upprepat test hade 13 prover fortfarande MTB lågt POS-resultat och 1 prover var ej rapporterbara RIF-resistenta.

Tabell 15: Färsk RIF-prestanda totalt jämfört med sammansatt RM-odling/DST Plus NAAT och dubbelriktad sekvensering

	Sputum i rå form	Bearbetat sputum
Övergripande sensitivitet	94,1 % (16/17) ^a (73 %, 99 %)	93,8 % (15/16) ^b (71,7 %, 98,9 %)
Övergripande specificitet	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)

^a Av de 17 RIF-resistenta proverna var 7 DST RIF-känsliga eller ej utvärderbara, men Xpert MTB/RIF var RIF-resistensdetekterade och dubbelriktad sekvensering bekräftade resistensen. Den detekterade resistensen var L511P, D516Y, D516F, H526N och L533P.

^b Av de 16 RIF-resistenta proverna var 6 DST RIF-känsliga, men Xpert MTB/RIF var RIF-resistensdetekterade och dubbelriktad sekvensering bekräftade resistensen. Den detekterade resistensen var L511P, D516Y, D516F och L533P.

Av de 275 plus 3 sant positiva MTBC-resultaten med rå sputum från detekteringsgruppen och resistensgruppen, hade 26 en ej utvärderbar INH-referensmetod. Av de 252 proverna som var sant positiva och med utvärderbar MTBC-INH RM, hade 22 prover ett initialt MTBC lågt POS-resultat och 8 prover var ej rapporterbara INH-resistenta. Efter ett giltigt upprepat test hade 17 prover fortfarande MTBC lågt POS-resultat och 2 prover var ej rapporterbara INH-resistenta.

Av de 263 plus 3 sant positiva MTB-resultaten med bearbetat sputum från detekteringsgruppen och resistensgruppen, hade 23 en ej utvärderbar INH-referensmetod. Av de 243 proverna som var sant positiva och med utvärderbar MTB-INH RM, hade 35 prover ett initialt MTB lågt POS-resultat och 12 prover var ej rapporterbara INH-resistenta. Efter ett giltigt upprepat test hade 19 prover fortfarande MTB lågt POS-resultat och 10 prover var ej rapporterbara INH-resistenta.

Tabell 16: Färsk INH-prestanda totalt jämfört med RM (odling/DST)

	Sputum i rå form	Bearbetat sputum
Övergripande sensitivitet	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	84 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)
Övergripande specificitet	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 % (188/188) (98 %, 100 %)

Totalt 1 033 prover med rå sputum och 1 034 bearbetade sputumprover var baserade på godkända sputumprover och BD MAX MDR-TB-resultat. Ett initialt ej rapporterbart BD MAX MDR-TB-resultat upprepades. Tabell 17 sammanfattar de olösta, obestämda och ofullständiga MTB-resultaten efter provtyp.

Tabell 17: Färska prover med MTB UNR, IND, INC och totala ej rapporterbara resultat efter sputumtyp

	Olösta MTB (UNR)		Obestämda (IND)		Ofullständiga (INC)		Totalt ej rapporterbara (UNR+IND+INC)	
Provtyp	Initialt (95 % KI)	Giltig upprepning (95 % KI)	Initialt (95 % KI)	Giltig upprepning (95 % KI)	Initialt (95 % KI)	Giltig upprepning (95 % KI)	Initialt (95 % KI)	Giltig upprepning (95 % KI)
Sputum i rå form	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 %)
Bearbetat sputum	2,7% (28/1 034) (1,9 %, 3,9 %)	0,3% (3/1 022) (0,1 %, 0,9 %)	1,3% (13/1 034) (0,7 %, 2,1 %)	0,1% (1/1 022) (0,0 %, 0,6 %)	0,7% (7/1 034) (0,3 %, 1,4 %)	0,4% (4/1 022) (0,2 %, 1,0 %)	4,6% (48/1 034) (3,5 %, 6,1 %)	0,8% (8/1 022) (0,4 %, 1,5 %)

Analytisk inklusivitet

En mängd olika målstammar för BD MAX TB-MDR-analysen ingick i denna studie. Urvalskriterier för stammen inkluderade känslighets- och resistensisolat för rifampin- och isoniazid från olika geografiska platser. En kombination av kvantifierade organismer, termiska celllysats (hämtade från den offentliga samlingen från Belgian Coordinated Collections of Microorganisms/ Institute of Tropical Medicine (BCCM/ITM)) och genomiskt DNA inkluderades i denna studie. Fyrtiofyra (44) väl karakteriserade *M. tuberculosis*-stammar testades för detektering av RIF/INH med BD MAX MDR-TB-analysen (tabell 18 och 19). De stammar som testades avseende inklusion av arten *M. tuberculosis*-komplex var *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. cannetti*, *M. microti*, *M. pinnipedii* (tabell 20).

Tabell 18: Resistenstagning med BD MAX MDR-TB-analysen och termiska celllysats

Stam-ID	Ursprung	Rifampinresistens ^a		Isoniazidresistens ^b			BD MAX MDR-TB-resultat
		R/S	RRDR-kodon	R/S	<i>katG</i> -kodon	<i>inhA</i> _{pr} nukleotid	
041679	Nepal	R	Ser512Gly Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhA</i> _{pr} Mut EJ detekterat
971524	Bangladesh	R	Met515Ile Asp516Tyr	S	WT	WT	Detektion av RIF-resistens
980166	Bangladesh	R	Ser509Arg His526Arg	S	WT	WT	Detektion av RIF-resistens
970472	Bangladesh	S	WT	R	Ser315Ile	WT	Detektion av INH-resistens <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhA</i> _{pr} Mut EJ detekterat
041204	Syd Korea	R	Asp516Val	R	WT	C-15T	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut EJ detekterat <i>inhA</i> _{pr} Mut detekterat
041207	Syd Korea	R	Ser531Leu	R	WT	G-9A	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut EJ detekterat <i>inhA</i> _{pr} Mut detekterat
041226	Syd Korea	R	Leu511 Pro	R	Ser315Thr	WT	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhA</i> _{pr} EJ detekterat
041203	Syd Korea	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Detektion av INH-resistens <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhA</i> _{pr} EJ detekterat
042763	Filippinerna	R	Ser531Leu	R	WT	C-15T	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut EJ detekterat <i>inhA</i> _{pr} Mut detekterat
000440	Kazakstan	R	Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhA</i> _{pr} EJ detekterat
020115	Georgien	S	WT	R	WT	C-15T	Detektion av INH-resistens <i>katG</i> Mut EJ detekterat <i>inhA</i> _{pr} Mut detekterat
042928	Spanien	S	WT	R	Ser315Asn	WT	Detektion av INH-resistens <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhA</i> _{pr} Mut EJ detekterat
041668	Tyskland	S	WT	R	Ser315Thr	C-15T	Detektion av INH-resistens <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhA</i> _{pr} Mut detekterat
992092	Frankrike	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhA</i> _{pr} Mut EJ detekterat
041655	Bolivia	R	Ser531Leu	R	Ser315Asn	WT	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhA</i> _{pr} Mut EJ detekterat
041290	Brasilien	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Detektion av INH-resistens <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhA</i> _{pr} Mut EJ detekterat

Stam-ID	Ursprung	Rifampinresistens ^a		Isoniazidresistens ^b			BD MAX MDR-TB-resultat
		R/S	RRDR-kodon	R/S	<i>katG</i> -kodon	<i>inhApr</i> nukleotid	
041281	Brasilien	R	Asp516Val	S	Ser315Ser	WT	RIF- och INH-resistens detekterat ^c <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhApr</i> Mut EJ detekterat
041289	Brasilien	R	His526Arg	R	Ser315Thr	C-15T	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhApr</i> Mut detekterat
042611	Peru	R	His526Arg	R	Ser315Asn	WT	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhApr</i> Mut EJ detekterat
040850	Sydafrika	R	Leu533Pro	R	Ser315Thr	T-8G	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhApr</i> Mut detekterat
041086	Rwanda	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	C-15T	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhApr</i> Mut detekterat
991451	Kongo	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhApr</i> Mut EJ detekterat
021555	Burundi	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Detektion av INH-resistens <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhApr</i> Mut EJ detekterat

^a R = Rifampinresistent, S = Rifampinkänsligt, WT = vild typ, ingen nukleotid eller kodonändring

^b R = resistent mot isoniazid, S = känsligt mot isoniazid, WT = vild typ, ingen nukleotid eller kodonändring

^c Fenotypiskt INH-känslig men INH-resistent enligt DNA-sekvens och BD MAX MDR-TB

Tabell 19: Resistenstagning med BD MAXTM MDR-TB-analysen och BD Mycobacteriumisolat på förvaringsplats

Stam-ID	Rifampinresistens		Isoniazidresistens			BD MAX MDR-TB-resultat
	R/S	RRDR-kodon	R/S	<i>katG</i> -kodon	<i>inhApr</i> nukleotid	
TB006	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut EJ detekterat <i>inhApr</i> Mut detekterat
TB007	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut EJ detekterat <i>inhApr</i> Mut detekterat
TB009	R	Gln513Lys	S	WT	WT	Detektion av RIF-resistens
TB010	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF ^c - och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhApr</i> Mut EJ detekterat
TB012 ^a	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhApr</i> Mut EJ detekterat
TB022	R	His526Tyr	S	WT	WT	Detektion av RIF-resistens
TB023	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhApr</i> Mut EJ detekterat
TB028	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	C-15T	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhApr</i> Mut detekterat
TB037	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF- och INH-resistens detekterat <i>katG</i> Mut detekterat <i>inhApr</i> Mut EJ detekterat
TB041	R	His526Asp	S	WT	WT	Detektion av RIF-resistens
TB047	R	borttagningskodon 519 (AAC)	S	WT	WT	Detektion av RIF-resistens
TB049	R	Asp516Val	S	WT	WT	RIF-resistens detekterad, INH-resistens orapporterbar ^b

Stam-ID	Rifampinresistens		Isoniazidresistens			BD MAX MDR-TB-resultat
	R/S	RRDR-kodon	R/S	katG-kodon	inhApr nukleotid	
TB053	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF- och INH-resistens detekterat katG Mut detekterat inhApr Mut EJ detekterat
TB058	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	RIF- och INH-resistens detekterat katG Mut detekterat inhApr Mut EJ detekterat
TB059	R	His526Asp	R	Ser315Thr	WT	RIF- och INH-resistens detekterat katG Mut detekterat inhApr Mut EJ detekterat
TB062	R	His526Arg	S	WT	WT	Detektion av RIF-resistens
TB063	R	Gln513Glu	R	Ser315Thr	WT	RIF- och INH-resistens detekterat katG Mut detekterat inhApr Mut EJ detekterat
TB094	R	Leu511Pro Ser512Thr	S	WT	WT	Detektion av RIF-resistens
TB112	R	His526Leu	R	Ser315Thr	WT	Detektion av RIF-resistens katG Mut detekterat inhApr Mut EJ detekterat
TB121	S	WT	R	Ser315Asn	C-15T	Detektion av INH-resistens katG Mut detekterat inhApr Mut detekterat
TB123	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Detektion av INH-resistens katG Mut detekterat inhApr Mut EJ detekterat

^a Genomiskt DNA

^b Fenotypiskt INH-känslig men INH orapporterbar enligt DNA-sekvens och BD MAX MDR-TB

^c 20 % av testreplikaten var ej rapporterbara RIF-resistenta för isolat TB010 vid den testade koncentrationen. Ser531Leu-mutationen detekterades i isolat TB053, därför testades inte TB010 vid högre koncentrationer.

Tabell 20: *M. tuberculosis*-inkludivitet

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

^a Termiskt celllysat

^b Genomiskt DNA

Analytisk sensitivitet

Den analytiska sensitiviteten (detektionsgräns, eller LoD) för BD MAX MDR-TB-analysen bestämdes enligt följande: Isolat av *M. tuberculosis* och *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin)-organismer bereddes och kvantifierades innan de inkluderades i denna studie. Organismerna överfördes till ett provrör som redan innehöll STR-behandlat sputum eller en sputumpellet som i förväg fastställdes vara negativ för alla målorganismer som detekteras av BD MAX MDR-TB-analysen. En putativ LoD utvärderades för varje organism som testades med minst 36 replikat per provtyp (sputum eller sputumpellet), med 3 olika produktionspartier av BD MAX MDR-TB-analysen. LoD för en viss organism bekräftades genom testning av minst 20 ytterligare replikat vid den fastställda LoD-koncentrationen. Den analytiska sensitiviteten (LoD) definieras som den lägsta koncentrationen vid vilken minst 95 % av alla replikat förväntas visa positivt resultat (se tabell 21).

Tabell 21: Detektionsgräns för BD MAX MDR-TB

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

Analytisk specificitet (korsreaktivitet och exklusivitet)

BD MAX MDR-TB-analysen utfördes på prover innehållande fylogenetiskt besläktade arter och andra organismer (bakterier, virus och jäst) som kan förekomma i sputumprover. Bakterieceller och jästsvampar testades i provbuffertrör vid $\geq 1 \times 10^6$ celler/ml eller CFU/ml och *Chlamydia* vid $>1 \times 10^6$ EB/ml, i STR-behandlad human sputum. Virus, bakterier eller jästarter som inte är lätta att förvärva genomgick *in silico*-analys med varje MDR-TB-analysmål. Sammanlagt 114 organismer testades och presenteras i tabell 22. Organismer som genomgick *in silico*-analys anges i tabell 23. Alla bakteriestammarna och jästsvamparna som testades producerade negativa resultat med BD MAX MDR-TB-analysen.

Tabell 22: BD MAX MDR-TB specificitetsresultat (bakterier, jästsvampar och virus)

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

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

Organism	
Adenovirus	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Humant immunbristvirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Humant influensavirus (Typ A)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Humant influensavirus (typ B)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Humant metapneumovirus	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
Humant parainfluensavirus typ 1	<i>Mycobacterium leprae</i>
Humant parainfluensavirus typ 2	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Humant parainfluensavirus typ 3	<i>M. shimoidei</i> ^a
Humant parainfluensavirus typ 4	<i>Nocardia farcinica</i>
Påssjuevirus	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Respiratoriskt syncytialvirus	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Rhinovirus	<i>Penicillium</i> spp.
Rubella-virus	<i>Rhizopus</i> spp.
Rubeola-virus	<i>Scedosporium</i> spp.
Varicella Zoster-virus	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Streptomyces anulatus</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Tsukamurella</i> spp.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	

^a De primrar som krävs för amplifiering av mål-DNA i *M. obuense* och *M. shimoidei* har också flera felmatchningar för baspar, vilket reducerar amplifieringens effektivitet för dessa mål.

Interfererande substanser

Trettiofyra (34) biologiska och kemiska ämnen som ibland kan finnas i humant sputum utvärderades för potentiell interferens med BD MAX MDR-TB-analysen. Substanser testades vid de nivåer som beskrivs i tabell 24 nedan, både vid förekomst och i frånvaro av *M. bovis* BCG på 2 x MTBC LoD. Av de 34 substanserna som testades uppvisade endast en substans, 5 % mucin, analysinhibering. När mucinet späddes till 1,5 % kunde inhiberingen inte längre ses. Ingen annan rapporterbar interferens observerades med någon annan testad substans (se tabell 24).

Tabell 24: Endogena och exogena substanser som testades med BD MAX MDR TB-analysen

Substans	Resultat	Substans	Resultat
Lidokain (12 µg/ml)	NI	Fenylefrin (50 % vol/vol)	NI
Mupirocin (5 % vikt/vol)	NI	Oxymetazolin (20 % vol/vol)	NI
Streptomycin(25 µg/ml)	NI	Nässprej med natriumklorid (100 %)	NI
Zanamivir (10 mg/ml)	NI	NaCl (5 % vikt/vol)	NI
Humant blod (40 % vol/vol)	NI	Bensokain (5 % vikt/vol)	NI
Magsaft (100 %)	NI	Guaifenesin (5 mg/ml)	NI
Humant DNA (1,0 E + 6 celler/ml)	NI	Cetylpyridinklorid (0,5 %)	NI
Humana vita blodkroppar (100 % buffy coat)	NI	Nikotin (4 µg/ml)	NI
Mucin (5 %)	I ^a	Tobramycin (24 µg/ml)	NI
Listerin (20 % vol/vol)	NI	Amoxicillin (75,2 µg/ml)	NI
Epinefrin (1 mg/ml)	NI	Levofloxacin (5 mg/ml)	NI
Teatree-olja (1 % vol/vol)	NI	Pentamidin (300 ng/ml)	NI
Goldenseal (100 %)	NI	Isoniazid (50 µg/ml)	NI
Albuterolsulfat 100 µg/ml)	NI	Rifampin (120 µg/ml)	NI
Budesonid (12,8 µg/ml)	NI	Pyrazinamid (500 µg/ml)	NI
Flutikason (5 µg/ml)	NI	Etambutol (60 µg/ml)	NI
Zicam (1 provpinne/1,67 ml sputumprov)	NI	Streptomycin (25 µg/ml)	NI

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

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

^a 1,5 % vikt/vol maximal koncentration där interferens inte observerades.

Blandinfektion – jämförande interferens

Studien för blandinfektion/kompetitiv interferens utformades för att utvärdera BD MAX MDR-TB-analysens förmåga att detektera lågt positiva resultat vid förekomst av andra organismer än mycobacterium tuberculosis som kan förekomma i human sputum. Fyra (4) organismer testades i hög koncentration (1×10^6 celler/ml sputum) blandat med *M. bovis* BCG vid $2 \times$ MTBC LoD. De organismer som testades var *M. avium*, *M. intracellular*, *M. kansasii* och *M. malmoense*. MTBC detekterades av BD MAX MDR-TB-analysen när de kombinerades med beredningarna för simulerade blandinfektioner med hög målkoncentration.

Precision

Precisionen inom laboratoriet utvärderades för BD MAX MDR TB-analysen på en (1) plats. Testet utfördes under 12 dagar, med två körningar per dag (en vardera av två operatörer), alltså totalt 24 körningar. Varje panel innehöll en vild typ av *M. tuberculosis*-stammar (RIF- och INH-känslig) och bereddes i en obearbetad sputummatris. Följande koncentrationer användes som spetsade nivåer för målorganismerna i varje panelmedlem:

- Måttligt positiv resistens (MP): ≥ 2 och $\leq 3 \times$ LoD
- Måttligt MTB-positiv (MP): ≥ 2 och $\leq 3 \times$ LoD
- Lågt positiv resistens (LP): ≥ 1 och $< 2 \times$ LoD
- Lågt MTB-positiv (LP): ≥ 1 och $< 2 \times$ LoD
- Sant negativ (TN): Negativa prover (inget mål)

Resultaten från precisionsstudien för prover som var TN, resistens-MP, MTB MP och resistens-MP uppvisade en överensstämmelse på 100 % (tabell 25). Resultaten från precisionsstudien för prover som var resistens-LP uppvisade en överensstämmelse på 98,6 %. Alla de initialt ej rapporterbara resultaten, förutom ett, upprepades enligt instruktionerna i bipacksedeln. Prover som initialt gav <MTB Low POS> gav det förväntade resultatet vid upprepning.

Tabell 25: Precisionsstudieresultat med en lot av BD MAX MDR-TB-analysen

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

^a För kategorin Sant negativ (TN) indikerar den rapporterade överensstämmelsen de negativa resultaten i procent.

Reproducerbarhet

Reproducerbarhetsstudien mellan instrument utfördes med samma paneler som beskrevs ovan för precisionsstudien.

Proverna i varje kategori testades tredubbelt, på fem (5) olika dagar, av två (2) olika tekniker på 3 olika instrument med en (1) reagenslot.

För reproducerbarhet mellan instrument var den totala procentuella överensstämmelsen 100 % för MTB MP, MTB LP, MP resistens och TN. Den totala procentuella överensstämmelsen var 97,8 % för LP resistens (tabell 26). Den kvantitativa reproducerbarheten mellan laboratorier och efter provkategori presenteras nedan i tabell 27.

Tabell 26: Resultat av studie av reproducerbarhet mellan instrument med en lot av BD MAX MDR-TB-analysen

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

Tabell 27: Totala resultat av studie av reproducerbarhet mellan instrument med underliggande numerisk CT-poäng

Variabel	Kategori	Överensstämmen/N	Medelvärde	Inom körning		Mellan körningar inom dag		Dag till dag		Mellan instrumentet		Sammanlagt	
				SD	% CV	SD	% CV	SD	% CV	SD	% CV	SD	% CV
CT-poäng (MTB1)	MP	59/90	38,6	0,81	2,1	0,00	0,0	0,21	0,6	0,00	0,0	0,84	2,2
	LP	52/90	38,5	0,88	2,3	0,38	1,0	0,00	0,0	0,18	0,5	0,98	2,5
CT-poäng (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

OBS! Värden som visas är de som erhållits för målet i de prover som gav ett MTB-detekterat resultat.

För reproducerbarhet mellan loter testades tre replikat av prover i respektive kategori med tre loter av reagens på ett instrument, med 2 körningar per dag under fem olika dagar. Panelerna som användes var samma som beskrivs i avsnittet Precision ovan. Resultat från 5 dagar av studien mellan instrument användes för att sammanställa data för en reagenslot för lotstudien. För reproducerbarhet mellan loter var den totala procentuella överensstämmelsen 98,9 % för MTB MP, MTB LP och resistens MP; 96,6 % för LP resistens respektive 100 % för TN (tabell 28).

Tabell 28: Resultat av reproducerbarhetsstudie mellan loter med tre loter av BD MAX MDR-TB-analysen

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

Överföring/korskontamination

En studie utfördes för att undersöka överföring inom körningar och mellan körningar under bearbetning av prover med hög bakteriell koncentration av MTBC i BD MAX MDR-TB-analysen. Den positiva panelen bestod av MTBC-organismer som toppats in i STR-behandlat sputum med en koncentration på 1×10^6 CFU/ml. Den negativa panelmedlemmen innehöll ingen MTBC-organism. Tolv (12) replikat av den högt positiva panelmedlemmen och 12 replikat av den negativa panelmedlemmen testades i varje körning genom att alternera negativa och positiva prover. Totalt 9 körningar med 24 prover i vardera kördes på flera instrument. Av de 108 negativa prover som testades i studien gav ett prov ett positivt resultat.

REFERENSER

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).

Revisionshistorik

Revision	Datum	Sammanfattning av ändringar
(08)	2019-06	Uppdaterade R/S för stam ID TB112 i tabell 19. Uppdaterade detektionsgräns för sputum (CFU/ml) för <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) MTBC i tabell 21.
(09)	2020-05	Omvandlat tryckt bruksanvisning till elektroniskt format och lagt till information om åtkomst till dokumentet på bd.com/e-labeling . Avsedd användning förtydligat. Ytterligare information tillagt till avsnittet Reagenser och material. Figur 1, 2 och 3 har uppdaterats. Lagt till begränsning för pediatrika patienter. Uppdaterat och förtydligat avsnittet Kliniska prestanda. Sponsoradresser i Australien och Nya Zeeland har uppdaterats.
(10)	2020-11	Uppdaterat avsnittet "Varningar och försiktighetsbeaktanden" med ny GHS-information. Prestandatabellerna har uppdaterats eftersom en förbättring av RIF-resistensdetekteringen har tillämpats i programvaran. Den här ändringen resulterade i att värdena för RIF-detektering uppdaterades i, och relaterat till, tabellerna 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26 och 28.

Vissa av symbolerna nedan kanske inte gäller den här produkten.

	Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbicante / Аткарушы / 제조업체 / Gamintojas / Razotājs / Tilvirkir / Producent / Producător / Производитель / Výrobca / Proizvođač / Tillverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商
	Use by / Исползвайте до / Spotføjebjtte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználhatóág dátuma / Usare entro / Дейин пайдаланура / Naudokite iki / Izljetot iizd / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Upotřebiti do / Använd före / Son kullannma tarlhi / Використати doline / 使用截止日期 YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month) ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца) RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = konec měsíce) AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned) JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende) EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα) AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes) AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp) AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois) GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca) EEEE-HH-NN / EEEE-HH (HH = hónap utolsó napja) AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese) ЖЖЖЖ-АА-КК / ЖЖЖЖ-АА / (АА = айдың соңы) YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말) MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio pabaiga) GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēneša beigas) JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand) AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutten av måneden) RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca) AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fim do mês) AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii) ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца) RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca) GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca) AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutet av månaden) YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu) PPPP-MM-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 / Katalógusszám / Numero di catalogo / Katalon nómipi / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом / 目录号
	Authorized Representative in the European Community / Оторизиран представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentante autorisé pour la Communauté européenne / Autorizirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы өкілетті өкіл / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliojasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autorisert representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Reprezentante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Europskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Ангвупа Трлуплуѓу Yetkilil Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 歐洲共同体授權代表
	In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiiniparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska romagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnosztikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізілетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisas / Medicinās ierīces, ko lieto in vitro diagnostikā / Medicish hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispositiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики in vitro / Medicinska pomůcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diyagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский пристрій для діагностики in vitro / 体外诊断医疗设备
	Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrensning / Lékařské zařizení / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperatuuri piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hörmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / 온도 제한 / Laikymu temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperatuurlimit / Temperaturbegrensning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatură / Limit de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenie teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制
	Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / 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 (not) / 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> teszthez elegendő / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> тесттеpi үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor "n" testen / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(а) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli miktarda içerir / Вистачить для аналізів: <n> / 足够进行 <n> 次检测
	Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Konisti upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaitykite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultați instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používání / 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 / Năo reutilize / Nu refolosiți / Не использовать повторно / Nepoužívejte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullannayin / Не використовувати повторно / 请勿重复使用
	Serial number / Серийн номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sėrijas numurs / Serie nummer / Numer seryjny / Número de série / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarası / Номер серії / 序列号
	For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качеството на работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamiseks / Réservé à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárolag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек жұмысты бағалау үшін / IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienigi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-ytelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Ürçenē iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değeriendirmesi için / Tilkini для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估
	For US: "For Investigational Use Only"

	Lower limit of temperature / Dolni limit na temperaturata / Dolní hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiir / Limite inférieure de température / Najniža dozvoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Temperaturanın төменгі рұқсат шегі / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurilimiet / Nedre temperaturgrænse / Dolna granica temperatury / Limite minimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgrænse / Sicaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限
	Control / Контроль / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolè / Kontrolle / Controle / Controllo / Контроль / kontroll / Контроль / 对照
	Positive control / Положительный контроль / Pozitivní kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positiivne kontroll / Contrôle positif / Pozitívna kontrola / Pozitiv kontroll / Controllo positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitívá kontrolé / Positieve controle / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивний контроль / 阳性对照试剂
	Negative control / Отрицательный контроль / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negativne kontroll / Contrôle négatif / Negatívna kontrola / Negatív kontroll / Controllo negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negatívá kontrolé / Negatieve controle / Kontrola ujemna / Controllo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatif kontrol / Негативний контроль / 阴性对照试剂
	Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: этиленов 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 әдісі – этилен тотқы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethylenoxid / Steriliseringsmetode: etylenoksid / Metoda sterylizacji: tenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metodă sterilizácie: etylenoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: этиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷
	Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringsmetode: bestrålning / 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 / Стерилизация әдісі – сәуле түсіру / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringsmetode: bestrålning / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metodă de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metodă sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračevanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: iradyasyon / Метод стерилизації: опромінняння / 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 / Bioloģiālā veselības / Rischio biologico / Биологичный тауекелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie riski / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biyolojik Riskler / Биологічна небезпека / 生物学风险
	Caution, consult accompanying documents / Внимание, направьте справка в придружаващите документи / Pozor! Prostudujte si příloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμπουλεύεστε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatus! Lugeka kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consultez les documents joints / Upozorenje, koristi prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékellet tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Demesio, žiūrėkite priedamus dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Vystraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažnja! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацию / 小心, 请参阅附带文档
	Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiir / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Temperaturanın yuxarıq şerhi / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurilimiet / Øvre temperaturgrænse / Gorna granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Øvre temperaturgräns / Sicaklık üst sınırı / Максимальна температура / 温度上限
	Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostredí / Orbevares tørt / Trocklagern / Φυλάξτε το στεγνό / Mantener seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ күйінде ұста / 건조 상태 유지 / Laikykite sausi / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holds tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávajte v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras torrt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від 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 / Жынау 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 / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Ўстиғи қабатын алып таста / 벗기다 / Pleștiția / Atimēt / Schillen / Trek av / Oderwać / Destacar / Se dezlipiște / Отклеить / Odrhniť / Oljüsti / Dra isär / Ayırma / Відклеїти / 撕下
	Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διήτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Тесик тесу / 절취선 / Perforacija / Perforăcija / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforacia / 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 use si el paquete está dañado / Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud / Ne pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használja, ha a csomagolás sérült / Non usare se la confezione è danneggiata / Ереп пакет бұзылған болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakuotė pažeista, nenaudoti / Nelietot, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívať, ak je obal poškodený / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalai hasar görmüşse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженої упаковки / 如果包装破损, 请勿使用
	Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte 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 / Salpyn 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 / Uchovávajte 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 / Keciğiz / 잘라내기 / Kirpti / Nogriezť / Knippen / Kutt / Odciać / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstrihnite / Iseći / Klipp / Kesme / Розрізати / 剪下
	Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmedatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuupäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жынаған тізбекүні / 수집 날짜 / Paėmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato prøvetaking / Data pobrania / Hora de colecta / Ora colectării / Дата 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 calor / Hoida eemal valgusest / Protéger de la lumière / Držati dalje od svetla / Övja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Salpyn жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródeł ciepła / Manter ao abrigo da luz / Feriti de lumină / Хранить в темноте / Uchovávajte mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Isidan uzak tutun / Берегти від дії світла / 请远离光线
	Hydrogen gas generated / Образован е водород газ / Možnost úniku plyného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadržaj hydrogen vodik / Hidrogen gáz feljeszt / Produzione di gas idrogeno / Газтестес сүлгери пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskirias vandenilio dujas / Rodas udegraudis / 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 / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялық нөмірі / 환자 ID 번호 / Patiento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificationnummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacienta / Número da ID do doente / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / 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. / Őrn, kásítsege ettevaattikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomijivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынгыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkités atsargiai. / Trausls; rīkoties uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsigtig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Frágil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Křehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomijivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放



bd.com/e-labeling



Teknisk service: Kontakta närmaste BD-representant eller 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.