

Για *in vitro* διαγνωστική χρήση
Για χρήση με το σύστημα BD MAX™

P0228(10)
2020-11
Ελληνικά



ΧΡΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ

Η ανάλυση BD MAX™ Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) που πραγματοποιείται στο σύστημα BD MAX είναι μια αυτοματοποιημένη ποιοτική *in vitro* διαγνωστική εξέταση για την άμεση ανίχνευση DNA του συμπλέγματος *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) σε ακατέργαστο πτύελο ή συμπυκνωμένα ιζήματα πτυέλου που παρασκευάζονται από επαγόμενα πτύελα ή πτύελα απόχρεμψης. Σε δείγματα στα οποία ανιχνεύεται DNA MTBC, η ανάλυση BD MAX MDR-TB ανιχνεύει επίσης μεταλλάξεις του γονιδίου *rpoB* που σχετίζεται με την ανοχή στη ριφαμπίνη, καθώς και μεταλλάξεις του γονιδίου *katG* και του υποκινητή του γονιδίου *inhA* αμφότερα τα οποία σχετίζονται με την ανοχή στην ισονιαζίδη.

Η εξέταση χρησιμοποιεί αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) σε πραγματικό χρόνο, για την ενίσχυση του DNA συγκεκριμένων στόχων και των ειδικών για τον στόχο φθορίζοντων ανιχνευτών υβριδισμού, με σκοπό την ανίχνευση του DNA MTBC καθώς και του DNA που σχετίζεται με μεταλλάξεις στα γονίδια *rpoB* και *katG* και στον υποκινητή του γονιδίου *inhA* που σχετίζεται με την πολυανθεκτική TB.

Η ανάλυση BD MAX MDR-TB προορίζεται για χρήση με δείγματα ασθενών για τους οποίους υπάρχει κλινική υποψία φυματίωσης (TB) και οι οποίοι δεν έχουν λάβει αντιφυματική θεραπεία, ή υποβλήθηκαν σε θεραπεία λιγότερες από τρεις ημέρες κατά τους τελευταίους έξι μήνες. Αυτή η εξέταση προορίζεται ως βοήθημα για τη διάγνωση της φυματίωσης των πνευμόνων, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κλινικά και άλλα εργαστηριακά ευρήματα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Η φυματίωση (TB) είναι μια λοιμώδης νόσος που προκαλείται από τα είδη του συμπλέγματος *M. tuberculosis* και αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο, προκαλώντας κατ' εκτίμηση 10,4 εκατομμύρια περιστατικά και 1,7 εκατομμύρια θανάτους ετησίως.¹ Η πολυανθεκτική TB (MDR-TB) είναι μια διαρκής απειλή και μια πιο πολύπλοκη μορφή της νόσου λόγω της ανοχής του MTBC τόσο στη ριφαμπίνη (RIF) όσο και στην ισονιαζίδη (INH).¹ Το 2016, εμφανίστηκαν 600.000 νέα περιστατικά με ανοχή στη ριφαμπίνη (RRTB), το πιο αποτελεσματικό φάρμακο πρώτης γραμμής, εκ των οποίων τα 490.000 είχαν πολυανθεκτική TB (MDR-TB).¹ Το 2016, ο ΠΟΥ εξέδωσε νέες κατευθυντήριες οδηγίες ελέγχου της TB τονίζοντας την ανάγκη ταχέων μοριακών εξετάσεων για την ανίχνευση της.² Η ταχεία και ακριβής ανίχνευση του MTBC και των ανθεκτικών στα φάρμακα μορφών του είναι σημαντική για τον κατάλληλο εντοπισμό και τη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από τη νόσο προκειμένου να μειωθεί το ποσοστό των θανάτων και να διακοπεί η εξάπλωση της TB.³

Η ανάλυση BD MAX MDR-TB παρέχει ενιαίο αποτέλεσμα για την ανοχή των MTBC (πολλαπλά αντίγραφα γονιδιωματικών στόχων IS6110 και IS1081 καθώς και μεμονωμένο αντίγραφο γονιδιωματικού στόχου), RIF (RRDR κωδικόνια 507-533) και INH (υποκινητή του γονιδίου *inhA* και κωδικόνιο 315 του γονιδίου *katG*), αυτοματοποιεί τη διαδικασία της εξέτασης και ελαχιστοποιεί την παρέμβαση του χειριστή από τη στιγμή της τοποθέτησης του δείγματος στο σύστημα BD MAX μέχρι τη λήψη των αποτελεσμάτων. Η ανάλυση BD MAX MDR-TB πραγματοποιείται στο Σύστημα BD MAX και μπορεί να παράσχει αποτελέσματα για 24 δείγματα σε λιγότερο από 4 ώρες συγκριτικά με τις παραδοσιακές μεθόδους καλλιέργειας και τους ελέγχους ανοχής στα φάρμακα που μπορούν να διαρκέσουν εβδομάδες.

ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Το ακατέργαστο πτύελο ή τα συμπυκνωμένα ιζήματα πτυέλου που παρασκευάζονται από επαγόμενα πτύελα ή πτύελα απόχρεμψης συλλέγονται από τους ασθενείς και μεταφέρονται στο εργαστήριο σε στεγανό δοχείο συλλογής. Το δείγμα αραιώνεται στο δοχείο συλλογής με BD MAX STR, ώστε η τελική αναλογία STR:δείγματος να είναι 2:1. Στη συνέχεια, το δοχείο συλλογής ανακινείται 10 φορές, επωάζεται σε θερμοκρασία δωματίου για 5 λεπτά και πάλι ανακινείται έντονα 10 φορές. Το επεξεργασμένο με BD MAX STR δείγμα επωάζεται, κατόπιν, σε θερμοκρασία δωματίου για 25 λεπτά. Με πιπέτα μεταφοράς BD MAX μεταφέρετε 2,5 ml του επεξεργασμένου με STR δείγματος σε ένα επισημασμένο σωληνάριο δείγματος BD MAX MDR-TB. Το σωληνάριο δείγματος BD MAX MDR-TB κλείνεται με ένα διαφραγματικό καπάκι και μεταφέρεται στο σύστημα BD MAX. Μετά τη δημιουργία της λίστας εργασιών και της φόρτωσης του δείγματος στο όργανο BD MAX μαζί με την ταινία ενοποιημένων αντιδραστηρίων BD MAX MDR-TB και τη φύσιγγα PCR, εκκινείται η εκτέλεση και δεν απαιτείται περαιτέρω παρέμβαση από τον χειριστή. Το σύστημα BD MAX αυτοματοποιεί την παρασκευή των δειγμάτων συμπεριλαμβανομένης της λύσης του μικροοργανισμού-στόχου, την εκχύλιση και τη συγκέντρωση του DNA, την επανενοδάτωση των αντιδραστηρίων, καθώς και την ενίσχυση και την ανίχνευση της αλληλουχίας των στοχευόμενων νουκλεϊκών οξέων χρησιμοποιώντας PCR σε πραγματικό χρόνο. Η ερμηνεία του σήματος πραγματοποιείται αυτόματα από το σύστημα BD MAX. Η ανάλυση περιλαμβάνει επίσης ένα πρότυπο ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων που παρέχεται στο σωληνάριο εκχύλισης και υποβάλλεται σε εκχύλιση, συγκέντρωση και ενίσχυση. Το πρότυπο ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων παρακολουθεί την παρουσία δυνητικά ανασταλτικών ουσιών καθώς και την αποτυχία του συστήματος ή των αντιδραστηρίων.

Το σύστημα BD MAX χρησιμοποιεί έναν συνδυασμό αντιδραστηρίων και θερμότητας για την πραγματοποίηση της λύσης των κυττάρων και της εκχύλισης του DNA. Τα νουκλεϊκά οξέα που απελευθερώνονται δεσμεύονται από μαγνητικά σφαιρίδια. Τα σφαιρίδια με τα δεσμευμένα νουκλεϊκά οξέα πλένονται και τα νουκλεϊκά οξέα υφίστανται θερμική έκλυση στο ρυθμιστικό διάλυμα έκλυσης. Το εκλυόμενο DNA εξουδετερώνεται και μεταφέρεται στα σωληνάρια κύριου μείγματος για την επανενυδάτωση των αντιδραστηρίων PCR. Μετά την επανενυδάτωση, το σύστημα BD MAX διανέμει έναν σταθερό όγκο έτοιμου για PCR διαλύματος στη φύσιγγα BD MAX PCR Cartridge. Οι μικροβαλβίδες της φύσιγγας BD MAX PCR Cartridge, που περιέχει το μείγμα ενίσχυσης, σφραγίζονται από το σύστημα πριν από την έναρξη της PCR για την αποτροπή της εξάτμισης και της επιμόλυνσης από αμπλικόνια. Οι ενισχυμένοι στόχοι DNA ανιχνεύονται με ανιχνευτές υδρόλυσης (TaqMan®) που φέρουν στο ένα άκρο φθορίζουσα χρωστική (φθορισμοφόρο) και στο άλλο άκρο αποσβέστη φθορισμού. Οι ανιχνευτές που φέρουν διαφορετικά φθορισμοφόρα χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση του DNA του συμπλέγματος *M. tuberculosis*, της αντοχής στη ριφαμίνη, της αντοχής στην ισονιαζίδη και των αμπλικονίων του προτύπου ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων σε πέντε διαφορετικά οπτικά κανάλια του συστήματος BD MAX. Για την ανίχνευση της αντοχής στη ριφαμίνη χρησιμοποιείται χημική διαδικασία τήξης μέσω της ανίχνευσης των μεταλλάξεων στην περιοχή 81 ζευγών βάσης του RRDR του γονιδίου *rpoB* και η ανίχνευση της αντοχής στην ισονιαζίδη πραγματοποιείται μέσω της ανίχνευσης των μεταλλάξεων στον υποκινητή του γονιδίου *inhA* και στο γονίδιο *katG*. Το σύστημα BD MAX παρακολουθεί αυτά τα σήματα σε κάθε κύκλο και ερμηνεύει τα δεδομένα στο τέλος του προγράμματος για την αναφορά των τελικών αποτελεσμάτων.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ

ΑΝΑΦ	Περιεχόμενα	Ποσότητα
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E6) Ξηρό κύριο μείγμα PCR που περιέχει νουκλεοτίδια, μοριακούς ανιχνευτές στόχου (0,006% w/v) και εκκινητές (0,01% w/v) και ένζυμο PCR (3E-14 % w/v).	24 εξετάσεις (2 x 12 σωληνάρια)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E5) Ξηρό κύριο μείγμα PCR που περιέχει νουκλεοτίδια, μοριακούς ανιχνευτές στόχου και προτύπου ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων (0,006% w/v) και εκκινητές (0,008% w/v) και ένζυμο PCR (3E-14 % w/v).	24 εξετάσεις (2 x 12 σωληνάρια)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips Ταινίες ενοποιημένων αντιδραστηρίων που περιέχουν ρυθμιστικό διάλυμα πλύσης με 0,1% v/v Tween® 20 και 3,8% v/v Tween 80 (0,75 ml), ρυθμιστικό διάλυμα έκλυσης (0,75 ml), ρυθμιστικό διάλυμα εξουδετέρωσης με 0,02% v/v Tween 20 (0,75 ml) και διάλυμα με 5% v/v Triton® X-100 (0,75 ml) καθώς και αναλώσιμα ρύγχη πιπέτων που είναι απαραίτητα για την επεξεργασία του δείγματος και την εκχύλιση του DNA.	24 εξετάσεις
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (E7) Ξηρό αντιδραστήριο εκχύλισης που περιέχει μαγνητικά σφαιρίδια που δεσμεύουν το DNA (6,4% w/v), αντιδραστήρια πρωτεάσης (6,7% w/v) και πρότυπο ελέγχου επεξεργασίας δείγματος.	24 εξετάσεις (2 x 12 σωληνάρια)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube	24 εξετάσεις (2 x 12 σωληνάρια)
	Πιπέτες μεταφοράς BD MAX™	25
	Διαφραγματικά καπάκια	25

ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΑΛΛΑ ΔΕΝ ΠΑΡΕΧΟΝΤΑΙ

- BD MAX™ STR (Αντιδραστήριο επεξεργασίας δειγμάτων) (BD αρ. κατ. 443806)
- BD MAX™ PCR Cartridges (BD αρ. κατ. 437519)
- Εξωτερικά πρότυπα ελέγχου
- Εργαστηριακή μπλουζά και γάντια μίας χρήσεως, χωρίς πούδρα
- Δοχεία βιοϊατρικών αποβλήτων
- Ρολόι ή χρονόμετρο

Για συλλογή ακατέργαστου πτυέλου:

- Στεγνοί, καθαροί, στεγανοί περιέκτες για τη συλλογή του πτυέλου

ΥΛΙΚΑ ΠΟΥ ΣΥΝΙΣΤΩΝΤΑΙ ΑΛΛΑ ΔΕΝ ΠΑΡΕΧΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΚΙΤ

- Νεφελόμετρο
- Αποστειρωμένα σωληνάρια
- Αποστειρωμένα γυάλινα σφαιρίδια 3–5 mm
- Μέσο καλλιέργειας (ζωμός MGIT™ ή ζωμός 7H9)
- Middlebrook OADC
- Τρυβλία άγαρ 7H10/7H11
- Αλατούχο ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών
- Διανομείς σε τρυβλίο
- Αναδευτήρας
- BD BBL™ MycoPrep™

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Κίνδυνος



H312 Επιβλαβές σε επαφή με το δέρμα.

H314 Προκαλεί σοβαρά δερματικά εγκαύματα και οφθαλμικές βλάβες.

H315 Προκαλεί ερεθισμό του δέρματος.

H317 Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική δερματική αντίδραση.

H319 Προκαλεί σοβαρό οφθαλμικό ερεθισμό.

H334 Μπορεί να προκαλέσει αλλεργία ή συμπτώματα άσθματος ή δύσπνοια σε περίπτωση εισπνοής.

H335 Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό της αναπνευστικής οδού.

H411 Τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις.

H412 Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις.

P260 Μην αναπνέετε σκόνη/αναθυμιάσεις/αέρια/σταγονίδια/ατμούς/εκνεφώματα.

P261 Αποφεύγετε να αναπνέετε σκόνη/αναθυμιάσεις/αέρια/σταγονίδια/ατμούς/εκνεφώματα.

P264 Πλύνετε σχολαστικά μετά το χειρισμό.

P272 Τα μολυσμένα ενδύματα εργασίας δεν πρέπει να βγαίνουν από το χώρο εργασίας.

P273 Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον.

P280 Να φοράτε προστατευτικά γάντια/προστατευτικά ενδύματα/μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/πρόσωπο.

P285 Σε περίπτωση ανεπαρκούς αερισμού, να φοράτε μέσα ατομικής προστασίας της αναπνοής.

P301+P330+P331 ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ: Ξεπλύνετε το στόμα. ΜΗΝ προκαλέσετε εμετό.

P312 Καλέστε το ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ ή ένα γιατρό εάν αισθανθείτε αδιαθεσία.

P303+P361+P353 ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕ ΤΟ ΔΕΡΜΑ (ή με τα μαλλιά): Βγάλτε αμέσως όλα τα μολυσμένα ρούχα. Ξεπλύνετε την επιδερμίδα με νερό/στο ντους.

P363 Πλύνετε τα μολυσμένα ενδύματα πριν τα ξαναχρησιμοποιήσετε.

P321 Χρειάζεται ειδική αγωγή (βλέπε στην ετικέτα).

P304+P340 ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΙΣΠΝΟΗΣ: Μεταφέρετε τον παθόντα στον καθαρό αέρα και αφήστε τον να ξεκουραστεί σε στάση που διευκολύνει την αναπνοή.

P310 Καλέστε αμέσως το ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ ή ένα γιατρό.

P305+P351+P338 ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕ ΤΑ ΜΑΤΙΑ: Ξεπλύνετε προσεκτικά με νερό για αρκετά λεπτά. Εάν υπάρχουν φακοί επαφής, αφαιρέστε τους, εφόσον είναι εύκολο. Συνεχίστε να ξεπλένετε.

P302+P352 ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕ ΤΟ ΔΕΡΜΑ: Πλύνετε με άφθονο νερό/...

P333+P313 Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός του δέρματος ή εμφανιστεί εξάνθημα: Συμβουλευθείτε/Επισκεφθείτε γιατρό.

P337+P313 Εάν δεν υποχωρεί ο οφθαλμικός ερεθισμός: Συμβουλευθείτε/Επισκεφθείτε γιατρό.

P391 Μαζέψτε τη χυμένη ποσότητα

P405 Φυλάσσεται κλειδωμένο.

P403+P233 Αποθηκεύεται σε καλά αεριζόμενο χώρο. Ο περιέκτης διατηρείται ερμητικά κλειστός.

P501 Διάθεση των περιεχομένων/περιέκτη σε κατάλληλες εγκαταστάσεις διαχείρισης και απόρριψης, σύμφωνα με τους ισχύοντες νόμους και κανονισμούς, καθώς και με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος κατά τη στιγμή της απόρριψης.

- Η ανάλυση BD MAX MDR-TB προορίζεται για *in vitro* διαγνωστική χρήση.
- Για βέλτιστη απόδοση της ανάλυσης BD MAX MDR-TB, η θερμοκρασία του εργαστηρίου θα πρέπει να κυμαίνεται από 18 °C έως 28 °C και η σχετική υγρασία του εργαστηρίου θα πρέπει να κυμαίνεται από 20 έως 80%.
- Η ανάλυση BD MAX MDR-TB προορίζεται για την εξέταση ακατέργαστου πτυέλου ή συμπυκνωμένων ιζημάτων πτυέλου που παρασκευάζονται από επαγόμενα πτύελα ή πτύελα απόχρεμψης.
- Μη χρησιμοποιείτε τα αντιδραστήρια ή/και τα υλικά μετά την ημερομηνία λήξης.
- Μη χρησιμοποιείτε το kit εάν η ετικέτα που σφραγίζει το εξωτερικό κουτί είναι κομμένη κατά την παραλαβή.
- Μη χρησιμοποιείτε τα αντιδραστήρια εάν, κατά την παραλαβή, τα προστατευτικά σακουλάκια είναι ανοιχτά ή σχισμένα.
- Μη χρησιμοποιείτε τα αντιδραστήρια αν δεν υπάρχει αποξηραντικό υλικό ή είναι φθαρμένο μέσα στα σακουλάκια των αντιδραστηρίων.
- Μην αφαιρείτε το αποξηραντικό υλικό από τα σακουλάκια των αντιδραστηρίων.
- Μετά από κάθε χρήση, κλείνετε αμέσως τα προστατευτικά σακουλάκια των αντιδραστηρίων με την αεροστεγή σφράγιση. Αφαιρέστε τυχόν περίσσεια αέρα από τα σακουλάκια πριν από τη σφράγιση.

- Προστατέψτε τα αντιδραστήρια από θερμότητα και υγρασία. Η παρατεταμένη έκθεση σε υγρασία μπορεί να επηρεάσει την απόδοση του προϊόντος.
- Μη χρησιμοποιείτε τα αντιδραστήρια εάν η αλουμινένια συσκευασία είναι σχισμένη ή φθαρμένη.
- Μην αναμειγνύετε αντιδραστήρια από διαφορετικά σακουλάκια ή/και κιτ ή/και παρτίδες.
- Μην εναλλάσσετε ή επαναχρησιμοποιείτε τα καπάκια αφού χρησιμοποιηθούν σε σωληνάριο που περιέχει επεξεργασμένα με STR δείγματα, επειδή μπορεί να υπάρξει επιμόλυνση και να αλλοιωθούν τα αποτελέσματα της εξέτασης.
- Μην επαναχρησιμοποιείτε το σωληνάριο BD MAX Sample Tube.
- Ελέγξτε τις ταινίες ενοποιημένων αντιδραστηρίων για ορθή πλήρωση υγρών (βεβαιωθείτε ότι τα υγρά βρίσκονται στον πυθμένα των σωληναρίων των αντιδραστηρίων) (ανατρέξτε στην Εικόνα 1).
- Ελέγξτε τις ταινίες ενοποιημένων αντιδραστηρίων για να βεβαιωθείτε ότι υπάρχουν όλα τα ρύγχη πιπετών (ανατρέξτε στην Εικόνα 1).
- Συνεχίστε με προσοχή όταν χρησιμοποιείτε χημικά διαλύματα, επειδή ο γραμμωτός κώδικας του κύριου μείγματος και του σωληναρίου εκχύλισης μπορεί να έχει καταστεί δυσανάγνωστος.
- Η χρήση ορθής εργαστηριακής τεχνικής είναι ουσιώδης για τη σωστή απόδοση αυτής της ανάλυσης. Εξαιτίας της μεγάλης αναλυτικής ευαισθησίας αυτής της εξέτασης, θα πρέπει να δοθεί εξαιρετική προσοχή για να διατηρηθεί η καθαρότητα όλων των υλικών και των αντιδραστηρίων.
- Στην περίπτωση όπου και άλλες εξετάσεις PCR διενεργούνται στον ίδιο χώρο του εργαστηρίου, πρέπει να διασφαλίζετε ότι το κιτ BD MAX MDR-TB, τυχόν επιπλέον αντιδραστήρια που απαιτούνται για την εξέταση και το σύστημα BD MAX δεν έχουν επιμολυνθεί. Πρέπει να αποφεύγετε πάντοτε τη μικροβιακή επιμόλυνση και την επιμόλυνση από δεοξυριβονουκλεάση (DNase) των αντιδραστηρίων. Πρέπει να γίνεται αλλαγή γαντιών πριν από τον χειρισμό των αντιδραστηρίων και της φύσιγγας.
- Για την αποφυγή της μόλυνσης του περιβάλλοντος από αμπλικόνια, μη διαλύετε τη φύσιγγα BD MAX PCR Cartridge μετά τη χρήση. Οι σφραγίδες στις φύσιγγες BD MAX PCR Cartridges είναι σχεδιασμένες να αποτρέπουν την επιμόλυνση.
- Το εργαστήριο θα πρέπει να πραγματοποιεί περιβαλλοντική παρακολούθηση σε τακτική βάση για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου διασταυρούμενης επιμόλυνσης.
- Η εκτέλεση της ανάλυσης BD MAX MDR-TB έξω από τα συνιστώμενα χρονικά όρια και όρια θερμοκρασίας που συνιστώνται για τη μεταφορά και τη φύλαξη των δειγμάτων μπορεί να οδηγήσει σε μη έγκυρα αποτελέσματα. Οι αναλύσεις που δεν πραγματοποιούνται εντός των καθορισμένων χρονικών ορίων και των ορίων θερμοκρασίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται.
- Είναι δυνατή η εξέταση επιπλέον προτύπων ελέγχου σύμφωνα με τις οδηγίες ή τις απαιτήσεις των τοπικών, πολιτειακών, επαρχιακών ή/και ομοσπονδιακών κανονισμών ή οργανισμών πιστοποίησης.
- Να χειρίζεστε πάντα τα δείγματα σαν να ήταν μολυσματικά και σύμφωνα με ασφαλείς εργαστηριακές διαδικασίες, όπως εκείνες που περιγράφονται στο έγγραφο CLSI Document M29⁴ και στην αναφορά Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories.⁵
- Κατά τον χειρισμό όλων των αντιδραστηρίων, φοράτε προστατευτική ενδυμασία και γάντια μίας χρήσεως.
- Μετά την πραγματοποίηση της εξέτασης πρέπει να πλένετε καλά τα χέρια σας.
- Μην αναρροφάτε την πιπέτα με το στόμα.
- Μην καπνίζετε, μην πίνετε, μη μασάτε ή τρώτε σε περιοχές όπου χρησιμοποιούνται δείγματα ή αντιδραστήρια από κιτ.
- Απορρίψτε τα χρησιμοποιηθέντα αντιδραστήρια και τα απόβλητα σύμφωνα με τους τοπικούς, πολιτειακούς, επαρχιακούς ή/και ομοσπονδιακούς κανονισμούς.
- Συμβουλευτείτε το εγχειρίδιο χρήσης του συστήματος BD MAX[®] για επιπλέον προειδοποιήσεις, προφυλάξεις και διαδικασίες.

ΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ

Τα συλλεχθέντα δείγματα ακατέργαστου πτυέλου, κατά τη διάρκεια της μεταφοράς τους, θα πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία μεταξύ 2 °C και 35 °C για έως 3 ημέρες. Προστατέψτε τα από την έκθεση σε υπερβολική θερμότητα.

Ακατέργαστο πτύελο: το δείγμα μπορεί να φυλάσσεται για έως και επιπλέον 168 ώρες (7 ημέρες) στους 2 °C–8 °C πριν από την επεξεργασία με STR.

Ίζημα πτυέλου: το δείγμα μπορεί να φυλάσσεται για έως και 168 ώρες (7 ημέρες) στους 2 °C–8 °C πριν από την επεξεργασία με STR.

Τα επεξεργασμένα με BD MAX STR δείγματα μπορούν να φυλάσσονται στους 2 °C–28 °C για μέγιστη περίοδο 72 ωρών.

Τα έτοιμα σωληνάρια δείγματος BD MAX MDR-TB Sample Tubes μπορούν να φυλάσσονται στους 2 °C–28 °C για μέγιστη περίοδο 72 ωρών μετά την επεξεργασία με STR.

Τα συστατικά του BD MAX MDR-TB είναι σταθερά στους 2 °C–28 °C μέχρι την αναγραφόμενη ημερομηνία λήξης. Μη χρησιμοποιείτε τα συστατικά, εφόσον παρέλθει η ημερομηνία λήξης.

Το κύριο μείγμα και τα σωληνάρια εκχύλισης της ανάλυσης BD MAX MDR-TB παρέχονται σε σφραγισμένα σακουλάκια. Για την προστασία του προϊόντος από την υγρασία, επανασφραγίστε αμέσως μετά το άνοιγμα. Τα σωληνάρια των αντιδραστηρίων είναι σταθερά για έως 14 ημέρες στους 2 °C–28 °C μετά το αρχικό άνοιγμα και την επανασφράγιση της συσκευασίας.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Συλλογή/μεταφορά δειγμάτων

Με σκοπό τη λήψη επαρκούς δείγματος, πρέπει να τηρείται πιστά η διαδικασία συλλογής δειγμάτων. Όλα τα δείγματα θα πρέπει να συλλέγονται και να μεταφέρονται σύμφωνα με τις συστάσεις του Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁵, του εγχειριδίου *Clinical Microbiology Procedures Handbook*⁶ ή του εγχειριδίου διαδικασιών του ιδρύματός σας. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε καθιστή ή όρθια στάση για τη συλλογή του ακατέργαστου πτυέλου. Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεπλένουν το στόμα τους από τυχόν σωματίδια ή υπολείμματα τροφών πριν από τη συλλογή του πτυέλου.

Το ακατέργαστο πτύελο ή τα συμπυκνωμένα ιζήματα πτυέλου που παρασκευάζονται από δείγματα επαγόμενων πτυέλων ή πτυέλων απόχρεμψης συλλέγονται σύμφωνα με την ακόλουθη διαδικασία:

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Απορρίπτετε τα δείγματα με εμφανή σωματίδια τροφών ή άλλη στερεή σωματιδιακή ύλη.

1. Ακατέργαστο πτύελο: Χρησιμοποιώντας ένα στεγανό δοχείο συλλογής πτυέλου, συλλέξτε τουλάχιστον 1 ml πτυέλου. Τοποθετήστε την ετικέτα στο δοχείο και μεταφέρετέ το στο εργαστήριο (ανατρέξτε στην ενότητα «Φύλαξη και σταθερότητα»).
2. Ιζήμα πτυέλου: Απολυμάνετε το δείγμα πτυέλου με NALC/NaOH σύμφωνα με τη μέθοδο των Kent και Kubica.⁷ Επανεναλωρήστε το ιζήμα σε έως 2 ml ρυθμιστικού διαλύματος φωσφορικών/νερού 67 mM. Τοποθετήστε την ετικέτα στο δοχείο και μεταφέρετέ το στο εργαστήριο (ανατρέξτε στην ενότητα «Φύλαξη και σταθερότητα»). Απαιτείται τουλάχιστον 1 ml για την εξέταση με το BD MAX MDR-TB.

Παρασκευή δείγματος

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η ανάλυση BD MAX MDR-TB μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο με το κιτ BD MAX STR. Τα βήματα της επεξεργασίας για το πτύελο και τα ιζήματα πτυέλου περιλαμβάνονται στο ένθετο συσκευασίας του BD MAX STR.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Ένα (1) σωληνάριο BD MAX STR, μία (1) πιπέτα μεταφοράς, ένα (1) σωληνάριο δείγματος, ένα (1) διαφραγματικό καπάκι, δύο (2) σωληνάρια κύριου μείγματος (ένα [E6] και ένα [E5]), ένα (1) σωληνάριο εκχύλισης [E7] και μία (1) ταινία ενοποιημένων αντιδραστηρίων απαιτούνται για την εξέταση κάθε δείγματος και κάθε εξωτερικού προτύπου ελέγχου. Αφαιρέστε τον απαιτούμενο αριθμό των υλικών από τα προστατευτικά σακουλάκια ή τα κουτιά τους. Για να αποθηκεύσετε τα ανοιγμένα σακουλάκια του κύριου μείγματος ή των σωληναρίων εκχύλισης, αφαιρέστε την περίσσεια αέρα και κλείστε τα σακουλάκια χρησιμοποιώντας την αεροστεγή σφράγιση.

1. Τοποθετήστε την ετικέτα με το αναγνωριστικό του δείγματος στο σωληνάριο BD MAX MDR-TB Sample Tube που είναι επισημασμένο με γραμμωτό κώδικα (διάφανο καπάκι). Μην καλύψετε, μη γράψετε και μην τοποθετήσετε την ετικέτα επάνω στον δισδιάστατο γραμμωτό κώδικα.
Για κάθε ακατέργαστο δείγμα πτυέλων ή ιζήμα πτυέλου: (Τα βήματα 2 έως 7 περιγράφουν τη χρήση του BD MAX STR [Δεν παρέχεται]. Για περαιτέρω πληροφορίες ανατρέξτε στο ένθετο συσκευασίας του BD MAX STR.)
2. Αφήστε το δείγμα να εξισορροπηθεί σε θερμοκρασία δωματίου.
3. Ανοίξτε προσεκτικά το κάλυμμα του στεγανού δοχείου συλλογής πτυέλου προσέχοντας να μη διαρρεύσει περιεχόμενο.
4. Ανοίξτε προσεκτικά το σωληνάριο BD MAX STR και προσθέστε τον απαιτούμενο όγκο ώστε η τελική αναλογία STR:δείγματος να είναι 2:1.
5. Πωματίστε το δοχείο συλλογής και ανακινήστε (μην περιδινήσετε) το διάλυμα έντονα 10 φορές (η προς τα πάνω και προς τα κάτω κίνηση ισοδυναμεί με 1 φορά).
6. Επώαστε σε θερμοκρασία δωματίου για 5 λεπτά και πάλι ανακινήστε έντονα 10 φορές.
7. Επώαστε το επεξεργασμένο με BD MAX STR δείγμα σε θερμοκρασία δωματίου για 25 λεπτά.
8. Αφαιρέστε το καπάκι από το σωληνάριο BD MAX MDR-TB Sample Tube και κρατήστε το σκληρό καπάκι εάν πρόκειται να αποθηκεύσετε το δείγμα.
9. Με την παρεχόμενη μη πιπέτα μεταφοράς μεταφέρετε 2,5 ml του επεξεργασμένου με STR δείγματος πτυέλου σε ένα επισημασμένο σωληνάριο δείγματος BD MAX MDR-TB Sample Tube. Ελέγξτε προσεκτικά ότι το αναγνωριστικό του δείγματος στο σωληνάριο BD MAX MDR-TB Sample Tube αντιστοιχεί στην ετικέτα στο δοχείο συλλογής.
10. Κλείστε το σωληνάριο BD MAX MDR-TB Sample Tube με το μπλε διαφραγματικό καπάκι.
11. Παρασκευάστε τυχόν επιπλέον δείγματα για εξέταση επαναλαμβάνοντας τα βήματα 1 έως 10, πριν από τον χειρισμό επιπλέον δειγμάτων.
12. Συνεχίστε σύμφωνα με την ενότητα «Λειτουργία συστήματος BD MAX» για την πραγματοποίηση της εξέτασης του BD MAX MDR-TB στο σύστημα BD MAX.

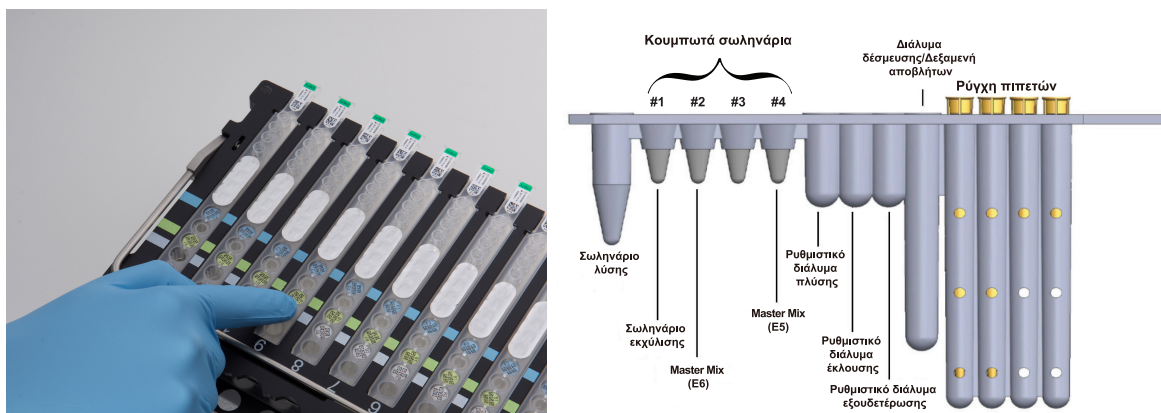
Λειτουργία συστήματος BD MAX

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Ανατρέξτε στο εγχειρίδιο χρήσης του συστήματος BD MAX⁸ για λεπτομερείς οδηγίες (ανατρέξτε στην ενότητα «Λειτουργία»).

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η εξέταση του κιτ BD MAX MDR-TB πρέπει να πραγματοποιηθεί αμέσως μετά τη μεταφορά του επεξεργασμένου με STR δείγματος στο σωληνάριο δείγματος παραπάνω (ανατρέξτε στην ενότητα «Παρασκευή δείγματος», βήμα 9).

1. Ενεργοποιήστε το σύστημα BD MAX (εάν δεν το έχετε κάνει ήδη) και συνδεθείτε εισάγοντας το <user name> (όνομα χρήστη) και το <password> (κωδικός πρόσβασης).
2. Πρέπει να γίνεται αλλαγή γαντιών πριν από τον χειρισμό των αντιδραστηρίων και των φυσίγγων.
3. Αφαιρέστε τον απαιτούμενο αριθμό ταινιών ενοποιημένων αντιδραστηρίων από το κιτ BD MAX MDR-TB. Χτυπήστε ελαφρά κάθε ταινία ενοποιημένων αντιδραστηρίων σε μια σκληρή επιφάνεια για να βεβαιωθείτε ότι όλα τα υγρά βρίσκονται στον πυθμένα των σωληναρίων.

4. Αφαιρέστε από τα προστατευτικά σακουλάκια τον απαιτούμενο αριθμό σωληναρίων εκχύλισης και σωληναρίων κύριου μείγματος τους από το κιτ BD MAX MDR-TB.
5. Αφαιρέστε την περίσσεια αέρα και κλείστε τα σακουλάκια με την αεροστεγή σφράγιση.
6. Για κάθε δείγμα που θα εξεταστεί, τοποθετήστε μία (1) ταινία ενοποιημένων αντιδραστηρίων στον φορέα του συστήματος BD MAX, ξεκινώντας με τη Θέση 1 του Φορέα Α.
7. Κουμπώστε ένα (1) σωληνάριο εκχύλισης (E7) (λευκή αλουμινένια συσκευασία) σε κάθε ταινία ενοποιημένων αντιδραστηρίων στη Θέση 1 όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.
8. Κουμπώστε ένα (1) σωληνάριο κύριου μείγματος BD MAX MDR-TB Master Mix (E6) (πράσινη αλουμινένια συσκευασία) σε κάθε ταινία ενοποιημένων αντιδραστηρίων στη Θέση 2 όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.
9. Κουμπώστε ένα (1) σωληνάριο κύριου μείγματος BD MAX MDR-TB Master Mix (E5) (μπλε αλουμινένια συσκευασία) σε κάθε ταινία ενοποιημένων αντιδραστηρίων στη Θέση 4 όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.



Εικόνα 1: Κούμπωμα σωληναρίων εκχύλισης BD MAX MDR-TB Extraction και σωληναρίων κύριου μείγματος BD MAX MDR-TB Master Mix στις ταινίες ενοποιημένων αντιδραστηρίων

10. Κάντε κλικ στο εικονίδιο Run (Εκτέλεση) και κατόπιν στο Inventory (Απόθεμα). Εισαγάγετε τον αριθμό παρτίδας του κιτ BD MAX MDR-TB (για την ιχνηλασιμότητα της παρτίδας) είτε σαρώνοντας τον γραμμωτό κώδικα με τον σαρωτή είτε πληκτρολογώντας τον αριθμό (αναγράφεται στο εξωτερικό κουτί).
- ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Επαναλάβετε το βήμα 10 κάθε φορά που χρησιμοποιείται μια νέα παρτίδα κιτ.**
11. Περιηγηθείτε στο Worklist (Λίστα εργασιών). Από το αναπτυσσόμενο μενού επιλέξτε **<BD MAX MDR TB 70>**.
 12. Εισαγάγετε το ID του σωληναρίου δείγματος BD MAX MDR-TB, το ID ασθενούς και τον αρ. καταχώρισης (κατά περίπτωση) στη λίστα εργασιών είτε σαρώνοντας τον γραμμωτό κώδικα με τον σαρωτή είτε πληκτρολογώντας τα στοιχεία.
 13. Επιλέξτε τον κατάλληλο αριθμό παρτίδας κιτ (αναγράφεται στο εξωτερικό κουτί του κιτ BD MAX MDR-TB) από το αναπτυσσόμενο μενού.
 14. Επαναλάβετε τα βήματα 11 έως 13 για όλα τα υπόλοιπα σωληνάρια δείγματος.
 15. Τοποθετήστε τα σωληνάρια δείγματος στους φορείς του συστήματος BD MAX κατ' αντιστοιχία με τις ταινίες ενοποιημένων αντιδραστηρίων που τοποθετήθηκαν στα βήματα 6 έως 9.
- ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Τοποθετήστε τα σωληνάρια δείγματος στους φορείς δειγμάτων με τις ετικέτες μονοδιάστατου γραμμωτού κώδικα στραμμένες προς τα έξω (έτσι καθίσταται ευκολότερη η σάρωση των σωληναρίων δείγματος κατά τη διάρκεια της καταχώρισης των δειγμάτων).**
16. Τοποθετήστε τον απαιτούμενο αριθμό φυσιγγών BD MAX PCR Cartridge στο σύστημα BD MAX (ανατρέξτε στην Εικόνα 2):
 - Κάθε φυσίγγα BD MAX PCR μπορεί να δεχτεί έως και 12 δείγματα.
 - Το σύστημα BD MAX επιλέγει αυτόματα τη θέση και τη σειρά στη φυσίγγα BD MAX PCR Cartridge για κάθε εκτέλεση. Οι φυσιγγές BD MAX PCR Cartridge μπορούν να χρησιμοποιηθούν πολλές φορές έως ότου χρησιμοποιηθούν όλες οι λωρίδες.
 - Για να μεγιστοποιήσετε τη χρήση των φυσιγγών BD MAX PCR, χρησιμοποιώντας τη λειτουργία 2000 Sample Mode (Λειτουργία δείγματος 2.000), επιλέξτε Run Wizard (Οδηγός εκτέλεσης) στην καρτέλα Worklist (Λίστα εργασιών) για να αντιστοιχίσετε λωρίδες.
 - Συμβουλευτείτε το Εγχειρίδιο χρήσης του συστήματος BD MAX⁸ για περισσότερες λεπτομέρειες.



Εικόνα 2: Φόρτωση φυσιγγίων BD MAX PCR

17. Φορτώστε τους φορείς στο σύστημα BD MAX (ανατρέξτε στην Εικόνα 3).



Πλευρά Α

Πλευρά Β

Εικόνα 3: Φόρτωση φορέων στο σύστημα BD MAX

18. Κλείστε το κάλυμμα του συστήματος BD MAX και κάντε κλικ στο **<Start>** (Έναρξη) για να ξεκινήσει η επεξεργασία.
19. Στο τέλος της εκτέλεσης, ελέγξτε αμέσως τα αποτελέσματα ή φυλάξτε τα σωληνάρια δείγματος σε θερμοκρασία 2 °C–28 °C για έως και 72 ώρες μετά την επεξεργασία με STR έως ότου ελεγχθούν τα αποτελέσματα.
- ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Αντικαταστήστε το διαφραγματικό καπάκι με ένα σκληρό καπάκι πριν από τη φύλαξη του δείγματος.
- ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Τα έτοιμα σωληνάρια δείγματος BD MAX MDR-TB Sample Tubes μπορούν να φυλάσσονται στους 2 °C–28 °C για μέγιστη περίοδο 72 ωρών. Εάν το αποτέλεσμα είναι απροσδιόριστο (IND), ανεπίλυτο (UNR) ή ελλιπές (INC), ή σε περίπτωση αποτυχίας του εξωτερικού προτύπου ελέγχου, πρέπει να πραγματοποιηθεί επαναληπτική εξέταση από το έτοιμο σωληνάριο ρυθμιστικού διαλύματος δείγματος εντός του συγκεκριμένου χρονικού πλαισίου (ανατρέξτε στην ενότητα «Επανάληψη της διαδικασίας εξέτασης»).
- ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Σε περίπτωση αποτυχίας εξωτερικού προτύπου ελέγχου, πρέπει να επαναληφθεί η εξέταση για όλα τα δείγματα χρησιμοποιώντας πρόσφατα παρασκευασμένα εξωτερικά πρότυπα ελέγχου (βλ. την ενότητα «Ποιοτικός έλεγχος»).

ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Με τις διαδικασίες ποιοτικού ελέγχου παρακολουθείται η απόδοση της ανάλυσης. Τα εργαστήρια πρέπει να καθορίζουν τον αριθμό, τον τύπο και τη συχνότητα των υλικών προτύπου ελέγχου των εξετάσεων σύμφωνα με τις οδηγίες ή τις απαιτήσεις των τοπικών, επαρχιακών, πολιτειακών, ομοσπονδιακών ή/ και κρατικών κανονισμών ή οργανισμών πιστοποίησης, με σκοπό την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας ολόκληρης της αναλυτικής διαδικασίας. Για γενικές οδηγίες ποιοτικού ελέγχου, ο χρήστης μπορεί να ανατρέξει στα έγγραφα CLSI MM3⁹ και EP12.¹⁰

1. Τα υλικά του εξωτερικού προτύπου ελέγχου δεν παρέχονται από τη BD. Τα εξωτερικά θετικά και αρνητικά πρότυπα ελέγχου δεν χρησιμοποιούνται από το λογισμικό του συστήματος BD MAX για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της εξέτασης των δειγμάτων. Τα εξωτερικά πρότυπα ελέγχου χρησιμοποιούνται σαν να ήταν δείγματα από ασθενείς. Το BD MAX STR απαιτείται για την παρασκευή εξωτερικών προτύπων ελέγχου. (Ανατρέξτε στον πίνακα της ενότητας «Ερμηνεία των αποτελεσμάτων» για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ανάλυσης του εξωτερικού προτύπου ελέγχου.)
2. Στο σύστημα BD MAX κάθε εργαστηρίου θα πρέπει να υποβάλλεται σε ανάλυση, τουλάχιστον σε ημερήσια βάση, ένα εξωτερικό θετικό πρότυπο ελέγχου και ένα εξωτερικό αρνητικό πρότυπο ελέγχου έως ότου η επικύρωση της επεξεργασίας κριθεί επαρκής. Η μικρότερη συχνότητα εξέτασης των προτύπων ελέγχου θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τους ισχύοντες κανονισμούς.

3. Το εξωτερικό θετικό πρότυπο ελέγχου προορίζεται για την παρακολούθηση της ουσιαστικής αποτυχίας του αντιδραστήριου. Το εξωτερικό αρνητικό πρότυπο ελέγχου χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της επιμόλυνσης (ή μόλυνσης εκ μεταφοράς) του αντιδραστήριου ή του περιβάλλοντος από τα στοχευόμενα νοοκλειικά οξέα.
4. Τα στελέχη του προτύπου ελέγχου θα πρέπει να υποβάλλονται σε εξέταση σύμφωνα με τις οδηγίες ή τις απαιτήσεις των τοπικών, πολιτειακών ή/ και ομοσπονδιακών κανονισμών ή οργανισμών πιστοποίησης, προκειμένου να παρακολουθείται η αποτελεσματικότητα ολόκληρης της αναλυτικής διαδικασίας.
5. Συνιστώνται ποικίλοι τύποι εξωτερικών προτύπων ελέγχου προκειμένου ο χρήστης να επιλέξει τον καταλληλότερο για το εργαστήριό του.

- a. Τα εξωτερικά αρνητικά πρότυπα ελέγχου πρέπει να περιέχουν 2,5 ml διαλύματος STR (2 μέρη STR: 1 μέρος αποιονισμένο νερό).
- b. Εξωτερικό θετικό πρότυπο ελέγχου: Εναιώρημα από οποιονδήποτε επαληθευμένο μικροοργανισμό του συμπλέγματος *M. tuberculosis* που λαμβάνεται από το εμπόριο ή μέσω διαδικασιών απομόνωσης με καλλιέργεια ή προηγουμένως χαρακτηρισμένο δείγμα ως θετικό.

Εάν χρησιμοποιούνται μικροοργανισμοί ελέγχου

- a. Η ανάπτυξη του μικροοργανισμού πρέπει να γίνεται είτε με ζωμό 7H9 είτε με ζωμό MGIT συμπληρωμένο με OADC στους 37 °C. Η ανάπτυξη πρέπει να γίνεται σε θερμοκρασία περίπου $\geq 0,5$ McFarland (συνήθως 7 έως 10 ημέρες, αλλά ενδέχεται να απαιτηθεί μεγαλύτερο διάστημα ανάλογα με το στέλεχος).
 - b. Αφαιρέστε την υγρή καλλιέργεια με φυγοκέντρηση για 10 λεπτά στα 3.000 g.
 - c. Επανεναιωρήστε τον μικροοργανισμό σε φωσφορικό αλατούχο ρυθμιστικό διάλυμα (PBS).
 - d. Μεταφέρετε το εναιώρημα σε αποστειρωμένο σωληνάριο που περιέχει έως και δέκα (10) σφαιρίδια 3–5 mm. Περιδινήστε την καλλιέργεια για περίπου 30 δευτερόλεπτα.
 - e. Αφήστε το εναιώρημα να καθιζάνει για περίπου 5 λεπτά προκειμένου τα μεγαλύτερα σωματίδια να πέσουν στον πυθμένα του σωληναρίου.
 - f. Μεταφέρετε το εναιώρημα σε ένα νέο, αποστειρωμένο σωληνάριο, αποφεύγοντας τα συσσωματώματα που βρίσκονται στον πυθμένα του σωληναρίου και διασφαλίζοντας ότι διατηρείται θερμοκρασία $\geq 0,5$ McFarland.
 - 1) Οι διαστάσεις του σωληναρίου θα πρέπει να είναι κατάλληλες για το νεφελοόμετρο.
 - g. Αραιώστε επανειλημμένα και τοποθετήστε τον μικροοργανισμό σε τρυβλία άγαρ (άγαρ 7H10 ή 7H11) για ποσοτικό προσδιορισμό. Επώαστε τα τρυβλία άγαρ στους 37 °C για 2 έως 4 εβδομάδες.
 - h. Μετά τον ποσοτικό προσδιορισμό του μικροοργανισμού, αραιώστε τον σε συγκέντρωση 1×10^5 CFU/ml σε PBS.
 - 1) Το εναιώρημα μπορεί να παρασκευαστεί έως την τελική αραιώση, να χωριστεί σε κλάσματα των 300 μ l, να καταψυχθεί και να χρησιμοποιηθεί για εξετάσεις ρουτίνας.
 - i. Προσθέστε 2,25 ml διαλύματος STR (2 μέρη STR: 1 μέρος αποιονισμένο νερό) στο σωληνάριο δείγματος.
 - j. Προσθέστε 250 μ l από την τελική αραιώση στο σωληνάριο δείγματος BD MAX MDR-TB Sample Tube και κλείστε ξανά το σωληνάριο με ένα μπλε διαφραγματικό καπάκι.
 - k. Η επεξεργασία του εξωτερικού προτύπου ελέγχου θα πρέπει να γίνεται σαν να ήταν δείγμα από ασθενή, σύμφωνα με τη διαδικασία που υποδεικνύεται στην ενότητα «Λειτουργία συστήματος BD MAX».
6. Όλα τα εξωτερικά πρότυπα ελέγχου θα πρέπει να αποδίδουν τα αναμενόμενα αποτελέσματα (θετικό για τα εξωτερικά θετικά πρότυπα ελέγχου και αρνητικό για τα εξωτερικά αρνητικά πρότυπα ελέγχου) και να μην αποτυγχάνει κανένα εξωτερικό πρότυπο ελέγχου (ανεπίλυτα ή απροσδιόριστα αποτελέσματα). Βλ. τον παρακάτω πίνακα για τα αποδεκτά αποτελέσματα για το εξωτερικό θετικό πρότυπο ελέγχου:

Μικροοργανισμός <i>M. tuberculosis</i> ή χαρακτηρισμένο δείγμα	Αποτέλεσμα ανάλυσης
Ευαισθησία σε RIF και ευαισθησία σε INH	Ανιχνεύθηκε MTB, ΔΕΝ ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF, ΔΕΝ ανιχνεύθηκε αντοχή σε INH
Ευαισθησία σε RIF/Αντοχή σε INH	Ανιχνεύθηκε MTB, ΔΕΝ ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF, ανιχνεύθηκε αντοχή σε INH
Αντοχή σε RIF/Ευαισθησία σε INH	Ανιχνεύθηκε MTB, ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF, ΔΕΝ ανιχνεύθηκε αντοχή σε INH
Αντοχή σε RIF/Αντοχή σε INH	Ανιχνεύθηκε MTB, ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF, ανιχνεύθηκε αντοχή σε INH

- a. Το εξωτερικό αρνητικό πρότυπο ελέγχου που αποδίδει θετικό αποτέλεσμα εξέτασης υποδηλώνει σφάλμα χειρισμού του δείγματος ή/και επιμόλυνση. Ελέγξτε την τεχνική χειρισμού των δειγμάτων για την αποφυγή ανάμειξης ή/και επιμόλυνσης. Το εξωτερικό θετικό πρότυπο ελέγχου που αποδίδει αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης υποδηλώνει πρόβλημα χειρισμού/ παρασκευής του δείγματος. Ελέγξτε την τεχνική χειρισμού/παρασκευής των δειγμάτων.
- b. Το εξωτερικό πρότυπο ελέγχου που αποδίδει ανεπίλυτο, απροσδιόριστο ή ελλιπές αποτέλεσμα εξέτασης υποδηλώνει αποτυχία ενός αντιδραστήριου ή του συστήματος BD MAX. Ελέγξτε την οθόνη του συστήματος BD MAX για μηνύματα σφάλματος. Ανατρέξτε στην ενότητα «Αντιμετώπιση προβλημάτων» του εγχειριδίου χρήσης του συστήματος BD MAX[®] για την ερμηνεία των κωδικών προειδοποίησης και σφάλματος. Εάν το πρόβλημα επιμένει, χρησιμοποιήστε αντιδραστήρια από ένα κλειστό σακουλάκι ή χρησιμοποιήστε νέο kit BD MAX MDR-TB.

- c. Κάθε σωληνάριο εκχύλισης BD MAX MDR-TB Extraction Tube περιέχει ένα πρότυπο ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων, το οποίο είναι ένα πλασμίδιο που περιέχει μια συνθετική αλληλουχία του στοχευόμενου DNA. Το πρότυπο ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων εκχυλίζεται, εκλούεται και ενισχύεται μαζί με το στοχευόμενο DNA που υπάρχει στο επεξεργασμένο δείγμα. Το πρότυπο ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων παρακολουθεί την αποτελεσματικότητα της δέσμησης, της πλύσης και της έκλυσης του DNA κατά τη διάρκεια των βημάτων της επεξεργασίας του δείγματος, καθώς και την αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης και της ανίχνευσης του στοχευόμενου DNA κατά τη διάρκεια της ανάλυσης PCR. Εάν το αποτέλεσμα του προτύπου ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων αποτύχει να ικανοποιήσει τα κριτήρια αποδοχής, το αποτέλεσμα του δείγματος θα αναφερθεί ως ανεπίλυτο (Unresolved). Ωστόσο, θα αναφερθούν τα θετικά αποτελέσματα MTBC («Ανιχνεύθηκε MTB»). Επαναλάβετε την εξέταση των δειγμάτων που αναφέρθηκαν ως ανεπίλυτα σύμφωνα με την ενότητα «Επανάληψη της διαδικασίας εξέτασης» παρακάτω.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα στην καρτέλα **<Results>** (Αποτελέσματα), στο παράθυρο **<Results>** (Αποτελέσματα) στην οθόνη του συστήματος BD MAX. Το λογισμικό του συστήματος BD MAX ερμηνεύει αυτόματα τα αποτελέσματα της δοκιμασίας. Τα αποτελέσματα αναφέρονται για καθέναν από τους αναλύτες και για το πρότυπο ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων. Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας μπορεί να είναι MTB Detected (Ανιχνεύθηκε MTB), MTB Low POS (Χαμηλά θετικό MTB), MTB NOT Detected (ΔΕΝ ανιχνεύθηκε MTB), RIF Resistance Detected (Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF), RIF Resistance NOT Detected (ΔΕΝ ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF), RIF Resistance UNREPORTABLE (ΜΗ ΑΝΑΦΕΡΤΗ αντοχή σε RIF), INH Resistance Detected (Ανιχνεύθηκε αντοχή σε INH), (αναφέρονται επίσης ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη *katG*, Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη *katG*, ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη *inhA*, Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη *inhA*), INH Resistance NOT Detected (ΔΕΝ ανιχνεύθηκε αντοχή σε INH), INH Resistance UNREPORTABLE (ΜΗ ΑΝΑΦΕΡΤΗ αντοχή σε INH) ή UNR (ανεπίλυτο) με βάση την κατάσταση της ενίσχυσης του στόχου και του προτύπου ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων. Τα αποτελέσματα IND (απροσδιόριστο) ή INC (ελλιπές) οφείλονται σε αποτυχία του συστήματος BD MAX. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ανάλυσης BD MAX MDR-TB περιγράφεται παρακάτω στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Ερμηνεία αποτελεσμάτων ανάλυσης BD MAX MDR-TB

ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ		ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ
Ανιχνεύθηκε MTB		Ανιχνεύθηκε DNA συμπλέγματος <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTB Low POS		Ανιχνεύθηκε DNA συμπλέγματος <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , η μέτρηση της αντοχής είναι αδύνατη, ≥ 2 <i>RRDR</i> ^a , αποτυχία ανιχνευτών γονιδίου <i>katG</i> ή υποκινητή γονιδίου <i>inhA</i> να δώσουν σήμα, γεγονός που υποδεικνύει χαμηλό βακτηριακό φορτίο
ΔΕΝ ανιχνεύθηκε MTB		Δεν ανιχνεύθηκε DNA συμπλέγματος <i>Mycobacterium tuberculosis</i> και ανιχνεύθηκε το πρότυπο ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων
RIF Resistance Detected		Ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στο <i>RRDR</i> ^a
ΔΕΝ ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF		Δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στο <i>RRDR</i> ^a
RIF Resistance UNREPORTABLE		Ανιχνεύθηκε DNA συμπλέγματος <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , αλλά η μέτρηση της αντοχής στη RIF είναι αδύνατη, αποτυχία ενός ανιχνευτή του γονιδίου <i>groB</i> να δώσει σήμα με τους υπόλοιπους ανιχνευτές του <i>groB</i> να εμφανίζονται ως σήματα άγριου τύπου
INH Resistance Detected ^b	ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i>	Ανιχνεύθηκε DNA ανθεκτικό σε INH, δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στον στόχο της ανάλυσης <i>katG</i>
	Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i>	Ανιχνεύθηκε DNA ανθεκτικό σε INH, ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στον στόχο της ανάλυσης <i>katG</i>
	<i>inhA</i> ⁸ Mut NOT Detected	Ανιχνεύθηκε DNA ανθεκτικό σε INH, δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στον στόχο της ανάλυσης του υποκινητή <i>inhA</i>
	<i>inhA</i> ⁸ Mut Detected	Ανιχνεύθηκε DNA ανθεκτικό σε INH, ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στον στόχο της ανάλυσης του υποκινητή <i>inhA</i>
INH Resistance NOT Detected		Δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στους στόχους της ανάλυσης <i>katG</i> και του υποκινητή <i>inhA</i>
INH Resistance UNREPORTABLE		Ανιχνεύθηκε DNA συμπλέγματος <i>Mycobacterium tuberculosis</i> αλλά η μέτρηση της αντοχής στη INH είναι αδύνατη, αποτυχία είτε του ανιχνευτή του γονιδίου <i>katG</i> είτε του ανιχνευτή του υποκινητή <i>inhA</i> να δώσει σήμα με το άλλο σήμα να εμφανίζεται ως άγριου τύπου
MTB Unresolved (MTB UNR)		Δεν ανιχνεύθηκε DNA συμπλέγματος <i>Mycobacterium tuberculosis</i> και δεν ανιχνεύθηκε το πρότυπο ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων (υποδεικνύει ανασταλτικό δείγμα ή αποτυχία αντιδραστήριου)
Indeterminate (IND)		Απροσδιόριστο αποτέλεσμα λόγω αποτυχίας του συστήματος BD MAX (με κωδικό προσοχής ή σφάλματος ^δ)
Incomplete (INC)		Ελλιπής εκτέλεση (με κωδικό προσοχής ή σφάλματος ^δ)

^a *RRDR* = Περιοχή καθορισμού αντοχής στη ριφαμπίνη (περιοχή 81 bp του γονιδίου *groB*, κωδικόνια 507–533)

^b *inhA*⁸ = περιοχή υποκινητή γονιδίου *inhA*

^c Εάν δεν αναφέρεται αντοχή του *katG* ή του *inhA* (Mut NOT Detected ή Mut Detected) με το αποτέλεσμα INH Resistance Detected, δεν είναι δυνατό να αναφερθεί η κλήση αυτού του στόχου. Ο ανιχνευτής της ανάλυσης για αυτόν τον στόχο απέτυχε να δώσει σήμα.

^δ Ανατρέξτε στην ενότητα Αντιμετώπιση προβλημάτων του εγχειριδίου χρήσης του συστήματος BD MAX⁸ για την ερμηνεία των κωδικών προειδοποίησης και σφάλματος.

ΕΠΑΝΑΛΗΨΗ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Ο όγκος του σωληναρίου BD MAX MDR-TB Sample Tube επαρκεί για μία επανάληψη της εξέτασης. Για έτοιμα σωληνάρια BD MAXMDR-TB Sample Tubes που φυλάσσονται σε θερμοκρασία 2 °C–28 °C, η επανάληψη της εξέτασης πρέπει να πραγματοποιείται εντός 72 ωρών μετά την αρχική επεξεργασία με BD MAX STR του δείγματος. Το επεξεργασμένο με STR δείγμα πτυέλων που απομένει μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την επανάληψη της εξέτασης εντός 72 ωρών, εφόσον είναι αποθηκευμένο σε θερμοκρασία 2 °C–28 °C.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η εξέταση των νέων δειγμάτων μπορεί να πραγματοποιηθεί στην ίδια εκτέλεση με τα δείγματα της επανάληψης.

Αποτέλεσμα MTB Low POS

Τα αποτελέσματα MTB Low POS λαμβάνονται στην περίπτωση δειγμάτων που είναι θετικά για MTB και υπάρχει απώλεια σήματος για ≥ 2 ανιχνευτές-στόχους της αντοχής, σηματοδοτώντας βακτηριακό φορτίο μεταξύ των ορίων ανίχνευσης για την ανίχνευση του MTB και των αναλύσεων προσδιορισμού της αντοχής.

Η εξέταση μπορεί να επαναληφθεί όπως περιγράφεται παραπάνω, ωστόσο ενδέχεται να μην αναφερθούν τα αποτελέσματα για την αντοχή, επειδή το βακτηριακό φορτίο στο δείγμα μπορεί να είναι κάτω των ορίων ανίχνευσης για τις αναλύσεις RIF ή/και INH.

Η εξέταση των δειγμάτων μπορεί να επαναληφθεί από τα αντίστοιχα σωληνάρια δείγματος εντός των χρονικών πλαισίων που καθορίστηκαν παραπάνω. Ξεκινήστε ξανά τη διαδικασία από την ενότητα «Λειτουργία συστήματος BD MAX». Το δείγμα πτυέλων που απομένει μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την επανάληψη της εξέτασης με το παρασκεύασμα από το νέο σωληνάριο δείγματος εντός των χρονικών πλαισίων που καθορίστηκαν παραπάνω. Ξεκινήστε ξανά τη διαδικασία από την ενότητα «Παρασκευή δείγματος».

Αποτέλεσμα RIF ή INH Resistance Unreportable

Μη αναφερτά αποτελέσματα για την αντοχή ενδέχεται να ληφθούν στην περίπτωση απώλειας του σήματος για έναν ανιχνευτή-στόχο της αντοχής. Η εξέταση θα πρέπει να επαναληφθεί όπως περιγράφεται παραπάνω.

Η εξέταση των δειγμάτων μπορεί να επαναληφθεί από τα αντίστοιχα σωληνάρια δείγματος εντός των χρονικών πλαισίων που καθορίστηκαν παραπάνω. Ξεκινήστε ξανά τη διαδικασία από την ενότητα «Λειτουργία συστήματος BD MAX». Το δείγμα πτυέλων που απομένει μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την επανάληψη της εξέτασης με το παρασκεύασμα από το νέο σωληνάριο δείγματος εντός των χρονικών πλαισίων που καθορίστηκαν παραπάνω. Ξεκινήστε ξανά τη διαδικασία από την ενότητα «Παρασκευή δείγματος».

Αποτέλεσμα MTB Unresolved

Ανεπίλυτα αποτελέσματα MTB μπορούν να ληφθούν στην περίπτωση που κάποια αναστολή σχετιζόμενη με το δείγμα ή αποτυχία αντιδραστήριου εμποδίζει τη σωστή ενίσχυση του στόχου ή/και του προτύπου ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων. Εάν δεν ενισχύεται το πρότυπο ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων, το δείγμα θα αναφερθεί ως MTB UNR. Η εξέταση θα πρέπει να επαναληφθεί όπως περιγράφεται παραπάνω.

Η εξέταση των δειγμάτων μπορεί να επαναληφθεί από τα αντίστοιχα σωληνάρια δείγματος εντός των χρονικών πλαισίων που καθορίστηκαν παραπάνω. Ξεκινήστε ξανά τη διαδικασία από την ενότητα «Λειτουργία συστήματος BD MAX». Το επεξεργασμένο με STR δείγμα που απομένει μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την επανάληψη της εξέτασης με το παρασκεύασμα από το νέο σωληνάριο δείγματος εντός των χρονικών πλαισίων που καθορίστηκαν παραπάνω. Ξεκινήστε ξανά τη διαδικασία από την ενότητα «Παρασκευή δείγματος».

Αποτέλεσμα Indeterminate

Απροσδιόριστα αποτελέσματα μπορούν να ληφθούν σε περίπτωση αποτυχίας του συστήματος. Η εξέταση των δειγμάτων μπορεί να επαναληφθεί από τα αντίστοιχα σωληνάρια δείγματος εντός των χρονικών πλαισίων που καθορίστηκαν παραπάνω. Ξεκινήστε ξανά τη διαδικασία σύμφωνα με την ενότητα «Λειτουργία συστήματος BD MAX». Το επεξεργασμένο με STR δείγμα που απομένει και παρασκευάστηκε μέσα σε νέο σωληνάριο δείγματος μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την επανάληψη της εξέτασης εντός του χρονικού πλαισίου που καθορίστηκε παραπάνω. Ξεκινήστε ξανά τη διαδικασία από την ενότητα «Παρασκευή δείγματος». Για την ερμηνεία των μηνυμάτων κωδικών προειδοποίησης και σφάλματος, ανατρέξτε στο εγχειρίδιο χρήσης του συστήματος BD MAX⁸ (ενότητα «Αντιμετώπιση προβλημάτων»).

Ελλιπές αποτέλεσμα

Ελλιπή αποτελέσματα μπορούν να ληφθούν στην περίπτωση που η παρασκευή του δείγματος ή η PCR δεν ολοκληρώθηκε.

Η εξέταση των δειγμάτων μπορεί να επαναληφθεί από τα αντίστοιχα σωληνάρια δείγματος εντός των χρονικών πλαισίων που καθορίστηκαν παραπάνω. Ξεκινήστε ξανά τη διαδικασία σύμφωνα με την ενότητα «Λειτουργία συστήματος BD MAX». Το επεξεργασμένο με STR δείγμα που απομένει και παρασκευάστηκε σε νέο σωληνάριο δείγματος μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την επανάληψη της εξέτασης εντός του χρονικού πλαισίου που καθορίστηκε παραπάνω. Ξεκινήστε ξανά τη διαδικασία από την ενότητα «Παρασκευή δείγματος». Για την ερμηνεία των μηνυμάτων κωδικών προειδοποίησης και σφάλματος, ανατρέξτε στο εγχειρίδιο χρήσης του συστήματος BD MAX⁸ (ενότητα «Αντιμετώπιση προβλημάτων»).

Αποτυχία εξωτερικού προτύπου ελέγχου

Τα εξωτερικά πρότυπα ελέγχου θα πρέπει να αποδίδουν τα αναμενόμενα αποτελέσματα όταν εξετάζονται. Εάν χρειαστεί να επαναληφθεί η εξέταση δειγμάτων λόγω εσφαλμένου αποτελέσματος εξωτερικού προτύπου ελέγχου, αυτή θα πρέπει να γίνεται από τα σωληνάρια δείγματος μαζί με πρόσφατα παρασκευασμένα εξωτερικά πρότυπα ελέγχου εντός των χρονικών πλαισίων που καθορίστηκαν παραπάνω. Ξεκινήστε ξανά τη διαδικασία σύμφωνα με την ενότητα «Λειτουργία συστήματος BD MAX».

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

- Το προϊόν αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο με το σύστημα BD MAX από εκπαιδευμένο εργαστηριακό προσωπικό.
- Το προϊόν αυτό προορίζεται για χρήση μόνο με επεξεργασμένο με BD MAX STR ακατέργαστο πτύελο ή συμπυκνωμένα ιζήματα πτυέλων που παρασκευάζονται από επαγόμενα πτύελα ή πτύελα απόχρεμψης.

- Ενδέχεται να προκύψουν εσφαλμένα αποτελέσματα εξέτασης από ακατάλληλη συλλογή δείγματος, ακατάλληλο χειρισμό, φύλαξη, τεχνικό σφάλμα, ανάμειξη δειγμάτων μεταξύ τους ή επειδή ο αριθμός των μικροοργανισμών στο δείγμα είναι μικρότερος από αυτόν που μπορεί να προσδιοριστεί με βάση την αναλυτική ευαισθησία της εξέτασης.
- Εάν το αποτέλεσμα της ανάλυσης BD MAX MDR-TB είναι IND, INC ή UNR, η εξέταση θα πρέπει να επαναληφθεί.
- Παρεμβολή στην ανάλυση BD MAX MDR-TB παρατηρήθηκε σε περίπτωση παρουσίας Μυκίνη σε επίπεδα επάνω από 1,5% w/v (Πίνακας 24 ενότητα χαρακτηριστικών απόδοσης).
- Ένα θετικό αποτέλεσμα της ανάλυσης BD MAX MDR-TB δεν υποδηλώνει απαραίτητα την παρουσία βιώσιμων μικροοργανισμών. Ωστόσο, υποδηλώνει την παρουσία του DNA-στόχου.
- Οι μεταλλάξεις ή οι πολυμορφισμοί σε περιοχές δέσμευσης εκκινητή ή ανιχνευτή, μπορούν να επηρεάσουν την ανίχνευση νέων ή άγνωστων παραλλαγών-στόχων, οδηγώντας σε εσφαλμένο αποτέλεσμα με την ανάλυση BD MAX MDR-TB.
- Όπως συμβαίνει με όλες τις εξετάσεις που βασίζονται στην PCR, ενδέχεται να ανιχνευτούν εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα στόχου, τα οποία βρίσκονται κάτω από το όριο ανίχνευσης (LoD) της ανάλυσης, αλλά τα αποτελέσματα να μη μπορούν να αναπαράχθούν.
- Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι δυνατό να προκύψουν λόγω της απώλειας νουκλεϊκού οξέος από ανεπαρκή συλλογή, μεταφορά και φύλαξη των δειγμάτων, ή λόγω ανεπαρκούς βακτηριακής λύσης. Το πρότυπο ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων έχει προστεθεί στην εξέταση με σκοπό να συμβάλλει στην ταυτοποίηση των δειγμάτων που περιέχουν αναστολείς της ενίσχυσης PCR και να χρησιμεύσει ως πρότυπο ελέγχου της ακεραιότητας των αντιδραστηρίων και του συστήματος της ανάλυσης συνολικά. Το πρότυπο ελέγχου επεξεργασίας δειγμάτων δεν υποδεικνύει τυχόν απώλεια νουκλεϊκού οξέος από ανεπαρκή συλλογή, μεταφορά και φύλαξη των δειγμάτων, ή τυχόν ανεπάρκεια της λύσης των βακτηριακών κυττάρων.
- Τα αποτελέσματα της ανάλυσης BD MAX MDR-TB ενδέχεται να επηρεαστούν από την ταυτόχρονη λήψη θεραπείας, η οποία μπορεί να μειώσει την υπάρχουσα ποσότητα του στόχου.
- Η εξέταση αυτή είναι μια ποιοτική εξέταση και δεν παρέχει ποσοτικές τιμές ούτε υποδεικνύει την ποσότητα των μικροοργανισμών που υπάρχουν.
- Δεν έχει αξιολογηθεί η εκτέλεση της ανάλυσης BD MAX MDR-TB με δείγματα από παιδιατρικούς ασθενείς.

ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΕΣ ΤΙΜΕΣ

Το ποσοστό θετικότητας των δειγμάτων που είναι θετικά για *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), για αντοχή στη ριφαμπίνη (RIF) και για αντοχή στην ισονιαζίδη (INH) (γνωστή και ως isonicotinyl hydrazide) εξαρτάται από τον πληθυσμό των ασθενών. Στους παράγοντες περιλαμβάνεται και η χώρα προέλευσης. Στην κλινική μελέτη της ανάλυσης BD MAX MDR-TB (Μάρτιος 2016–Αύγουστος 2017) συλλέχθηκε προοπτικά ένα σύνολο 761 δειγμάτων πτυέλων από χώρες οι οποίες είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή επίπτωση περιστατικών TB και MDR-TB, τα οποία στη συνέχεια καταψύχθηκαν. Κάθε δείγμα πτυέλων χωρίστηκε σε δύο (2) μέρη: το ένα υποβλήθηκε σε πέψη με τη μέθοδο πέψης NALC/NaOH⁷ (υποβλήθηκε σε επεξεργασία) και το άλλο μέρος αποτέλεσε το ακατέργαστο δείγμα (δεν υποβλήθηκε σε πέψη). Η ανάλυση BD MAX MDR-TB πραγματοποιήθηκε και στα δύο μέρη. Το ποσοστό θετικότητας για το MTB υπολογίστηκε για 635 ακατέργαστα πτύελα και για 674 επεξεργασμένα πτύελα που ήταν συμβατά σε επίπεδο δείγματος και BD MAX MDR-TB, και για τα οποία αναφέρθηκε αποτέλεσμα για το RIF. Το ποσοστό θετικότητας για το INH λήφθηκε από 327 ακατέργαστα πτύελα και από 338 επεξεργασμένα πτύελα που ήταν συμβατά σε επίπεδο δείγματος και BD MAX MDR-TB, και για τα οποία αναφέρθηκε αποτέλεσμα για το INH. Τα εν λόγω δείγματα λήφθηκαν από 6 χώρες.

Πίνακας 2: Θετικότητα ανάλυσης BD MAX MDR-TB με κατεψυγμένα δείγματα πτυέλων ανά χώρα προέλευσης

Χώρα συλλογής	Τύπος δείγματος	Ποσοστό θετικότητας MAX		
		MTB	RIF	INH
Μάλι	Ακατέργαστο πτύελο	43,0% (92/214)	4,2% (3/72)	8,3% (6/72)
	Επεξεργασμένο πτύελο	41,0% (87/212)	5,6% (4/71)	9,6% (7/73)
Μεξικό	Ακατέργαστο πτύελο	100% (5/5)	0,0% (0/5)	0,0% (0/5)
	Επεξεργασμένο πτύελο	75,0% (6/8)	0,0% (0/6)	0,0% (0/6)
Μολδαβία	Ακατέργαστο πτύελο	94,3% (82/87)	28,2% (20/71)	43,9% (36/82)
	Επεξεργασμένο πτύελο	96,6% (84/87)	33,3% (25/75)	43,0% (34/79)
Ρωσία	Ακατέργαστο πτύελο	87,5% (14/16)	50,0% (5/10)	36,4% (4/11)
	Επεξεργασμένο πτύελο	81,3% (13/16)	33,3% (3/9)	40,0% (4/10)
Νότια Αφρική	Ακατέργαστο πτύελο	69,2% (72/104)	0,0% (0/65)	1,6% (1/64)
	Επεξεργασμένο πτύελο	67,3% (70/104)	1,5% (1/68)	1,6% (1/64)
Ουγκάντα	Ακατέργαστο πτύελο	51,9% (107/206)	1,1% (1/91)	3,3% (3/91)
	Επεξεργασμένο πτύελο	53,7% (131/244)	0,0% (0/103)	2,9% (3/104)
Άγνωστη	Ακατέργαστο πτύελο	66,7% (2/3)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)
	Επεξεργασμένο πτύελο	66,7% (2/3)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)
Σύνολο	Ακατέργαστο πτύελο	58,9% (374/635)	9,2% (29/316)	15,3% (50/327)
	Επεξεργασμένο πτύελο	58,3% (393/674)	9,9% (33/334)	14,5% (49/338)

Σε μια δεύτερη κλινική μελέτη της ανάλυσης BD MAX MDR-TB (Μάιος 2017–Μάρτιος 2018) συλλέχθηκε προοπτικά ένα σύνολο 1.063 συμβατών δειγμάτων πτυέλων από χώρες οι οποίες είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή επίπτωση περιστατικών TB και MDR-TB. Κάθε φρέσκο δείγμα πτυέλων χωρίστηκε σε δύο (2) μέρη: το ένα υποβλήθηκε σε πέψη με τη μέθοδο πέψης NALC/NaOH⁷ (υποβλήθηκε σε επεξεργασία) και το άλλο μέρος αποτέλεσε το ακατέργαστο δείγμα (δεν υποβλήθηκε σε πέψη). Η ανάλυση BD MAX MDR-TB πραγματοποιήθηκε και στα δύο μέρη. Το ποσοστό θετικότητας για το MTB υπολογίστηκε για 953 ακατέργαστα πτύελα και για 965 επεξεργασμένα πτύελα που ήταν συμβατά σε επίπεδο δείγματος και BD MAX MDR-TB, και για τα οποία αναφέρθηκε αποτέλεσμα (Πίνακας 3). Το ποσοστό θετικότητας για τη RIF υπολογίστηκε για 255 ακατέργαστα πτύελα και για 236 επεξεργασμένα πτύελα που ήταν συμβατά σε επίπεδο δείγματος και BD MAX MDR-TB, και για τα οποία αναφέρθηκε αποτέλεσμα για το RIF. Το ποσοστό θετικότητας για τη INH λήφθηκε από 256 ακατέργαστα πτύελα και από 233 επεξεργασμένα πτύελα που ήταν συμβατά σε επίπεδο δείγματος και BD MAX MDR-TB, και για τα οποία αναφέρθηκε αποτέλεσμα για το INH. Τα εν λόγω δείγματα λήφθηκαν από τέσσερις χώρες.

Πίνακας 3: Θετικότητα ανάλυσης BD MAX MDR-TB με φρέσκα δείγματα πτυέλων ανά χώρα προέλευσης

Χώρα συλλογής	Τύπος δείγματος	Ποσοστό θετικότητας MAX		
		MTBC	RIF	INH
Ινδία	Ακατέργαστο πτύελο	42,3% (52/123)	4,4% (2/45)	9,3% (4/43)
	Επεξεργασμένο πτύελο	43,5% (54/124)	2,5% (1/40)	10,0% (4/40)
Περου	Ακατέργαστο πτύελο	49,6% (125/252)	13,1% (16/122)	15,4% (19/123)
	Επεξεργασμένο πτύελο	49,0% (124/253)	14,5% (17/117)	14,2% (16/113)
Νότια Αφρική	Ακατέργαστο πτύελο	10,4% (33/318)	0,0% (0/22)	0,0% (0/23)
	Επεξεργασμένο πτύελο	12,1% (39/322)	4,5% (1/22)	5,0% (1/20)
Ουγκάντα	Ακατέργαστο πτύελο	28,8% (75/260)	3,0% (2/66)	4,5% (3/67)
	Επεξεργασμένο πτύελο	26,7% (71/266)	3,5% (2/57)	5,0% (3/60)
Σύνολο	Ακατέργαστο πτύελο	29,9% (285/953)	7,8% (20/255)	10,2% (26/256)
	Επεξεργασμένο πτύελο	29,8% (288/965)	8,9% (21/236)	10,3% (24/233)

Η υποθετική θετική προγνωστική τιμή (PPV) και η αρνητική προγνωστική τιμή (NPV) υπολογίστηκαν και παρουσιάζονται στους Πίνακες 4–6 για το MTB, την αντοχή στο RIF και την αντοχή στο INH, αντίστοιχα. Αυτοί οι υπολογισμοί βασίζονται στον υποθετικό επιπολασμό και στη συνολική ευαισθησία και ειδικότητα που λήφθηκε συγκριτικά με τις μεθόδους αναφοράς της μελέτης.

Πίνακας 4: Υποθετική θετική και αρνητική προγνωστική τιμή για *M. tuberculosis* με βάση τον τύπο του φρέσκου δείγματος πτυέλων

MTBC				PPV		NPV	
Τύπος δείγματος MAX	Επιπολασμός	Συνολική ευαισθησία	Συνολική ειδικότητα	Εκτίμηση	95% CI	Εκτίμηση	95% CI
Ακατέργαστο πτύελο	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%)
Επεξεργασμένο πτύελο	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%)

Πίνακας 5: Υποθετική θετική και αρνητική προγνωστική τιμή για αντοχή στη ριφαμπίνη (RIF) του *M. tuberculosis* με βάση τον τύπο του φρέσκου δείγματος πτυέλου

RIF				PPV		NPV	
Τύπος δείγματος MAX	Επιπολασμός	Συνολική ευαισθησία	Συνολική ειδικότητα	Εκτίμηση	95% CI	Εκτίμηση	95% CI
Ακατέργαστο πτύελο	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%)
Επεξεργασμένο πτύελο	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%)

Πίνακας 6: Υποθετική θετική και αρνητική προγνωστική τιμή για αντοχή στην ισονιαζίδη (INH) του *M. tuberculosis* με βάση τον τύπο του φρέσκου δείγματος πτυέλου

INH				PPV		NPV	
Τύπος δείγματος MAX	Επιπολασμός	Συνολική ευαισθησία	Συνολική ειδικότητα	Εκτίμηση	95% CI	Εκτίμηση	95% CI
Ακατέργαστο πτύελο	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%)
Επεξεργασμένο πτύελο	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%)

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΔΟΣΗΣ

Κλινική απόδοση

Τα χαρακτηριστικά της κλινικής απόδοσης της ανάλυσης BD MAX MDR-TB προσδιορίστηκαν σε μια πολυκεντρική, διερευνητική μελέτη. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν προοπτικά συλλεχθέντα, κατεψυγμένα δείγματα που λήφθηκαν από 761 ασθενείς από έξι χώρες οι οποίες είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή επίπτωση περιστατικών TB και MDR-TB. Οι ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη εφόσον υπήρχε υποψία φυματίωσης (TB), ήταν τουλάχιστον 18 ετών και είτε δεν είχαν λάβει αντιφυματική θεραπεία είτε είχαν λάβει θεραπεία λιγότερες από τρεις (3) ημέρες κατά τους τελευταίους έξι (6) μήνες. Τα κατεψυγμένα δείγματα στάλθηκαν στη BD, όπου διαχωρίστηκαν τυχαία και στάλθηκαν σε δύο (2) κέντρα, όπου κάθε δείγμα πτυέλου χωρίστηκε σε δύο (2) μέρη: ένα μέρος υποβλήθηκε σε πέψη με τη μέθοδο πέψης NALC/NaOH⁷ (υποβλήθηκε σε επεξεργασία) και το άλλο μέρος αποτέλεσε το ακατέργαστο δείγμα (δεν υποβλήθηκε σε πέψη). Συνολικά σε τρία (3) κέντρα πραγματοποιήθηκε η μέθοδος αναφοράς (RM) στο επεξεργασμένο πτύελο, η οποία ήταν η μικροσκοπία φθορισμού (μόνο για διαστρωμάτωση), υγρή καλλιέργεια ακολουθούμενη από έλεγχο ευαισθησίας σε φάρμακα (DST) και εξέταση ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων (NAAT) Cepheid® Xpert MTB/RIF. Για τα MTB και RIF, είτε η καλλιέργεια/DST είτε η NAAT έπρεπε να είναι θετικές για να έχουν θετική RM. Και οι δύο μέθοδοι έπρεπε να είναι αρνητικές για να ληφθεί αρνητική RM. Για το INH, η RM αποτελούνταν μόνο από την καλλιέργεια/DST. Δύο (2) άλλα κέντρα πραγματοποίησαν την ανάλυση BD MAX MDR-TB στα επεξεργασμένα και στα ακατέργαστα μέρη των δειγμάτων. Συνολικά 761 ασθενείς έδωσαν δείγμα πτυέλου. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν δείγματα λόγω εσφαλμένου χειρισμού και επεξεργασίας, ανεπαρκούς ποσότητας λαμβανομένου δείγματος, απουσίας αντίστοιχων αποτελεσμάτων BD MAX και όγκου πτυέλου κάτω του 1,5 ml. Συνολικά 643 ακατέργαστα και 678 επεξεργασμένα δείγματα πτυέλου από 686 ασθενείς ήταν συμβατά σε επίπεδο BD MAX MDR-TB. Από αυτά, 596 ακατέργαστα πτύελα και 635 επεξεργασμένα πτύελα από 645 ασθενείς είχαν συμβατή μέθοδο αναφοράς και συμπεριλήφθηκαν στους υπολογισμούς των χαρακτηριστικών απόδοσης. Συνολικά, 384 άνδρες, 256 γυναίκες και 5 άτομα των οποίων δεν καταγράφηκε το φύλο συμπεριλήφθηκαν στα χαρακτηριστικά απόδοσης. Τα δείγματα με μη συμβατό αποτέλεσμα RM ή χωρίς αποτέλεσμα RM, ή χωρίς αποτέλεσμα BD MAX εξαιρέθηκαν από τους υπολογισμούς των κλινικών δεδομένων. Οποιοδήποτε αρχικό μη αναφερόμενο αποτέλεσμα BD MAX επαναλήφθηκε.

Στον Πίνακα 7 συνοψίζεται η ευαισθησία και η ειδικότητα με βάση τον τύπο του δείγματος και την κατάσταση του επιχρίσματος για MTB. Στους Πίνακες 8 και 9 συνοψίζεται η ευαισθησία και η ειδικότητα με βάση τον τύπο του δείγματος για την αντοχή σε RIF και INH.

Πίνακας 7: Ευαισθησία και η ειδικότητα του MTB κατεψυγμένου δείγματος σε σύγκριση με τη σύνθετη RM (καλλιέργεια σε συνδυασμό με NAAT)

	Ακατέργαστο πτύελο	Επεξεργασμένο πτύελο
Ευαισθησία	98,3%	99,2%
Επίχρισμα-θετικό	(229/233)	(245/247)
	(95,7%, 99,3%)	(97,1%, 99,8%)
Ευαισθησία	88,5%	90,3%
Επίχρισμα-αρνητικό	(131/148)	(139/154)
	(82,4%, 92,7%)	(84,6%, 94,0%)
Συνολική ευαισθησία	94,5%	95,8%
	(360/381)	(384/401)
	(91,7%, 96,4%)	(93,3%, 97,3%)
Συνολική ειδικότητα	94,9%	97,0%
	(204/215)	(227/234)
	(91,1%, 97,1%)	(94,0%, 98,5%)

Στα 360 αληθώς θετικά αποτελέσματα για MTB με ακατέργαστα πτύελα, για τα 106 η μέθοδος αναφοράς RIF δεν ήταν αξιολογήσιμη. Μεταξύ των 254 αληθώς θετικών για MTB δειγμάτων και με αξιολογήσιμη μέθοδο αναφοράς RIF, 15 δείγματα είχαν αρχικό αποτέλεσμα MTB Low POS και για 13 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στη RIF. Μετά την έγκυρη επανάληψη της δοκιμασίας, το αποτέλεσμα για 7 δείγματα παρέμεινε MTB Low POS και για 4 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στη RIF.

Στα 384 αληθώς θετικά για MTB αποτελέσματα με επεξεργασμένα πτύελα, για τα 118 η μέθοδος αναφοράς RIF δεν ήταν αξιολογήσιμη. Μεταξύ των 266 αληθώς θετικών για MTB δειγμάτων και με αξιολογήσιμη μέθοδο αναφοράς RIF, 24 δείγματα είχαν αρχικό αποτέλεσμα MTB Low POS και για 11 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στη RIF. Μετά την έγκυρη επανάληψη της δοκιμασίας, το αποτέλεσμα για 11 δείγματα παρέμεινε MTB Low POS και για 2 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στη RIF.

Πίνακας 8: Συνολική απόδοση του RIF κατεψυγμένων δειγμάτων σε σύγκριση με τη σύνθετη RM (καλλιέργεια/DST σε συνδυασμό με NAAT)

	Ακατέργαστο πτύελο	Επεξεργασμένο πτύελο
Συνολική ευαισθησία	100% (26/26) (87,1%, 100%)	100% (30/30) (88,6%, 100%)
Συνολική ειδικότητα	100% (206/206) (98,2%, 100%)	99,1% (214/216) (96,7%, 99,7%)

Στα 360 αληθώς θετικά αποτελέσματα για MTB με ακατέργαστα πτύελα, για τα 107 η μέθοδος αναφοράς INH δεν ήταν αξιολογήσιμη. Μεταξύ των 253 αληθώς θετικών για MTB δειγμάτων και με αξιολογήσιμη μέθοδο αναφοράς INH, 14 δείγματα είχαν αρχικό αποτέλεσμα MTB Low POS και για 2 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στην INH. Μετά την έγκυρη επανάληψη της δοκιμασίας, το αποτέλεσμα για 7 δείγματα παρέμεινε MTB Low POS και για 0 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στην INH.

Στα 384 αληθώς θετικά για MTB αποτελέσματα με επεξεργασμένα πτύελα, για τα 115 η μέθοδος αναφοράς INH δεν ήταν αξιολογήσιμη. Μεταξύ των 269 αληθώς θετικών για MTB δειγμάτων και με αξιολογήσιμη μέθοδο αναφοράς INH, 29 δείγματα είχαν αρχικό αποτέλεσμα MTB Low POS και για 3 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στην INH. Μετά την έγκυρη επανάληψη της δοκιμασίας, το αποτέλεσμα για 15 δείγματα παρέμεινε MTB Low POS και για 2 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στην INH.

Πίνακας 9: Συνολική απόδοση του INH κατεψυγμένων δειγμάτων σε σύγκριση με τη RM (καλλιέργεια/DST)

	Ακατέργαστο πτύελο	Επεξεργασμένο πτύελο
Συνολική ευαισθησία	100% (43/43) (91,8%, 100%)	100% (41/41) (91,4%, 100%)
Συνολική ειδικότητα	100% (199/199) (98,1%, 100%)	100% (209/209) (98,2%, 100%)

Συνολικά 643 δείγματα ακατέργαστων πτυέλων και 678 δείγματα επεξεργασμένων πτυέλων βασίστηκαν σε αποτελέσματα συμβατών δειγμάτων πτυέλου και BD MAX MDR-TB. Οποιοδήποτε αρχικό μη αναφερόμενο αποτέλεσμα BD MAX MDR-TB επαναλήφθηκε. Στον Πίνακα 10 συνοψίζονται τα ποσοστά των αποτελεσμάτων MTB Unresolved (Ανεπίλυτο), Indeterminate (Απροσδιόριστο) και Incomplete (Ελλιπές) με βάση τον τύπο του δείγματος.

Πίνακας 10: Ποσοστά μη αναφερόμενων αποτελεσμάτων MTB UNR, IND, INC και συνδυασμένων μη αναφερτών αποτελεσμάτων από κατεψυγμένα δείγματα με βάση τον τύπο του πτυέλου

	MTB Unresolved (UNR)		Indeterminate (IND)		Incomplete (INC)		Συνολικά μη αναφερόμενα αποτελέσματα (UNR+IND+INC)	
Τύπος δείγματος	Αρχικό (95% Δ.Ε.)	Έγκυρη επανάληψη (95% Δ.Ε.)	Αρχικό (95% Δ.Ε.)	Έγκυρη επανάληψη (95% Δ.Ε.)	Αρχικό (95% Δ.Ε.)	Έγκυρη επανάληψη (95% Δ.Ε.)	Αρχικό (95% Δ.Ε.)	Έγκυρη επανάληψη (95% Δ.Ε.)
Ακατέργαστο πτύελο	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%)
Επεξεργασμένο πτύελο	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%)

Τα χαρακτηριστικά της κλινικής απόδοσης της ανάλυσης BD MAX MDR-TB προσδιορίστηκαν σε μια δεύτερη πολυκεντρική, διερευνητική μελέτη. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν προοπτικά συλλεχθέντα, φρέσκα δείγματα από τέσσερις χώρες οι οποίες είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή επίπτωση περιστατικών TB και MDR-TB. Οι ασθενείς εντάχθηκαν στην ομάδα ανίχνευσης περιστατικών της μελέτης εφόσον υπήρχε υποψία φυματίωσης (TB), ήταν τουλάχιστον 18 ετών και είτε δεν είχαν λάβει αντιφυματική θεραπεία είτε είχαν λάβει θεραπεία λιγότερες από τρεις (3) ημέρες κατά τους τελευταίους έξι (6) μήνες. Οι ασθενείς εντάχθηκαν στην ομάδα TB με αντοχή στο φάρμακο εφόσον υπήρχε υποψία φυματίωσης (TB), ήταν τουλάχιστον 18 ετών και πληρούσαν τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια: i) γνωστή πνευμονική φυματίωση με πιθανή αποτυχία θεραπείας, ii) ιστορικό TB με αντοχή στα φάρμακα και ιστορικό θεραπείας κατά της TB για 3 ή περισσότερους μήνες, iii) μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη πνευμονική φυματίωση με τεκμηριωμένη αντοχή στη RIF και οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία κατά της TB για 31 ημέρες ή λιγότερο.

Τα χαρακτηριστικά απόδοσης για το MTB προσδιορίστηκαν μόνο από τον πληθυσμό της ομάδας ανίχνευσης περιστατικών. Για τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών απόδοσης της αντοχής στη RIF και στην INH, συνδυάστηκαν και οι δύο πληθυσμοί. Κάθε φρέσκο δείγμα πτυέλου χωρίστηκε σε δύο (2) μέρη: ένα μέρος υποβλήθηκε σε πέψη με τη μέθοδο πέψης NALC/NaOH7 (υποβλήθηκε σε επεξεργασία)⁷ και το άλλο μέρος αποτέλεσε το ακατέργαστο δείγμα (δεν υποβλήθηκε σε πέψη). Σε καθένα από τα τέσσερα (4) κέντρα πραγματοποιήθηκε η ανάλυση BD MAX MDR-TB στα επεξεργασμένα και στα ακατέργαστα μέρη των δειγμάτων και η μέθοδος αναφοράς (RM) στο επεξεργασμένο πτύελο, η οποία ήταν υγρή καλλιέργεια ακολουθούμενη από έλεγχο ευαισθησίας σε φάρμακα (DST) και εξέταση ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων (NAAT) Cepheid Xpert MTB/RIF. Η BD πραγματοποιήσε αμφίδρομο προσδιορισμό αλληλουχίας μιας περιοχής του γονιδίου *rpoB* για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων ανίχνευσης αντοχής στη RIF από τη NAAT. Για το MTB, είτε η καλλιέργεια είτε η NAAT έπρεπε να είναι θετικές για να έχουν θετική RM. Και οι δύο μέθοδοι έπρεπε να είναι αρνητικές για να ληφθεί αρνητική RM. Για την αντοχή στη RIF, είτε το DST είτε η NAAT ακολουθούμενη από αμφίδρομο προσδιορισμό αλληλουχίας έπρεπε να είναι θετικές για να έχουν θετική RM. Και οι δύο μέθοδοι έπρεπε να είναι αρνητικές για να ληφθεί αρνητική RM. Για το INH, η RM αποτελούνταν μόνο από την καλλιέργεια/DST. Πραγματοποιήθηκαν χρώσεις Ziehl-Neelsen και Auramine-O στα ακατέργαστα και στα επεξεργασμένα μέρη.

Συνολικά στη μελέτη εντάχθηκαν 1.091 ασθενείς στην ομάδα ανίχνευσης περιστατικών και 11 ασθενείς αντίστοιχα στην ομάδα TB με αντοχή στο φάρμακο. Από αυτούς, 1.076 ασθενείς ήταν κατάλληλοι για την ομάδα ανίχνευσης περιστατικών και 10 ασθενείς για την ομάδα TB με αντοχή στο φάρμακο, σύμφωνα με τα κριτήρια του πρωτοκόλλου. Συνολικά 1.053 ασθενείς στην ομάδα ανίχνευσης περιστατικών και 10 ασθενείς στην ομάδα TB με αντοχή στο φάρμακο παρέιχαν συμβατά δείγματα πτυέλου. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν δείγματα λόγω εσφαλμένου χειρισμού και επεξεργασίας, ανεπαρκούς ποσότητας λαμβανομένου δείγματος, απουσίας αντίστοιχων αποτελεσμάτων BD MAX, καθώς και δείγματα που ήταν αρκετά παλαιά για να υποβληθούν σε εξέταση. Συνολικά 1.033 δείγματα ακατέργαστων πτυέλων και 1.034 δείγματα επεξεργασμένων πτυέλων ήταν συμβατά σε επίπεδο BD MAX MDR-TB. Από αυτά, 889 ακατέργαστα πτύελα και 899 επεξεργασμένα πτύελα από 911 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στους υπολογισμούς των χαρακτηριστικών απόδοσης. Τετρακόσιοι ογδόντα εννέα (489) άνδρες και τετρακόσιες είκοσι δύο (422) γυναίκες συμπεριλήφθηκαν στα χαρακτηριστικά απόδοσης. Τα δείγματα με μη συμβατό αποτέλεσμα RM ή χωρίς αποτέλεσμα RM, ή χωρίς αποτέλεσμα BD MAX εξαιρέθηκαν από τους υπολογισμούς των κλινικών δεδομένων. Οποιοδήποτε αρχικό μη αναφερόμενο αποτέλεσμα BD MAX επαναλήφθηκε.

Στον Πίνακα 11 συνοψίζονται τα ποσοστά επιπολασμού που λήφθηκαν για κάθε στόχο ανά χώρα.

Πίνακας 11: Επιπολασμός του MTB και της αντοχής σε RIF και INH με φρέσκα δείγματα ανά χώρα

Χώρα συλλογής	Επιπολασμός RM					
	MTB	RIF	INH	Μόνο αντοχή σε RIF (Ευαισθησία σε INH) ^a	Μόνο αντοχή σε INH (Ευαισθησία σε RIF) ^a	Αντοχή σε RIF και σε INH ^a
Ινδία	43,6% (58/133)	4,9% (2/41)	14,0% (7/50)	0,0% (0/41)	9,8% (4/41)	4,9% (2/41)
Περου	56,6% (151/267)	11,5% (15/130)	15,6% (22/141)	3,1% (4/129)	7,8% (10/129)	7,8% (10/129)
Νότια Αφρική	10,6% (34/320)	3,8% (1/26)	3,4% (1/29)	0,0% (0/26)	0,0% (0/26)	3,8% (1/26)
Ουγκάντα	33,7% (88/261)	2,9% (2/68)	3,9% (3/77)	2,9% (2/68)	4,4% (3/68)	0,0% (0/68)
Σύνολο	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 Ο παρονομαστής είναι το σύνολο των δειγμάτων με αναφερόμενο αποτέλεσμα POS/NEG τόσο για τη σύνθετη RIF RM (καλλιέργεια/DST σε συνδυασμό με NAAT και αμφίδρομο προσδιορισμό αλληλουχίας) όσο και για την INH RM (καλλιέργεια/DST).

Στους Πίνακες 12 και 13 συνοψίζεται η απόδοση του MTB με βάση τις μεθόδους χρώσης Auramine O και Ziehl-Neelsen όταν η μέθοδος πραγματοποιήθηκε από τα ακατέργαστα και επεξεργασμένα πτύελα, αντίστοιχα.

Πίνακας 12: Ευαισθησία MTB με βάση τις μεθόδους χρώσης Auramine O και Ziehl-Neelsen όταν η μέθοδος χρώσης πραγματοποιήθηκε από ακατέργαστα πτύελα

Μέθοδοι χρώσης που εκτελούνται από ακατέργαστα πτύελα	Μέθοδος Auramine O ^a		Μέθοδος Ziehl-Neelsen ^b	
	Ανάλυση BD MAX MDR-TB που πραγματοποιήθηκε σε		Ανάλυση BD MAX MDR-TB που πραγματοποιήθηκε σε	
	Ακατέργαστο πτύελο	Επεξεργασμένο πτύελο	Ακατέργαστο πτύελο	Επεξεργασμένο πτύελο
	Ποσοστό (95% Δ.Ε.)	Ποσοστό (95% Δ.Ε.)	Ποσοστό (95% Δ.Ε.)	Ποσοστό (95% Δ.Ε.)
Ευαισθησία επιχρίσματος θετική	100% (178/178) (97,9%, 100%)	100% (176/176) (97,9%, 100%)	100% (149/149) (97,5%, 100%)	100% (147/147) (97,5%, 100%)
Ευαισθησία επιχρίσματος αρνητική	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 Τα αποτελέσματα του επιχρίσματος δεν ήταν διαθέσιμα για 3 δείγματα με αρνητική μέθοδο αναφοράς.

^b Τα αποτελέσματα του επιχρίσματος δεν ήταν διαθέσιμα για 2 δείγματα με αρνητική μέθοδο αναφοράς.

Πίνακας 13: Ευαισθησία MTB με βάση τις μεθόδους χρώσης Auramine O και Ziehl-Neelsen όταν η μέθοδος χρώσης πραγματοποιήθηκε από επεξεργασμένα πτύελα

Μέθοδοι χρώσης που εκτελούνται από επεξεργασμένα πτύελα	Μέθοδος Auramine O ^α		Μέθοδος Ziehl-Neelsen ^β	
	Ανάλυση BD MAX MDR-TB που πραγματοποιήθηκε σε		Ανάλυση BD MAX MDR-TB που πραγματοποιήθηκε σε	
	Ακατέργαστο πτύελο	Επεξεργασμένο πτύελο	Ακατέργαστο πτύελο	Επεξεργασμένο πτύελο
	Ποσοστό (95% Δ.Ε.)	Ποσοστό (95% Δ.Ε.)	Ποσοστό (95% Δ.Ε.)	Ποσοστό (95% Δ.Ε.)
Ευαισθησία επιχρίσματος θετική	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%)
Ευαισθησία επιχρίσματος αρνητική	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%)

^α Τα αποτελέσματα του επιχρίσματος δεν ήταν διαθέσιμα για 2 δείγματα με αρνητική μέθοδο αναφοράς.

^β Τα αποτελέσματα του επιχρίσματος δεν ήταν διαθέσιμα για 3 δείγματα με αρνητική μέθοδο αναφοράς.

Στον Πίνακα 14 συνοψίζεται η ευαισθησία και η ειδικότητα με βάση τον τύπο του δείγματος και τις θέσεις συλλογής εξέτασης για MTB. Στους Πίνακες 15 και 16 συνοψίζεται η ευαισθησία και η ειδικότητα με βάση τον τύπο του δείγματος για την αντοχή σε RIF και INH.

Πίνακας 14: Ευαισθησία και ειδικότητα MTB φρέσκων δειγμάτων σε σύγκριση με τη σύνθετη RM (καλλιέργεια σε συνδυασμό με NAAT)

Χώρος	Ακατέργαστο πτύελο		Επεξεργασμένο πτύελο	
	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Ευαισθησία	Ειδικότητα
	Ποσοστό (95% Δ.Ε.)	Ποσοστό (95% Δ.Ε.)	Ποσοστό (95% Δ.Ε.)	Ποσοστό (95% Δ.Ε.)
Νότια Αφρική	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%)
Ουγκάντα	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%)
Ινδία	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%)
Περου	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%)
Συνολικά	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%)

Από τα 275 και τα 3 αληθώς θετικά για MTB αποτελέσματα με ακατέργαστα πτύελα από την ομάδα ανίχνευσης περιστατικών και την ομάδα αντοχής αντίστοιχα, για τα 44 η σύνθετη μέθοδος αναφοράς RIF δεν ήταν αξιολογήσιμη. Μεταξύ των 234 αληθώς θετικών για MTB δειγμάτων και με αξιολογήσιμη μέθοδο αναφοράς RIF, 16 δείγματα είχαν αρχικό αποτέλεσμα MTB Low POS και για 3 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στη RIF. Μετά την έγκυρη επανάληψη της δοκιμασίας, το αποτέλεσμα για 9 δείγματα παρέμεινε MTB Low POS και για 2 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στη RIF.

Από τα 263 και τα 3 αληθώς θετικά για MTB αποτελέσματα με επεξεργασμένα πτύελα από την ομάδα ανίχνευσης περιστατικών και την ομάδα αντοχής αντίστοιχα, για τα 36 η σύνθετη μέθοδος αναφοράς RIF δεν ήταν αξιολογήσιμη. Μεταξύ των 230 αληθώς θετικών για MTB δειγμάτων και με αξιολογήσιμη μέθοδο αναφοράς RIF, 28 δείγματα είχαν αρχικό αποτέλεσμα MTB Low POS και για 4 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στη RIF. Μετά την έγκυρη επανάληψη της δοκιμασίας, το αποτέλεσμα για 13 δείγματα παρέμεινε MTB Low POS και για 1 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στη RIF.

Πίνακας 15: Συνολική απόδοση του RIF φρέσκων δειγμάτων σε σύγκριση με τη σύνθετη RM (καλλιέργεια/DST σε συνδυασμό με NAAT και αμφίδρομος προσδιορισμός αλληλουχίας)

	Ακατέργαστο πτύελο	Επεξεργασμένο πτύελο
Συνολική ευαισθησία	94,1% (16/17) ^a (73%, 99%)	93,8% (15/16) ^b (71,7%, 98,9%)
Συνολική ειδικότητα	98,5% (202/205) (95,8%, 99,5%)	97,4% (191/196) (94,2%, 98,9%)

^a Στα 17 δείγματα με αντοχή στη RIF, τα 7 ήταν ευαίσθητα στη RIF ή δεν ήταν αξιολογήσιμα με DST, αλλά με το Xpert MTB/RIF ανιχνεύθηκε αντοχή στη RIF η οποία επιβεβαιώθηκε με αμφίδρομο προσδιορισμό αλληλουχίας. Η αντοχή που ανιχνεύθηκε ήταν L511P, D516Y, D516F, H526N και L533P.

^b Στα 16 δείγματα με αντοχή στη RIF, τα 6 ήταν ευαίσθητα στη RIF με DST, αλλά με το Xpert MTB/RIF ανιχνεύθηκε αντοχή στη RIF η οποία επιβεβαιώθηκε με αμφίδρομο προσδιορισμό αλληλουχίας. Η αντοχή που ανιχνεύθηκε ήταν L511P, D516Y, D516F και L533P.

Από τα 275 και τα 3 αληθώς θετικά για MTBC αποτελέσματα με ακατέργαστα πτύελα από την ομάδα ανίχνευσης περιστατικών και την ομάδα αντοχής, για τα 26 η μέθοδος αναφοράς INH δεν ήταν αξιολογήσιμη. Μεταξύ των 252 αληθώς θετικών για MTBC δειγμάτων και με αξιολογήσιμη μέθοδο αναφοράς INH, 22 δείγματα είχαν αρχικό αποτέλεσμα MTBC Low POS και για 8 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στην INH. Μετά την έγκυρη επανάληψη της δοκιμασίας, το αποτέλεσμα για 17 δείγματα παρέμεινε MTBC Low POS και για 2 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στην INH.

Από τα 263 και τα 3 αληθώς θετικά για MTB αποτελέσματα με επεξεργασμένα πτύελα από την ομάδα ανίχνευσης περιστατικών και την ομάδα αντοχής αντίστοιχα, για τα 23 η μέθοδος αναφοράς INH δεν ήταν αξιολογήσιμη. Μεταξύ των 243 αληθώς θετικών για MTB δειγμάτων και με αξιολογήσιμη μέθοδο αναφοράς INH, 35 δείγματα είχαν αρχικό αποτέλεσμα MTB Low POS και για 12 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στην INH. Μετά την έγκυρη επανάληψη της δοκιμασίας, το αποτέλεσμα για 19 δείγματα παρέμεινε MTB Low POS και για 10 δείγματα δεν αναφέρθηκε αντοχή στην INH.

Πίνακας 16: Συνολική απόδοση INH φρέσκων δειγμάτων σε σύγκριση με τη RM (καλλιέργεια/DST)

	Ακατέργαστο πτύελο	Επεξεργασμένο πτύελο
Συνολική ευαισθησία	81,5% (22/27) (63,3%, 91,8%)	84% (21/25) (65,3%, 93,6%)
Συνολική ειδικότητα	100% (205/205) (98,2%, 100%)	100% (188/188) (98%, 100%)

Συνολικά 1.033 δείγματα ακατέργαστων πτυέλων και 1.034 δείγματα επεξεργασμένων πτυέλων βασίστηκαν σε αποτελέσματα συμβατών δειγμάτων πτυέλου και BD MAX MDR-TB. Οποιοδήποτε αρχικό μη αναφερόμενο αποτέλεσμα BD MAX MDR-TB επαναλήφθηκε. Στον Πίνακα 17 συνοψίζονται τα ποσοστά των αποτελεσμάτων MTB Unresolved (Ανεπίλυτο), Indeterminate (Απροσδιόριστο) και Incomplete (Ελλιπές) με βάση τον τύπο του δείγματος.

Πίνακας 17: Ποσοστό μη αναφερόμενων αποτελεσμάτων MTB UNR, IND, INC και συνολικών αποτελεσμάτων από φρέσκα δείγματα με βάση τον τύπο του πτυέλου

Τύπος δείγματος	MTB Unresolved (UNR)		Indeterminate (IND)		Incomplete (INC)		Συνολικά μη αναφερόμενα αποτελέσματα (UNR+IND+INC)	
	Αρχικό (95% Δ.Ε.)	Έγκυρη επανάληψη (95% Δ.Ε.)	Αρχικό (95% Δ.Ε.)	Έγκυρη επανάληψη (95% Δ.Ε.)	Αρχικό (95% Δ.Ε.)	Έγκυρη επανάληψη (95% Δ.Ε.)	Αρχικό (95% Δ.Ε.)	Έγκυρη επανάληψη (95% Δ.Ε.)
Ακατέργαστο πτύελο	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%)
Επεξεργασμένο πτύελο	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%)

Αναλυτική συμπεριληψιμότητα

Σε αυτή τη μελέτη συμπεριλήφθηκε μια ποικιλία στελεχών-στόχων της ανάλυσης BD MAX TB-MDR. Στα κριτήρια επιλογής των στελεχών περιλαμβάνονταν ευαίσθητα και ανθεκτικά στη ριφαμπίνη και στην ισονιαζίδη απομονωθέντα στελέχη από διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Ένας συνδυασμός ποσοτικά προσδιορισμένων μικροοργανισμών, θερμικών κυτταρολυμάτων (που λήφθηκαν από τη δημόσια συλλογή Belgian Coordinated Collections of Microorganisms/Institute of Tropical Medicine (BCCM/ITM) και γονιδιωμικού DNA συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη. Σαράντα τέσσερα (44) καλά χαρακτηρισμένα στελέχη *M. tuberculosis* υποβλήθηκαν σε δοκιμασία για ανίχνευση RIF/INH με την ανάλυση BD MAX MDR-TB (Πίνακας 18 και 19). Τα στελέχη που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία για συμπεριληψιμότητα ειδών του συμπλέγματος *M. tuberculosis* ήταν τα εξής: *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. cannetti*, *M. microti*, *M. pinnipedii* (Πίνακας 20).

Πίνακας 18: Έλεγχος αντοχής με την ανάλυση BD MAX MDR-TB με θερμικά κυτταρολύματα

Αναγνωριστικό στελέχους	Προέλευση	Αντοχή στη ριφαμπίνη ^α		Αντοχή στην ισονιαζίδη ^β			Αποτέλεσμα BD MAX MDR-TB
		R/S	RRDR κωδικόνιο	R/S	<i>katG</i> κωδικόνιο	<i>inhA</i> pr νουκλεοτίδιο	
041679	Νεπάλ	R	Ser512Gly Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> pr
971524	Μπαγκλαντές	R	Met515Ile Asp516Tyr	S	WT	WT	RIF Resistance Detected
980166	Μπαγκλαντές	R	Ser509Arg His526Arg	S	WT	WT	RIF Resistance Detected
970472	Μπαγκλαντές	S	WT	R	Ser315Ile	WT	INH Resistance Detected Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> pr
041204	Νότια Κορέα	R	Asp516Val	R	WT	C-15T	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> pr
041207	Νότια Κορέα	R	Ser531Leu	R	WT	G-9A	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> pr
041226	Νότια Κορέα	R	Leu511 Pro	R	Ser315Thr	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε <i>inhA</i> pr
041203	Νότια Κορέα	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε <i>inhA</i> pr
042763	Φιλιππίνες	R	Ser531Leu	R	WT	C-15T	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> pr
000440	Καζακστάν	R	Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε <i>inhA</i> pr
020115	Γεωργία	S	WT	R	WT	C-15T	INH Resistance Detected ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> pr
042928	Ισπανία	S	WT	R	Ser315Asn	WT	INH Resistance Detected Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> pr
041668	Γερμανία	S	WT	R	Ser315Thr	C-15T	INH Resistance Detected Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> pr
992092	Γαλλία	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> pr
041655	Βολιβία	R	Ser531Leu	R	Ser315Asn	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> pr
041290	Βραζιλία	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> pr
041281	Βραζιλία	R	Asp516Val	S	Ser315Ser	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF ΚΑΙ INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> pr
041289	Βραζιλία	R	His526Arg	R	Ser315Thr	C-15T	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> pr
042611	Περου	R	His526Arg	R	Ser315Asn	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> pr

Αναγνωριστικό στελέχους	Προέλευση	Αντοχή στη ριφαμπικίνη ^α		Αντοχή στην ισονιαζίδη ^β			Αποτέλεσμα BD MAX MDR-TB
		R/S	RRDR κωδικόνιο	R/S	<i>katG</i> κωδικόνιο	<i>inhA</i> ρ νουκλεοτίδιο	
040850	Νότια Αφρική	R	Leu533Pro	R	Ser315Thr	T-8G	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ
041086	Πουάντα	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	C-15T	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ
991451	Κονγκό	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ
021555	Μπουρουντί	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ

^α R= αντοχή στη ριφαμπικίνη, S= ευαισθησία στη ριφαμπικίνη, WT=ά γριος τύπος, χωρίς αλλαγή σε νουκλεοτίδιο ή κωδικόνιο

^β R=αντοχή στην ισονιαζίδη, S= ευαισθησία στην ισονιαζίδη, WT= άγριος τύπος, χωρίς αλλαγή σε νουκλεοτίδιο ή κωδικόνιο

^γ Φαινοτυπικά ευαισθησία σε INH αλλά αντοχή σε INH με βάση την αλληλουχία του DNA και το BD MAX MDR-TB

Πίνακας 19: Έλεγχος αντοχής με την ανάλυση BD MAXTM MDR-TB με απομονωθέντα στελέχη από την αποθήκη μυκοβακτηρίων της BD

Αναγνωριστικό στελέχους	Αντοχή στη ριφαμπικίνη		Αντοχή στην ισονιαζίδη			Αποτέλεσμα BD MAX MDR-TB
	R/S	RRDR κωδικόνιο	R/S	<i>katG</i> κωδικόνιο	<i>inhA</i> ρ νουκλεοτίδιο	
TB006	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ
TB007	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ
TB009	R	Gln513Lys	S	WT	WT	RIF Resistance Detected
TB010	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF ^γ και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ
TB012 ^α	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ
TB022	R	His526Tyr	S	WT	WT	RIF Resistance Detected
TB023	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ
TB028	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	C-15T	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ
TB037	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ
TB041	R	His526Asp	S	WT	WT	RIF Resistance Detected
TB047	R	Ανίχνευση κωδικονίου 519 (AAC)	S	WT	WT	RIF Resistance Detected
TB049	R	Asp516Val	S	WT	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF, μη αναφερτή αντοχή σε INH ^β
TB053	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ
TB058	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ

Αναγνωριστικό στελέχους	Αντοχή στη ριφαμπικίνη		Αντοχή στην ισονιαζίδη			Αποτέλεσμα BD MAX MDR-TB
	R/S	RRDR κωδικόνιο	R/S	<i>katG</i> κωδικόνιο	<i>inhA</i> ρ νουκλεοτίδιο	
TB059	R	His526Asp	R	Ser315Thr	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ
TB062	R	His526Arg	S	WT	WT	RIF Resistance Detected
TB063	R	Gln513Glu	R	Ser315Thr	WT	Ανιχνεύθηκε αντοχή σε RIF και INH Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ
TB094	R	Leu511Pro Ser512Thr	S	WT	WT	RIF Resistance Detected
TB112	R	His526Leu	R	Ser315Thr	WT	RIF Resistance Detected Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ
TB121	S	WT	R	Ser315Asn	C-15T	INH Resistance Detected Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ
TB123	S	WT	R	Ser315Thr	WT	INH Resistance Detected Ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>katG</i> ΔΕΝ ανιχνεύθηκε μετάλλαξη <i>inhA</i> ρ

^a Γονιδιωματικό DNA

^b Φαινοτυπικά ευαίσθητος σε INH αλλά μη αναφερτή αντοχή σε INH με βάση την αλληλουχία του DNA και το BDMAX MDR-TB

^γ Στο 20% των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων εξετάσεων δεν αναφέρθηκαν αποτελέσματα RIF για το απομονωμένο στέλεχος TB010 στη συγκέντρωση που εξετάστηκε. Η μετάλλαξη Ser531Leu ανιχνεύθηκε επιτυχώς στο απομονωμένο στέλεχος TB053, συνεπώς το TB010 δεν έχει ελεγχθεί σε υψηλότερες συγκεντρώσεις.

Πίνακας 20: Συμπεριληψιμότητα *M. tuberculosis*

Μικροοργανισμός συμπλέγματος MTB	Αναγνωριστικό στελέχους
<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> ^β	BCCM/ITM 2015-00021

^a Θερμικό κυτταρόλυμα

^β Γονιδιωματικό DNA

Αναλυτική ευαισθησία

Η αναλυτική ευαισθησία (όριο ανίχνευσης ή LoD) για την ανάλυση BD MAX MDR-TB προσδιορίστηκε ως εξής: Πριν από την έναρξη σε αυτή τη μελέτη, παρασκευάστηκαν και προσδιορίστηκαν ποσοτικά απομονωθέντα στελέχη από μικροοργανισμούς *M. tuberculosis* και *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin). Οι μικροοργανισμοί μεταφέρθηκαν σε σωληνάριο δείγματος που περιείχε επεξεργασμένο με STR πτύελο ή ίζημα πτυέλου, το οποίο είχε προσδιοριστεί εκ των προτέρων ότι ήταν αρνητικό για όλους τους στόχους που ανιχνεύθηκαν από την ανάλυση BD MAX MDR-TB. Αξιολογήθηκε ένα υποτιθέμενο LoD για κάθε μικροοργανισμό που υποβλήθηκε σε δοκιμασία με τουλάχιστον 36 επαναλήψεις ανά τύπο δείγματος (πτύελο ή ίζημα πτυέλου), χρησιμοποιώντας 3 διαφορετικές παρτίδες παραγωγής της ανάλυσης BD MAX MDR-TB. Το LoD για κάθε συγκεκριμένο μικροοργανισμό επιβεβαιώθηκε με την εξέταση τουλάχιστον 20 επιπλέον αντιγράφων στην προσδιορισμένη συγκέντρωση LoD. Η αναλυτική ευαισθησία (LoD) ορίστηκε ως η χαμηλότερη συγκέντρωση στην οποία τουλάχιστον το 95% όλων των επαναληπτικών δοκιμασιών αναμένεται να δώσει θετικό αποτέλεσμα (ανατρέξτε στον Πίνακα 21).

Πίνακας 21: Όριο της ανίχνευσης από το BD MAX MDR-TB

Μικροοργανισμός (στέλεχος)	Υποτιθέμενο LoD	Πτύελο (CFU/ml)	Ίζημα πτυέλου (CFU/ml)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Αντοχή	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Αντοχή	6,0	

Αναλυτική ειδικότητα (Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα και αποκλειστικότητα)

Η ανάλυση BD MAX MDR-TB πραγματοποιήθηκε σε δείγματα που περιείχαν φυλογενετικά σχετιζόμενα είδη και άλλους μικροοργανισμούς (βακτήρια, ιοί και ζυμομύκητες) που είναι πιθανόν να βρεθούν σε δείγματα πτυέλων. Τα βακτηριακά κύτταρα και οι ζυμομύκητες υποβλήθηκαν σε εξέταση στο σωληνάριο ρυθμιστικού διαλύματος δείγματος σε συγκέντρωση $\geq 1 \times 10^6$ cells/ml ή CFU/ml και *Chlamydia* σε $>1 \times 10^6$ EB/ml, σε επεξεργασμένα με STR ανθρώπινα πτύελα. Τα είδη των ιών, των βακτηρίων ή των ζυμομυκήτων που δεν λήφθηκαν εύκολα υποβλήθηκαν σε *in silico* ανάλυση με κάθε στόχο της ανάλυσης MDR-TB. Συνολικά, εξετάστηκαν 114 μικροοργανισμοί, οι οποίοι παρουσιάζονται στον Πίνακα 22. Οι μικροοργανισμοί που υποβλήθηκαν σε *in silico* ανάλυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 23. Όλα τα βακτηριακά στελέχη και οι ζυμομύκητες που εξετάστηκαν έδωσαν αρνητικά αποτελέσματα με την ανάλυση BD MAX MDR-TB.

Πίνακας 22: Αποτελέσματα ειδικότητας BD MAX MDR-TB (βακτήρια, ζυμομύκητες και ιοί)

Μικροοργανισμός		
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i> που παράγει 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 parapertussii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Mycobacterium ulcerans</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella micdadei</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Neisseria lactamica</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Neisseria sicca</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> Serovar H	<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Salmonella enterica</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Mycobacterium malmoense</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus equinus</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	<i>Streptococcus vestibularis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Streptococcus oralis</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus criceti</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Streptococcus constellatus</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>	
<i>Streptococcus equi</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>	

Πίνακας 23: *In-silico* ανάλυση BD MAX MDR-TB

Μικροοργανισμός	
Αδενοϊός	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Ιός της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Ιός ανθρώπινης γρίπης (Τύπος Α)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Ιός ανθρώπινης γρίπης (Τύπος Β)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Human Metapneumovirus	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
Ιός ανθρώπινης παραγρίπης τύπου 1	<i>Mycobacterium leprae</i>
Ιός ανθρώπινης παραγρίπης τύπου 2	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Ιός ανθρώπινης παραγρίπης τύπου 3	<i>M. shimoidei</i> ^a
Ιός ανθρώπινης παραγρίπης τύπου 4	<i>Nocardia farcinica</i>
Ιός παρωτίτιδας	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Ιός αναπνευστικού συγκυτίου	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Ρινοϊός	<i>Penicillium</i> spp.
Ιός ερυθράς	<i>Rhizopus</i> spp.
Ιός Rubella	<i>Scedosporium</i> spp.
Ιός έρπητα ζωστήρα-ανεμοβλογιάς	<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 Οι εκκινητές που απαιτούνται για την ενίσχυση του DNA-στόχου των *M. obuense* και *M. shimoidei* έχουν επίσης αρκετές αναντιστοιχίες ζευγών βάσης που μειώνουν την αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης αυτών των στόχων.

Ουσίες παρεμβολής

Τριάντα τέσσερις (34) βιολογικές και χημικές ουσίες που θα μπορούσαν περιστασιακά να βρεθούν σε ανθρώπινα πτύελα αξιολογήθηκαν για την πιθανότητα παρεμβολής στην ανάλυση BD MAX MDR-TB. Οι ουσίες εξετάστηκαν στα επίπεδα που περιγράφονται στον πίνακα 24 παρακάτω, τόσο παρουσία όσο και απουσία του *M. bovis* BCG σε συγκέντρωση 2x MTBC LoD. Από τις 34 ουσίες που εξετάστηκαν, μόνο για μία ουσία, τη βλεννίνη 5%, διαπιστώθηκε αναστολή της ανάλυσης. Μετά την αραίωση της βλεννίνης σε ποσοστό 1,5% η αναστολή δεν παρατηρήθηκε πλέον. Δεν αναφέρθηκε καμία άλλη παρεμβολή από τις άλλες ουσίες που εξετάστηκαν (ανατρέξτε στον Πίνακα 24).

Πίνακας 24: Ενδογενείς και εξωγενείς ουσίες που εξετάστηκαν με την ανάλυση BD MAX MDR-TB

Ουσία	Result (Αποτέλεσμα)	Ουσία	Result (Αποτέλεσμα)
Λιδοκαΐνη (12 µg/ml)	NI	Φαινυλεφρίνη (50% v/v)	NI
Μουπιροσίνη (5% w/v)	NI	Οξυμεταζολίνη (20% v/v)	NI
Στρεπτομυκίνη (25 µg/ml)	NI	Ρινικό εκνέφωμα χλωριούχου νατρίου (100%)	NI
Ζαναμιβίρη (10 mg/ml)	NI	NaCl (5% w/v)	NI
Ανθρώπινο αίμα (40% v/v)	NI	Βενζοκαΐνη (5%w/v)	NI
Γαστρικό οξύ (100%)	NI	Γουαιφενεσίνη (5 mg/ml)	NI
Ανθρώπινο DNA (1,0E+6 κύτταρα/ml)	NI	Χλωριούχο κετυλπυριδίνιο (0,5%)	NI
Ανθρώπινα λευκά αιμοσφαίρια (100% λευκή στιβάδα)	NI	Νικοτίνη (4 µg/ml)	NI
Μυκίνη (5%)	I ^a	Τομπραμυκίνη (24 µg/ml)	NI
Listerine (20% v/v)	NI	Αμοξικιλίνη (75,2 µg/ml)	NI
Επινεφρίνη (1 mg/ml)	NI	Λεβοφλοξασίνη (5 mg/ml)	NI
Έλαιο τειόδεντρου (1% v/v)	NI	Πενταμιδίνη (300 ng/ml)	NI
Goldenseal (100%)	NI	Ισονιαζίδη (50 µg/ml)	NI
Albuterol sulfate (100 µg/ml)	NI	Ριφαμπίνη (120 µg/ml)	NI
Βουδεσονίδη (12,8 µg/ml)	NI	Πυραζιναμίδα (500 µg/ml)	NI
Φλουτικαζόνη (5 µg/ml)	NI	Εθαμβουτόλη (60 µg/ml)	NI
Zicam (1 στείλεός/1,67 ml δείγματος πτυέλων)	NI	Στρεπτομυκίνη (25 µg/ml)	NI

NI: Μη αναφερτή παρεμβολή στην ανάλυση BD MAX MDR-TB.

I: Αναφερτή παρεμβολή στην ανάλυση BD MAX MDR-TB.

^a 1,5% w/v μέγιστη συγκέντρωση όπου δεν παρατηρήθηκε παρεμβολή.

Μεικτή λοίμωξη–Παρεμβολή ανταγωνιστικών στόχων

Η μελέτη μεικτής λοίμωξης/παρεμβολής ανταγωνιστικών στόχων σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της ικανότητας της ανάλυσης BD MAX MDR-TB να ανιχνεύει χαμηλά θετικά αποτελέσματα παρουσία μικροοργανισμών μη φυματιωδών μυκοβακτηριδίων (NTM) που μπορεί να υπάρχουν στα ανθρώπινα πτύελα. Τέσσερις (4) μικροοργανισμοί εξετάστηκαν σε υψηλή συγκέντρωση (1×10^6 κύτταρα/ml πτυέλων) αναμειγμένοι με *M. bovis* BCG σε συγκέντρωση 2x MTBC LoD. Οι μικροοργανισμοί που εξετάστηκαν ήταν οι *M. avium*, *M. intracellular*, *M. kansasii* και *M. malmoense*. Το MTBC ανιχνεύθηκε επιτυχώς από την ανάλυση BD MAX MDR-TB όταν συνδυάστηκε με τα παρασκευάσματα μεικτής λοίμωξης προσομοιωμένης υψηλής συγκέντρωσης στόχου.

Ακρίβεια

Η ακρίβεια εντός εργαστηρίου αξιολογήθηκε για την ανάλυση BD MAX MDR-TB σε ένα (1) κέντρο. Η εξέταση πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια 12 ημερών, με 2 εκτελέσεις ανά ημέρα (από 2 διαφορετικούς τεχνολόγους) για συνολικά 24 εκτελέσεις. Κάθε πάνελ περιλάμβανε στέλεχος άγριου τύπου του *M. tuberculosis* (ευαίσθητο σε RIF και INH) και παρασκευάστηκε σε μη επεξεργασμένα πτύελα. Οι ακόλουθες συγκεντρώσεις χρησιμοποιήθηκαν ως επίπεδα εμπλουτισμού του μικροοργανισμού-στόχου που περιλήφθηκε σε κάθε μέλος του πάνελ:

- Μέτρια θετική (MP) αντοχή: ≥ 2 και ≤ 3 x LoD
- Μέτριο θετικό (MP) MTB: ≥ 2 και ≤ 3 x LoD
- Χαμηλή θετική (LP) αντοχή: ≥ 1 και < 2 x LoD
- Χαμηλό θετικό (LP) MTB: ≥ 1 και < 2 x LoD
- Αληθώς αρνητικό (TN): Αρνητικό δείγμα (χωρίς στόχο)

Τα αποτελέσματα της μελέτης ακριβείας για τα δείγματα TN, Resistance MP, MTB MP και Resistance MP κατέδειξαν συμφωνία 100% (Πίνακας 25). Τα αποτελέσματα της μελέτης ακριβείας για τα δείγματα Resistance LP κατέδειξαν συμφωνία 98,6%. Όλα τα αρχικά μη αναφερόμενα αποτελέσματα, εκτός από ένα, επαναλήφθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες του ένθετου συσκευασίας. Τα δείγματα που αρχικά έδωσαν αποτέλεσμα <MTB Low POS>, μετά την επανάληψη της εξέτασης έδωσαν το αναμενόμενο αποτέλεσμα.

Πίνακας 25: Αποτελέσματα μελέτης ακριβείας χρησιμοποιώντας μία παρτίδα ανάλυσης BD MAX MDR-TB

Κατηγορία	Συμφωνία με αναμενόμενα αποτελέσματα	
	<i>M. tuberculosis</i> (95% CI)	Αντοχή (95% CI)
MP	100% 72/72 (94,9–100,0)	100% 72/72 (94,9–100,0)
LP	100% 72/72 (94,9–100,0)	98,6% 70/71 (92,4–99,8)
TN ^a	100% 72/72 (94,9–100,0)	100% 72/72 (94,9–100,0)

^a Για την κατηγορία True Negative (TN) η αναφερόμενη συμφωνία υποδηλώνει το ποσοστό των αρνητικών αποτελεσμάτων.

Αναπαραγωγικότητα

Η μελέτη αναπαραγωγικότητας ανά όργανο πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το ίδιο πάνελ όπως περιγράφηκε για τη μελέτη ακριβείας παραπάνω.

Τα δείγματα κάθε κατηγορίας εξετάστηκαν εις τριπλούν, σε πέντε (5) διαφορετικές ημέρες, από δύο (2) διαφορετικούς τεχνολόγους, σε τρία (3) διαφορετικά όργανα χρησιμοποιώντας μία (1) παρτίδα αντιδραστηρίων.

Για την αναπαραγωγικότητα ανά όργανο, το συνολικό ποσοστό συμφωνίας ήταν 100% για τα MTB MP, MTB LP, MP αντοχή και TN. Το συνολικό ποσοστό συμφωνίας ήταν 97,8% για την MP αντοχή (Πίνακας 26). Η ποσοτική αναπαραγωγικότητα στα κέντρα και ανά κατηγορία δείγματος παρουσιάζεται παρακάτω στον Πίνακα 27.

Πίνακας 26: Αποτελέσματα μελέτης αναπαραγωγικότητας ανά όργανο χρησιμοποιώντας μία παρτίδα ανάλυσης BD MAX MDR-TB

Κατηγορία	Όργανο 1	Όργανο 2	Όργανο 3	Συνολικά	
				Συμφωνία	95% Δ.Ε.
TN	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100,0)
MTB LP	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100,0)
LP Αντοχή	100% (30/30)	96,6% (28/29)	96,7% (29/30)	97,8% (87/89)	(92,2–99,4)
MTB MP	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100,0)
Resistance MP	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9–100,0)

Πίνακας 27: Συνολικά αποτελέσματα μελέτης αναπαραγωγιμότητας ανά όργανο με υποκείμενη αριθμητική βαθμολογία CT

Μεταβλητή	Κατηγορία	Συμφωνία/N	Μέση τιμή	Εντός της εκτέλεσης		Μεταξύ εκτελέσεων εντός της ημέρας		Μεταξύ ημερών		Μεταξύ οργάνων		Συνολικά	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Βαθμολογία Ct. (MTB1)	MP	59/90	38,6	0,81	2,1	0,00	0,0	0,21	0,6	0,00	0,0	0,84	2,2
	LP	52/90	38,5	0,88	2,3	0,38	1,0	0,00	0,0	0,18	0,5	0,98	2,5
Βαθμολογία Ct. (MTB2)	MP	90/90	35,8	0,70	1,9	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	0,3	0,71	2,0
	LP	90/90	36,1	0,74	2,1	0,00	0,0	0,06	0,2	0,29	0,8	0,80	2,2

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Οι τιμές που εμφανίζονται είναι αυτές που λήφθηκαν για τον στόχο στα δείγματα που έδωσαν αποτέλεσμα MTB Detected.

Για τη μελέτη αναπαραγωγιμότητας ανά παρτίδα, τρία αντίγραφα των δειγμάτων σε κάθε κατηγορία εξετάστηκαν με τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων σε ένα όργανο, με 2 εκτελέσεις ανά ημέρα κατά τη διάρκεια πέντε ξεχωριστών ημερών. Τα πάνελ που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα ίδια όπως περιγράφηκε στην ενότητα «Ακρίβεια», παραπάνω. Τα αποτελέσματα από τις 5 ημέρες μελέτης ανά όργανο χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να αποτελέσουν τα δεδομένα για μία παρτίδα αντιδραστηρίων για τη μελέτη ανά παρτίδα. Για την αναπαραγωγιμότητα ανά παρτίδα, το συνολικό ποσοστό συμφωνίας ήταν 98,9% για MTB MP, MTB LP και MP αντοχή, 96,6% για LP αντοχή και 100% για TN αντίστοιχα (Πίνακας 28).

Πίνακας 28: Αποτελέσματα μελέτης αναπαραγωγιμότητας ανά παρτίδα χρησιμοποιώντας τρεις παρτίδες ανάλυσης BD MAX MDR-TB

Κατηγορία	Παρτίδα 1	Παρτίδα 2	Παρτίδα 3	Συνολικά	
				Συμφωνία	95% Δ.Ε.
TN	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)	(95,9%, 100%)
MTB LP	100% (30/30)	100% (30/30)	96,7% (29/30)	98,9% (89/90)	(94,0%, 99,8%)
LP αντοχή	96,6% (28/29)	96,7% (29/30)	96,7% (29/30)	96,6% (86/89)	(90,6%, 98,8%)
MTB MP	100% (30/30)	100% (30/30)	96,7% (29/30)	98,9% (89/90)	(94,0%, 99,8%)
Resistance MP	100% (30/30)	96,7% (29/30)	100% (30/30)	98,9% (89/90)	(94,0%, 99,8%)

Μόλυνση εκ μεταφοράς – Διασταυρούμενη επιμόλυνση

Διενεργήθηκε μια μελέτη για τη διερεύνηση της επιμόλυνσης εντός της εκτέλεσης και μεταξύ εκτελέσεων κατά την επεξεργασία δειγμάτων με υψηλό βακτηριακό φορτίο MTBC στην ανάλυση BD MAX MDR-TB. Το θετικό πάνελ αποτελούνταν από μικροοργανισμό MTBC εμπλουτισμένο σε επεξεργασμένο με STR πτύελο σε συγκέντρωση 1×10^6 CFU/ml. Τα αρνητικά μέλη του πάνελ δεν περιείχαν κανέναν μικροοργανισμό MTBC. Δώδεκα (12) αντίγραφα του υψηλά θετικού μέλους του πάνελ και 12 αντίγραφα του αρνητικού μέλους του πάνελ εξετάστηκαν σε κάθε εκτέλεση εναλλάσσοντας τα αρνητικά και τα θετικά δείγματα. Συνολικά 9 εκτελέσεις, με 24 δείγματα σε κάθε εκτέλεση, πραγματοποιήθηκαν σε πολλά όργανα. Από τα 108 αρνητικά δείγματα που εξετάστηκαν σε αυτή τη μελέτη, ένα δείγμα έδωσε θετικό αποτέλεσμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

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).

Ιστορικό αλλαγών

Αναθεώρηση	Ημερομηνία	Σύνοψη αλλαγών
(08)	2019-06	Ενημερώθηκε το πεδίο R/S για το Αναγνωριστικό στελέχους TB112 στον Πίνακα 19. Ενημερώθηκε το όριο της ανίχνευσης στο πεδίο Πτύελο (CFU/ml) για το <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) MTBC στον Πίνακα 21.
(09)	2020-05	Μετατροπή των έντυπων οδηγιών χρήσης σε ηλεκτρονική μορφή και προσθήκη πληροφοριών πρόσβασης για τη λήψη του εγγράφου από το bd.com/e-labeling . Διευκρινίστηκε η χρήση για την οποία προορίζεται. Προσθήκη επιπλέον πληροφοριών στην ενότητα «Αντιδραστήρια και υλικά». Ενημέρωση των Εικόνων 1, 2 και 3. Προστέθηκε περιορισμός όσον αφορά τους παιδιατρικούς ασθενείς. Ενημερώθηκε και διευκρινίστηκε η ενότητα Χαρακτηριστικά απόδοσης. Ενημέρωση των διευθύνσεων των Χορηγών στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία.
(10)	2020-11	Ενημέρωση των πληροφοριών GHS στην ενότητα «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις». Οι πίνακες απόδοσης αναθεωρήθηκαν σύμφωνα με μια βελτίωση στην ανίχνευση της αντοχής σε RIF που εφαρμόστηκε στο λογισμικό. Αυτή η αλλαγή οδήγησε στην ενημέρωση των αριθμών ανίχνευσης RIF στους πίνακες και σχετικά με τους πίνακες 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26, και 28.

Μερικά σύμβολα που παρατίθενται παρακάτω ενδέχεται να μην ισχύουν για το συγκεκριμένο προϊόν.



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



Use by / Използвайте до / Spotfeujtje do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Uputrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlietot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Upotřebiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати доліне / 使用截止日期

YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = konec měsíce)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned)
JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
ÉÉÉÉ-HH-NN / ÉÉÉÉ-HH (HH = hónap utolsó napja)
AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
ЖОЖОЖ-АА-КК / ЖОЖОЖ-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 beigās)
JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutten av måneden)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fim do mês)
AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutet av månaden)
YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
PPPP-MM-ДД / PPPP-MM (MM = кінець місяця)
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)



REF Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Каталог нөмірі / 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



EC REP Authorized Representative in the European Community / Оторизан представитель в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autoriserter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitadud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizuirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliojasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Reprezentante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avvurpa Toppluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 欧洲共同体授权代表



IVD 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 pomagala 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 prietaisai / Medicinas ierices, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispositiv medical pentru diagnostica in vitro / Медицинский прибор для диагностики ин витро / Medicinska pomočka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики ин витро / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температури ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperatuuri piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperaturas ierobežojumi / Temperatuurlimiet / Temperaturbegrensing / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenje 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-code (parti) / Kod partii (seria) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / 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> тесттери үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor "n" testen / Inholder tilstrækkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(а) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli maldeme içerir / Вистачить для анализів: <n> / 足够进行 <n> 次检测
	Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaitykite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultați instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明
	Do not reuse / Не използвайте отново / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Pajdalanabandyz / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolosiți / Не использовать повторно / Nepoužívať opakovane / Ne upotrebľavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullannamayi / Не використовувати повторно / 请勿重复使用
	Serial number / Сериен номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sērijas numurs / Serie nummer / Numer serjyn / Número de série / Număr de serie / Сериальный номер / Seri numarasi / 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 / Réserve à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárlag 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 evaluating av IVD-ydelse / Tyklo do oceny wydajności IVD / Uso esclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu účinka u in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirilmesi için / Тільки для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估
	For US: "For Investigational Use Only" Lower limit of temperature / Долен лимит на температурата / Dolní hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inférieure de température / Alumine temperatuuripiiri / Limite inférieure de température / Najniza dozvoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Температураның төменгі рұқсат шегі / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurlimiet / Nedre temperaturgrænse / Dolna granica temperatury / Limite minimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sicaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限
	Control / Контроль / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolé / Kontrole / 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 / Pozitivna kontrola / Pozitiv kontrol / Controllo positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitívá kontrolé / Positieve controle / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивный 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 / Negativa kontrola / Negativ kontroll / Controllo negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negatívá kontrolé / Negatieve controle / Kontrola ujemna / Controllo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatif kontrol / Негативный контроль / 阴性对照试剂
	Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: этиленов оксид / Způsob sterilizace: etylenoxid / Steriliseringsmetode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: ethyleneoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseringsmetode: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacji: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metoda di sterilizzazione: ossido di etilene / Стерилизация әдісі – этилен тотығы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksid / Gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxide / Steriliseringsmetode: etylenoksid / Metoda sterylizacji: tenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metóda sterilizácie: etylénoxid / 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 / Steriliseringsmetode: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metoda di sterilizzazione: irradiazione / Sterilizacijos būdas: spūnės tyčypis / 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 / Metóda sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračevanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: irradasyon / Метод стерилизації: опроміненням / 灭菌方法: 辐射
	Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Biooogilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológico veszélyes / Rischio biologico / Biologijainis tūekveldepr / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biolojik Riskler / Биологічна небезпека / 生物学风险
	Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте справка в придружаващите документи / Pozor! Prostudujte si příloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatust! Lugeda kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upporeenje, koristi prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dmesio, žiurkíte pridedamus dokumentus / Piesardziba, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Výstraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažnja! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увара: див. супутню документацию / 小心, 请参阅附带文档。
	Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiiri / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның рұқсат етілген жоғарғы шегі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrænse / Górna granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Øvre temperaturgräns / Sicaklık üst sınırı / Максимальна температура / 温度上限
	Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostředí / Orbevares tørt / Trocklagern / Φυλάξτε το στεγνό / Manter seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ күйінде ұста / 건조 상태 유지 / Laikykite sausai / Uzglabāt sausu / Droog houden / Houdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávajte v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras tørt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологи / 请保持干燥
	Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Orsamlingsstidspunkt / 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 coleta / Ora colectării / Время сбора / Doba odboru / Vreme prikupljanja / Uppsamlingsstid / Toplama zamani / Час забору / 采集时间
	Peel / Обенете / Otevíte zde / Ábn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Ұстіңгі қабатын алып таста / 벗기다 / Plęsti cia / Atimēt / Schillen / Trek av / Oderwać / Destacar / Se dezlipște / Отклеить / Odhrnitie / Oljűstti / Dra isar / Ayırma / Відклепти / 撕下
	Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διάτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik tescy / 결핵선 / Perforacija / Perforância / Perforatie / Perforacj / Perforação / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Perforapacija / 穿孔



Do not use if package damaged / Не използвайте, ако опаковката е повредена / Nepoužívejte, je-li obal poškozený / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhal beschädigter Packung nicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιώ. / No usar si el paquete está dañado / Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud / Ne pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használja, ha a csomagolás sérült / Non usare se la confezione è danneggiata / Erep paket buzylgan bolca, pайдаланба / 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 използвайте при повреждени упаковки / Nepoužívať, ak je obal poškodený / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalaj hasar görmüşse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженої упаковки / 如果包装破损, 请勿使用



Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte přilišnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgusest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Övja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Салкын жерде сакта / 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 награвать / Uchovávať mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Берегти від дії тепла / 请远离热源



Cut / Срежете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Rezi / Vágja ki / Tagliare / Keciңiz / 잘라내기 / Kirpti / Nogrietz / 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 / Жинаған тізбекүні / 수집 날짜 / Paëmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato prøvetaking / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Dátum odberu / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplama tarihi / Дата забору / 采集日期 / μL/test / μL/тест / μL/Test / μL/εξέταση / μL/prueba / μL/teszt / μL/테스트 / мкл/тест / μL/tyrimas / μL/pārbaude / μL/teste / мкл/анализ / μL/检测



Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte svėtlui / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de la luz / Hoida eemal valgusest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svjetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródeł światła / Manter ao abrigo da luz / Feriti de lumină / Хранить в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Берегти від дії світла / 请远离光线



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



Patient ID number / ИД номер на пациента / ID pacienta / Patientens ID-nummer / Patienten-ID / Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς / Número de ID del paciente / Patsiendi ID / No d'identification du patient / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялық нөмірі / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacienta / Número da ID do doente / Numār ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Идентификатор пациента / 患者标识号



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

 bd.com/e-labeling



Τεχνική Εξυπηρέτηση και Υποστήριξη: Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της BD ή τη διεύθυνση 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.