

BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Testkit

Zur Empfindlichkeitsprüfung von *Mycobacterium tuberculosis* gegen Antituberkulotika



8008200(05)
2019-09
Deutsch

VERWENDUNGSZWECK

Das BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Testkit ist ein qualitatives Schnellverfahren zur Empfindlichkeitsprüfung von *Mycobacterium tuberculosis* aus Kulturen gegen Streptomycin (STR), Isoniazid (INH), Rifampin (RIF) und Ethambutol (EMB). Das BD BACTEC MGIT 960 STR 4.0-Testkit und das BD BACTEC MGIT 960 INH 0.4-Testkit sind zur Empfindlichkeitsprüfung bei höheren Arzneimittelkonzentrationen vorgesehen.

Die BD BACTEC MGIT 960-Testkits zur Empfindlichkeitsprüfung werden mit dem BD BACTEC MGIT 960- und BD BACTEC MGIT 320-System.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG

Zur ordnungsgemäßen Behandlung von Tuberkulose-Patienten sind Empfindlichkeitsprüfungen gegen Antituberkulotika unerlässlich. Tuberkulose wird normalerweise mit einer Kombination von Antituberkulotika wie Streptomycin, Isoniazid, Rifampin und Ethambutol behandelt. Dabei ist wichtig, daß die angewendeten Antituberkulotika eine ausreichende Aktivität gegen *Mycobacterium tuberculosis* aufweisen, d. h., das Bakterienisolat muß gegen das Arzneimittel empfindlich sein.

Mycobacterium tuberculosis mit Mehrfachresistenz (MDR-TB) hat sich in letzter Zeit zu einem schwerwiegenden öffentlichen Gesundheitsproblem entwickelt.¹ Resistenz gegen eines der Primärtherapeutika Streptomycin (STR), Isoniazid (INH), Rifampin (RIF) und Ethambutol (EMB) erschwert die Behandlung der Erkrankung und führt zu höheren Kosten. Der schnelle Nachweis dieser resistenten Isolate ist von maßgeblicher Bedeutung für eine wirksame Behandlung des Patienten.

Bei einer weitverbreiteten Methode zur Empfindlichkeitsprüfung von Mykobakterien, bekannt als Proportionsmethode,² wird Middlebrook- und Cohn-7H10-Agar verwendet. Dabei werden Koloniezahlen auf Medien mit und ohne Arzneimittel verglichen. Resistenz gegen ein Arzneimittel ist nachgewiesen, wenn mindestens 1 % der Bakterienpopulation gegen die im Test verwendete Arzneimittelkonzentration resistent ist. Ergebnisse liegen im allgemeinen nach 21-tägiger Inkubation vor.

Bei der Proportionsmethode wird die Empfindlichkeitsprüfung von *Mycobacterium tuberculosis* herkömmlicherweise mit zwei Antibiotikakonzentrationen durchgeführt. Das Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) empfiehlt weiterhin, bei Anwendung der Proportionsmethode zwei Konzentrationen der Primärarzneimittel (außer Rifampin) zu verwenden. Die für die Proportionsmethode empfohlenen niedrigen Konzentrationen sind die kritischen Konzentrationen für diese Arzneimittel. Die kritische Konzentration ist die Arzneimittelkonzentration, bei der ein Isolat entweder als resistent oder empfindlich eingestuft werden kann. Ein Isolat wird als resistent eingestuft, wenn mindestens 1 % der Testpopulation in Gegenwart der kritischen Konzentration des Arzneimittels wächst. Die hohe Arzneimittelkonzentration wird zur Erstellung eines Resistenzprofils innerhalb der Population verwendet. Anhand dieses Ergebnisses kann der Arzt entscheiden, ob eine Anpassung der Arzneimitteltherapie erforderlich ist.

Der BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Test liefert die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung in den meisten Fällen früher als die Proportionsmethode.

Bei der Entwicklung des BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Tests wurden die kritischen Konzentrationen für Streptomycin, Isoniazid, Rifampin und Ethambutol etwas niedriger angesetzt als die kritischen Konzentrationen der Proportionsmethode, um zu vermeiden, daß Isolate fälschlicherweise als empfindlich beurteilt werden. Dies gilt besonders für Streptomycin, bei dem viele Isolate nahe an der für die Proportionsmethode empfohlenen kritischen Konzentration liegen. Aus diesem Grund wurde für Streptomycin und Isoniazid eine zweite, höhere Konzentration angesetzt. Wenn ein Isolat bei der kritischen Konzentration als „empfindlich“ getestet wird, kann dieser Befund ausgegeben werden, und weitere Untersuchungen sind nicht erforderlich. Isolate, die bei der kritischen Konzentration von Streptomycin, Isoniazid und/oder Ethambutol resistent sind, sollten entweder mit dem BD BACTEC MGIT-System oder einer alternativen Methode bei einer höheren Arzneimittelkonzentration getestet werden. In diesem Fall kann der Befund als „resistent bei kritischer Konzentration“ ausgegeben werden, mit dem Vermerk, daß eine zusätzliche Prüfung bei einer höheren Konzentration durchgeführt wird.

Die Testung von resistenten Isolaten bei einer höheren Konzentration ist wichtig für die Identifizierung von Isolaten mit geringer Resistenz, d. h. Isolaten, die bei der kritischen Konzentration resistent und bei der hohen Konzentration empfindlich sind.

Die hohen Konzentrationen im BD BACTEC MGIT-System wurden niedriger angesetzt als die Konzentrationen, die bei der Proportionsmethode Anwendung finden. Aufgrund dieser Konfiguration des BD BACTEC MGIT-Systems korreliert das Ergebnis „resistent“ (insbesondere bei Streptomycin) ggf. nicht immer mit einem Resistenzbefund, der bei der hohen Konzentration mit der Proportionsmethode erzielt wurde. Falls ein Isolat bei der hohen Konzentration von Streptomycin als „resistent“ getestet wird, sollte es anhand einer alternativen Methode bei der gleichen Konzentration getestet werden.

VERFAHRENSGRUNDLAGEN

Das BD BBL MGIT 7-mL-Indikatorröhrchen für Mykobakterienwachstum enthält eine modifizierte Middlebrook-7H9-Bouillon, die das Wachstum und den Nachweis von Mykobakterien fördert (siehe Packungsbeilage für das BD BBL MGIT 7-mL-Indikatorröhrchen). Das MGIT-Indikatorröhrchen ist ein 16 x 100-mm-Röhrchen, in dessen rundem Boden eine fluoreszierende Verbindung in Silikon eingebettet ist. Die fluoreszierende Verbindung spricht auf das Vorliegen von in der Bouillon aufgelöstem Sauerstoff an. Anfänglich ist nur wenig Fluoreszenz nachweisbar, da der aufgelöste Sauerstoff die Emissionen der Verbindung absorbiert. Später nehmen die aktiv wachsenden und respirierenden Mikroorganismen den Sauerstoff auf und ermöglichen die Fluoreszenz der Verbindung.

Das BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Testkit ist ein qualitativer Test, der 4–13 Tage dauert. Der Test basiert auf dem Vergleich des Wachstums eines *M. tuberculosis*-Isolats in einem arzneimittelhaltigen gegenüber einem arzneimittelfreien Röhrchen (Wachstumskontrolle). Das BD BACTEC MGIT-Gerät kontrolliert die Röhrchen auf zunehmende Fluoreszenz. Die Empfindlichkeit bzw. Resistenz wird vom Gerät anhand einer Fluoreszenzanalyse im arzneimittelhaltigen Röhrchen im Vergleich zur Fluoreszenz im Wachstumskontrollröhrchen bestimmt.

Das BD BACTEC MGIT-Gerät interpretiert diese Ergebnisse automatisch und gibt das Testergebnis „empfindlich“ oder „resistent“ aus.

REAGENZIEEN

Das BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Testkit enthält jeweils ein Fläschchen lyophilisiertes Streptomycin, Isoniazid, Rifampin und Ethambutol sowie acht Fläschchen SIRE-Supplement.

Ungefähre Zusammensetzung* pro Fläschchen lyophilisiertes Arzneimittel: Streptomycin 332 µg

Ungefähre Zusammensetzung* pro Fläschchen lyophilisiertes Arzneimittel: Isoniazid..... 33,2 µg

Ungefähre Zusammensetzung* pro Fläschchen lyophilisiertes Arzneimittel: Rifampin..... 332 µg

Ungefähre Zusammensetzung* pro Fläschchen lyophilisiertes Arzneimittel: Ethambutol..... 1.660 µg

Das BD BACTEC MGIT 960 IR-Testkit enthält jeweils ein Fläschchen lyophilisiertes Isoniazid und Rifampin sowie vier Fläschchen SIRE-Supplement.

Ungefähre Zusammensetzung* pro Fläschchen lyophilisiertes Arzneimittel: Isoniazid..... 33,2 µg

Ungefähre Zusammensetzung* pro Fläschchen lyophilisiertes Arzneimittel: Rifampin..... 332 µg

Das BD BACTEC MGIT 960 STR 4.0-Testkit enthält ein Fläschchen lyophilisiertes Streptomycin und zwei Fläschchen SIRE-Supplement.

Ungefähre Zusammensetzung* pro Fläschchen lyophilisiertes Arzneimittel: Streptomycin 664 µg

Das BD BACTEC MGIT 960 INH 0.4-Testkit enthält ein Fläschchen lyophilisiertes Isoniazid und zwei Fläschchen SIRE-Supplement.

Ungefähre Zusammensetzung* pro Fläschchen lyophilisiertes Arzneimittel: Isoniazid..... 66,4 µg

Die BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Supplement enthält 20 mL Middlebrook-OADC-Anreicherung.

Ungefähre Zusammensetzung* pro L destilliertes Wasser

Rinderalbumin	50,0 g	Katalase	0,03 g
---------------------	--------	----------------	--------

Dextrose	20,0 g	Ölsäure.....	0,6 g
----------------	--------	--------------	-------

*Nach Bedarf abgestimmt und/oder ergänzt auf die geforderten Testkriterien.

Aufbewahrung und Rekonstituierung der Reagenzien: BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Arzneimittelfläschchen – Fläschchen mit lyophilisiertem Arzneimittel nach Erhalt bei 2 – 8 °C aufbewahren. Rekonstituierte Antibiotikallösungen können eingefroren und bei mindestens -20 °C bis zu sechs Monate, jedoch nicht über das ursprüngliche Verfallsdatum hinaus, aufbewahrt werden. Aufgetaute Lösungen müssen sofort verwendet werden. Nicht verwendete Anteile verwerfen.

Haltbarkeit des Produkts: Es kann zu Abweichungen im Erscheinungsbild der lyophilisierten SIRE-Wirkstoffe kommen. Dies ist eine Folge der Lyophilisierung und wirkt sich nicht auf die Produktleistung aus.

BD BACTEC MGIT SIRE-Supplement – Nach Erhalt bei 2–8 °C im Dunkeln aufbewahren. Nicht einfrieren oder erhitzen. Vor dem Verfallsdatum öffnen und verwenden. Vor Lichteinwirkung schützen.

Gebrauchsanleitung:

Jedes Fläschchen lyophilisiertes Streptomycin im BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Testkit mit **4 mL** sterilem destilliertem/deionisiertem Wasser rekonstituieren, um eine Stammlösung von 83 µg/mL herzustellen.

Jedes Fläschchen lyophilisiertes Isoniazid im BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Testkit mit **4 mL** sterilem destilliertem/deionisiertem Wasser rekonstituieren, um eine Stammlösung von 8,3 µg/mL herzustellen.

Jedes Fläschchen lyophilisiertes Rifampin im BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Testkit mit **4 mL** sterilem destilliertem/deionisiertem Wasser rekonstituieren, um eine Stammlösung von 83 µg/mL herzustellen.

Jedes Fläschchen lyophilisiertes Ethambutol im BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Testkit mit **4 mL** sterilem destilliertem/deionisiertem Wasser rekonstituieren, um eine Stammlösung von 415 µg/mL herzustellen.

HINWEIS: Die folgenden Reagenzien werden mit einer anderen Wassermenge rekonstituiert. Wenn zur Rekonstituierung der höheren Arzneimittelkonzentrationen nicht die korrekte Menge sterilen destillierten Wassers verwendet wird, sind die Testergebnisse ungültig.

Jedes Fläschchen lyophilisiertes Streptomycin im BD BACTEC MGIT 960 STR 4.0-Testkit mit **2 mL** sterilem destilliertem/deionisiertem Wasser rekonstituieren, um eine Stammlösung von 332 µg/mL herzustellen.

Jedes Fläschchen lyophilisiertes Isoniazid im BD BACTEC MGIT 960 INH 0.4-Testkit mit **2 mL** sterilem destilliertem/deionisiertem Wasser rekonstituieren, um eine Stammlösung von 33,2 µg/mL herzustellen.

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen:

In-vitro-Diagnostikum.

POTENTIELL INFEKTIOSE TESTPROBE: Klinische Proben können pathogene Mikroorganismen, wie z.B. Hepatitis-Viren und HIV, enthalten. Beim Umgang mit allen mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten kontaminierten Artikeln sind die „Allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen“³⁻⁶ sowie die einschlägigen Institutionsrichtlinien zu beachten.

BD BACTEC MGIT 960 SIRE – Bestell-Nr. 245123

BD BACTEC MGIT 960 Rifampin

Gefahr



H301 Giftig bei Verschlucken. **H332** Gesundheitsschädlich bei Einatmen.

P261 Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. **P264** Nach Gebrauch gründlich waschen. **P270** Bei Gebrauch nicht essen, trinken oder rauchen. **P271** Nur im Freien oder in gut belüfteten Räumen verwenden. **P301+P310** BEI VERSCHLUCKEN: Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. **P330** Mund ausspülen. **P304+P340** BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. **P312** Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. **P321** Besondere Behandlung (siehe auf diesem Kennzeichnungsetikett). **P405** Unter Verschluss aufbewahren. **P501** Inhalt/Behälter gemäß den örtlichen/regionalen/nationalen/internationalen Bestimmungen entsorgen.

BD BACTEC MGIT 960 Ethambutol

Gefahr



H360 Kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen oder das Kind im Mutterleib schädigen.

P280 Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. **P201** Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen. **P202** Vor Gebrauch alle Sicherheitshinweise lesen und verstehen. **P308+P313** BEI Exposition oder falls betroffen: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. **P405** Unter Verschluss aufbewahren. **P501** Inhalt/Behälter gemäß den örtlichen/regionalen/nationalen/internationalen Bestimmungen entsorgen. BD BACTEC MGIT 960 IR – Catalog number 245157

BD BACTEC MGIT 960 IR – Bestell-Nr. 245157

BD BACTEC MGIT 960 IR Rifampin

Gefahr



H301 Giftig bei Verschlucken. **H332** Gesundheitsschädlich bei Einatmen.

P261 Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. **P264** Nach Gebrauch gründlich waschen. **P270** Bei Gebrauch nicht essen, trinken oder rauchen. **P271** Nur im Freien oder in gut belüfteten Räumen verwenden. **P301+P310** BEI VERSCHLUCKEN: Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. **P330** Mund ausspülen. **P304+P340** BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. **P312** Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. **P405** Unter Verschluss aufbewahren. **P501** Inhalt/Behälter gemäß den örtlichen/regionalen/nationalen/internationalen Bestimmungen entsorgen.

Beim Umgang mit *M. tuberculosis*-Kulturen sind Laborpraktiken, Sicherheitsvorkehrungen und -anlagen der Biosicherheitsstufe 3 erforderlich.

Die Anleitungen in allen zutreffenden Packungsbeilagen, einschließlich des BD BBL MGIT 7-mL-Indikatorröhrchens für Mykobakterienwachstum, durchlesen und befolgen.

Röhrchen und Fläschchen vor Gebrauch auf Anzeichen von Kontamination oder Beschädigung untersuchen. Röhrchen oder Fläschchen, die unbrauchbar erscheinen, verwerfen. Röhrchen, die fallengelassen wurden, sorgfältig untersuchen. Bei Anzeichen von Beschädigungen das betreffende Röhrchen verwerfen.

Beim Bruch eines Röhrchens: 1) Geräteschubladen schließen; 2) Gerät ausschalten; 3) betroffenen Bereich unverzüglich verlassen; 4) vom Labor empfohlene Maßnahmen ergreifen. Ein undichtes bzw. zerbrochenes inokuliertes Röhrchen kann ein Mykobakterien-Aerosol erzeugen; entsprechende Richtlinien zur Handhabung beachten.

Alle inokulierten MGIT-Röhrchen vor dem Verwerfen autoklavieren.

VORBEREITUNG DES INOKULUMS

Alle nachstehenden Vorbereitungsschritte müssen mit Reinkulturen von *M. tuberculosis* durchgeführt werden. Das jeweilige Labor muß anhand geeigneter Identifizierungsmethoden bestätigen, daß das zu testende Isolat eine Reinkultur von *M. tuberculosis* ist.

Das Inokulum kann aus festen Medien oder aus einem positiven BD BACTEC MGIT 7-mL-Röhrchen vorbereitet werden. Außerdem können in flüssigen und festen Medien angelegte Kulturen zur Vorbereitung eines MGIT-Inokulumröhrchens verwendet werden. Dieses kann anschließend wiederum zur Vorbereitung des Inokulums genutzt werden. Die einzelnen Möglichkeiten werden weiter unten beschrieben.

Vorbereitung des Inokulums aus festen Medien:

HINWEIS: Das Inokulum muß in Übereinstimmung mit den nachstehenden Anleitungen vorbereitet werden, um die ordnungsgemäße Organismenkonzentration für die Empfindlichkeitsprüfung zu erhalten.

1. Ein steriles 16,5 x 128-mm-Röhrchen mit Kappe, das 8–10 Glasperlen enthält, mit 4 mL BD BBL Middlebrook-7H9-Bouillon (oder BD BBL MGIT-Bouillon) beschicken.
2. Von einer bis zu 14 Tage alten Kultur möglichst viele Kolonien mit einer sterilen Öse abschaben und dabei nach Möglichkeit kein festes Medium mitaufnehmen. Die Kolonien in der Middlebrook-7H9-Bouillon suspendieren.
3. Suspension 2–3 min in einem Vortexmischer mischen, um größere Klumpen aufzubrechen. Die Suspension sollte eine Trübung von über 1.0 McFarland aufweisen.
4. Suspension 20 min ungestört stehen lassen.
5. Den Überstand in ein weiteres steriles 16,5 x 128-mm-Röhrchen mit Kappe überführen (dabei Überführen des Sediments vermeiden) und weitere 15 min stehen lassen.
6. Den Überstand (der gleichmäßig aussehen und keine Klumpen enthalten sollte) in ein drittes steriles 16,5 x 128-mm-Röhrchen überführen. **HINWEIS:** Die Bakteriensuspension sollte bei diesem Schritt eine Trübung von über 0.5 McFarland aufweisen.
7. Suspension visuell auf einen McFarland-Standard von 0.5 einstellen. Nicht auf einen McFarland-Standard unter 0.5 einstellen.
8. 1,0 mL der eingestellten Suspension in 4 mL steriler Kochsalzlösung verdünnen (1:5-Verdünnung). Mit dem „Inokulationsverfahren für die Empfindlichkeitsprüfung“ fortfahren.

Vorbereitung des Inokulums aus einem positiven BD BACTEC MGIT 7-mL-Röhrchen:

HINWEIS: Das Inokulum muß in Übereinstimmung mit den nachstehenden Zeitangaben zubereitet werden, um die ordnungsgemäße Organismenkonzentration für die Empfindlichkeitsprüfung zu erhalten.

1. Der erste Tag, an dem ein MGIT-Röhrchen vom Gerät als positiv ausgegeben wird, gilt als Tag 0.
2. Zur Vorbereitung des Testinokulums sollte ein positives MGIT 7-mL-Röhrchen vom ersten Tag nach dem Positivwerden im BD BACTEC MGIT-Gerät (Tag 1) bis einschließlich zum fünften Tag (Tag 5) verwendet werden. Von einem Röhrchen, das länger als fünf Tage positiv war, sollte eine Subkultur in einem neuen MGIT 7-mL-Röhrchen mit BD BACTEC MGIT-Wachstumssupplement angelegt werden. Die Subkultur sollte dann im BD BACTEC MGIT-Gerät bis zum Positivwerden getestet und innerhalb von ein bis fünf Tagen nach Auftreten einer Positivität verwendet werden. Siehe „Vorbereitung eines MGIT-Inokulumröhrchens aus flüssigen Medien“.
3. Wenn das Röhrchen an Tag 1 oder Tag 2 positiv ist, die MGIT-Bouillionsuspension zur Inokulation verwenden. Gut durchmischen. Mit dem „Inokulationsverfahren für die Empfindlichkeitsprüfung“ fortfahren.
4. Wenn das Röhrchen an Tag 3, 4 oder 5 positiv wird, den Inhalt gut mischen und 1 mL der positiven Bouillon in 4 mL steriler Kochsalzlösung verdünnen (1:5-Verdünnung). Den Röhrcheninhalt gut durchmischen. Die verdünnte Suspension zur Inokulation verwenden. Mit dem „Inokulationsverfahren für die Empfindlichkeitsprüfung“ fortfahren.

Vorbereitung eines MGIT-Inokulumröhrchens aus flüssigen Medien

1. Den Röhrcheninhalt durch Umdrehen bzw. mit dem Vortex-Mischer mischen.
2. Eine 1:100-Verdünnung herstellen, indem Sie 0,1 mL der Kultur zu 10 mL BD BBL Middlebrook-7H9-Bouillon bzw. BD BBL MGIT-Bouillon zugeben. Gut durchmischen.
3. 0,5 mL dieser Suspension in ein MGIT 7-mL-Röhrchen zugeben, dem 0,8 mL BD BACTEC MGIT-Wachstumssupplement zugesetzt sind.
4. Dicht verschließen und durch zwei- bis dreimaliges Umdrehen vorsichtig mischen.
5. Das Röhrchen in ein BD BACTEC MGIT-Gerät geben und testen, bis Sie ein positives Ergebnis erhalten.

HINWEIS: Für die Verwendung als AST-Inokulum gilt: Bis zu einem positiven Testergebnis **müssen** mindestens 4 Tage vergehen. Falls ein positives Ergebnis in weniger als 4 Tagen feststeht, zu Schritt 1 zurückkehren und ein neues Inokulumröhrchen vorbereiten.

6. Dieses Röhrchen kann nun bis zu fünf Tagen nach Feststellen eines positiven Ergebnisses verwendet werden. Mit der oben beschriebenen „Vorbereitung des Inokulums aus einem positiven BD BACTEC MGIT 7-mL-Röhrchen“ fortfahren.

Vorbereitung eines MGIT-Inokulumröhrchens aus festen Medien

1. Eine sterile Öse verwenden und das Wachstum von der Schräge schaben. In ein MGIT 7-mL-Röhrchen geben, dem 0,8 mL BD BACTEC MGIT-Wachstumssupplement zugesetzt wurden.
2. Dicht verschließen und durch zwei- bis dreimaliges Umdrehen vorsichtig mischen.
3. Das Röhrchen in ein BD BACTEC MGIT-Gerät geben und testen, bis Sie ein positives Ergebnis erhalten.

HINWEIS: Für die Verwendung als AST-Inokulum gilt: Bis zu einem positiven Testergebnis **müssen** mindestens 4 Tage vergehen. Falls ein positives Ergebnis in weniger als 4 Tagen feststeht, zu Schritt 1 zurückkehren und ein neues Inokulumröhrchen vorbereiten.

4. Dieses Röhrchen kann nun bis zu fünf Tagen nach Feststellen eines positiven Ergebnisses verwendet werden. Mit der oben beschriebenen „Vorbereitung des Inokulums aus einem positiven BD BACTEC MGIT 7-mL-Röhrchen“ fortfahren.

VERFAHREN

Mitgelieferte Materialien: BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Testkit mit je einem Fläschchen der lyophilisierten Arzneimittel sowie acht Fläschchen SIRE-Supplement (etwa 40 Tests pro Arzneimittel pro Testkit). Das BD BACTEC MGIT 960 STR 4.0-Testkit enthält je ein Fläschchen lyophilisiertes Arzneimittel und zwei Fläschchen SIRE-Supplement (etwa 20 Tests pro Kit). Das BD BACTEC MGIT 960 INH 0.4-Testkit enthält je ein Fläschchen lyophilisiertes Arzneimittel und zwei Fläschchen SIRE-Supplement (etwa 20 Tests pro Kit).

Benötigtes, jedoch nicht mitgeliefertes Arbeitsmaterial: BD BBL MGIT 7-mL-Indikatorröhrchen für Mykobakterienwachstum, zusätzliche Kulturmedien, Reagenzien, Qualitätskontrollorganismen und die für dieses Verfahren benötigten Laborutensilien.

Inokulationsverfahren für die Empfindlichkeitsprüfung mit dem BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Testkit:

1. Für jedes Testisolat fünf MGIT 7-mL-Röhrchen beschriften. Ein Röhrchen mit WK (Wachstumskontrolle), eines mit STR, eines mit INH, eines mit RIF und eines mit EMB beschriften. Die Röhrchen in der richtigen Anordnung in einen AST-Röhrchenständer geeigneter Größe stellen (siehe Benutzerhandbuch des BD BACTEC MGIT-Geräts).
2. Jedes Röhrchen aseptisch mit 0,8 mL BD BACTEC MGIT SIRE-Supplement beschicken. HINWEIS: Die Verwendung der mit dem Testkit gelieferten Supplement ist wichtig.
3. Mit einer Mikropipette 100 µL der 83 µg/mL STR-Lösung aseptisch in das entsprechend gekennzeichnete MGIT-Röhrchen pipettieren. 100 µL der 8,3 µg/mL MGIT INH-Lösung aseptisch in das entsprechend gekennzeichnete MGIT-Röhrchen pipettieren. 100 µL der 83 µg/mL MGIT RIF-Lösung aseptisch in das entsprechend gekennzeichnete MGIT-Röhrchen pipettieren. 100 µL der 415 µg/mL MGIT EMB-Lösung aseptisch in das entsprechend gekennzeichnete MGIT-Röhrchen pipettieren. Die Zugabe des korrekten Arzneimittels zum entsprechenden Röhrchen ist wichtig. Dem MGIT WK-Röhrchen dürfen keine Antibiotika zugesetzt werden.

Arzneimittel	Konzentration des Arzneimittels nach der Rekonstituierung*	Den MGIT-Röhrchen zugegebene Volumina	Endkonzentration in den MGIT-Röhrchen
MGIT STR	83 µg/mL	100 µL	1,0 µg/mL
MGIT INH	8,3 µg/mL	100 µL	0,1 µg/mL
MGIT RIF	83 µg/mL	100 µL	1,0 µg/mL
MGIT EMB	415 µg/mL	100 µL	5,0 µg/mL

* Diese Arzneimittel müssen mit 4 mL sterilem/deionisiertem Wasser rekonstituiert werden, um die angegebenen Konzentrationen zu erhalten.

4. **Vorbereitung und Inokulation des Wachstumskontrollröhrchens:** Zur Zubereitung der 1:100 verdünnten Wachstumskontrollsuspension 0,1 mL der Bakteriensuspension (siehe „**VORBEREITUNG DES INOKULUMS**“) aseptisch in 10 mL sterile Kochsalzlösung pipettieren. Die Wachstumskontrollsuspension gründlich durchmischen. Das mit „WK“ beschriftete MGIT-Röhrchen mit 0,5 mL der 1:100 verdünnten Wachstumskontrollsuspension inokulieren.
5. **Inokulation der arzneimittelhaltigen Röhrchen:** 0,5 mL der Bakteriensuspension (siehe „**VORBEREITUNG DES INOKULUMS**“) aseptisch in jedes der VIER verbleibenden Röhrchen (STR, INH, RIF, EMB) pipettieren.
6. Die Röhrchen wieder fest verschließen. Den Inhalt der Reagenzgläser durch drei- bis viermaliges vorsichtiges Umdrehen gründlich mischen.
7. Den AST-Ansatz mit Hilfe der AST-Eingabefunktion in das BD BACTEC MGIT-Gerät eingeben (siehe Benutzerhandbuch des BD BACTEC MGIT-Geräts). Sicherstellen, daß die Anordnung der Röhrchen im AST-Röhrchenständer mit der bei der Eingabe gewählten Konfiguration übereinstimmt.
8. 0,1 mL der Bakteriensuspension auf einer BD Trypticase Soja-Agarplatte mit 5 % Schafblut (TSA II) ausstreichen. Platte in einen Plastikbeutel einschließen. Bei 35–37 °C inkubieren.
9. Die Blutagarplatte nach 48 h auf bakterielle Kontamination untersuchen. Wenn die Blutagarplatte kein Wachstum aufweist, die Empfindlichkeitsprüfung fortsetzen. Wenn die Blutagarplatte Wachstum aufweist, den AST-Ansatz verwerfen (siehe Benutzerhandbuch des BD BACTEC MGIT-Geräts) und den Test mit einer Reinkultur wiederholen.

Inokulationsverfahren für die Empfindlichkeitsprüfung mit dem BD BACTEC MGIT 960 STR 4.0- und INH 0.4-Testkit:

Wenn bei der kritischen Konzentration eine Resistenz nachgewiesen wird, sollte ein Empfindlichkeitsprofil erstellt werden, bei dem zumindest die hohe Konzentration des Arzneimittels geprüft wird, gegen das der Organismus ursprünglich resistent war:

Isolatquelle: Das für diesen Test verwendete Isolat muß nach den Anleitungen unter „**VORBEREITUNG DES INOKULUMS**“ zubereitet werden. Zur Zubereitung eines Inokulumröhrchens können 0,5 mL des Isolats aus dem arzneimittelfreien Wachstumskontrollröhrchen des zuvor getesteten AST-Ansatzes in ein neues MGIT 7-mL-Röhrchen mit BD BACTEC MGIT-Wachstumssupplement überimpft werden. Wenn das Inokulumröhrchen im Gerät positiv ist, mit den Anleitungen unter „**VORBEREITUNG DES INOKULUMS**“ Vorbereitung aus einem positiven MGIT-Röhrchen“ fortfahren.

1. Eine ausreichende Anzahl von MGIT 7-mL-Röhrchen für das Testisolat beschriften, so daß für jedes Antibiotikum ein MGIT-WK-Röhrchen und ein MGIT-Arzneimittelröhrchen zur Verfügung steht. Die Röhrchen in der richtigen Anordnung in einen AST-Röhrchenständer geeigneter Größe stellen (siehe Benutzerhandbuch des BD BACTEC MGIT-Geräts).
2. Jedes Röhrchen aseptisch mit 0,8 mL BD BACTEC MGIT SIRE-Supplement beschicken. HINWEIS: Die Verwendung der mit dem Kit gelieferten Supplement ist wichtig.
3. Mit einer Mikropipette 100 µL der Arzneimittel-Lösung aseptisch in das entsprechend gekennzeichnete MGIT-Röhrchen pipettieren. Die Zugabe des korrekten Arzneimittels zum entsprechenden Röhrchen ist wichtig. Dem MGIT-WK-Röhrchen dürfen keine Antibiotika zugesetzt werden.

Arzneimittel	Konzentration des Arzneimittels nach der Rekonstituierung*	Den MGIT-Röhrchen zugegebene Volumina	Endkonzentration in den MGIT-Röhrchen
MGIT STR 4.0	332 µg/mL	100 µL	4,0 µg/mL
MGIT INH 0.4	33,2 µg/mL	100 µL	0,4 µg/mL

* Diese Arzneimittel müssen mit 2 mL sterilem/deionisiertem Wasser rekonstituiert werden, um die angegebene Konzentration zu erhalten.

4. **Vorbereitung und Inokulation des Wachstumskontrollröhrchens:** Zur Zubereitung der 1:100 verdünnten Wachstumskontroll suspension 0,1 mL der Bakterien suspension (siehe „**VORBEREITUNG DES INOKULUMS**“) aseptisch in 10 mL sterile Kochsalzlösung pipettieren. Die Wachstumskontroll suspension gründlich durchmischen. Das mit „WK“ beschriftete = MGIT-Röhrchen mit 0,5 mL der 1:100 verdünnten Wachstumskontroll suspension inokulieren.
5. **Inokulation der arzneimittelhaltigen Röhrchen:** 0,5 mL der Bakterien suspension (siehe „**VORBEREITUNG DES INOKULUMS**“) aseptisch in jedes der arzneimittelhaltigen Röhrchen pipettieren.
6. Die Röhrchen wieder fest verschließen. Den Inhalt der Reagenzgläser durch drei- bis viermaliges vorsichtiges Umdrehen gründlich mischen.
7. Den AST-Ansatz mit Hilfe der AST-Eingabefunktion in das BD BACTEC MGIT-Gerät eingeben (siehe Benutzerhandbuch des BD BACTEC MGIT-Geräts). Sicherstellen, daß die Anordnung der Röhrchen im AST-Röhrchenständer mit der bei der Eingabe gewählten Konfiguration übereinstimmt.
8. 0,1 mL der Bakterien suspension auf einer BD Trypticase Soja-Agarplatte mit 5 % Schaflut (TSA II) ausstreichen. Platte in einen Plastikbeutel einschließen. Bei 35–37 °C inkubieren.
9. Die Blutagarplatte nach 48 h auf bakterielle Kontamination untersuchen. Wenn die Blutagarplatte kein Wachstum aufweist, die Empfindlichkeitsprüfung fortsetzen. Wenn die Blutagarplatte Wachstum aufweist, den AST-Ansatz verwerfen (siehe BD BACTEC MGIT-Benutzerhandbuch) und den Test mit einer Reinkultur wiederholen.

HINWEIS: Die Empfindlichkeitsprüfung kann in verschiedenen Formaten konfiguriert werden. So kann zum Beispiel ein Testansatz für einen Röhrchenständer mit 5 Röhrchen, die nur die kritischen Konzentrationen enthalten, im System konfiguriert werden. Abhängig von den durchgeführten optionalen Profiltests können Testansätze für verschiedene andere Röhrchenständer konfiguriert werden (siehe Benutzerhandbuch des BD BACTEC MGIT-Geräts).

Qualitätssicherung durch den Anwender: Es wird empfohlen, bei Erhalt einer neuen Sendung oder Chargennummer von BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Teströhrchen, den nachstehend aufgeführten Kontrollorganismus zu testen. Der Kontrollorganismus sollte eine Reinkultur sein, die in Übereinstimmung mit den Anleitungen unter „**VORBEREITUNG DES INOKULUMS**“ angelegt werden sollte.

Der AST-Qualitätskontrollansatz sollte in Übereinstimmung mit den Anleitungen unter „Inokulationsverfahren für die Empfindlichkeitsprüfung“ für die getesteten Arzneimittelkits vorbereitet werden. Bei der Vorbereitung des AST-Qualitätskontrollansatzes muß auf die ordnungsgemäße Rekonstituierung der lyophilisierten Arzneimittel und die korrekte Verdünnung der Qualitätskontrollorganismen für die Wachstums- und Arzneimittelröhrchen geachtet werden.

Die Zugabe des korrekten Arzneimittels zum entsprechenden gekennzeichneten Röhrchen ist wichtig. Bei Verwendung des pan-empfindlichen Qualitätskontrollorganismus wird nicht erkannt, ob ein inkorrektes Arzneimittel in die AST-Röhrchen pipettiert wurde.

Wenn die nachstehend aufgeführten korrekten Ergebnisse innerhalb von 4–13 Tagen erzielt werden, können die BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Testkits zur Prüfung von Patientenisolaten verwendet werden. Sollten die korrekten Ergebnisse nicht erzielt werden, ist der Test zu wiederholen. Wenn die korrekten Ergebnisse nach nochmaligem Testen nicht erzielt werden, das Testkit nicht verwenden und eine BD-Vertretung verständigen.

Stämme	WK	MGIT STR	MGIT INH	MGIT RIF	MGIT EMB
<i>M. tuberculosis</i> ATCC 27294	Positiv	Empfindlich	Empfindlich	Empfindlich	Empfindlich

Stämme	WK	MGIT STR 4.0	MGIT INH 0.4
<i>M. tuberculosis</i> ATCC 27294	Empfindlich	Empfindlich	Empfindlich

Der gleiche Kontrollorganismus sollte bei der Durchführung von Empfindlichkeitsprüfungen einmal wöchentlich als Qualitätskontrolle getestet werden. Wenn die Qualitätskontrolle scheitert, dürfen die in dieser Testperiode erzielten Patientenergebnisse für die betreffenden Arzneimittel nicht berichtet werden. Den Qualitätskontrolltest für die betreffenden Arzneimittel und Patientenisolat wiederholen. Wenn der Qualitätskontrolltest erneut scheitert, können die Patientenergebnisse nicht berichtet werden. Das Testkit nicht verwenden und eine Becton Dickinson-Vertretung verständigen.

Bei der externen Beurteilung der BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Testkits waren die häufigsten Ursachen für das Scheitern von Qualitätskontrolltests kontaminierte Qualitätskontrollkulturen, über-/unterinokulierte AST-Ansätze, Arzneimittel, die nicht den korrekten Röhrchen zugegeben wurden, und Gerätefehler.

ERGEBNISSE

Das BD BACTEC MGIT-Gerät kontrolliert AST-Ansätze, bis ein Isolat als „empfindlich“ oder „resistent“ beurteilt wird. Sobald die Ansätze durchgetestet sind, werden die Ergebnisse vom BD BACTEC MGIT-Gerät ausgegeben (siehe Benutzerhandbuch des BD BACTEC MGIT-Geräts). Das BD BACTEC MGIT-Gerät gibt das Ergebnis eines AST-Ansatzes als Fehler (X) aus (ohne Beurteilung der Empfindlichkeit), wenn bestimmte Bedingungen auftreten, die das Testergebnis beeinträchtigen könnten. Bedingungen, die zu einem Fehlerergebnis (X) führen können, sind in Kapitel 7, Fehlersuche, des BD BACTEC MGIT-Gerät-Benutzerhandbuchs aufgeführt.

Im Befundbericht sind folgende Angaben einzuschließen: Testmethode, Name und Konzentration des Arzneimittels und ob das Ergebnis mit dem BD BACTEC MGIT-Gerät-System oder einer alternativen Methode erzielt wurde. Zur Auswahl der geeigneten Arzneimittel und deren Dosierung sollte der Facharzt für Lungen- oder Infektionskrankheiten der entsprechenden Fachabteilung hinzugezogen werden.

Bei unerwarteten Resistenzbefunden muß bestätigt werden, daß es sich bei dem getesteten Isolat tatsächlich um *M. tuberculosis* handelt. Sicherstellen, daß eine Reinkultur verwendet wurde, um das Vorliegen gemischter Mykobakterien usw. auszuschließen. Eine Monoresistenz gegenüber Ethambutol ist ungewöhnlich und sollte bestätigt werden.^{2,7}

Befundbericht für den BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Test bei der kritischen Konzentration

Arzneimittel (Konzentration)	MGIT-System Ergebnis	Empfohlener Bericht	Maßnahmen
STR (1,0 µg/mL)	Empfindlich (SIRE)	Isolat mit dem BD BACTEC MGIT-System [Arzneimittel/Konzentration] getestet. Ergebnis: empfindlich	Keine Maßnahmen.
INH (0,1 µg/mL)	Resistent (SIR)	Isolat mit dem BD BACTEC MGIT-System [Arzneimittel/Konzentration] getestet. Ergebnis: resistent Ergebnisse der [Arzneimittel]-Testung bei höherer Konzentration folgen (falls durchgeführt).	Testung bei der höheren Konzentration (STR und/oder INH) empfohlen.
RIF (1,0 µg/mL)	Resistent (E)	Ethambutol (EMB) resistent: Isolat mit dem BD BACTEC MGIT-System [Ethambutol 5,0 µg/mL] getestet. Ergebnis: resistent. Labor bzgl. EMB-Testung bei einer höheren Konzentration konsultieren. Falls mono-resistent gegenüber Ethambutol (EMB): Isolat mit dem BD BACTEC MGIT-System [Ethambutol 5,0 µg/mL] getestet. Ergebnis: resistent Mono-Resistenz gegenüber Ethambutol ist ungewöhnlich. Labor bzgl. Bestätigung konsultieren.	EMB-Testung bei höherer Konzentration anhand einer alternativen Methode empfohlen. EMB-Testung sowohl bei der kritischen als auch bei der höheren Konzentration anhand einer alternativen Methode empfohlen.
EMB (5,0 µg/mL)	Fehler (X)	Kein Bericht.	Test wiederholen.

Befundbericht für BD BACTEC MGIT 960 STR 4.0 und INH 0.4

Arzneimittel (Konzentration)	MGIT-System Ergebnis	Empfohlener Bericht	Maßnahmen
STR (4,0 µg/mL)	Empfindlich	Isolat mit dem BD BACTEC MGIT-System Streptomycin bei 4,0 µg/mL getestet. Ergebnis: empfindlich Resistenz bei 1,0 µg/mL und Empfindlichkeit bei 4,0 µg/mL deuten auf eine geringe Resistenz dieses Isolats gegenüber Streptomycin hin.	Keine Maßnahmen.
	Resistent	Isolat mit dem BD BACTEC MGIT-System Streptomycin bei 4,0 µg/mL getestet. Ergebnis: resistent Labor bzgl. Bestätigung konsultieren.	Isolat sollte anhand einer alternativen Methode getestet werden, um das Ergebnis zu bestätigen.
	Fehler (X)	Kein Bericht.	Test wiederholen.
INH (0,4 µg/mL)	Empfindlich	Isolat mit dem BD BACTEC MGIT-System Isoniazid bei 0,4 µg/mL getestet. Ergebnis: empfindlich Resistenz bei 0,1 µg/mL und Empfindlichkeit bei 0,4 µg/mL deuten auf eine geringe Resistenz dieses Isolats gegenüber Isoniazid hin.	Keine Maßnahmen.
	Resistent	Isolat mit dem BD BACTEC MGIT-System Isoniazid bei 0,4 µg/mL getestet. Ergebnis: resistent.	Keine Maßnahmen.
	Fehler (X)	Kein Bericht.	Test wiederholen.

VERFAHRENSBESCHRÄNKUNGEN

Der BD BACTEC MGIT-System-Empfindlichkeitstest beurteilt nicht den Empfindlichkeitsgrad des getesteten Isolats. Die Ergebnisse werden entweder als S (empfindlich) oder R (resistent) für das getestete Arzneimittel und die Konzentration ausgegeben.

Bei der Entwicklung des BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Tests wurden die kritischen Konzentrationen für Streptomycin, Isoniazid, Rifampin und Ethambutol etwas niedriger angesetzt als die kritischen Konzentrationen der Proportionsmethode, um zu vermeiden, daß Isolate fälschlicherweise als empfindlich beurteilt werden. Die empfohlene Testung der höheren Konzentrationen verbessert den Nachweis von Isolaten mit geringer Resistenz.

Die BD BACTEC MGIT-System-Empfindlichkeitstests können nur auf einem BD BACTEC MGIT-Gerät durchgeführt werden. Die AST-Ansätze können nicht manuell abgelesen werden.

Nur Reinkulturen von *M. tuberculosis* verwenden. Kontaminierte Kulturen oder Kulturen mit mehreren Mykobakterien-Spezies können zu falschen Ergebnissen führen und sollten nicht getestet werden. Die direkte Testung von klinischen Proben wird nicht empfohlen.

Aus festen Medien zubereitete Suspensionen müssen sich vor der Standardisierung die vorgeschriebene Zeit absetzen. Inokula, die aus festen Medien zubereitet wurden, sollten visuell auf eine Trübung von 0.5 McFarland eingestellt werden; andernfalls können falsche Ergebnisse erzielt oder AST-Ansatzfehler verursacht werden.

Wenn zur Inokulation des Arzneimittelröhrchens an entsprechender Stelle keine 1:5-Verdünnung der Bakteriensuspension verwendet wird, können falsche Ergebnisse erzielt werden.

Wenn zur Inokulation des Wachstumskontrollröhrchens keine 1:100-Verdünnung der Bakteriensuspension verwendet wird, können falsche Ergebnisse erzielt oder AST-Ansatzfehler verursacht werden.

Arzneimittel, die nicht mit der korrekten Menge sterilen destillierten/deionisierten Wassers rekonstituiert werden, können zu falschen Ergebnissen führen.

Das gründliche Durchmischen der inokulierten Reagenzgläser ist äußerst wichtig. Wenn es versäumt wird, können Mikroorganismen fälschlich als „resistent“ getestet werden.

Wenn die Röhrchen des AST-Ansatzes nicht in der richtigen Anordnung in den AST-Röhrchenständer gestellt werden, können falsche Ergebnisse erzielt werden. Wenn die falsche Arzneimitteldefinition für den jeweiligen Röhrchenständer gewählt wird, können ungültige oder falsche Ergebnisse erzielt werden.

Wenn der AST-Ansatz nicht korrekt in das Gerät eingesetzt wird, kann ein anonymer Fehlerzustand ausgelöst werden, der innerhalb von 8 Stunden behoben werden muß. Wenn der Fehlerzustand nicht innerhalb von 8 Stunden behoben wird, muß der AST-Ansatz verworfen und neu vorbereitet werden.

Wenn die SIRE-Supplement nicht im AST-Ansatz verwendet wird, können falsche Ergebnisse erzielt werden. Einem AST-Ansatz darf KEINE BD BACTEC MGIT Wachstumssupplement zugesetzt werden.

ERWARTETE WERTE

Insgesamt wurden 106 klinische Isolate von *M. tuberculosis* in vier Labors an verschiedenen geographischen Standorten mit dem BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Empfindlichkeitstest geprüft. Die Tests wurden sowohl mit frischen klinischen Isolaten als auch mit Stammissolaten aus flüssigen und festen Kulturen durchgeführt. Insgesamt wurden 200 Empfindlichkeitstests (aus flüssigen und festen Medien) bei den kritischen Konzentrationen von Streptomycin (STR), Isoniazid (INH) sowie Rifampin (RIF) und in einem separaten Testansatz insgesamt 223 Empfindlichkeitstests (aus flüssigen und festen Medien) bei der kritischen Konzentration von Ethambutol durchgeführt. Die gesamt durchschnittliche Testzeit für den BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Empfindlichkeitstests betrug sieben bis acht Tage, wobei die einzelnen Testzeiten zwischen vier und vierzehn Tagen lagen. Diese Daten sind in Abbildung 1 am Ende der Packungsbeilage aufgeführt.

LEISTUNGSMERKMALE

ANALYTISCHE STUDIEN

Keimdichtebereiche der AST-Inokula aus flüssigen und festen Medien:

Flüssige Medien – Das empfohlene Verfahren zur Vorbereitung eines AST-Ansatzes aus einem positiven MGIT 7-mL-Röhrchen schreibt die Verwendung eines direkten Inokulums an Tag 1 und Tag 2 nach dem Positivwerden und eines 1:5 verdünnten Inokulums an Tag 3 bis 5 nach dem Positivwerden vor. Interne Studien zeigten, daß Inokula, die aus einem positiven MGIT 7-mL-Röhrchen an Tag 1 bis Tag 5 nach dem Positivwerden entnommen wurden, zwischen $0,8 \times 10^5$ und $3,2 \times 10^5$ KBE/mL enthalten.

Feste Medien – Das empfohlene Verfahren zur Zubereitung eines AST-Ansatzes aus dem Wachstum auf einem festen Medium (bis zu 14 Tage) schreibt die Verwendung einer 1:5 verdünnten Bakteriensuspension mit einer Trübung von 0.5 McFarland vor. Interne Studien haben gezeigt, daß Inokula, die aus einem festen Kulturmedium zubereitet wurden, zwischen $1,4 \times 10^5$ und $2,4 \times 10^6$ KBE/mL enthalten.

Reproduzierbarkeit von Charge zu Charge

Die Reproduzierbarkeit von Charge zu Charge wurde anhand von fünfundzwanzig *M. tuberculosis*-Isolaten (einschließlich fünf ATCC-Stämmen) beurteilt. Jeder BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Test bei der kritischen Arzneimittelkonzentration wurde in dreifacher Ausführung durchgeführt, so daß insgesamt fünfundsiebzig Ergebnisse pro Arzneimittel vorlagen. Jedes Replikat repräsentierte eine andere Testbedingung, die sich durch die Charge des verwendeten SIRE-Arzneimittels und des SIRE-Supplement (je drei Chargen) unterschieden.

Mit Ausnahme der ATCC-Stämme wurden Isolate, die beim ersten Test resistent gegenüber Streptomycin, Isoniazid oder Ethambutol waren, danach mit der hohen Arzneimittelkonzentration getestet. Zusätzlich zu den getesteten resistenten Isolaten wurden zwei STR-empfindliche (kritische Konzentration), zwei INH-empfindliche (kritische Konzentration) und zwei EMB-empfindliche (kritische Konzentration) Isolate in den Empfindlichkeitsprofiltest aufgenommen. Die erzielten Ergebnisse wurden mit den erwarteten Ergebnissen verglichen.

Die Gesamtproduzierbarkeit für jedes Arzneimittel bei der kritischen Konzentration betrug 96 % für STR, 100 % für INH, 100 % für RIF und 100 % für EMB. Die Gesamtproduzierbarkeit für jedes Arzneimittel bei der hohen Konzentration betrug 96 % für STR 4.0 und 100 % für INH 0.4.

Testung eines CDC-Referenzpanels:

Die Leistung des BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Empfindlichkeitstests wurde anhand eines Panels von Referenzisolaten der CDC (Centers for Disease Control and Prevention, GA, USA) beurteilt. Das Panel bestand aus dreißig *M. tuberculosis*-Isolaten mit bekanntem Empfindlichkeitsmuster (unter Anwendung der Proportionsmethode bestimmt). Das Panel wurde zweimal mit dem BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Empfindlichkeitstest getestet und beide Ergebnisse stimmten überein. Die Ergebnisse des BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Tests wurden mit den CDC-Referenzergebnissen verglichen.

Die Gesamtübereinstimmung mit den CDC-Referenzergebnissen für jedes Arzneimittel bei der kritischen Konzentration betrug 93 % für STR, 100 % für INH, 100 % für RIF und 100 % für EMB. Die Gesamtübereinstimmung für jedes Arzneimittel bei der hohen Konzentration betrug 100 % für STR 4.0 und 100 % für INH 0.4.

KLINISCHE BEURTEILUNG

Der BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Empfindlichkeitstest wurde in vier klinischen Labors an verschiedenen geographischen Standorten beurteilt. Bei den Labors handelte es sich um regionale Referenzzentren und Labors an Universitätskliniken, einschließlich eines Labors im Ausland. Der BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Empfindlichkeitstest wurde mit der Proportionsmethode² verglichen. Die erste Beurteilung erfolgte mit den Arzneimitteln Streptomycin, Isoniazid und Rifampin. Für das Arzneimittel Ethambutol wurde eine separate Beurteilung durchgeführt.

Reproduzierbarkeitstests

Die Beurteilung der Reproduzierbarkeit des BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Tests erfolgte in den klinischen Labors mit einem Panel von zehn qualifizierten Isolaten, einschließlich mehrerer Isolate, die gegen jedes der Arzneimittel resistent waren. Die Ergebnisse des BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Tests wurden mit den erwarteten Ergebnissen verglichen. Die Gesamtproduzierbarkeit für jedes Arzneimittel bei der kritischen Konzentration betrug 98,9 % für STR, 99,7 % für INH, 99,2 % für RIF und 97,5 % für EMB. Die Reproduzierbarkeit in den einzelnen Labors lag zwischen 89,9 % und 100 % für alle Arzneimittel bei der kritischen Konzentration. Die Gesamtproduzierbarkeit für jedes Arzneimittel bei der hohen Konzentration betrug 99,7 % für STR 4.0 und 95,6 % für INH 0.4. Die Reproduzierbarkeit in den einzelnen Labors lag zwischen 92,2 % und 100 % für alle Arzneimittel bei der hohen Konzentration.

Testung eines CDC-Referenzpanels:

Die Leistung des BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Empfindlichkeitstests wurde anhand eines Panels von Referenzisolaten der CDC (Centers for Disease Control and Prevention, GA, USA) beurteilt. Das Panel bestand aus dreißig *M. tuberculosis*-Isolaten mit bekanntem Empfindlichkeitsmuster (unter Anwendung der Proportionsmethode bestimmt), die in jedem klinischen Labor getestet wurden.

Tabelle 1 zeigt die Übereinstimmung des BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Empfindlichkeitstests für jedes Arzneimittel im Vergleich mit den CDC-Referenzergebnissen.

Tabelle 1: CDC-Referenzpanel – BD BACTEC MGIT 960: Testung in klinischen Labors

MGIT 960	Anzahl getestet	Anzahl korrekt	% korrekt
STR 1.0	120	111	92,5
INH 0.1	120	119	99,2
RIF 1.0	120	120	100
EMB 5.0	119	111	93,3
STR 4.0	29*	29	100
INH 0.4	87*	82	94,3

* Mit dem STR 4.0 und INH 0.4 wurden nur Isolate getestet, die bei den kritischen Konzentrationen resistent waren.

Testung klinischer Isolate:

Insgesamt wurden 106 klinische Isolate von *M. tuberculosis* mit dem BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Empfindlichkeitstest und der Proportionsmethode getestet. Dabei wurden sowohl frische klinische Isolate als auch Stammsolate aus flüssigen und festen Kulturmedien getestet. Bei der ersten Empfindlichkeitsprüfung mit Streptomycin, Isoniazid und Rifampin (kritische Konzentration) wurden insgesamt 195 Testergebnisse erzielt. Eine separate Beurteilung von Ethambutol wurde mit gefrorenen Aliquoten der ursprünglichen klinischen und Stammsolate sowie mit prospektiven klinischen Isolaten aus flüssigen und festen Kulturmedien durchgeführt. Die Testung von Ethambutol bei der kritischen Konzentration lieferte insgesamt 223 Testergebnisse.

Tabelle 2 zeigt die Testergebnisse der klinischen Isolate aus flüssigen Kulturmedien für jedes Arzneimittel (kritische Konzentration).

Tabelle 3 zeigt die Testergebnisse der klinischen Isolate aus festen Kulturmedien für jedes Arzneimittel (kritische Konzentration).

Tabelle 2: Ergebnisse der klinischen Isolate aus flüssigen Kulturmedien – BD BACTEC MGIT 960 AST im Vergleich zur Proportionsmethode

Proportionsmethode				MGIT 960 AST System				
				Empfindlich Anz.			Resistent Anz.	
ARZNEIMITTEL	Konzentration	E	R	Konzentration	Übereinstimmung	% Übereinstimmung (95% VI)	Übereinstimmung	% Übereinstimmung (95% VI)
STR	2,0 µg/mL	69	27	1,0 µg/mL	62	90 (80–96)	26	96 (81–100)
INH	0,2 µg/mL	59	37	0,1 µg/mL	57	97 (88–100)	36	97 (86–100)
RIF	1,0 µg/mL	72	24	1,0 µg/mL	71	99 (93–100)	24	100 (95–100)
EMB	5,0 µg/mL	91	20	5,0 µg/mL	88	97 (91–99)	17	85 (62–97)

Alle Isolate mit diskordanten MGIT-Ergebnissen wurden in zwei unabhängigen Labors anhand der Proportionsmethode getestet. Von den sieben diskordanten (R-960; E-Proportionsmethode) STR-resistenten Isolaten waren drei in beiden Labors resistent und eines war in beiden Labors empfindlich. Die restlichen drei waren in einem Labor resistent und im anderen Labor empfindlich. Das diskordante (E-960, R-Proportionsmethode) STR-empfindliche Isolat war in beiden Labors empfindlich. Die beiden diskordanten (R-960, E-Proportionsmethode) INH-resistenten Isolate waren in beiden Labors empfindlich. Das diskordante (E-960, R-Proportionsmethode) INH-empfindliche Isolat war in beiden Labors empfindlich. Das diskordante (R-960, E-Proportionsmethode) RIF-resistente Isolat war in beiden Labors resistent. Die drei diskordanten (R-960, E-Proportionsmethode) EMB-resistenten Isolate waren in beiden Labors empfindlich. Von den drei diskordanten (E-960; R-Proportionsmethode) EMB-resistenten Isolaten waren zwei in beiden Labors empfindlich und eines war im einen Labor resistent und im anderen empfindlich.

Tabelle 3: Ergebnisse der klinischen Isolate aus festen Kulturmedien – BD BACTEC MGIT 960 AST im Vergleich zur Proportionsmethode

Proportionsmethode				MGIT 960 AST System				
				Empfindlich Anz.			Resistent Anz.	
ARZNEIMITTEL	Konzentration	E	R	Konzentration	Übereinstimmung	% Übereinstimmung (95% VI)	Übereinstimmung	% Übereinstimmung (95% VI)
STR	2,0 µg/mL	70	29	1,0 µg/mL	65	93 (84–98)	28	97 (82–100)
INH	0,2 µg/mL	63	36	0,1 µg/mL	62	98 (92–100)	35	97 (86–100)
RIF	1,0 µg/mL	70	29	1,0 µg/mL	70	100 (95–100)	26	90 (73–98)
EMB	5,0 µg/mL	87	25	5,0 µg/mL	86	99 (94–100)	20	80 (59–93)

Alle Isolate mit diskordanten MGIT-Ergebnissen wurden in zwei unabhängigen Labors anhand der Proportionsmethode getestet. Von den fünf diskordanten (R-960; E-Proportionsmethode) STR-resistenten Isolat waren zwei in beiden Labors resistent und eines war in beiden Labors empfindlich. Die restlichen zwei waren in einem Labor resistent und im anderen Labor empfindlich. Das diskordante (E-960, R-Proportionsmethode) STR-empfindliche Isolat war in beiden Labors resistent. Das diskordante (R-960, E-Proportionsmethode) INH-resistente Isolat war in beiden Labors empfindlich. Das diskordante (E-960, R-Proportionsmethode) INH-empfindliche Isolat war in beiden Labors resistent. Die drei diskordanten (E-960, R-Proportionsmethode) RIF-empfindlichen Isolate waren in beiden Labors empfindlich. Das diskordante (R-960, E-Proportionsmethode) EMB-resistente Isolat war in beiden Labors resistent. Von den fünf diskordanten (E-960, R-Proportionsmethode) EMB-empfindlichen Isolat waren vier in beiden Labors empfindlich. Das andere Isolat war in einem Labor resistent und im anderen Labor empfindlich.

Tabelle 4 zeigt die Testergebnisse der klinischen Isolate aus flüssigen Kulturmedien für Streptomycin und Isoniazid (hohe Konzentration). Tabelle 5 zeigt die Testergebnisse der klinischen Isolate aus festen Kulturmedien für Streptomycin und Isoniazid (hohe Konzentration).

Tabelle 4: Ergebnisse der klinischen Isolate aus flüssigen Kulturmedien – BD BACTEC MGIT 960 AST im Vergleich zur Proportionsmethode

Proportionsmethode				MGIT 960 AST System				
				Empfindlich Anz.			Resistent Anz.	
ARZNEIMITTEL	Konzentration	E	R	Konzentration	Übereinstimmung	% Übereinstimmung (95% VI)	Übereinstimmung	% Übereinstimmung (95% VI)
STR	10,0 µg/mL	77	19	4,0 µg/mL	73*	95 (87–99)	17	90 (67–99)
INH	1,0 µg/mL	65	31	0,4 µg/mL	65*	100 (95–100)	29	94 (74–99)

* Setzt voraus, daß alle Isolate, die im MGIT bei der kritischen Konzentration empfindlich sind, im MGIT bei der hohen Konzentration ebenfalls empfindlich sind.

Alle Isolate mit diskordanten MGIT-Ergebnissen wurden in zwei unabhängigen Labors anhand der Proportionsmethode getestet. Die vier diskordanten (R-960, E-Proportionsmethode) STR-resistenten Isolate waren in beiden Labors empfindlich. Von den zwei diskordanten (E-960, R-Proportionsmethode) STR-empfindlichen Isolat war eines in beiden Labors empfindlich und eines war in beiden Labors resistent. Von den zwei diskordanten (E-960, R-Proportionsmethode) INH-empfindlichen Isolat war eines in beiden Labors empfindlich und eines war in beiden Labors resistent.

Tabelle 5: Ergebnisse der klinischen Isolate aus festen Kulturmedien – BD BACTEC MGIT 960 AST im Vergleich zur Proportionsmethode

Proportionsmethode				MGIT 960 AST System				
				Empfindlich Anz.			Resistent Anz.	
ARZNEIMITTEL	Konzentration	E	R	Konzentration	Übereinstimmung	% Übereinstimmung (95% VI)	Übereinstimmung	% Übereinstimmung (95% VI)
STR	10,0 µg/mL	78	21	4,0 µg/mL	73*	94 (86–98)	17	81 (58–95)
INH	1,0 µg/mL	68	31	0,4 µg/mL	68*	100 (95–100)	30	87 (83–100)

* Setzt voraus, daß alle Isolate, die im MGIT bei der kritischen Konzentration empfindlich sind, im MGIT bei der hohen Konzentration ebenfalls empfindlich sind.

Alle Isolate mit diskordanten MGIT-Ergebnissen wurden in zwei unabhängigen Labors anhand der Proportionsmethode getestet. Die fünf diskordanten (R-960, E-Proportionsmethode) STR-resistenten Isolate waren in beiden Labors empfindlich. Von den vier diskordanten (E-960, R-Proportionsmethode) STR-empfindlichen Isolat waren drei in beiden Labors empfindlich und eines war in beiden Labors resistent. Das diskordante (E-960, R-Proportionsmethode) INH-empfindliche Isolat war in beiden Labors resistent.

LIEFERBARE PRODUKTE

Best.-Nr. Beschreibung

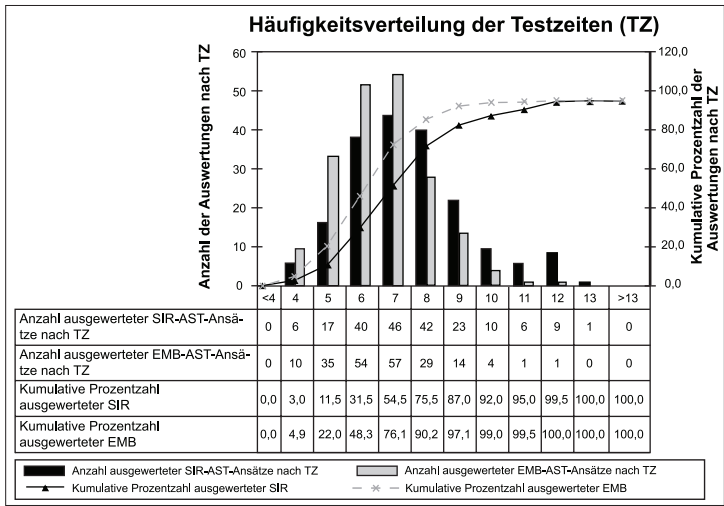
- 245123 BD BACTEC MGIT 960 SIRE-Testkit, Karton mit 4 Fläschchen lyophilisiertem Arzneimittel und 8 Fläschchen SIRE-Supplement.
- 245125 BD BACTEC MGIT 960 STR 4.0-Testkit, Karton mit 1 Fläschchen lyophilisiertem Arzneimittel und 2 Fläschchen SIRE-Supplement.
- 245157 BD BACTEC MGIT 960 IR Testkit, Karton mit 2 Fläschchen lyophilisiertem Arzneimittel und 4 Fläschchen SIRE-Supplement.
- 245126 BD BACTEC MGIT 960 INH 0.4-Testkit, Karton mit 1 Fläschchen lyophilisiertem Arzneimittel und 2 Fläschchen SIRE-Supplement.

LITERATUR

1. Barenfanger, J. 1993. Making your lab safe against multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Clin. Microbiol. Newsl. 15: 76–80.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2003. Approved Standard M24-A. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes. CLSI, Wayne, Pa.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2005. Approved Guideline M29-A3. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections, 3rd ed. CLSI, Wayne, Pa.
4. Garner, J.S. 1996. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for isolation precautions in hospitals. Infect. Control Hospital Epidemiol. 17:53–80.
5. U.S. Department of Health and Human Services. 2007. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories, HHS Publication (CDC) 5th ed. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
6. Directive 2000/54/EC of the European Parliament and of the Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work (seventh individual directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EEC). Official Journal L262, 17/10/2000, p. 0021–0045.
7. Ridderhof, J. 2001. Multicenter evaluation of 3.75 µg/mL ethambutol (EMB) in BD BACTEC vials for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. Abstract C-244, American Society for Microbiology Abstracts 2001.

Technischer Kundendienst: setzen Sie sich mit Ihrer zuständigen BD-Vertretung in Verbindung oder besuchen Sie bd.com.

Abbildung 1: Verteilung der BD BACTEC MGIT 960 AST-Testzeiten



Bisherige Änderungen

Überarbeitung	Datum	Zusammenfassung der Änderungen
(05)	2019-09	Gedruckte Gebrauchsanweisung in elektronisches Format umgewandelt und Zugangsinformationen für Bezug des Dokuments über bd.com/e-labeling hinzugefügt. Gemäß Sicherheitsdatenblatt für Katalognummer 245123 bestehende Vorsichtsmaßnahmcodes und Erklärungen für BD BACTEC MGIT 960 Rifampin aktualisiert, Piktogramm für Gesundheitsgefahren, Signalwort „Gefahr“, hinzugefügt, alle Gefahren- und Vorsichtsmaßnahmcodes und Erklärungen für BD BACTEC MGIT 960 Ethambutol hinzugefügt. Gemäß Sicherheitsdatenblatt für Katalognummer 245157 bestehende Gefahren- und Vorsichtsmaßnahmcodes und Erklärungen für BD BACTEC MGIT 960 Rifampin aktualisiert.



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



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

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



Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalogszám / Numero di catalogo / Каталог номері / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом / 目录号



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



In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika společníaparatuur / 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 prietais / Medicinās ierīces, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики ин витро / Medicinska pomôcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский пристрій для діагностики in vitro / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperatuuri piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperaturilimiet / Temperaturbegrensning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenie teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot nummer / Batch-kode (parti) / Kod partii (serie) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (not) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthez elegendő / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> тесттері үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor "n" testen / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(а) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli malzeme içerir / Вистачить для аналізів: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Consult Instructions for Use / Напратете 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 / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolositi / Не использовать повторно / Nepoužívajte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kulanmayin / 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 номері / 일련 번호 / Serijos numeris / Sėrijas numurs / Serie nummer / Numer seryjny / Número de série / Număr de serie / Сериальный номер / Seri numarası / Номер серії / 序列号

	For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качество 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 / Kizárolag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек жұмысты бағалау үшін / IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienīgi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-ytelse / Tiklo do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirmesi için / Тільки для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估
	For US: "For Investigational Use Only"
	Lower limit of temperature / Долен лимит на температурата / Dolní hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiir / Limite inférieure de température / Najniža dozvoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Температураның төменгі рұқсат шегі / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūros žemākā robeža / Laagste temperatuurlimiet / Nedre temperaturgrense / Dolna granica temperatury / Limite minimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sıcaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限
CONTROL	Control / Контролно / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolé / Kontrolle / Controle / Controllo / Контроль / kontroll / 对照
CONTROL +	Positive control / Положителен контрол / Pozitivní kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positiivne kontroll / Contrôle positif / Pozitivna kontrola / Pozitív kontroll / Controllo positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitívá kontrolé / Positieve controle / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контрол / Pozitif kontrol / Позитивний контроль / 阳性对照试剂
CONTROL -	Negative control / Отрицателен контрол / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negatiivne kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negatív kontroll / Controllo negativo / Негативті бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negatívá kontrolé / Negatieve controle / Kontrola ujemna / Controllo negativo / Control negativ / Отрицательный контрол / Negatif kontrol / Негативний контроль / 阴性对照试剂
STERILE EO	Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: этиленов оксид / Způsob sterilizace: etylenoxid / Steriliseringsmetode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseerimismetod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metoda di sterilizzazione: ossido di etilene / Sterilizacija edičis – этилен тогызы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksisds / Gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxide / Steriliseringsmetode: etylenoksid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metodá sterilizácie: etylenoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: этиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷
STERILE R	Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringsmetode: bestrålning / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseerimismetod: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metoda di sterilizzazione: irradiazione / Sterilizacija edičis – сәуле типі / 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 / Metodá sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračevanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: ırradyasyon / Метод стерилизації: опроміннення / 灭菌方法: 辐射
	Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Biologilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológiai veszélyes / Rischio biologico / Биологическi тәуекелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Biologische опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biyolojik Riskler / Біологічна небезпека / 生物学风险
	Caution, consult accompanying documents / Внимание, направете справка в придружаващите документи / Pozor! Pristudujte si příloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatust! Lugeka kaasnevat dokumentatsiooni! / Attention, consulter les documents joints / Urozorenje, koristi prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dmesio, žiūrėkite priedamus dokumentus / Piesardziba, skaiti pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Vystraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažnja! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію / 小心, 请参阅附带文档。
	Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiir / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның рұқсат етілген жоғарғы шегі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Ausgėjā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrense / Góna granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Øvre temperaturgräns / Sıcaklık üst sınırı / Максимальна температура / 温度上限
	Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostředi / Opbeverages tørt / Trocklagern / Φυλάξτε το στεγνό / Mantener seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ күйінде ұста / 건조 상태 유지 / Laikykite sausiai / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávať v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras tørt / Kurv bir çekilde muhafaza edin / Бергетти від вологості / 请保持干燥
	Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Orpsamlingsstidspunkt / 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 förövtagning / Godzina pobrania / Hora de colheita / Ora colectării / Време сбора / Doba odboru / Vreme prikupljanja / Uppsamlingsstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间
	Peel / Обелете / Otevfete zde / Abn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skin / Húzza le / Staccare / Ўстиғи қабатын алып таста / 벗기 / Pięsti čia / Atfimt / Schillen / Trek av / Oderwać / Destacar / Se dezlipşte / Отклеить / Odtrhnite / Oljušiti / Dra isär / Ayırma / Відкрити / 撕下
	Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διάτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Тесик тесу / 찢취선 / Perforacija / Perforácia / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔
	Do not use if package damaged / Не използвайте, ако опаковката е повредена / Ne používejte, je-li obal poškozený / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhal beschädigter Packungnicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά. / No usar si el paquete está dañado / Mit kasutada, kui pakend on kahjustatud / Ne pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használnia, ha a csomagolás sérült / Non usare se la confezione è danneggiata / Егер пакет бұзылған болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakuotė pažeista, nenaudoti / Nelietoti, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Ne používať, 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 přílišnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgukest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Övja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Сапқын жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no 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 / Fär ej utsätts för värme / Isidan uzak tutun / Бергетти від дії тепла / 远离热源
	Cut / Срежете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Reži / Vágja ki / Tagliare / Keciңiz / 잘라내기 / Kirpti / Nogriez / Knippen / Kutt / Odciąć / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstřihnite / Iseći / Klipp / Kesme / Pozpizati / 剪下



Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmedatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuuapäev / 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 / Datum odberu / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplana 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 / Πазете от светлина / Nevystavujte světlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de la luz / Hoida eemal valgusest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródła światła / Manter ao abrigo da luz / Feriți de lumină / Хранить в темноте / Uchovávajte mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Беретти від дії світла / 请远离光线



Hydrogen gas generated / Образуван е водород газ / Možnost úniku plynného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadržaji hydrogen vodik / Hidrogén gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтөктес сутері пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdenradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobođa se vodonik / Genererad vätgas / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакція 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 / Identificationnummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacjenta / Número da ID do doente / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Идентификатор пациента / 患者标识号



Fragile, Handle with Care / Чупливо, Работете с необходимото внимание. / Křehké. Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Öm, käsitsege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынғыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkitės atsargiai. / Trausls; rikoties uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtål, 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

KEY-CODE: 8008200

Europe, CH, GB, NO: +800 135 79 135	
International: +31 20 794 7071	
AR +800 135 79 135	LT 8800 30728
AU +800 135 79 135	MT +31 20 796 5693
BR 0800 591 1055	NZ +800 135 79 135
CA +1 855 805 8539	RO 0800 895 084
CO +800 135 79 135	RU +800 135 79 135
EE 0800 0100567	SG 800 101 3366
GR 00800 161 22015 7799	SK 0800 606 287
HR 0800 804 804	TR 00800 142 064 866
IL +800 135 79 135	US +1 855 236 0910
IS 800 8996	UY +800 135 79 135
LI +31 20 796 5692	VN 122 80297



Becton, Dickinson and Company
7 Loveton Circle
Sparks, MD 21152 USA



Benex Limited
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin, Ireland

Australian Sponsor:

Becton Dickinson Pty Ltd.
4 Research Park Drive
Macquarie University Research Park
North Ryde, NSW 2113
Australia

ATCC® is a trademark of the American Type Culture Collection.

BD, the BD Logo, BACTEC, BBL, MGIT and Trypticase are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates.

© 2019 BD. All rights reserved.