BD MAX™ MDR-TB

REF 443878

Pro diagnostiku *in vitro* | P0228(10)
Pro použití se systémem BD MAX™ | 2020-11
Čeština

28°C 2°C IVD CE

ÚČEL POUŽITÍ

Stanovení BD MAX™ Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) assay (Stanovení tuberkulózy rezistentní vůči většímu počtu léčiv (MDR-TB)) prováděné na systému BD MAX je automatizovaný kvalitativní diagnostický test *in vitro* pro přímou detekci DNA komplexu *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) v nezpracovaném sputu nebo koncentrovaných sedimentech sputa připravených z indukovaných nebo vykašlaných vzorků sputa. Ve vzorcích, kde je detekována DNA MTBC, lze pomocí stanovení BD MAX MDR-TB také detekovat mutace genu *rpoB* souvisejícího s rezistencí vůči rifampinu a také mutace genu *katG* a promotorové oblasti *inhA*, které souvisí s rezistencí vůči isoniazidu.

Test využívá polymerázové řetězové reakce (PCR) v reálném čase k amplifikaci typických cílových sekvencí DNA a pomocí cílově specifických fluorogenních hybridizačních sond detekuje DNA MTBC a také DNA související s mutacemi v genech *rpoB* a *katG* a promotorové oblasti *inhA* spojené s tuberkulózou rezistentní vůči většímu počtu léčiv.

Stanovení BD MAX MDR-TB slouží k použití se vzorky pacientů, u nichž existuje klinické podezření na tuberkulózu (TB) a kteří během posledních šesti měsíců nepodstoupili léčbu tuberkulózy nebo tato léčba trvala méně než 3 dny. Tento test je určen k použití jako pomůcka při diagnostikování tuberkulózy plic v souvislosti s klinickými a dalšími laboratorními zjištěními.

SHRNUTÍ A VYSVĚTLENÍ POSTUPU

Tuberkulóza je infekční onemocnění způsobené druhy komplexu *M. tuberculosis* (MTBC) a i nadále představuje významný a globální zdravotní problém způsobující odhadem 10,4 milionu případů a 1,7 milionu úmrtí ročně.[1] Tuberkulóza rezistentní vůči většímu počtu léčiv (MDR-TB) představuje přetrvávající hrozbu a komplikovanější formu onemocnění kvůli rezistenci MTBC vůči rifampinu (RIF) i isoniazidu (INH).[1] V roce 2016 došlo k výskytu 600 000 nových případů s rezistencí vůči rifampinu (RRTB), nejúčinnějšího léku první linie, z nichž 490 000 bylo způsobeno TB rezistentní vůči většímu počtu léčiv (MDR-TB).[1] V roce 2016 vydala organizace WHO nové pokyny pro testy na TB vyžadující rychlé molekulární testy pro detekci MDR-TB.[2] Rychlá a přesná detekce MTBC a jejích forem lékové rezistence je důležitá pro diagnostiku a léčbu pacientů trpících tímto onemocněním a může pomoci snížit úmrtnost a zastavit šíření TB.[3]

Stanovení BD MAX MDR-TB poskytuje jednotné výsledky rezistence k MTBC (multicopy genomické cíle IS6110 a IS1081 a také single copy genomický cíl), RIF (kodony RRDR 507–533) a INH (promotorová oblast *inhA* a kodon *katG* 315). Automatizuje celý proces testování a minimalizuje nutnost zásahu ze strany obsluhy od doby vložení vzorku do systému BD MAX do získání výsledků. Stanovení BD MAX MDR-TB prováděné na systému BD MAX je schopno poskytnout výsledky pro 24 vzorků za méně než 4 hodiny – ve srovnání s tradičními kultivačními metodami a testy lékové rezistence, které mohou trvat týdny.

ZÁSADY POSTUPU

Nezpracované sputum nebo koncentrované sedimenty sputa připravené z indukovaného nebo vykašlaného sputa jsou odebrány od subjektů a přepraveny do laboratoře v nepropustné odběrové nádobě. Ředění vzorku je připraveno v odběrové nádobě s roztokem BD MAX STR tak, aby konečný poměr STR : vzorku byl 2 : 1. Odběrová nádoba se poté 10 krát protřepe. Nechá se inkubovat při pokojové teplotě 5 minut a poté se opět 10 krát důkladně protřepe. Vzorek ošetřený činidlem BD MAX STR je poté inkubován při pokojové teplotě po dobu 25 minut. Pomocí pipety BD MAX Transfer Pipet (Přenosová pipeta) se přenese 2,5 ml vzorku ošetřeného činidlem STR do značené zkumavky BD MAX MDR-TB Sample Tube (Zkumavka se vzorkem MDR-TB). Zkumavka se vzorkem BD MAX MDR-TB je uzavřena víčkem se septem a přenesena do systému BD MAX. Po vytvoření pracovního seznamu a vložení vzorku do přístroje BD MAX spolu s jednotkou BD MAX MDR-TB Unitized Reagent Strip (Modulární jednotka s činidly MDR-TB) a kazetou PCR se zahájí zpracování a již není nutný žádný zásah obsluhy. Systém BD MAX provádí automaticky přípravu vzorku včetně lýzy cílového organismu, extrakce a koncentrace DNA, rehydratace činidel a amplifikace a detekce cílové sekvence nukleové kyseliny pomocí PCR v reálném čase. Systém BD MAX automaticky interpretuje signál. Stanovení také zahrnuje kontrolu zpracování vzorku, která je součástí extrakční zkumavky. Prochází extrakcí, koncentrací a amplifikací. Kontrola zpracování vzorku slouží k ověřování přítomnosti potenciálních inhibičních látek a selhání systému nebo činidel.

Systém BD MAX používá kombinaci činidel a tepla k provedení lýzy buněk a extrakce DNA. Uvolněné nukleové kyseliny se zachytí na magnetických kuličkách s afinitou. Kuličky s navázanými nukleovými kyselinami jsou promyty a nukleové kyseliny jsou uvolněny působením tepla a elučního pufru. Eluovaná DNA je neutralizována a přenesena do zkumavek se směsí Master Mix, kde rehydratuje činidla PCR. Po rehydrataci roztoku systém BD MAX nadávkuje daný objem roztoku připraveného pro PCR do kazety k PCR BD MAX. Systém před zahájením PCR uzavře mikroskopické uzávěry v kazetě k PCR BD MAX obsahující amplifikační směs, a tak zabrání vypařování a kontaminaci amplikonu.

Amplifikované cílové sekvence DNA jsou detekovány pomocí hydrolyzačních sond (TaqMan®), které jsou na jednom konci označené fluorescenčním barvivem zářiče (fluoroforem) a na druhém konci zhášečem. Sondy označené rozdílnými fluorofory se použijí k detekci amplikonů DNA komplexu *M. tuberculosis*, amplikonů rezistentních vůči rifampinu a isoniazidu a amplikonů kontroly zpracování vzorku v pěti různých optických kanálech systému BD MAX. Při detekci rifampinové rezistence se využívá tání a detekuje se mutace v oblasti RRDR s 81 páry bází genu *rpoB*. Při detekci isoniazidové rezistence se využívá detekce mutací v promotorové oblasti *inhA* a v genu *katG*. Systém BD MAX monitoruje tyto signály při každém cyklu a po interpretaci dat na konci programu poskytne konečný výsledek.

ČINIDLA A MATERIÁL

REF	Obsah	Množství
443878	**BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E6) (Směs Master Mix BD MAX™ MDR-TB (E6))** *Suchá směs Master Mix PCR obsahující nukleotidy, cílové molekulární sondy (0,006 % w/v), primery (0,01 % w/v) a enzym PCR (3E-14 % w/v).*	24 testů (2 x 12 zkumavek)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E5) (Směs Master Mix BD MAX™ MDR-TB (E5)) *Suchá směs Master Mix PCR obsahující nukleotidy, cílové a kontrolní molekulární sondy (0,006 % w/v), primery (0,008 % w/v) a enzym PCR (3E-14 % w/v).*	24 testů (2 x 12 zkumavek)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips (Jednotka s činidly BD MAX™ MDR-TB) *Modulární jednotky s činidly obsahující promývací pufr s 0,1 % v/v Tween® 20 a 3,8 % v/v Tween 80 (0,75 ml), uvolňovací pufr (0,75 ml), neutralizační pufr s 0,02 % v/v Tween 20 (0,75 ml), roztok pro navázání s 5 % v/v Triton® X-100 (0,75 ml) a jednorázové špičky na pipety pro zpracování vzorku a extrakci DNA.*	24 testů
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (E7) (Extrakční zkumavky BD MAX™ MDR-TB (E7)) *Suché extrakční činidlo obsahující magnetické kuličky s afinitou k DNA (6,4 % w/v), proteázová činidla (6,7 % w/v) a kontrolu zpracování vzorků.*	24 testů (2 x 12 zkumavek)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube (Zkumavka se vzorkem BD MAX™ MDR-TB)	24 testů (2 x 12 zkumavek)
	BD MAX™ Transfer Pipets (Pipety k přenášení BD MAX™)	25
	Víčka se septem	25

POTŘEBNÉ VYBAVENÍ A MATERIÁL, KTERÉ NEJSOU SOUČÁSTÍ DODÁVKY

- BD MAX™ STR (Sample Treatment Reagent) (Činidlo pro ošetření vzorků) (BD, kat. č. 443806)
- BD MAX™ PCR Cartridges (Kazety) (BD, kat. č. 437519)
- Externí kontroly
- Laboratorní plášť a jednorázové rukavice bez talku
- Nádoby na biomedicínský odpad
- Stopky či budík

Pro odběr nezpracovaného sputa:

- Suché, čisté nepropustné nádoby pro odběr sputa

DOPORUČENÝ MATERIÁL, KTERÝ NENÍ SOUČÁSTÍ SADY

- Nefelometr
- Sterilní zkumavky
- Sterilní skleněné kuličky o velikosti 3–5 mm
- Kultivační média (živná půda MGIT™ nebo 7H9)
- Middlebrook OADC
- Agarové plotny 7H10/7H11
- Fyziologický roztok ve fosfátovém pufru
- Stěrky k plotnám
- Vortex
- BD BBL™ MycoPrep™

VAROVÁNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

Nebezpečí

H312 Zdraví škodlivý při styku s kůží.
H314 Způsobuje těžké poleptání kůže a poškození očí.
H315 Dráždí kůži.
H317 Může vyvolat alergickou kožní reakci.
H319 Způsobuje vážné podráždění očí.
H334 Při vdechování může vyvolat příznaky alergie nebo astmatu nebo dýchací potíže.
H335 Může způsobit podráždění dýchacích cest.
H411 Toxický pro vodní organismy, s dlouhodobými účinky.
H412 Škodlivý pro vodní organismy, s dlouhodobými účinky.
P260 Nevdechujte prach/dým/plyn/mlhu/páry/aerosoly.
P261 Zamezte vdechování prachu/dýmu/plynu/mlhy/par/aerosolů.
P264 Po manipulaci důkladně omyjte.
P272 Kontaminovaný pracovní oděv neodnášejte z pracoviště.
P273 Zabraňte uvolnění do životního prostředí.
P280 Používejte ochranné rukavice/ochranný oděv/ochranné brýle/obličejový štít.
P285 V případě nedostatečného větrání používejte vybavení pro ochranu dýchacích cest.
P301+P330+P331 PŘI POŽITÍ: Vypláchněte ústa. NEVYVOLÁVEJTE zvracení.
P312 Necítíte-li se dobře, volejte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÍ STŘEDISKO nebo lékaře.
P303+P361+P353 PŘI STYKU S KŮŽÍ (nebo s vlasy): Veškeré kontaminované části oděvu okamžitě svlékněte. Opláchněte kůži vodou/osprchujte.
P363 Kontaminovaný oděv před opětovným použitím vyperte.
P321 Odborné ošetření (viz na tomto štítku).
P304+P340 PŘI VDECHNUTÍ: Přeneste osobu na čerstvý vzduch a ponechte ji v poloze usnadňující dýchání.
P310 Okamžitě volejte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÍ STŘEDISKO nebo lékaře.
P305+P351+P338 PŘI ZASAŽENÍ OČÍ: Několik minut opatrně vyplachujte vodou. Vyjměte kontaktní čočky, jsou-li nasazeny a pokud je lze vyjmout snadno. Pokračujte ve vyplachování.
P302+P352 PŘI STYKU S KŮŽÍ: Omyjte velkým množstvím vody/...
P333+P313 Při podráždění kůže nebo vyrážce: Vyhledejte lékařskou pomoc/ošetření.
P337+P313 Přetrvává-li podráždění očí: Vyhledejte lékařskou pomoc/ošetření.
P391 Uniklý produkt seberte.
P405 Skladujte uzamčené.
P403+P233 Skladujte na dobře větraném místě. Uchovávejte obal těsně uzavřený.
P501 Odstraňte obsah / obal a odevzdejte jej vhodnému sběrnému dvoru či zařízení k likvidaci odpadů v souladu s platnými zákony a předpisy a charakteristikami produktu platnými v době likvidace.

- Stanovení BD MAX MDR-TB slouží pro diagnostiku *in vitro*.
- Optimální výkon zajistíte provedením stanovení BD MAX MDR-TB při laboratorních podmínkách s teplotním rozmezím 18 °C až 28 °C a s relativní vlhkostí v laboratoři v rozmezí 20 až 80 %.
- Stanovení BD MAX MDR-TB slouží k testování nezpracovaného sputa nebo koncentrovaných sedimentů sputa připravených z indukovaných nebo vykašlaných vzorků sputa.
- Nepoužívejte prošlá činidla ani materiály.
- Nepoužívejte sadu, pokud je štítek, kterým je přelepena vnější krabice, při dodání porušený.
- Nepoužívejte činidla, pokud jsou ochranné sáčky při dodání otevřeny či protrženy.
- Nepoužívejte činidla, pokud v sáčcích s činidly není vysoušeč nebo je jeho balení uvnitř sáčku porušené.
- Nevyjímejte vysoušeč ze sáčků s činidly.
- Po každém použití rychle uzavřete zipem ochranné sáčky s činidlem. Před uzavřením ze sáčků odstraňte přebytečný vzduch.
- Chraňte činidla před teplem a vlhkostí. Dlouhodobý kontakt s vlhkým prostředím může negativně ovlivnit funkčnost produktu.
- Nepoužívejte činidla, pokud je fólie protržena či poškozena.
- Nemíchejte činidla z různých sáčků, sad a/nebo šarží.

- Nezaměňujte víčka ani je znovu nepoužívejte po použití na zkumavce obsahující vzorky ošetřené činidlem STR, protože může dojít ke kontaminaci a zkreslení výsledků testu.
- Nepoužívejte opakovaně zkumavky se vzorkem BD MAX.
- Zkontrolujte správné naplnění kapalin v modulárních jednotkách s činidly (ujistěte se, že kapaliny jsou na dně zásobníků s činidly) (viz obrázek 1).
- Zkontrolujte, že v modulárních jednotkách s činidly se nacházejí všechny pipetové špičky (viz obrázek 1).
- S roztoky chemikálií pracujte opatrně, aby nedošlo ke změně čitelnosti čárového kódu na zkumavce se směsí Master Mix nebo extrakční zkumavce.
- Nezbytným předpokladem řádné funkce tohoto stanovení je správná laboratorní technika. Vzhledem k vysoké analytické citlivosti testu je nutno velmi pečlivě zachovávat čistotu všech materiálů a činidel.
- V případě, že se v laboratoři provádějí jiné testy PCR, je nutno standardním laboratorním způsobem zajistit, aby nedošlo ke kontaminaci sady BD MAX MDR-TB, případných dalších činidel používaných k testování ani systému BD MAX. Vždy zamezte veškeré kontaminaci činidel mikroby a deoxyribonukleázou (DNázou). Před manipulací s činidly a kazetami musí být vyměněny rukavice.
- Kazety PCR BD MAX po použití nerozlamujte, aby nedošlo ke kontaminaci prostředí amplikony. Uzávěry na kazetách k PCR BD MAX slouží k prevenci kontaminace.
- Laboratoř musí pravidelně monitorovat prostředí, aby se minimalizovalo riziko zkřížené kontaminace.
- Provedení stanovení BD MAX MDR-TB bez dodržení doporučovaného času a teplotního rozmezí pro přepravu a skladování vzorků může vést k neplatným výsledkům. Stanovení, která se neprovedou v uvedeném časovém a teplotním rozmezí, je třeba opakovat.
- Na základě doporučení či požadavků místních, celostátních a/nebo federálních předpisů či požadavků akreditačních organizací může být potřeba testovat další kontroly.
- Se vzorky vždy zacházejte jako s infekčním materiálem a v souladu s bezpečnostními postupy laboratoře, jaké jsou například popsány v publikacích CLSI Document M29[4] a Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories[5].
- Při manipulaci se všemi činidly používejte ochranný oděv a jednorázové rukavice.
- Po provedení testu si pečlivě umyjte ruce.
- Nepipetujte ústy.
- V oblasti manipulace se vzorky a činidly ze sady nekuřte, nepijte, nežvýkejte ani nejezte.
- Nepoužitá činidla a odpad zlikvidujte v souladu s místními, krajskými a/nebo celostátními předpisy.
- Další varování, bezpečnostní opatření a postupy naleznete v Uživatelské příručce k systému BD MAX[8].

SKLADOVÁNÍ A STABILITA

Během přepravy je třeba odebrané nezpracované vzorky uchovávat při teplotě 2 °C až 35 °C. Takto je lze uchovat až 3 dny. Chraňte před vysokými teplotami.

Nezpracované sputum: Vzorek může být skladován maximálně dalších 168 hodin (7 dní) při teplotě 2 °C – 8 °C před ošetřením činidlem STR.

Sediment sputa: Vzorek může být skladován maximálně 168 hodin (7 dní) při teplotě 2 °C – 8 °C před ošetřením činidlem STR.

Vzorky ošetřené činidlem BD MAX STR mohou být skladovány při teplotě 2 °C – 28 °C po dobu maximálně 72 hodin.

Připravené zkumavky se vzorkem BD MAX MDR-TB mohou být skladovány po ošetření činidlem STR při teplotě 2 °C – 28 °C po dobu maximálně 72 hodin.

Komponenty sady stanovení BD MAX MDR-TB jsou při teplotě 2 °C – 28 °C stabilní do uplynutí uvedeného data exspirace. Nepoužívejte prošlé komponenty.

Zkumavky se směsí Master Mix BD MAX MDR-TB a extrakční zkumavky jsou dodávány v uzavřených sáčcích. Po otevření sáčky ihned uzavřete. Chráníte tím výrobky před vlhkostí. Zkumavky s činidly jsou po prvním otevření a opětovném uzavření sáčku stabilní po dobu až 14 dnů při teplotě 2 °C – 28 °C.

NÁVOD K POUŽITÍ

Odběr a přeprava vzorků

Abyste získali kvalitní vzorek, musíte pečlivě dodržovat postup odběru. Všechny vzorky odebírejte a přepravujte v souladu s doporučeními Center pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC)[5], s pokyny v publikaci *Clinical Microbiology Procedures Handbook*[6] a postupy vašeho pracoviště. Při odběru nezpracovaného sputa musí pacient sedět nebo stát. Před odběrem sputa si pacient musí vypláchnout ústa, aby byly odstraněny zbytky potravy nebo organické nečistoty.

Nezpracované sputum nebo koncentrované sedimenty sputa připravené z indukovaných nebo vykašlaných vzorků sputa je třeba odebírat podle následujícího postupu:

POZNÁMKA: Nepoužívejte vzorky zjevně obsahující zbytky potravy nebo jiné pevné částice.

1. Nezpracované sputum: Do nepropustné nádoby pro odběr sputa odeberte minimálně 1 ml sputa. Označte nádobu a přepravte ji do laboratoře (viz část Skladování a stabilita).
2. Sediment sputa: Dekontaminujte vzorek sputa pomocí roztoku NALC/NaOH podle metody Kenta a Kubici.[7] Resuspendujte sediment v maximálně 2 ml 67 mM pufru fosfát/voda. Označte nádobu a přepravte ji do laboratoře (viz část Skladování a stabilita). Pro testování se stanovením BD MAX MDR-TB je zapotřebí minimálně 1 ml sputa.

Příprava vzorku

POZNÁMKA: Stanovení BD MAX MDR-TB lze použít jen se sadou BD MAX STR. Kroky pro zpracování sputa a sedimentů sputa naleznete v příbalové informaci sady BD MAX STR.

POZNÁMKA: Pro testování každého vzorku a externí kontroly je třeba jedna (1) zkumavka BD MAX STR, jedna (1) přenosová pipeta, jedna (1) zkumavka se vzorkem, jedno (1) víčko se septem, dvě (2) zkumavky se směsí Master Mix (jedna [E6] a jedna [E5]), jedna (1) extrakční zkumavka [E7] a jedna (1) modulární jednotka s činidly. Vyjměte potřebný počet produktů z ochranného sáčku nebo krabice. Z otevřených sáčků se zkumavkami se směsí Master Mix nebo extrakčními zkumavkami před uzavřením odstraňte přebytečný vzduch a poté je uzavřete zipem.

1. Zkumavku se vzorkem BD MAX MDR-TB s čárovým kódem (s čirým víčkem) označte příslušnou identifikací vzorku. Nepřekrývejte, nepřepisujte čárový kód 2D ani přes něj nelepte štítky.

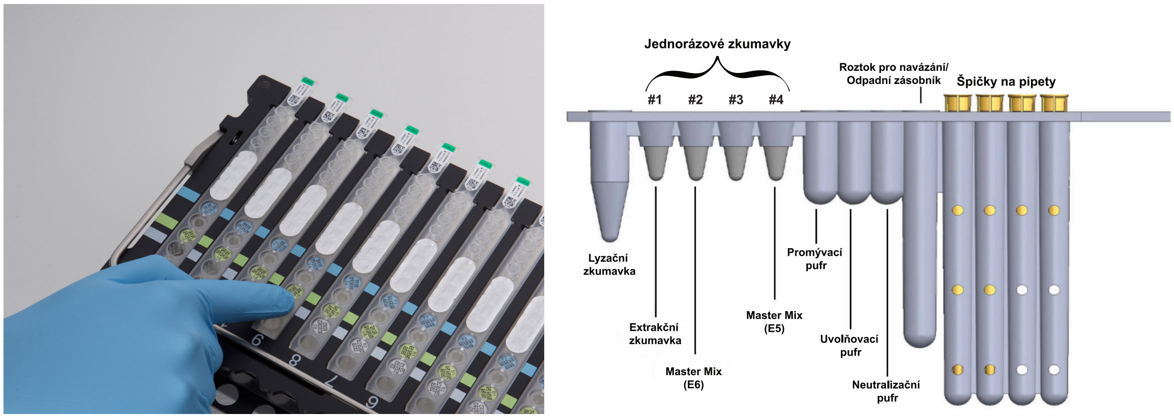
   U každého vzorku nezpracovaného sputa nebo sedimentu sputa dodržte následující pokyny: (Kroky 2 až 7 popisují použití sady BD MAX STR [není součástí dodávky]. Příbalová informace sady BD MAX STR obsahuje další informace.)
2. Nechte vzorek ustálit na pokojovou teplotu.
3. Opatrně, aby nedošlo k rozlití, otevřete víčko nepropustné nádoby pro odběr sputa.
4. Opatrně otevřete zkumavku BD MAX STR a přidejte požadovaný objem činidla, aby konečný poměr STR a vzorku byl 2 : 1.
5. Zavíčkujte odběrovou nádobu a roztok 10krát důkladně protřepejte (ne na vortexu) (1 protřepání znamená 1 pohyb nahoru a dolů).
6. Inkubujte při pokojové teplotě po dobu 5 minut a poté opět 10krát důkladně protřepejte.
7. Inkubujte vzorek ošetřený činidlem BD MAX STR při pokojové teplotě po dobu 25 minut.
8. Sejměte víčko ze zkumavky se vzorkem BD MAX MDR-TB a ponechte si tvrdé víčko, pokud budete vzorek ukládat.
9. Pomocí dodané přenosové pipety přeneste 2,5 ml vzorku sputa ošetřeného činidlem STR do značené zkumavky se vzorkem BD MAX MDR-TB. Ověřte, že ID vzorku na zkumavce se vzorkem BD MAX MDR-TB souhlasí se štítkem na odběrové nádobě.
10. Zavřete zkumavku se vzorkem BD MAX MDR-TB pomocí modrého víčka se septem.
11. Než začnete pracovat s dalšími vzorky, opakujte kroky 1 až 10 při přípravě dalších vzorků k testování.
12. Dle části Provoz systému BD MAX proveďte testování stanovení BD MAX MDR-TB v systému BD MAX.

Provoz systému BD MAX

POZNÁMKA: Podrobné pokyny naleznete v Uživatelské příručce k systému BD MAX[8] (viz část Provoz).

POZNÁMKA: Testování sady BD MAX MDR-TB musí být provedeno ihned po přenosu vzorku ošetřeného činidlem STR do zkumavky se vzorkem, jehož postup je uveden výše (viz část Příprava vzorku, krok 9).

1. Zapněte napájení systému BD MAX (pokud to už nebylo provedeno) a přihlaste se vložením hodnot **<user name>** (Uživatelské jméno) a **<password>** (Heslo).
2. Před manipulací s činidly a kazetami si vyměňte rukavice.
3. Ze sady BD MAX MDR-TB vyjměte potřebný počet modulárních jednotek s činidly. Každou modulární jednotkou s činidly lehce klepněte na tvrdý povrch tak, aby všechny kapaliny byly na dně zkumavek.
4. Z ochranných sáčků vyjměte potřebný počet extrakčních zkumavek a zkumavek se směsí Master Mix ze sady BD MAX MDR-TB.
5. Odstraňte přebytečný vzduch a sáčky uzavřete zipem.
6. Pro každý testovaný vzorek umístěte jednu (1) modulární jednotku s činidly do stojanu BD MAX System Rack (Stojan systému). Začněte v poloze 1 stojanu A.
7. Zatlačte jednu (1) extrakční zkumavku (E7) (s bílou fólií) do každé modulární jednotky s činidly v poloze 1 podle obrázku 1.
8. Zatlačte jednu (1) zkumavku se směsí Master Mix BD MAX MDR-TB (E6) (se zelenou fólií) do každé modulární jednotky s činidly v poloze 2 podle obrázku 1.
9. Zatlačte jednu (1) zkumavku se směsí Master Mix BD MAX MDR-TB (E5) (s modrou fólií) do každé modulární jednotky s činidly v poloze 4 podle obrázku 1.

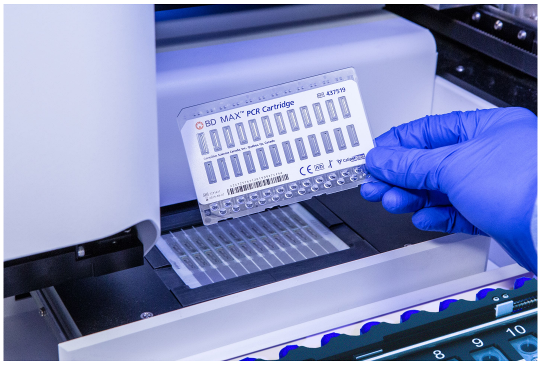


Obrázek 1: Zatlačení extrakčních zkumavek BD MAX MDR-TB a zkumavek se směsí Master Mix BD MAX MDR-TB do modulární jednotky s činidly

10. Klikněte na ikonu Run (Spustit) a pak na možnost Inventory (Inventář panelů). Zadejte číslo šarže sady BD MAX MDR-TB (pro možnost sledování šarže) načtením čárového kódu skenerem nebo ručně (na vnější krabici).

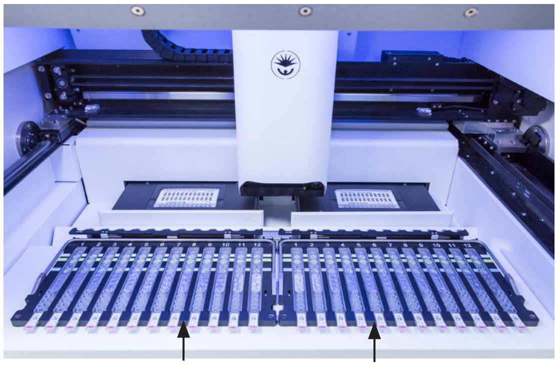
    POZNÁMKA: Krok 10 zopakujte pokaždé, když použijete novou šarži.
11. Přejděte na obrazovku Worklist (Pracovní seznam). Z rozbalovací nabídky vyberte možnost **<BD MAX MDR TB 70>**.
12. Do seznamu Worklist (Pracovní seznam) zadejte ID zkumavky se vzorkem BD MAX MDR-TB, ID pacienta a přístupové číslo (je-li to možné), a to buď načtením čárového kódu skenerem, nebo ručním zadáním.
13. Z rozbalovací nabídky vyberte správné číslo šarže sady (je uvedeno na vnější krabici sady BD MAX MDR-TB).
14. Zopakujte kroky 11 až 13 pro všechny zbývající zkumavky se vzorkem.
15. Zkumavky se vzorkem vložte do stojanu systému BD MAX tak, aby rozložení odpovídalo modulárním jednotkám s činidly zavedeným v krocích 6 až 9.

    POZNÁMKA: Umístěte zkumavky se vzorkem do stojanu na vzorky tak, že štítky s 1D čárovým kódem směřují ven (pro snazší skenování zkumavek se vzorkem při přihlašování vzorku).
16. Umístěte požadovaný počet kazet k PCR BD MAX do systému BD MAX (viz obrázek 2).
    - Každá kazeta PCR BD MAX pojme až 12 vzorků.
    - Systém BD MAX automaticky vybere polohu a řadu na kazetě PCR BD MAX pro každé zpracování. Kazety PCR BD MAX lze použít opakovaně, dokud se nevyužijí všechny dráhy.
    - Pro zefektivnění využití kazet PCR BD MAX vyberte v režimu 2000 Sample Mode (Režim 2 000 vzorků) na kartě Worklist (Pracovní seznam) možnost Run Wizard (Průvodce zpracováním) a určete přidělení drah.
    - Další informace naleznete v Uživatelské příručce k systému BD MAX.[8]



Obrázek 2: Vložení kazet k PCR BD MAX

17. Vložte stojan (stojany) do systému BD MAX (viz obrázek 3).



Obrázek 3: Vložení stojanu (stojanů) do systému BD MAX

18. Zavřete víko systému BD MAX a kliknutím na tlačítko **<Start>** spustíte zpracování vzorků.
19. **Po skončení operace ihned zkontrolujte výsledky nebo uchovejte zkumavky se vzorkem při teplotě 2 °C – 28 °C po dobu maximálně 72 hodin po ošetření činidlem STR, dokud výsledky nezkontrolujete.**

    POZNÁMKA: Před uložením vzorku vyměňte víčko se septem za tvrdé víčko.

    POZNÁMKA: Připravené zkumavky se vzorkem BD MAX MDR-TB mohou být skladovány při teplotě 2 °C – 28 °C po dobu maximálně 72 hodin. Při obdržení neurčitého (IND), nerozhodného (UNR) nebo neúplného (INC) výsledku nebo při selhání externí kontroly je nutné provést opakovaný test z připravené zkumavky se vzorkem v tomto časovém rozpětí (viz část Opakované provedení testu).

    POZNÁMKA: Pokud externí kontrola selže, opakujte testování všech vzorků za pomoci čerstvě připravených externích kontrol (viz část Kontrola kvality).

KONTROLA KVALITY

Postupy kontroly kvality slouží k ověřování funkčnosti stanovení. Laboratoře musejí zavést počet, typ a četnost testování kontrolních materiálů podle doporučení či požadavků místních, krajských, celostátních, federálních nebo národních předpisů či požadavků akreditačních organizací a tímto způsobem sledovat účinnost celého analytického postupu. Základní informace o kontrole kvality najdete v publikacích CLSI MM3[9] a EP12[10].

1. Společnost BD nedodává materiál pro externí kontroly. Software systému BD MAX nepoužívá k interpretaci výsledků testování vzorku externí pozitivní ani negativní kontroly. S externími kontrolami zachází, jako by se jednalo o pacientské vzorky. K přípravě externích kontrol je potřeba činidlo BD MAX STR. (Viz tabulka v části Interpretace výsledků, kde najdete informace, jak interpretovat výsledky stanovení externích kontrol.)
2. Do té doby, než je proces v systému BD MAX dostatečně ověřen, je třeba provádět alespoň jednu externí pozitivní kontrolu a jednu externí negativní kontrolu denně pro každou laboratoř. Snížená frekvence testování kontrol musí být v souladu se všemi platnými předpisy.
3. Externí pozitivní kontrola kontroluje zásadní selhání činidla. Externí negativní kontrola se používá k detekci kontaminace činidla či prostředí (nebo přenosu) cílovými nukleovými kyselinami.
4. Musí se testovat kontrolní kmeny podle doporučení či požadavků místních, celostátních a/nebo federálních předpisů či požadavků akreditačních organizací a tímto způsobem sledovat účinnost celého analytického postupu.
5. Doporučeny jsou různé typy externích kontrol, aby si uživatel mohl vybrat ty, které nejlépe vyhovují programu kvality jeho laboratoře.
    a. Externí negativní kontroly musí obsahovat 2,5 ml roztoku STR (2 části roztoku STR : 1 část deionizované vody).
    b. Externí pozitivní kontrola: Suspenze jakéhokoli ověřeného organismu komplexu *M. tuberculosis* získaná komerčně nebo pomocí izolace kultur nebo dříve charakterizovaný vzorek s potvrzenou pozitivitou.

    Používají-li se kontrolní organismy:

    a. Nechte organismus růst na živné půdě 7H9 nebo MGIT doplněné OACD při 37 °C. Nechte růst na přibližnou turbiditu ≥ 0,5 McFarlanda (obvykle 7 až 10 dní, ale v závislosti na kmenu může být doba růstu delší).
    b. Odstraňte tekutou kulturu odstředěním po dobu 10 minut při otáčkách 3 000 g.
    c. Resuspendujte organismus ve fyziologickém roztoku s fosfátovým pufrem (PBS).
    d. Přeneste suspenzi do sterilní zkumavky obsahující maximálně deset (10) kuliček o velikosti 3–5 mm. Míchejte kulturu ve vortexu přibližně 30 sekund.
    e. Po dobu přibližně 5 minut ponechte suspenzi usadit, aby mohly větší částice dosáhnout dna zkumavky.
    f. Přeneste suspenzi do nové sterilní zkumavky, vyhněte se shlukům na dně zkumavky a zajistěte, aby hodnoty turbidity zůstaly ≥ 0,5 McFarlanda.
        1) Pro nefelometr se musí použít zkumavky se specifickými rozměry.
    g. Proveďte sérii ředění a naneste organismus na agarové plotny (agar 7H10 nebo 7H11) pro kvantifikaci. Nechte agarové plotny inkubovat při teplotě 37 °C po dobu 2 až 4 týdnů.

h. Po kvantifikaci organismu nařeďte organismus na koncentraci $1x10^5$ CFU/ml v PBS.

    1) Suspenze může být připravena na konečné ředění, rozdělena do alikvotů po 300 µl, zamrazena a použita k rutinním testům.

i. Přidejte do zkumavky se vzorkem 2,25 ml roztoku STR (2 části STR : 1 část deionizované vody).

j. Přidejte 250 µl konečného ředění do zkumavky se vzorkem BD MAX MDR-TB a zavřete zkumavku modrým víčkem se septem.

k. Zpracujte externí kontrolu jako vzorek pacienta podle postupu uvedeného v části Provoz systému BD MAX.

6. Všechny externí kontroly by měly poskytovat očekávané výsledky (pozitivní pro externí pozitivní kontrolu, negativní pro externí negativní kontrolu), bez přítomnosti chybových externích kontrol (nerozhodné či neurčité výsledky). Přijatelné výsledky externích pozitivních kontrol naleznete v tabulce uvedené níže:

Organismus *M. tuberculosis* nebo charakterizovaný vzorek	**Výsledek stanovení**
Citlivý vůči RIF a citlivý vůči INH	Detekováno MTB, NEDETEKOVÁNA rezistence vůči RIF, NEDETEKOVÁNA rezistence vůči INH
Citlivý vůči RIF / rezistentní vůči INH	Detekováno MTB, NEDETEKOVÁNA rezistence vůči RIF, detekována rezistence vůči INH
Rezistentní vůči RIF / citlivý vůči INH	Detekováno MTB, detekována rezistence vůči RIF, NEDETEKOVÁNA rezistence vůči INH
Rezistentní vůči RIF / rezistentní vůči INH	Detekováno MTB, detekována rezistence vůči RIF, detekována rezistence vůči INH

a. Externí negativní kontrola, která má pozitivní výsledek, naznačuje problém při manipulaci se vzorkem a/nebo kontaminaci. Prověřte techniku manipulace se vzorky, aby nedocházelo k záměnám a/nebo kontaminaci. Externí pozitivní kontrola, která má negativní výsledek, naznačuje problém při manipulaci se vzorkem nebo jeho přípravě. Prověřte techniku manipulace se vzorky a techniku jejich přípravy.

b. Externí kontrola, která má nerozhodný, neurčitý nebo neúplný výsledek testu, naznačuje selhání činidla nebo systému BD MAX. Zkontrolujte, zda monitor systému BD MAX neukazuje chybové zprávy. Vysvětlení varování a chybových kódů naleznete v části Řešení potíží Uživatelské příručky k systému BD MAX.[8] Pokud problém trvá, použijte činidla z dosud neotevřeného sáčku nebo použijte nové sady BD MAX MDR-TB.

c. Každá extrakční zkumavka BD MAX MDR-TB obsahuje kontrolu zpracování vzorku, což je plazmid, který obsahuje syntetickou cílovou sekvenci DNA. Kontrola zpracování vzorku se extrahuje, eluuje a amplifikuje společně s cílovou DNA přítomnou ve zpracovávaném vzorku. Kontrola zpracování vzorku ověřuje účinnost zachycení DNA, promytí a eluce během přípravy vzorku a také účinnost amplifikace a detekce cílové DNA při analýze PCR. Pokud kontrola zpracování vzorku nesplní validační kritéria, výsledek vzorku je hlášen jako nerozhodný. Případné výsledky pozitivní na MTBC (detekováno MTB) jsou však hlášeny. Každý vzorek hlášený jako nerozhodný musí být znovu otestován podle níže uvedeného postupu v části Opakované provedení testu.

INTERPRETACE VÝSLEDKŮ

Výsledky jsou dostupné pod záložkou **<Results>** (Výsledky) v okně **<Results>** (Výsledky) na monitoru systému BD MAX. Software systému BD MAX automaticky interpretuje výsledky testu. Výsledky se hlásí pro každý z analytů a pro kontrolu zpracování vzorku. Podle stavu amplifikace cíle a kontroly zpracování vzorku může být výsledek testu označen následujícím způsobem: MTB Detected (Detekováno MTB), MTB Low POS (MTB slabě POS), MTB NOT Detected (NEDETEKOVÁNO MTB), RIF Resistance Detected (Detekována rezistence vůči RIF), RIF Resistance NOT Detected (NEDETEKOVÁNA rezistence vůči RIF), RIF Resistance UNREPORTABLE (NEPRŮKAZNÁ rezistence vůči RIF), INH Resistance Detected (Detekována rezistence vůči INH) *(také hlášeno jako katG Mut NOT Detected (NEDETEKOVÁNA mutace katG); katG Mut Detected (Detekována mutace katG); inhApr Mut NOT detected (NEDETEKOVÁNA mutace inhApr); inhApr Mut Detected (Detekována mutace inhApr)),* INH Resistance NOT Detected (NEDETEKOVÁNA rezistence vůči INH), INH Resistance UNREPORTABLE (NEPRŮKAZNÁ rezistence vůči INH) nebo UNR (unresolved) (UNR (nerozhodný)). Výsledky IND (Indeterminate) (IND (neurčitý)) nebo INC (Incomplete) (INC (neúplný)) jsou způsobeny selháním systému BD MAX. Interpretace výsledků stanovení BD MAX MDR-TB je popsána níže v tabulce 1.

Tabulka 1: Interpretace výsledků stanovení BD MAX MDR-TB

<table>
<tr><th colspan="2">HLÁŠENÝ VÝSLEDEK STANOVENÍ</th><th>INTERPRETACE VÝSLEDKU</th></tr>
<tr><td colspan="2">**MTB Detected (Detekováno MTB)**</td><td>Byla detekována DNA komplexu *Mycobacterium tuberculosis*.</td></tr>
<tr><td colspan="2">**MTB Low POS (MTB slabě POS)**</td><td>Byla detekována DNA komplexu *Mycobacterium tuberculosis*, není možné změřit faktory rezistence; ≥ 2 promotorové sondy *RRDR*[a], *katG* nebo *inhA* neposkytly signál, což naznačuje malou dávku bakterií.</td></tr>
<tr><td colspan="2">**MTB NOT Detected (MTB NEDETEKOVÁNO)**</td><td>Nebyla detekována žádná DNA komplexu *Mycobacterium tuberculosis* a byla detekována kontrola zpracování vzorku.</td></tr>
<tr><td colspan="2">**RIF Resistance Detected (Detekována rezistence vůči RIF)**</td><td>Detekována (detekovány) mutace v *RRDR*[a].</td></tr>
<tr><td colspan="2">**RIF Resistance NOT Detected (NEDETEKOVÁNA rezistence vůči RIF)**</td><td>Nebyla detekována žádná mutace v *RRDR*[a].</td></tr>
<tr><td colspan="2">**RIF Resistance UNREPORTABLE (NEPRŮKAZNÁ rezistence vůči RIF)**</td><td>Byla detekována DNA komplexu *Mycobacterium tuberculosis*, ale není možné změřit faktory rezistence vůči RIF; jedna sonda *rpoB* neposkytla signál, zbývající sondy *rpoB* poskytovaly signály divokého typu.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">**INH Resistance Detected (Detekována rezistence vůči INH)**[c]</td><td>***katG* Mut NOT Detected (NEDETEKOVÁNA mutace katG)**</td><td>Byla detekována DNA rezistentní vůči INH; nebyla detekována žádná mutace v cíli stanovení *katG*.</td></tr>
<tr><td>***katG* Mut Detected (Detekována mutace katG)**</td><td>Byla detekována DNA rezistentní vůči INH; byla detekována (byly detekovány) mutace v cíli stanovení *katG*.</td></tr>
<tr><td>***inhApr*[b] Mut NOT Detected (NEDETEKOVÁNA mutace inhApr)**</td><td>Byla detekována DNA rezistentní vůči INH; nebyla detekována žádná mutace v promotoru cíle stanovení *inhA*.</td></tr>
<tr><td>***inhApr*[b] Mut Detected (Detekována mutace inhApr)**</td><td>Byla detekována DNA rezistentní vůči INH; byla detekována (byly detekovány) mutace v promotoru cíle stanovení *inhA*.</td></tr>
<tr><td colspan="2">**INH Resistance NOT Detected (NEDETEKOVÁNA rezistence vůči INH)**</td><td>Nebyla detekována žádná mutace ani v jednom promotoru cílů stanovení *katG* a *inhA*.</td></tr>
<tr><td colspan="2">**INH Resistance UNREPORTABLE (NEPRŮKAZNÁ rezistence vůči INH)**</td><td>Byla detekována DNA komplexu *Mycobacterium tuberculosis*, ale není možné změřit faktory rezistence vůči INH; promotorová sonda *katG*, příp. *inhA* neposkytla signál, přičemž druhý signál představoval signál divokého typu.</td></tr>
<tr><td colspan="2">**MTB Unresolved (MTB UNR) (MTB nerozhodný (MTB UNR))**</td><td>Nebyla detekována žádná DNA komplexu *Mycobacterium tuberculosis* a nebyla detekována kontrola zpracování vzorku.
(značí inhibitor ve vzorku nebo selhání činidla)</td></tr>
<tr><td colspan="2">**Indeterminate (IND) (Neurčitý (IND))**</td><td>Neurčitý výsledek byl způsoben selháním systému BD MAX.
(doprovázeno varováním či kódem chyby[d])</td></tr>
<tr><td colspan="2">**Incomplete (INC) (Neúplný (INC))**</td><td>Neúplné zpracování.
(doprovázeno varováním či kódem chyby[d])</td></tr>
</table>

[a] RRDR = oblast určující rifampinovou rezistenci (oblast s 81 páry bází genu *rpoB*, kodony 507–533).

[b] *inhApr* = promotorová oblast *inhA*.

[c] Není-li rezistence vůči *katG* ani *inhApr* (Mut NOT Detected (Mutace NEDETEKOVÁNA) nebo Mut Detected (Mutace detekována)) hlášená s výsledkem INH Resistance Detected (Detekována rezistence vůči INH), tak je cílový signál neprůkazný. Sonda stanovení pro tento cíl neposkytla signál.

[d] Vysvětlení varování a kódů chyb najdete v části Řešení potíží Uživatelské příručky k systému BD MAX.[8]

OPAKOVANÉ PROVEDENÍ TESTU

POZNÁMKA: K dispozici je dostatečný objem pro jedno opakování testu ve zkumavce se vzorkem BD MAX MDR-TB. U připravených zkumavek se vzorkem BD MAX MDR-TB uchovávaných při teplotě 2 °C – 28 °C musí být test zopakován do 72 hodin po úvodním ošetření vzorku činidlem BD MAX STR. Pro opakované testování lze do 72 hodin použít také zbývající vzorky sputa ošetřené činidlem STR, pokud budou tyto vzorky uloženy při teplotě 2 °C – 28 °C.

POZNÁMKA: Vzorky k opakovanému testování i nové vzorky lze testovat v téže operaci.

Výsledek MTB slabě POS

Výsledky MTB slabě POS jsou získávány v případě, že vzorky jsou MTB pozitivní a dojde ke ztrátě signálu pro ≥ 2 rezistentní cílové sondy, což znamená bakteriální koncentraci mezi limity detekce MTB a stanoveními k určení rezistence.

Test může být opakován, jak je popsáno výše, existuje však pravděpodobnost, že výsledky rezistence nebudou hlášeny, pokud bakteriální koncentrace ve vzorku bude nižší než meze detekce pro stanovení RIF a/nebo INH.

Opakované testování vzorků lze provést z odpovídajících zkumavek se vzorkem ve výše uvedeném časovém rozpětí. Začněte znovu částí Provoz systému BD MAX. Pro opakované testování s přípravou nové zkumavky se vzorkem lze také ve výše uvedeném časovém rozpětí použít zbývající vzorky sputa. Začněte znovu částí Příprava vzorků.

Výsledek neprůkazné rezistence vůči RIF nebo INH

Výsledky neprůkazné rezistence mohou být obdrženy v případě, že došlo k ztrátě signálu pro jednu rezistentní cílovou sondu. Test musí být opakován podle výše uvedených pokynů.

Opakované testování vzorků lze provést z odpovídajících zkumavek se vzorkem ve výše uvedeném časovém rozpětí. Začněte znovu částí Provoz systému BD MAX. Pro opakované testování s přípravou nové zkumavky se vzorkem lze také ve výše uvedeném časovém rozpětí použít zbývající vzorky sputa. Začněte znovu částí Příprava vzorků.

Nerozhodný výsledek MTB

Nerozhodné výsledky MTB mohou být získány v případě, kdy inhibice související se vzorkem nebo selhání činidla zabrání řádné amplifikaci cílové sekvence a/nebo kontroly zpracování vzorku. Pokud se kontrola zpracování vzorku neamplifikuje, vzorek je hlášen jako MTB UNR. Test musí být opakován podle výše uvedených pokynů.

Opakované testování vzorků lze provést z odpovídajících zkumavek se vzorkem ve výše uvedeném časovém rozpětí. Začněte znovu částí Provoz systému BD MAX. Pro opakované testování s přípravou nové zkumavky se vzorkem lze také ve výše uvedeném časovém rozpětí použít zbývající vzorky ošetřené činidlem STR. Začněte znovu částí Příprava vzorků.

Neurčitý výsledek

Neurčité výsledky mohou být obdrženy v případě, kdy došlo k selhání systému. Opakované testování vzorků lze provést z odpovídajících zkumavek se vzorkem ve výše uvedeném časovém rozpětí. Začněte znovu částí Provoz systému BD MAX. Pro opakované testování lze také ve výše uvedeném časovém rozpětí použít zbývající vzorky ošetřené činidlem STR připravené v nové zkumavce se vzorkem. Začněte znovu částí Příprava vzorků. Vysvětlení varování a kódů chyb najdete v Uživatelské příručce k systému BD MAX[8] (část Řešení potíží).

Neúplný výsledek

Neúplné výsledky mohou být obdrženy v případě, kdy příprava vzorku nebo proces PCR nebyly dokončeny. Opakované testování vzorků lze provést z odpovídajících zkumavek se vzorkem ve výše uvedeném časovém rozpětí. Začněte znovu částí Provoz systému BD MAX. Pro opakované testování lze také ve výše uvedeném časovém rozpětí použít zbývající vzorky ošetřené činidlem STR připravené v nové zkumavce se vzorkem. Začněte znovu částí Příprava vzorků. Vysvětlení varování nebo kódů chyb najdete v Uživatelské příručce k systému BD MAX[8] (část Řešení potíží).

Selhání externí kontroly

Externí kontroly musí poskytovat očekávané výsledky. Pokud je třeba zopakovat testování vzorků kvůli chybnému výsledku externí kontroly, vzorky je nutné nabrat z příslušných zkumavek se vzorkem a otestovat spolu s čerstvě připravenými externími kontrolami ve výše uvedeném časovém rozpětí. Začněte znovu částí Provoz systému BD MAX.

OMEZENÍ POSTUPU

- Tento produkt je určen pouze pro použití se systémem BD MAX a může jej používat pouze vyškolený laboratorní personál.
- Tento produkt slouží pouze k použití s nezpracovaným sputem ošetřeným činidlem BD MAX STR nebo koncentrovanými sedimenty sputa připravenými z indukovaných nebo vykašlaných vzorků sputa.
- Chybné výsledky testu mohou být následkem nesprávného odběru, nesprávné manipulace či nesprávného skladování vzorku, technické chyby či záměny vzorků nebo mohou být způsobeny tím, že počet mikroorganismů ve vzorku je pod analytickou citlivostí testu.
- Pokud je výsledek stanovení BD MAX MDR-TB IND, INC nebo UNR, test je nutné zopakovat.
- Interference se stanovením BD MAX MDR-TB byla pozorována v přítomnosti mucinu s hladinou nad 1,5 % w/v (tabulka 24, část Specifické vlastnosti účinnosti).
- Pozitivní výsledek stanovení BD MAX MDR-TB nemusí znamenat výskyt životaschopných mikroorganismů. Dokládá však přítomnost cílové DNA.
- Mutace či polymorfismus v oblastech vážících primer či sondu mohou zkreslit detekci nových či neznámých cílových variant s následkem nesprávných výsledků stanovení BD MAX MDR-TB.
- Jako u všech testů založených na PCR je i zde možná detekce extrémně nízkých hladin cílové sekvence pod limitem detekce stanovení (LoD), ale tyto výsledky nemusejí být reprodukovatelné.
- Falešné negativní výsledky mohou vzniknout při ztrátě nukleové kyseliny způsobené nesprávným odběrem, přepravou nebo uchováváním vzorků anebo při nedostatečné bakteriální lýze. Přidání kontroly zpracování vzorku do testu pomáhá identifikovat vzorky, které obsahují inhibitory amplifikace PCR a slouží jako kontrola integrity činidla a systému jako celku. Kontrola zpracování vzorku nenaznačí, zda ke ztrátě nukleové kyseliny došlo nesprávným odběrem, přepravou nebo uchováváním vzorků anebo byla nedostatečná lýza bakteriálních buněk.
- Výsledky stanovení BD MAX MDR-TB mohou (ale nemusí) být ovlivněny souběžnou farmakoterapií, která může snížit množství přítomného cíle.
- Tento test je kvalitativní test a neposkytuje kvantitativní hodnoty ani množství přítomných organismů.
- Účinnost stanovení BD MAX MDR-TB nebyla hodnocena u vzorků od dětských pacientů.

OČEKÁVANÉ HODNOTY

Míra pozitivity vzorků, které jsou pozitivní na *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), rezistenci vůči rifampinu (RIF) a rezistenci vůči isoniazidu (také znám jako isonicotinyl hydrazid) (INH), závisí na populaci pacientů. Mezi faktory patří země původu. V klinické studii BD MAX MDR-TB (březen 2016 – srpen 2017) bylo prospektivně odebráno celkem 761 vzorků sputa v zemích se známou vysokou incidencí případů TB a MDR-TB. Vzorky byly poté zamrazeny. Každý vzorek sputa byl rozdělen do dvou (2) částí – jedna byla určena k natrávení pomocí metody natrávení s NALC/NaOH[7] (zpracovaná) a jedna část byla považována za nezpracovaný vzorek (bez natrávení). U obou částí bylo provedeno stanovení BD MAX MDR-TB. Míra pozitivity pro MTB byla vypočtena na základě 635 nezpracovaných vzorků sputa a 674 zpracovaných vzorků sputa, které byly vyhovující a během stanovení BD MAX MDR-TB vykazovaly hladiny s průkaznými výsledky (tabulka 2). Míra pozitivity RIF byla vypočtena na základě 316 nezpracovaných vzorků sputa a 334 zpracovaných vzorků sputa, které byly vyhovující a které během stanovení BD MAX MDR-TB vykazovaly hladiny s průkaznými výsledky pro RIF. Míra pozitivity INH byla získána na základě 327 nezpracovaných vzorků sputa a 338 zpracovaných vzorků sputa, které byly vyhovující a které během stanovení BD MAX MDR-TB vykazovaly hladiny s průkaznými výsledky pro INH. Tyto vzorky byly získány ze 6 zemí.

Tabulka 2: Pozitivita stanovení BD MAX MDR-TB podle země původu sputa zmrazených vzorků

		MAX. míra pozitivity		
Země odběru	**Typ vzorku**	**MTB**	**RIF**	**INH**
Mali	Nezpracované sputum	43,0 % (92/214)	4,2 % (3/72)	8,3 % (6/72)
	Zpracované sputum	41,0 % (87/212)	5,6 % (4/71)	9,6 % (7/73)
Mexiko	Nezpracované sputum	100 % (5/5)	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)
	Zpracované sputum	75,0 % (6/8)	0,0 % (0/6)	0,0 % (0/6)
Moldavsko	Nezpracované sputum	94,3 % (82/87)	28,2 % (20/71)	43,9 % (36/82)
	Zpracované sputum	96,6 % (84/87)	33,3 % (25/75)	43,0 % (34/79)
Rusko	Nezpracované sputum	87,5 % (14/16)	50,0 % (5/10)	36,4 % (4/11)
	Zpracované sputum	81,3 % (13/16)	33,3 % (3/9)	40,0 % (4/10)
Jihoafrická republika	Nezpracované sputum	69,2 % (72/104)	0,0 % (0/65)	1,6 % (1/64)
	Zpracované sputum	67,3 % (70/104)	1,5 % (1/68)	1,6 % (1/64)
Uganda	Nezpracované sputum	51,9 % (107/206)	1,1 % (1/91)	3,3 % (3/91)
	Zpracované sputum	53,7 % (131/244)	0,0 % (0/103)	2,9 % (3/104)
Neznámá země	Nezpracované sputum	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
	Zpracované sputum	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
Celkem	Nezpracované sputum	58,9 % (374/635)	9,2 % (29/316)	15,3 % (50/327)
	Zpracované sputum	58,3 % (393/674)	9,9 % (33/334)	14,5 % (49/338)

V druhé klinické studii BD MAX MDR-TB (květen 2017 – březen 2018) bylo prospektivně odebráno celkem 1 063 vyhovujících vzorků sputa v zemích se známou vysokou incidencí případů TB a MDR-TB. Každý čerstvý vzorek sputa byl rozdělen do dvou (2) částí – jedna byla určena k natrávení pomocí metody natrávení s NALC/NaOH[7] (zpracovaná) a jedna část byla považována za nezpracovaný vzorek (bez natrávení). U obou částí bylo provedeno stanovení BD MAX MDR-TB. Míra pozitivity pro MTB byla vypočtena na základě 953 nezpracovaných vzorků sputa a 965 zpracovaných vzorků sputa, které byly vyhovující a během stanovení BD MAX MDR-TB vykazovaly hladiny s průkaznými výsledky (tabulka 3). Míra pozitivity RIF byla vypočtena na základě 255 nezpracovaných vzorků sputa a 236 zpracovaných vzorků sputa, které byly vyhovující a které během stanovení BD MAX MDR-TB vykazovaly hladiny s průkaznými výsledky pro RIF. Míra pozitivity INH byla získána na základě 256 nezpracovaných vzorků sputa a 233 zpracovaných vzorků sputa, které byly vyhovující a které během stanovení BD MAX MDR-TB vykazovaly hladiny s průkaznými výsledky pro INH. Tyto vzorky byly získány ze čtyř zemí.

Tabulka 3: Pozitivita stanovení BD MAX MDR-TB podle země původu sputa čerstvých vzorků

		MAX. míra pozitivity		
Země odběru	**Typ vzorku**	**MTBC**	**RIF**	**INH**
Indie	Nezpracované sputum	42,3 % (52/123)	4,4 % (2/45)	9,3 % (4/43)
	Zpracované sputum	43,5 % (54/124)	2,5 % (1/40)	10,0 % (4/40)
Peru	Nezpracované sputum	49,6 % (125/252)	13,1 % (16/122)	15,4 % (19/123)
	Zpracované sputum	49,0 % (124/253)	14,5 % (17/117)	14,2 % (16/113)
Jihoafrická republika	Nezpracované sputum	10,4 % (33/318)	0,0 % (0/22)	0,0 % (0/23)
	Zpracované sputum	12,1 % (39/322)	4,5 % (1/22)	5,0 % (1/20)
Uganda	Nezpracované sputum	28,8 % (75/260)	3,0 % (2/66)	4,5 % (3/67)
	Zpracované sputum	26,7 % (71/266)	3,5 % (2/57)	5,0 % (3/60)
Celkem	Nezpracované sputum	29,9 % (285/953)	7,8 % (20/255)	10,2 % (26/256)
	Zpracované sputum	29,8 % (288/965)	8,9 % (21/236)	10,3 % (24/233)

Byly vypočteny hypotetické pozitivní prediktivní hodnoty (PPV) a negativní prediktivní hodnoty (NPV) a jsou uvedeny v tabulkách 4–6 pro MTB, rezistenci vůči RIF a rezistenci vůči INH. Tyto výpočty jsou založeny na hypotetické prevalenci a celkové citlivosti a specificitě získané porovnáním se studijními referenčními metodami.

Tabulka 4: Hypotetické pozitivní a negativní prediktivní hodnoty pro *M. tuberculosis* podle typu sputa čerstvých vzorků

MTBC				PPV		NPV	
Typ vzorku MAX.	**Prevalence**	**Celková citlivost**	**Celková specificita**	**Odhad**	**95 % IS**	**Odhad**	**95 % IS**
Nezpracované sputum	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 %)
Zpracované sputum	1 %	89,2 % (263/295) (85,1 %, 92,2 %)	96,5 % (583/604) (94,7 %, 97,7 %)	20,6 %	(14,8 %, 28,9 %)	99,9 %	(99,8 %, 99,9 %)
	2,5 %			39,7 %	(30,6 %, 50,8 %)	99,7 %	(99,6 %, 99,8 %)
	5 %			57,4 %	(47,5 %, 67,9 %)	99,4 %	(99,2 %, 99,6 %)
	10 %			74,0 %	(65,6 %, 81,7 %)	98,8 %	(98,3 %, 99,1 %)
	15 %			81,9 %	(75,2 %, 87,7 %)	98,1 %	(97,4 %, 98,6 %)
	20 %			86,5 %	(81,1 %, 91,0 %)	97,3 %	(96,3 %, 98,1 %)
	25 %			89,5 %	(85,1 %, 93,1 %)	96,4 %	(95,1 %, 97,4 %)
	30 %			91,7 %	(88,0 %, 94,5 %)	95,4 %	(93,8 %, 96,7 %)
	40 %			94,5 %	(92,0 %, 96,4 %)	93,0 %	(90,7 %, 95,0 %)
	50 %			96,2 %	(94,5 %, 97,6 %)	89,9 %	(86,7 %, 92,7 %)

Tabulka 5: Hypotetické pozitivní a negativní prediktivní hodnoty pro rezistenci *M. tuberculosis* vůči rifampinu (RIF) podle typu sputa čerstvých vzorků

RIF				PPV		NPV	
Typ vzorku MAX.	**Prevalence**	**Celková citlivost**	**Celková specificita**	**Odhad**	**95 % IS**	**Odhad**	**95 % IS**
Nezpracované sputum	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 %)
Zpracované sputum	1 %	93,8 % (15/16) (71,7 %, 98,9 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)	27,1 %	(14,2 %, 51,3 %)	99,9 %	(99,7 %, 100 %)
	2,5 %			48,5 %	(29,5 %, 72,8 %)	99,8 %	(99,2 %, 100 %)
	5 %			65,9 %	(46,2 %, 84,6 %)	99,7 %	(98,4 %, 100 %)
	10 %			80,3 %	(64,5 %, 92,1 %)	99,3 %	(96,7 %, 100 %)
	15 %			86,6 %	(74,2 %, 94,8 %)	98,9 %	(94,9 %, 100 %)
	20 %			90,2 %	(80,3 %, 96,3 %)	98,4 %	(92,9 %, 100 %)
	25 %			92,5 %	(84,5 %, 97,2 %)	97,9 %	(90,8 %, 99,9 %)
	30 %			94,0 %	(87,5 %, 97,8 %)	97,3 %	(88,5 %, 99,9 %)
	40 %			96,1 %	(91,6 %, 98,6 %)	95,9 %	(83,1 %, 99,9 %)
	50 %			97,4 %	(94,2 %, 99,1 %)	94,0 %	(76,6 %, 99,8 %)

Tabulka 6: Hypotetické pozitivní a negativní prediktivní hodnoty pro rezistenci *M. tuberculosis* vůči isoniazidu (INH) podle typu sputa čerstvých vzorků

INH				PPV		NPV	
Typ vzorku MAX.	**Prevalence**	**Celková citlivost**	**Celková specificita**	**Odhad**	**95 % IS**	**Odhad**	**95 % IS**
Nezpracované sputum	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 %)
Zpracované sputum	1 %	84,0 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)	100 % (188/188) (98,0 %, 100 %)	100 %	(32,5 %, 100 %)	99,8 %	(99,6 %, 100 %)
	2,5 %			100 %	(55,0 %, 100 %)	99,6 %	(99,1 %, 99,9 %)
	5 %			100 %	(71,5 %, 100 %)	99,2 %	(98,1 %, 99,8 %)
	10 %			100 %	(84,1 %, 100 %)	98,3 %	(96,1 %, 99,5 %)
	15 %			100 %	(89,4 %, 100 %)	97,3 %	(94,0 %, 99,2 %)
	20 %			100 %	(92,3 %, 100 %)	96,2 %	(91,7 %, 98,9 %)
	25 %			100 %	(94,1 %, 100 %)	94,9 %	(89,3 %, 98,5 %)
	30 %			100 %	(95,3 %, 100 %)	93,6 %	(86,6 %, 98,1 %)
	40 %			100 %	(96,9 %, 100 %)	90,4 %	(80,6 %, 97,1 %)
	50 %			100 %	(97,9 %, 100 %)	86,2 %	(73,5 %, 95,7 %)

SPECIFICKÉ VLASTNOSTI ÚČINNOSTI

Klinická účinnost

Klinické specifické vlastnosti účinnosti stanovení BD MAX MDR-TB byly zjišťovány v multicentrické výzkumné studii. Ve studii byly použity prospektivně odebrané, zmrazené vzorky získané od 761 pacientů ze šesti zemí se známou vysokou incidencí případů TB a MDR-TB. Účastníci byly do studie zařazeni, pokud u nich existovalo podezření na tuberkulózu (TB), byli alespoň 18 let staří a za posledních šest (6) měsíců nepodstoupili terapii proti tuberkulóze nebo terapie trvala méně než tři (3) dny. Zmrazené vzorky byly odeslány společnosti BD, kde byly náhodně rozděleny a poslány do dvou (2) pracovišť, kde byly vzorky sputa rozděleny na dvě (2) části: Jedna část byla natrávena pomocí metody natrávení s NALC/NaOH[7] (zpracovaná) a druhá část byla považována za nezpracovaný vzorek (bez natrávení). Celkem tři (3) pracoviště použila na zpracovaných vzorcích sputa referenční metodu (RM). Referenční metoda zahrnovala fluorescenční mikroskopii (pouze pro účely stratifikace), přípravu tekuté kultury následovanou testováním citlivosti na léčiva (DST) a test amplifikace nukleové kyseliny Cepheid® Xpert MTB/RIF (NAAT). Aby byla RM pozitivní, bylo zapotřebí buď pozitivní metody kultury/DST, nebo NAAT pro MTB a RIF. Aby byla získána negativní RM, bylo zapotřebí, aby byly obě metody negativní. Pro INH byla RM pouze kultura/DST. Dvě (2) další pracoviště prováděla stanovení BD MAX MDR-TB na zpracovaných a nezpracovaných částech vzorků. Vzorky sputa poskytlo celkem 761 pacientů. Vzorky byly vyloučeny ze studie kvůli nesprávné manipulaci a jejich nesprávnému zpracování, nedostatečnému množství získaného vzorku, nepřítomnosti odpovídajících výsledků BD MAX a také v případě, byl-li objem sputa menší než 1,5 ml. Celkem 643 nezpracovaných vzorků sputa a 678 zpracovaných vzorků sputa od 686 pacientů bylo vyhovujících při hladině stanovení BD MAX MDR-TB. Z nich 596 nezpracovaných vzorků sputa a 635 zpracovaných vzorků sputa od 645 pacientů bylo rovněž úspěšně analyzováno vhodnou referenční metodou a zahrnuto do výpočtů specifických vlastností účinnosti. Do hodnocení specifických vlastností účinnosti bylo zahrnuto celkem 384 mužů, 256 žen a 5 osob bez záznamu pohlaví. Vzorky s nevyhovujícími nebo chybějícími výsledky RM nebo s chybějícími výsledky BD MAX byly z výpočtů klinických dat odstraněny. U vzorků s neprůkaznými výsledky na začátku stanovení BD MAX bylo testování opakováno.

Tabulka 7 shrnuje citlivost a specificitu podle typu vzorku a stavu nátěru pro MTB. Tabulky 8 a 9 shrnují citlivost a specificitu podle typu vzorku pro rezistenci vůči RIF a INH.

Tabulka 7: Citlivost a specificita MTB zmrazených vzorků v porovnání s komplexní RM (kultura plus NAAT)

	Nezpracované sputum	Zpracované sputum
Citlivost Nátěr pozitivní	98,3 % (229/233) (95,7 %, 99,3 %)	99,2 % (245/247) (97,1 %, 99,8 %)
Citlivost Nátěr negativní	88,5 % (131/148) (82,4 %, 92,7 %)	90,3 % (139/154) (84,6 %, 94,0 %)
Celková citlivost	94,5 % (360/381) (91,7 %, 96,4 %)	95,8 % (384/401) (93,3 %, 97,3 %)
Celková specificita	94,9 % (204/215) (91,1 %, 97,1 %)	97,0 % (227/234) (94,0 %, 98,5 %)

Z 360 skutečně pozitivních výsledků MTB nezpracovaných vzorků sputa mělo 106 vzorků nevyhodnotitelnou referenční metodu RIF. Mezi 254 skutečně pozitivními vzorky MTB a vzorky s vyhodnotitelnou RM RIF mělo 15 vzorků napoprvé výsledek MTB slabě POS a 13 vzorků mělo výsledek neprůkazné rezistence vůči RIF. Po platném opakovaném testování mělo stále 7 vzorků výsledek MTB slabě POS a 4 vzorky měly výsledek neprůkazné rezistence vůči RIF.

Z 384 skutečně pozitivních výsledků MTB zpracovaných vzorků sputa mělo 118 vzorků nevyhodnotitelnou referenční metodu RIF. Mezi 266 skutečně pozitivními vzorky MTB a vzorky s vyhodnotitelnou RM RIF mělo 24 vzorků napoprvé výsledek MTB slabě POS a 11 vzorků mělo výsledek neprůkazné rezistence vůči RIF. Po platném opakovaném testování mělo stále 11 vzorků výsledek MTB slabě POS a 2 vzorky měly výsledek neprůkazné rezistence vůči RIF.

Tabulka 8: Celková účinnost RIF zmrazených vzorků v porovnání s komplexní RM (kultura/DST plus NAAT)

	Nezpracované sputum	Zpracované sputum
Celková citlivost	100 % (26/26) (87,1 %, 100 %)	100 % (30/30) (88,6 %, 100 %)
Celková specificita	100 % (206/206) (98,2 %, 100 %)	99,1 % (214/216) (96,7 %, 99,7 %)

Z 360 skutečně pozitivních výsledků MTB nezpracovaných vzorků sputa mělo 107 vzorků nevyhodnotitelnou referenční metodu INH. Mezi 253 skutečně pozitivními vzorky MTB a vzorky s vyhodnotitelnou RM INH mělo 14 vzorků napoprvé výsledek MTB slabě POS a 2 vzorky měly výsledek neprůkazné rezistence vůči INH. Po platném opakovaném testování mělo stále 7 vzorků výsledek MTB slabě POS a 0 vzorků mělo výsledek neprůkazné rezistence vůči INH.

Z 384 skutečně pozitivních výsledků MTB zpracovaných vzorků sputa mělo 115 vzorků nevyhodnotitelnou referenční metodu INH. Mezi 269 skutečně pozitivními vzorky MTB a vzorky s vyhodnotitelnou RM INH mělo 29 vzorků napoprvé výsledek MTB slabě POS a 3 vzorky měly výsledek neprůkazné rezistence vůči INH. Po platném opakovaném testování mělo stále 15 vzorků výsledek MTB slabě POS a 2 vzorky měly výsledek neprůkazné rezistence vůči INH.

Tabulka 9: Celková účinnost INH zmrazených vzorků v porovnání s komplexní RM (kultura/DST)

	Nezpracované sputum	Zpracované sputum
Celková citlivost	100 % (43/43) (91,8 %, 100 %)	100 % (41/41) (91,4 %, 100 %)
Celková specificita	100 % (199/199) (98,1 %, 100 %)	100 % (209/209) (98,2 %, 100 %)

Celkem 643 vzorků nezpracovaného sputa a 678 vzorků zpracovaného sputa bylo vyhovujících a vykazovalo výsledky stanovení BD MAX MDR-TB. Stanovení BD MAX MDR-TB, při kterém byl napoprvé výsledek neprůkazný, bylo opakováno. Tabulka 10 shrnuje výskyt výsledků MTB Unresolved (MTB nerozhodný), Indeterminate (Neurčitý) a Incomplete (Neúplný) podle typu vzorku.

Tabulka 10: Výskyt výsledků MTB UNR (nerozhodný), IND (neurčitý), INC (neúplný) a neprůkazných výsledků celkem podle typu sputa zmrazených vzorků

	MTB nerozhodný (UNR)		Neurčitý (IND)		Neúplný (INC)		Celkový výskyt nehlásitelných položek (UNR+IND+INC)	
Typ vzorku	**První testování (95 % IS)**	**Validní opakování testu (95 % IS)**	**První testování (95 % IS)**	**Validní opakování testu (95 % IS)**	**První testování (95 % IS)**	**Validní opakování testu (95 % IS)**	**První testování (95 % IS)**	**Validní opakování testu (95 % IS)**
Nezpracované sputum	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 %)
Zpracované sputum	0,7 % (5/678) (0,3 %, 1,7 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	1,2 % (8/678) (0,6 %, 2,3 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/678) (0,0 %, 0,6 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)	1,9 % (13/678) (1,1 %, 3,3 %)	0,0 % (0/674) (0,0 %, 0,6 %)

Klinické specifické vlastnosti účinnosti stanovení BD MAX MDR-TB byly zjišťovány v druhé multicentrické výzkumné studii. Ve studii byly použity prospektivně odebrané, čerstvé vzorky ze čtyř zemí se známou vysokou incidencí případů TB a MDR-TB. Účastníci studie byli zařazeni do detekční skupiny, pokud u nich existovalo podezření na tuberkulózu (TB), bylo jim alespoň 18 let a za posledních šest (6) měsíců nepodstoupili léčbu tuberkulózy nebo tato léčba trvala méně než tři (3) dny. Účastníci studie byli zařazeni do skupiny rezistentní vůči lékům proti TB, pokud u nich existovalo podezření na tuberkulózu (TB), bylo jim alespoň 18 let a splňovali alespoň jedno z následujících kritérií: i) známa plicní TB s podezřením na selhání léčby, ii) anamnéza TB rezistentní vůči lékům a léčba TB po dobu 3 měsíců nebo déle, iii) mikrobiologicky potvrzená plicní TB s dokumentovanou rezistencí vůči RIF u účastníků, kteří podstoupili léčbu TB po dobu 31 dnů nebo méně.

Specifické vlastnosti účinnosti MTB byly určeny pouze na základě dat z populace detekční skupiny. Za účelem určení specifických vlastnosti účinnosti rezistence vůči RIF a INH byly obě tyto populace zkombinovány. Každý čerstvý vzorek sputa byl rozdělen do dvou (2) částí: Jedna část byla natrávena pomocí metody natrávení s NALC/NaOH[7] (zpracovaná) a druhá část byla považována za nezpracovaný vzorek (bez natrávení). Každé ze čtyř (4) pracovišť provádělo stanovení BD MAX MDR-TB na zpracovaných a nezpracovaných částech vzorků a referenční metodu (RM) na zpracovaných vzorcích sputa. Referenční metoda zahrnovala přípravu tekuté kultury následovanou testováním citlivosti na léčiva (DST) a test amplifikace nukleové kyseliny Cepheid Xpert MTB/RIF (NAAT). Za účelem potvrzení výsledků rezistence vůči RIF, které detekoval NAAT, provedla společnost BD oboustranné sekvenování oblasti genu *rpoB*. Aby byla RM pro MTB pozitivní, bylo zapotřebí buď pozitivní metody kultury, nebo NAAT. Aby byla získána negativní RM, bylo zapotřebí, aby byly obě metody negativní. Aby byla RM rezistence vůči RIF pozitivní, bylo zapotřebí buď pozitivní metody DST, nebo NAAT s následným oboustranným sekvenováním. Aby byla získána negativní RM, bylo zapotřebí, aby byly obě metody negativní. Pro INH byla RM pouze kultura/DST. Barvení dle Ziehl-Neelsena a barvení s auraminem O bylo provedeno u nezpracovaných a zpracovaných částí.

Celkem 1 091 subjektů bylo zařazeno do studie v případě detekční skupiny a 11 subjektů v případě skupiny rezistentní vůči lékům proti TB. Z těchto bylo dle kritérií protokolu vyhovujících 1 076 subjektů v případě detekční skupiny a 10 subjektů v případě skupiny rezistentní vůči lékům proti TB. Celkem 1 053 pacientů v případě detekční skupiny a 10 subjektů v případě skupiny rezistentní vůči lékům proti TB poskytlo vyhovující vzorky sputa. Vzorky byly vyloučeny ze studie kvůli nesprávné manipulaci a jejich nesprávnému zpracování, nedostatečnému množství získaného vzorku, nepřítomnosti odpovídajících výsledků BD MAX a v případě vzorků příliš starých pro testování. Celkem 1 033 vzorků nezpracovaného sputa a 1 034 vzorků zpracovaného sputa bylo vyhovujících při hladině stanovení BD MAX MDR-TB. Z nich 889 nezpracovaných vzorků sputa a 899 zpracovaných vzorků sputa od 911 pacientů bylo zahrnuto do výpočtů specifických vlastností účinnosti. Do hodnocení specifických vlastností účinnosti bylo zahrnuto čtyři sta osmdesát devět (489) mužů a čtyři sta dvacet dva (422) žen. Vzorky s nevyhovujícími nebo chybějícími výsledky RM nebo s chybějícími výsledky BD MAX byly z výpočtů klinických dat odstraněny. U vzorků s neprůkaznými výsledky na začátku stanovení BD MAX bylo testování opakováno.

Tabulka 11 shrnuje prevalenci získanou pro každý cíl podle země.

Tabulka 11: Prevalence MTB a rezistence vůči RIF a INH čerstvých vzorků podle země

	Prevalence RM					
Země odběru	**MTB**	**RIF**	**INH**	**Pouze rezistentní vůči RIF (citlivý vůči INH)[a]**	**Pouze rezistentní vůči INH (citlivý vůči RIF)[a]**	**Rezistentní vůči RIF i INH[a]**
Indie	43,6 % (58/133)	4,9 % (2/41)	14,0 % (7/50)	0,0 % (0/41)	9,8 % (4/41)	4,9 % (2/41)
Peru	56,6 % (151/267)	11,5 % (15/130)	15,6 % (22/141)	3,1 % (4/129)	7,8 % (10/129)	7,8 % (10/129)
Jihoafrická republika	10,6 % (34/320)	3,8 % (1/26)	3,4 % (1/29)	0,0 % (0/26)	0,0 % (0/26)	3,8 % (1/26)
Uganda	33,7 % (88/261)	2,9 % (2/68)	3,9 % (3/77)	2,9 % (2/68)	4,4 % (3/68)	0,0 % (0/68)
Celkem	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] Jmenovatelem jsou všechny vzorky, které mají průkazný výsledek POS/NEG pro komplexní RM RIF (kultura/DST plus NAAT a obousměrné sekvenování) a RM INH (kultura/DST).

Tabulka 12 shrnuje účinnost MTB po stratifikaci metodami barvení s auraminem O a barvení dle Ziehl-Neelsena na nezpracovaných částech, Tabulka 13 shrnuje totéž na zpracovaných částech.

Tabulka 12: Citlivost MTB čerstvých vzorků po stratifikaci metodami barvení s auraminem O a barvení dle Ziehl-Neelsena na nezpracovaných částech

Metody barvení na nezpracovaném sputu	Metoda barvení s auraminem O[a]		Metoda barvení dle Ziehl-Neelsena[b]	
	Stanovení BD MAX MDR-TB provedené pro		Stanovení BD MAX MDR-TB provedené pro	
	Nezpracované sputum	Zpracované sputum	Nezpracované sputum	Zpracované sputum
	Procenta (95 % IS)	Procenta (95 % IS)	Procenta (95 % IS)	Procenta (95 % IS)
Citlivost pozitivního nátěru	100 % (178/178) (97,9 %, 100 %)	100 % (176/176) (97,9 %, 100 %)	100 % (149/149) (97,5 %, 100 %)	100 % (147/147) (97,5 %, 100 %)
Citlivost negativního nátěru	81,5 % (97/119) (73,6 %, 87,5 %)	73,1 % (87/119) (64,5 %, 80,3 %)	85,1 % (126/148) (78,5 %, 90,0 %)	78,4 % (116/148) (71,1 %, 84,2 %)

[a] Výsledky nátěru nebyly k dispozici pro 3 vzorky s referenční metodou negativní.

[b] Výsledky nátěru nebyly k dispozici pro 2 vzorky s referenční metodou negativní.

Tabulka 13: Citlivost MTB čerstvých vzorků po stratifikaci metodami barvení s auraminem O a barvení dle Ziehl-Neelsena na zpracovaných částech

Metody barvení na zpracovaném sputu	Metoda barvení s auraminem O[a]		Metoda barvení dle Ziehl-Neelsena[b]	
	Stanovení BD MAX MDR-TB provedené pro		Stanovení BD MAX MDR-TB provedené pro	
	Nezpracované sputum	Zpracované sputum	Nezpracované sputum	Zpracované sputum
	Procenta (95 % IS)	Procenta (95 % IS)	Procenta (95 % IS)	Procenta (95 % IS)
Citlivost pozitivního nátěru	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 %)
Citlivost negativního nátěru	75,3 % (61/81) (64,9 %, 83,4 %)	61,7 % (50/81) (50,8 %, 71,6 %)	79,6 % (82/103) (70,8 %, 86,3 %)	69,9 % (72/103) (60,5 %, 77,9 %)

[a] Výsledky nátěru nebyly k dispozici pro 2 vzorky s referenční metodou negativní.

[b] Výsledky nátěru nebyly k dispozici pro 3 vzorky s referenční metodou negativní.

Tabulka 14 shrnuje citlivost a specificitu podle typu vzorku a odběrového a testovacího pracoviště pro MTB. Tabulky 15 a 16 shrnují citlivost a specificitu podle typu vzorku pro rezistenci vůči RIF a INH.

Tabulka 14: Citlivost a specificita MTB čerstvých vzorků v porovnání s komplexní RM (kultura plus NAAT)

Pracoviště	Nezpracované sputum		Zpracované sputum	
	Citlivost	Specificita	Citlivost	Specificita
	Procenta (95 % IS)	Procenta (95 % IS)	Procenta (95 % IS)	Procenta (95 % IS)
Jihoafrická republika	91,2 % (31/34) (77,0 %, 97,0 %)	99,3 % (265/267) (97,3 %, 99,8 %)	84,8 % (28/33) (69,1 %, 93,3 %)	95,9 % (260/271) (92,9 %, 97,7 %)
Uganda	92,2 % (71/77) (84,0 %, 96,4 %)	98,7 % (148/150) (95,3 %, 99,6 %)	87,0 % (67/77) (77,7 %, 92,8 %)	98,7 % (153/155) (95,4 %, 99,6 %)
Indie	98,0 % (49/50) (89,5 %, 99,6 %)	95,6 % (65/68) (87,8 %, 98,5 %)	92,0 % (46/50) (81,2 %, 96,8 %)	91,3 % (63/69) (82,3 %, 96,0 %)
Peru	91,2 % (124/136) (85,2 %, 94,9 %)	99,1 % (106/107) (94,9 %, 99,8 %)	90,4 % (122/135) (84,2 %, 94,3 %)	98,2 % (107/109) (93,6 %, 99,5 %)
Celkově	92,6 % (275/297) (89,0 %, 95,1 %)	98,6 % (584/592) (97,4 %, 99,3 %)	89,2 % (263/295) (85,1 %, 92,2 %)	96,5 % (583/604) (94,7 %, 97,7 %)

Z 275 a 3 skutečně pozitivních výsledků MTB nezpracovaných vzorků sputa v případě detekční skupiny a rezistentní skupiny mělo 44 nevyhodnotitelnou komplexní referenční metodu RIF. Mezi 234 skutečně pozitivními vzorky MTB a vzorky s vyhodnotitelnou RM RIF mělo 16 vzorků napoprvé výsledek MTB slabě POS a 3 vzorky měly výsledek neprůkazné rezistence vůči RIF. Po platném opakovaném testování mělo stále 9 vzorků výsledek MTB slabě POS a 2 vzorky měly výsledek neprůkazné rezistence vůči RIF.

Z 263 a 3 skutečně pozitivních výsledků MTB zpracovaných vzorků sputa v případě detekční skupiny a rezistentní skupiny mělo 36 nevyhodnotitelnou komplexní referenční metodu RIF. Mezi 230 skutečně pozitivními vzorky MTB a vzorky s vyhodnotitelnou RM RIF mělo 28 vzorků napoprvé výsledek MTB slabě POS a 4 vzorky měly výsledek neprůkazné rezistence vůči RIF. Po platném opakovaném testování mělo stále 13 vzorků výsledek MTB slabě POS a 1 vzorek měl výsledek neprůkazné rezistence vůči RIF.

Tabulka 15: Celková účinnost RIF čerstvých vzorků v porovnání s komplexní RM kultury/DST plus NAAT a oboustranného sekvenování

	Nezpracované sputum	Zpracované sputum
Celková citlivost	94,1 % (16/17)[a] (73 %, 99 %)	93,8 % (15/16)[b] (71,7 %, 98,9 %)
Celková specificita	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)

[a] Z celkového počtu 17 vzorků rezistentních vůči RIF bylo pomocí metody DST 7 vzorků citlivých vůči RIF nebo nevyhodnotitelných, ale při Xpert MTB/RIF byla resistence vůči RIF detekována a tuto rezistenci potvrdilo oboustranné sekvenování. Rezistence byla detekována u L511P, D516Y, D516F, H526N a L533P.

[b] Z celkového počtu 16 vzorků rezistentních vůči RIF bylo pomocí metody DST 6 vzorků citlivých vůči RIF, ale při Xpert MTB/RIF byla resistence vůči RIF detekována a tuto rezistenci potvrdilo oboustranné sekvenování. Rezistence byla detekována u L511P, D516Y, D516F a L533P.

Z 275 a 3 skutečně pozitivních výsledků MTBC nezpracovaných vzorků sputa v případě detekční skupiny a rezistentní skupiny mělo 26 vzorků nevyhodnotitelnou referenční metodu INH. Mezi 252 skutečně pozitivními vzorky MTBC a vzorky s vyhodnotitelnou RM INH mělo 22 vzorků napoprvé výsledek MTBC slabě POS a 8 vzorků mělo výsledek neprůkazné rezistence vůči INH. Po platném opakovaném testování mělo stále 17 vzorků výsledek MTBC slabě POS a 2 vzorky měly výsledek neprůkazné rezistence vůči INH.

Z 263 a 3 skutečně pozitivních výsledků MTB zpracovaných vzorků sputa v případě detekční skupiny a rezistentní skupiny mělo 23 nevyhodnotitelnou referenční metodu INH. Mezi 243 skutečně pozitivními vzorky MTB a vzorky s vyhodnotitelnou RM INH mělo 35 vzorků napoprvé výsledek MTB slabě POS a 12 vzorků mělo výsledek neprůkazné rezistence vůči INH. Po platném opakovaném testování mělo stále 19 vzorků výsledek MTB slabě POS a 10 vzorků mělo výsledek neprůkazné rezistence vůči INH.

Tabulka 16: Celková účinnost INH čerstvých vzorků v porovnání s komplexní RM (kultura/DST)

	Nezpracované sputum	Zpracované sputum
Celková citlivost	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	84 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)
Celková specificita	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 % (188/188) (98 %, 100 %)

Celkem 1 033 vzorků nezpracovaného sputa a 1 034 vzorků zpracovaného sputa bylo vyhovujících a vykazovalo výsledky stanovení BD MAX MDR-TB. Stanovení BD MAX MDR-TB, při kterém byl napoprvé výsledek neprůkazný, bylo opakováno. Tabulka 17 shrnuje výskyt výsledků MTB Unresolved (MTB nerozhodný), Indeterminate (Neurčitý) a Incomplete (Neúplný) podle typu vzorku.

Tabulka 17: Výskyt výsledků MTB UNR (nerozhodný), IND (neurčitý), INC (neúplný) a neprůkazných výsledků celkem podle typu sputa čerstvých vzorků

	MTB nerozhodný (UNR)		Neurčitý (IND)		Neúplný (INC)		Celkový výskyt nehlásitelných položek (UNR+IND+INC)	
Typ vzorku	První testování (95 % IS)	Validní opakování testu (95 % IS)	První testování (95 % IS)	Validní opakování testu (95 % IS)	První testování (95 % IS)	Validní opakování testu (95 % IS)	První testování (95 % IS)	Validní opakování testu (95 % IS)
Nezpracované sputum	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 %)
Zpracované sputum	2,7 % (28/1 034) (1,9 %, 3,9 %)	0,3 % (3/1 022) (0,1 %, 0,9 %)	1,3 % (13/1 034) (0,7 %, 2,1 %)	0,1 % (1/1 022) (0,0 %, 0,6 %)	0,7 % (7/1 034) (0,3 %, 1,4 %)	0,4 % (4/1 022) (0,2 %, 1,0 %)	4,6 % (48/1 034) (3,5 %, 6,1 %)	0,8 % (8/1 022) (0,4 %, 1,5 %)

Analytická inkluzivita

Do této studie byly zařazeny různé cílové kmeny stanovení BD MAX TB-MDR. Kritéria pro výběr kmene zahrnovala citlivost a rezistenci izolátů z různých geografických oblastí vůči rifampinu a isoniazidu. Do této studie byla zahrnuta kombinace určitého množství organismů, lyzátů buněk získaných teplem (získané od společnosti Belgian Coordinated Collections of Microorganisms / z veřejného sběru Institutu tropické medicíny (BCCM/ITM)) a genomové DNA. Čtyřicet čtyři (44) dobře charakterizovaných kmenů *M. tuberculosis* bylo testováno na detekci RIF/INH pomocí stanovení BD MAX MDR-TB (tabulka 18 a 19). Mezi kmeny testované z hlediska inkluzivity druhů komplexu *M. tuberculosis* patřily: *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. cannetti*, *M. microti*, *M. pinnipedii* (tabulka 20).

Tabulka 18: Testování rezistence pomocí stanovení BD MAX MDR-TB s lyzáty buněk získanými teplem

		Rezistence vůči rifampinu[a]		Rezistence vůči isoniazidu[b]			
ID kmene	**Původ**	**R/S**	**Kodon RRDR**	**R/S**	**Kodon *katG***	***inhApr* nukleotid**	**Výsledek stanovení BD MAX MDR-TB**
041679	Nepál	R	Ser512Gly Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
971524	Bangladéš	R	Met515Ile Asp516Tyr	S	WT	WT	Detekována rezistence vůči RIF
980166	Bangladéš	R	Ser509Arg His526Arg	S	WT	WT	Detekována rezistence vůči RIF
970472	Bangladéš	S	WT	R	Ser315Ile	WT	Detekována rezistence vůči INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
041204	Jižní Korea	R	Asp516Val	R	WT	C-15T	Detekována rezistence vůči RIF a INH NEDETEKOVÁNA mutace *katG* Detekována mutace *inhApr*
041207	Jižní Korea	R	Ser531Leu	R	WT	G-9A	Detekována rezistence vůči RIF a INH NEDETEKOVÁNA mutace *katG* Detekována mutace *inhApr*
041226	Jižní Korea	R	Leu511 Pro	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNO *inhApr*
041203	Jižní Korea	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNO *inhApr*
042763	Filipíny	R	Ser531Leu	R	WT	C-15T	Detekována rezistence vůči RIF a INH *katG* Mut NOT Detected (NEDETEKOVÁNA mutace katG) Detekována mutace *inhApr*
000440	Kazachstán	R	Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNO *inhApr*
020115	Gruzie	S	WT	R	WT	C-15T	Detekována rezistence vůči INH NEDETEKOVÁNA mutace *katG* Detekována mutace *inhApr*
042928	Španělsko	S	WT	R	Ser315Asn	WT	Detekována rezistence vůči INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
041668	Německo	S	WT	R	Ser315Thr	C-15T	Detekována rezistence vůči INH Detekována mutace *katG* Detekována mutace *inhApr*
992092	Francie	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
041655	Bolívie	R	Ser531Leu	R	Ser315Asn	WT	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
041290	Brazílie	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*

		Rezistence vůči rifampinu[a]		Rezistence vůči isoniazidu[b]			
ID kmene	Původ	R/S	Kodon RRDR	R/S	Kodon *katG*	*inhApr* nukleotid	Výsledek stanovení BD MAX MDR-TB
041281	Brazílie	R	Asp516Val	S	Ser315Ser	WT	Detekována rezistence vůči RIF A INH[c] Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
041289	Brazílie	R	His526Arg	R	Ser315Thr	C-15T	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* *Detekována mutace* inhApr
042611	Peru	R	His526Arg	R	Ser315Asn	WT	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
040850	Jihoafrická republika	R	Leu533Pro	R	Ser315Thr	T-8G	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* Detekována mutace *inhApr*
041086	Rwanda	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	C-15T	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* Detekována mutace *inhApr*
991451	Kongo	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
021555	Burundi	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*

[a] R = rezistentní vůči rifampinu, S = citlivý k rifampinu, WT = divoký typ, žádná nukleotidová nebo kodonová změna
[b] R = rezistentní vůči isoniazidu, S = citlivý k isoniazidu, WT = divoký typ, žádná nukleotidová nebo kodonová změna
[c] Fenotypicky citlivý vůči INH, ale rezistentní vůči INH podle DNA sekvence a stanovení BD MAX MDR-TB

Tabulka 19: Testování rezistence pomocí stanovení BD MAXTM MDR-TB s repozičními izoláty BD Mycobacterium

	Rezistence vůči rifampinu		Rezistence vůči isoniazidu			
ID kmene	R/S	Kodon RRDR	R/S	Kodon *katG*	*inhApr* nukleotid	Výsledek stanovení BD MAX MDR-TB
TB006	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	Detekována rezistence vůči RIF a INH NEDETEKOVÁNA mutace *katG* Detekována mutace *inhApr*
TB007	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	Detekována rezistence vůči RIF a INH NEDETEKOVÁNA mutace *katG* Detekována mutace *inhApr*
TB009	R	Gln513Lys	S	WT	WT	Detekována rezistence vůči RIF
TB010	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči RIF[c] a INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
TB012[a]	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
TB022	R	His526Tyr	S	WT	WT	Detekována rezistence vůči RIF
TB023	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
TB028	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	C-15T	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* Detekována mutace *inhApr*
TB037	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
TB041	R	His526Asp	S	WT	WT	Detekována rezistence vůči RIF
TB047	R	Delece kodonu 519 (AAC)	S	WT	WT	Detekována rezistence vůči RIF

	Rezistence vůči rifampinu		Rezistence vůči isoniazidu			
ID kmene	**R/S**	**Kodon RRDR**	**R/S**	**Kodon *katG***	***inhApr* nukleotid**	**Výsledek stanovení BD MAX MDR-TB**
TB049	R	Asp516Val	S	WT	WT	Detekována rezistence vůči RIF, neprůkazná rezistence vůči INH[b]
TB053	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
TB058	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči RIF a INH *Detekována mutace* katG NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
TB059	R	His526Asp	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
TB062	R	His526Arg	S	WT	WT	Detekována rezistence vůči RIF
TB063	R	Gln513Glu	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči RIF a INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
TB094	R	Leu511Pro Ser512Thr	S	WT	WT	Detekována rezistence vůči RIF
TB112	R	His526Leu	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči RIF Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*
TB121	S	WT	R	Ser315Asn	C-15T	Detekována rezistence vůči INH Detekována mutace *katG* Detekována mutace *inhApr*
TB123	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Detekována rezistence vůči INH Detekována mutace *katG* NEDETEKOVÁNA mutace *inhApr*

[a] Genomová DNA

[b] Fenotypicky citlivý vůči INH, ale neprůkazná citlivost vůči INH podle DNA sekvence a stanovení BD MAX MDR-TB

[c] 20 % replikátů testů bylo u izolátu TB010 v testované koncentraci neprůkazných vůči RIF. V izolátu TB053 byla úspěšně detekována mutace Ser531Leum, izolát TB010 tedy nebyl testován ve vyšších koncentracích.

Tabulka 20: Inkluzivita *M. tuberculosis*

Organismus komplexu MTB	ID kmene
Mycobacterium africanum	ATCC® 25420
Mycobacterium bovis	ATCC TMC 407
Mycobacterium canettiia	BCCM/ITM C02321
Mycobacterium caprae[b]	ATCC BAA-824D-2
Mycobacterium microti	ATCC 35782
Mycobacterium pinnipedii[a]	BCCM/ITM 2015-00021

[a] Lyzát buněk získaný teplem

[b] Genomová DNA

Analytická citlivost

Analytická citlivost (LoD, Limit of Detection) stanovení BD MAX MDR-TB byla určena následovně: Izoláty organismů *M. tuberculosis* a *M. bovis* BCG (Bacillus Calmette-Guérin) byly před zařazením do této studie připraveny a kvantifikovány. Organismy byly přeneseny do zkumavky se vzorkem obsahující sputum nebo pelet sputa ošetřené činidlem STR, který byl předem určen jako negativní z hlediska všech cílů detekovaných stanovením BD MAX MDR-TB. Pro každý organismus byl vyhodnocen předpokládaný limit detekce LoD testovaný pomocí minimálně 36 replikátů na typ vzorku (sputum nebo pelet sputa) s použitím 3 různých výrobních šarží stanovení BD MAX MDR-TB. LoD pro specifický organismus byl potvrzen testováním minimálně 20 dalších replikátů při předem stanovené koncentraci LoD. Analytická citlivost (LoD) je definovaná jako nejnižší koncentrace, při které se u minimálně 95 % všech replikátů předpokládal pozitivní výsledek (viz tabulka 21).

Tabulka 21: Limit detekce stanovení BD MAX MDR-TB

Mikroorganismus (kmen)	Potvrzený LoD	Sputum (CFU/ml)	Pelet sputa (CFU/ml)
M. bovis (BCG)	MTBC	0,5	20
	Rezistence	3,75	
M. tuberculosis (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Rezistence	6,0	

Analytická specificita (křížová reaktivita a výlučnost)

Stanovení BD MAX MDR-TB bylo provedeno na vzorcích obsahujících fylogeneticky příbuzné druhy a jiné organismy (bakterie, viry, parazity a kvasinky), které se pravděpodobně vyskytují ve vzorcích sputa. Bakteriální buňky a kvasinky byly testovány ve zkumavce se vzorkovým pufrem při koncentraci ≥ $1x10^6$ buněk/ml nebo CFU/ml a *Chlamydia* při > $1x10^6$ EB/ml v lidském sputu ošetřeném činidlem STR. U druhů virů, bakterií nebo kvasinek, které nejsou snadno získatelné, byla provedena analýza *in silico* s každým cílem stanovení MDR-TB. Celkem bylo testováno 114 organismů a jsou uvedeny v tabulce 22. Organismy, u kterých byla provedena analýza *in silico*, jsou uvedeny v tabulce 23. Všechny testované bakteriální kmeny a kvasinky vykazovaly během stanovení BD MAX MDR-TB negativní výsledky.

Tabulka 22: Výsledky specificity stanovení BD MAX MDR-TB (bakterie, kvasinky a viry)

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

Organismus	
Staphylococcus lugdunensis	*Streptococcus oralis*
Stenotrophomonas maltophilia	*Streptococcus parasanguinis*
Streptococcus agalactiae	*Streptococcus pneumoniae*
Streptococcus criceti	*Streptococcus pyogenes*
Streptococcus constellatus	*Streptococcus salivarius*
Streptococcus equi	*Streptococcus sanguinis*

Tabulka 23: Analýza BD MAX MDR-TB *in silico*

Organismus	
Adenovirus	*Moraxella catarrhalis*
Virus lidské imunodeficience	*Mycoplasma pneumoniae*
Lidský virus chřipky (typ A)	*Mycobacterium abscessus*
Lidský virus chřipky (typ B)	*Mycobacterium flavescens*
Lidský metapneumovirus	*Mycobacterium kumamotonense*
Lidský virus parachřipky typu 1	*Mycobacterium leprae*
Lidský virus parachřipky typu 2	*Mycobacterium obuense*[a]
Lidský virus parachřipky typu 3	*M. shimoidei*[a]
Lidský virus parachřipky typu 4	*Nocardia farcinica*
Virus příušnic	*Nocardia brasiliensis*
Respirační syncytiální virus	*Nocardia otitidiscaviarum*
Rhinovirus	*Penicillium* spp.
Virus zarděnek	*Rhizopus* spp.
Virus spalniček	*Scedosporium* spp.
Virus Varicella Zoster	*Stenotrophomonas maltophilia*
Aspergillus fumigatus	*Streptomyces anulatus*
Blastomyces dermatitidis	*Tsukamurella* spp.
Histoplasma capsulatum	

[a] Primery požadované pro amplifikaci cílové DNA *M. obuense* a *M. shimoidei* mají také několik párů bází typu mismatch, což snižuje účinnost amplifikace těchto cílových sekvencí.

Interferující látky

Třicet čtyři (34) biologických a chemických látek, které mohou být přítomné ve vzorcích lidského sputa, bylo vyhodnoceno z hlediska interference se stanovením BD MAX MDR-TB. Látky byly testovány při hladinách uvedených v tabulce 24 níže za přítomnosti i nepřítomnosti *M. bovis* BCG při 2x MTBC LoD. Ze 34 testovaných látek pouze jedna, 5 % mucin, vykazovala inhibici stanovení. K inhibici dále nedocházelo, pokud byl mucin zředěn na koncentraci 1,5 %. U dalších testovaných látek nebyla pozorována žádná průkazná interference (viz tabulka 24).

Tabulka 24: Endogenní a exogenní látky testované pomocí stanovení BD MAX MDR-TB

Látka	Výsledek	Látka	Výsledek
Lidokain (12 µg/ml)	NI	Fenylefrin (50 % v/v)	NI
Mupirocin (5 % w/v)	NI	Oxymetazolin (20 % v/v)	NI
Streptomycin (25 µg/ml)	NI	Nosní sprej s chloridem sodným (100 %)	NI
Zanamivir (10 mg/ml)	NI	NaCl (5 % w/v)	NI
Lidská krev (40 % v/v)	NI	Benzokain (5 % w/v)	NI
Žaludeční kyselina (100 %)	NI	Guaifenesin (5 mg/ml)	NI
Lidská DNA (1.0E + 6 buněk/ml)	NI	Cetylpyridinium chlorid (0,5 %)	NI
Lidské bílé krvinky (100 % buffy coat)	NI	Nikotin (4 µg/ml)	NI
Mucin (5 %)	I[a]	Tobramycin (24 µg/ml)	NI
Listerin (20 % v/v)	NI	Amoxicilin (75,2 µg/ml)	NI
Epinefrin (1 mg/ml)	NI	Levofloxacin (5 mg/ml)	NI
Tea tree olej (1 % v/v)	NI	Pentamidin (300 ng/ml)	NI
Kozlík (100 %)	NI	Isoniazid (50 µg/ml)	NI

Látka	Výsledek	Látka	Výsledek
Albuterol sulfát (100 µg/ml)	NI	Rifampin (120 µg/ml)	NI
Budesonid (12,8 µg/ml)	NI	Pyrazinamid (500 µg/ml)	NI
Flutikason (5 µg/ml)	NI	Ethambutol (60 µg/ml)	NI
Zicam (1 výtěr / 1,67 ml vzorku sputa)	NI	Streptomycin (25 µg/ml)	NI

NI: Neexistuje průkazná interference se stanovením BD MAX MDR-TB.

I: Existuje průkazná interference se stanovením BD MAX MDR-TB.

[a] Maximální koncentrace 1,5 % w/v, při které nebyla interference pozorována.

Smíšená infekce – kompetitivní interference

Studie smíšené infekce / kompetitivní interference byla navržena s cílem vyhodnotit schopnost stanovení BD MAX MDR-TB detekovat slabě pozitivní výsledky v přítomnosti organismů jiných než Mycobacterium tuberculosis (NTM), které mohou být přítomny v lidském sputu. Čtyři (4) organismy byly testovány ve vysoké koncentraci (1x10^6 buněk/ml sputa) spolu s *M. bovis* BCG při 2x MTBC LoD. Testované organismy byly *M. avium, M. intracellular, M. kansasii a M. malmoense*. Komplex MTBC byl úspěšně detekován pomocí stanovení BD MAX MDR-TB, pokud byl kombinován s preparátem simulujícím vysokou cílovou koncentraci smíchané infekce.

Přesnost

Přesnost stanovení BD MAX MDR-TB v laboratoři byla ověřena v jednom (1) pracovišti. Testování bylo provedeno v průběhu 12 dnů ve 2 zpracováních na den (každý 2 pracovníky obsluhy), celkem s 24 zpracováními. Každý panel obsahoval divoký typ kmene *M. tuberculosis* (citlivý vůči RIF a INH) a byl připraven v matrici nezpracovaného sputa. Byly použity následující koncentrace jako úrovně přidání cílových organismů obsažených v jednotlivých členech panelu:

- Středně pozitivní rezistence (MP): ≥ 2 a ≤ 3 x LoD
- Středně pozitivní MTB (MP): ≥ 2 a ≤ 3 x LoD
- Slabě pozitivní rezistence (LP): ≥ 1 a < 2 x LoD
- Slabě pozitivní MTB (LP): ≥ 1 a < 2 x LoD
- Skutečně negativní (TN): Negativní vzorek (bez cíle)

Výsledky studie přesnosti pro vzorky TN (skutečně negativní), rezistence MP (středně pozitivní), MTB MP (středně pozitivní) a rezistence MP (středně pozitivní) prokázaly shodu 100 % (tabulka 25). Výsledky studie přesnosti pro vzorky rezistence LP (slabě pozitivní) prokázaly shodu 98,6 %. U všech vzorků s neprůkaznými výsledky získanými na začátku s výjimkou jednoho bylo stanovení opakováno podle pokynů na příbalové informaci. Vzorky, které na začátku dávaly výsledek <MTB Low POS> (MTB slabě POS), daly po opakovaném testování očekávaný výsledek.

Tabulka 25: Výsledky studie přesnosti za použití jedné šarže stanovení BD MAX MDR-TB

Kategorie	Shoda s očekávanými výsledky	
	M. tuberculosis (95% IS)	Rezistence (95% IS)
MP (středně pozitivní)	100 % 72/72 (94,9–100,0)	100 % 72/72 (94,9–100,0)
LP (slabě pozitivní)	100 % 72/72 (94,9–100,0)	98,6 % 70/71 (92,4–99,8)
TN (skutečně negativní)[a]	100 % 72/72 (94,9–100,0)	100 % 72/72 (94,9–100,0)

[a] U kategorie skutečně negativní (TN, True Negative) naznačovala hlášená shoda procento negativních výsledků.

Reprodukovatelnost

Ověření reprodukovatelnosti mezi přístroji bylo provedeno se stejnými panely, které byly uvedeny pro zkoušky přesnosti výše.

Vzorky v každé kategorii byly testovány v triplikátech během pěti (5) různých dnů dvěma (2) technology na třech (3) různých přístrojích pomocí jedné (1) šarže činidel.

U reprodukovatelnosti mezi přístroji byla celková procentuální shoda 100 % pro MTB MP (středně pozitivní), MTB LP (slabě pozitivní), rezistenci MP (středně pozitivní) a TN (skutečně negativní). Celková procentuální shoda byla 97,8 % pro rezistenci LP (slabě pozitivní) (tabulka 26). Kvantitativní reprodukovatelnost mezi pracovišti a kategorie vzorků je uvedena níže v tabulce 27.

Tabulka 26: Výsledky studie reprodukovatelnosti mezi přístroji při použití jedné šarže stanovení BD MAX MDR-TB

Kategorie	Přístroj 1	Přístroj 2	Přístroj 3	Celkově	
				Shoda	95% IS
TN (skutečně negativní)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
MTB LP (slabě pozitivní)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
Rezistence LP (slabě pozitivní)	100 % (30/30)	96,6 % (28/29)	96,7 % (29/30)	97,8 % (87/89)	(92,2–99,4)
MTB MP (středně pozitivní)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
Rezistence MP (středně pozitivní)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)

Tabulka 27: Celkové výsledky s podkladovou číselnou hodnotou CT score studie reprodukovatelnosti mezi přístroji

Proměnná	Kategorie	Počet shod/N	Průměr	V rámci zpracování		Mezi zpracováními v rámci dne		Mezi dny		Mezi přístroji		Celkově	
				SO	%CV	SO	%CV	SO	%CV	SO	%CV	SO	%CV
Ct. Score (MTB1)	MP (středně pozitivní)	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 (slabě pozitivní)	52/90	38,5	0,88	2,3	0,38	1,0	0,00	0,0	0,18	0,5	0,98	2,5
Ct, Score (MTB2)	MP (středně pozitivní)	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 (slabě pozitivní)	90/90	36,1	0,74	2,1	0,00	0,0	0,06	0,2	0,29	0,8	0,80	2,2

POZNÁMKA: Uvedené hodnoty byly získány pro cílovou sekvenci ve vzorcích, které podaly výsledek Detekováno MTB.

Během studie reprodukovatelnosti mezi šaržemi byly testovány tři replikáty vzorků v každé kategorii s třemi šaržemi činidel na jednom přístroji, s 2 běhy za den provedenými během pěti různých dnů. Byly použity stejné panely, jako je popsáno v části Přesnost výše. Výsledky z 5 dnů studie mezi přístroji byly použity k vytvoření údajů jedné šarže činidel pro studii srovnání šarží. U reprodukovatelnosti mezi šaržemi byla celková procentuální shoda 98,9 % pro MTB MP (středně pozitivní), MTB LP (slabě pozitivní) a rezistenci MP (středně pozitivní); 96,6 % pro rezistenci LP (slabě pozitivní) a 100 % pro TN (skutečně negativní) (tabulka 28).

Tabulka 28: Výsledky studie reprodukovatelnosti mezi šaržemi při použití tří šarží stanovení BD MAX MDR-TB

Kategorie	Šarže 1	Šarže 2	Šarže 3	Celkově	
				Shoda	95% IS
TN (skutečně negativní)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9 %, 100 %)
MTB LP (slabě pozitivní)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)
Rezistence LP (slabě pozitivní)	96,6 % (28/29)	96,7 % (29/30)	96,7 % (29/30)	96,6 % (86/89)	(90,6 %, 98,8 %)
MTB MP (středně pozitivní)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)
Rezistence MP (středně pozitivní)	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	100 % (30/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)

Přenos / zkřížená kontaminace

Byla provedena studie zkoumající přenos v rámci stejného zpracování a mezi dvěma zpracováními vzorků s vysokou bakteriální náloží MTBC ve stanovení BD MAX MDR-TB. Pozitivní panel obsahoval organismus MTBC přidaný do sputa ošetřeného činidlem STR v koncentraci 1x10^{6} CFU/ml. Negativní členy panelu neobsahovaly žádný organismus MTBC. Dvanáct (12) replikátů vysoce pozitivního členu panelu a 12 replikátů negativního členu panelu bylo testováno v každém zpracování tak, že se negativní a pozitivní vzorky střídaly. Na několika nástrojích bylo provedeno 9 zpracování, kdy každé zpracování obsahovalo 24 vzorků. Ze 108 negativních vzorků testovaných v této studii poskytl jeden vzorek pozitivní výsledek.

ODKAZY

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).

Dokumentační údaje

Revize	Datum	Souhrn změn
(08)	2019-06	Aktualizováno R/S pro ID kmene TB112 v tabulce 19. Aktualizován limit sputa (CFU/ml) pro detekci *M. tuberculosis* (H37Rv) MTBC v tabulce 21.
(09)	2020-05	Tištěný návod k použití převeden do elektronické podoby a přidány informace o přístupu k získání dokumentu ze stránky bd.com/e-labeling. Objasněn účel použití. Do části Činidla a materiály byly přidány další informace. Aktualizovány obrázky 1, 2 a 3. Přidáno omezení týkající se dětských pacientů. Aktualizována a objasněna část Specifické vlastnosti účinnosti. Aktualizovány adresy australského zadavatele a novozélandského zadavatele.
(10)	2020-11	Aktualizovány informace GHS v části Varování a bezpečnostní opatření. Po zdokonalení detekce rezistence RIF použité v softwaru byly revidovány tabulky výkonu. Tato změna vedla k aktualizaci čísel detekce vůči RIF v tabulkách 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26, a 28 a souvisejících.

Některé symboly uvedené níže se nemusí vztahovat k tomuto produktu.

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

Use by / Използвайте до / Spotřebujte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlietot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Использовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kullanma tarihi / Використати до\line / 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)
ÅÅÅÅ-MM-DD / ÅÅÅÅ-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 = mėnesio pabaiga)
GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
ÅÅÅÅ-MM-DD / ÅÅÅÅ-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 = sfârşitul lunii)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec mesiaca)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
ÅÅÅÅ-MM-DD / ÅÅÅÅ-MM (MM = slutet av månaden)
YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
РРРР-ММ-ДД / РРРР-ММ (ММ = кінець місяця)
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)

REF

Catalog number / Каталожен 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 / Katalógové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом / 目录号

EC REP

Authorized Representative in the European Community / Оторизиран представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / 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 / Įgaliotasis 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 Topluluğu 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 meditsiiniaparatuur / 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 жүргізетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisas / Medicīnas 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 in vitro / Medicínska pomôcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / İn Vitro Diyagnostik Tıbbi Cihaz / Медичний 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 / Temperatuurlimiet / Temperaturbegrensning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenie teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制

LOT

Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot nummer / Batch-kode (parti) / Kod partii (seria) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (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 / <п> 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 / Conţinut 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 / 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 / Consultaţi instrucţiunile 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 refolosiţi / Не использовать повторно / Nepoužívajte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullanmayın / Не використовувати повторно / 请勿重复使用

SN

Serial number / Сериен номер / Sériové číslo / Serienummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / Nº de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sērijas numurs / Serie nummer / Numer seryjny /Número de série / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarası / Номер серії / 序列号

For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качеството на работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamiseks / Réservé à l’évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárólag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде»,диагностикада тек жұмысты бағалау үшін / IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienīgi IVD darbības novērtēšanai /Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-ytelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanţei 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 / Límite inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiir / Limite inférieure de température / Najniža dozvoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Температураның төменгі рұқсат шегі / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža /Laagste temperatuurlimiet / Nedre temperaturgrense / Dolna granica temperatury / Limite mínimo 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 / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolė / Kontrole / Controle / Controlo / Контроль / kontroll / Контроль / 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 / Pozitīvā kontrole / Positieve controle / Kontrola dodatnia / Controlo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / 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 / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negatīvā kontrole / Negatieve controle / Kontrola ujemna / Controlo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatif kontrol / Негативний контроль / 阴性对照试剂

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

STERILE R — Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringsmetode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseerimismeetod: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metodo di sterilizzazione: irradiazione / Стерилизация әдісі – сәуле түсіру / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringsmetode: bestråling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metodă de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metóda sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračavanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилізації: опроміненням / 灭菌方法：辐射

Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Bioloogilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológiailag veszélyes / Rischio biologico / Биологиялық тәуекелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Bioloģiskie riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biyolojik Riskler / Біологічна небезпека / 生物学风险

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

Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Límite 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 / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrense / Górna granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Övre temperaturgräns / Sıcaklık üst sınırı / Максимальна температура / 温度上限

Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostředí / Opbevares 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 sausai / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávajte v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras torrt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологи / 请保持干燥

Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingstidspunkt / Entnahmeuhrzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жинау уақыты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de colheita / Ora colectării / Время сбора / Doba odberu / Vreme prikupljanja / Uppsamlingstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间

Peel / Обелете / Otevřete zde / Åbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Үстіңгі қабатын алып таста / 벗기기 / Plėšti čia / Atlīmēt / Schillen / Trekk av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeşte / Отклеить / Odtrhnite / Oljuštiti / Dra isär / Ayırma / Відклеїти / 撕下

Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διάτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Тесік тесу / 절취선 / Perforacija / Perforācija / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорація / 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 Packungnicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά. / 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 / Егер пакет бұзылған болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakuotė pažeista, nenaudoti / Nelietot, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívajte, 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 valgusest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Óvja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Салқын жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródeł ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / Не нагревать / Uchovávajte mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isıdan uzak tutun / Берегти від дії тепла / 请远离热源

Cut / Срежете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Reži / Vágja ki / Tagliare / Кесіңіз / 잘라내기 / Kirpti / Nogriezt / Knippen / Kutt / Odciąć / Cortar / Decupaţi / 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 / Paėmimo 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/аналіз / µL/检测

Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte světlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de 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 / Feriţi de lumină / Хранить в темноте / Uchovávajte 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 / Sadrži hydrogen vodik / Hidrogén gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтектес сутегі пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdeņradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobađa 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 / Identificatienummer 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 / Ідентифікатор пацієнта / 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. / Εύθραυστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Õrn, 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; rīkoties uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsiktig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Fragil, manipulaţi cu atenţie. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Krehké, 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

BD

Technická podpora: obraťte se na místního zástupce společnosti BD nebo navštivte bd.com.

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

EC REP 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.