



# BD MAX™ Check-Points CPO

REF 278102

P0226 (02)  
2019-08

Für den Einsatz in der *In-vitro*-Diagnostik  
Zur Verwendung mit dem BD MAX-System



24



Rx Only

Contact your local BD representative for instructions. / Свържете се с местния представител на BD за инструкции. / Pokyny vám poskytne místní zástupce společnosti BD. / Kontakt den lokale BD repræsentant for at få instruktioner. / Die Packungsbeilage erhalten Sie bei Ihrer örtlichen BD-Vertretung. / Póngase en contacto con su representante local de BD para instrucciones. / Contacter le représentant local de BD pour les instructions. / Επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της BD για οδηγίες. / Kasutusjuhiste suhtes kontakteeruge oma kohaliku BD esindajaga. / Ota yhteyts lähimpään BD:n edustajaan ohjeiden saamiseksi. / Kontaktiraj lokalnog predstavnika BD za upute. / A használati utasítást kérje a BD helyi képviselőjétől. / Rivolgarsi al rappresentante BD di zona per istruzioni. / Нұсқаулар үшін жергілікті BD өкілімен хабарласыңыз. / Naudojimo instrukcijų teiraukitės vietos BD įgaliotojo atstovo. / Neem contact op met uw plaatselijke BD-vertegenwoordiger voor instructies. / Kontakt din lokale BD-representant for mer informasjon. / Aby uzyskać instrukcje użytkowania, skontaktuj się z lokalnym przedstawicielstwem BD. / Contacte o reprezentante local da BD para instruções. / Pentru instrucțiuni, contactați reprezentantul local BD. / Для получения указаний обратитесь к местному представителю компании BD. / Instrukcie získate u miestneho zástupcu spoločnosti BD. / Obratite se svom lokalnom predstavniku kompanije BD za uputstva. / Kontakta närmaste BD-representant för anvisningar. / Talimatlar için yerel BD temsilcinizle temasa geçin. / За інструкціями зверніться до місцевого представника компанії BD.

## VERWENDUNGSZWECK

Der BD MAX Check-Points CPO-Assay, der mit dem BD MAX-System durchgeführt wird, ist ein automatisierter qualitativer Echtzeit-PCR-Test für die *In-vitro*-Diagnostik zum Nachweis und zur Differenzierung der Carbapenemase-Gene *bla<sub>KPC</sub>*, *bla<sub>NDM</sub>*, *bla<sub>VIM</sub>*/*bla<sub>IMP</sub>* und *bla<sub>OXA-48</sub>*, die mit der Carbapenem-Resistenz in gramnegativen Bakterien assoziiert sind. Der Test unterscheidet nicht zwischen den Genen *bla<sub>VIM</sub>* und *bla<sub>IMP</sub>*.

Der BD MAX Check-Points CPO-Assay soll die Infektionskontrolle durch die Detektion von Carbapenem-resistenten Bakterien unterstützen, die Patienten im Umfeld der Gesundheitspflege besiedeln. Der BD MAX Check-Points CPO-Assay ist nicht dazu vorgesehen, die Behandlung von Infektionen mit Carbapenem-resistenten Bakterien zu steuern oder zu überwachen. Ein negatives Ergebnis des BD MAX Check-Points CPO-Assays schließt das Vorhandensein anderer Resistenzmechanismen nicht aus.

Der Test wird an Rektalabstrichen von Patienten durchgeführt, bei denen das Risiko einer Besiedelung des Darms mit Carbapenem-resistenten Bakterien besteht. Dieser Test ist für die Verwendung in Verbindung mit klinischer Präsentation, Laborbefunden und epidemiologischen Informationen vorgesehen. Die Ergebnisse dieses Tests sollten nicht als alleinige Grundlage für Behandlungsentscheidungen verwendet werden. Parallelkulturen sind zur Anzucht von Organismen für epidemiologische Typisierung, antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung und für weitere Bestätigungstests erforderlich.



P0226(02)

## ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG DES VERFAHRENS

Die weltweite Entstehung und Verbreitung von Carbapenem-Resistenzen bei gramnegativen Bakterien ist eine ernsthafte Bedrohung für die öffentliche Gesundheit. Diese Organismen stehen im Zusammenhang mit hohen Sterblichkeitsraten und haben das Potenzial, sich weit zu verbreiten. Als häufigste Ursache der Carbapenem-Resistenz in gramnegativen Bakterien gilt die Expression von Carbapenemasen. Die fünf häufigsten in humanen klinischen Proben vorkommenden Carbapenemase-Gene sind: KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase), VIM (Verona integron-codierte metallo- $\beta$ -Lactamase), NDM (New Delhi metallo- $\beta$ -Lactamase), OXA- 48 (Oxacillinase-48 und OXA-48-ähnliche Varianten) und IMP (Imipenemase).

Der BD MAX Check-Points CPO-Assay kann innerhalb von ca. 2,5 Stunden durchgeführt werden, schneller als Kulturmethoden, die 48 Stunden für ein negatives Ergebnis und bis zu 96 Stunden für ein bestätigtes positives Ergebnis benötigen. Der BD MAX Check-Points CPO-Assay erkennt die Anwesenheit von Carbapenemase-Genen in gramnegativen Bakterien und umfasst eine interne Probenverarbeitungskontrolle. Der BD MAX Check-Points CPO-Assay automatisiert das Testverfahren und minimiert manuelle Eingriffe von dem Zeitpunkt an, in dem die Probe im BD MAX-System platziert wird, bis die Ergebnisse verfügbar sind.

Ein Rektalabstrich wird genommen und zum Labor transportiert. Die Probe wird homogenisiert und ein Aliquot wird in ein BD MAX Check-Points CPO Probenpufferröhrchen übertragen. Das Probenpufferröhrchen wird in dem BD MAX-System platziert, woraufhin die folgenden automatisierten Verfahren eingeleitet werden: Lyse der Bakterienzellen, DNA-Extraktion und -Konzentration, Reagenzrehydratation, Nukleinsäureamplifikation und Nachweis der Nukleinsäure-Zielsequenz mittels Echtzeit-Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction = PCR). Amplifizierte Zielsequenzen werden mithilfe von Hydrolyse-Sonden nachgewiesen, die mit unterdrückten Fluorophoren markiert sind. Der Test umfasst zudem eine im Extraktionsröhrchen enthaltene Probenverarbeitungskontrolle, die dieselben Extraktions-, Konzentrations- und Amplifikationsschritte durchläuft, um die Anwesenheit von Hemmsubstanzen sowie Instrument- oder Reagenzversagen zu überprüfen. Nach dem Einsetzen der Probe und des Reagenzstreifens in das BD MAX-System sind keine weiteren manuellen Eingriffe erforderlich. Die Amplifikation, Detektion und Interpretation der Signale erfolgt automatisch durch das BD MAX-System.

## PRINZIPIEN DES VERFAHRENS

Rektale Abstrichproben werden mit eSwabs genommen. Nach der Probenahme werden sie im Amies-Transportmedium des eSwabs zum Labor transportiert. Der eSwab wird im Vortexer gemischt. Anschließend wird ein 50- $\mu$ l-Aliquot mit einer Pipette mit Einweg-Filterspitze in das Probenpufferröhrchen übertragen. Das Probenpufferröhrchen wird mit einer Septumkappe verschlossen und im Vortexer gemischt. Sobald die Arbeitsliste erstellt und die klinische Probe zusammen mit einem BD MAX Check-Points CPO Reagenzstreifen sowie einer BD MAX PCR Cartridge in das BD MAX-System eingesetzt wurde, wird der Lauf gestartet und es sind keine weiteren manuellen Eingriffe erforderlich. Die Probenvorbereitung – einschließlich Zielorganismus-Lyse, DNA-Extraktion und -Konzentration, Reagenzrehydratation, Amplifizierung der Zielnukleinsäuresequenz sowie Detektion mittels Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) – erfolgt auf dem BD MAX-System automatisch. Die Interpretation des Signals wird automatisch durch das BD MAX-System vorgenommen. Der Test umfasst außerdem eine Probenverarbeitungskontrolle, die im Extraktionsröhrchen enthalten ist und die Extraktions-, Konzentrations- und Amplifikationsschritte mit durchläuft. Die Probenverarbeitungskontrolle überprüft die Anwesenheit von potenziellen Hemmsubstanzen sowie System- oder Reagenzversagen.

Im Anschluss an die enzymatische Lyse der Zellen bei erhöhter Temperatur werden die freigesetzten Nukleinsäuren von magnetischen Affinitätskügelchen gebunden. Die Kügelchen mit den gebundenen Nukleinsäuren werden gewaschen und die Nukleinsäuren eluiert. Die eluierte DNA wird neutralisiert und in das Master Mix-Röhrchen überführt, um die PCR-Reagenzien zu rehydrieren. Nach der Rehydratation führt das BD MAX-System eine festgelegte Menge an PCR-bereiter Lösung in die BD MAX PCR Cartridge ein. Das System versiegelt vor Beginn der PCR die Mikroventile in der BD MAX PCR Cartridge, um die Evaporation und Kontamination des Amplifikats zu vermeiden. Die amplifizierten DNA-Zielsequenzen werden mittels Hydrolyse-Sonden (TaqMan®) nachgewiesen, die an einem Ende mit einem fluoreszierenden Reporterfarbstoff (Fluorophor) und am anderen Ende mit einer Quencher-Gruppe markiert sind. Mit anderen Fluorophoren markierte Sonden werden in fünf unterschiedlichen optischen Kanälen des BD MAX-Systems verwendet, um Amplicons für die Carbapenemase-Gene KPC, VIM, OXA-48, NDM, IMP sowie die Probenverarbeitungskontrolle nachzuweisen.

Die VIM- und IMP-Gene werden in einem gemeinsamen optischen Kanal des BD MAX-Systems erkannt, während alle anderen Gene einen eigenen optischen Kanal haben. Solange die Sonden unverändert vorliegen, wird die Fluoreszenz des Fluorophors aufgrund des in der Nähe befindlichen Quenchers unterdrückt. In Gegenwart von Ziel-DNA hybridisieren die Sonden jedoch an ihre komplementären Sequenzen und werden durch die 5–3-Exonuklease-Aktivität der DNA-Polymerase hydrolysiert, die den entstehenden Strang an der DNA-Matrize synthetisiert. Dadurch werden die Fluorophore von den Quenchemolekülen getrennt und es kommt zur Fluoreszenz. Das BD MAX-System misst diese Signale in jedem Zyklus und interpretiert die Daten am Ende des Programms, um die endgültigen Ergebnisse zu liefern.

Inhalt	Anzahl
<b>BD MAX Check-Points CPO Master Mix (F6)</b> <i>Getrockneter PCR Master Mix, der spezifische Primer für die Probenverarbeitungskontrolle und Carbapenemase-Gene sowie TaqMan-Sonden enthält.</i>	24 Tests (2 x 12 Röhrchen)
<b>BD MAX Check-Points CPO Reagenzstreifen</b> <i>Einzel-Reagenzstreifen mit allen für die DNA-Extraktion benötigten Flüssigreagenzien und Einweg-Pipettenspitzen.</i>	24 Tests
<b>BD MAX Check-Points CPO Extraktionsröhrchen (A8)</b> <i>Getrocknetes Pellet mit DNA-magnetischen Affinitätskügelchen, Protease-Reagenzien und Probenverarbeitungskontrolle.</i>	24 Tests (2 x 12 Röhrchen)
<b>BD MAX Check-Points CPO Probenpufferröhrchen</b>	24 Tests
<b>Septumkappen</b>	25

## BENÖTIGTE, JEDOCH NICHT MITGELIEFERTE GERÄTE UND MATERIALIEN

- BD MAX-System (BD, Kat.-Nr. 441916)
- BD MAX PCR Cartridges (BD, Kat.-Nr. 437519)
- Vortex-Mixer
- Pipetten & Einweg(filter)spitzen für Volumina von 50  $\mu$ l
- Laborkittel und puderfreie Einweghandschuhe
- Probennahmegeräte: Copan eSwab, (Copan, Kat.-Nr. 480CE) oder BD eSwab (BD, Kat.-Nr. 220245)

Empfohlene Medien zur Kultivierung von Kontroll-Isolaten (siehe Abschnitt "Qualitätskontrolle"): Columbia-Agar mit 5 % Schafsblut (z. B. BD™ Columbia-Agar mit 5 % Schafblut, BD, Kat.-Nr. 254005).

## **WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN**

- Der BD MAX Check-Points CPO-Assay ist für den Einsatz in der *In-vitro*-Diagnostik bestimmt.
- Dieses Produkt kann nur mit dem BD MAX-System verwendet werden.
- Das Kit nicht verwenden, falls das Etikett, das die äußere Schachtel versiegelt, beschädigt ist.
- Reagenzien nicht verwenden, wenn die Schutzbeutel bei Empfang geöffnet oder beschädigt sind.
- Schutzbeutel der Reagenzien sofort nach jedem Gebrauch mit dem Zippverschluss schließen. Vor der Versiegelung überschüssige Luft aus den Beuteln entfernen.
- Die Reagenzstreifen auf die richtige Flüssigkeitsbefüllung überprüfen (sicherstellen, dass sich die Flüssigkeiten am Boden der Röhrchen befinden) (siehe Abbildung 1).
- Die Reagenzstreifen überprüfen, um sicherzustellen, dass alle Pipettenspitzen vorhanden sind (siehe Abbildung 1).
- Trocknungsmittel nicht aus den Reagenzbeuteln entfernen.
- Reagenzien nicht verwenden, falls das Trocknungsmittel nicht vorhanden oder innen zerbrochen ist.
- Reagenzien nicht verwenden, falls die Folie geöffnet oder beschädigt wurde.
- Reagenzien aus verschiedenen Beuteln und/oder Kits und/oder Chargen nicht mischen.
- Kappen nicht vertauschen oder wiederverwenden, da eine Verunreinigung auftreten und die Testergebnisse beeinträchtigen könnte.
- Bei der Verwendung von chemischen Lösungen stets mit Sorgfalt vorgehen, da die Lesbarkeit der Master Mix- und Extraktionsröhrchen-Barcodes beeinträchtigt werden könnte.
- Niemals abgelaufene Reagenzien und/oder Materialien verwenden.
- Gute Labortechnik ist von wesentlicher Bedeutung für die ordnungsgemäße Durchführung dieses Tests. Aufgrund der hohen analytischen Sensitivität dieses Tests sollte äußerste Vorsicht angewendet werden, um die Reinheit aller Materialien und Reagenzien aufrechtzuerhalten.
- Die BD MAX PCR Cartridges nach Gebrauch nicht auseinanderbrechen, um Kontaminationen durch Amplikons zu vermeiden. Die Siegel der BD MAX PCR Cartridges sind konzipiert, um eine Kontamination zu verhindern.
- Die Durchführung des BD MAX Check-Points CPO-Assays außerhalb der empfohlenen Zeiträume kann zu ungültigen Ergebnissen führen. Tests, die nicht innerhalb der festgelegten Zeiträume durchgeführt werden, sollten mit einer neuen Probe wiederholt werden.
- Zusätzliche Kontrollen können gemäß den Richtlinien oder Anforderungen lokal, regional, bundesstaatlich und/oder staatlich geltender Bestimmungen bzw. Akkreditierungsorganisationen getestet werden.
- In Fällen, in denen Kultur- oder andere PCR-Tests im Labor durchgeführt werden, muss sichergestellt werden, dass der BD MAX Check-Points CPO-Assay, weitere für die Prüfung erforderliche Reagenzien sowie das BD MAX-System nicht kontaminiert werden. Reagenzien stets vor mikrobieller Kontamination und Kontamination durch Desoxyribonuklease (DNase) bewahren. Handschuhe müssen vor der Handhabung von Reagenzien und Cartridges gewechselt werden.
- Proben immer so behandeln, als wären sie infektiös. Proben müssen außerdem in Übereinstimmung mit sicheren Laborverfahren behandelt werden, z. B. wie in CLSI-Dokument M29<sup>1</sup> und in "Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories" (Biosicherheit in mikrobiologischen und biomedizinischen Laboratorien)<sup>2</sup> beschrieben.
- Schutzkleidung und Einweghandschuhe tragen, wenn Reagenzien benutzt werden.
- Nach Durchführung des Tests die Hände gründlich waschen.
- Nicht rauchen, trinken, kauen oder in Bereichen essen, in denen Proben oder Kit-Reagenzien benutzt werden.
- Nicht benötigte Reagenzien und Abfälle gemäß den lokal, regional, bundesstaatlich und/oder staatlich geltenden Bestimmungen entsorgen.
- Weitere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Verfahren finden Sie im Benutzerhandbuch des BD MAX-Systems<sup>3</sup>.

## **LAGERUNG UND STABILITÄT**

### **Probenstabilität**

Die Temperatur der gesammelten Proben sollte während des Transports zwischen 2 °C und 25 °C betragen. Vor Hitze schützen.

Proben können vor dem Test bis zu 48 Stunden (2 Tage) bei 2-25 °C gelagert werden.

Die Reagenzien und Komponenten des BD MAX Check-Points CPO-Assays sind bei 2-25 °C bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil.

Keine abgelaufenen Komponenten verwenden.

### Lagerung der Kit-Komponenten

BD MAX Check-Points CPO Master Mix-Röhrchen und BD MAX Check-Points CPO Extraktionsröhrchen werden in versiegelten Beuteln geliefert. Um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen, Beutel nach dem Öffnen sofort wieder versiegeln. Master Mix-Röhrchen und Extraktionsröhrchen sind nach dem ersten Öffnen und Wiederversiegeln des Beutels bei 2-25 °C bis zu 14 Tage stabil.

### GEBRAUCHSANWEISUNGEN

#### Probennahme / Transport

Die Gebrauchsanweisung des Herstellers des Probennahmegeräts muss genau eingehalten werden, um eine geeignete Probe zu erhalten. Das Probennahmeröhrchen (mit dem Rektalabstrich in flüssigem Amies-Medium) beschriften und gemäß den standardmäßigen institutionellen Arbeitsabläufen (siehe Abschnitt "Lagerung und Stabilität") zum Labor transportieren.

#### Probenvorbereitung

**Hinweis: Für jede zu testende Probe und externe Kontrolle sind ein (1) Probenpufferröhrchen und eine (1) Septumkappe erforderlich.**

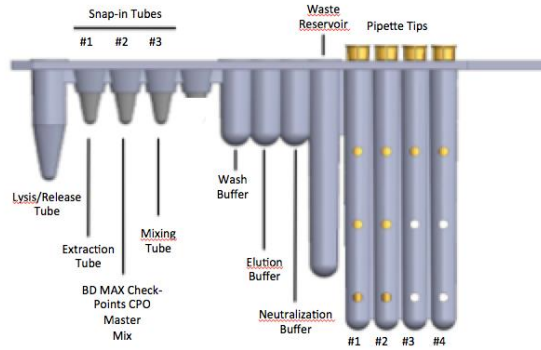
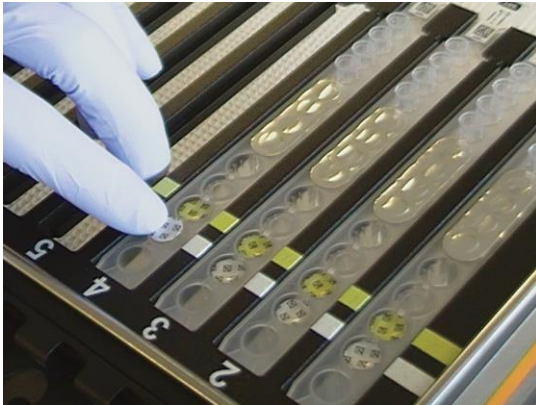
1. Ein barcodiertes BD MAX Probenpufferröhrchen (transparente Kappe) mit der entsprechenden Probenidentifikation beschriften. Den 2D-Barcode dabei nicht beschreiben, unleserlich machen oder durch ein Etikett verdecken.
2. Die Rektalabstrich-Proben in flüssigem Amies-Transportmedium bei niedriger Geschwindigkeit 5 Sekunden lang im Vortexer mischen.
3. Die transparente Kappe des Probenpufferröhrchens entfernen und mit Pipette 50 µl des flüssigen Amies-Transportmediums in das Probenpufferröhrchen übertragen.
4. Das Probenpufferröhrchen mit einer Septumkappe wieder verschließen und bei niedriger Geschwindigkeit 10 Sekunden lang im Vortexer mischen.
5. Das Probenpufferröhrchen in einem geeigneten Gestell platzieren.
6. Zusätzliche Proben durch Wiederholung der Schritte 1 bis 5 für die restlichen Proben vorbereiten. Dabei sicherstellen, dass die zusätzlichen Proben mit sauberen Handschuhen gehandhabt werden.
7. Mit dem Abschnitt "Betrieb des BD MAX-Systems" fortfahren, um den BD MAX Check-Points CPO-Assay auf dem BD MAX-System zu testen.

#### Betrieb des BD MAX-Systems

**Hinweis: Weitere Informationen finden Sie im Benutzerhandbuch des BD MAX-Systems (Abschnitt "Bedienung").<sup>3</sup>**

**HINWEIS: Für jede zu testende Probe und externe Kontrolle sind ein (1) Master Mix, ein (1) Extraktionsröhrchen und ein (1) Einzel-Reagenzstreifen erforderlich. Die erforderliche Menge an Materialien aus ihren Schutzbeuteln oder Kartons entnehmen und bereitlegen. Um geöffnete Master Mix- oder Extraktionsröhrchen-Beutel zu lagern, überschüssige Luft entfernen und mit Zippverschluss schließen.**

1. Das BD MAX-System einschalten (falls noch nicht geschehen) und durch Eingeben von <Benutzername> und <Passwort> anmelden.
2. Handschuhe müssen vor der Handhabung von Reagenzien und Cartridges gewechselt werden.
3. Die erforderliche Menge Einzel-Reagenzstreifen aus dem BD MAX Check-Points CPO-Kit nehmen. Jeden Streifen leicht auf eine harte Oberfläche klopfen, um sicherzustellen, dass sich alle Flüssigkeiten am Boden der Röhrchen befinden.
4. Die erforderliche Menge Extraktionsröhrchen und Master Mix-Röhrchen aus den Schutzbeuteln nehmen. Überschüssige Luft entfernen und die Beutel mit dem Zippverschluss verschließen.
5. Für jede zu prüfende Probe einen (1) Einzel-Reagenzstreifen in das Rack des BD MAX-Systems legen. Dabei mit Position 1 von Rack A beginnen.
6. Ein (1) Extraktionsröhrchen (weiße Folie) bis zum Einrasten in die Position 1 jedes Einzel-Reagenzstreifens drücken (siehe Abbildung 1).
7. Ein (1) Master Mix Röhrchen (grüne Folie) bis zum Einrasten in die Position 2 jedes Einzel-Reagenzstreifens drücken (siehe Abbildung 1).



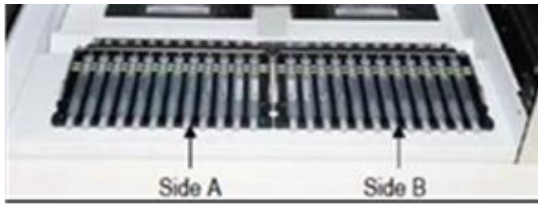
**Abbildung 1:** BD MAX Check-Points CPO Extraktionsröhrchen und BD MAX Check-Points CPO Master Mix Röhrchen in Einzel-Reagenzstreifen drücken

8. Auf das Symbol "Lauf starten" klicken und die Kit-Chargennummer für den BD MAX Check-Points CPO-Assay (für die Chargenrückverfolgung) eingeben; hierzu Barcode entweder scannen oder manuell eingeben.  
**HINWEIS: Schritt 8 für jede neue Kit-Charge wiederholen.**
9. Zur Arbeitsliste wechseln. Mithilfe des Pull-down-Menüs <BD MAX CPO 62> wählen.
10. Probenpufferröhrchen-ID sowie Patienten-ID und Akzessionsnummer (falls vorhanden) entweder durch Scannen des Barcodes mit dem Lesegerät oder manuell in die Arbeitsliste eingeben.
11. Auf dem Pull-down-Menü die entsprechende Kit-Chargennummer auswählen (auf der äußeren Verpackung zu finden).
12. Schritte 9 bis 11 für alle weiteren Probenpufferröhrchen wiederholen.
13. Die Probenpufferröhrchen gemäß den in Schritt 5 bis 7 zusammengestellten Einzel-Reagenzstreifen in das Rack/die Racks des BD MAX-Systems stellen.
14. Das BD MAX™ -System mit der erforderlichen Anzahl an BD MAX PCR Cartridges bestücken (siehe Abbildung 2).
  - Jede Cartridge bietet Platz für bis zu 24 Proben.
  - Das BD MAX-System wählt die Position und Reihe auf der BD Max PCR Cartridge für jeden Lauf automatisch aus.
  - PCR Cartridges werden pro Lauf UND Rack verwendet.
  - BD MAX PCR Cartridges können mehrfach verwendet werden, bis alle Spuren verbraucht sind. Für die Spurenuordnung wählen Sie in der Registerkarte "Arbeitsliste" den "Run Wizard" aus.
  - Weitere Informationen finden Sie im Benutzerhandbuch des BD MAX-Systems<sup>3</sup> (1 Cartridge pro Rack).



**Abbildung 2:** BD MAX PCR Cartridges laden

15. Das Rack/die Racks in das BD MAX-System laden (siehe Abbildung 3).
16. Den Deckel des BD MAX-Systems schließen und auf <Start> drücken, um den Lauf zu starten.



**Abbildung 3:** Racks in das BD MAX-System laden

17. Am Ende des Laufs die Ergebnisse sofort prüfen oder die Probenpufferröhrchen für maximal 48 Stunden bei 2-25 °C lagern, bis die Ergebnisse überprüft wurden.

**HINWEIS:** Wenn während des Laufs eine Septumkappe beschädigt wurde, muss diese vor der Lagerung der Probe ersetzt werden.

**HINWEIS:** Wenn das erhaltene Ergebnis IND (nicht bestimmbar), UNR (ungelöst) oder INC (unvollständig) lautet oder wenn eine externe Kontrolle fehlgeschlagen ist, muss der Test anhand desselben Probenpufferröhrchens wiederholt werden (siehe Abschnitt "Wiederholung des Testverfahrens"). Ist eine externe Kontrolle fehlgeschlagen, werden alle Proben unter Verwendung von frisch vorbereiteten externen Kontrollen erneut getestet (siehe "Qualitätskontrolle").

### QUALITÄTSKONTROLLE

Verfahren zur Qualitätskontrolle überprüfen die Testleistung. Laboratorien müssen die Anzahl, Art und Häufigkeit der Prüfkontrollmaterialien gemäß den Richtlinien oder Anforderungen der lokal, regional, bundesstaatlich und/oder staatlich geltenden Bestimmungen bzw. Akkreditierungsorganisationen festlegen. Allgemeine Qualitätskontroll-Richtlinien findet der Benutzer in den Dokumenten CLSI MM03 und EP12.<sup>4,5</sup>

1. Die BD MAX-Systemsoftware verwendet keine externen Positiv- und Negativkontrollen zum Zweck der Interpretation von Probentestergebnissen. Externe Kontrollen werden behandelt, als seien sie Patientenproben. (Zur Interpretation der Testergebnisse von externen Kontrollen siehe Tabelle 1.)
2. Eine (1) externe Positivkontrolle und eine (1) externe Negativkontrolle sollten mindestens täglich durchgeführt werden, bis für das BD MAX-System in jeder Laborumgebung eine ausreichende Prozessvalidierung erzielt ist. Eine Reduzierung der Häufigkeit der Kontrolltests sollte unter Einhaltung der geltenden Vorschriften erfolgen.
3. Die externe Positivkontrolle prüft auf bedeutendes Reagenzversagen. Die externe Negativkontrolle ist zur Erkennung einer Kontamination der Reagenzien oder der Umgebung (oder einer Verschleppung) durch Zielnukleinsäuren bestimmt.
4. Es werden verschiedene Arten von externen Kontrollen empfohlen, aus denen der Benutzer die für das jeweilige Qualitätskontrollprogramm des Labors am besten geeignete auswählen kann.
  - a. Externe Negativkontrolle: Zuvor charakterisierte Proben, die als negativ bestimmt wurden, oder handelsübliche Kontrollmaterialien wie z.B. der *E. coli* ATCC 25922 gramnegative Referenzstamm, der keines der Ziel-Carbapenemase-Gene von BD MAX Check-Points CPO trägt. Check-Points empfiehlt, die externe Negativkontrolle vor der externen Positivkontrolle vorzubereiten.
  - b. Externe Positivkontrolle: Es werden handelsübliche Kontrollmaterialien empfohlen, die eines oder mehrere der Ziel-Carbapenemase-Gene von BD MAX Check-Points CPO tragen, etwa die unten aufgeführten gramnegativen NCTC-Referenzstämme (siehe Tabelle 1).

Für die Zubereitung der externen Positivkontrolllösung wird empfohlen, die Isolate in einer Kochsalzlösung auf eine Trübung von 0,5 McFarland zu resuspendieren und Serienverdünnungen mit Kochsalzlösung durchzuführen, um die in Tabelle 1 angegebene Endverdünnung zu erhalten. Die Endverdünnung sollte mit einer negativen Rektalabstrich-Matrix vorgenommen werden, um optimal eine echte klinische Probe zu simulieren. 50 µL der externen Kontrollprobe in das entsprechende Probenpufferröhrchen übertragen. Als Probe verarbeiten und testen (siehe die Abschnitte "Probenvorbereitung" und "Betrieb des BD MAX-Systems").

5. Alle externen Kontrollen sollten die erwarteten Ergebnisse liefern (positiv für die externe Positivkontrolle, negativ für die externe Negativkontrolle), und es sollte keine fehlgeschlagenen externen Kontrollen geben (ungelöste oder nicht bestimmbar Ergebnisse).
6. Eine externe Negativkontrolle, die ein positives Testergebnis liefert, deutet auf ein Problem mit der Probenhandhabung und/oder Kontamination hin. Die Anweisungen zur Handhabung von Proben nochmals prüfen, um Verwechslungen und/oder Kontamination zu vermeiden. Eine externe Positivkontrolle, die ein negatives Testergebnis liefert, deutet auf ein Problem mit der Handhabung/Vorbereitung der Proben hin. Die Anweisungen zur Handhabung und Vorbereitung von Proben nochmals prüfen.
7. Eine externe Kontrolle, die ein ungelöstes, nicht bestimmbares oder unvollständiges Testergebnis liefert, deutet auf ein Reagenzversagen oder ein Versagen des BD MAX-Systems hin. Den BD MAX-Systemmonitor auf Fehlermeldungen prüfen. Informationen zur Deutung von Warnhinweisen und Fehlercodes enthält der Abschnitt "Zusammenfassung der Systemfehler" des Benutzerhandbuchs<sup>3</sup> für das BD MAX-System. Sollte das Problem weiterhin bestehen, Reagenzien aus einem ungeöffneten Beutel oder einen neuen BD MAX Check-Points CPO-Assay verwenden.

**Tabelle 1: Im Handel erhältliche Stämme für externe Positiv- und Negativkontrollen**

Zielgen	Stamm für externe Kontrolle	Endverdünnung von 0,5 McFarland
<b>KPC</b>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (NCTC-13438)	1 / 1.000
<b>VIM</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (NCTC-13437)	1 / 5.000
<b>IMP</b>	<i>Escherichia coli</i> (NCTC 13476)	1 / 7.000
<b>OXA-48</b>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (NCTC-13442)	1 / 10.000
<b>NDM</b>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (NCTC-13443)	1/400
<b>Negativkontrolle</b>	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	1/10

8. Jedes BD MAX Check-Points CPO Extraktionsröhrchen enthält eine Probenverarbeitungskontrolle, die aus einem Plasmid mit synthetischer Ziel-DNA-Sequenz besteht. Mit der Probenverarbeitungskontrolle wird die Effizienz der DNA-Erfassung, des Waschens und der Elution während der Probenverarbeitungsschritte ebenso geprüft wie die Effizienz der DNA-Amplifikation und des DNA-Nachweises während der PCR-Analyse. Wenn das Ergebnis der Probenverarbeitungskontrolle die Akzeptanzkriterien nicht erfüllt, wird das Ergebnis der Probe als ungelöst dokumentiert; alle positiven Testergebnisse (POS) werden jedoch dokumentiert, und keine Ziele werden als NEG ausgewiesen. Ein ungelöstes Ergebnis deutet auf eine mit der Probe assoziierte Hemmung oder ein Reagenzversagen hin.

#### INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind auf dem Bildschirm des BD MAX-Systems im Fenster <Ergebnisse> auf der Registerkarte <Ergebnisse> abrufbar. Die BD MAX System-Software interpretiert Testergebnisse automatisch. Es werden die Ergebnisse für jeden der Analyten und für die Probenverarbeitungskontrolle angegeben. Ein Testergebnis kann je nach Amplifikationsstatus der Zielsequenz und der Probenverarbeitungskontrolle als NEG (negativ), POS (positiv) oder UNR (ungelöst) angegeben werden. Die Ergebnisse IND (nicht bestimmbar) und INC (unvollständig) sind auf einen BD MAX-Systemfehler zurückzuführen.

**Tabelle 2: Interpretation der Ergebnisse der BD MAX Check-Points CPO-Assays**

Angegebenes Testergebnis	Interpretation des Ergebnisses
KPC POS	KPC-Gen nachgewiesen
KPC NEG	Kein KPC-Gen nachgewiesen
VIM und/oder IMP POS	VIM- und/oder IMP-Gen nachgewiesen
VIM und/oder IMP NEG	Kein VIM- oder IMP-Gen nachgewiesen
OXA POS	OXA-48-Gen nachgewiesen
OXA NEG	Kein OXA-48-Gen nachgewiesen
NDM POS	NDM-Gen nachgewiesen
NDM NEG	Kein NDM-Gen nachgewiesen
UNR	Ungelöst – hemmende Probe oder Reagenzversagen; keine Amplifikation der Probenverarbeitungskontrolle
IND	Nicht bestimmbares Ergebnis aufgrund eines Fehlers des BD MAX-Systems (mit Warnhinweis oder Fehlercodes*)
INC	Unvollständiger Lauf (mit Warnhinweis oder Fehlercodes*)

\* Details zur Interpretation von Warnhinweisen und Fehlercodes finden Sie im Abschnitt "Fehlerbehebung" des Benutzerhandbuchs zum BD MAX System.<sup>3</sup>



## WIEDERHOLUNG DES TESTVERFAHRENS

**HINWEIS:** Das Volumen im Probenpufferröhrchen reicht aus, um einen Wiederholungstest durchzuführen. Testwiederholungen mit Probenpufferröhrchen, die bei 2-25 °C gelagert werden, müssen innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Inokulation der Probenpufferröhrchen mit der Probe durchgeführt werden.

**HINWEIS:** Neue Proben können im gleichen Testlauf mit Wiederholungsproben getestet werden.

### Ungelöstes Ergebnis (UNR)

Ungelöste Ergebnisse können auftreten, wenn ein mit der Probe assoziierter Hemmstoff oder ein Reagenzversagen die ordnungsgemäße Amplifikation des Zielgens oder der Probenverarbeitungskontrolle verhindert. Wenn die Probenverarbeitungskontrolle nicht amplifiziert wird, wird die Probe als UNR gemeldet; alle positiven (POS) Assay-Ergebnisse werden jedoch dennoch gemeldet. Probe(n) können innerhalb der oben definierten Zeitspanne mit ihrem (ihren) jeweiligen Probenpufferröhrchen wiederholt werden. Die Probe im Vortexer mischen und den Test – beginnend mit den unter „Betrieb des BD MAX-Systems“ beschriebenen Schritten – erneut starten. Zudem kann eine Probe bzw. können Proben innerhalb der oben definierten Zeiträume auch mithilfe der verbleibenden rektalen Abstrichprobe und einem neuen Probenpufferröhrchen wiederholt werden. Hierzu erneut ab dem Abschnitt „Probenvorbereitung“ beginnen.

### Nicht bestimmbares Ergebnis (IND)

Nicht bestimmbare Ergebnisse können im Falle eines Systemfehlers auftreten. Probe(n) können innerhalb der oben definierten Zeitspanne mit ihrem (ihren) jeweiligen Probenpufferröhrchen wiederholt werden. Die Probe im Vortexer mischen und den Test – beginnend mit den unter „Betrieb des BD MAX-Systems“ beschriebenen Schritten – erneut starten. Zudem kann eine Probe bzw. können Proben innerhalb der oben definierten Zeiträume auch mithilfe der verbleibenden rektalen Abstrichprobe und einem neuen Probenpufferröhrchen wiederholt werden. Hierzu erneut ab dem Abschnitt „Probenvorbereitung“ beginnen. Zur Interpretation von Warn- und Fehlermeldungen siehe das Benutzerhandbuch für das BD MAX-System<sup>3</sup> (Abschnitt "Fehlerbehebung").

### Unvollständiges Ergebnis (INC)

Unvollständige Ergebnisse können auftreten, wenn die Probenvorbereitung oder die PCR nicht abgeschlossen wurde. Probe(n) können innerhalb der oben definierten Zeitspanne mit ihrem (ihren) jeweiligen Probenpufferröhrchen wiederholt werden. Die Probe im Vortexer mischen und den Test – beginnend mit den unter „Betrieb des BD MAX-Systems“ beschriebenen Schritten – erneut starten. Zudem kann eine Probe bzw. können Proben innerhalb der oben definierten Zeiträume auch mithilfe der verbleibenden rektalen Abstrichprobe und einem neuen Probenpufferröhrchen wiederholt werden. Hierzu erneut ab dem Abschnitt „Probenvorbereitung“ beginnen. Zur Interpretation von Warn- und Fehlermeldungen siehe das Benutzerhandbuch für das BD MAX-System<sup>3</sup> (Abschnitt "Fehlerbehebung").

### Externer Kontrollfehler

Die externen Kontrollen sollten die erwarteten Testergebnisse liefern. Wenn Proben aufgrund eines inkorrekten externen Kontrollergebnisses wiederholt werden müssen, sollten sie innerhalb der oben definierten Zeiträume mit frisch zubereiteten externen Kontrollen wiederholt werden.

## KULTIVIERUNG VON PROBEN

Die Kultivierung und Identifizierung von Organismen aus positiven Proben sollte gemäß der Richtlinien und Verfahren des Labors durchgeführt werden.

## VERFAHRENSBESCHRÄNKUNGEN

- Dieses Produkt kann nur mit dem BD MAX-System verwendet werden.
- Inkorrekte Testergebnisse können aufgrund unsachgemäßer Probennahme, -handhabung oder -lagerung, eines technischen Fehlers oder einer Probenverwechslung auftreten. Es ist auch möglich, dass die Anzahl der Organismen in der Probe unterhalb der analytischen Sensitivität des Tests liegt.
- Wenn das BD MAX Check-Points CPO-Ergebnis (für eine oder mehrere Zielsequenzen) IND, INC oder UNR ist, sollte der Test wiederholt werden.
- Ein positives BD MAX Check-Points CPO-Ergebnis zeigt nicht notwendigerweise die Anwesenheit lebensfähiger Organismen an.
- 
- Die *In-silico*-Analyse prognostiziert in Verbindung mit der Inklusivitätsanalyse, dass die folgenden Carbapenemase-Varianten erkannt werden:
  - o KPC: 2-37
  - o VIM: 1-6, 8-52, 54, 56-60
  - o OXA-48 wie: 48, 162, 163, 181, 204, 232, 244, 245, 370, 405, 438-439, 484, 505, 517, 519, 566
  - o NDM: 1-24
  - o IMP: 1-4, 6-8, 10, 19-20, 23-26, 30, 34, 38, 40, 42-43, 51-52, 55, 59-61, 66, 70, 73, 76-80
- Der BD MAX CPO Check-Points-Assay ist kein Test zur Bestimmung von Subtypen und erkennt keine Varianten der Gene *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>KPC</sub>, or *bla*<sub>OXA-48</sub>.
- Die zur Prognostizierung der von dem Assay erkannten Varianten verwendeten *In-silico*-Analysen beruhen auf einem Vergleich von Zielsequenzen aus der BLDB-Datenbank<sup>6</sup> mit den Primer-/Sondensequenzen im BD MAX Check-Points CPO-Assay und den Amplikonsequenzen für jede genetische Zielsequenz. In 2017-2018 wurden *In-silico*-Analysen mithilfe von CLUSTALW durchgeführt. Jedoch fanden keine *In-silico*-Analysen der Sequenzen neuer Genvarianten, die nach 2018 in der Datenbank hinterlegt worden sind, für die fünf Zielgene statt.
- Mutationen oder Polymorphismen in Primer- oder Sondenbindungsregionen können Auswirkungen auf den Nachweis aktueller, neuer oder unbekannter Varianten von *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>KPC</sub> oder *bla*<sub>OXA-48</sub> haben und zu einem falsch negativen Ergebnis führen.
- VIM und IMP werden im selben Kanal nachgewiesen und deshalb nicht differenziert. Wie bei allen PCR-basierten Tests für die *In-vitro*-Diagnostik können extrem niedrige Mengen der Zielsequenz detektiert werden, die unterhalb der analytischen Sensitivität des Tests liegen; die erhaltenen Ergebnisse sind jedoch möglicherweise nicht reproduzierbar.

- Falsch negative Ergebnisse können durch Nukleinsäureverlust aufgrund von Mängeln bei Probenahme, -transport oder -lagerung oder durch unzureichende Lyse der Bakterienzellen auftreten. Die Probenverarbeitungskontrolle ist im Test enthalten, um die Identifizierung von Proben zu ermöglichen, die Inhibitoren der PCR-Amplifizierung enthalten. Die Probenverarbeitungskontrolle gibt keine Auskunft darüber, ob aufgrund von Mängeln bei Probenahme, -transport oder -lagerung oder durch unzureichende Lyse der Bakterienzellen ein Nukleinsäureverlust aufgetreten ist.
- Übermäßige oder stark verschmutzte Proben können hemmende Wirkung entfalten und ein ungelöstes (UNR) Ergebnis verursachen.
- Wie bei allen Tests für die *In-vitro*-Diagnostik sind positive und negative Prognosewerte stark von der Prävalenz abhängig. Die Leistung des BD MAX Check-Points CPO-Assays kann je nach Prävalenz und getesteter Population variieren.
- Das Probenpufferröhrchen ist nicht geeignet, um die Lebensfähigkeit von Organismen sicherzustellen. Für die Anzucht einer Kultur muss die Originalprobe verwendet werden.
- Dieser Test ist ein qualitativer Test. Er liefert keine quantitativen Werte und weist nicht auf die Menge der vorhandenen Organismen hin.
- Es wurde keine Bewertung der Leistung des BD MAX Check-Points CPO-Assays mit rektalen Abstrichproben von pädiatrischen Patienten durchgeführt.
- Der Nachweis von *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>KPC</sub> und/oder *bla*<sub>OXA-48</sub> in rektalen Abstrichproben kann auf das Vorhandensein anderer Organismen als *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* zurückführbar sein.
- Es wurde keine umfassende Bewertung der Leistung des BD MAX Check-Points CPO-Assays mit nicht-resistenten Isolaten, die Sequenzen der Gene *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>KPC</sub> und/oder *bla*<sub>OXA-48</sub> enthalten, durchgeführt.

### LEISTUNGSMERKMALE

Die klinischen Leistungsmerkmale des BD MAX Check-Points CPO-Assays wurden in einer multizentrischen Forschungsstudie sowie einer Studie mit künstlichen Proben bestimmt. An der Forschungsstudie nahmen insgesamt fünf (5) Kliniken in unterschiedlicher geographischer Lage teil, in denen im Rahmen der regulären Patientenversorgung rektale Abstrichproben genommen, in die Studie aufgenommen und mit dem BD MAX Check-Points CPO-Assay getestet wurden. Proben wurden von Patienten genommen, bei denen das Risiko einer Besiedelung des Darms mit Carbapenem-resistenten Bakterien bestand. Die Referenzmethode bestand aus der Kultivierung von Bakterien zur Gewinnung von resistenten Isolaten aus den Rektalabstrichproben sowie dem anschließenden Nachweis von Antibiotikaresistenz-Genen mittels PCR und Sequenzierung. Die Kultivierung von Bakterien umfasste sowohl das direkte Ausplattieren auf chromID Carba und chromID OXA48 sowie die Anreicherung über Nacht in MacConkey-Bouillon mit anschließender Ausplattierung auf MacConkey-Agar mit einem Testblättchen mit 10 µg Meropenem. Was die künstlichen Proben anbelangt, wurde eine spezielle negative Rektalabstrich-Matrix in der Nähe der Nachweisgrenze mit gut charakterisierten Stämmen versetzt und mit dem BD MAX Check-Points CPO analysiert. Darüber hinaus wurden die Stämme mittels PCR und Sequenzierung analysiert.

In die klinische Bewertung wurden insgesamt 1486 prospektive Proben und 166 künstliche Proben eingeschlossen. 13 prospektive Proben waren nicht abklärbar, sodass für die Leistungsbewertung 1473 prospektive Proben zur Verfügung standen. Die Tabellen 3 bis 6 geben die Leistungsmerkmale des BD MAX Check-Points CPO-Assays an, die während der klinischen Studie festgestellt wurden.

### Rate nicht bewertbarer Ergebnisse

Von allen bewerteten Proben wurden 1,9 % (28/1486) der prospektiven und 0 % (0/166) der künstlichen Proben anfangs als ungelöst (UNR), unvollständig (INC) oder nicht bestimmbar (IND) gemeldet. Nach einer gültigen Wiederholung des Tests mit 17 von 28 Proben (11 Proben wurden nicht erneut getestet) blieben 0,1 % (2/1475) der prospektiven Proben und 0 % der künstlichen Proben weiterhin ungelöst (UNR).

### Leistungsergebnisse mit KPC-produzierenden Organismen

In Tabelle 3 unten ist die klinische Leistung in Bezug auf KPC bei der Untersuchung der prospektiven Proben und bei der Untersuchung der künstlichen Proben aufgeführt.

Tabelle 3. KPC – Gesamtleistung

KPC		Prospektiv						Künstlich	
		MacConkey PCR/Sequenzierung		chromID PCR/Sequenzierung		MacConkey + chromID PCR/Sequenzierung		PCR/Sequenzierung	
		POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG
BD MAX Check-Points CPO	POS	23	10	28	5	30	3	30	0
	NEG	3	1437	1	1439	4	1436	0	136
Sensitivität/PPA (95 % KI)		88,5 % (71,0-96,0 %)		96,6 % (82,8-99,4 %)		88,2 % (73,4-95,3 %)		100 % (88,6-100 %)	
Spezifität/NPA (95 % KI)		99,3 % (98,7 – 99,6)		99,7 % (99,2 – 99,9)		99,8 % (99,4 – 99,9)		100 % (97,3 – 100)	

### Leistungsergebnisse mit VIM-und IMP produzierenden Organismen

In Tabelle 4 unten ist die klinische Leistung in Bezug auf VIM/IMP bei der Untersuchung der prospektiven Proben und bei der Untersuchung der künstlichen Proben aufgeführt.

**Table 4. VIM/IMP - Gesamtleistung**

VIM/IMP		Prospektiv						Künstlich	
		MacConkey PCR/Sequenzierung		chromID PCR/Sequenzierung		MacConkey PCR/Sequenzierung		chromID PCR/Sequenzierung	
		POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG
BD MAX Check-Points CPO	POS	5	12	4	13	6	11	50	0
	NEG	0	1456	2	1454	2	1454	2	114
Sensitivität/PPA (95 % KI)		100 % (56,6-100 %)		66,7 % (30,0-90,3 %)		75,0 % (40,9-92,9 %)		96,2 % (87,0-98,9 %)	
Spezifität/NPA (95 % KI)		99,2 % (98,6 – 99,5)		99,1 % (98,5 – 99,5)		99,2 % (98,7 – 99,6)		100 % (96,7 – 100)	

**Leistungsergebnisse mit OXA-48-produzierenden Organismen**

In Tabelle 5 unten ist die klinische Leistung in Bezug auf OXA-48 bei der Untersuchung der prospektiven Proben und bei der Untersuchung der künstlichen Proben aufgeführt.

**Tabelle 5. OXA-48 – Gesamtleistung**

OXA-48		Prospektiv						Künstlich	
		MacConkey PCR/Sequenzierung		chromID PCR/Sequenzierung		MacConkey PCR/Sequenzierung		chromID PCR/Sequenzierung	
		POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG
BD MAX Check-Points CPO	POS	20	20	25	15	25	15	30	0
	NEG	1	1432	0	1433	1	1432	0	136
Sensitivität/PPA (95 % KI)		95,2 % (77,3-99,2 %)		100 % (86,7-100 %)		96,2 % (81,1-99,3 %)		100 % (88,6-100 %)	
Spezifität/NPA (95 % KI)		98,6 % (97,9 – 99,1)		99,0 % (98,3 – 99,4)		99,0 % (98,3 – 99,4)		100 % (97,3 – 100)	

**Leistungsergebnisse mit NDM-produzierenden Organismen**

In Tabelle 6 unten ist die klinische Leistung in Bezug auf NDM bei der Untersuchung der prospektiven Proben und bei der Untersuchung der künstlichen Proben aufgeführt.

**Tabelle 6. NDM – Gesamtleistung**

NDM		Prospektiv						Künstlich	
		MacConkey PCR/Sequenzierung		chromID PCR/Sequenzierung		MacConkey PCR/Sequenzierung		chromID PCR/Sequenzierung	
		POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG
BD MAX Check-Points CPO	POS	1	1	1	1	1	1	30	0
	NEG	0	1471	0	1471	0	1471	0	136
Sensitivität/PPA (95 % KI)		100 % (20,7-100 %)		100 % (20,7-100 %)		100 % (20,7-100 %)		100 % (88,6-100 %)	
Spezifität/NPA (95 % KI)		99,9 % (99,6 – 100)		99,9 % (99,6 – 100)		99,9 % (99,6 – 100)		100 % (97,3 – 100)	

**Analytische Inklusivität**

Eine Vielzahl von BD MAX Check-Points CPO-Zielorganismen und Carbapenemase-Genvarianten wurde in diese Studie einbezogen. Als Kriterien für die Auswahl der Stämme wurden unter anderem Prävalenz und klinische Bedeutung berücksichtigt. Dreiundneunzig (93) Stämme wurden getestet, darunter Stämme aus öffentlichen Sammlungen und eindeutig charakterisierten klinischen Isolaten.

Die Inklusivitätstests umfassten 16 verschiedene Spezies und 17 KPC-Stämme, die 2 Varianten vertraten, 17 VIM-Stämme, die 7 Varianten vertraten, 18 IMP-Stämme, die 7 Varianten vertraten, 20 OXA-48-Stämme, die 7 Varianten vertraten, 17 NDM-Stämme, die 4 Varianten vertraten, und 4 Stämme, die zwei Carbapenemase-Zielgene enthielten. Die Stämme wurden dreifach bei 3x LoD (Limit of Detection oder Nachweisgrenze) getestet. In der Erstuntersuchung identifizierte der BD MAX Check-Points CPO 90 der 93 getesteten Stämme richtig. Drei Stämme – ein *Enterobacter cloacae*-Stamm mit IMP-34, ein *Pseudomonas aeruginosa*-Stamm mit IMP-4 und ein *Klebsiella pneumoniae* mit NDM-1 – wurden identifiziert, als sie bei 10x LoD erneut getestet wurden.

**Tabelle 7: Mit BD MAX Check-Points CPO erzielte Inklusivitätsergebnisse im Vergleich zur *In-silico*-Prognose**

Zielgen	Inklusivitätsergebnisse			<i>In-silico</i> -Prognose
	Anzahl der Stämme	Erkannte Varianten	Nicht erkannte Varianten	
KPC	17	KPC-2, 3	-	KPC-2-37
VIM	19	VIM-1, 2, 4, 19, 26, 27, 31	-	VIM-1-6, 8-52, 54, 56-60
IMP	20	IMP-1, 3, 4, 7, 8, 26, 34,	-	IMP-1-4, 6-8, 10, 19, 20, 23-26, 30, 34, 38, 40, 42-43, 51, 52, 55, 59-61, 66, 70, 73, 76-80
OXA-48	22	OXA-48, 162, 163, 181, 204, 232, 244	-	OXA-48, 162, 163, 181, 204, 232, 244, 245, 370, 405, 438, 439, 484, 505, 517, 519, 566
NDM	19	NDM-1, 5, 6, 7	-	NDM-1-24

Zusammenfassend: Alle getesteten Varianten, deren Detektion durch *In-silico*-Analyse prognostiziert wurde, wurden von BD MAX Check-Points CPO erkannt. Darüber hinaus erkannte BD MAX Check-Points CPO IMP-7 und OXA-163, deren Detektion nicht durch *In-silico*-Analyse prognostiziert wurde. Da Primer und Proben-Zielsequenzen von IMP-43, -51 und -73 mit denen von IMP-7 und OXA-438-439 mit denen von OXA-163 übereinstimmen, kann davon ausgegangen werden, dass der BD MAX Check-Points CPO-Assay auch diese Variante erkennt.

#### Analytische Sensitivität (Nachweisgrenze)

Die analytische Sensitivität (Nachweisgrenze oder LoD) des Tests BD MAX Check-Points CPO wurde unter Verwendung von zwei Stämmen für jedes Carbapenemase-Gen – also 10 Stämmen – ermittelt. Vor Durchführen dieser Studie wurden von jedem Stamm bakterielle Zellsuspensionen aus Kulturen vorbereitet und quantifiziert. Insgesamt wurden für alle Stämme jeweils sechs 2-fache Serienverdünnungen in einer negativen Rektalabstrich-Matrix hergestellt, wobei die gewählten Testkonzentrationen der erwarteten Nachweisgrenze (LoD) für jedes Carbapenemase-Zielgen entsprachen. 10 Replikate jeder Testkonzentration wurden unter Verwendung von 3 BD MAX-Instrumenten und 3 unterschiedlichen Chargen von Reagenzien und Verbrauchsmaterialien getestet, um die analytische Sensitivität zu evaluieren. Für diese Studie wurde die evaluierte analytische Sensitivität als die niedrigste Konzentration von Zielzellen definiert, bei der 10 von 10 Replikaten ein positives Testergebnis lieferten. Dann wurde die analytische Sensitivität durch das Testen von 20 Replikaten für jeden Stamm bei der geschätzten Nachweisgrenze bestätigt. Die analytische Sensitivität (LoD), definiert als die niedrigste Konzentration, bei der bei  $\geq 95\%$  aller Replikate ein positives Testergebnis erwartet wird, lag im Bereich von 144 bis 4774 KBE/ml Probenpuffer nach Abgabe des Rektalabstrichs in das Röhrchen mit dem Probenpuffer.

**Tabelle 8: Nachweisgrenze des BD MAX Check-Points CPO-Assays für einzelne Zielgene**

Zielgen	Stamm	Spezies	KBE/mL	%
KPC	CP254	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2005	95 %
	CP365	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3560	100 %
VIM	CP260	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	159	100 %
	CP433	<i>Enterobacter cloacae</i>	520	95 %
IMP	CP253	<i>Escherichia coli</i>	319	100 %
	CP149	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	144	95 %
OXA	CP258	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	229	95 %
	CP411	<i>Escherichia coli</i>	902	95 %
NDM	CP259	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4774	100 %
	CP184	<i>Escherichia coli</i>	4492	95 %

#### Analytische Spezifität (Kreuzreaktivität und Exklusivität)

Der BD MAX Check-Points CPO-Assay wurde an Proben durchgeführt, die phylogenetisch verwandte Spezies und andere Organismen enthielten, die regulär in rektalen Abstrichproben nachgewiesen werden. Zudem wurden auch Spezies getestet, die typischerweise die für BD MAX Check-Points CPO relevanten Carbapenemase-Zielgene enthalten, die aber entweder kein Carbapenemase-Gen oder ein anderes Carbapenemase- oder Antibiotikaresistenz-Gen aufwiesen. Die Bakterienzellen wurden in einer Konzentration von  $\sim 5 \times 10^6$  Zellen /ml in eine negative Rektalabstrich-Matrix eingebracht. Insgesamt wurden 26 Organismen in 3 Replikaten getestet (siehe Tabelle 9). Alle Organismen erbrachten beim Test negative Ergebnisse.

**Tabelle 9. Zum Nachweis der Spezifität des BD MAX Check-Points CPO-Assays getestete Organismen**

Stamm-ID	Spezies	Referenz	B-Lactamase-Gen
CP-575	<i>Campylobacter jejuni</i>	CCUG-41359	keines
CP-521	<i>Citrobacter freundii</i>	n. z.	CTX-M9 ESBL
CP-338	<i>Citrobacter braakii</i>	n. z.	GES Carbapenemase
CP-568	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	CCUG-37874	keines
CP-484	<i>Enterobacter aerogenes</i>	n. z.	keines
CP-034	<i>Enterobacter cloacae</i>	n. z.	CTX-M9 ESBL
CP-573	<i>Enterococcus casseliflavus</i>	CCUG-55879	keines
CP-574	<i>Enterococcus faecalis</i>	CCUG-9997	keines
CP-048	<i>Escherichia coli</i>	n. z.	CTX-M1 ESBL
CP-576	<i>Helicobacter pylori</i>	CCUG-17874	keines
CP-058	<i>Klebsiella oxytoca</i>	n. z.	CTX-M9 ESBL
CP-012	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	n. z.	SHV-ESBL
CP-570	<i>Listeria monocytogenes</i>	CCUG-33548	keines
CP-357	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n. z.	PER ESBL
CP-132	<i>Salmonella typhimurium</i>	n. z.	pAmpC
CP-519	<i>Raoultella sp.</i>	n. z.	SHV & CTX-M9 ESBL
CP-571	<i>Staphylococcus aureus</i>	CCUG-9128	keines
CP-250	<i>Serratia marcescens</i>	n. z.	keines
CP-009	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	n. z.	SHV & CTX-M9 ESBL; pAmpC
CP-284	<i>Acinetobacter baumannii</i>	n. z.	OXA-23 Carbapenemase
CP-503	<i>Morganella morganii</i>	n. z.	keines
CP-319	<i>Providencia stuartii</i>	n. z.	VEB ESBL
CP-567	<i>Providencia alcalifaciens</i>	CCUG-6325	keines
CP-569	<i>Streptococcus agalactiae</i>	CCUG-29780	keines
CP-052	<i>Proteus mirabilis</i>	n. z.	pAmpC
CP-440	<i>Acinetobacter baumannii</i>	n. z.	OXA-58 Carbapenemase

n. z. (nicht zutreffend): Stamm aus hauseigener Stammsammlung ohne verfügbare Referenznummer

### Störsubstanzen

Neunundzwanzig (29) biologische und chemische Substanzen, die gelegentlich in rektalen Abstrichproben vorhanden sein können, wurden in Bezug auf eine mögliche Störung des BD MAX Check-Points CPO Assays untersucht (siehe Tabelle 10). Alle Substanzen wurden bei einer Testkonzentration von 0,25 % w/v (2,5 mg/ml) in einer negativen Rektalabstrich-Matrix evaluiert. Die Testproben bestanden aus einer negativen Rektalabstrich-Matrix, die mit Zielorganismen in der Konzentration von 3x LoD geimpft (positive Proben) oder nicht geimpft war (negative Proben). Für jede Substanz wurden 6 positive und 6 negative Proben getestet. Die Ergebnisse zeigten keine detektierbaren Interferenzen mit irgendeiner der getesteten Substanzen (siehe Tabelle 10).

**Tabelle 10. Substanzen ohne Störwirkung auf Tests mit dem BD MAX Check-Points CPO-Assay**

Öle & Fettsäuren	Metallsalze	Antibiotika	Schmerzmittel
Stearinsäure	Ba2SO4	Cephalexin	Naproxen
Palmitinsäure	CaCO3	Ciprofloxacine	Benzocain
Mineralöl	Al(OH)3	Polymyxin B	Phenylephrin
Simeticon	Mg(OH)2	Bacitracin	Bismutsubsalicylat
Cholesterin		Neomycin	
Alkohole	Histamin-Rezeptorantagonisten	Tenside	Sonstige
Resorcin	Famotidin	Nonoxinol-9	Hydrocortison
Ethanol	Omeprazol	Benzalkoniumchlorid	Loperamidhydrochlorid
	Cimetidin		Nystatin
			Sennoside

### Interlabor-Reproduzierbarkeit

Die Interlabor-Reproduzierbarkeit für den BD MAX Check-Points CPO-Assay wurde durch 2 Bediener an 3 verschiedenen Standorten unter Verwendung von 1 Charge ermittelt, indem an 5 unterschiedlichen Tagen ein Stamm pro Zielgen in 2 unterschiedlichen Konzentrationen (1,5x LoD und 3x LoD) in negativer Rektalabstrich-Matrix, ein Nicht-Zielstamm in negativer Rektalabstrich-Matrix sowie negative Rektalabstrich-Matrix getestet wurden.

**Tabelle 11. Ergebnisse für die Interlabor-Reproduzierbarkeit mit dem BD MAX Check-Points CPO-Assay**

	KPC		NDM		OXA-48		VIM/IMP	
	+	-	+	-	+	-	+	-
<b>1,5x LoD</b> (95 % KI)	<b>100 %</b> <b>(60/60)</b> (94,0-100 %)		<b>98,3 %</b> <b>(59/60)</b> (91,1-99,7 %)		<b>100 %</b> <b>(60/60)</b> (94,0-100 %)		<b>97,5 %</b> <b>(117/120)</b> (92,9-99,1 %)	
<b>3x LoD</b> (95 % KI)	<b>100 %</b> <b>(60/60)</b> (94,0-100 %)		<b>100 %</b> <b>(60/60)</b> (94,0-100 %)		<b>100%</b> <b>(60/60)</b> (94,0-100 %)		<b>99,2 %</b> <b>(119/120)</b> (95,4-99,9 %)	
<b>Negativ</b> (95 % KI)		<b>100 %</b> <b>(100/100)</b> (96,3-100 %)		<b>100 %</b> <b>(100/100)</b> (96,3-100 %)		<b>100 %</b> <b>(100/100)</b> (96,3-100 %)		<b>100 %</b> <b>(100/100)</b> (96,3-100 %)

Zusammenfassend: Die Interlabor-Reproduzierbarkeit lag im Bereich von 100-100 % für negative Proben, 97,5-100 % für Proben mit der Konzentration 1,5x LoD und 99,2-100 % für Proben mit der Konzentration 3x LoD.

### Interchargen-Reproduzierbarkeit

Die Interchargen-Reproduzierbarkeit für den BD MAX Check-Points CPO-Assay wurde durch 2 Bediener an 1 Standort unter Verwendung von 3 Chargen ermittelt, indem an 5 unterschiedlichen Tagen ein Stamm pro Zielgen in 2 unterschiedlichen Konzentrationen (1,5x LoD und 3x LoD) in negativer Rektalabstrich-Matrix, ein Nicht-Zielstamm in negativer Rektalabstrich-Matrix sowie negative Rektalabstrich-Matrix getestet wurden.

**Tabelle 12. Ergebnisse für die Interchargen-Reproduzierbarkeit mit dem BD MAX Check-Points CPO-Assay**

	KPC		NDM		OXA-48		VIM/IMP	
	+	-	+	-	+	-	+	-
<b>1,5x LoD</b> (95 % KI)	<b>100 %</b> <b>(60/60)</b> (94,0-100 %)		<b>98,3 %</b> <b>(59/60)</b> (91,1-99,7 %)		<b>100 %</b> <b>(60/60)</b> (94,0-100 %)		<b>97,5 %</b> <b>(117/120)</b> (92,9-99,1 %)	
<b>3x LoD</b> (95 % KI)	<b>100 %</b> <b>(60/60)</b> (94,0-100 %)		<b>100 %</b> <b>(60/60)</b> (94,0-100 %)		<b>100%</b> <b>(60/60)</b> (94,0-100 %)		<b>99,2%</b> <b>(119/120)</b> (95,4-99,9 %)	
<b>Negativ</b> (95 % KI)		<b>100%</b> <b>(100/100)</b> (96,3-100%)		<b>100 %</b> <b>(100/100)</b> (96,3-100 %)		<b>100 %</b> <b>(100/100)</b> (96,3-100 %)		<b>100 %</b> <b>(100/100)</b> (96,3-100 %)

Zusammenfassend: Die Interchargen-Reproduzierbarkeit lag im Bereich von 100-100 % für negative Proben, 99,2-100 % für Proben mit der Konzentration 1,5x LoD und 100-100 % für Proben mit der Konzentration 3x LoD.

### Intralabor-Reproduzierbarkeit

Die Intralabor-Reproduzierbarkeit wurde durch 2 Bediener an 1 Standort unter Verwendung von 1 Charge ermittelt, indem an 12 unterschiedlichen Tagen ein Stamm pro Zielgen in 2 unterschiedlichen Konzentrationen (1,5x LoD und 3x LoD) in negativer Rektalabstrich-Matrix, ein Nicht-Zielstamm in negativer Rektalabstrich-Matrix sowie negative Rektalabstrich-Matrix getestet wurden.

**Tabelle 13. Ergebnisse für die Intralabor-Reproduzierbarkeit mit dem BD MAX Check-Points CPO-Assay**

	KPC		NDM		OXA-48		VIM/IMP	
	+	-	+	-	+	-	+	-
<b>1,5x LoD</b> (95 % KI)	<b>100 %</b> <b>(48/48)</b> (92,6-100 %)		<b>100 %</b> <b>(48/48)</b> (92,6-100 %)		<b>97,9 %</b> <b>(47/48)</b> (89,1-99,6 %)		<b>99,0 %</b> <b>(95/96)</b> (94,3-99,8 %)	
<b>3x LoD</b> (95 % KI)	<b>97,9 %</b> <b>(47/48)</b> (89,1-99,6 %)		<b>100 %</b> <b>(48/48)</b> (92,6-100 %)		<b>100 %</b> <b>(48/48)</b> (92,6-100 %)		<b>100 %</b> <b>(96/96)</b> (96,2-100 %)	
<b>Negativ</b> (95 % KI)		<b>100 %</b> <b>(72/72)</b> (94,9-100 %)		<b>100 %</b> <b>(72/72)</b> (94,9-100 %)		<b>100 %</b> <b>(72/72)</b> (94,9-100 %)		<b>100 %</b> <b>(72/72)</b> (94,9-100 %)

Zusammenfassend: Die Intralabor-Reproduzierbarkeit lag im Bereich von 100-100 % für negative Proben, 97,9-100 % für Proben mit der Konzentration 1,5x LoD und 97,9-100 % für Proben mit der Konzentration 3x LoD.

## Mischinfektion / Kompetitive Interferenz

Bei der Analyse von dreizehn (13) Proben mit einem KPC-, VIM-, IMP-, OXA-48- oder NDM-Zielgen von Stämmen mit bekannter LoD in der Konzentration 2x LoD in negativer Rektalabstrich-Matrix und von einem oder zwei anderen Zielorganismen in der Konzentration ~1 x 10<sup>6</sup> KBE/mL in negativer Rektalabstrich-Matrix wurde keine Interferenz festgestellt.

## Kontamination durch Verschleppung

Die Kontamination durch Verschleppung wurde durch die Analyse negativer Proben zusammen mit positiven Proben, die eine hohe Anzahl an Bakterien mit den Carbapenemase-Resistenzgenen KPC, OXA48, NDM und VIM oder IMP untersucht. Die negativen und positiven Proben wurden abwechselnd positioniert, um die Möglichkeit einer Kontamination durch Verschleppung zu maximieren. Eine negative Rektalabstrich-Matrix wurde als negative Probe und zur Herstellung positiver Proben durch Beimpfung der Matrix mit Zielorganismen in einer Konzentration von 5 x 10<sup>6</sup> KBE/ml verwendet. Für insgesamt 166 negative Proben wurden keine positiven Ergebnisse erhalten

## REFERENZEN

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2005. Approved Guideline M29-A3. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections, 3rd ed., CLSI. Wayne, PA.
2. Centers for Disease Control and Prevention, und National Institutes of Health. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood L.C. und Wilson D.E. (Hrsg.) (2009). HHS Publication number (CDC) 21-1112.
3. BD MAX System User's Manual (aktuelle Version verwenden) BD Diagnostics, Sparks, MD, USA.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline, document MM3 (aktuelle Ausgabe verwenden).
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline. Document EP12 (aktuelle Ausgabe verwenden).
6. Naas, T., Oueslati, S., Bonnin, R. A., Dabos, M. L., Zavala, A., Dortet, L., Retailleau, P. and Iorga, B. I. Beta-Lactamase DataBase (BLDB) – Structure and Function. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2017, 32, 917-919.



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



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

JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)  
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)  
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)  
ÅÅÅÅ-MM-DD / ÅÅÅÅ-MM (MM = slutning af måned)  
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)  
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 = mēnesio 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 = sfârșitul lunii)

ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца)

RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec mesiac)

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)  
PPPP-MM-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця)  
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)



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



Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Authorized Representative in the European Community / Оторизирани представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském

společnosti / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizuirani predstavnik u Evropskoj 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 / Reprezentant 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 / 歐洲共同体授權代表



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



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



Batch-Code (Charge) / Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / 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)



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



Gebrauchsanweisung beachten / Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaitykite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultați instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明



Trocken lagern / Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostředí / Orbevaars tørt / 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 / Uchovávať v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras torr / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологи / 请保持干燥



Perforierung / Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διότρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik tescy / 절취선 / Perforacija / Perforacija / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔



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

Dieses Produkt wird unter Lizenz verkauft. Der Erwerb berechtigt nicht dazu, dieses Produkt für bestimmte Blut- und Gewebe-Screening-Anwendungen oder für bestimmte industrielle Anwendungen zu verwenden.

Mit dem Kauf dieses Produkts erwirbt der Käufer das Recht, das Produkt für die Amplifikation und den Nachweis von Nukleinsäuresequenzen in der In-vitro-Humandiagnostik zu verwenden. Durch den Kauf dieses Produkts wird weder ein allgemeines Patent noch eine Lizenz irgendeiner Art übertragen, sondern ausschließlich dieses spezifische Nutzungsrecht gewährt.

Setzen Sie sich mit BDs Support und technischem Kundendienst in Verbindung: [www.bd.com/ds](http://www.bd.com/ds)

Check-Points Health B.V.  
Binnenhaven 5  
6709 PD Wageningen  
Niederlande

info@check-points.com  
www.check-points.com



ATCC ist ein eingetragenes Warenzeichen von American Type Culture Collection.  
NCTC ist ein eingetragenes Warenzeichen von Public Health England.  
TaqMan ist ein eingetragenes Warenzeichen von Roche Molecular Systems, Inc.

© 2019 BD. BD, das BD-Logo und alle anderen Marken sind Eigentum von Becton, Dickinson and Company.