

Xpert[®] C. difficile BT

REF GXCDIFFBT-CE-10

Upute za upotrebu

CE **IVD**

Izjave o zaštitnom znaku, patentima i vlasničkim pravima

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2016-2024 Cepheid.

See Revision History for a detailed list of changes.

Cepheid[®], logotip Cepheid, GeneXpert[®] i Xpert[®] zaštitni su znakovi društva Cepheid, registriranog u SAD-u i drugim državama.

Svi ostali zaštitni znakovi vlasništvo su svojih odnosnih vlasnika.

KUPNJOM OVOG PROIZVODA KUPCU SE DODJELJUJE NEPRENOSIVO PRAVO NA NJEGOVU UPOTREBU U SKLADU S OVIM UPUTAMA ZA UPOTREBU. NIKAKVA SE DRUGA PRAVA NE DODJELJUJU IZRIČITO, IMPLICITNO ILI PREKLUZIJOM. NADALJE, KUPNJOM OVOG PROIZVODA NE DODJELJUJU SE NIKAKVA PRAVA NA PREPRODAJU.

© 2016. – 2024. Cepheid.

Pogledajte Odjeljak 25 Povijest revizija za opis promjena.

Xpert[®] C. difficile BT

In vitro dijagnostički medicinski proizvod

1 Zaštićeni naziv

Xpert[®] C. difficile BT

2 Uobičajeni ili ustaljeni naziv

Test Xpert C. difficile BT

3 Namjena

Test Cepheid Xpert C. difficile BT, koji se izvodi na sustavima instrumenata Cepheid, kvalitativni je *in vitro* dijagnostički test za brzo otkrivanje C. difficile *tcdB* (gena za toksin tipa B), *cdt* (gena za binarni toksin) te brisanje nukleotida na položaju 117 na genu *tcdC* iz neformiranih (tekućih ili mekanih) uzoraka stolice prikupljenih od bolesnika za koje se sumnja da su inficirani bakterijom *Clostridium difficile* (CDI). Test Xpert C. difficile BT namijenjen je kao pomoć pri dijagnozi CDI-ja i otkrivanju sojeva koji se potencijalno povezuju s ozbiljnijom bolešću. Test upotrebljava automatiziranu lančanu reakciju polimerazom u stvarnom vremenu (PCR) za otkrivanje *tcdB*, *cdt* i brisanje *tcdC* na bazi 117 koje se povezuje sa sojem ribotipa 027. Ograničeni broj sojeva C. difficile, uključujući soj 027, proizvodi binarni toksin. Uz otkrivanje *tcdB*, binarni toksin često je indikator ozbiljnije bolesti ili ponovnog javljanja bolesti. Izolati bakterije C. difficile koji su negativni za *tcdB*, ali sadrže gene za binarni toksin sami mogu proizvesti simptome slične sojevima toksigene C. difficile, ali klinički značaj tih je sojeva trenutačno nejasan. Popratna kultura potrebna je jedino ako je nužna dodatna klasifikacija ili pronalazak organizama.

4 Sažetak i objašnjenje

C. difficile je gram-pozitivna, sporegena, anaerobna štapičasta bakterija koja je prvi put povezana s bolešću 1978. godine.¹

CDI varira od blagog proljeva do teškog, po život opasnog pseudomembranoznog kolitisa.² Zrela bakterijska flora debelog crijeva kod zdrave odrasle osobe općenito je otporna na kolonizaciju bakterijom C. difficile.³ No ako se normalna flora debelog crijeva promijeni, gubi se otpornost na kolonizaciju ostalim bakterijskim vrstama, poput C. difficile. Najčešći faktor rizika za razvoj CDI-ja izloženost je antibioticima.⁴ Primarni je faktor virulencije kod bakterije C. difficile citotoksin B.⁵ Geni za kodiranje za toksin A (*tcdA*; enterotoksin) i toksin B (*tcdB*) dio su lokusa patogenosti (PaLoc).^{6,7} Većina patogenih sojeva su toksin A-pozitivni, toksin B-pozitivni (A+B+) sojevi, iako su toksin A-negativne, toksin B-pozitivne (A-B+) varijante izolata prepoznate kao patogene.⁸ Neki sojevi bakterije C. difficile proizvode i ADP-ribosiltransferazu specifičnu za aktin koja se naziva CDT ili binarni toksin. Lokus binarnog toksina sadrži dva odvojena gena (*cdtA* i *cdtB*) i smješten je izvan PaLoc.^{9,10,11}

Dijagnoza infekcije bakterijom CDI tradicionalno se temeljila na otkrivanju toksina B izravno u stolici (test neutralizacije citotoksičnosti stanične kulture [CCCN]) ili na kulturi organizma nakon čega je slijedilo određivanje proizvodnje toksina B pomoću izolata (toksigena kultura). Test CCCN kao i toksigena kultura radno su intenzivni, ali se i dalje smatraju „zlatnim standardima” zbog specifičnosti prvog i osjetljivosti drugog testa.^{12,13} Nekoliko brzih imunoloških testova enzima razvijeno je za otkrivanje toksina A i B, no ti testovi imaju smanjenu osjetljivost i specifičnost u usporedbi s testom CCCN. Razvijene su PCR metode za otkrivanje gena povezanih s proizvodnjom toksina A i/ili toksina B te pokazuju visoku osjetljivost i specifičnost u usporedbi s toksigenom kulturom.¹⁴

Uz toksin A i B, novija literatura navodi poveznicu između proizvodnje binarnog toksina i ozbiljnosti te ishoda obiju bolesti. Bauer i sur.¹⁵ dokazali su prisutnost gena za binarni toksin u toksigenim izolatima u 23 % slučajeva infekcije bakterijom CDI u Europi. Binarni toksin koji proizvode geni *cdt* često se zamjećuje u sojevima bakterije C. difficile koji su povezani

s ozbiljnosti infekcije bakterijom CDI. Binarni toksin pripada rodu ADP-ribosilacijskih toksina i sastoji se od gena *cdtA*, enzimske ADP-ribosiltransferaze koja modificira aktin, te od *cdtB*, koji se veže za stanice domaćina i translocira produkt *cdtA* u citosol. Višestruka klinička ispitivanja navode poveznicu između prisutnosti gena za binarni toksin u bakteriji *C. difficile* i povećane 30-dnevne smrtnosti uzrokovane infekcijom bakterijom CDI neovisno o ribotipu PCR. Neka literatura navodi da se ispitanici s težim oblikom infekcije bakterijom CDI, fulminantnim kolitisom i/ili opetovanom infekcijom bakterijom CDI češće inficiraju ribotipovima bakterije *C. difficile* koji nose gene za proizvodnju binarnog toksina (*cdtA/cdtB*) od onih bez tih komplikacija.^{16,17}

Podskup izolata za binarnu proizvodnju ima mutacije u genu za negativnu regulaciju toksina (*tdcC*), tj., brisanje na nukleotidu 117 (*tdcCA117*) koje odgovara sojevima ribotipa 027. Infekcija uzrokovana sojevima 027/NAP1/BI može se povezivati s većom stopom smrtnosti i pobola, uključujući prijem na odjel za intenzivnu njegu i produžen boravak u bolnici. Multivarijantna analiza pokazala je značajnu vezu između ozbiljnosti bolesti i prisutnosti ribotipova koji nose gen za binarni toksin sa brisanjem na nukleotidu 117 ili bez njega. U posljednja dva desetljeća došlo je do epidemija infekcije bakterijom CDI koja se pripisuje većem broju novonastalih „hipervirulentnih” sojeva koji uključuju sojeve otporne na fluorokinolin koji pripadaju ribotipu PCR 027, (koji su poznati i kao skupina gel elektroforeze u pulsnom polju NAP1 i test restriksijske endonukleaze tip BI.)^{8,18} Sojevi 027 mogu pokazivati povećanu proizvodnju toksina koja se pripisuje brisanju u regulatornom genu *tdcC* i mogu proizvesti više spora te dovesti do povećane otpornosti u okolišu.^{19,20} Pretpostavka pozitivnog rezultata 027 može pomoći u identifikaciji mogućih izvora epidemije 027.

Konačno, dodatna su ispitivanja prijavila slučajeve bolesnika s proljevom i sumnjom u infekciju bakterijom *C. difficile* zbog toksinotipa XI/PCR ribotipa 033, ili sojeva sličnih soju 033 pozitivnih na binarni toksin, ali negativnih na toksin A i B.^{21,22} Klinički značaj takvih sojeva pozitivnih na binarni toksin, a negativnih na toksin B nije u potpunosti shvaćen.

5 Načelo postupka

automatiziraju i integriraju pripremu uzorka, pročišćavanje i amplifikaciju nukleinske kiseline te otkrivanje ciljnih sekvenci u jednostavnim ili složenim uzorcima pomoću testova lančane reakcije polimerazom (PCR) u stvarnom vremenu. Sustavi se sastoje od instrumenta, osobnog računala i unaprijed instaliranog softvera za izvođenje testova na kliničkim uzorcima i pregled rezultata. Sustavi zahtijevaju upotrebu jednokratnih uložaka GeneXpert u kojima se nalaze reagensi za PCR i u kojima se odvija postupak ekstrakcije DNA, amplifikacije i otkrivanja amplikona. Budući da su ulošci autonomni, križna kontaminacija između uzoraka svedena je na minimum. Za potpuni opis sustava proučite odgovarajući i/ili .

Test Xpert *C. difficile* BT uključuje reagens za otkrivanje *C. difficile* koja proizvodi toksin te kontrolu obrade uzorka (SPC). SPC označava odgovarajuću obradu ciljnih bakterija i nadzire prisutnost inhibitora u reakciji PCR. Kontrola provjere sonde (PCC) provjerava rehidraciju reagensa, napunjenost epruvete za PCR u ulošku, cjelovitost sonde i stabilnost boje.

Početak i sonde u testu Xpert *C. difficile* BT otkrivaju sekvence u genima za toksin B (*tdcB*), binarni toksin (*cdt*) i *tdcCA117*.

6 Reagensi i instrumenti

6.1 Isporučeni materijali

Komplet Xpert *C. difficile* BT sadrži dovoljno reagensa za obradu 10 uzoraka ili uzoraka kontrole kvalitete.

Komplet sadrži sljedeće:

Xpert C. difficile BT Uloške s ugrađenim reakcijskim epruvetama

• Kuglicu 1, kuglicu 2 i kuglicu 3 (osušene zamrzavanjem)	10
• Reagens 1	1 svakog po ulošku
• Reagens 2 (natrijev hidroksid)	3,0 ml po ulošku
• Reagens 2 (natrijev hidroksid)	3,0 ml po ulošku
Vrećice s reagensom Xpert C. difficile BT	10
• Reagens za uzorak (gvanidinij-tiocijanat)	10 x 2,0 ml po vrećici
CD	1 po kompletu
• Datoteke definicije analize (ADF)	
• Upute za uvoz ADF-a u softver	
• Upute za upotrebu (Uputa)	

Bilješka Sigurnosno-tehnički listovi (SDS) dostupni su na www.cepheid.com ili www.cepheidinternational.com **pod karticom PODRŠKA (SUPPORT)**.

Bilješka

Goveđi serumski albumin (BSA) u kuglicama u ovom proizvodu proizveden je isključivo od goveđe plazme koja potječe iz Sjedinjenih Američkih Država. Životinje nisu hranjene proteinima preživača ili nekih drugih životinja; životinje su podvrgnute testiranju prije i nakon smrti. Tijekom obrade nije bilo miješanja materijala s drugim životinjskim materijalima.

6.2 Čuvanje i rukovanje

- Čuvajte komplet Xpert C. difficile BT na 2 – 28 °C.
- Nemojte upotrebljavati reagens uzorka ili uloške kojima je istekao rok.
- Ne otvarajte poklopac uloška dok niste spremni provesti testiranje.
- Nemojte upotrebljavati reagens za uzorak koji je mutan ili je promijenio boju.
- Nemojte upotrebljavati uložak na kojemu je došlo do curenja.

6.3 Potrebni materijali koji nisu isporučeni

- ili (kataloški broj ovisi o konfiguraciji): Instrument GeneXpert, računalo sa zakonom zaštićenim softverom GeneXpert verzije 4.3 ili novije, čitač crtičnih kodova i korisnički priručnik.
- Pisač: Ako je potreban pisač, obratite se prodajnom predstavniku društva Cepheid da biste dogovorili kupnju preporučenog pisača.
- Vrtložna miješalica
- Jednokratne, čiste prijenosne pipete
- Suhi štapić za prijenos uzorka, npr. štapić koji se nalazi u uređaju za prikupljanje uzorka Cepheid (kataloški broj društva Cepheid: 900-0370), jednokratni štapić društva Cepheid (kataloški broj društva Cepheid SDPS-120) ili dvostruki štapić društva Copan i sustavi za transport (139C LQ STUART)

7 Upozorenja i mjere opreza

- Sa svim biološkim uzorcima, uključujući iskorištene uloške i reagense, postupajte kao da mogu prenijeti uzročnike zaraznih bolesti. Budući da često nije moguće znati koji bi biološki uzorci mogli biti zarazni, sa svim biološkim uzorcima treba postupati primjenjujući standardne mjere opreza. Smjernice za rukovanje uzorcima dostupne su u Centrima za kontrolu i prevenciju bolesti i Institutu za kliničke i laboratorijske standarde u SAD-u.^{23,24}
- Slijedite sigurnosne procedure svoje ustanove za rad s kemikalijama i rukovanje biološkim uzorcima.
- Nosite čiste laboratorijske kute i rukavice. Promijenite rukavice između obrade svakog uzorka.
- Nemojte zamjenjivati reagense Xpert C. difficile BT drugim reagensima.
- Nemojte otvarati poklopac uloška Xpert C. difficile BT osim da biste dodali uzorak i reagense ili da biste izvadili uzorak iz originalnog uloška radi provođenja ponovnog testiranja u novom ulošku.
- Nemojte upotrebljavati uložak koji vam je ispao nakon što ste ga izvadili iz pakiranja.

- Nemojte tresti uložak. Ako protresete uložak nakon otvaranja poklopca uložka ili vam ispadne, možete dobiti nevažne rezultate.
- Nemojte upotrebljavati uložak s oštećenom reakcijskom epruветom.
- Nemojte stavljajte ID naljepnicu uzorka na poklopac uložka ili na naljepnicu s crtičnim kodom.
- Svaki uložak za jednokratnu upotrebu Xpert C. difficile BT koristi se za obradu jednog testa. Nemojte ponovno upotrebljavati iskorišteni uložak.
- Biološki uzorci, prijenosni pribor i iskorišteni ulošci trebaju se smatrati sposobnima za prijenos uzročnika zaraznih bolesti te su potrebne standardne mjere opreza. Za pravilno odlaganje iskorištenih uložaka i neiskorištenih reagensa slijedite postupke za upravljanje otpadom svoje ustanove. Ti materijali mogu pokazivati značajke opasnog kemijskog otpada, za što su potrebni posebni nacionalni ili regionalni postupci za odlaganje. Ako nacionalni ili regionalni propisi ne pružaju jasne upute o pravilnom odlaganju, biološki uzorci i iskorišteni ulošci trebaju se odložiti prema smjernicama za rukovanje i odlaganje medicinskog otpada Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO).
- U slučaju kontaminacije radnog prostora ili opreme uzorcima ili kontrolama, temeljito očistite onečišćeno područje razrijeđenom otopinom kućnog izbjeljivača s klorom u omjeru 1:10, a zatim ponovno očistite radni prostor 70 %-tnim etanolom. Dobro osušite radne površine brisanjem prije nastavka rada.

8 Kemijske opasnosti^{25,26}

- Oznaka opasnosti: UPOZORENJE
- Oznake upozorenja prema Globalno usklađenom sustavu razvrstavanja i označivanja kemikalija (GHS) UN-a:
 - Štetno ako se proguta.
 - Uzrokuje nadraživanje kože.
 - Uzrokuje ozbiljno nadraživanje očiju.
- Oznake obavijesti prema Globalno usklađenom sustavu razvrstavanja i označivanja kemikalija (GHS) UN-a:
 - **Prevenција**
 - Nakon rukovanja proizvodom temeljito oprati ruke.
 - Nemojte jesti, piti niti pušiti prilikom rukovanja ovim proizvodom.
 - Izbjegavajte ispuštanje u okoliš.
 - Nosite zaštitne rukavice/zaštitnu odjeću/zaštitu za oči/zaštitu za lice.
 - **Reakcija**
 - U SLUČAJU DODIRA S KOŽOM: Isperite s mnogo sapuna i vode.
 - Prije ponovne upotrebe skinite kontaminiranu odjeću i operite je.
 - Specifično liječenje potražite u dodatnim informacijama o prvoj pomoći.
 - Ako dođe do nadraživanja kože: Potražite savjet/liječničku pomoć.
 - U SLUČAJU DODIRA S OČIMA: pažljivo ispirite vodom nekoliko minuta. Skinite kontaktne leće, ako ih nosite i ako se lako skidaju. Nastaviti ispiranje.
 - Ako nadraživanje oka ne prestaje: Potražite savjet/liječničku pomoć.
 - U SLUČAJU GUTANJA: Ako se ne osjećate dobro, odmah nazovite CENTAR ZA KONTROLU OTROVANJA ili liječnika.
 - Isperite usta.
 - **Skladištenje/odlaganje**
 - Odložite sadržaj i/ili spremnik u otpad u skladu s lokalnim, nacionalnim i/ili međunarodnim propisima.

9 Prikupljanje i transport uzoraka

1. Prikupite neformiranu stolicu u čisti spremnik. Slijedite smjernice svoje ustanove za prikupljanje uzoraka za testiranje C. difficile.
2. Označite ID oznakom bolesnika i pošaljite u laboratorij na testiranje.
3. Čuvajte uzorak na 2–8 °C. Uzorak je stabilan do 5 dana ako se čuva na 2–8 °C. Uzorci se mogu čuvati i na sobnoj temperaturi (20–30 °C) do 24 sata.

10 Postupak

10.1 Priprema uložka

Važno Pokrenite test u roku od 30 minuta nakon dodavanja uzorka u uložak.

Da biste dodali uzorak u uložak:

1. Izvadite uložak i reagens za uzorak iz pakiranja.
2. Nakratko uronite štapić u neformirani uzorak stolice. Štapić ne mora biti potpuno namočen.
3. Umetnite štapić u epruvetu koja sadrži reagens za uzorak.

Bilješka Upotrijebite sterilnu gazu kako biste sveli rizik od kontaminacije na minimum.

4. Primite štapić za dršku uz rub epruvete, podignite štapić nekoliko milimetara od dna epruvete i gurnite dršku o rub epruvete kako biste je slomili. Pobrinite se da je štapić dovoljno kratak kako bi se čep mogao čvrsto zatvoriti.
5. Zatvorite poklopac i promiješajte u vrtložnoj miješalici na velikoj brzini 10 sekundi.
6. Otvorite poklopac uložka. Pomoću čiste prijenosne pipete prenesite čitav sadržaj reagensa za uzorak u komoru za uzorak uložka.
7. Zatvorite poklopac uložka.



Slika 1. Uložak (pogled odozgo)

10.2 Pokretanje testa

Važno Ako pokrećete sustav *GeneXpert Dx*, prije nego što pokrenete test, provjerite radi li sustav s verzijom softvera *GeneXpert Dx 4.7b* ili novijom te da je u softver uvezena ispravna datoteka definicije analize.

Važno Ako pokrećete sustav *GeneXpert Infinity*, prije nego što pokrenete test, provjerite radi li sustav s verzijom softvera *Xpertise 6.4b* ili novijom te da je u softver uvezena ispravna datoteka definicije analize.

Ovaj odjeljak navodi osnovne korake pokretanja testa. Detaljne upute potražite u *Korisničkom priručniku sustava GeneXpert Dx* ili u *Korisničkom priručniku sustava GeneXpert Infinity*, ovisno o modelu koji se upotrebljava.

Bilješka Koraci koje je potrebno slijediti mogu se razlikovati ako je administrator sustava promijenio zadani tijek rada sustava.

1. Uključite instrument *GeneXpert*:
 - Ako upotrebljavate instrument *GeneXpert Dx*, prvo uključite instrument *GeneXpert Dx*, a zatim uključite računalo. Softver *GeneXpert* automatski će se pokrenuti. U suprotnom, dvaput kliknite na ikonu prečaca za softver *GeneXpert Dx* na radnoj površini sustava *Windows*®.

ili

- Ako upotrebljavate *instrument GeneXpert Infinity*, uključite ga. Softver Xpertise automatski će se pokrenuti. U suprotnom, dvaput kliknite na ikonu prečaca za softver Xpertise na radnoj površini sustava Windows®.
2. Prijavite se u softver sustava instrumenta GeneXpert svojim korisničkim imenom i lozinkom.
 3. U prozoru **sustava GeneXpert** kliknite **Izradi test (Create Test)** (GeneXpert Dx) ili **Nalozi (Orders) i Izdaj nalog za test (Order Test)** (Infinity). Otvorit će se prozor **Izradi test (Create Test)**. Pojavljuje se dijaloški okvir **Očitajte crtični kod s ID oznakom bolesnika (Scan Patient ID barcode)**.
 4. Očitajte ili upišite ID bolesnika (Patient ID). Ako upisujete ID bolesnika (Patient ID), pripazite da ga točno upišete. ID bolesnika povezan je s rezultatima testa i prikazuje se u prozoru **Prikaz rezultata (View Results)** i svim izvješćima. Pojavljuje se dijaloški okvir **Očitajte crtični kod s ID oznakom uzorka (Scan Sample ID barcode)**.
 5. Očitajte ili upišite ID uzorka. Ako upisujete ID uzorka (Sample ID), pripazite da ga točno upišete. ID uzorka povezan je s rezultatom testa i prikazuje se u prozoru **Prikaz rezultata (View Results)** te u svim izvješćima. Pojavljuje se dijaloški okvir **Očitajte crtični kod uložka (Scan Cartridge barcode)**.
 6. Očitajte crtični kod na uložku. Pomoću informacija na crtičnom kodu softver će automatski ispuniti okvire za sljedeća polja: Odaberi test (Select Assay), ID serije reagensa (Reagent Lot ID), Serijski broj uložka (Cartridge SN) i Rok valjanosti (Expiration Date).

Bilješka

Ako nije moguće skenirati crtični kod uložka testa, ponovite test s novim uložkom. Ako ste očitali crtični kod uložka u softveru, a datoteka definicije analize nije dostupna, pojavit će se zaslon koji označava da datoteka definicije analize nije učitana u sustav. Ako se pojavi taj zaslon, obratite se Tehničkoj podršci društva Cepheid.

7. Kliknite **Pokreni test (Start test)** (GeneXpert Dx) ili **Pošalji (Submit)** (Infinity). U dijaloškom okviru koji se pojavi upišite svoju lozinku, prema potrebi.
8. Za sustav *GeneXpert Infinity* stavite uložak na pokretnu traku. Uložak će se automatski napuniti, test će se pokrenuti, a iskorišteni uložak premjestiti u spremnik za otpad.

ili

Za *instrument GeneXpert Dx*:

- a) Otvorite vrata modula instrumenta dok trepti zeleno svjetlo i postavite uložak.
- b) Zatvorite vrata. Test se pokreće, a zeleno svjetlo prestaje treperiti. Kad test završi, svjetlo se gasi.
- c) Prije nego što otvorite vrata modula, pričekajte da sustav otključa vrata. Zatim izvadite uložak.
- d) Odložite iskorištene uložke u odgovarajuće spremnike za otpad od uzoraka u skladu sa standardnim praksama vaše ustanove.

11 Prikaz i ispis rezultata

Ovaj odsječak navodi osnovne korake za prikaz i ispis rezultata. Detaljnije upute o prikazu i ispisu rezultata potražite u *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Dx* ili *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Infinity* ovisno o modelu koji se upotrebljava.

1. Za prikaz rezultata kliknite ikonu **Prikaz rezultata (View Results)**.
2. Nakon završetka testa kliknite gumb **Izvješće (Report)** u prozoru **Prikaz rezultata (View Results)** za prikaz i/ili izradu PDF datoteke s izvješćem.

12 Kontrola kvalitete

Svaki test uključuje kontrolu obrade uzoraka (SPC) i kontrolu za provjeru sonde (PCC).

- **Kontrola obrade uzoraka (SPC):** osigurava ispravnu obradu uzorka. SPC sadrži spore *Bacillus globigii* u obliku suhe kuglice koja je uključena u svaki uložak radi provjere prikladnosti obrade uzorka. SPC-om se provjerava je li došlo do lize bakterija *C. difficile* i spore u slučaju prisutnosti tih organizama te se provjerava i prikladnost obrade uzorka. Uz to, tom se kontrolom otkriva inhibicija PCR testa u stvarnom vremenu povezana s uzorkom, osigurava se da uvjeti reakcije PCR (temperatura i vrijeme) budu prikladni za reakciju amplifikacije te da reagensi za PCR budu funkcionalni. SPC bi trebala biti pozitivna u negativnom uzorku, a može biti negativna ili pozitivna u pozitivnom uzorku. SPC zadovoljava ako ispunjava potvrđene kriterije za prihvaćanje.
- **Kontrola provjere sonde (PCC):** prije početka reakcije PCR-a, sustav GeneXpert mjeri fluorescentni signal iz sonde s ciljem praćenja rehidracije kuglica, punjenja reakcijske epruvete, cjelovitosti sonde i stabilnosti boje. Provjera sonde zadovoljava ako ispunjava dodijeljene kriterije za prihvaćanje.

13 Tumačenje rezultata

tumači rezultate na temelju izmjerenih fluorescentnih signala i ugrađenih algoritama za izračun te se ti rezultati prikazuju u prozoru **Prikaz rezultata (View Results)**. Svi su mogući rezultati prikazani u tablici u nastavku.

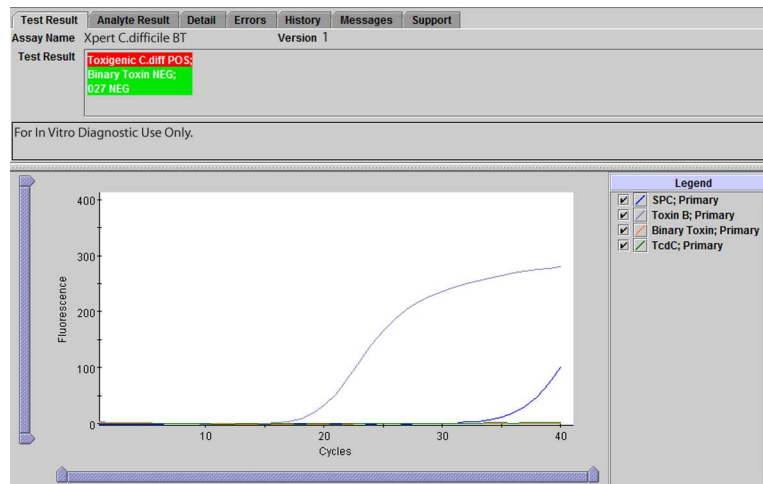
Tablica 1. Rezultati i tumačenje testa Xpert *C. difficile* BT

Rezultat	Tumačenje
<p>Toksigen <i>C. diff</i> POZ, Binarni toksin NEG, 027 NEG (Toxigenic <i>C. diff</i> POS, Binary Toxin NEG, 027 NEG)</p> <p>Pogledajte Slika 2.</p>	<p>Otkrivene su ciljne sekvence DNA koje proizvode toksin <i>C. difficile</i> .</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>C. difficile</i> koji proizvodi toksin — ciljni <i>C. difficile</i> koji proizvodi toksin (gen za toksin B) ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke. • Nije uočen gen za binarni toksin i brisanje <i>tcdC</i>-a na nt-u 117. • SPC — NP (NA) (nije primjenjivo); SPC se zanemaruje jer ciljana amplifikacija za <i>C. difficile</i> može biti konkurentna toj kontroli • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
<p>Toksigen <i>C. diff</i> POZ, Binarni toksin POZ, 027 NEG (Toxigenic <i>C. diff</i> POS, Binary Toxin POS, 027 NEG)</p> <p>Pogledajte Slika 3.</p>	<p>Otkrivene su ciljne sekvence DNA koje proizvode toksin <i>C. difficile</i> .</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciljani <i>C. difficile</i> koji proizvode toksin (gen za toksin B plus gen za binarni toksin) imaju Ct unutar važećih raspona te krajnje vrijednosti iznad minimalne postavke; nije uočeno brisanje <i>tcdC</i> na nt-u 117 • SPC — NP (NA) (nije primjenjivo); SPC se zanemaruje jer ciljana amplifikacija za <i>C. difficile</i> može biti konkurentna toj kontroli. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
<p>Toksigen <i>C. diff</i> POZ, Binarni toksin POZ, 027 PRETP. NEG (Toxigenic <i>C. diff</i> POS, Binary Toxin POS, 027 PRESUMPTIVE POS)</p> <p>Pogledajte Slika 4.</p>	<p>Otkrivene su ciljne sekvence DNA koje proizvode toksin <i>C. difficile</i> i pretpostavljeno 027.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Svi <i>C. difficile</i> koji proizvode toksin, pretpostavljeni ciljni 027 (toksin B, binarni toksin i <i>tcdC</i> brisanje na nt 117) imaju Ct unutar važećih raspona te krajnje vrijednosti iznad minimalne postavke. • SPC — NP (NA) (nije primjenjivo); SPC se zanemaruje jer ciljana amplifikacija za <i>C. difficile</i> može biti konkurentna toj kontroli. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
<p>Toksigen <i>C. diff</i> POZ, Binarni toksin NEG, 027 NEG (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG, Binary Toxin POS, 027 NEG)</p> <p>Pogledajte Slika 5.</p>	<p>Nisu uočene sekvence gena za toksin B kod <i>C. difficile</i>; no uočen je drugi DNA cilj (gen za binarni toksin) te ima Ct unutar važećih raspona te krajnje vrijednosti iznad minimalne postavke. Klinički značaj binarnih izolata koji su pozitivni samo na toksin tek se treba utvrditi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC — NP (NA) (nije primjenjivo); SPC se zanemaruje jer ciljana amplifikacija za <i>C. difficile</i> može biti konkurentna toj kontroli. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
<p>Toksigen <i>C. diff</i> NEG, Binarni toksin NEG, 027 NEG (Toxigenic <i>C. diff</i> NEG, Binary Toxin NEG, 027 NEG)</p> <p>Pogledajte Slika 6.</p>	<p>Nisu uočene ciljne DNA sekvence za <i>C. difficile</i> (gen za toksin B, gen za binarni toksin).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nisu uočene sekvence gena koje proizvode toksin <i>C. difficile</i> (gen za toksin B i gen za binarni toksin); nisu uočene ostale ciljne DNA za toksigen <i>C. difficile</i> (<i>tcdC</i> brisanje na nt-u 117). • SPC — ZADOVOLJAVA (PASS); SPC ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.

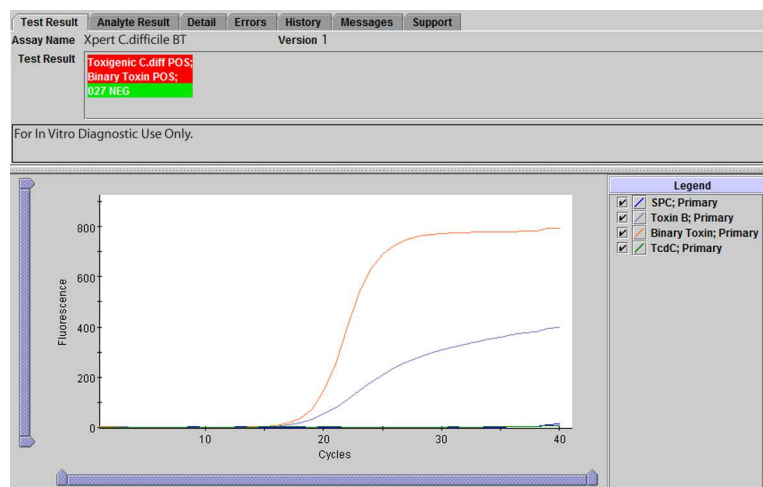
Rezultat	Tumačenje
<p>NEVAŽEĆI (INVALID) Pogledajte Slika 7.</p>	<p>Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljne DNA za <i>C. difficile</i> . Ponovite test prema uputama u Odjeljak 15. SPC ne ispunjava kriterije prihvatljivosti, uzorak nije ispravno obrađen ili je PCR spriječen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● NEVAŽEĆI (INVALID) — Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljne DNA za <i>C. difficile</i> . ● SPC — NIJE USPIO (FAIL); ciljni rezultat za SPC je negativan, Ct za SPC nije unutar važećih raspona, a krajnja vrijednost je ispod minimalne postavke. ● Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
<p>POGREŠKA (ERROR)</p>	<p>Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljne DNA za <i>C. difficile</i> . Ponovite test prema uputama u Odjeljak 15. Kontrola za provjeru sonde bila je neuspješna vjerojatno zato što je reakcijska epruveta bila pogrešno napunjena, uočen je problem s cjelovitošću sonde ili je premašeno maksimalno ograničenje tlaka.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Toksin B — NEMA REZULTATA (NO RESULT) ● Binarni toksin — NEMA REZULTATA (NO RESULT) ● <i>tcdC</i> brisanje na nt 117 — NEMA REZULTATA (NO RESULT) ● *SPC — NEMA REZULTATA (NO RESULT) ● Provjera sonde - NEUSPJEŠNA* (FAIL); svi ili jedan rezultat provjere sonde nije uspio. <p>* Ako je provjera sonde zadovoljila, pogrešku je uzrokovao kvar dijela sustava.</p>
<p>NEMA REZULTATA (NO RESULT)</p>	<p>Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljne DNA za <i>C. difficile</i> . Ponovite test prema uputama u Odjeljak 15. Nije prikupljeno dovoljno podataka za dobivanje rezultata testiranja (na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku).</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Toksin B (<i>tcdB</i>) — NEMA REZULTATA (NO RESULT) ● Binarni toksin (<i>cdt</i>) — NEMA REZULTATA (NO RESULT) ● <i>tcdC</i>Δ117 — NEMA REZULTATA (NO RESULT) ● SPC — NEMA REZULTATA (NO RESULT) ● Provjera sonde — NP (nije primjenjivo) (NA (not applicable))

Bilješka

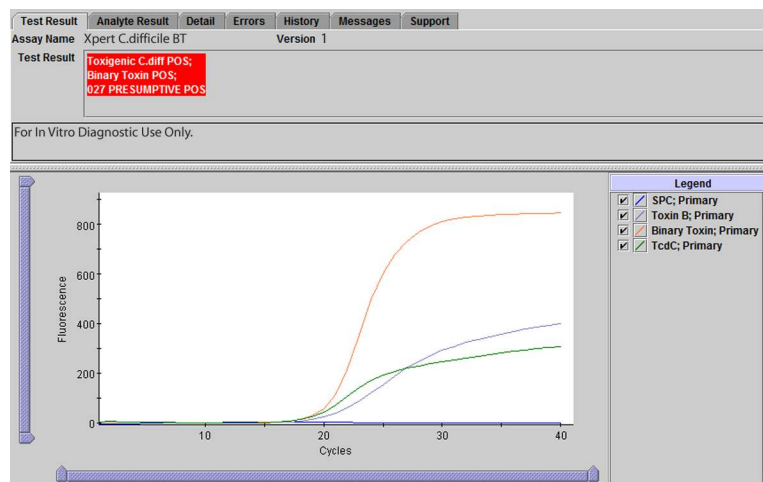
Zasloni prikazani u ovom odjeljku (Slika 2, Slika 3, Slika 4, Slika 5, Slika 6 i Slika 7) potječu od sustava koji radi u softveru .



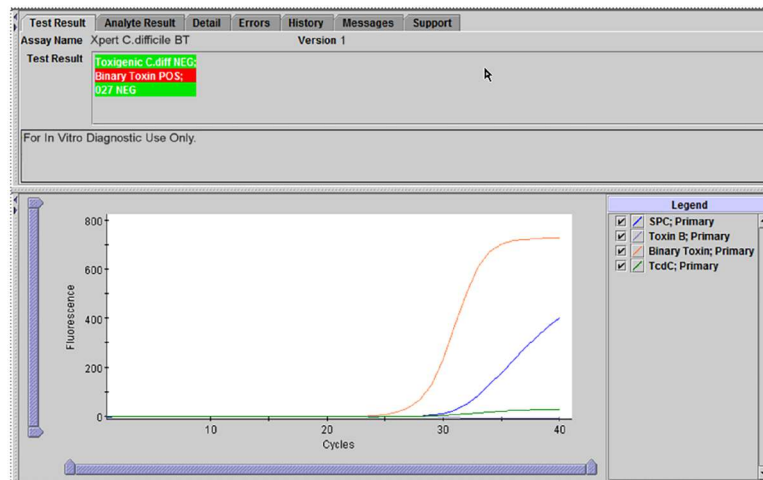
Slika 2. Primjer pozitivnog rezultata toksigenog C. diff, negativnog rezultata binarnog toksina i negativnog rezultata 027



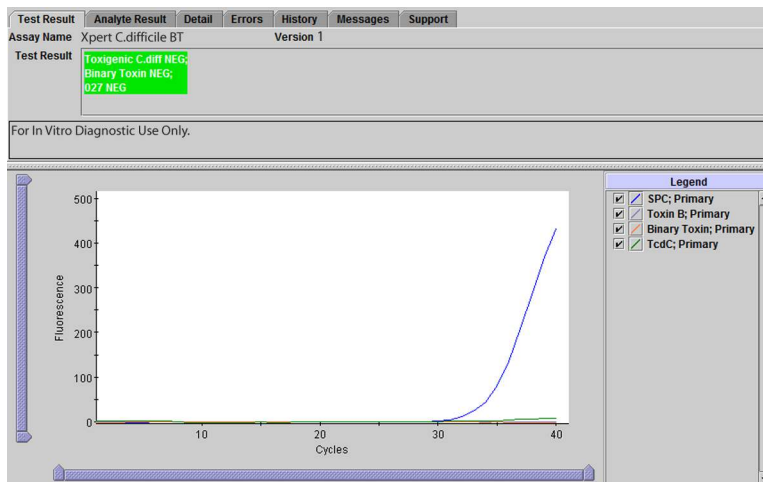
Slika 3. Primjer pozitivnog rezultata toksigenog C. diff, pozitivnog rezultata binarnog toksina i negativnog rezultata 027



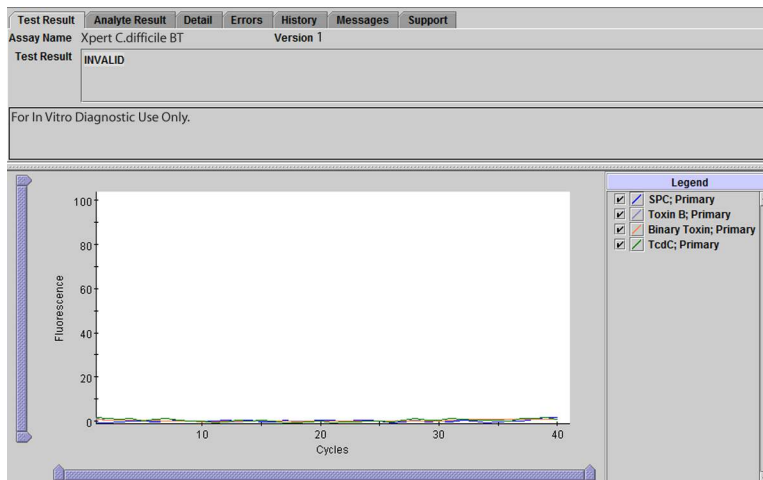
Slika 4. Primjer pozitivnog rezultata toksigenog C. diff, pozitivnog rezultata binarnog toksina i pretpostavljeno pozitivnog rezultata 027



Slika 5. Primjer negativnog rezultata toksigenog C. diff, pozitivnog rezultata binarnog toksina i negativnog rezultata 027



Slika 6. Primjer negativnog rezultata toksigenog C. diff, negativnog rezultata binarnog toksina i negativnog rezultata 027



Slika 7. Primjer nevažeg rezultata

14 Razlozi za ponavljanje testa

U slučaju javljanja nekih od rezultata testa navedenih u nastavku, ponovite test jednom prema uputama u Odjeljak 15.

- Rezultat **NEVAŽEĆE (INVALID)** označava da SPC nije uspio. Uzorak nije ispravno obrađen ili je PCR bio spriječen.
- Rezultat **POGREŠKA (ERROR)** ukazuje na to da je kontrola provjere sonde bila neuspješna i da je test prekinut vjerojatno zato što je reakcijska epruveta bila pogrešno napunjena, uočen je problem s cjelovitošću sonde, premašeno je maksimalno ograničenje tlaka ili je opažena pogreška u položaju ventila.
- Poruka **NEMA REZULTATA (NO RESULT)** ukazuje na to da je prikupljeno nedovoljno podataka. Na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku.

15 Postupak ponovnog testiranja

Za ponovno testiranje u roku od 3 sata nakon neodređenog rezultata upotrijebite novi uložak (nemojte ponovno upotrijebiti isti uložak) i nove reagense.

1. Izvadite novi uložak iz kompleta.
2. Prenesite sav preostali sadržaj iz komore za uzorak u novu bočicu reagensa za uzorak pomoću jednokratne prijenosne pipete.
3. Pomiješajte u vrtložnoj miješalici i dodajte čitavi sadržaj reagensa za uzorak komori za uzorak novog uložka testa Xpert C. difficile BT.
4. Zatvorite poklopac i pokrenite novi test.

Za ponovno testiranje u roku od 3 sata nakon neodređenog rezultata ponovite test s novim uzorkom na štapiću uzetim iz originalnog uzorka bolesnika.

16 Ograničenja

- Izolati koji ne pripadaju soju 027 i predstavljaju toksinotip XIV prijavit će se kao **toksigen C. diff POZ; binarni toksin POZ; 027 PRETP. POZ (Toxigenic C. diff POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS)** pomoću testa Xpert C. difficile BT.
- **Toksigen C. diff NEG; binarni toksin POZ, pretpostavljeno 027 NEG (Toxigenic C. diff NEG; Binary Toxin POS, Presumptive 027 NEG)** u testu Xpert C. difficile BT može sadržavati gen za toksin B gen i/ili *tedC* brisanje ispod granice otkrivanja testa (LoD).
- Ponekad će se izolati koji ne pripadaju soju 027 i predstavljaju toksinotipove IV, V i X prijaviti kao **toksigen C. diff POZ; binarni toksin POZ; 027 PRETP. POZ (Toxigenic C. diff POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS)** pomoću testa Xpert C. difficile BT.
- Učinak testa Xpert C. difficile BT potvrđen je pomoću procedura isporučenih samo u ovoj uputi. Izmjene ovih procedura mogu izmijeniti učinak testa.
- Rezultate testa Xpert C. difficile BT treba tumačiti zajedno s drugim laboratorijskim i kliničkim podacima dostupnima liječniku.
- Pogrešni rezultati testa mogu se javiti zbog neodgovarajućeg prikupljanja uzorka, nepoštivanja preporučenih tehnika prikupljanja uzorka, postupaka rukovanja i skladištenja, tehničke pogreške, miješanja uzoraka ili zbog toga što je broj organizama u uzorku prenizak da bi se otkrio testom. Da bi se izbjegli pogrešni rezultati, potrebno je pažljivo se pridržavati ovih uputa.
- Budući da se faktor razrjeđivanja povezuje s postupkom ponavljanja testa, moguće je da pozitivni uzorci C. difficile koji su vrlo blizu ili na samoj granici otkrivanja (LoD) testa Xpert C. difficile BT mogu dovesti do lažno negativnog rezultata nakon ponovnog testiranja.
- Inhibicija testa Xpert C. difficile BT uočena je u prisutnosti sljedećih tvari: pasta s cinkovim oksidom i krema Vagisil®.
- Epidemije CDI-ja mogu uzrokovati i neki sojevi koji nisu 027.
- Lažno negativni rezultati mogu se javiti ako inficirajući organizam ima genomske mutacije, umetanja, brisanja ili premještanja ili ako se provode na samom početku javljanja bolesti.
- Pozitivni rezultati dobiveni od imunokomprimiranih bolesnika mogu odražavati asimptomatsko prenošenje C. difficile.
- Otkrivanje nukleinske kiseline C. difficile u stolici potvrđuje prisutnost organizama u bolesnika s proljevom, no ne mora označavati da je C. difficile uzrok proljeva.
- Karakteristike radnog učinka nisu utvrđene za bolesnike u dobi od <2 godine.
- Mutacije ili polimorfizmi u regijama vezivanja početnice ili sonde mogu utjecati na brisanje ciljnih tipova C. difficile te dovesti do lažno negativnog rezultata.

17 Očekivane vrijednosti

U kliničko ispitivanje testa Xpert *C. difficile* BT uključena su ukupno 2293 uzorka neformirane stolice iz 7 centara u Sjedinjenim Državama i Kanadi. Broj i postotak pozitivnih slučajeva toksigene *C. difficile* prema kulturi, izračunat prema dobi i spolu, predstavljen je u tablicama u nastavku.

Tablica 2. Uočena prevalencija toksigenog *C. difficile* prema dobnoj skupini^a

Dobna skupina	N	Prevalencija toksigenog <i>C. difficile</i> (uključuje 027)	Prevalencija binarnog toksina	027 Prevalencija
2 – 5	16	37,5 % (6/16)	12,5 % (2/16)	12,5 % (2/16)
6 – 21	105	12,4 % (13/105)	2,9 % (3/105)	0,9 % (1/105)
22 – 59	898	16,4 % (147/898)	4,8 % (43/898)	3,3 % (30/898)
> 60	1274	20,7 % (264/1274)	9,2 % (117/1274)	7,2 % (92/1274)
Ukupan	2293	18,8 % (430/2293)	7,2 % (165/2293)	5,5 % (125/2293)

^a na temelju rezultata Xpert.

Tablica 3. Uočena prevalencija toksigenog *C. difficile* prema spolu^a

Spol	N	Prevalencija toksigenog <i>C. difficile</i> (uključuje 027)	Prevalencija binarnog toksina	027 Prevalencija
Muško	1072	18,2 % (195/1072)	6,3 % (68/1072)	5,0 % (54/1072)
Žensko	1221	19,2 % (235/1221)	7,9 % (97/1221)	5,8 % (71/1221)
Ukupan	2293	18,8 % (430/2293)	7,2 % (165/2293)	5,5 % (125/2293)

^a Prevalencija na temelju rezultata Xpert.

18 Karakteristike učinkovitosti

18.1 Klinička učinkovitost

Karakteristike učinkovitosti testa Xpert *C. difficile* BT utvrđene su u multilokacijskom prospektivnom istraživačkom ispitivanju u sedam ustanova u SAD-u i Kanadi usporedbom testa Xpert *C. difficile* BT s referentnom kulturom, nakon čega je slijedilo CCCN testiranje na izolatima i tipiziranje sojeva na toksigenim sojevima PCR-ribotipiziranjem.

Ispitanici su uključivali pojedince čija je rutinska skrbr zahtijevala testiranje na *C. difficile*. Dio svakog preostalog uzorka neformirane stolice prikupljen je za testiranje testom Xpert *C. difficile* BT. Preostali višak uzoraka poslan je u središnji laboratorij na testiranje referentne kulture i citotoksina B. Svaki uzorak stolice inokuliran je na prethodno reduciranu izravnu podlogu cikloserina-cefoksitina-agara fruktoze (CCFA-D) i bujon cikloserina sefoksitina manitola s tauroholatnim lizozim cisteinom (CCMB-TAL). Nakon 24 sata CCMB-TAL je subkultiviran na drugu podlogu CCFA-E (obogaćenu CCFA-om). Ova metoda izravno obogaćene kulture u nastavku se naziva „referentnom kulturom”.

Ako je *C. difficile* izoliran sa podloge CCFA-D, a izolat je bio pozitivan na testu CCCN, uzorak je klasificiran kao „toksigen *C. difficile* pozitivan” te podloga CCFA-E nije dodatno analizirana. Ako sa CCFA-D podloge nije izoliran *C. difficile* ili je izolat bio negativan na testu CCCN-a stanica, podloga CCFA-E dodatno je analizirana.

Ako je CCFA-E bio pozitivan na *C. difficile*, a izolat je bio pozitivan na testu CCCN, uzorak je klasificiran kao „toksigen *C. difficile* pozitivan”. Uzorak je opisan kao „negativan” ako je CCFA-E bio negativan na *C. difficile* ili je pronađeno da je izolat negativan na testu CCCN.

Nakon testiranja referentne kulture pozitivni izolati toksigenog *C. difficile* poslani su u drugu seriju referentnih lab oratorija radi identifikacije soja putem PCR-ribotipiziranja.

Učinkovitost testa Xpert *C. difficile* BT izračunata je u odnosu na rezultate izravne kulture s tipizacijom soja i referentne kulture s tipizacijom soja.

18.2 Sveukupni rezultati

Ukupno 2293 uzorka testirano je testom Xpert *C. difficile* BT na tipiziranje kulture i soja.

18.2.1 Rezultati učinkovitosti u usporedbi s izravnom kulturom

Vežano uz izravnu kulturu s PCR-ribotipiziranjem, test Xpert *C. difficile* BT prikazao je osjetljivost i specifičnost za toksigen *C. difficile* od 98,78 %, odnosno 90,86 %. Test Xpert *C. difficile* BT pokazao je i 100 %-tno pozitivno slaganje te 97,70 %-tno negativno slaganje za 027 (proučite tablicu u nastavku).

Tablica 4. Učinkovitost testa Xpert *C. difficile* BT u odnosu na izravnu kulturu i PCR-ribotipiziranje

Izravna kultura i PCR-ribotipiziranje					
		Toksin B + 027+	Toksin B+ 027-	NEG	Ukupan
Xpert <i>C. difficile</i> BT^b	Toksin B + 027+	74	4	47	125
	Toksin B+ 027-	0	164	140	304 ^a
	NEG	0	3	1860	1863
	Ukupan	74	171	2047	2292 ^a
		Toksigen <i>C. difficile</i>		Toksigen <i>C. difficile</i> / 027	
		Osjetljivost: 98,78 % (242/245) Specifičnost: 90,86 % (1860/2047) Preciznost: 91,71 % (2102/2292) PPV ^c : 56,41 % (242/429) NPV ^d : 99,84 % (1860/1863)		Pozitivno slaganje: 100 % (74/74) Negativno slaganje: 97,70 % (2167/2218) Preciznost: 97,77 % (2241/2292) PPV: 59,20 % (74/125) NPV: 100 % (2218/2218)	

- Jedan izolat nije bilo moguće tipizirati zbog kontaminacije: taj uzorak nije uključen u statistiku učinkovitosti.
- Rezultati Xpert prikazani su za prvi ili drugi pokušaj. Otprilike 3,2 % uzoraka bili su neodređeni u prvom pokušaju.
- Pozitivna prediktivna vrijednost
- Negativna prediktivna vrijednost

18.2.2 Učinak testa u odnosu na referentnu kulturu

Vežano uz referentnu kulturu s PCR-ribotipiziranjem, test Xpert *C. difficile* BT prikazao je osjetljivost i specifičnost za toksigen *C. difficile* od 93,39 %, odnosno 94,02 %. Test Xpert *C. difficile* BT pokazao je i 98,89 %-tno pozitivno slaganje te 98,36 %-tno negativno slaganje za 027 (proučite Tablicu 5).

Tablica 5. Učinak testa Xpert *C. difficile* BT u odnosu na referentnu kulturu i PCR-ribotipiziranje

Referentna kultura i PCR-ribotipiziranje					
		Toksin B + 027+	Toksin B+ 027-	NEG	Ukupan
Xpert <i>C. difficile</i> BT^b	Toksin B + 027+	89	5	31	125
	Toksin B+ 027-	0	217	86	303 ^a
	NEG	1	21	1841	1863
	Ukupan	90	243	1958	2291 ^a
		Toksigen <i>C. difficile</i>		Toksigen <i>C. difficile</i> / 027	
		Osjetljivost: 93,39 % (311/333) Specifičnost: 94,02 % (1841/1958) Preciznost: 93,93 % (2152/2291) PPV ^c : 72,66 % (311/428) NPV ^d : 98,82 % (1841/1863)		Pozitivno slaganje: 98,89 % (89/90) Negativno slaganje: 98,36 % (2165/2201) Preciznost: 98,38 % (2254/2291) PPV: 71,20 % (89/125) NPV: 99,95 % (2165/2166)	

- a. Dva izolata nije bilo moguće tipizirati zbog kontaminacije: ti uzorci nisu uključeni u statistiku učinkovitosti.
- b. Rezultati Xpert prikazani su za prvi ili drugi pokušaj. Otprilike 3,2 % uzoraka bili su neodređeni u prvom pokušaju.
- c. Pozitivna prediktivna vrijednost.
- d. Negativna prediktivna vrijednost.

18.2.3 Sažetak

Tablica u nastavku navodi ukupan broj uzoraka za svaki različiti rezultat testa od 2293 uzorka uključenih u analizu podataka o kliničkoj učinkovitosti.

Tablica 6. Ukupna učinkovitost testa Xpert *C. difficile* BT

Rezultat testa	N
Toksigen <i>C. diff</i> POZ; Binarni toksin NEG; 027 NEG	272
Toksigen <i>C. diff</i> POZ; Binarni toksin POZ; 027 NEG	36
Toksigen <i>C. diff</i> POZ; Binarni toksin POZ; 027 PRETPOSTAVLJENO NEG	122
Toksigen <i>C. diff</i> NEG; Binarni toksin POZ; 027 NEG	7 ^a
Toksigen <i>C. diff</i> NEG; Binarni toksin NEG; 027 NEG	1856
Ukupan	2293

- ^a U dodatnom testiranju za 4 od 7 sojeva pokazalo se da posjeduju gen za toksin B.

18.2.4 Upotreba antibiotika

Od 2293 slučaja uključenih u glavnu skupinu podataka, kod 1630 je prijavljena upotreba antibiotika unutar 2 mjeseca prije prikupljanja uzorka, a kod 570 je potvrđeno da nisu uzimali antibiotik; za 93 slučaja antibiotski status bio je nepoznat. Upotreba antibiotika nije uzrokovala statistički značajnu razliku u učinkovitosti testa.

19 Analitička učinkovitost

19.1 Analitička specifičnost

Pomoću testa Xpert C. *difficile* BT prikupljeno je, kvantitativno analizirano i testirano pedeset i pet (55) sojeva. Sojevi su potjecali iz Američke zbirke tipskih kultura (ATCC), Sveučilišta za prikupljanje kultura u Göteborgu (CCUG), Njemačke zbirke mikroorganizama i kultura stanica (DSMZ), Centara za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC), Instituta za javno zdravstvo, Maribor, Slovenija i Švedskog instituta za kontrolu zaraznih bolesti (SMI).

Od bakterijskih vrsta koje su testirane uključeno je deset (10) netoksigenih sojeva C. *difficile* i jedanaest (11) vrsti koje ne pripadaju bakteriji C. *difficile* Clostridium. Organizmi su identificirani kao gram-pozitivni (37) ili gram-negativni (18). Organizmi su dodatno klasificirani kao aerobni (24), anaerobni (29) ili mikroaerobni (2).

Svaki je soj testiran u tri primjerka u koncentracijama u rasponu od $1,1 \times 10^8$ do $2,2 \times 10^{10}$ CFU/štipić. U ispitivanje su uključene pozitivne i negativne kontrole.

Pod uvjetima iz ispitivanja svi su izolati prijavljeni kao **Toksigen C. diff NEG; binarni toksin NEG; 027 NEG (Toxigenic C. diff NEG; Binary Toxin NEG; 027 NEG)** (proučite Tablicu 7). Analitička specifičnost iznosila je 100 %.

Dodatna serija ne-difficile vrsta Clostridium testirana je kako bi se pokazala specifičnost testa binarnog toksina.

Tablica 7. Rezultati ispitivanja specifičnosti gena za binarni toksin

Rod	Vrsta	Testirani broj	Toksin A/B	Binarni toksin
<i>Clostridium</i>	<i>aldenense</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>aminovalericum-like</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>baratii</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>bartletti</i>	1	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>bifermantans</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>bolteae</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>butyricum</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>cadaveris</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>celerecrescens</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>citroniae</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	clostridioforme	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>cochlearium</i>	1	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>colicanis</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>disporicum</i>	1	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>fallax</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>glycolicum</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>hastiforme</i>	1	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>hathewayi</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>hylemonae</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>innocuum</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>lactatifermentans</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>lavalense</i>	1	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>limosum</i>	2	neg.	neg.

Rod	Vrsta	Testirani broj	Toksin A/B	Binarni toksin
<i>Clostridium</i>	<i>mangenotii</i>	1	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>mayombe-like</i>	1	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>novyi</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>paraputrificum</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>perfringens</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>perfringens tip E</i>	3	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>ramosum</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>sardiniense</i>	1	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>scindens</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>septicum</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>sordellii</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>vrste</i>	19	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>spiroforme</i>	1	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>sporogenes</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>subterminale skupina</i>	3	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>symbiosum</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>tertium</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>tetani</i>	1	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>xylano/aerotolerans</i>	1	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>difficile</i> RT 027	5	+	+
<i>Clostridium</i>	<i>difficile</i> RT 078	2	+	+

Svi izolati koji sadrže nebinarni toksin bili su negativni na testu Xpert *C. difficile* BT.

19.2 Analitička osjetljivost

Provedena su ispitivanja kako bi se utvrdili 95 %-tni intervali pouzdanosti za analitičku granicu otkrivanja (LoD) za *C. difficile* razrijeđen u fekalnu matricu ljudskog podrijetla koja se može otkriti testom Xpert *C. difficile* BT. Fekalna matrica sastojala se od tekuće ljudske stolice (negativne na *C. difficile* na temelju testa Xpert *C. difficile* BT) razrijeđene u PBS-u s 15 %-tnim glicerolom. LoD se definira kao najniži broj jedinica koje tvore kolonije (CFU) po štapiću koji se može reproducibilno razlikovati od negativnih uzoraka s 95 %-tnom pouzdanošću.

Kopije od 20 procijenjene su u svakoj testiranoj koncentraciji *C. difficile* (CFU/štapić) za 7 različitih sojeva *C. difficile* koji predstavljaju toksinotipove 0 (dva soja), III (dva soja), IV, V i VIII (po jedan od svakog soja).

Intervali procjene i pouzdanosti utvrđeni su pomoću logističke regresije podacima (broj pozitivnih rezultata po broju ponavljanja na svakoj razini) u rasponu testiranih CFU-a. Intervali pouzdanosti utvrđeni su pomoću procjene maksimalne vjerojatnosti na parametrima logističkog modela upotrebom velike matrice varijance-kovarijance uzorka. Procjene LoD točke i 95 % gornjeg i donjeg intervala pouzdanosti za svaki testirani toksinotip *C. difficile* sažete su u tablici u nastavku.

Tablica 8. 95 %-tni intervali pouzdanosti za analitički LoD–*C. difficile*

Identifikacijska oznaka soja	Toksinotip	LoD _{95 %} (CFU/štipić)	Donji 95 %-tni CI	Gornji 95 %-tni CI
VPI 10463 (CCUG19126)	0	255	190	632
90556-M6S (ATCC9689)	0	460	419	587
LUMC-1 (027) ^a	III	23	19	31
LUMC-5 (027) ^a	III	75	45	176
LUMC-7	V	45	34	104
LUMC-6	VIII	60	50	74
9101	XII	41	34	49

^a Putem PCR-ribotipiziranja

Rezultati ispitivanja navode da će test Xpert *C. difficile* BT proizvesti pozitivan rezultat na *C. difficile* u 95 % slučajeva za fekalni uzorak koji sadrži 460 CFU/štipić i pretpostavljeno pozitivan rezultat za 027 u 95 % slučajeva za štipić koji sadrži 75 CFU.

Uz utvrđivanje granice otkrivanja, 18 sojeva *C. difficile* koji predstavljaju toksinotipove 0 plus 12 varijanti toksinotipova, uključujući četiri izolata 027 toksinotipa III, testirano je testom Xpert *C. difficile* BT. Sojevi *C. difficile* odabrani su kako bi predstavljali većinu toksinotipova *C. difficile* koji se susreću u praksi. Kulture bujona pripremljene su suspendiranjem rasta bakterija iz agar podloga u PBS pufer koji sadrži 15 % glicerola. Koncentracija svakog bujona podešena je na 1,4-5,9 McFarlanda. Svi su sojevi serijski razrijeđeni na otprilike 900 CFU/štipić i testirani tri puta.

Pod uvjetima iz ovog ispitivanja, test Xpert *C. difficile* BT ispravno je identificirao svih 18 sojeva testiranih kao Toksigen *C. diff* POZ (Toxigenic *C. diff* POS). U panel je bilo uključeno 8 toksinotipova za koje je također navedeno da su pozitivni na proizvodnju binarnog toksina (CDT). Svi su bili pozitivni na CDT upotrebom testa Xpert *C. difficile* BT. Sva četiri 027 izolata koji predstavljaju toksinotip III bili su ispravno identificirani kao Toksinogen *C. diff* POZ; binarni toksin POZ; 027 PRETP. POZ (Toxigenic *C. diff* POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS).

Sedam izolata *C. difficile* PCR ribotipa 033 i tri dodatna izolata *C. difficile* povezanog PCR ribotipa koji su bili negativni za *tcdA* i *tcdB*, ali su proizveli binarni toksin (CDT)₂₂ testirano je testom Xpert *C. difficile* BT. Svih 10 izolata dalo je pozitivne rezultate samo za binarni toksin (proučite Tablica 9), čime je potvrđena sposobnost testa za otkrivanje izolata koji su toksin A-, toksin B-, binarni toksin +).

Tablica 9. Testiranje organizama koji proizvode samo binarni toksin (Toksigen A-, Toksin B-) testom Xpert *C. difficile* BT

Organizam	Identifikacijska oznaka soja	Ribotip PCR	Rezultat testa
<i>C. difficile</i>	CD12-066	033	Toksigen <i>C. diff</i> NEG; binarni toksin POZ; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	CD12-203	033	Toksigen <i>C. diff</i> NEG; binarni toksin POZ; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	CD13-022	033	Toksigen <i>C. diff</i> NEG; binarni toksin POZ; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	06-08-02	033	Toksigen <i>C. diff</i> NEG; binarni toksin POZ; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	06-20-01	033	Toksigen <i>C. diff</i> NEG; binarni toksin POZ; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	NT077	033	Toksigen <i>C. diff</i> NEG; binarni toksin POZ; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	AI-0016	238	Toksigen <i>C. diff</i> NEG; binarni toksin POZ; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	WA-0012	239	Toksigen <i>C. diff</i> NEG; binarni toksin POZ; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	ES-0145	288	Toksigen <i>C. diff</i> NEG; binarni toksin POZ; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	R-0010	033	Toksigen <i>C. diff</i> NEG; binarni toksin POZ; 027 NEG

19.3 Ometajuće tvari

Dvadeset i jedna (21) biološka i kemijska tvar koja je povremeno korištena ili pronađena u uzorcima stolice testirana je na interferenciju s testom Xpert *C. difficile* BT. Potencijalno interferirajuće tvari uključuju, između ostalog, kremu Vagisil i pastu s cinkovim oksidom (proučite Odjeljak 16, Ograničenja). Devetnaest tvari navedenih u tablici u nastavku nije pokazalo uočljivu interferenciju s testom Xpert *C. difficile* BT.

Tablica 10. Testirane tvari koje ne pokazuju interferenciju s testom

Tvar	Tvar
Puna krv Karolinska University Hospital	K-Y Jelly/Gelée® McNeil-PPC
Mucin (svinjski) Sigma	Vazelin Unilever
Kaopectate® Chattem	Dulcolax® Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
Immodium® McNeil-PPC	Pripravak H Prijenosne maramice Wyeth Consumer Healthcare
Pepto-Bismol® Proctor & Gamble	Vaginalna kontracepcijska folija (VCF) Apothecus Pharmaceutical
Preparation H® Wyeth Consumer Healthcare	Vankomicin Fluka
Fleet® CB Fleet Company	Metronidazol Actavis
Fekalne masti Karolinska University Hospital	Anusol® Plus TM Warner-Lambert Company
Monistat® McNeil-PPC	E-Z HDTM Barijev sulfat visoke gustoće za suspenziju E-Z EM Canada
Hidrokortizonska krema Dugački lijekovi	

20 Reproducibilnost

Panel od 7 uzoraka različitih koncentracija toksigenog *C. difficile* i *C. difficile* Ribotipa 027 u 10 različitih dana testirala su 2 različita korisnika na svakoj od 3 lokacije (7 uzoraka x 2 korisnika/ dan x 10 dana x 3 lokacije). Na svakoj od tri lokacije testiranja upotrijebljena je jedna serija testa Xpert *C. difficile* BT. Testovi Xpert *C. difficile* BT provedeni su u skladu s procedurom za test Xpert *C. difficile* BT. Rezultati su sažeti u sljedeće dvije tablice u nastavku.

Tablica 11. Sažetak rezultata reproduciranja (svih)

ID uzorka	% slaganja ^a			% ukupnog slaganja prema uzorku
	Lokacija 1	Lokacija 2	Lokacija 3	
Negativan	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Toksigen <i>C. difficile</i> visoko negativan	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Toksigen <i>C. difficile</i> nisko pozitivan	100 % (20/20)	85 % (17/20)	85 % (17/20)	90 % (54/60)
Toksigen <i>C. difficile</i> umjereno pozitivan	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Toksigen <i>C. difficile</i> Ribotip 027 visoko negativan	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Toksigen <i>C. difficile</i> Ribotip 027 nisko pozitivan	100 % (20/20)	95 % (19/20)	95 % (19/20)	96,7 % (58/60)
Toksigen <i>C. difficile</i> Ribotip 027 umjereno pozitivan	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
% ukupnog slaganja prema lokaciji	100 % (140/140)	97,1 % (136/140)	97,1 % (136/140)	98,1 % (412/420)

^a Za negativne i visoko negativne uzorke, % slaganja = (broj negativnih rezultata/ukupno testiranih uzoraka); za niske i umjereno pozitivne uzorke, % slaganja = (broj pozitivnih rezultata/ukupno testiranih uzoraka).

Tablica 12. Sažetak rezultata Ct vrijednosti prema razini uzorka i sondi

SPC			
Razina	Prosj	St.odstup	CV
Toksigen <i>C. diff</i> visoko neg.	32,17	0,59	1,83 %
Toksigen <i>C. diff</i> nisko poz.	32,14	0,53	1,66 %
Toksigen <i>C. diff</i> umj. poz.	31,98	0,47	1,47 %
027 visoko neg.	32,11	0,65	2,03 %
027 nisko poz.	31,93	0,72	2,26 %
027 umj. poz.	31,96	0,61	1,90 %
Neg.	32,26	0,72	2,22 %
tcdB (Toksin B)			
Razina	Prosj	St.odstup	CV
Toksigen <i>C. diff</i> visoko neg.	39,59	0,70	1,77 %
Toksigen <i>C. diff</i> nisko poz.	35,88	0,81	2,24 %

Toksigen C. diff umj. poz.	32,17	0,45	1,39 %
027 visoko neg.	39,11	0,98	2,50 %
027 nisko poz.	35,49	0,58	1,65 %
027 umj. poz.	32,10	0,63	1,97 %

Dodatna pretraga 6 uzoraka, 3 negativna i 3 toksigena C. difficile visoko negativna testirala su u 5 različitim dana 2 različita korisnika na svakoj od 3 lokacije (6 uzoraka x 2 korisnika/ dan x 5 dana x 3 lokacije). Visoko negativni uzorci pripremljeni su u koncentraciji ispod granice otkrivanja kod koje se očekivalo dobivanje negativnog rezultata u 20 do 80 % slučajeva. Na svakoj od tri lokacije testiranja upotrijebljena je jedna serija testa Xpert C. difficile BT. Testovi Xpert C. difficile BT provedeni su u skladu s procedurom za test Xpert C. difficile BT. Rezultati su sažeti u tablici u nastavku.

Tablica 13. Sažetak dodatnih rezultata reproducibilnosti uzoraka

ID uzorka	% slaganja ^a			% ukupnog slaganja prema uzorku
	Lokacija 1	Lokacija 2	Lokacija 3	
Negativan	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)
Toksigen C. difficile visoko negativan ^b	60 % (18/30)	60 % (18/30)	53,3 % (16/30)	57,8 % (52/90)

^a (broj negativnih rezultata / ukupno testirani visoko negativni uzorci)

^b 20 – 80 %-tno slaganje očekuje se za visoko negativan uzorak

21 Reference

- Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis, Lancet 1978; 1:1063-1066.
- Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 31:334-339
- Borriello SP. The influence of the normal flora on *Clostridium difficile* colonization of the gut. Ann Med 1990; 22:61-67
- Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 1998; 40:1-15.
- Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994; 330:257-262.
- Braun V, Hundsberger T, Leukel P, et al. Definition of the single integration site of the pathogenicity locus of *Clostridium difficile*. 1996; Gene 181:29-38.
- Hammond GA, Johnson JL. The toxigenic element of *Clostridium difficile* strain VPI 10463. Microb Pathog. 1995;19:203-213.
- Sambol SP, Merrigan MM, Lysterly D, et al. Toxin gene analysis of a variant strain of *Clostridium difficile* that causes human clinical disease. Infect. Immun 2000;68:5480-5487.
- Goncalves C, Decre D, Barbut F, et al. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP- ribosyltransferase) from *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 2004;42:1933-1939
- Stubbs S, Rupnik M, Gibert M, et al. Production of actin-specific ADP-ribosyltransferase (binary toxin) by strains of *Clostridium difficile*. FEMS Microbiol Lett 2000;186:307-12.
- Popoff MR, Rubin EJ, Gill DM, Boquet P. Action-specific ADP-ribotransferase produced by a *Clostridium difficile* strain. Infect Immun 1998;56:2299-2306.
- MacCannell DR, Louie TJ, Gregson DB, et al. Molecular analysis of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 isolates from Eastern and Western Canada, J Clin Microbiol. 2006 Jun;44(6):2147-2152.
- Wilkins TD, Lysterly DM. *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging. Clin Microbiol. 2003 Feb;41:531-534.
- Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. Clin Microbiol Infect. 2001;7:411-416.
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377:63-73.

16. Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, et al. Relationship between bacterial strain type, host biomarkers, and mortality in *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:1589-1600.
17. See I, Mu Y, Cohen J, Beldavs ZG, et al. NAP1 strain type predicts outcomes from *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2014;58:1394-1400.
18. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12 Suppl 6:2-18.
19. Curry SR, Marsh JW, Muto CA, et al. *tcdC* genotypes associated with severe *TcdC* truncation in an epidemic clone and other strains of *Clostridium difficile*, *J Clin Microbiol*. 2007 Jan;45:215-221. Erratum in: *J Clin Microbiol*. 2007 Jun;45(6):2103.
20. Weiss K, Boisvert A, Chagnon M, et al. Multipronged Intervention Strategy to Control an Outbreak of *Clostridium difficile* Infection (CDI) and Its Impact on the Rates of CDI from 2002 to 2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(2):156-162.
21. Eckert C, Emirian A, Le Monnier A, et al. Prevalence and pathogenicity of binary toxin-positive *Clostridium difficile* strains that do not produce toxins A and B. *New Microbes New Infect*. 2014;8;3:12-7.
22. Androga GO, McGovern AM, Elliott B, et al. Evaluation of the Cepheid Xpert *C. difficile*/Epi and meridian bioscience illumigene *C. difficile* assays for detecting *Clostridium difficile* ribotype 033 strains. *J Clin Microbiol*. 2015;53:973-5
23. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Dokument M29 (proučite najnovije izdanje).
25. UREDBA (EZ) br. 1272/2008 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 16. prosinca 2008. o razvrstavanju, označivanju i pakiranju tvari i smjesa, o izmjeni i stavljanju izvan snage Popisa oznaka obavijesti, Direktive 67/548/EEZ i Direktive 1999/45/EZ i o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1907/2006.
26. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
27. Killgore G, Thompson A, Johnson S, et al. Comparison of seven techniques for typing international epidemic strains of *Clostridium difficile*: restriction endonuclease analysis, pulsed-field gel electrophoresis, PCR-ribotyping, multilocus sequence typing, multilocus variable-number tandem-repeat analysis, amplified fragment length polymorphism, and surface layer protein A gene sequence typing. *J Clin Microbiol* 2008;46:431-437.

22 Lokacije glavnih sjedišta tvrtke Cepheid

Corporate Headquarters

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telephone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

European Headquarters

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telephone: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

23 Tehnička pomoć

Prije nego nam se obratite

Prije nego se obratite Tehničkoj podršci društva Cepheid, prikupite sljedeće podatke:

- Naziv proizvoda
- Broj serije
- Serijski broj instrumenta
- Poruke o greškama (ako postoje)
- Verzija softvera i, ako je primjenjivo, broj servisne oznake računala

Tehnička podrška u Sjedinjenim Državama


















Telefon: + 1 888 838 3222 E-pošta: techsupport@cepheid.com

Tehnička podrška u Francuskoj

Telefon: + 33 563 825 319 E-pošta: support@cepheideurope.com

Podaci o kontaktu za sve urede tvrtke Cepheid za tehničku podršku dostupni su na našoj internetskoj stranici:
www.cepheid.com/en/support/contact-us.

24 Tablica simbola

Simbol	Značenje
	Kataloški broj
	<i>In vitro</i> dijagnostički medicinski proizvod
	Ne upotrebljavati višekratno
	Kod serije
	Proučite upute za upotrebu
	Oprez
	Proizvođač
	Država proizvodnje
	Sadrži dovoljno za <i>n</i> testova
	Kontrola
	Rok valjanosti
	Oznaka CE – sukladnost s europskim propisima
	Ograničenje temperature
	Biološki rizici
	Upozorenje
	Ovlašteni predstavnik u Švicarskoj
	Uvoznik



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



25 Povijest revizija

Opis promjena: 301-6190-HR, Rev. D do Rev. E

Odjeljak	Opis promjene
Analitička osjetljivost	Ispravljena pogreška u odjeljku „Analitička osjetljivost”.
Tablica simbola	Ispravljena pogreška u odjeljku „Tablica simbola”.