

Xpert[®] C. difficile BT

REF GXCDIFFBT-CE-10

Instrucțiuni de utilizare

CE **IVD**

Declarații privind mărci comerciale, brevete și drepturi de autor

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.

Cepheid[®], sigla Cepheid, GeneXpert[®] și Xpert[®] sunt mărci comerciale ale Cepheid, înregistrate în SUA și în alte țări. Toate celelalte mărci comerciale sunt proprietatea deținătorilor respectivi.

ACHIZIȚIA ACESTUI PRODUS TRANSMITE CUMPĂRĂTORULUI DREPTUL NETRANSFERABIL DE A-L UTILIZA ÎN CONFORMITATE CU ACESTE INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE. NICIUN FEL DE ALTE DREPTURI NU SUNT TRANSMISE ÎN MOD EXPRES, ÎN MOD IMPLICIT SAU PRIN ÎMPIEDICAREA INTENTĂRII UNEI ACȚIUNI. MAI MULT, NICIUN DREPT DE REVÂNZARE NU SE CONFERĂ ÎMPREUNĂ CU ACHIZIȚIA ACESTUI PRODUS.

© 2016–2024 Cepheid.

Consultați Secțiunea 25 Istoricul revizuirilor pentru o descriere a modificărilor.

Xpert[®] C. difficile BT

Dispozitiv medical de diagnosticare *in vitro*

1 Denumire brevetată

Xpert[®] C. difficile BT

2 Denumire comună sau obișnuită

Testul Xpert C. difficile BT

3 Utilizare preconizată

Testul Xpert C. difficile BT Cepheid, efectuat pe Cepheid, este un test calitativ de diagnosticare *in vitro* pentru detectarea rapidă a C. difficile *tcdB* (gena toxinei B), *cdt* (gena toxinei binare) și o deleție a unei nucleotide la poziția 117 a genei *tcdC* din specimene de scaun neformat (lichid sau moale) colectate de la pacienți suspecți de infecție cu *Clostridium difficile* (CDI). Testul Xpert C. difficile BT este conceput ca un ajutor în diagnosticarea CDI și detectarea tulpinilor potențial asociate cu o boală mai gravă. Testul utilizează reacția de polimerază în lanț automatizată în timp real (PCR) pentru a detecta *tcdB*, *cdt* și deleția *tcdC* la baza 117 asociată cu tulpina ribotipului 027. Toxina binară este produsă de un număr limitat de tulpini de C. difficile, inclusiv de tulpina 027. Toxina binară împreună cu detectarea *tcdB* este adesea un indicator al unei boli mai grave sau al recurenței bolii. Izolatele de C. difficile care sunt negative pentru *tcdB*, dar care conțin doar gene ale toxinei binare, pot produce simptome similare tulpinilor de toxigenic C. difficile, dar semnificația clinică a acestor tulpini este, în prezent, incertă. Cultura concomitentă este necesară numai dacă este necesară o determinare suplimentară a tipului sau recuperarea organismului.

4 Rezumat și explicații

C. difficile este un bacil anaerob, Gram-pozitiv, care formează spori, și care a fost asociat pentru prima dată cu boala în 1978.¹

CDI variază de la diaree ușoară la colită pseudomembranoasă severă care pune în pericol viața.² Flora bacteriană colonică matură la un adult sănătos este, în general, rezistentă la colonizarea cu C. difficile.³ Cu toate acestea, dacă flora colonică normală este modificată, se pierde rezistența la colonizare de către alte specii bacteriene, cum ar fi C. difficile. Cel mai frecvent factor de risc pentru dezvoltarea CDI este expunerea la antibiotice.⁴ Factorul principal de virulență al C. difficile este citotoxina B.⁵ Genele care codifică toxina A (*tcdA*; enterotoxina) și toxina B (*tcdB*) fac parte din locusul patogenității (PaLoc).^{6,7} Majoritatea tulpinilor patogene sunt tulpinile de toxina A-pozitivă, toxina B-pozitivă (A+B+), deși izolatele variantei toxinei A-negative, toxinei B-pozitive (A-B+) au fost recunoscute ca fiind patogene.⁸ Unele tulpini de C. difficile produc, de asemenea, o ADP-riboziltransferază specifică actinei numită CDT sau toxină binară. Locusul toxinei binare conține două gene separate (*cdtA* și *cdtB*) și este localizată în afara PaLoc.^{9,10,11}

Diagnosticul de CDI s-a bazat în mod tradițional fie pe detectarea toxinei B direct în scaun (testul de neutralizare a citotoxicității culturii celulare [CCCN]), fie pe cultura organismului urmată de determinarea producției de toxină B de către izolat (cultura toxigenă). Atât testul CCCN, cât și cultura toxigenă necesită multă muncă, dar sunt considerate în continuare „standardele de aur” din cauza specificității primului și a sensibilității celei din urmă.^{12,13} Au fost dezvoltate mai multe imunoanalize enzimactice rapide pentru detectarea toxinei A și B; cu toate acestea, aceste teste au sensibilitate și specificitate reduse în comparație cu testul CCCN. S-au dezvoltat metode PCR pentru detectarea genelor asociate cu producerea toxinei A și/sau a toxinei B și care prezintă sensibilitate și specificitate ridicate în comparație cu cultura toxigenă.¹⁴

În plus față de toxina A și B, literatura recentă sugerează o legătură între producerea toxinei binare și gravitatea și rezultatul bolii. Bauer et al.¹⁵ au arătat prezența genelor toxinei binare în izolate toxigene în 23% din cazurile de CDI din Europa. Toxina binară produsă de genele *cdt* este frecvent observată în tulpinile de *C. difficile* asociate cu severitate crescută a CDI. Toxina binară aparține familiei toxinelor ADP-ribozilante și este formată din genele *cdtA*, enzima ADP-ribosiltransferază, care modifică actina, și *cdtB*, care se leagă de celulele gazdă și translocă produsul *cdtA* în citosol. Studii clinice multiple indică o asociere între prezența genelor toxinei binare în *C. difficile* și creșterea mortalității CDI pe 30 de zile, independent de ribotipul PCR. Există, de asemenea, studii în literatură care arată că subiecții cu CDI severă, colită fulminantă și/sau CDI recurentă sunt infectați mai frecvent cu ribotipuri de *C. difficile* care transportă genele pentru producerea toxinei binare (*cdtA/cdtB*) decât cei fără aceste complicații.^{16,17}

Un subset de izolate producătoare de toxină binară are mutații în gena negativă a regulatorului toxinei (*tcdC*), adică o deleție la nucleotida 117 (*tcdCΔ117*) în concordanță cu tulpinile ribotipului 027. Infecția cauzată de tulpinile 027/NAP1/BI poate fi asociată cu o rată mai mare de mortalitate și morbiditate, inclusiv admiterea în unitatea de terapie intensivă (UTI) și durată lungă de spitalizare. Analiza multivariată a demonstrat o asociere semnificativă între severitatea bolii și prezența ribotipurilor care poartă gena toxinei binare cu sau fără deleție la nucleotida 117. În ultimii câțiva ani, au existat focare de CDI atribuite unui număr de tulpini emergente „hipervirulente” care includ tulpini rezistente la fluorochinolină aparținând ribotipului PCR 027, (care sunt, de asemenea, cunoscute sub denumirea de grup de electroforeză cu gel în câmp pulsant NAP1 și endonuclează de restricție test de tip BI).^{8,18} Tulpinile de 027 pot prezenta o producție crescută de toxine, care este atribuită delețiilor din gena reglatoare *tcdC* și poate produce mai mulți spori, ducând la o persistență sporită în mediu.^{19,20} Un rezultat prezumtiv pozitiv pentru 027 poate ajuta la identificarea posibilelor surse ale unui focar de 027.

În cele din urmă, studii suplimentare au raportat cazuri de pacienți cu diaree și suspiciune de infecție cu *C. difficile* din cauza tipului de toxină XI/ribotipului PCR 033, sau a unor tulpini asemănătoare 033 pozitive pentru toxina binară, dar negative pentru toxina A și B.^{21,22} Semnificația clinică a unor astfel de tulpini de toxină binară pozitivă, toxină B negativă nu este pe deplin înțeleasă.

5 Principiul procedurii

automatizează și integrează prepararea probelor, purificarea și amplificarea acidului nucleic și detectarea secvențelor țintă din probele simple sau complexe utilizând testele PCR în timp real. Sistemele constau dintr-un instrument, un computer personal și software preîncărcat pentru execuția testelor pe specimene clinice și vizualizarea rezultatelor. Sistemele necesită utilizarea de cartușe de unică folosință GeneXpert care conțin reactivi pentru PCR și găzduiesc procesele de extracție a ADN-ului, de amplificare și de detectare a ampliconului. Deoarece cartușele sunt autonome, contaminarea încrucișată între probe este minimizată. Pentru o descriere completă a sistemelor, consultați corespunzător și/sau .

Testul Xpert *C. difficile* BT include reactivi pentru detectarea *C. difficile* care produce toxine și un control al procesării probelor (SPC). SPC indică procesarea adecvată a bacteriilor țintă și monitorizează prezența inhibitorilor în reacția PCR. Controlul verificării sondei (PCC) verifică rehidratarea reactivului, umplerea eprubetei PCR în cartuș, integritatea sondei și stabilitatea colorantului.

Amorsele și sondele din testul Xpert *C. difficile* BT detectează secvențe în gene pentru toxina B (*tcdB*), toxina binară (*cdt*) și *tcdCΔ117*.

6 Reactivi și instrumente

6.1 Materiale furnizate

Trusa Xpert *C. difficile* BT conține reactivi suficienți pentru procesarea a 10 specimene sau probe de control al calității.

Trusa conține următoarele:

Cartușe Xpert C. difficile BT cu eprubete de reacție integrate	10
<ul style="list-style-type: none"> • Picătura 1, Picătura 2 și Picătura 3 (liofilizate) • Reactiv 1 • Reactiv 2 (hidroxid de sodiu) 	<p>1 din fiecare per cartuș</p> <p>3,0 ml per cartuș</p> <p>3,0 ml per cartuș</p>
Pungi de reactiv Xpert C. difficile BT	10
<ul style="list-style-type: none"> • Reactiv pentru probă (tiocianat de guanidiniu) 	10 x 2,0 ml per pungă
CD	1 per trusă
<ul style="list-style-type: none"> • Fișiere de definiție a analizei (ADF) • Instrucțiuni de importare a ADF în software-ul • Instrucțiuni de utilizare (Prospect) 	

Notă Fișele cu date de securitate (FDS) sunt disponibile la www.cepheid.com sau www.cepheidinternational.com în fila ASISTENȚĂ (SUPPORT).

Notă Albumina serică bovină (BSA) din picăturile din cadrul acestui produs a fost produsă și fabricată exclusiv din plasma bovină provenită din Statele Unite. Nicio proteină de la animale rumegătoare sau proteină de la alt animal nu a fost oferită ca hrană animalelor; animalele au trecut testarea ante- și post-mortem. În timpul procesării, nu s-a amestecat materialul cu alte materiale de origine animală.

6.2 Depozitare și manipulare

- Depozitați trusa Xpert C. difficile BT la 2–28 °C.
- Nu utilizați reactiv pentru probă sau cartușe care au depășit data de expirare.
- Nu deschideți capacul cartușului până când nu sunteți gata să efectuați testul.
- Nu utilizați reactivul pentru probă care a devenit tulbure sau s-a decolorat.
- Nu utilizați un cartuș care s-a scurs.

6.3 Materiale necesare, dar care nu sunt furnizate

- GeneXpert Dx System sau GeneXpert Infinity System (numărul de catalog variază în funcție de configurație): Instrument GeneXpert, computer cu software-ul brevetat GeneXpert versiunea 4.3 sau superioară, scanner pentru coduri de bare și manual de utilizare.
- Imprimantă: Dacă este necesară o imprimantă, contactați un reprezentant de vânzări Cepheid pentru a lua măsuri pentru achiziționarea unei imprimante recomandate.
- Mixer centrifugațional
- Pipete de transfer curate, de unică folosință
- Tampon uscat pentru transferul specimenului, cum ar fi tamponul aflat în dispozitivul de colectare a probelor Cepheid (număr de catalog Cepheid: 900-0370), tampon de unică folosință Cepheid (număr de catalog Cepheid SDPS-120) sau tamponul dublu și sistemele de transport Copan (139C LQ STUART)

7 Atenționări și măsuri de precauție

- Tratați toate probele biologice, inclusiv cartușele utilizate și reactivii utilizați, ca și cum ar putea să transmită agenți infecțioși. Deoarece este adesea imposibil să se știe care ar putea fi infecțioase, toate speciile biologice trebuie tratate cu măsuri de precauție standard. Îndrumările pentru manipularea specimenelor sunt disponibile de la Centrele SUA pentru Controlul și Prevenirea Bolilor și de la Institutul de Standarde Clinice și de Laborator.^{23,24}
- Urmați procedurile de siguranță ale instituției dumneavoastră pentru lucrul cu substanțe chimice și pentru manipularea probelor biologice.
- Purtați halate și mănuși de laborator curate. Schimbați mănușile după procesarea fiecărei probe.
- Nu înlocuiți reactivii Xpert C. difficile BT cu alți reactivi.
- Nu deschideți capacul cartușului Xpert C. difficile BT decât atunci când adăugați probă și reactivi sau pentru a scoate proba din cartușul original pentru a efectua o nouă testare într-un cartuș nou.
- Nu utilizați un cartuș care a fost scăpat după ce l-ați scos din ambalaj.

- Nu agitați cartușul. Agitarea sau scăparea cartușului după deschiderea capacului pot produce rezultate nevalide.
- Nu utilizați un cartuș care are o eprubetă de reacție deteriorată.
- Nu puneți eticheta cu ID-ul probei pe capacul cartușului sau peste eticheta cu codul de bare.
- Fiecare cartuș de unică folosință Xpert C. difficile BT este utilizat pentru a procesa un test. Nu reutilizați un cartuș utilizat.
- Specimenele biologice, dispozitivele de transfer și cartușele utilizate trebuie să fie considerate că pot să transmită agenți infecțioși care necesită măsuri de precauție standard. Urmați procedurile instituției dumneavoastră privind eliminarea la deșeurile pentru eliminarea corespunzătoare a cartușelor utilizate și a reactivilor neutilizați. Aceste materiale pot prezenta caracteristici specifice deșeurilor chimice periculoase care necesită proceduri de eliminare naționale sau regionale specifice. În cazul în care reglementările naționale sau regionale nu oferă instrucțiuni clare privind eliminarea corespunzătoare, speci­me­nele biologice și cartușele utilizate trebuie eliminate la deșeurile conform îndrumărilor OMS [Organizația Mondială a Sănătății] privind manipularea și eliminarea deșeurilor medicale.
- În cazul contaminării zonei de lucru sau a echipamentului cu probă sau controale, curățați temeinic zona contaminată cu o soluție de diluție 1:10 de înălbitor cu clor menajer și apoi repetați curățarea zonei de lucru cu etanol 70%. Ștergeți suprafețele de lucru până când sunt uscate complet înainte de a continua.

8 Pericole chimice^{25,26}

- Cuvânt de semnal: ATENȚIE
- **Declarații de pericol ONU GHS:**
 - Nociv în caz de înghițire.
 - Provoacă iritarea pielii.
 - Provoacă o iritare gravă a ochilor.
- **Declarații de precauție ONU GHS:**
 - **Măsuri de prevenire**
 - Spălați-vă bine după utilizare.
 - A nu mânca, bea sau fuma în timpul utilizării produsului.
 - Evitați dispersarea în mediu.
 - Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței.
 - **Răspuns**
 - ÎN CAZ DE CONTACT CU PIELEA: Spălați cu multă apă și săpun.
 - Scoateți îmbrăcăminte contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.
 - Tratament specific, consultați informațiile privind măsurile suplimentare de prim ajutor.
 - În caz de iritare a pielii: Consultați medicul/solicitați asistență medicală.
 - ÎN CAZ DE CONTACT CU OCHII: Clătiți cu atenție cu apă, timp de mai multe minute. Scoateți lentilele de contact, dacă există și dacă sunt ușor de scos. Continuați să clătiți.
 - Dacă iritarea ochilor persistă: Consultați medicul/solicitați asistență medicală.
 - ÎN CAZ DE ÎNGHIȚIRE: Sunați imediat la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ sau un medic, dacă nu vă simțiți bine.
 - Clătiți gura.
 - **Depozitare/Eliminare**
 - Eliminați conținutul și/sau recipientul în conformitate cu reglementările locale, regionale, naționale și/sau internaționale.

9 Colectarea și transportul speci­me­nelor

1. Colectați scaunul neformat într-un recipient curat. Urmați îndrumările instituției dumneavoastră pentru colectarea probelor în vederea testării C. difficile.
2. Etichetați cu ID-ul pacientului și trimiteți la laborator pentru testare.
3. Depozitați speci­me­nul la 2-8 °C. Speci­me­nul este stabil timp de până la 5 zile, dacă este depozitat la 2-8 °C. Alternativ, speci­me­nele pot fi depozitate la temperatura camerei (20-30 °C) timp de până la 24 de ore.

10 Procedură

10.1 Pregătirea cartușului

Important Începeți testul în decurs de 30 de minute de la adăugarea probei la cartuș.

Pentru adăugarea probei în cartuș:

1. Scoateți cartușul și reactivul pentru probă din ambalaj.
2. Scufundați tamponul în proba de scaun neformat pentru scurt timp. Tamponul nu trebuie să fie complet înmuiat.
3. Introduceți tamponul în eprubeta care conține reactivul pentru probă.

Notă Utilizați tifon steril pentru a minimiza riscurile de contaminare.

4. Țineți tamponul de tija lângă marginea eprubetei, ridicăți tamponul câțiva milimetri de la baza eprubetei și împingeți tija de marginea tubului pentru a o rupe. Aveți grija ca tamponul să fie suficient de scurt pentru a permite capacului să se închidă bine.
5. Închideți capacul și centrifugați la viteză mare timp de 10 secunde.
6. Deschideți capacul cartușului. Utilizând o pipetă de transfer curată, transferați integral conținutul flaconului reactivului pentru probă în compartimentul pentru probă al cartușului.
7. Închideți capacul cartușului.

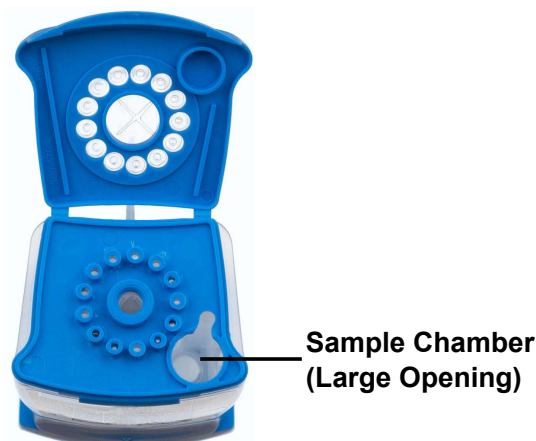


Figura 1. Cartuș (vedere de sus)

10.2 Începerea testului

Important Dacă lucrați pe un sistem GeneXpert Dx, înainte de a începe testul, asigurați-vă că sistemul rulează software-ul GeneXpert Dx versiunea 4.7b sau superioară și că fișierul corect de definiție a analizei este importat în software.

Important Dacă lucrați pe un sistem GeneXpert Infinity, înainte de a începe testul, asigurați-vă că sistemul rulează software-ul Xpertise versiunea 6.4b sau superioară și că fișierul corect de definiție a analizei este importat în software.

Această secțiune enumeră pașii de bază pentru executarea testului. Pentru instrucțiuni detaliate, consultați *Manualul de utilizare al sistemului GeneXpert Dx* sau *Manualul de utilizare al sistemului GeneXpert Infinity*, în funcție de modelul care este utilizat.

Notă Pașii de urmat pot fi diferiți în cazul în care administratorul sistemului a modificat fluxul de lucru implicit al sistemului.

1. Porniți instrumentul GeneXpert:

- Dacă se utilizează *instrumentul GeneXpert Dx*, porniți mai întâi instrumentul GeneXpert Dx și apoi porniți computerul. Software-ul GeneXpert se va lansa automat. În caz contrar, faceți dublu clic pe pictograma de comandă rapidă a software-ului GeneXpert Dx pe desktopul Windows®.
- sau
- Dacă se utilizează *instrumentul GeneXpert Infinity*, porniți instrumentul. Software-ul Xpertise se va lansa automat. În caz contrar, faceți dublu clic pe pictograma de comandă rapidă a software-ului Xpertise pe desktopul Windows®.
2. Conectați-vă la software-ul sistemului instrumentului GeneXpert utilizând numele dumneavoastră de utilizator și parola dumneavoastră.
 3. În fereastra **sistemului GeneXpert**, faceți clic pe **Creare test (Create Test)** (GeneXpert Dx) sau pe **Comenzi (Orders)** și **Comandă test (Order Test)** (Infinity). Se deschide fereastra **Creare test (Create Test)**. Se deschide caseta de dialog **Scanare cod de bare ID pacient (Scan Patient ID barcode)**.
 4. Scanați sau tastați ID-ul pacientului (Patient ID). Dacă tastați ID-ul pacientului (Patient ID), asigurați-vă că ID-ul pacientului (Patient ID) este tastat corect. ID-ul pacientului este asociat cu rezultatele testului și este afișat în fereastra **Vizualizare rezultate (View Results)** și în toate rapoartele. Se deschide caseta de dialog **Scanare cod de bare ID probă (Scan Sample ID barcode)**.
 5. Scanați sau tastați ID-ul probei (Sample ID). Dacă tastați ID-ul probei (Sample ID), asigurați-vă că ID-ul probei (Sample ID) este tastat corect. ID-ul probei este asociat cu rezultatele testului și este afișat în fereastra **Vizualizare rezultate (View Results)** și în toate rapoartele. Se deschide caseta de dialog **Scanare cod de bare cartuș (Scan Cartridge Barcode)**.
 6. Scanați codul de bare al cartușului. Utilizând informațiile despre codul de bare, software-ul umple automat casetele pentru următoarele câmpuri: Selectare analiză (Select Assay), ID lot reactiv (Reagent Lot ID), Nr. serie cartuș (Cartridge SN) și Data de expirare (Expiration Date).

Notă

Dacă codul de bare de pe cartuș nu se scanează, repetați testul cu un cartuș nou. Dacă ați scanat codul de bare al cartușului în software și fișierul de definiție a analizei nu este disponibil, va apărea un ecran care indică faptul că fișierul de definiție a analizei nu este încărcat în sistem. Dacă apare acest ecran, contactați Serviciul de asistență tehnică Cepheid.

7. Faceți clic pe **Începere test (Start Test)** (GeneXpert Dx) sau pe **Trimitere (Submit)** (Infinity). În caseta de dialog care se afișează, tastați parola, dacă vi se solicită.
 8. Pentru *sistemul GeneXpert Infinity*, așezați cartușul pe banda transportoare. Cartușul va fi încărcat automat, testul va fi executat și cartușul utilizat va fi introdus în recipientul pentru deșeuri.
- sau
- Pentru instrumentul GeneXpert Dx:*
- a) Deschideți ușa modulului instrumentului cu indicatorul luminos verde care luminează intermitent și încărcați cartușul.
 - b) Închideți ușa. Testul începe și indicatorul luminos verde încetează să lumineze intermitent. Atunci când testul este finalizat, indicatorul luminos se stinge.
 - c) Așteptați până când sistemul eliberează dispozitivul de blocare a ușii înainte de a deschide ușa modulului. Apoi îndepărtați cartușul.
 - d) Eliminați la deșeuri cartușele utilizate în recipientul corespunzător pentru deșeuri de specimene, în conformitate cu practicile standard ale instituției dumneavoastră.

11 Vizualizarea și tipărirea rezultatelor

Această secțiune enumeră pașii de bază pentru vizualizarea și tipărirea rezultatelor. Pentru instrucțiuni mai detaliate privind modul de vizualizare și de tipărire a rezultatelor, consultați *Manualul de utilizare al sistemului GeneXpert Dx* sau *Manualul de utilizare al sistemului GeneXpert Infinity*, în funcție de instrumentul care este utilizat.

1. Faceți clic pe pictograma **Vizualizare rezultate (View Results)** pentru a vizualiza rezultatele.
2. La finalizarea testului, faceți clic pe butonul **Raport (Report)** al ferestrei **Vizualizare rezultate (View Results)** pentru a vizualiza și/sau pentru a genera un fișier de raport PDF.

12 Controlul calității

Fiecare test include un control al procesării probei (SPC) și un control al verificării sondei (PCC).

- **Controlul procesării probelor (SPC):** Asigură procesarea corectă a probei. SPC conține spori de *Bacillus globigii* sub forma unei picături uscate care este inclusă în fiecare cartuș pentru a verifica procesarea adecvată a probei. SPC verifică dacă liza bacteriilor *C. difficile* și un spor au avut loc în cazul în care organismele sunt prezente și verifică dacă procesarea probei este adecvată. În plus, acest control detectează inhibarea asociată probei a testului PCR în timp real, asigură adecvarea condițiilor de reacție PCR (temperatura și timpul) pentru reacția de amplificare și că reactivii PCR sunt funcționali. SPC trebuie să fie pozitiv într-o probă negativă și poate fi negativ sau pozitiv într-o probă pozitivă. SPC reușește dacă îndeplinește criteriile de acceptare validate.
- **Controlul verificării sondei (PCC):** Înainte de începerea reacției PCR, sistemul GeneXpert măsoară semnalul de fluorescență de la sonde pentru a monitoriza rehidratarea picăturii, umplerea eprubetei de reacție, integritatea sondei și stabilitatea colorantului. Verificarea sondei este aprobată dacă satisface criteriile de acceptare alocate.

13 Interpretarea rezultatelor

Rezultatele sunt interpretate de GeneXpert Instrument Systems din semnale fluorescente măsurate și algoritmi de calcul încorporați și vor fi afișate în fereastra **Vizualizare rezultate (View Results)**. Rezultatele posibile sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 1. Xpert C. difficile BT Rezultate și interpretare

Rezultat	Interpretare
Toxigenic C. diff POZ., Toxină binară NEG., 027 NEG. (Toxigenic C. diff POS, Binary Toxin NEG, 027 NEG) Consultați Figura 2.	Sunt detectate secvențe de ADN țintă de <i>C. difficile</i> care produce toxine. <ul style="list-style-type: none"> • <i>C. difficile</i> care produce toxine - ținta de <i>C. difficile</i> care produce toxine (gena toxinei B) are o valoare Ct în intervalul valid și un punct final peste setarea minimă. • Nu sunt detectate gena toxinei binare și deleția <i>tcdC</i> la nt 117. • SPC – NA (nu este cazul) (NA (not applicable)); SPC este ignorat deoarece amplificarea țintei de <i>C. difficile</i> poate concura cu acest control. • Verificarea sondei – REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit.
Toxigenic C. diff POZ., Toxină binară POZ., 027 NEG. (Toxigenic C. diff POS, Binary Toxin POS, 027 NEG) Consultați Figura 3.	Sunt detectate secvențe de ADN țintă de <i>C. difficile</i> care produce toxine. <ul style="list-style-type: none"> • Țintele de <i>C. difficile</i> care produc toxine (gena toxinei B plus gena toxinei binare) au valori Ct în intervalul valid și puncte finale peste setarea minimă; nu este detectată deleția <i>tcdC</i> la nt 117. • SPC – NA (nu este cazul) (NA (not applicable)); SPC este ignorat deoarece amplificarea țintei de <i>C. difficile</i> poate concura cu acest control. • Verificarea sondei – REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit.
Toxigenic C. diff POZ.; Toxină binară POZ; 027 PREZUMTIV POZ. (Toxigenic C. diff POS, Binary Toxin POS, 027 PRESUMPTIVE POS) Consultați Figura 4.	Sunt detectate secvențe de ADN țintă de <i>C. difficile</i> care produce toxine și de 027 prezumtiv. <ul style="list-style-type: none"> • Toate țintele de <i>C. difficile</i> care produc toxine și de 027 prezumtiv (toxina B, toxina binară și deleția <i>tcdC</i> la nt 117) au valori Ct în intervalul valid și punct final peste setarea minimă. • SPC – NA (nu este cazul) (NA (not applicable)); SPC este ignorat deoarece amplificarea țintei de <i>C. difficile</i> poate concura cu acest control. • Verificarea sondei – REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit.

Rezultat	Interpretare
<p>Toxigenic C. diff NEG., Toxină binară POZ., 027 NEG. (Toxigenic C. diff NEG, Binary Toxin POS, 027 NEG)</p> <p>Consultați Figura 5.</p>	<p>Nu sunt detectate secvențele genei toxinei <i>C. difficile</i>; cu toate acestea, este detectată o altă țintă de ADN (gena toxinei binare) și are o valoare Ct în intervalul valid și un punct final peste setarea minimă. Semnificația clinică a izolatelor doar de toxină binară pozitive nu a fost încă determinată.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC – NA (nu este cazul) (NA (not applicable)); SPC este ignorat deoarece amplificarea țintei de <i>C. difficile</i> poate concura cu acest control. • Verificarea sondei – REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit.
<p>Toxigenic C. diff NEG., Toxină binară NEG., 027 NEG. (Toxigenic C. diff NEG, Binary Toxin NEG, 027 NEG)</p> <p>Consultați Figura 6.</p>	<p>Nu sunt detectate secvențele de ADN țintă de <i>C. difficile</i> (gena toxinei B, gena toxinei binare).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nu sunt detectate secvențele genei de <i>C. difficile</i> care produce toxine (gena toxinei B și gena toxinei binare); nu sunt detectate alte ținte de ADN pentru <i>C. difficile</i> toxigenic (deleția <i>tcdC</i> la nt 117). • SPC – REUȘITĂ (PASS); SPC are un Ct în intervalul valid și punctul final peste setarea minimă. • Verificarea sondei – REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit.
<p>NEVALID (INVALID)</p> <p>Consultați Figura 7.</p>	<p>Prezența sau absența ADN-ului țintă de <i>C. difficile</i> nu poate fi determinată. Repetați testul conform instrucțiunilor din Secțiunea 15. SPC nu îndeplinește criteriile de acceptare, proba nu a fost procesată corespunzător sau PCR este inhibată.</p> <ul style="list-style-type: none"> • NEVALID (INVALID) – Prezența sau absența ADN-ului țintă de <i>C. difficile</i> nu poate fi determinată. • SPC - NEREUȘITĂ (FAIL) – rezultatul țintă al SPC este negativ, iar valoarea Ct a SPC nu se află în intervalul valid și punctul final este sub setarea minimă. • Verificarea sondei – REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit.
<p>EROARE (ERROR)</p>	<p>Prezența sau absența ADN-ului țintă de <i>C. difficile</i> nu poate fi determinată. Repetați testul conform instrucțiunilor din Secțiunea 15. Controlul verificării sondei a eșuat, probabil din cauza umplerii necorespunzătoare a eprubetei de reacție, a detectării unei probleme de integritate a sondei sau a depășirii limitelor maxime de presiune.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxina B - FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Toxina binară - FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Deleția <i>tcdC</i> la nt 117 - FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • *SPC – FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Verificarea sondei – NEREUȘITĂ (FAIL)*; toate sau unul dintre rezultatele verificării sondei au/a eșuat. <p>* Dacă verificarea sondei a reușit, eroarea este cauzată de o defecțiune a unei componente a sistemului.</p>
<p>FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT)</p>	<p>Prezența sau absența ADN-ului țintă de <i>C. difficile</i> nu poate fi determinată. Repetați testul conform instrucțiunilor din Secțiunea 15. Au fost colectate date insuficiente pentru a genera un rezultat al testului (de exemplu, operatorul a oprit un test în timp ce era în curs de desfășurare).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxina B (<i>tcdB</i>) - FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Toxina binară (<i>cdt</i>) - FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • <i>tcdC</i>Δ117 - FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • SPC – FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Verificarea sondei – NA (nu este cazul) (NA (not applicable))

Notă Ecranele prezentate în această secțiune (Figura 2, Figura 3, Figura 4, Figura 5, Figura 6 și Figura 7) provin dintr-un GeneXpert Dx System pe care rulează software-ul GeneXpert Dx.

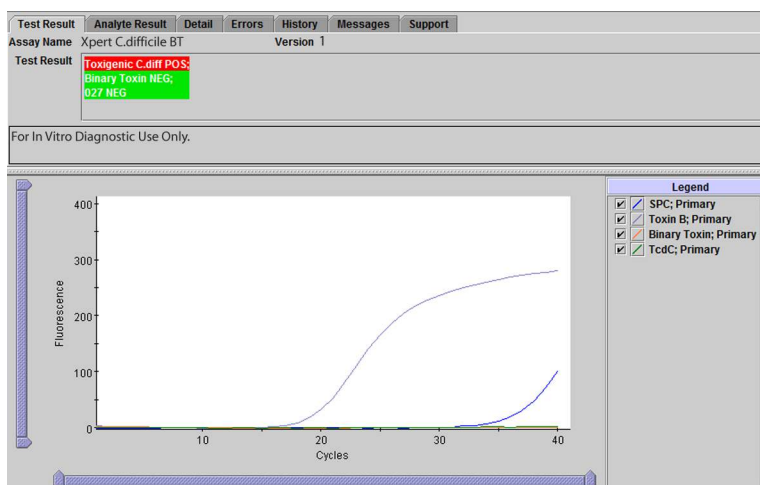


Figura 2. Exemplu de rezultate Toxigenic C. diff pozitiv, Toxină binară negativ și 027 negativ

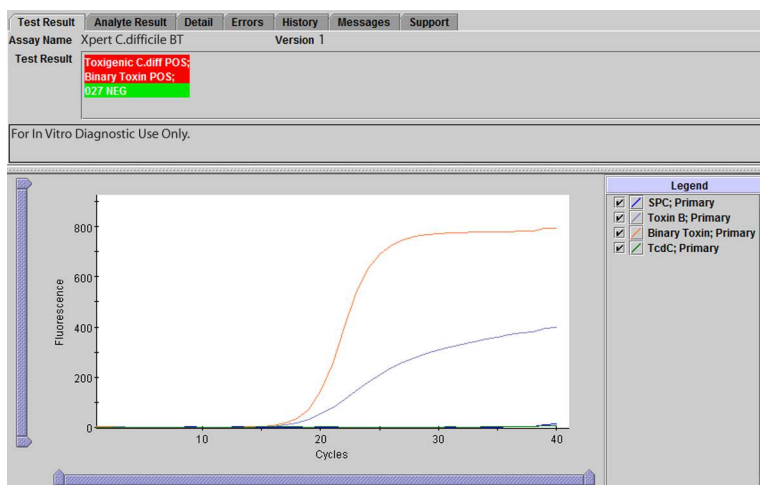


Figura 3. Exemplu de rezultate Toxigenic C. diff pozitiv, Toxină binară pozitiv și 027 negativ

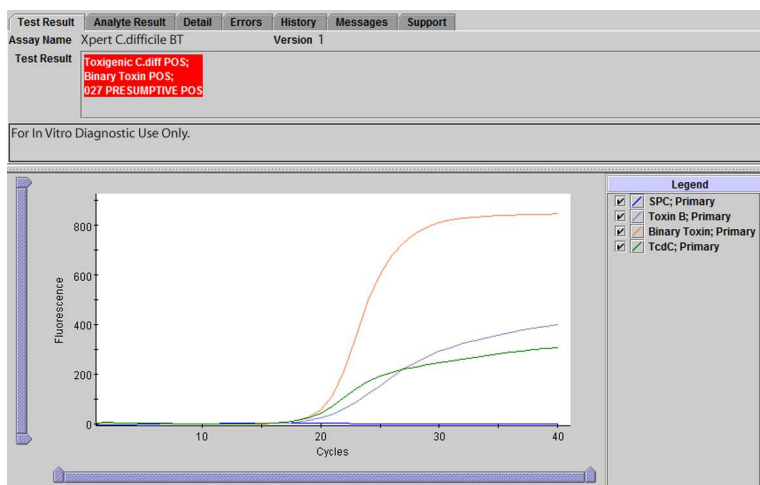


Figura 4. Exemplu de rezultate Toxigenic C. diff pozitiv, Toxină binară pozitiv și 027 prezumtiv pozitiv

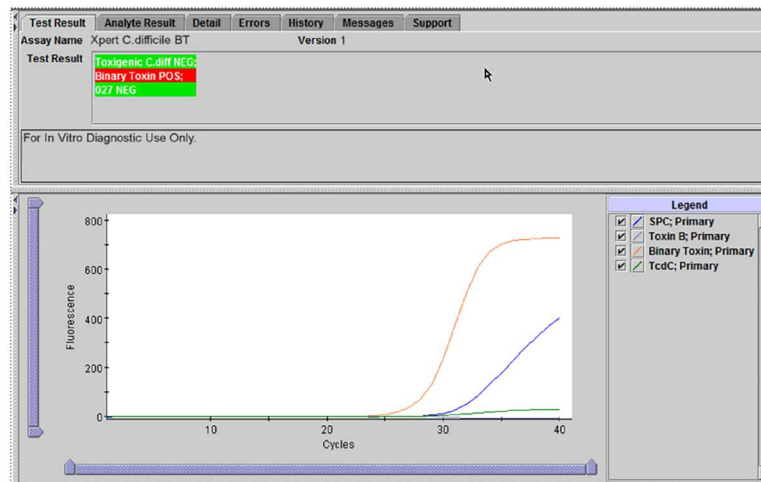


Figura 5. Exemplu de rezultate Toxigenic C. diff negativ, Toxină binară pozitiv și 027 negativ

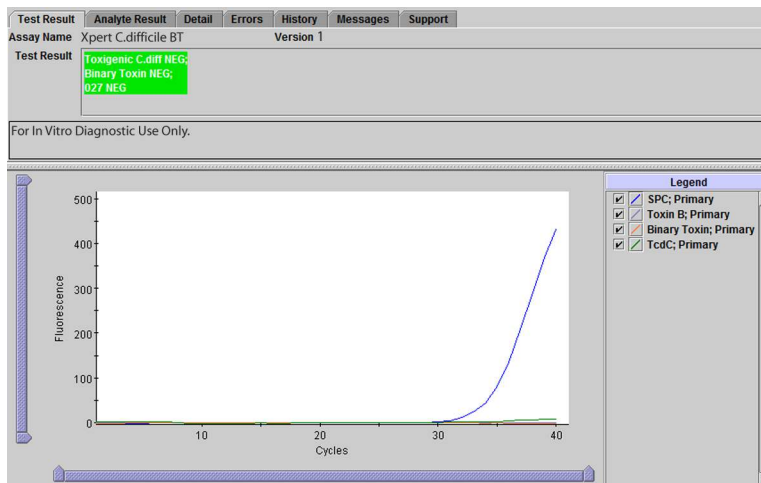


Figura 6. Exemplu de rezultate Toxigenic C. diff negativ, Toxină binară negativ și 027 negativ

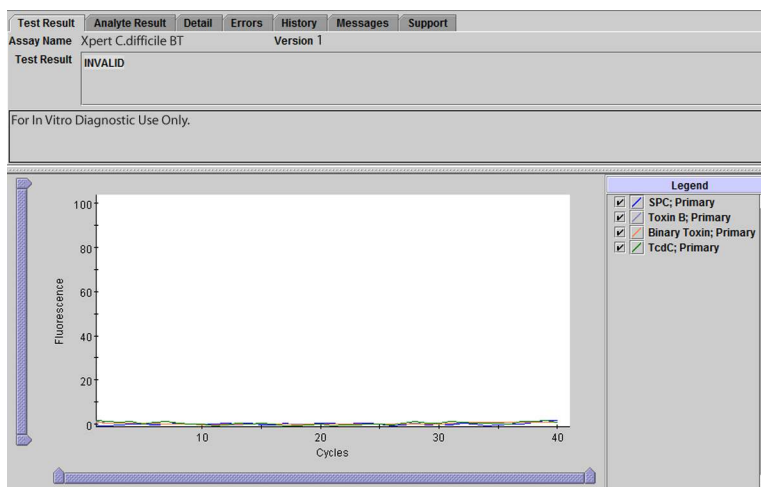


Figura 7. Un exemplu de rezultat nevalid

14 Motive pentru repetarea testului

Dacă apare oricare dintre rezultatele testului menționate mai jos, repetați testul o dată conform instrucțiunilor din Secțiunea 15.

- Un rezultat **NEVALID (INVALID)** indică faptul că SPC a eșuat. Proba nu a fost procesată corespunzător sau PCR a fost inhibată.
- Un rezultat **EROARE (ERROR)** indică faptul că controlul de verificare a sondei poate a eșuat, iar testul a fost anulat, posibil din cauza unei eprubete de reacție umplută incorect, s-a detectat o problemă de integritate a sondei cu reactiv sau deoarece s-a depășit limita maximă de presiune sau s-a detectat o eroare de poziționare a valvei.
- Un mesaj **FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT)** indică faptul că au fost colectate date insuficiente. De exemplu, operatorul a oprit un test care era în desfășurare.

15 Procedura de retestare

Pentru retestare în termen de 3 ore de la un rezultat nedeterminat, utilizați un cartuș nou (nu reutilizați cartușul) și reactivi noi.

1. Scoateți un cartuș nou din trusă.
2. Transferați tot conținutul rămas din compartimentul pentru probă într-un flacon cu reactiv pentru probă nou folosind o pipetă de transfer de unică folosință.
3. Centrifugați și adăugați întregul conținut al flaconului cu reactiv pentru probă în compartimentul pentru probă al cartușului nou Xpert C. *difficile*.
4. Închideți capacul și începeți noul test.

Pentru retestare după 3 ore de la un rezultat nedeterminat, repetați testul cu o nouă probă de tampon din specimenul original al pacientului.

16 Limitări

- Izolatele non-027 reprezentând tipul de toxină XIV vor fi raportate ca fiind **Toxigenic C. diff POZ.; Toxină binară POZ.; 027 PREZUMTIV POZ. (Toxigenic C. diff POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS)** folosind testul Xpert C. *difficile* BT.
- **Toxigenic C. diff NEG.; Toxină binară POZ.; 027 PREZUMTIV NEG. (Toxigenic C. diff NEG; Binary Toxin POS, Presumptive 027 NEG)** de către Xpert C. *difficile* BT poate adăposti gena toxinei B și/sau deleția *tedC* sub LoD a testului.
- Ocazional, izolatele non-027 reprezentând tipurile de toxină IV, V și X vor fi raportate ca fiind **Toxigenic C. diff POZ.; Toxină binară POZ.; 027 PREZUMTIV POZ. (Toxigenic C. diff POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS)** folosind testul Xpert C. *difficile* BT.
- Performanța testului Xpert C. *difficile* BT a fost validată utilizând numai procedurile furnizate în acest prospect. Modificările aduse acestor proceduri pot altera performanța testului.
- Rezultatele testului Xpert C. *difficile* BT trebuie interpretate împreună cu alte date de laborator și clinice disponibile clinicianului.
- Pot apărea rezultate eronate ale testului ca urmare a colectării incorecte a specimenelor; a nerespectării procedurilor recomandate pentru colectarea, manipularea și depozitarea probelor; a unei erori tehnice; a amestecării probelor; sau din cauză că numărul organismelor din specimen este prea mic pentru a fi detectat de test. Este necesară respectarea cu atenție a instrucțiunilor din acest prospect pentru a evita rezultatele eronate.
- Din cauza factorului de diluare asociat cu procedura de retestare, este posibil ca speciimenele pozitive pentru C. *difficile* foarte aproape sau la limita de detecție (LoD) a testului Xpert C. *difficile* BT să ducă la un rezultat fals negativ la retestare.
- Inhibarea testului Xpert C. *difficile* BT a fost observată în prezența următoarelor substanțe: Pastă de oxid de zinc și cremă Vagisil®.
- Focarele de CDI pot fi cauzate de alte tulpini decât 027.
- Rezultatele fals negative pot apărea atunci când organismul infectant are mutații genomice, inserții, deleții sau rearanjări sau când se efectuează foarte devreme în cursul bolii.
- Rezultatele pozitive obținute la pacienții imunocompromiși pot reflecta transportul asimptomatic al C. *difficile*.

- Detectarea acidului nucleic de *C. difficile* în scaune confirmă prezența organismelor la pacienți cu diaree, dar nu poate indica faptul că *C. difficile* este cauza diareii.
- Caracteristicile de performanță nu au fost stabilite la pacienții cu vârsta <2 ani.
- Mutații sau polimorfisme în regiunile de legare ale amorsei sau sondei pot afecta detectarea tipurilor de *C. difficile* țintă, ducând la un rezultat fals negativ.

17 Valori preconizate

În studiul clinic privind testul Xpert C. difficile BT, au fost incluse în total 2293 de specimene de scaun neformate din 7 centre din Statele Unite și Canada. Numărul și procentul de cazuri de toxigenic *C. difficile* pozitive după cultură, calculate în funcție de vârstă și sex, sunt prezentate în tabelele de mai jos.

Tabelul 2. Prevalența observată a Toxigenic *C. difficile* după grupa de vârstă^a

Grupă de vârstă	N	Prevalența Toxigenic <i>C. difficile</i> (include tulpina 027)	Prevalența toxinei binare	Prevalența tulpinii 027
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)
Total	2293	18,8% (430/2293)	7,2% (165/2293)	5,5% (125/2293)

^a Prevalența pe baza rezultatelor Xpert.

Tabelul 3. Prevalența observată a Toxigenic *C. difficile* după sex^a

Sex	N	Prevalența Toxigenic <i>C. difficile</i> (include tulpina 027)	Prevalența toxinei binare	Prevalența tulpinii 027
Masculin	1072	18,2% (195/1072)	6,3% (68/1072)	5,0% (54/1072)
Feminin	1221	19,2% (235/1221)	7,9% (97/1221)	5,8% (71/1221)
Total	2293	18,8% (430/2293)	7,2% (165/2293)	5,5% (125/2293)

^a Prevalența pe baza rezultatelor Xpert.

18 Caracteristici de performanță

18.1 Performanță clinică

Caracteristicile de performanță ale testului Xpert C. difficile BT au fost determinate într-un studiu de investigație prospectiv multi-centric la 7 instituții din SUA și Canada, prin compararea testului Xpert C. difficile BT cu cultura de referință, urmată de testarea CCCN pe izolate și determinarea tipului de tulpină pe tulpini toxigene prin ribotipare PCR.

Subiecții au inclus indivizi a căror îngrijire de rutină a necesitat testarea pentru *C. difficile*. O porțiune din fiecare specimen de scaun neformat rămas a fost obținută pentru testare cu testul Xpert C. difficile BT. Specimenul în exces rămas a fost trimis la un laborator central pentru cultura de referință și testarea citotoxinei B. Fiecare specimen de scaun a fost inoculat pe placă directă de cicloserină-cefoxitină-fructoză-agar (CCFA-D) și bulion de cicloserină-cefoxitină-manitol cu taurocolat lizozimă cisteină (CCMB-TAL). După 24 de ore CCMB-TAL a fost subcultivat pe o a doua placă CCFA-E (CCFA îmbogățită). Această metodă de cultură îmbogățită direct este denumită în continuare „cultură de referință”.

Dacă *C. difficile* a fost izolat de pe placa CCFA-D și izolatul a fost pozitiv cu testul CCCN, specimenul a fost clasificat ca fiind „toxigenic *C. difficile* pozitiv” și placa CCFA-E nu a fost analizată în continuare. Dacă nu a fost izolat *C. difficile* de pe placa CCFA-D sau dacă izolatul a fost negativ cu testul CCCN celular, placa CCFA-E a fost analizată în continuare.

Dacă CCFA-E a fost pozitivă pentru *C. difficile* și izolatul a fost pozitiv pentru testul CCCN, specimenul a fost clasificat ca fiind „toxigenic *C. difficile* pozitiv”. Specimenul a fost raportat ca fiind „negativ” dacă CCFA-E a fost negativă pentru *C. difficile* sau s-a constatat că izolatul este negativ cu testul CCCN.

După testarea culturii de referință, izolatele de toxigenic *C. difficile* pozitive au fost trimise către un al doilea set de laboratoare de referință pentru identificarea tulpinii prin ribotipare PCR.

Performanța testului Xpert *C. difficile* BT a fost calculată în raport cu rezultatele culturii directe cu determinare a tipului de tulpină și ale culturii de referință cu determinare a tipului de tulpină.

18.2 Rezultate generale

În total 2293 de specimene au fost testate cu testul Xpert *C. difficile* BT, cultură și determinare a tipului de tulpină.

18.2.1 Rezultate de performanță vs. cultură directă

Comparativ cu cultura directă cu ribotipare PCR, testul Xpert *C. difficile* BT a demonstrat o sensibilitate și o specificitate pentru toxigenic *C. difficile* de 98,78% și, respectiv, de 90,86%. Testul Xpert *C. difficile* BT a demonstrat, de asemenea, un acord pozitiv de 100% și un acord negativ de 97,70% pentru 027 (consultați tabelul de mai jos).

Tabelul 4. Performanța testului Xpert *C. difficile* BT vs. cultura directă și ribotiparea PCR

Cultura directă și ribotiparea PCR					
		Toxina B + 027+	Toxina B+ 027-	NEG	Total
Xpert <i>C. difficile</i> BT ^b	Toxina B + 027+	74	4	47	125
	Toxina B+ 027-	0	164	140	304 ^a
	NEG	0	3	1860	1863
	Total	74	171	2047	2292 ^a
		Toxigenic <i>C. difficile</i>		Toxigenic <i>C. difficile</i> / 027	
		Sensibilitate: 98,78% (242/245) Specificitate: 90,86% (1860/2047) Precizie: 91,71% (2102/2292) VPP ^c : 56,41% (242/429) VPN ^d : 99,84% (1860/1863)		Acord pozitiv: 100% (74/74) Acord negativ: 97,70% (2167/2218) Precizie: 97,77% (2241/2292) VPP: 59,20% (74/125) VPN: 100% (2218/2218)	

a. În cazul unui izolat nu s-a putut determina tipul din cauza contaminării: acest specimen nu este inclus în statisticile de performanță.

b. Rezultatele Xpert afișate sunt pentru prima sau a doua încercare. Aproximativ 3,2% dintre specimene au fost nedeterminate la prima încercare.

c. Valoare predictivă pozitivă

d. Valoare predictivă negativă

18.2.2 Performanța vs. cultura de referință

Comparativ cu cultura de referință cu ribotipare PCR, testul Xpert C. difficile BT a demonstrat o sensibilitate și o specificitate pentru C. difficile toxigenic de 93,39% și, respectiv, de 94,02%. Testul Xpert C. difficile BT a demonstrat, de asemenea, un acord pozitiv de 98,89% și un acord negativ de 98,36% pentru 027 (consultați Tabelul 5).

Tabelul 5. Performanța testului Xpert C. difficile BT vs. cultura de referință și ribotiparea PCR

Cultura de referință și ribotiparea PCR					
		Toxina B + 027+	Toxina B+ 027-	NEG	Total
Xpert C. difficile BT^a	Toxina B + 027+	89	5	31	125
	Toxina B+ 027-	0	217	86	303 ^b
	NEG	1	21	1841	1863
	Total	90	243	1958	2291 ^b
		Toxigenic C. difficile		Toxigenic C. difficile / 027	
		Sensibilitate: 93,39% (311/333) Specificitate: 94,02% (1841/1958) Precizie: 93,93% (2152/2291) VPP ^c : 72,66% (311/428) VPN ^d : 98,82% (1841/1863)		Acord pozitiv: 98,89% (89/90) Acord negativ: 98,36% (2165/2201) Precizie: 98,38% (2254/2291) VPP: 71,20% (89/125) VPN: 99,95% (2165/2166)	

- a Rezultatele Xpert afișate sunt pentru prima sau a doua încercare. Aproximativ 3,2% dintre specimene au fost nedeterminate la prima încercare.
b În cazul a 2 izolate nu s-a putut determina tipul din cauza contaminării: aceste specimene nu sunt incluse în statisticile de performanță.
c Valoare predictivă pozitivă.
d Valoare predictivă negativă.

18.2.3 Rezumat

Tabelul de mai jos prezintă numărul total de specimene pentru fiecare rezultat diferit al testului din cele 2293 de specimene incluse în analiza datelor de performanță clinică.

Tabelul 6. Performanța generală a testului Xpert C. difficile BT

Rezultat test	N
Toxigenic C. diff POZ.; Toxină binară NEG.; 027 NEG. (Toxigenic C. diff POS; Binary Toxin NEG; 027 NEG)	272
Toxigenic C. diff POZ.; Toxină binară POZ.; 027 NEG. (Toxigenic C. diff POS; Binary Toxin POS; 027 NEG)	36
Toxigenic C. diff POZ.; Toxină binară POZ.; 027 PREZUMTIV POZ. (Toxigenic C. diff POS, Binary Toxin POS, 027 PRESUMPTIVE POS)	122
Toxigenic C. diff NEG.; Toxină binară POZ.; 027 NEG. (Toxigenic C. diff NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG)	7 ^a
Toxigenic C. diff NEG.; Toxină binară NEG.; 027 NEG. (Toxigenic C. diff NEG; Binary Toxin NEG; 027 NEG)	1856
Total	2293

- a În teste suplimentare, s-a arătat că 4 din 7 tulpini adăpostesc gena toxinei B.

18.2.4 Utilizarea antibioticelor

Dintre cele 2293 de cazuri incluse în setul de date principal, utilizarea antibioticelor în decurs de 2 luni înainte de colectarea probelor a fost raportată pentru 1630 de subiecți și nu s-a confirmat utilizarea antibioticelor pentru 570 de subiecți; pentru 93 de cazuri, starea utilizării antibioticelor nu a fost cunoscută. Utilizarea antibioticelor nu a cauzat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în performanța testului.

19 Performanță analitică

19.1 Specificitate analitică

S-au efectuat 2 studii pentru a determina specificitatea analitică a testului Xpert C. difficile. În primul studiu, au fost incluse tulpini legate filogenetic de *Clostridium difficile* sau cele potențial întâlnite în flora intestinală a pacienților. S-au colectat, cuantificat și testat 55 de tulpini folosind testul Xpert C. difficile BT. Tulpinile provin din Colecția americană de culturi tip (ATCC), Colecția de culturi a Universității din Göteborg (CCUG), Colecția germană de microorganisme și culturi de celule (DSMZ), Centrele pentru Controlul și Prevenția Bolilor (CDC), Institutul de Sănătate Publică, Maribor, Slovenia și Institutul suedez pentru controlul bolilor infecțioase (SMI).

Dintre speciile bacteriene care au fost testate, au fost incluse 10 tulpini de *C. difficile* non-toxigenic și 11 specii de *Clostridium non-difficile*. Organismele testate au fost identificate ca fiind fie Gram pozitive (37), fie Gram negative (18). Organismele au fost în continuare clasificate ca aerobe (24), anaerobe (29) sau microaerobe (2).

Fiecare tulpină a fost testată în triplicat la concentrații cuprinse între $1,1 \times 10^8$ și $2,2 \times 10^{10}$ CFU/tampon. În cadrul studiului au fost incluse controale pozitive și negative. În condițiile acestui studiu, toate izolatele au fost raportate ca fiind **Toxigenic C. diff NEGATIV; 027-NAP1-BI PREZUMTIV NEG (Toxigenic C. diff NEGATIVE; 027-NAP1-BI PRESUMPTIVE NEG)** (consultați Tabelul 6). Specificitatea analitică a fost de 100%.

În al doilea studiu, s-a analizat o serie suplimentară de specii de *Clostridium non-difficile* pentru a demonstra specificitatea testului pentru toxina binară. Specificitatea testului Xpert C. difficile BT a fost determinată cu 92 de specii de *Clostridium non-difficile* enumerate în Tabelul 7. Au fost incluse, de asemenea, ca și controale 7 tulpini de *Clostridium difficile* (5 din ribotipul 027 PCR și 2 din ribotipul 078 PCR). Fiecare tulpină a fost testată la aproximativ ~2 unități McFarland.

În condițiile studiului, toate izolatele au fost raportate ca fiind **Toxigenic C. diff NEG.; Toxină binară NEG.; 027 NEG. (Toxigenic C. diff NEG; Binary Toxin NEG; 027 NEG)** (consultați Tabelul 7). Specificitatea analitică a fost de 100%.

Tabelul 7. Rezultatele studiului privind specificitatea genei toxinei binare

Genă	Specii	Număr testat	Toxina A/B	Toxina binară
<i>Clostridium</i>	<i>aldenense</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>asemănătoare aminovalericum</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>bifermentans</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.

Genă	Specii	Număr testat	Toxina A/B	Toxina binară
<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>lactifermentans</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>lavalense</i>	1	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>limosum</i>	2	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>mangenotii</i>	1	neg.	neg.
<i>Clostridium</i>	<i>asemănătoare mayombei</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>specii</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>	grup subterminal	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	+	+

Toate izolatele care conțin toxine non-binare au fost negative cu testul Xpert *C. difficile* BT.

19.2 Sensibilitate analitică

S-au efectuat studii pentru a determina intervalele de încredere de 95% pentru limita analitică de detecție (LoD) a *C. difficile* diluat într-o matrice fecală de origine umană care poate fi detectată de testul Xpert *C. difficile* BT. Matricea fecală a constat din fecale lichide umane (*C. difficile* negativ cu testul Xpert *C. difficile* BT) diluate în PBS cu 15% glicerol. LoD este definită drept cel mai mic număr de unități formatoare de colonii (UFC) per tampon care poate fi distins în mod reproductibil din probele negative, cu o încredere de 95%.

S-au evaluat replicare de 20 la fiecare concentrație de *C. difficile* testată (UFC/tampon) pentru 7 tulpini diferite de *C. difficile* reprezentând tipurile de toxină 0 (două tulpini), III (două tulpini), IV, V și VIII (una din fiecare tulpină).

Intervalele de estimare și de încredere au fost determinate folosind regresia logistică cu date (numărul de rezultate pozitive per număr de replicare la fiecare nivel) din intervalul de UFC testat. Intervalele de încredere au fost determinate folosind estimări de maximă probabilitate pe parametrii modelului logistic utilizând matricea eșantion amplă de varianță-covarianță. Estimările punctului LoD și intervalele de încredere de 95% superior și inferior pentru fiecare tip de toxină de *C. difficile* testat sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Tabelul 8. Intervale de încredere de 95% pentru LoD analitică - *C. difficile*

Identificator tulpină	Tip de toxină	LoD _{95%} (CFU/tampon)	Î 95% inferior	Î 95% superior
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 Prin ribotipare PCR

Rezultatele acestui studiu indică faptul că testul Xpert *C. difficile* BT generează un rezultat pozitiv pentru *C. difficile* 95% din timp pentru o probă de scaun care conține 460 UFC/tampon și un rezultat prezumtiv pozitiv pentru o tulpină 027 95% din timp pentru un tampon care conține 75 UFC.

În plus față de determinarea LoD, au fost testate 18 tulpini de *C. difficile* reprezentând tipurile de toxină 0 plus 12 variante de tipuri de toxină, inclusiv patru izolate 027 ale tipului de toxină III, folosind testul Xpert *C. difficile* BT. Tulpinile de *C. difficile* au fost selectate pentru a reprezenta pe larg majoritatea tipurilor de toxină de *C. difficile* întâlnite în practică. Au fost preparate culturi stoc prin suspendarea creșterii bacteriene din plăcile de agar în tampon PBS conținând 15% glicerol. Concentrația fiecărui stoc a fost ajustată la 1,4-5,9 unități McFarland. Toate tulpinile au fost diluate în serie la aproximativ 900 UFC/tampon și testate în triplicat.

În condițiile acestui studiu, testul Xpert *C. difficile* BT a identificat corect toate cele 18 tulpini testate ca fiind Toxigenic C. diff POZ. (Toxigenic C. diff POS). În grup au fost incluse 8 tipuri de toxină raportate a fi pozitive și pentru producția de toxină binară (CDT). Toate au fost pozitive pentru CDT folosind testul Xpert *C. difficile* BT. Toate cele 4 izolate 027 reprezentând tipul de toxină III au fost identificate corect ca fiind Toxigenic C. diff POZ.; Toxină binară POZ.; 027 PREZUMTIV POZ. (Toxigenic C. diff POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS).

Șapte izolate de *C. difficile* ale ribotipului PCR 033 și 3 izolate suplimentare de *C. difficile* ale ribotipului PCR aferent care au fost negative pentru tcdA și tcdB, dar care au produs toxină binară (CDT)²² au fost testate cu testul Xpert *C. difficile* BT. Toate cele 10 izolate au generat rezultate pozitive numai pentru toxina binară (consultați Tabelul 9), confirmând capacitatea testului de a detecta izolate care reprezintă toxina A-, toxina B-, toxina binară (+).

Tabelul 9. Testarea organismelor care produc numai toxină binară (toxina A-, toxina B) cu testul Xpert C. difficile BT

Microorganism	Identificator tulpină	Ribotip PCR	Rezultat test
<i>C. difficile</i>	CD12-066	033	Toxigenic C. diff NEG.; Toxină binară POZ.; 027 NEG.
<i>C. difficile</i>	CD12-203	033	Toxigenic C. diff NEG.; Toxină binară POZ.; 027 NEG.
<i>C. difficile</i>	CD13-022	033	Toxigenic C. diff NEG.; Toxină binară POZ.; 027 NEG.
<i>C. difficile</i>	06-08-02	033	Toxigenic C. diff NEG.; Toxină binară POZ.; 027 NEG.
<i>C. difficile</i>	06-20-01	033	Toxigenic C. diff NEG.; Toxină binară POZ.; 027 NEG.
<i>C. difficile</i>	NT077	033	Toxigenic C. diff NEG.; Toxină binară POZ.; 027 NEG.
<i>C. difficile</i>	AI-0016	238	Toxigenic C. diff NEG.; Toxină binară POZ.; 027 NEG.
<i>C. difficile</i>	WA-0012	239	Toxigenic C. diff NEG.; Toxină binară POZ.; 027 NEG.
<i>C. difficile</i>	ES-0145	288	Toxigenic C. diff NEG.; Toxină binară POZ.; 027 NEG.
<i>C. difficile</i>	R-0010	033	Toxigenic C. diff NEG.; Toxină binară POZ.; 027 NEG.

19.3 Studiu privind substanțele interferente

Douăzeci și unu (21) de substanțe biologice și chimice utilizate ocazional sau găsite în speciunile de scaun au fost testate pentru interferență cu testul Xpert C. difficile BT. Substanțele potențiale interferente includ, dar nu se limitează la, crema Vagisil și pasta de oxid de zinc (consultați secțiunea 16, Limitări). Cele 19 substanțe enumerate în tabelul de mai jos nu au prezentat interferențe detectabile cu testul Xpert C. difficile BT.

Tabelul 10. Substanțe testate și care nu prezintă interferențe cu testul

Substanță	Substanță
Sânge integral Karolinska University Hospital	K-Y Jelly/Gelée® McNeil-PPC
Mucină (porcină) Sigma	Vaselină Unilever
Kaopectat® Chattem	Dulcolax® Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
Immodium® McNeil-PPC	Șervețele portabile Preparation H Wyeth Consumer Healthcare
Pepto-Bismol® Proctor & Gamble	Folie contraceptive vaginală (VCF) Apothecus Pharmaceutical

Substanță	Substanță
Preparation H® Wyeth Consumer Healthcare	Vancomicină Fluka
Fleet® CB Fleet Company	Metronidazol Actavis
Grăsimi fecale Karolinska University Hospital	Anusol® Plus TM Warner-Lambert Company
Monistat® McNeil-PPC	Sulfat de bariu de înaltă densitate pentru suspensie E-Z HDTM E-Z EM Canada
Cremă de hidrocortizon Longs Drugs	

20 Reproducibilitate

A fost testat un grup de 7 specimene cu concentrații variabile de toxigenic *C. difficile* și *C. difficile* ribotipul 027 în 10 zile diferite de către 2 operatori diferiți la fiecare dintre cele 3 centre (7 specimene x 2 operatori/zi x 10 zile x 3 centre). A fost utilizat un lot al testului Xpert C. difficile BT la fiecare dintre cele 3 centre de testare. Testele Xpert C. difficile BT au fost efectuate conform procedurii de testare Xpert C. difficile BT. Rezultatele sunt rezumate în următoarele două tabele de mai jos.

Tabelul 11. Rezumatul rezultatelor privind reproducibilitatea (toate)

ID-ul probei	Acord procentual ^a			Acord procentual total după probă
	Centrul 1	Centrul 2	Centrul 3	
Negativ	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Toxigenic <i>C. difficile</i> puternic negativ	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Toxigenic <i>C. difficile</i> slab pozitiv	100% (20/20)	85% (17/20)	85% (17/20)	90% (54/60)
Toxigenic <i>C. difficile</i> moderat pozitiv	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Toxigenic <i>C. difficile</i> ribotipul 027 puternic negativ	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Toxigenic <i>C. difficile</i> ribotipul 027 slab pozitiv	100% (20/20)	95% (19/20)	95% (19/20)	96,7% (58/60)
Toxigenic <i>C. difficile</i> ribotipul 027 moderat pozitiv	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Acord procentual total în funcție de centru	100% (140/140)	97,1% (136/140)	97,1% (136/140)	98,1% (412/420)

^a Pentru probele negative și puternic negative, acordul procentual = (nr. de rezultate negative/total probe rulate); pentru probe slab și moderat pozitive, acord procentual = (nr. de rezultate pozitive/total probe rulate).

Tabelul 12. Rezumatul rezultatelor valorii Ct în funcție de nivelul probei și sondă

Nivel	SPC		
	Ave	StdDev	CV
Toxigenic <i>C. diff</i> puternic neg.	32,17	0,59	1,83%
Toxigenic <i>C. diff</i> slab poz.	32,14	0,53	1,66%
Toxigenic <i>C. diff</i> mod. poz.	31,98	0,47	1,47%
027 puternic neg.	32,11	0,65	2,03%
027 slab poz.	31,93	0,72	2,26%
027 mod. poz	31,96	0,61	1,90%

Neg.	32,26	0,72	2,22%
tcdB (Toxina B)			
Nivel	Ave	StdDev	CV
Toxigenic <i>C. diff</i> puternic neg.	39,59	0,70	1,77%
Toxigenic <i>C. diff</i> slab poz.	35,88	0,81	2,24%
Toxigenic <i>C. diff</i> mod. poz.	32,17	0,45	1,39%
027 puternic neg.	39,11	0,98	2,50%
027 slab poz.	35,49	0,58	1,65%
027 mod. poz	32,10	0,63	1,97%

A fost testat un grup suplimentar de 6 specimene, 3 negative și 3 toxigenic *C. difficile* puternic negative, în 5 zile diferite de către 2 operatori diferiți la fiecare dintre cele 3 centre (6 specimene x 2 operatori/zi x 5 zile x 3 centre). Specimenele puternic negative au fost preparate la o concentrație sub LoD astfel încât s-a așteptat să dea un rezultat negativ 20 până la 80% din timp. A fost utilizat un lot al testului Xpert *C. difficile* BT la fiecare dintre cele 3 centre de testare. Testele Xpert *C. difficile* BT au fost efectuate conform procedurii de testare Xpert *C. difficile* BT. Rezultatele sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Tabelul 13. Rezumatul rezultatelor privind reproductibilitatea pentru speciamentele suplimentare

ID-ul probei	Acord procentual ^a			Acord procentual total după probă
	Centrul 1	Centrul 2	Centrul 3	
Negativ	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (90/90)
Toxigenic <i>C. difficile</i> puternic negativ ^b	60% (18/30)	60% (18/30)	53,3% (16/30)	57,8% (52/90)

^a (nr. de rezultate negative / total probe puternic negative rulate)

^b Acord preconizat de 20-80% pentru proba puternic negativă

21 Referințe

1. Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis, Lancet 1978; 1:1063-1066.
2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 31:334-339
3. Borriello SP. The influence of the normal flora on *Clostridium difficile* colonization of the gut. Ann Med 1990; 22:61-67
4. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 1998; 40:1-15.
5. Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994; 330:257-262.
6. 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.
7. Hammond GA, Johnson JL. The toxigenic element of *Clostridium difficile* strain VPI 10463. Microb Pathog. 1995;19:203-213.
8. 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.
9. Goncalves C, Decre D, Barbut F, et al. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP- ribosyl-transferase) from *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 2004;42:1933-1939
10. 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.
11. Popoff MR, Rubin EJ, Gill DM, Boquet P. Action-specific ADP-ribotransferase produced by a *Clostridium difficile* strain. Infect Immun 1998;56:2299-2306.
12. 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.
13. Wilkins TD, Lysterly DM. *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging. Clin Microbiol. 2003 Feb;41:531-534.
14. Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. Clin Microbiol Infect. 2001;7:411-416.
15. 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. Consultați 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. Document M29 (consultați cea mai recentă ediție).
25. REGULAMENTUL (CE) NR. 1272/2008 AL PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI AL CONSILIULUI din 16 decembrie 2008 privind clasificarea, etichetarea și ambalarea substanțelor și a amestecurilor, de modificare și de abrogare a Directivelor 67/548/CEE și 1999/45/CE (precum și de modificare a Regulamentului (CE) nr. 1907/2006), Listei frazelor de precauție.
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 Locațiile sediului central al Cepheid

Sediul central

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Sediul din Europa

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

23 Asistență tehnică

Înainte să ne contactați

Colectați următoarele informații înainte de a contacta Asistența tehnică Cepheid:

- Denumire produs
- Număr lot
- Număr de serie al instrumentului
- Mesaje de eroare (dacă există)
- Versiunea software și, dacă este cazul, numărul etichetei serviciului computerizat

Asistență tehnică Statele Unite


















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

Asistență tehnică Franța

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

Informațiile de contact pentru toate birourile de Asistență tehnică Cepheid sunt disponibile pe site-ul nostru web: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

24 Tabel de simboluri

Simbol	Semnificație
	Număr de catalog
	Dispozitiv medical de diagnosticare <i>in vitro</i>
	A nu se reutiliza
	Cod lot
	Consultați instrucțiunile de utilizare
	Atenție
	Producător
	Țara de fabricație
	Conține suficient pentru n teste
	Control
	Data de expirare
	Marcaj CE – Conformitate Europeană
	Limitarea temperaturii
	Riscuri biologice
	Avertizare
	Reprezentant autorizat în Elveția
	Importator



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 Istoricul revizuirilor

: 301-6190-RO, Rev. D la Rev. E

Secțiunea	Descrierea modificării
Sensibilitate analitică	S-a corectat eroarea din secțiunea „Sensibilitate analitică”.
Tabel de simboluri	S-a corectat eroarea din secțiunea „Tabel de simboluri”.