

# Xpert<sup>®</sup> C. difficile BT

**REF** GXCDIFFBT-CE-10

Käyttöohjeet

CE **IVD**

## **Tavaramerkki, patentit ja tekijänoikeuslausekkeet**

### **Trademark, Patents and Copyright Statements**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, Cepheid-logo, GeneXpert<sup>®</sup> ja Xpert<sup>®</sup> ovat Cepheidin tavaramerkkejä, jotka on rekisteröity Yhdysvalloissa ja muissa maissa.

Kaikki muut tavaramerkit ovat vastaavien omistajiensa omaisuutta.

TÄMÄN TUOTTEEN HANKINTA VÄLITTÄÄ OSTAJALLE EI SIIRRETTÄVISSÄ OLEVAN OIKEUDEN KÄYTTÄÄ SITÄ NÄIDEN KÄYTTÖOHJEIDEN MUKAAN. MITÄÄN MUITA OIKEUKSIA EI MYÖNNETÄ SUORAAN, EPÄSUORASTI TAI ESTOPPEL-PERIAATTEEN MUKAAN. TÄMÄN LISÄKSI TÄMÄN TUOTTEEN HANKINNAN YHTEYDESSÄ EI MYÖNNETÄ MITÄÄN UUELLEENMYyntioikeuksia.

© 2016–2024 Cepheid.

Muutosten kuvaukset, ks. Osa 25, versiohistoria.

# Xpert<sup>®</sup> C. difficile BT

---

*In vitro* -diagnostinen lääkinällinen laite

## 1 Patentoitu nimi

Xpert<sup>®</sup> C. difficile BT

## 2 Yleinen tai tavallinen nimi

Xpert C. difficile BT -testi

## 3 Käyttötarkoitus

Cepheidin Xpert C. difficile BT -testi, joka tehdään Cepheidin -järjestelmillä, on kvalitatiivinen *in vitro* -diagnostiikkatesti *C. difficile tcdB:n* (B-toksiinigeeni), *cdt:n* (binaarinen toksiinigeeni) nopeaan havaitsemiseen ja nukleotidin poistoon *tcdC*-geenin lokuksesta 117 sellaisten potilaiden muotoutumattomista (nestemäisistä tai pehmeistä) ulostenäytteistä, joilla epäillään *Clostridium difficile*n infektiota (CDI). Xpert C. difficile BT -testi on tarkoitettu avustamaan CDI-infektion diagnosoinnissa ja mahdollisesti vaikeampaan tautiin liittyvien kantojen havaitsemisessa. Testissä käytetään reaaliaikaista polymeerasiketjureaktiota (PCR) havaitsemaan *tcdB*, *cdt* ja *tcdC:n* poisto ribotyypin 027 kantaan liittyvästä lokuksesta 117. Rajoitettu määrä *C. difficile* n kantoja tuottaa binaarista toksiniä, ribotyypin 027 kanta mukaan lukien. Binaarisen toksinin havaitseminen yhdessä *tcdB:n* kanssa merkitsee usein vaikeampaa tautia tai taudin uusiutumista. *C. difficile* n isolaatit, jotka ovat negatiivisia *tcdB:lle*, mutta sisältävät binaarisia toksiinigeenejä, voivat yksinään aikaansaada samanlaisia oireita kuin toksigeenisen *C. difficile* n kannat, mutta kyseisten kantojen kliinistä merkitystä ei tällä hetkellä tiedetä. Samanaikainen viljely on tehtävä vain, jos lisätyypitystä tai organismin palauttamista edellytetään.

## 4 Yhteenveto ja selitys

*C. difficile* on grampositiivinen, pesäkkeitä muodostava anaerobinen sauva, joka linkitettiin tautiin ensimmäisen kerran vuonna 1978.<sup>1</sup>

CDI-infektio vaihtelee lievästä ripulista vaikeaan hengenvaaralliseen pseudomembranoottiseen paksusuolen tulehdukseen.<sup>2</sup> Terveen aikuisen paksusuolen kypsä bakteeristo vastustaa tavallisesti *C. difficile* n kolonisoitumista.<sup>3</sup> Mutta jos normaali paksusuolen bakteeristo on muuttunut, resistenssi muiden bakteerilajien kolonisoitumiselle kuten *C. difficile* lle menetetään. Yleisin riskitekijä CDI-infektion kehittymiselle on altistus antibiooteille.<sup>4</sup> *C. difficile* n pääasiallinen virulenssitekijä on sytotoksiini B.<sup>5</sup> Toksiinia A (*tcdA*; enterotoksiini) ja toksiinia B (*tcdB*) koodaavat geenit ovat osa patogeenisuuslokusta (PaLoc).<sup>6,7</sup> Useimmat patogeeniset kannat ovat A-

toksiinipositiivisia, B-toksiinipositiivisia (A+B+) kantoja, vaikka A-toksiininegatiivisia, B-toksiinipositiivisia (A-B+) isolaattivariantteja on tunnistettu patogeenisiksi.<sup>8</sup> Jotkin *C. difficile*n kannat tuottavat myös aktiinispesifistä ADP-ribosyltransferaasia, jota kutsutaan CDT:ksi tai binaariseksi toksiiniksi. Binaarisen toksiinin lokuksessa on kaksi erillistä geeniä (*cdtA* ja *cdtB*) ja se sijaitsee PaLoc-lokukseen ulkopuolella.<sup>9,10,11</sup>

CDI-infektion diagnosointi perustuu perinteisesti joko B-toksiinin havaitsemiseen suoraan ulosteesta CCCN-testillä (cell culture cytotoxicity neutralization, soluviljelyn sytotoksisuuden neutralisointi) tai organismin viljelyllä, jonka jälkeen isolaatin tuottama B-toksiini määritetään (toksigeeninen viljely). Sekä CCCN-testi että toksigeeninen viljely ovat työläitä, mutta niitä pidetään edelleen hyväksi todettuina menetelminä edellisen spesifisyyden ja jälkimmäisen herkkyuden johdosta.<sup>12,13</sup> Useita nopeita entsyymi-immuunimäärityksiä on kehitetty A- ja B-toksiinin havaitsemiseen; mutta ne ovat vähemmän herkkiä ja spesifisiä kuin CCCN-testi. A- ja/tai B-toksiinin tuottamiseen liittyvien geenien havaitsemiseen on kehitetty PCR-menetelmiä ja ne osoittavat toksigeeniseen viljelyyn verrattuna korkeaa herkkyyttä ja spesifisyyttä.<sup>14</sup>

A- ja B-toksiinin lisäksi on viimeaikaisessa kirjallisuudessa viitattu linkkiin binaarisen toksiinin ja sekä taudin vaikeuden että hoitotuloksen välillä. Bauer et al.<sup>15</sup> osoitti, että binaarisia toksiinigeenejä esiintyi 23 prosentissa Euroopan CDI-tapausten toksigeenisistä isolaateista. *Cdt:n* tuottamaa binaarista toksiinia havaitaan usein vaikeampaan CDI-infektioon liittyvissä *C. difficile*n kannoissa. Binaarinen toksiini kuuluu ADP-ribosylaatiotoksiinien sukuun ja koostuu *cdtA*-geneistä, entsyymaattisesta ADP-ribosyltransferaasista, joka modifioi aktiinia, ja *cdtB:stä*, joka sitoutuu isäntäsoluihin ja translokoi *cdtA:n* tuotteen sytosoliin. Useat kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että binaaristen toksiinigeenien esiintyminen *C. difficile*ssä ja PCR-ribotyypistä riippumaton lisääntynyt CDI-kuolleisuus 30 päivän sisällä ovat yhteydessä toisiinsa. Kirjallisuudessa on myös osoitettu, että vaikeasta CDI-infektiosta, fulminantista koliitista ja/tai uusiutuvasta CDI-infektiosta kärsivät tutkittavat infektoituvat useammin *C. difficile*n ribotyypeistä, jotka kantavat geenejä binaarisen toksiinin (*cdtA/cdtB*) tuotantoa varten, kuin tutkittavat, joilla ei näitä komplikaatioita ole.<sup>16,17</sup>

Binaaria tuottavien isolaattien alaryhmällä on mutaatioita negatiivisesti toksiinia säätelevässä geenissä (*tcdC*), ts. poisto nukleotidissa 117 (*tcdCΔ117*), joka on yhtenevä ribotyypin 027 kantojen kanssa. 027/NAP1/BI-kantojen aiheuttama infektio voi liittyä korkeampaan kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen, mukaan lukien teho-osastolle siirto ja pidentynyt sairaalassaoloaika. Monivariantissa analyysissa osoitettiin merkittävää yhtenevyyttä taudin vaikeuden ja binaarista toksiinigeeniä kantavien ribotyypin välillä, nukleotidissa 117 tapahtuvan poiston kanssa tai ilman sitä. Viime vuosina on ollut CDI-epidemioita, joiden on katsottu johtuvan useista uusista hypervirulenteista kannoista, joihin sisältyvät PCR-ribotyypille 027 kuuluvat fluorokinoloniresistentit kannat (tunnetaan myös PFGE-ryhmänä (pulsed-field gel eletrophoresis) NAP1 ja RE-määritystyyppinä (restriction endonuclease) BI).<sup>8,18</sup> Ribotyypin 027 kannat voivat osoittaa lisääntynyttä toksiinin tuotantoa, joka aiheuttaa säätelevän geenin *tcdC* poistot ja ne voivat tuottaa enemmän pesäkkeitä ja johtaa parempaan pysyvyyteen ympäristössä.<sup>19,20</sup> Otaksuttava positiivinen 027-tulos voi auttaa 027-epidemian mahdollisten lähteiden tunnistamisessa.

Lopuksi lisätutkimuksissa on raportoitu potilailla ripulitapauksia, joissa epäillään *C. difficile*n infektiota toksiinityypin XI/PCR ribotyypin 033 johdosta, tai 033-kaltaisia kantoja, jotka ovat positiivisia binaariselle toksiinille, mutta negatiivisia A- ja B-toksiinille.<sup>21,22</sup> Kyseisten positiivisten binaaristen toksiinien, negatiivisten B-toksiinien kantojen kliinistä merkitystä ei ymmärretä täysin.

## 5 Toimenpiteen periaate

-järjestelmät automatisoivat ja integroivat näytteen valmistelun, nukleiinihapon puhdistamisen ja amplifikoinnin sekä kohdesekvenssien havaitsemisen yksinkertaisissa tai monitahoisissa näytteissä reaaliaikaisilla PCR-määrittelyillä. Järjestelmä koostuu instrumentista, tietokoneesta ja valmiiksi asennetusta ohjelmistosta testien ajamista kliinisillä näytteillä ja tulosten näyttämistä varten. Järjestelmissä on käytettävä näytekohdaisia, kertakäyttöisiä GeneXpert-kasetteja, jotka sisältävät PCR-reagenssit ja jotka isännöivät DNA:n ekstraktio-, amplifikointi- ja amplikonin havaitsemisprosesseja. Koska kasetit sisältävät itsessään kaiken tarvittavan, näytteiden välinen ristikontaminaatio minimoidaan. Järjestelmien yksityiskohtaiset kuvaukset ovat niiden käyttöoppaissa, ja/ tai .

Xpert C. *difficile* BT -testi sisältää reagenssit toksiinia tuottavan *C. difficile* havaitsemiseen ja näytteen prosessointikontrollin (SPC). Näytteen prosessointikontrolli (SPC) osoittaa kohdebakteerien riittävää prosessointia ja tarkkailee PCR-reaktiossa esiintyviä inhibiittoreita. Koettimen tarkistuskontrolli (PCC) tarkistaa reagenssin rehydraation, PCR-putken täyttymisen kasetissa, koettimen eheyden ja väriaineen stabiliteetin.

Xpert C. *difficile* BT -testin alukkeet ja koettimet havaitsevat sekvenssejä B-toksiinin (*tcdB*), binaarisen toksiinin (*cdt*) ja *tcdCA117*:n geneeissä.

## 6 Reagenssit ja instrumentit

### 6.1 Toimitetut materiaalit

Xpert C. *difficile* BT -pakkaus sisältää riittävästi reagensseja 10 näytteen tai laatukontrollinäytteen prosessointiin.

Pakkauksessa on seuraavat:

#### Xpert C. *difficile* BT -kasetit, joissa integroidut reaktioputket

- |   |                       |
|---|-----------------------|
| • Helmi 1, helmi 2 ja helmi 3 (pakastekuivattu) | <b>10</b>             |
| • Reagenssi 1                                   | 1 kasettia kohti      |
| • Reagenssi 2 (natriumhydroksidi)               | 3,0 ml kasettia kohti |
|   | 3,0 ml kasettia kohti |

#### Xpert C. *difficile* BT -reagenssipussit

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| • Näyttereagenssi (guanidiiniitiosyanaatti) | <b>10</b>                |
|   | 10 x 2,0 ml pussia kohti |

#### CD

**1 pakkausta kohti**

- Määrittystiedostot (Assay Definition File, ADF)
- Määrittystiedoston tuontiohjeet ohjelmistoon
- Käyttöohjeet (tuoteseloste)

#### Huomautus

Käyttöturvallisuustiedotteet (KTT) ovat saatavilla osoitteessa [www.cephid.com](http://www.cephid.com) tai [www.cephidinternational.com](http://www.cephidinternational.com) **TUKI (SUPPORT)**-välilehdellä.

**Huomautus** Tämän valmisteen helmissä oleva naudan seerumialbumiini (bovine serum albumin, BSA) on tuotettu ja valmistettu yksinomaan Yhdysvalloista peräisin olevasta naudan plasmasta. Eläimille ei syötetty märehtijä- tai muita eläinproteiineja; eläimet läpäisivät testauksen ennen lopettamista ja sen jälkeen. Prosessoinnin aikana ei materiaalia sekoitettu mihinkään muuhun eläinmateriaaliin.

---

## 6.2 Varastoiminen ja käsitteleminen

- Xpert C. *difficile* BT -pakkausta varastoidaan 2–28 °C:ssa.
- Viimeisen käyttöpäivän ohittaneita reagensseja tai kasetteja ei saa käyttää.
- Kasetin kantta ei saa avata ennen kuin testaus ollaan valmiit tekemään.
- Sameaa tai värjäätynyttä näyttereagenssia ei saa käyttää.
- Vuotanutta kasettia ei saa käyttää.

## 6.3 Tarvittavat materiaalit, joita ei toimiteta

- tai (tuotenumero vaihtelee kokoonpanon mukaan): GeneXpert-instrumentti, tietokone, jossa yksinoikeudellinen GeneXpert-ohjelmistoversio 4.3 tai uudempi, viivakoodinlukija ja käyttöopas.
- Tulostin: Jos tulostinta tarvitaan, ota yhteyttä Cepheidin myyntiedustajaan, joka voi järjestää suositellun tulostimen hankinnan.
- Koeputkiravistelijat
- Kertakäyttöiset, puhtaat siirtopipetit
- Kuiva näytetikku näytteen siirtämistä varten, kuten Cepheidin näytteenottolaitteessa oleva näytetikku (Cepheidin tuotenumero: 900-0370), Cepheidin potilaskohtainen kertakäyttöinen näytetikku (Cepheidin tuotenumero SDPS-120), tai Copanin kaksoisnäytetikku- ja siirtojärjestelmät (139C LQ STUART)

## 7 Varoitukset ja varotoimet

- Kaikkia biologisia näytteitä käytetyt kasetit ja reagenssit mukaan lukien on käsiteltävä tartuntavaarallisina aineina. Koska on usein mahdotonta tietää, mitkä näytteet ovat tartuntavaarallisia, kaikkia biologisia näytteitä on käsiteltävä vakiovarotoimenpiteitä noudattaen. Näytteiden käsittelyohjeistus on saatavana Yhdysvaltain tautienvalvonta- ja ehkäisykeskuksesta (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) ja CLSI-instituutista (Clinical and Laboratory Standards Institute).<sup>23,24</sup>
- Kemikaalien kanssa työskennellessä ja biologisia näytteitä käsitellessä on noudatettava laitoksen turvallisuustoimenpiteitä.
- Laboratoriotakkien ja käsineiden on oltava puhtaita. Käsineet on vaihdettava jokaisen näytteen prosessoinnin välillä.
- Xpert C. *difficile* BT -reagensseja ei saa korvata muilla reagensseilla.
- Xpert C. *difficile* BT -kasetin kannen saa avata vain, kun näytettä ja reagensseja lisätään tai näyte poistetaan alkuperäisestä kasetista testin uusimiseksi uudella kasetilla.
- Sellaista kasettia ei saa käyttää, joka on pudotettu sen jälkeen, kun se on poistettu pakkauksesta.
- Kasettia ei saa ravistaa. Kasetin pudottaminen tai ravistaminen kannen avaamisen jälkeen voi aiheuttaa kelpaamattomia tuloksia.
- Kasettia ei saa käyttää, jos sen reaktioputki on vaurioitunut.

- Näytetunnisteen tarraa ei saa asettaa kasetin kanteen tai viivakooditarraan.
- Jokaista näytekohtaista Xpert C. difficile BT -kasettia käytetään vain yhden testin prosessointiin. Käytettyä kasettia ei saa käyttää uudelleen.
- Biologisia näytteitä, siirtolaitteita ja käytettyjä kasetteja on pidettävä tartuntavaarallisina ja ne edellyttävät vakiovarotoimenpiteitä. Käytettyjen kasettien ja käyttämättömien reagenssien asianmukaisessa hävittämisessä on noudatettava laitoksen ympäristöä koskevia jätteenkäsittelytoimenpiteitä. Nämä materiaalit voivat olla kemiallista vaarallista jätettä ja voivat edellyttää erityisiä kansallisia tai alueellisia hävitystoimenpiteitä. Jos kansalliset tai alueelliset säännökset eivät anna selvää ohjeistusta asianmukaisesta hävittämisestä, biologiset näytteet ja käytetyt kasetit on hävitettävä WHO:n (Maaailman terveysjärjestö) lääkinnällisen jätteen käsittelyä ja hävittämistä koskevan ohjeistuksen mukaan.
- Mikäli työalue tai laitteisto kontaminoituu näytteestä tai kontroleista, kontaminoitunut alue on puhdistettava perusteellisesti kotitalouskäyttöön tarkoitettulla valkaisuaineliuksella (laimennussuhde 1:10) ja työalueen puhdistaminen toistettava 70-prosenttisellä etanolilla. Työpinnat on pyyhittävä täysin kuiviksi ennen jatkamista.

## 8 Kemialliset vaarat<sup>25,26</sup>

- Signaalisana: VAROITUS
- **YK:n GHS-järjestelmän -vaaralausekkeet:**
  - Haitallista nieltynä.
  - Ärsyttää ihoa.
  - Ärsyttää voimakkaasti silmiä.
- **YK:n GHS-järjestelmän turvalausekkeet:**
  - **Ennaltaehkäisy**
    - Pese huolellisesti käsittelyn jälkeen.
    - Syöminen, juominen ja tupakointi kielletty tätä tuotetta käytettäessä.
    - Vältettävä päästämistä ympäristöön.
    - Käytä suojakäsineitä/suojavaatetusta/silmiensuojainta/kasvonsuojainta.
  - **Pelastustoimenpiteet**
    - JOS KEMIKAALIA JOUTUU IHOLLE: Pese runsaalla vedellä ja saippualla.
    - Riisu ja pese saastunut vaatetus ennen uudelleenkäyttöä.
    - Erityiskäsittely, lisätietoa ensiapua koskevassa osassa.
    - Jos ilmenee ihoärsytystä: Hakeudu lääkäriin.
    - JOS KEMIKAALIA JOUTUU SILMIIN: Huuhto huolellisesti vedellä usean minuutin ajan. Poista piilolinssit, jos sen voi tehdä helposti. Jatka huuhtomista.
    - Jos silmä-ärsytys jatkuu: Hakeudu lääkäriin.
    - JOS KEMIKAALIA ON NIELTY: Ota välittömästi yhteys MYRKYTYSTIETOKESKUKSEEN tai lääkäriin, jos ilmenee pahoinvointia.
    - Huuhdo suu.
- **Varastoinen/hävittäminen**
  - Hävitä sisältö ja/tai astia paikallisten, alueellisten, kansallisten ja/tai kansainvälisten säännösten mukaan.

## 9 Näytteen ottaminen ja kuljettaminen

1. Ota muotoutumaton uloste puhtaaseen astiaan. Noudata *C. difficile* -testauksessa laitoksen näytteenottoa koskevaa ohjeistusta.
2. Merkitse potilastunnisteella ja lähetä laboratorioon testausta varten.
3. Varastoi näytettä 2–8 °C:ssa. Näyte pysyy stabiilina enintään 5 päivää varastoituna 2–8 °C:ssa. Vaihtoehtoisesti näytteitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20–30 °C) enintään 24 tuntia.

## 10 Toimenpide

### 10.1 Kasetin valmisteleminen

---

**Tärkeää** Aloita testi 30 minuutin sisällä siitä, kun näyte lisättiin kasettiin.

---

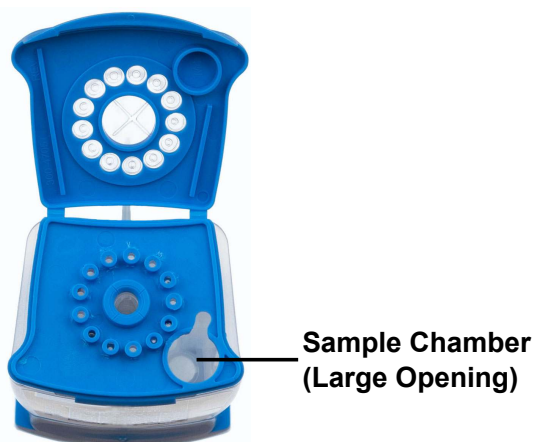
Näytteen lisääminen kasettiin:

1. Ota kasetti ja näyttereagenssi pakkauksesta.
  2. Upota näytetikku muotoutumattomaan ulostenäytteeseen hetkeksi. Näytetikun ei tarvitse olla täysin märkä.
  3. Työnnä näytetikku näyttereagenssin sisältävään putkeen.
- 

**Huomautus** Minimoi kontaminaation riskiä käyttämällä steriiliä sideharsoa.

---

4. Pidä näytetikun vartta lähellä putken reunaa, nosta näytetikku muutama millimetri putken pohjasta ja katkaise varsi työntämällä sitä putken reunaa vasten. Varmista, että näytetikku on riittävän lyhyt siten, että korkki voidaan sulkea kunnolla.
5. Sulje kansi ja vorteksoi korkealla nopeudella 10 sekuntia.
6. Avaa kasetin kansi. Käytä puhdasta siirtopipettiä ja siirrä näyttereagenssin koko sisältö kasetin näytekammioon.
7. Sulje kasetin kansi.



Kuva 1. Kasetti (kuva ylhäältä)



## 10.2 Testin aloittaminen

**Tärkeää** Jos käytät *GeneXpert Dx -järjestelmää*, varmista ennen testin aloittamista, että järjestelmä käyttää *GeneXpert Dx -ohjelmistoversiota 4.7b* tai sitä uudempaa versiota ja että ohjelmistoon on tuotu oikea analyysin määrittelytiedosto.

**Tärkeää** Jos käytät *GeneXpert Infinity -järjestelmää*, varmista ennen testin aloittamista, että järjestelmä käyttää *Xpertise-ohjelmistoversiota 6.4b* tai sitä uudempaa versiota ja että ohjelmistoon on tuotu oikea analyysin määrittelytiedosto.

Tässä osassa luetellaan testin ajamisen perusvaiheet. Yksityiskohtaiset ohjeet ovat *GeneXpert Dx -järjestelmän käyttöoppaassa* tai *GeneXpert Infinity -järjestelmän käyttöoppaassa*, riippuen käytössä olevasta mallista.

**Huomautus** Noudattamasi vaiheet voivat olla erilaisia, jos järjestelmänvalvoja muutti järjestelmän oletustyönkulun.

- Kytke *GeneXpert*-instrumentti päälle:
  - GeneXpert Dx -instrumenttia* käytettäessä kytketään ensin *GeneXpert Dx -instrumentti* päälle ja sen jälkeen tietokone. *GeneXpert*-ohjelmisto käynnistyy automaattisesti. Jos näin ei käy, kaksoinapsauta *GeneXpert Dx -ohjelmiston* pikakuvaketta *Windows®-työpöydällä*.
  - tai
  - GeneXpert Infinity -instrumenttia* käytettäessä käynnistetään instrumentti. *Xpertise-ohjelmisto* käynnistyy automaattisesti. Jos näin ei käy, kaksoinapsauta *Xpertise-ohjelmiston* pikakuvaketta *Windows®-työpöydällä*.
- Kirjaudu sisään *GeneXpert*-instrumenttijärjestelmän ohjelmistoon käyttäjänimellä ja salasanalla.
- Valitse **GeneXpert System** -ikkunasta **Luo testi (Create Test)** (*GeneXpert Dx*) tai **Tilaukset (Orders)** ja **Tilaa testi (Order Test)** (*Infinity*). Näyttöön avautuu **Luo testi (Create Test)** -ikkuna. **Skannaa potilastunnisteen viivakoodi (Scan Patient ID barcode)** -valintaikkuna avautuu.
- Skannaa tai kirjoita Potilastunniste (Patient ID). Jos Potilastunniste (Patient ID) kirjoitetaan, varmista, että Potilastunniste (Patient ID) kirjoitetaan oikein. Potilastunniste (Patient ID) liitetään testituloksiin ja se näytetään **Näytä tulokset (View Results)** -ikkunassa ja kaikissa raporteissa. **Skannaa näytetunnisteen viivakoodi (Scan Sample ID barcode)** -valintaikkuna avautuu.
- Skannaa tai näppäile Näytetunniste (Sample ID). Jos Näytetunniste (Sample ID) näppäillään, varmista, että Näytetunniste (Sample ID) kirjoitetaan oikein. Näytetunniste (Sample ID) liitetään testituloksiin ja se näytetään **Näytä tulokset (View Results)** -ikkunassa ja kaikissa raporteissa. **Skannaa kasetin viivakoodi (Scan Cartridge Barcode)** -valintaikkuna avautuu.
- Skannaa kasetissa oleva viivakoodi. Ohjelmisto käyttää viivakoodin tietoja ja täyttää automaattisesti seuraavien kenttien tiedot: Valitse määrittäminen (Select Assay), Reagenssierän tunnistus (Reagent Lot ID), Kasetin sarjanro (Cartridge SN) ja Viimeinen käyttöpäivä (Expiration Date).

**Huomautus** Jos kasetin viivakoodia ei voida skannata, toista testi uudella kasetilla. Jos olet skannannut kasetin viivakoodin ohjelmistoon eikä analyysin määrittelytiedosto ole saatavilla, esiin ilmestyvä näyttö osoittaa, että analyysin määrittelytiedostoa ei ole ladattu järjestelmään. Jos tällainen näyttö ilmestyy, ota yhteys Cepheidin tekniseen tukeen.

7. Valitse **Aloita testi (Start Test)** (GeneXpert Dx) tai **Lähetä (Submit)** (Infinity). Kirjoita tarvittaessa salasana esiin tulevaan valintaikkunaan.
8. *GeneXpert Infinity* -järjestelmän kyseessä ollen kasetti asetetaan liukuhihnalle. Kasetti ladataan automaattisesti, testi ajetaan ja sen jälkeen käytetty kasetti asetetaan jätesäiliöön.

tai

*GeneXpert Dx* -instrumentin kyseessä ollen:

- a) Avaa vihreällä vilkkuvalla valolla varustettu instrumenttimoduulin luukku ja lataa kasetti.
- b) Sulje luukku. Testi käynnistyy ja vihreä valo lakkaa vilkkumasta. Kun testi on valmis, valo sammuu.
- c) Odota, kunnes järjestelmä avaa luukun lukon ennen moduulin luukun avaamista. Poista sitten kasetti.
- d) Hävitä käytetyt kasetit asianmukaiseen jätesäiliöön laitoksen vakiomenetelmien mukaan.

## 11 Tulosten näyttäminen ja tulostaminen

Tässä osassa luetellaan kaikki tulosten näyttämisen ja tulostamisen perusvaiheet. Yksityiskohtaiset tulosten näyttämisen- ja tulostamisohjeet ovat *GeneXpert Dx* -järjestelmän käyttöoppaassa tai *GeneXpert Infinity* -järjestelmän käyttöoppaassa, riippuen käytössä olevasta mallista.

1. Näytä tulokset valitsemalla kuvake **Näytä tulokset (View Results)**.
2. Kun testi on tehty, näytä tulokset ja/tai laadi PDF-raporttiedosto valitsemalla **Raportti (Report)** -painike **Näytä tulokset (View Results)** -ikkunasta.

## 12 Laadunvalvonta

Jokaisessa testissä on näytteen prosessointikontrolli (SPC) ja koettimen tarkistuskontrolli (PCC).

- **Näytteen prosessointikontrolli (SPC):** Varmistaa, että näyte prosessoitiin oikein. Näytteen prosessointikontrolli (SPC) sisältää *Bacillus globigini* pesäkkeitä jokaiseen kasettiin sisällytetyn kuivan helmen muodossa. Tällä varmistetaan näytteen riittävä prosessointi. Näytteen prosessointikontrolli (SPC) varmistaa, että *C. difficile* bakteerien ja pesäkkeen lyysi on tapahtunut, jos organismeja esiintyy, ja varmistaa että näytteen prosessointi on riittävä. Tämän lisäksi tämä kontrolli havaitsee näytteeseen liittyvän reaaliaikaisen PCR-testin estymisen, varmistaa että PCR-reaktio-olosuhteet (lämpötila ja aika) ovat asianmukaiset amplifikointireaktiota varten ja että PCR-reagenssit toimivat. Näytteen prosessointikontrollin (SPC) on oltava positiivinen negatiivisessa näytteessä, mutta positiivisessa näytteessä se voi olla negatiivinen tai positiivinen. Näytteen prosessointikontrolli (SPC) läpäistään, jos se täyttää validoidut hyväksymiskriteerit.
- **Koettimen tarkistuskontrolli (PCC):** Ennen PCR-reaktion alkamista GeneXpert-järjestelmä mittaa fluoresenssisignaalin koettimista ja tarkkailee helmen nesteytystä, reaktioputken täyttymistä, koettimen eheyttä ja väriaineen stabiiliteettia. Koettimen tarkistus läpäistään, jos se täyttää sovitut hyväksymiskriteerit.

## 13 Tulosten tulkitseminen

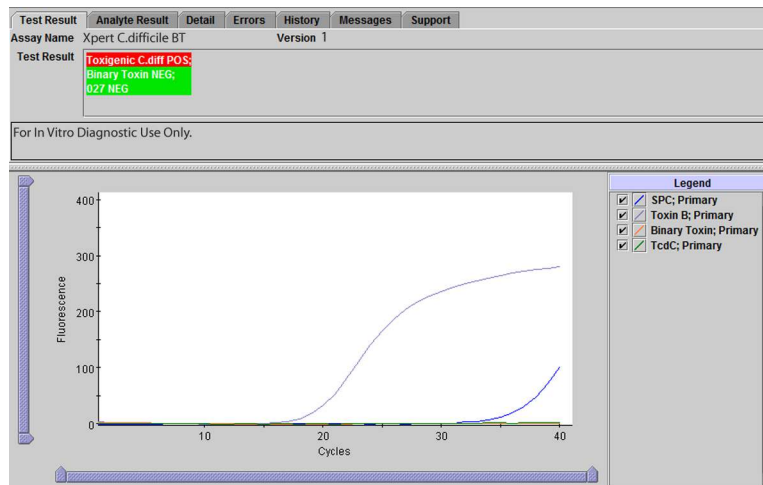
-järjestelmät tulkitsevat tulokset mitatuista fluoresenssisignaaleista ja sisällytetyistä laskenta-algoritmeista ja ne näytetään **Näytä tulokset (View Results)** -ikkunassa. Seuraavassa taulukossa esitetään kaikki mahdolliset tulokset.

**Taulukko 1. Xpert C. difficile BT -testin tulokset ja tulkinta**

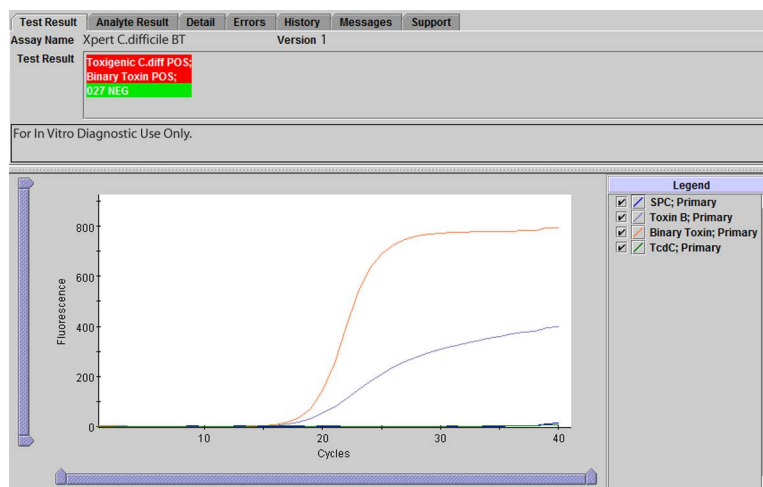
Tulos	Tulkinta
<p><b>Toksigeeninen C. diff POS, binaarinen toksiini NEG, 027 NEG (Toxigenic C. diff POS, Binary Toxin NEG, 027 NEG)</b></p> <p>Ks. Kuva 2.</p>	<p>Toksiinia tuottavan <i>C. difficile</i> kohde-DNA-sekvenssejä havaitaan.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Toksiinia tuottava <i>C. difficile</i> — toksiinia tuottavan <i>C. difficile</i> kohteen (B-toksiinigeeni) Ct-arvo on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste vähimmäisasetuksen yläpuolella.</li> <li>Binaarista toksiinigeeniä ja <i>tcdC:n</i> poistoa nukleotidistä 117 ei havaittu.</li> <li>Näytteen prosessointikontrolli (SPC) — Ei koske (NA); Näytteen prosessointikontrolleja (SPC) ei huomioida, sillä <i>C. difficile</i> kohdeamplifikointi voi kilpailla tämän kontrollin kanssa.</li> <li>Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>
<p><b>Toksigeeninen C. Diff POS; binaarinen toksiini POS, 027 NEG (Toxigenic C. diff POS, Binary Toxin POS, 027 NEG)</b></p> <p>Ks. Kuva 3.</p>	<p>Toksiinia tuottavan <i>C. difficile</i> kohde-DNA-sekvenssejä havaitaan.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Toksiinia tuottavan <i>C. difficile</i> kohteiden (B-toksiinigeeni plus binaarinen toksiinigeeni) Ct-arvot ovat kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepisteet vähimmäisasetuksen yläpuolella; <i>tcdC:n</i> poistoa nukleotidistä 117 ei havaittu.</li> <li>Näytteen prosessointikontrolli (SPC) — Ei koske (NA); Näytteen prosessointikontrolleja (SPC) ei huomioida, sillä <i>C. difficile</i> kohdeamplifikointi voi kilpailla tämän kontrollin kanssa.</li> <li>Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>
<p><b>Toksigeeninen C. diff POS, binaarinen toksiini POS, 027 OTAKSUTTU 027 POS ( Toxigenic C. diff POS, Binary Toxin POS, 027 PRESUMPTIVE POS)</b></p> <p>Ks. Kuva 4.</p>	<p>Toksiinia tuottavan <i>C. difficile</i> ja otaksuttavan ribotyypin 027 kohde-DNA-sekvenssejä havaitaan.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kaikki toksiinia tuottavan <i>C. difficile</i> otaksuttavien ribotyypin 027 kohteiden (B-toksiinigeeni ja <i>tcdC:n</i> poisto nukleotidistä 117) Ct-arvot ovat kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepisteet vähimmäisasetuksen yläpuolella.</li> <li>Näytteen prosessointikontrolli (SPC) — Ei koske (NA); Näytteen prosessointikontrolleja (SPC) ei huomioida, sillä <i>C. difficile</i> kohdeamplifikointi voi kilpailla tämän kontrollin kanssa.</li> <li>Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>
<p><b>Toksigeeninen C. diff NEG, binaarinen toksiini POS, 027 NEG (Toxigenic C. diff NEG, Binary Toxin POS, 027 NEG)</b></p> <p>Ks. Kuva 5.</p>	<p><i>C. difficile</i> B-toksiinigeenin sekvenssejä ei havaittu; mutta toinen DNA-kohde (binaarinen toksiinigeeni) havaittiin ja sen Ct-arvo on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste vähimmäisasetuksen yläpuolella. Vain binaarisen toksiinipositivisuuden kliinistä merkitystä ei ole vielä määritetty.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Näytteen prosessointikontrolli (SPC) — Ei koske (NA); Näytteen prosessointikontrolleja (SPC) ei huomioida, sillä <i>C. difficile</i> kohdeamplifikointi voi kilpailla tämän kontrollin kanssa.</li> <li>Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>

Tulos	Tulkinta
<p><b>Toksigeeninen C. diff NEG; binaarinen Toksiini NEG, 027 NEG (Toxigenic C. diff NEG, Binary Toxin NEG, 027 NEG)</b></p> <p>Ks. Kuva 6.</p>	<p><i>C. difficile</i>n kohde-DNA-sekvenssejä (B-toksiinigeeni, binaarinen Toksiinigeeni) ei havaittu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Toksiinia tuottavia <i>C. difficile</i>n geenisekvenssejä (B-toksiinigeeni ja binaarinen Toksiinigeeni) ei havaittu; muita toksigeenisen <i>C. difficile</i>n DNA-kohteita (<i>tcdC:n</i> poisto nukleotidistä 117) ei havaittu.</li> <li>Näytteen prosessointikontrolli (SPC) – LÄPÄISTY (PASS); Näytteen prosessointikontrollin (SPC) kynnysarvo (Ct-arvo) on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste vähimmäisasetuksen yläpuolella.</li> <li>Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>
<p><b>MITÄTÖN (INVALID)</b></p> <p>Ks. Kuva 7.</p>	<p><i>C. difficile</i>n kohde-DNA:n esiintymistä tai puuttumista ei voida määrittää. Toista testi, ohjeet Osa 15. Näytteen prosessointikontrolli (SPC) ei täytä hyväksymiskriteerejä, näytettä ei prosessoitu asianmukaisesti tai PCR-reaktio estyi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MITÄTÖN (INVALID) — <i>C. difficile</i>n kohde-DNA:n esiintymistä tai puuttumista ei voida määrittää.</li> <li>Näytteen prosessointikontrolli (SPC) — FAIL (EPÄONNISTUI); näytteen prosessointikontrollin (SPC) kohdetulos on negatiivinen ja näytteen prosessointikontrollin (SPC) Ct-arvo ei ole kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste on vähimmäisasetuksen alapuolella.</li> <li>Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>
<p><b>VIRHE (ERROR)</b></p>	<p><i>C. difficile</i>n kohde-DNA:n esiintymistä tai puuttumista ei voida määrittää. Toista testi, ohjeet Osa 15. Koettimen tarkistuskontrolli epäonnistui luultavasti siitä syystä, että reaktioputki täytettiin virheellisesti, koettimen eheysongelma havaittiin tai paineen enimmäisrajat ylitettiin.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>B-toksiini — EI TULOSTA (NO RESULT)</li> <li>Binaarinen Toksiini — EI TULOSTA (NO RESULT)</li> <li><i>tcdC:n</i> poisto nukleotidistä 117 — EI TULOSTA (NO RESULT)</li> <li>*NÄYTTEEN PROSESSOINTIKONTROLLI (SPC) — EI TULOSTA (NO RESULT)</li> <li>Koettimen tarkistus — EI LÄPÄISTY (FAIL)*; kaikkia tai yhtä koettimen tarkistustuloksista ei läpäisty.</li> </ul> <p>* Jos koettimen tarkistus läpäistiin, virheen syy on järjestelmäkomponentin toimintahäiriö.</p>
<p><b>EI TULOSTA (NO RESULT)</b></p>	<p><i>C. difficile</i>n kohde-DNA:n esiintymistä tai puuttumista ei voida määrittää. Toista testi, ohjeet Osa 15. Tietoa ei kerätty riittävää määrää testituloksen aikaansaamiseen (esimerkiksi käyttäjä pysäytti meneillään olleen testin).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>B-toksiini (<i>tcdB</i>) — EI TULOSTA (NO RESULT)</li> <li>Binaarinen Toksiini (<i>cdt</i>) — EI TULOSTA (NO RESULT)</li> <li><i>tcdCΔ117</i> — EI TULOSTA (NO RESULT)</li> <li>NÄYTTEEN PROSESSOINTIKONTROLLI (SPC) – EI TULOSTA (NO RESULT)</li> <li>Koettimen tarkistus – EI KOSKE (NA)</li> </ul>

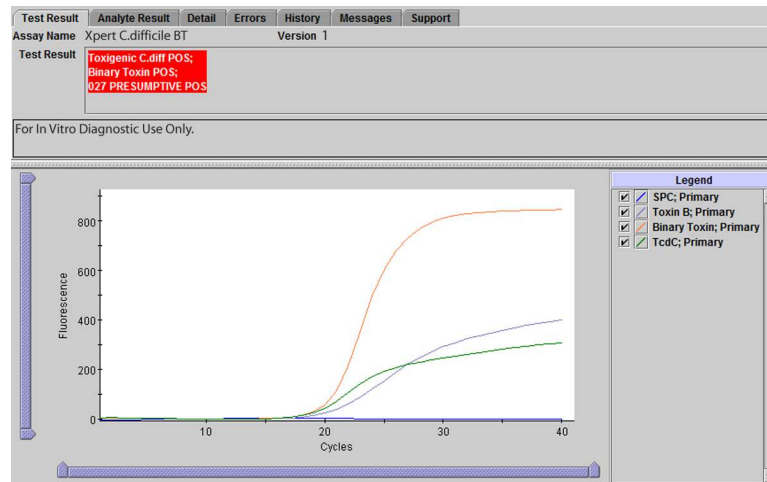
**Huomautus** Tässä osassa esitetyt näytöt (kuva 2, kuva 3, kuva 4, kuva 5, kuva 6 ja kuva 7) ovat -järjestelmästä, jossa käytettiin -ohjelmistoa.



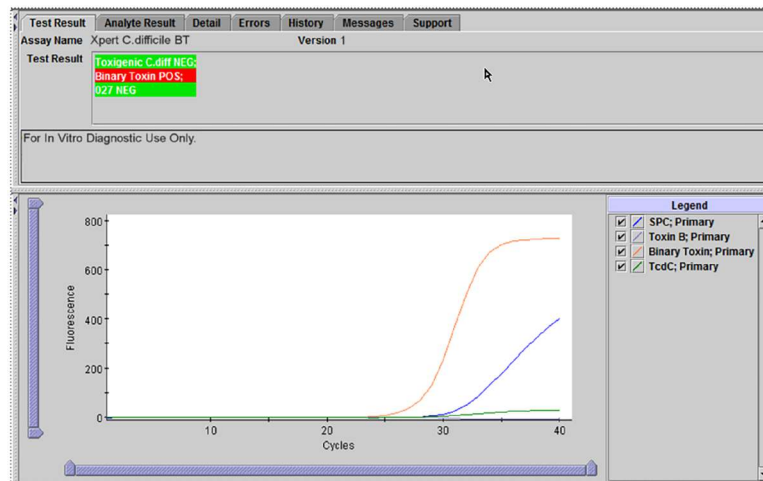
**Kuva 2. Esimerkki positiivisesta C. diff -toksigeenisyydestä, negatiivisesta binaarisesta toksiinista ja negatiivisista 027-tuloksista**



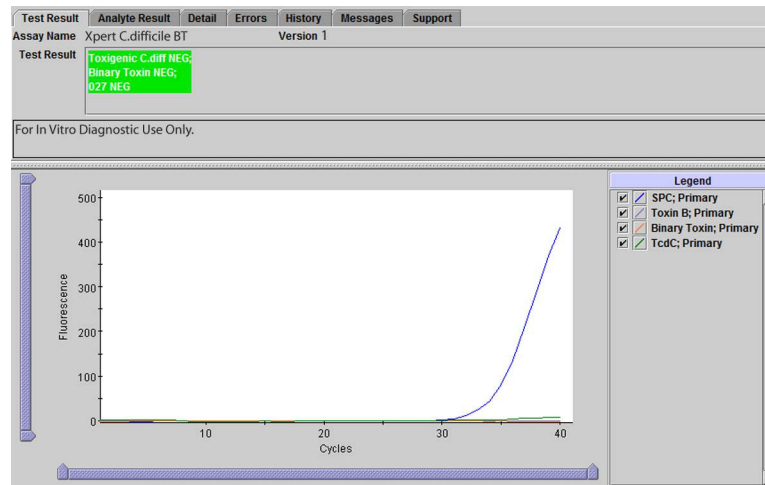
**Kuva 3. Esimerkki positiivisesta C. diff -toksigeenisyydestä, positiivisesta binaarisesta toksiinista ja negatiivisista 027-tuloksista**



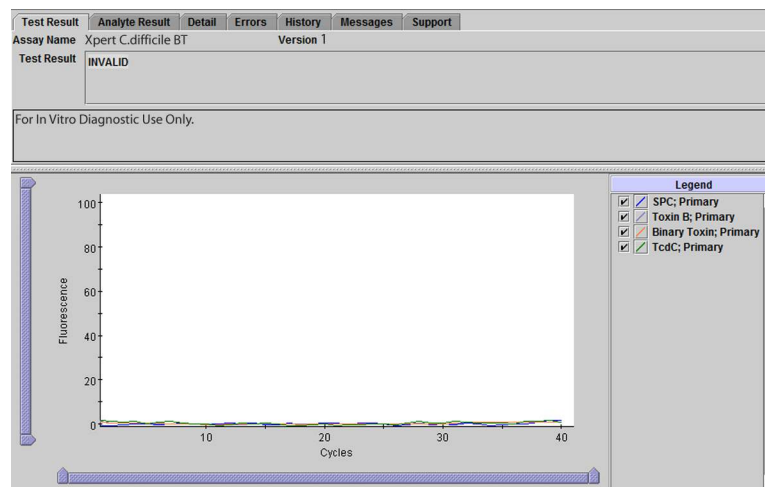
**Kuva 4. Esimerkki positiivisesta C. diff -toksigeenisyydestä, positiivisesta binaarisesta toksiinista ja otaksuttavista positiivisista 027-tuloksista**



**Kuva 5. Esimerkki negatiivisesta C. diff -toksigeenisyydestä, positiivisesta binaarisesta toksiinista ja negatiivisista 027-tuloksista**



**Kuva 6. Esimerkki negatiivisesta C. diff -toksigeenisyydestä, negatiivisesta binaarisesta toksiinista ja negatiivisista 027-tuloksista**



**Kuva 7. Esimerkki mitättömästä tuloksesta**

## 14 Syyt testin uusimiseen

Jos yksikään seuraavassa mainituista testituloksista tulee esiin, uusi testi yhden kerran osassa Osa 15 annettujen ohjeiden mukaan.

- **MITÄTÖN (INVALID)** viittaa siihen, että näytteen prosessointikontrolli (SPC) epäonnistui. Näytettä ei prosessoitu asianmukaisesti tai PCR-reaktio estettiin.
- **VIRHE (ERROR)** viittaa siihen, että koettimen tarkistuskontrolli (PCC) epäonnistui ja testi keskeytettiin mahdollisesti siitä syystä, että reaktioputki täytettiin virheellisesti, reagenssikoettimen cheysongelma havaittiin tai paineen enimmäisrajat ylitettiin tai venttiilin sijaintivirhe havaittiin.
- **EI TULOSTA (NO RESULT)** viittaa siihen, että tietoa ei kerätty riittävää määrää. Esimerkiksi käyttäjä pysäytti meneillään olevan testin.

## 15 Testitoimenpiteen uusiminen

Uutta kasettia (kasettia ei saa käyttää uudelleen) ja uusia reagensseja on käytettävä määrittämättömän testin uusimiseen 3 tunnin sisällä.

1. Ota uusi kasetti pakkauksesta.
2. Siirrä kaikki jäljellä oleva sisältö näytekammioista uuteen näyttereagenssipulloon kertakäyttöisellä siirtopipetillä.
3. Vorteksoi ja lisää näyttereagenssin koko sisältö uuden Xpert *C. difficile* BT -kasetin näytekammioon.
4. Sulje kansi ja aloita uusi testi.

Kun määrittämätön tulos uusitaan 3 tunnin jälkeen, uusi testi uudella, alkuperäisen potilasnäytteen tikkunäytteellä.

## 16 Rajoitukset

- Toksinotyyppejä XIV edustavat ei-027-isolaatit raportoidaan muodossa **Toksigeeninen C. diff POS; binaarinen toksini POS; 027 OTAKSUTTU POS (Toxigenic C. diff POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS)** Xpert *C. difficile* BT -testiä käyttäen.
- Testitulokset **Toksigeeninen C. diff NEG; binaarinen toksini POS, otaksuttu 027 NEG (Toxigenic C. diff NEG; Binary Toxin POS, Presumptive 027 NEG)** Xpert *C. difficile* BT -testillä voi pitää sisällään määrityksen havaitsemisrajan alapuolisen B-toksiinigeenin ja/tai *tdcA*:n poiston.
- Toisinaan toksinotyyppijä IV, V ja X edustavat ei-027-isolaatit raportoidaan muodossa **Toksigeeninen C. diff POS; binaarinen toksini POS; 027 OTAKSUTTU POS (Toxigenic C. diff POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS)** Xpert *C. difficile* BT -testiä käyttäen.
- Xpert *C. difficile* BT -testin suorituskyky validoitiin vain tässä tuoteselosteessa annetuilla menetelmillä. Näihin menetelmiin tehdyt muutokset voivat muuttaa testin suorituskykyä.
- Xpert *C. difficile* BT -testin tuloksia on tulkittava yhdessä muiden kliinikolle saatavana olevien laboratorio- ja kliinisten tietojen kanssa.
- Virheellisiä testituloksia voi esiintyä virheellisen näytteenoton johdosta, suositellun näytteenotto-, käsittely- ja varastointimenetelmien laiminlyönnistä, teknisen virheen johdosta, näytteiden sekoittamisen johdosta tai siitä syystä, että näytteessä olevien mikro-organismien määrä on liian alhainen testin havaittavaksi. Tämän tuoteselosteen ohjeiden huolellinen noudattaminen on edellytys virheellisten tulosten välttämiseksi.
- Testitoimenpiteen uusimiseen liittyvän laimennustekijän johdosta on mahdollista, että *C. difficile* positiiviset näytteet, jotka ovat hyvin lähellä Xpert *C. difficile* BT -testin havaitsemisrajaa tai sen havaitsemisrajalla, voivat aiheuttaa virheellisen negatiivisen tuloksen uusintatestissä.
- Xpert *C. difficile* BT -testin inhibiitori on havaittu seuraavien aineiden esiintyessä: Sinkkioksidivoide ja Vagisil®-voide.
- Muut kuin ribotyypin 027 kannat voivat aiheuttaa CDI-epidemioita.
- Virheellisesti negatiivisia tuloksia voi esiintyä, kun infektiivalla organismilla on genomin mutaatioita, lisäyksiä, poistoja tai uudelleenjärjestäytymiä tai kun testi tehdään sairauden hyvin aikaisessa vaiheessa.



- Immuunipuutteisilta potilailta saadut positiiviset tulokset voivat heijastaa oireettoman *C. difficile* olemassaoloa.
- *C. difficile* nukleinihappojen havaitseminen ulosteessa vahvistaa organismien esiintymisen ripulipotilailla, mutta ei ehkä merkitse sitä, että *C. difficile* on ripulin syy.
- Suorituskykyominaisuuksia ei määritetty <2-vuotiaille potilaille.
- Alukkeen tai koettimen sitoutuvilla alueilla olevat mutaatiot tai polymorfismit voivat vaikuttaa kohteena olevien *C. difficile* tyyppien havaitsemiseen ja aiheuttaa virheellisen negatiivisen tuloksen.

## 17 Odotusarvot

Xpert *C. difficile* BT -testin kliiniseen tutkimukseen otettiin yhteensä 2293 muotoutumatonta ulostenäytettä 7 tutkimuskeskuksesta ympäri Yhdysvaltoja ja Kanadaa. Toksigeenisen *C. difficile* positiivisten viljelytapauksen lukumäärä ja prosentti viljelyn, iän ja sukupuolen mukaan, esitetään seuraavissa taulukoissa.

**Taulukko 2. Toksigeenisen *C. difficile* havittu esiintyvyys ikäryhmän mukaan<sup>a</sup>**

Ikäryhmä	N	Toksigeenisen <i>C. difficile</i> esiintyvyys (mukaan lukien 027)	Binaarisen toksiinin esiintyvyys	Ribotyypin 027 esiintyvyys
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)
<b>Yhteensä</b>	<b>2293</b>	<b>18,8 % (430/2293)</b>	<b>7,2 % (165/2293)</b>	<b>5,5 % (125/2293)</b>

<sup>a</sup> Esiintyvyys Xpert-tulosten mukaan.

**Taulukko 3. Toksigeenisen *C. difficile* havittu esiintyvyys sukupuolen mukaan<sup>a</sup>**

Sukupuoli	N	Toksigeenisen <i>C. difficile</i> esiintyvyys (mukaan lukien 027)	Binaarisen toksiinin esiintyvyys	Ribotyypin 027 esiintyvyys
Mies	1072	18,2 % (195/1072)	6,3 % (68/1072)	5,0 % (54/1072)
Nainen	1221	19,2 % (235/1221)	7,9 % (97/1221)	5,8 % (71/1221)
<b>Yhteensä</b>	<b>2293</b>	<b>18,8 % (430/2293)</b>	<b>7,2 % (165/2293)</b>	<b>5,5 % (125/2293)</b>

<sup>a</sup> Esiintyvyys Xpert-tulosten mukaan.

## 18 Suorituskykyominaisuudet

### 18.1 Kliininen suorituskyky

Xpert *C. difficile* BT -testin suorituskykyominaisuudet määritettiin prospektiivisessa monikeskustutkimuksessa seitsemässä laitoksessa Yhdysvalloissa ja Kanadassa vertaamalla Xpert *C. difficile* BT -testiä viiteviljelyyn, jota seurasi isolaattien CCCN-testaus ja toksigeenisten kantojen kantatyypitys PCR-ribotyypityksellä.

Tutkittaviin kuului henkilöitä, joiden säännöllinen hoito edellytti *C. difficile* testausta. Kunkin muotoutumattoman ulostenäytteen jäljelle jäänyt osa saatiin testattavaksi Xpert *C. difficile* BT -testillä. Jäljelle jäänyt ylimääräinen näyte lähetettiin keskuslaboratorioon viiteviljely- ja B-sytotoksiinitestausta varten. Jokainen ulostenäyte inokuloitiin suoraan valmiiksi redusoituun CCFA-D-maljaan (sikloseriini-kefoksitiini-fruktoosi-agar) ja CCMB-TAL-liemeen (sykloseriini-kefoksitiini-mannitoli ja taurokolaatti-lysotsyymikysteiini). 24 tunnin jälkeen CCMB-TAL-liemi alaviljeltiin toiseen CCFA-E-maljaan (CCFA-Enriched, rikastettu). Tähän suora-rikastettuun viljelymenetelmään viitataan tästä eteenpäin viiteviljelyinä.

Jos *C. difficile* eristettiin CCFA-D-maljasta ja isolaatti oli positiivinen CCCN-testillä, näyte luokiteltiin ”toksigeeniselle *C. difficile*lle positiiviseksi” eikä CCFA-E-maljaa lisäanalysoitu. Jos *C. difficile*ä ei eristetty CCFA-D-maljasta tai jos isolaatti oli negatiivinen solun CCN-määrityksellä, CCFA-E-malja lisäanalysoitiin.

Jos CCFA-E oli *C. difficile*lle positiivinen ja isolaatti oli CCCN-testille positiivinen, näyte luokiteltiin ”toksigeeniselle *C. difficile*lle positiiviseksi”. Näyte raportoitiin ”negatiiviseksi”, jos CCFA-E oli *C. difficile*lle negatiivinen tai isolaatti havaittiin negatiiviseksi CCCN-testillä.

Viiteviljelytestauksen jälkeen toksigeeniselle *C. difficile*lle positiiviset isolaatit lähetettiin toiseen viitelaboratorioiden ryhmään PCR-ribotyypityksellä tehtävää kannan tunnistamista varten.

Xpert *C. difficile* BT -testin suorituskyky laskettiin suhteessa suoran viljelyn tuloksiin kantatyypityksen kanssa ja viiteviljelyn tuloksiin kantatyypityksen kanssa.

### 18.2 Kokonaistulokset

Xpert *C. difficile* BT -testillä, viljelyllä ja kantatyypityksellä testattiin yhteensä 2293 näytettä.

#### 18.2.1 Suorituskykytulokset vs. suora viljely

Suhteessa suoraan viljelyyn PCR-ribotyypityksellä Xpert *C. difficile* BT -testissä toksigeenisen *C. difficile* herkkyyden ja spesifisyys olivat vastaavasti 98,78 % ja 90,86 %. Xpert *C. difficile* BT -testi osoitti myös 100 %:n positiivista yhtäpitävyyttä ja 97,70 %:n negatiivista yhtäpitävyyttä ribotyypin 027 osalta (ks. seuraava taulukko).

**Taulukko 4. Xpert *C. difficile* BT -testin suorituskyky vs suora viljely ja PCR-ribotyypitys**

Suora viljely ja PCR-ribotyypitys					
		Toksiini B+ 027+	Toksiini B+ 027-	NEG	Yhteensä
Xpert <i>C. difficile</i> BT <sup>b</sup>	Toksiini B+ 027+	74	4	47	125
	Toksiini B+ 027-	0	164	140	304 <sup>a</sup>
	NEG	0	3	1860	1863
	Yhteensä	74	171	2047	2292 <sup>a</sup>
		<b>Toksigeeninen <i>C. difficile</i></b>		<b>Toksigeeninen <i>C. difficile</i> / 027</b>	
		Herkkyys: 98,78 % (242/245) Spesifisyys: 90,86 % (1860/2047) Tarkkuus: 91,71 % (2102/2292) PPV <sup>c</sup> : 56,41 % (242/429) NPV <sup>d</sup> : 99,84 % (1860/1863)		Positiivinen yhtäpitävyys: 100 % (74/74) Negatiivinen yhtäpitävyys: 97,70 % (2167/2218) Tarkkuus: 97,77 % (2241/2292) PPV: 59,20 % (74/125) NPV: 100 % (2218/2218)	

a. Yksi isolaatti ei ollut tyypitettävissä kontaminaation johdosta: tätä näytettä ei sisällytetty suorituskykytilastoihin.

b. Esitetyt Xpert-tulokset ovat ensimmäisen tai toisen yrityksen osalta. Noin 3,2 % näytteistä oli määrittämättömiä ensimmäisellä yrityksellä.

c. Positiivinen ennakoiva arvo

d. Negatiivinen ennakoiva arvo

### 18.2.2 Suorituskyky vs. viiteviljely

Suhteessa viiteviljelyyn PCR-ribotyypityksellä Xpert *C. difficile* BT -testissä toksigeenisen *C. difficilen* herkkyys ja spesifisyys olivat vastaavasti 93,39 % ja 94,02 %. Xpert *C. difficile* BT-testi osoitti myös 98,89 %:n positiivista yhtäpitävyyttä ja 98,36 %:n negatiivista yhtäpitävyyttä ribotyypin 027 osalta (ks. taulukko 5).

**Taulukko 5. Xpert *C. difficile* BT -testin suorituskyky vs. viiteviljely ja PCR-ribotyypitys**

Viiteviljely ja PCR-ribotyypitys					
		Toksiini B+ 027+	Toksiini B+ 027-	NEG	Yhteensä
<b>Xpert C. <i>difficile</i> BT<sup>b</sup></b>	<b>Toksiini B+ 027+</b>	89	5	31	125
	<b>Toksiini B+ 027-</b>	0	217	86	303 <sup>a</sup>
	<b>NEG</b>	1	21	1841	1863
	<b>Yhteensä</b>	90	243	1958	2291 <sup>a</sup>
		<b>Toksigeeninen <i>C. difficile</i></b>		<b>Toksigeeninen <i>C. difficile</i> / 027</b>	
		Herkkyyks: 93,39 % (311/333) Spesifisyys: 94,02 % (1841/1958) Tarkkuus: 93,93 % (2152/2291) PPV <sup>c</sup> : 72,66 % (311/428) NPV <sup>d</sup> : 98,82 % (1841/1863)		Positiivinen yhtäpitävyys: 98,89 % (89/90) Negatiivinen yhtäpitävyys: 98,36 % (2165/2201) Tarkkuus: 98,38 % (2254/2291) PPV: 71,20 % (89/125) NPV: 99,95 % (2165/2166)	

a. Kaksi isolaattia ei ollut tyyppitettävissä kontaminaation johdosta: näitä näytteitä ei sisällytetty suorituskykytilastoihin.

b. Esitetyt Xpert-tulokset ovat ensimmäisen tai toisen yrityksen osalta. Noin 3,2 % näytteistä oli määrittämättömiä ensimmäisellä yrityksellä.

c. Positiivinen ennakoiva arvo.

d. Negatiivinen ennakoiva arvo.

### 18.2.3 Yhteenveto

Seuraavassa taulukossa luetellaan näytteiden kokonaismäärä kunkin eri testituloksen osalta yhteensä 2293 näytteestä, jotka sisällytettiin kliinisen suorituskyvyn tieteanalyysiin.

**Taulukko 6. Xpert C. *difficile* BT Testin yleinen suorituskyky**

Testitulos	N
Toxigenic C. diff POS; Binary Toxin NEG; 027 NEG	272
Toxigenic C. diff POS; Binary Toxin POS; 027 NEG	36
Toxigenic C. diff POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS	122
Toxigenic C. diff NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG	7 <sup>a</sup>
Toxigenic C. diff NEG; Binary Toxin NEG; 027 NEG	1856
<b>Yhteensä</b>	<b>2293</b>

a Lisätestauksessa 7 kannasta 4 kannan osoitettiin pitävän sisällään B-toksiinigeeniä.

## 18.2.4 Antibioottien käyttö

Päätietojoukkoon sisällytetyn 2293 tapauksen joukossa raportoitiin antibioottien käyttöä 2 kuukauden sisällä ennen näytteenottoa 1630 tutkittavan osalta ja 570 tutkittavan osalta vahvistettiin, ettei antibiootteja ollut käytetty; 93 tapauksessa ei antibioottien käyttöä tiedetty. Antibioottien käyttö ei aiheuttanut tilastollisesti merkittävää eroa testin suorituskyvyssä.

## 19 Analyyttinen suorituskyky

### 19.1 Analyyttinen spesifisyys

Kaksi tutkimusta tehtiin Xpert C. difficile -testin analyttisen spesifisyyden määrittämiseksi. Ensimmäiseen tutkimukseen sisällytettiin *Clostridium difficile* fylogeneettisesti liittyviä kantoja tai mahdollisesti potilaiden suolessa esiintyvää bakteeristoa. Viisikymmentäviisi (55) kantaa kerättiin, kvantitoitiin ja testattiin Xpert C. difficile BT -testillä. Kannat olivat peräisin ATCC-kokoelmasta (American Type Culture Collection), CCUG-kokoelmasta (Culture Collection University of Göteborg), DSMZ-kokoelmasta (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures), Yhdysvaltain taudinhallinta- ja estämiskeskuksesta (U.S. Centers for Disease Control and Prevention), julkisen terveyden instituutista (Institute of Public Health), Mariborista Sloveniasta, SMI-instituutista (Swedish Institute for Infectious Disease Control).

Testattujen bakteerilajien joukossa oli kymmenen (10) ei-toksigeenistä C. difficile kantaa ja yksitoista (11) ei-C. difficile Clostridiumin lajia. Testatut organismit tunnistettiin joko grampositiivisiksi (37) tai gramnegatiivisiksi (18). Organismit luokiteltiin edelleen aerobisiksi (24), anaerobisiksi (29) tai mikroaerobisiksi (2).

Kukin kanta testattiin kolmena kappaleena pitoisuuksilla, joiden vaihteluväli oli  $1,1 \times 10^8$ – $2,2 \times 10^{10}$  PMY-yksikköä/näytetikku. Tutkimukseen sisällytettiin positiiviset ja negatiiviset kontrollit.

Tämän tutkimuksen ehtojen mukaan kaikkien isolaattien raportoidut tulokset olivat **Toxigenic C. diff NEG; Binary Toxin NEG; 027 NEG** (ks. taulukko 7). Analyttinen spesifisyys oli 100 %.

Lisäsarja ei-hajottavia Clostridium-lajeja testattiin binäärisen toksinimäärityksen spesifisyyden osoittamiseksi.

**Taulukko 7. Binaarisen toksinigeenin spesifisyystutkimuksen tulokset**

Suku	Laji	Testattu määrä	A/B-toksiini	Binaarinen toksiiini
<i>Clostridium</i>	<i>aldenense</i>	2	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>aminovalericumin kaltainen</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

Suku	Laji	Testattu määrä	A/B-toksiini	Binaarinen toksiini
<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
<i>Clostridium</i>	<i>mangenotii</i>	1	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>mayombein kaltainen</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</i> tyyppi E	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>laji</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</i> ryhmä	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

Suku	Laji	Testattu määrä	A/B-toksiini	Binaarinen toksiini
<i>Clostridium</i>	<i>xyloano/aerotolerans</i>	1	neg	neg
<i>Clostridium</i>	<i>difficile</i> RT 027	5	+	+
<i>Clostridium</i>	<i>difficile</i> RT 078	2	+	+

Kaikki ei-binaariset isolaatteja sisältävät toksiinit olivat negatiivisia Xpert *C. difficile* BT -testillä.

## 19.2 Analyyttinen herkkyys

Tutkimuksia tehtiin 95 %:n luottamusvälien määrittämiseksi analyttistä havaitsemisrajaa (LoD) varten laimentamalla *C. difficile* ihmisperäiseen ulostematriisiin, joka Xpert *C. difficile* BT -testillä voidaan määrittää. Ulostematriisissa oli ihmisperäistä nestemäistä ulostetta (*C. difficile*lle negatiivista Xpert *C. difficile* BT -testin mukaan) laimennettuna fosfaattipuskuroituun suolaliuokseen 15 % glyserolilla. Havaitsemisraja määritetään näytetikkuä kohti alhaisimmaksi määräksi pesäkkeitä muodostavia yksiköitä (PMY), jotka voidaan toistettavasti erottaa negatiivisista näytteistä 95 % luotettavasti.

Kutakin testattua *C. difficile* pitoisuutta (PMY/näytetikku) kohti arvioitiin 20 rinnakkaisnäytettä 7 eri *C. difficile* kannan osalta, jotka edustivat toksinotyyppiä 0 (kaksi kantaa), III (kaksi kantaa), IV, V ja VIII (yksi kutakin kantaa kohti).

Arvio ja luottamusvälit määritettiin käyttämällä logistista regressiota testattujen PMY-vaihteluvälien tietojen (positiivisten tulosten lukumäärä kutakin rinnakkaisnäytettä kohti kullakin tasolla) kanssa. Luottamusvälit määritettiin käyttämällä todennäköisyyden enimmäisarvioita suuren näytteen varianssi-kovarianssimatriksia käyttävillä logistisen mallin parametreilla. Havaitsemisrajan arviot ja 95 % luottamusvälin ylä- ja alarajat kunkin testatun *C. difficile* toksinotyypin osalta esitetään seuraavassa taulukossa.

**Taulukko 8. 95 %:n luottamusvälit analyttistä havaitsemisrajaa varten - *C. difficile***

Kannan tunniste	Toksinotyyppi	LoD <sub>95%</sub> (PMY/näytetikku)	Alarajan luottamusväli 95 %	Ylärajan luottamusväli 95 %
VPI 10463 (CCUG19126)	0	255	190	632
90556-M6S (ATCC9689)	0	460	419	587
LUMC-1 (027) <sup>a</sup>	III	23	19	31
LUMC-5 (027) <sup>a</sup>	III	75	45	176
LUMC-7	V	45	34	104
LUMC-6	VIII	60	50	74
9101	XII	41	34	49

<sup>a</sup> PCR-ribootyypityksen mukaan

Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että Xpert *C. difficile* BT -testi tuottaa positiivisen *C. difficile* tuloksen 95 % ajasta ulostenäytteelle, joka sisältää 460 PMY-yksikköä/näytetikkua kohti, ja ribotyypin 027 otaksutun positiivisen tuloksen 95 % ajasta 75 PMY-yksikköä sisältävälle näytteelle.

Havaitsemisrajan määrittämisen lisäksi 18 *C. difficile* kantaa, jotka edustivat toksinotyyppiä 0 plus 12 variantt toksinotyyppiä (mukaan lukien neljä ribotyypin 027 toksinotyyppiä III isolaattia) testattiin Xpert *C. difficile* BT -määrityksellä. *C. difficile* kannat valittiin siten, että ne edustivat laajasti käytännössä suurimmaksi osaksi esiin tulevia *C. difficile* toksinotyyppiä. Soluviljelmät valmistettiin suspendoimalla bakteerikasvu agarmaljoista 15 % glyserolia sisältävässä fosfaattipuskuroidussa suolaliuoksessa. Kunkin viljelmän pitoisuus säädettiin 1,4–5,9 McFarland-yksikköön. Kaikki kannat sarjalaimennettiin noin 900 PMY-yksikköön/näytetikkua ja testattiin kolmena kappaleena.

Tämän tutkimuksen ehtojen mukaan Xpert *C. difficile* BT -määritys tunnisti oikein kaikki 18 testattua kantaa tuloksella Toxigenic *C. diff* POS. Paneelissa oli myös 8 binäärisen toksiniin (CDT) tuotannolle raportoidusti positiivista toksinotyyppiä. Kaikki olivat CDT-positiivisia Xpert *C. difficile* BT -määrityksellä. Kaikki neljä toksinotyyppiä III edustavaa ribotyypin 027 isolaattia tunnistettiin oikein tuloksella Toxigenic *C. diff* POS; Binary Toxin POS; 027 PRESUMPTIVE POS.

Seitsemän PCR-ribotyypin 033 *C. difficile* isolaattia ja kolme liittyvän PCR-ribotyypin *C. difficile* lisäisolaattia, jotka olivat negatiivisia *tcdA:n* ja *tcdB:n* osalta, mutta tuottivat binääristä toksiniin (CDT)<sup>22</sup>, testattiin Xpert *C. difficile* BT -määrityksellä. Kaikki 10 isolaattia tuottivat positiiviset tulokset vain binäärisen toksiniin osalta (ks. taulukko 9), vahvistaen määrityksen kyvyn havaita isolaatit, jotka ovat toksiniin A-, toksiniin B-, binääristä toksiniin (+).

**Taulukko 9. Vain binäärisiä toksineja (toksiini A-, toksiini B) tuottavien organismien testaaminen Xpert *C. difficile* BT -määrityksellä.**

Organismi	Kannan tunniste	PCR-ribotyyppi	Testitulokset
<i>C. difficile</i>	CD12-066	033	Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	CD12-203	033	Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	CD13-022	033	Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	06-08-02	033	Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	06-20-01	033	Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	NT077	033	Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	AI-0016	238	Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	WA-0012	239	Toxigenic <i>C. diff</i> NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG



Organismi	Kannan tunniste	PCR-riboyyppi	Testitulos
<i>C. difficile</i>	ES-0145	288	Toxigenic C.diff NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG
<i>C. difficile</i>	R-0010	033	Toxigenic C.diff NEG; Binary Toxin POS; 027 NEG

### 19.3 Haittaavat aineet

Kaksikymmentäyksi (21) biologista ja kemiallista ainetta, joita toisinaan käytetään tai joita havaitaan ulostenäytteissä, testattiin haittaavien vaikutusten osalta Xpert C. *difficile* BT -testillä. Mahdollisesti haittaavia aineita ovat muun muassa Vagisil-voide ja sinkkioksidivoide (ks kohta 16, Rajoitukset). Seuraavassa taulukossa luetellut 19 ainetta eivät osoittaneet mitään havaittavissa olevaa haittaavaa vaikutusta Xpert C. *difficile* BT -testillä.

**Taulukko 10. Testatut aineet, jotka eivät osoittaneet haittaavan testiä**

Aine	Aine
Kokoverinäyte Karolinskan yliopistollinen sairaala	K-Y Jelly/Gelée® McNeil-PPC
Musiini (siasta peräisin) Sigma	Vaseline Unilever
Kaopectate® Chattem	Dulcolax® Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
Immodium® McNeil-PPC	Preparation H Portable Wipes Wyeth Consumer Healthcare
Pepto-Bismol® Proctor & Gamble	Vaginal Contraceptive Film (VCF) Apothecus Pharmaceutical
Preparation H® Wyeth Consumer Healthcare	Vancomycin Fluka
Fleet® CB Fleet Company	Metronidazole Actavis
Ulosterasvat Karolinskan yliopistollinen sairaala	Anusol® Plus TM Warner-Lambert Company
Monistat® McNeil-PPC	E-Z HDTM - korkean tiheyden bariumsulfaatti suspensiota varten E-Z EM Canada
Hydrokortisonivoide Longs Drugs	

## 20 Toistettavuus

Eri pitoisuuksia toksigeenistä *C. difficilea* ja *C. difficilen* ribotyyppejä 027 sisältävä 7 näytteen paneeli testattiin 10 eri päivänä 2 eri käyttäjän toimesta kussakin 3 tutkimuskeskuksessa (7 näytettä x 2 käyttäjää/päivä x 10 päivää x 3 tutkimuskeskusta). Yhtä Xpert C. difficile BT -testin erää käytettiin kussakin kolmessa (3) tutkimuskeskuksessa. Xpert C. difficile BT -testit tehtiin Xpert C. difficile BT -testimenetelmän mukaan. Tulosten yhteenveto esitetään seuraavassa kahdessa taulukossa.

**Taulukko 11. Toistettavuustulosten yhteenveto (kaikki)**

Näytetunniste	Yhtäpitävyys-% <sup>a</sup>			Kokonaisyhtäpitävyys-% näytettä kohti
	Tutkimuskeskus 1	Tutkimuskeskus 2	Tutkimuskeskus 3	
Negatiivinen	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Toksigeeninen <i>C. difficile</i> korkea negatiivinen	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Toksigeeninen <i>C. difficile</i> alhainen positiivinen	100 % (20/20)	85 % (17/20)	85 % (17/20)	90 % (54/60)
Toksigeeninen <i>C. difficile</i> kohtalainen positiivinen	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Toksigeeninen <i>C. difficile</i> ribotyyppi 027 korkea negatiivinen	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Toksigeeninen <i>C. difficile</i> ribotyyppi 027 alhainen positiivinen	100 % (20/20)	95 % (19/20)	95 % (19/20)	96,7 % (58/60)
Toksigeeninen <i>C. difficile</i> ribotyyppi 027 kohtalainen positiivinen	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Kokonaisyhtäpitävyys-% tutkimuskeskuksen mukaan	100 % (140/140)	97,1 % (136/140)	97,1 % (136/140)	98,1 % (412/420)

<sup>a</sup> Negatiiviset ja erittäin negatiiviset näytteet, yhtäpitävyys-% = (negatiivisten tulosten määrä/ajettujen näytteiden kokonaismäärällä); alhaiset ja kohtalaiset positiiviset näytteet, yhtäpitävyys-% = (positiivisten tulosten määrä/ajettujen näytteiden kokonaismäärällä).

**Taulukko 12. Ct-arvojen tulosten yhteenveto näytetason ja koettimen mukaan**

Näytteen prosessointikontrolli (SPC)			
Taso	Keskiarvo	Keskihajonta	VK
Toxigenic <i>C. diff</i> korkea neg	32,17	0,59	1,83 %
Toxigenic <i>C. diff</i> alh pos	32,14	0,53	1,66 %

Toxigenic <i>C. diff</i> koht pos	31,98	0,47	1,47 %
027 korkea neg	32,11	0,65	2,03 %
027 alh pos	31,93	0,72	2,26 %
027 koht pos	31,96	0,61	1,90 %
Neg.	32,26	0,72	2,22 %
<b>tcdB (toksiini B)</b>			
<b>Taso</b>	<b>Keskiarvo</b>	<b>Keskihajonta</b>	<b>VK</b>
Toxigenic <i>C. diff</i> korkea neg	39,59	0,70	1,77 %
Toxigenic <i>C. diff</i> alh pos	35,88	0,81	2,24 %
Toxigenic <i>C. diff</i> koht pos	32,17	0,45	1,39 %
027 korkea neg	39,11	0,98	2,50 %
027 alh pos	35,49	0,58	1,65 %
027 koht pos	32,10	0,63	1,97 %

6 näytteen lisäpaneeli (3 negatiivista ja 3 toksigeenistä) korkean negatiivisen *C. difficile* näytettä testattiin 5 eri päivänä 2 eri käyttäjän toimesta kussakin 3 tutkimuskeskuksessa (6 näytettä x 2 käyttäjää/päivä x 5 päivää x 3 tutkimuskeskusta). Korkeat negatiiviset näytteet valmisteltiin havaitsemisrajan alapuolisella pitoisuudella siten, että niiden odotettiin antavat negatiivisen tuloksen 20–80 % ajasta. Yhtä Xpert *C. difficile* BT -testin erää käytettiin kussakin kolmessa (3) tutkimuskeskuksessa. Xpert *C. difficile* BT -testit tehtiin Xpert *C. difficile* BT -testimenetelmän mukaan. Tulosten yhteenveto esitetään seuraavassa taulukossa.

**Taulukko 13. Lisätoistettavuusnäytteiden tulosten yhteenveto**

Näytetunniste	Yhtäpitävyys-% <sup>a</sup>			Kokonaisyhtäpitävyys-% näytettä kohti
	Tutkimuskeskus 1	Tutkimuskeskus 2	Tutkimuskeskus 3	
Negatiivinen	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)
Toksigeenisen <i>C. difficile</i> korkea negatiivinen <sup>b</sup>	60 % (18/30)	60 % (18/30)	53,3 % (16/30)	57,8 % (52/90)

<sup>a</sup> (negatiivisten tulosten määrä / ajettujen korkeiden negatiivisten näytteiden kokonaismäärällä)

<sup>b</sup> 20–80 %:n odotettu yhtäpitävyys korkean negatiivisen näytteen osalta

## 21 Viitteet

- 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

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, Lyerly 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, Lyerly 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. 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. (Katso uusin painos.) 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 (viimeisin painos).
25. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 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 Cepheidin pääkonttorien sijainnit

### 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 Tekninen tuki

### Ennen yhteydenottoa

Kerää seuraavat tiedot ennen yhteydenottoa Cepheidin tekniseen tukeen:

- tuotteen nimi
- eränumero
- instrumentin sarjanumero
- virheviestit (jos niitä on)
- ohjelmistoversio ja soveltuvissa tapauksissa tietokoneen huoltotunnisteen numero

### Tekninen tuki, Yhdysvallat


















Puhelin: + 1 888 838 3222 Sähköposti: techsupport@cepheid.com

### Tekninen tuki, Ranska

Puhelin: + 33 563 825 319 Sähköposti: support@cepheideurope.com

Kaikkien Cepheidin teknisen tuen toimipaikkojen yhteystiedot ovat saatavana verkkosivustollamme: [www.cepheid.com/en/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en/support/contact-us).

## 24 Symbolien taulukko

Symboli	Merkitys
	Tuotenumero
	<i>In vitro</i> -diagnostinen lääkinällinen laite
	Ei saa käyttää uudelleen
	Eräkoodi
	Lue käyttöohjeet
	Huomio
	Valmistaja
	Valmistusmaa
	Sisältää riittävästi <i>n</i> testiin
	Kontrolli
	Viimeinen käyttöpäivä
	CE-merkintä – Euroopan yhdenmukaisuus
	Lämpötilarajoitus
	Biologiset riskit
	Varoitus
	Valtuutettu edustaja Sveitsissä
	Maahantuoja



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 Versiohistoria

Muutosten kuvaus: 301-6190-FI, versiosta D versioon E

Osa	Muutoksen kuvaus
Analyttinen herkkyys	Korjattu virhe osassa "Analyttinen herkkyys".
Symbolien taulukko	Korjattu virhe osassa "Symbolien taulukko".