

Xpert[®] *C. difficile*

REF GXCDIFFICILE-CE-10

Bruksanvisning

IVD CE

Varumärken, patent och copyright-uttalanden

Trademark, Patents and Copyright Statements

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

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

© 2011–2023 Cepheid.

See Section 27, Revision History for a description of changes.

Cepheid[®], Cepheid-logotypen, GeneXpert[®], och Xpert[®] är varumärken som tillhör Cepheid, registrerade i USA och andra länder.

Alla andra varumärken tillhör respektive ägare.

KÖPET AV DENNA PRODUKT ÖVERFÖR DEN ICKE-ÖVERFÖRBARA RÄTTIGHETEN TILL KÖPAREN ATT ANVÄNDA PRODUKTEN I ENLIGHET MED DENNA BRUKSANVISNING. INGA ANDRA RÄTTIGHETER ÄR UTTRYCKLIGEN ÖVERFÖRDA, UNDERFÖRSTÅDDA ELLER VIA ESTOPPEL. DESSUTOM MEDFÖLJER INGA RÄTTIGHETER FÖR ÅTERFÖRSÄLJNING VID KÖPET AV DENNA PRODUKT.

© 2011–2023 Cepheid.

Se Avsnitt 27 Revisionshistorik för en beskrivning av ändringar.

Xpert[®] C. difficile

För *in vitro*-diagnostisk användning.

1 Egendomsskyddat namn

Xpert[®] C. difficile

2 Allmänt namn

Xpert C. difficile Test

3 Avsedd användning

Xpert C. difficile Testet, som utfördes på CepheidGeneXpert[®] Instrument Systems, är ett kvalitativt *in vitro*-diagnostiskt test för snabb identifiering och differentiering av toxin B och binärt toxin från lämpliga avföringsprover, som tagits från patienter som misstänks ha *Clostridium difficile*-infektion (CDI). Testet använder automatiserat polymeraskedjereaktion (PCR) i realtid för att detektera toxinproducerande C. difficile, som associeras med CDI. Xpert C. difficile Testet är avsett som ett hjälpmedel vid diagnos av CDI. Samtidig testning är endast nödvändig om ytterligare typning krävs.

4 Sammanfattning och förklaring

Clostridium difficile (C. difficile) är en grampositiv, sporbildande anaerob bacill, som först kopplades till sjukdom 1978.¹ *Clostridium-difficile*-infektion (CDI) sträcker sig från diarré till allvarlig, livshotande pseudomembranös kolit.² Mogen bakterieflora i kolon hos en frisk vuxen person, är i allmänhet resistent mot C. difficile-kolonisering.³ Om den normala kolonfloran förändras, förloras dock motståndet mot kolonisering. Den vanligaste riskfaktorn för att utveckla CDI är exponering för antibiotika.⁴ De primära virulensfaktorerna för C. difficile är enterotoxin A och cytotoxin B.⁵ Den genetiska kodningen för toxin A (*tdcA*) och toxin B (*tdcB*) är en del av patogenicitetslokus (PaLoc).^{6,7} De flesta patogena stammarna är toxin A-positiva, toxin B-positiva (A+B+) stammar, även om toxin A-negativa, toxin B-positiva (A-B+) variantisolater har erkänts vara patogena.⁸ Vissa stammar av C. difficile producerar även en aktin-specifik ADP-ribosyltransferas, som kallas för CDT eller binärt toxin. Det binära toxinloket innehåller två gener (*cdtA* och *cdtB*) och ligger utanför PaLoc.⁹⁻¹¹ Under de senaste åren har det förekommit utbrott av CDI, som orsakats av ”hypervirulenta” och fluorokinolonresistenta stammar, som tillhör PCR-ribotyp 027, PFGE-typ NAP1 och REA-typ B1.^{8,12} Dessa stammar uppvisar ökad toxinproduktion, som tillskrivs deletioner i den regulatoriska genen *tedC*.^{13,14}

ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) har identifierat ett akut behov av snabba, diagnostiska tester med bättre prestanda än för närvarande tillgängliga analyser för C. difficile.¹² C. difficile-diagnosen baseras i allmänhet på detektion av toxin A eller B. Den arbetsintensiva celcytotoxicitetsanalysen anses fortfarande vara ”guldstandarden” på grund av dess höga specificitet.^{15,16} Flera snabba enzymimmunanalyser har utvecklats för detektion av toxin A och B. Dessa tester har dock minskad sensitivitet och specificitet jämfört med celcytotoxicitetsanalysen. PCR-metoder för detektion av toxin A- och/eller toxin B, har utvecklats, med hög sensitivitet och specificitet jämfört med celcytotoxicitets- och immunanalyser. Det finns dock för närvarande inga kommersiella, standardiserade PCR-analyser för detektion av toxin A och B tillgängliga.¹⁷

5 Metodens princip

GeneXpert Instrument Systems automatiserar och integrerar provförberedelse, nukleinsyreextraktion och -amplifiering, samt detektion av målsekvenserna i enkla eller komplexa prover med PCR- och RT-PCR-analyser i realtid. Systemen består av ett instrument, en dator och förladdad programvara för att köra tester på insamlade prover och granska resultaten. Systemet

kräver användning av GeneXpert-kassetter för engångsbruk, som innehåller reagenser för PCR och handhar processen med DNA-extraktion och PCR. På grund av att kassetterna är fristående är korskontaminering mellan prov minimerad. För en fullständig beskrivning av systemen, se lämplig *GeneXpert Dx System Operator Manual* och/eller *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Xpert *C. difficile* Testet inkluderar reagenser för detektion av toxinproducerande *C. difficile* respektive toxinproducerande *C. difficile*, sannolik 027/NAP1/BI, samt provbearbetningskontrollen (SPC). SPC finns med för att kontrollera tillfredsställande amplifieringsprocess och för att övervaka förekomsten av hämmare i PCR-reaktionen. Probkontrollen (PCC) verifierar reagensrehydrering, PCR-rörets fyllning i kassetten samt att alla reaktionskomponenter, inklusive prober och färgämnen, finns och fungerar i kassetten.

Primrarna och proberna i Xpert *C. difficile*-testet detekterar sekvenser i generna för toxin B (*tcdB*), binärt toxin (*cdt*) och *tcdC* deletion nt 117 (*tcdCΔ117*).

6 Material som tillhandahålls

Xpert *C. difficile*-kitet innehåller tillräckligt med reagenser för att bearbeta 10 prov eller kvalitetskontrollprov.

Kitet innehåller följande:

Xpert <i>C. difficile</i> testkassetter med integrerade reaktionsrör	10
<ul style="list-style-type: none"> • Kula 1, kula 2 och kula 3 (frostorkade) • Reagens 1 • Reagens 2 (natriumhydroxid) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 av varje per kasset • 3,0 ml per kassetter • 3,0 ml per kasset
Xpert <i>C. difficile</i> reagenspåsar	10
<ul style="list-style-type: none"> • Provreagens (Guanidinium tiocyanat) 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 x 2,0 ml per påse
CD	1 per kit
<ul style="list-style-type: none"> • Assay definition filer (ADF) • Anvisningar om hur man importerar ADF in i GeneXpert-programvaran • Bruksanvisning (bipacksedel) 	

Anm Säkerhetsdatablad (SDS) finns tillgängliga på www.cepheid.com eller www.cepheidinternational.com under SUPPORT-fliken.

Anm Bovint serumalbumin (BSA) i kulorna inuti denna produkt producerades och tillverkades enbart från bovin plasma insamlad i USA. Inget protein från idisslare eller annat djurprotein gavs till djuren. Djuren testades och godkändes före och efter döden. Under bearbetning blandades inte materialet med andra djurmaterial.

7 Förvaring och hantering

- Förvara Xpert *C. difficile*-kitets innehåll vid 2–28 °C fram till utgångsdatumet på etiketten.
- Använd inte provreagens eller kassetter som har passerat utgångsdatumet.
- Öppna inte ett kassetlock förrän du är klar att genomföra testningen.
- Använd inte en kasset som är våt eller har läckt.
- Provreagensen är en klar, färglös vätska. Använd inte provreagensen om den blivit grumlig eller missfärgad.

8 Nödvändiga material som inte tillhandahålls

- GeneXpert Dx System eller GeneXpert Infinity System (katalognummer varierar med konfiguration): GeneXpert-instrument, dator med äganderättsskyddat GeneXpert-program, streckkodspennläsare och användarmanual
- För GeneXpert Dx System: Programvara version 4.3 eller senare.


Skrivare: Om en skrivare behövs kan du kontakta Cepheid teknisk support för att ordna inköp av en rekommenderad skrivare.

- Vortexblandare
- Kasserbara sterila transferpipetter
- Torr svabb för överföring av avföringsprovet, Cepheid-provinsamlingsenhet katalognummer 900-0370 (Copan Venturi Trassystem®-kultur, 139CFA) eller Cepheid engångssvabb, katalognummer SDPS-120 (Copan 138CS01.PH).

9 Varningar och försiktighetsåtgärder

- Behandla alla biologiska prover, inklusive använda kassetter och reagenser, som om de kan överföra smittsubstansen. På grund av att det ofta är omöjligt att veta vilket som kan vara smittsamt ska alla biologiska prov behandlas med sedvanliga försiktighetsåtgärder. Riktlinjer för provhantering finns tillgängliga hos U.S. Centers for Disease Control and Prevention och Clinical and Laboratory Standards Institute^{18,19}.
- Följ din institutions säkerhetsmetoder vid arbete med kemikalier och hantering av biologiska prov.
- Utförande av Xpert *C. difficile*-testet utanför det rekommenderade intervallet för förvaring och tid, kan ge felaktiga eller ogiltiga resultat.
- Skaka inte kassetten. Om kassetten skakas eller tappas efter att kassetlocket öppnats, kan ogiltiga resultat erhållas
- Placera inte provets ID-etikett på kassetlocket eller på kassetens streckkodsetikett. Använd inte en kassett med en skadad streckkodsetikett.
- Xpert *C. difficile*-testet tillhandahåller inte mottaglighetsresultat. Ytterligare tid krävs för att odla och utföra mottaglighetstestning.
- Ersätt inte Xpert *C. difficile*-reagenser med andra reagenser.
- Öppna inte Xpert *C. difficile*-testkassetens lock, med undantag för när ett prov eller reagenser tillsätts eller ett prov görs om.
- Använd inte en kassett som tappats efter uttagandet ur förpackningen.
- Använd inte en kassett som har ett skadat reaktionsrör.
- Varje Xpert *C. difficile*-kassett för engångsbruk används för att bearbeta ett test. Bearbetade kassetter får inte återanvändas.
- Använd rena laboratorierockar och handskar. Byt handskar mellan hanteringen av varje prov.
- I händelse av kontaminering av arbetsområdet eller utrustning med prov eller kontroller ska den kontaminerade ytan rengöras noggrant med en lösning med en spädning på 1:10 av klorblekmedel för hushåll och rengöringen av arbetsområdet sedan upprepas med 70 % denaturerad etanol. Torka arbetsytorna och låt torka helt innan du fortsätter.
- Biologiska prover, överföringsanordningar och använda kassetter bör anses kunna överföra smittsubstanter som kräver sedvanliga försiktighetsåtgärder. Följ din institutions rutiner för miljöavfall för korrekt bortskaffande av använda kassetter och oanvända reagenser. Dessa material kan uppvisa egenskaper som kemiskt farligt avfall som kräver specifika nationella eller regionala bortskaffningsförfaranden. Om nationella eller regionala föreskrifter inte ger tydliga riktlinjer för korrekt bortskaffande ska biologiska prov och använda kassetter kasseras enligt WHO:s (Världshälsoorganisationens) föreskrifter om hantering och bortskaffande av medicinskt avfall.
- Öppna inte ett kassetlock förrän du är klar att genomföra testningen.

10 Kemiskt farliga ämnen^{20,21}

- FN GHS faropiktogram: 
- Signalord: VARNING
- **FN GHS riskuttalande**
 - Skadligt vid förtäring
 - Irriterar huden
 - Orsakar allvarlig ögonirritation
- **FN GHS skyddsangivelser**
 - **Förebyggande**
 - Tvätta grundligt efter användning.
 - Ät inte, drick inte och rök inte när du använder produkten.
 - Undvik utsläpp till miljön.
 - Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd
 - **Svar**

- VID HUDKONTAKT: Tvätta med mycket tvål och vatten.
- Nedstänkta kläder tas av och tvättas innan de används igen.
- Specifik behandling, se kompletterande information om första hjälpen.
- Vid hudirritation: Sök läkarhjälp
- VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja.
- Vid bestående ögonirritation: Sök läkarhjälp
- VID FÖRTÄRING: Vid obehag, kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRAL eller läkare.
- Skölj munnen.
- **Förvaring/kassering**
 - Avyttra innehållet och/eller behållaren i enlighet med lokala, regionala, nationella och/eller internationella förordningar.

11 Provinsamling, transport och förvaring

1. Insamling av flytande och mjuk avföring i en ren behållare. Följ inrättningens riktlinjer för insamling av prov för testning av *C. difficile*.
2. Märk med patient-ID och skicka till laboratoriet för testning.
3. Förvara provet i 2–8 °C. Provet är stabilt i upp till 5 dagar vid förvaring i 2–8 °C. Alternativt kan prover förvaras i rumstemperatur (20–30 °C) i upp till 24 timmar.

12 Metod

12.1 Förbereda kassetten

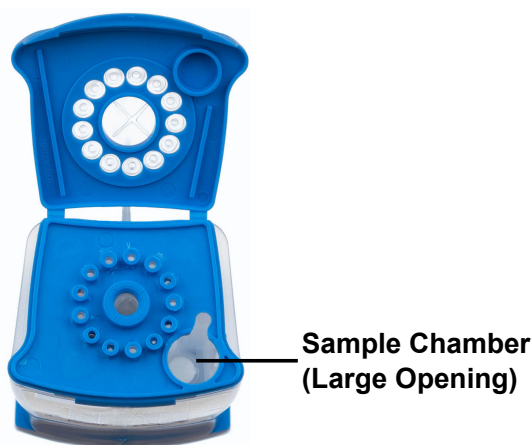
Viktigt Starta testet inom 30 minuter från det att provet tillsatts till kassetten.

Hur man adderar prov till kassetten:

1. Ta ut kassetten och provreagensen ur förpackningen.
2. Doppa svabben snabbt i provet med flytande och mjuk avföring. Svabben behöver inte genomdränkas helt.
3. För in svabben i röret med provreagensen.

Anm Använd steril gasväv för att minimera kontamineringsrisker.

4. Håll svabben i skaftet nära rörets kant, lyft svabben några millimeter från rörets botten och tryck skaftet mot rörets kant för att bryta av det. Säkerställ att svabben är tillräckligt kort för att medge att locket kan sättas på ordentligt.
5. Stäng locket och vortexa vid hög hastighet under 10 sekunder.
6. Öppna kassetten lock. Överför hela innehållet av provreagensen med en ren transferpipett till kassetten provkammare.
7. Stäng locket på kassetten.



Figur 1. Kassetten (vy från ovan)

12.2 Starta testet

Viktigt Om du kör ett *GeneXpert Dx-system* ska du, innan du startar testet, säkerställa att systemet kör GeneXpert Dx programvaruversion 4.7b eller senare och att rätt analysdefinitionsfil importerats till programvaran.

Viktigt Om du kör ett *GeneXpert Infinity-system* ska du, innan du startar testet, säkerställa att systemet kör Xpertise programvaruversion 6.4b eller senare och att rätt analysdefinitionsfil importerats till programvaran.

Detta avsnitt anger de grundläggande stegen för att köra testet. För detaljerade anvisningar, se *GeneXpert Dx systemets användarmanual* eller *GeneXpert Infinity-systemets användarmanual*, beroende på vilken modell som används.

Anm De steg som du följer kan skilja sig om systemadministratören har ändrat systemets standardarbetsflöde.

1. Sätt på GeneXpert-instrumentet:

- Om du använder *GeneXpert Dx-instrumentet*, sätt först på GeneXpert-instrumentet och sedan datorn. GeneXpert-programvaran kommer att starta automatiskt. Om den inte startar, dubbelklicka på genvägsikonen för GeneXpert Dx-programvaran på Windows®-skrivbord.
eller
- Om du använder *GeneXpert Infinity-instrumentet*, starta instrumentet. Xpertise-programvaran kommer att starta automatiskt. Om den inte startar, dubbelklicka på genvägsikonen för Xpertise-programvaran på Windows®-skrivbord.

2. Logga in på GeneXpert-instrumentsystemets programvara med användning av ditt användarnamn och lösenord.

3. I **GeneXpert-systemets** fönster, klicka på **Skapa test (Create Test)** (GeneXpert Dx) eller **Beställningar (Orders)** och **Beställa test (Order Test)** (Infinity). Fönstret **Skapa test (Create Test)** öppnas. Dialogrutan **Skanna streckkod för patient-id (Scan Patient ID barcode)** visas.

4. Skanna eller skriv in Patient-ID (Patient ID). Om du skriver in Patient-ID (Patient ID), se till att du skriver in det rätt. Patient-ID associeras med testresultaten och visas i fönstret **Granska resultat (View Results)** och alla rapporter. Dialogrutan **Skanna streckkod för prov-ID (Scan Sample ID barcode)** visas.

5. Skanna eller skriv in Prov-ID (Sample ID). Om du skriver in Prov-ID (Sample ID), se till att du skriver in det rätt. Prov-ID associeras med testresultaten och visas i fönstret **Granska resultat (View Results)** och alla rapporter. Dialogrutan **Skanna kassettenns streckkod (Scan Cartridge Barcode)** visas.

6. Skanna streckkoden på kassetten. Programvaran fyller automatiskt i rutorna i de följande fälten med hjälp av streckkodsinformationen: Välj assay (Select Assay), reagenslot-ID (Reagent Lot ID), kassettenns serienummer (Cartridge SN) och utgångsdatumet (Expiration Date).

Anm Om streckkoden på kassetten inte skannas, upprepa testet med en ny kassetten. Om du har skannat kassettenns streckkod i programvaran och assay definition file inte är tillgänglig visas en skärm som anger att assay definition file inte är laddad i systemet. Kontakta Cepheid teknisk support om den här skärmen visas.

7. Klicka på **Starta test (Start Test)** (GeneXpert Dx) eller **Skicka (Submit)** (Infinity). Skriv in ditt lösenord i den visade dialogrutan om så krävs.

8. För *GeneXpert Infinity-systemet* ska kassetten placeras på transportbandet. Kassetten kommer automatiskt att laddas, testet kommer att köras och den använda kassetten kommer att placeras i avfallsbehållaren.

eller

För *GeneXpert Dx-instrumentet*:

- a) Öppna instrumentmodulens dörr med den blinkande gröna lampan och ladda kassetten.
- b) Stäng dörren. Testet startas och den gröna lampan slutar att blinka. När testet är klart slutar lampan att lysa.
- c) Vänta tills systemet frigör dörregeln innan du öppnar moduldörren. Ta därefter ut kassetten.
- d) Kassera använda kassetter i lämpliga avfallsbehållare för prov enligt din institutions standardpraxis.

13 Granska och skriva ut resultat

Detta avsnitt anger de grundläggande stegen för att granska och skriva ut resultat. För mer detaljerade anvisningar om hur man granskar och skriver ut resultat, se *GeneXpert Dx-systemets användarmanual*, eller *GeneXpert Infinity-systemets användarmanual*, beroende på vilken modell som används.

1. Klicka på ikonen **Granska resultat (View Results)** för att visa resultaten.
2. Klicka på knappen **Rapport (Report)** i fönstret **Granska resultat (View Results)** efter att testet har slutförts för att visa och/eller generera en rapportfil i PDF-format.

14 Kvalitetskontroll

Varje test inkluderar en sample processing control (SPC) och en probkontroll (PCC).

- **Sample processing control (SPC)** – Ser till att provet bearbetades korrekt. Sample processing control (SPC) innehåller sporer från *Bacillus globigii* i form av en torr sporkaka som ingår i varje kassett för att verifiera adekvat bearbetning av probbakterier. SPC verifierar att lysering av *C. difficile*-bakterier och en spor har inträffat om organismerna är närvarande, och verifierar att probbearbetningen är tillfredsställande. Dessutom detekterar denna kontroll provassocierad inhibering av realtids-PCR assay. SPC ska vara positiv i ett negativt prov och kan vara negativt eller positivt i ett positivt prov. Sample processing control (SPC) godkänns om den uppfyller validerade acceptanskriterier.
- **Probcheckkontroll (PCC)** – Innan PCR-reaktionen påbörjas, mäter *GeneXpert*-systemet fluorescenssignalen från proberna för att övervaka rehydreringen av kulan, fyllningen av reaktionsröret, probens integritet och färghållbarheten. Probkontrollen godkänns om den uppfyller de tilldelade acceptanskriterierna.

15 Tolkning av resultat

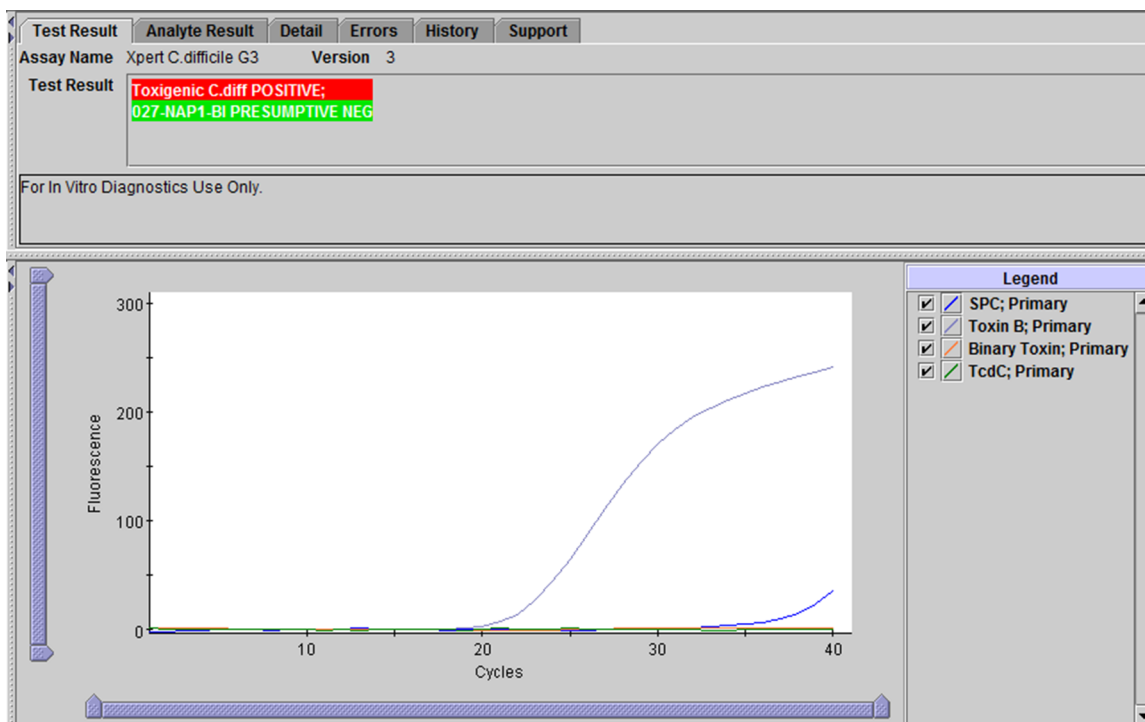
Resultaten interpoleras av *GeneXpert*-instrumentsystemet från uppmätta fluorescenssignaler och inneslutna beräkningsalgoritmer, och kommer att visas i fönstret **Granska resultat (View Results)**. Möjliga resultat är:

Tabell 1. Xpert *C. difficile* Resultat och tolkning

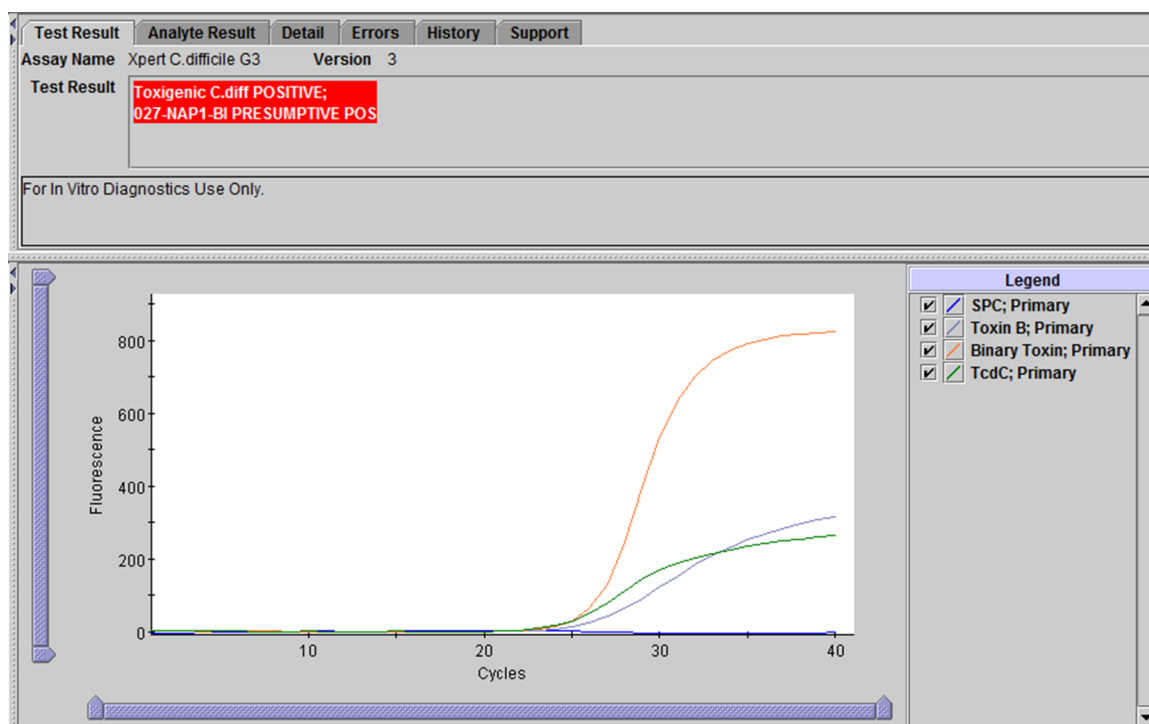
Resultat	Tolkning
Toxigen <i>C. diff</i> POSITIV, 027 SANNOLIKT NEG Se Figur 2	Toxinproducerande <i>C. difficile</i> mål-DNA-sekvenser detekteras <ul style="list-style-type: none"> • Toxinproducerande <i>C. difficile</i> – toxinproducerande <i>C. difficile</i>-mål (Toxin B eller toxin B plus antingen binärt toxin eller <i>tcdC</i>-deletion nt 117) har en Ct inom det giltiga intervallet och en slutpunkt över den minsta inställningen • SPC – Ej tillämpligt (NA); SPC ignoreras eftersom <i>C. difficile</i> mål-amplifiering kan konkurrera med denna kontroll • Probkontroll – GODKÄND (PASS), alla probkontrollresultat är godkända.
Toxigen <i>C. diff</i> POSITIV, 027 SANNOLIKT POS Se Figur 3	Toxinproducerande <i>C. difficile</i> , sannolikt 027/NAP1/BI-mål-DNA-sekvenser detekteras <ul style="list-style-type: none"> • Toxinproducerande <i>C. difficile</i>, sannolikt 027/NAP1/BI – alla toxinproducerande <i>C. difficile</i>, sannolikt 027/NAP1/BI-mål (toxin B, binärt toxin och <i>tcdC</i>-deletion nt 117) har Ct inom det giltiga intervallet och en slutpunkt över den minsta inställningen. • SPC – Inte tillämpligt (NA); SPC ignoreras eftersom <i>C. difficile</i> mål-amplifiering kan konkurrera med denna kontroll. • Probkontroll – GODKÄND (PASS), alla probkontrollresultat är godkända.
Toxigen <i>C. diff</i> NEGATIV, 027 SANNOLIKT NEG Se Figur 4	<i>C. difficile</i> mål-DNA-sekvenser (Toxin B) detekteras inte. NEGATIVA – Toxinproducerande <i>C. difficile</i> DNA-sekvenser (Toxin B) detekteras inte, andra DNA-mål för toxigen <i>C. diff</i> (Binärt toxin och <i>tcdC</i> -deletion nt 117) detekteras inte. SPC uppfyller inte acceptanskriterierna. <ul style="list-style-type: none"> • NEGATIV – <i>C. difficile</i> mål-DNA detekteras inte. • SPC – GODKÄND (PASS); SPC har ett Ct inom det giltiga intervallet och slutpunkten över minimiinställningen för slutpunkten. • Probkontroll – GODKÄND (PASS), alla probkontrollresultat är godkända.
OGILTIGT (INVALID) Se Figur 5	Närvaro eller frånvaro av <i>C. difficile</i> mål-DNA kan inte fastställas. Upprepa testet enligt anvisningarna i avsnittet Omtestningsprocedur nedan. SPC uppfyller inte acceptanskriterierna, provet bearbetades inte korrekt eller PCR är hämmad. <ul style="list-style-type: none"> • OGILTIGT (INVALID) — Närvaro eller frånvaro av <i>C. difficile</i> mål-DNA kan inte fastställas. • SPC – UNDERKÄND (FAIL); SPC-målresultat är negativt och SPC Ct är inte inom det giltiga intervallet och slutpunkten under minimiinställningen. • Probkontroll – GODKÄND (PASS), alla probkontrollresultat är godkända.
FEL (ERROR)	Närvaro eller frånvaro av <i>C. difficile</i> mål-DNA kan inte fastställas. Upprepa testet enligt anvisningarna i avsnittet Omtestningsprocedur nedan. Probkontrollen misslyckades antagligen på grund av att reaktionsröret fylldes felaktigt, ett probintegritetsproblem detekterades eller att maximala tryckgränserna överskreds. <ul style="list-style-type: none"> • Toxin B (<i>tcdB</i>) — INGET RESULTAT (NO RESULT) • Binärt toxin (<i>cdt</i>) — INGET RESULTAT (NO RESULT) • <i>tcdC</i>Δ117 – INGET RESULTAT (NO RESULT) • *SPC — INGET RESULTAT (NO RESULT) Probkontrollen – UNDERKÄND (FAIL) ^a ; alla eller ett av probkontrollresultaten är underkända

Resultat	Tolkning
INGET RESULTAT (NO RESULT)	<p>Närvaro eller frånvaro av <i>C. difficile</i> mål-DNA kan inte fastställas. Upprepa testet enligt anvisningarna i avsnittet Omtestningsprocedur nedan. Otillräckligt med data har samlats in för att ge ett testresultat (till exempel kan detta ske om operatören stoppat ett pågående test).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxin B (<i>tcdB</i>) — INGET RESULTAT (NO RESULT) • Binärt toxin (<i>cdt</i>) — INGET RESULTAT (NO RESULT) • <i>tcdC</i>Δ117 – INGET RESULTAT (NO RESULT) • SPC — INGET RESULTAT (NO RESULT) • Probkontroll – Ej tillämpligt (NA, not applicable)

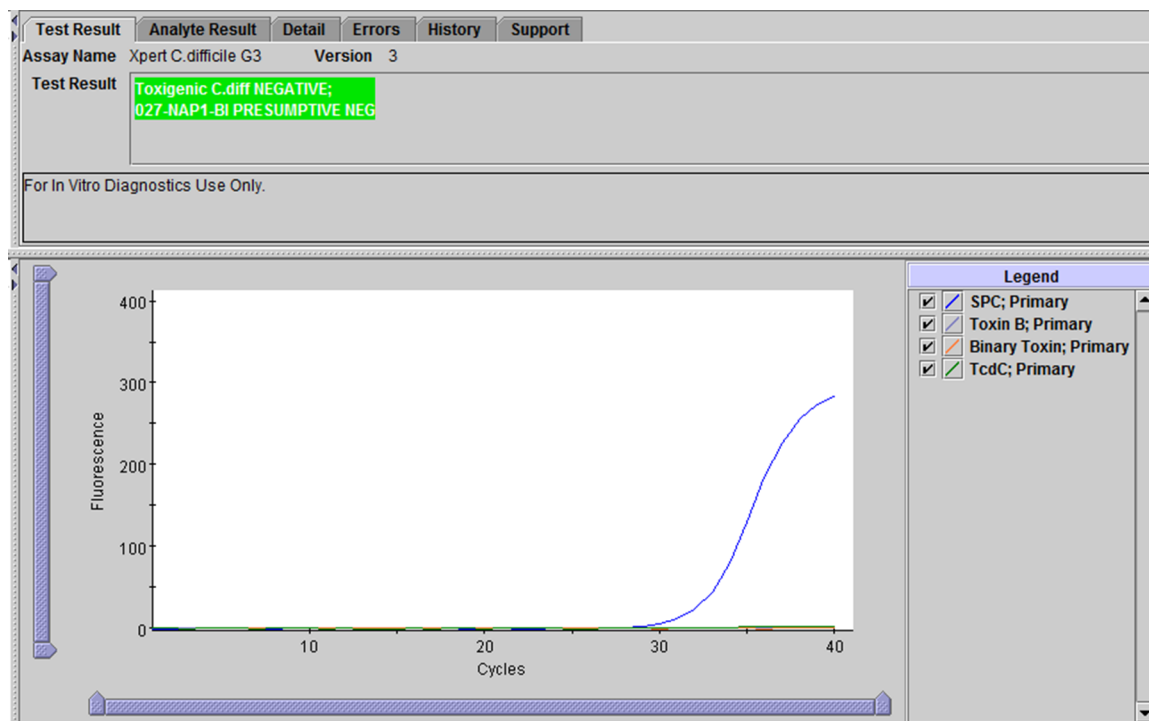
^a Om probkontrollen godkänns, beror felet på en systemkomponent.



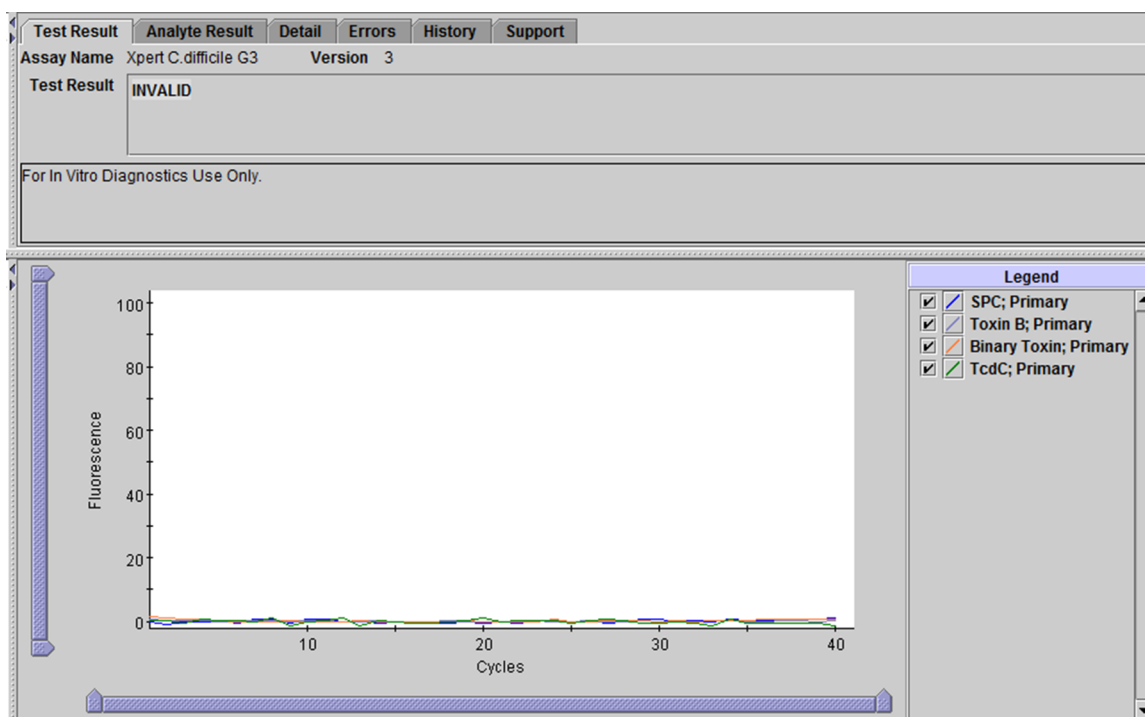
Figur 2. Exempel på Xpert *C. difficile*-positiva och 027 sannolikt negativa resultat



Figur 3. Exempel på Xpert C. difficile-positiva och 027 sannolikt positiva resultat



Figur 4. Exempel på C. difficile-negativa och 027 sannolikt negativa resultat



Figur 5. Exempel på ett ogiltigt resultat

16 Anledningar till att upprepa testen

16.1 Anledningar till att upprepa testet

Om något av testresultaten nämnda nedan uppstår, upprepa testet en gång enligt anvisningarna i Avsnitt 16.2.

- Ett **OGILTIGT (INVALID)** resultat tyder på att SPC inte godkändes. Provet bearbetades inte korrekt, eller PCR inhiberades.
- Ett **FEL (ERROR)**-resultat anger att probe check kontrollen kan ha misslyckats och testet avbröts möjligen på grund av att en reaktionskammare inte fyllts korrekt, ett integritetsproblem med reagensproben detekterades eller att maximala tryckgränserna överskreds, eller ett ventilpositioneringsfel detekterades.
- Ett **INGET RESULTAT (NO RESULT)** tyder på att otillräckligt med data insamlades. Till exempel stoppade användaren ett test som kördes.

16.2 Omtestningsmetod

För att testa om inom 3 timmar efter ett obestämt resultat, använd en ny kassett (återanvänd inte kassetten) och en ny reagens.

1. Ta ut en ny kassett från kitet.
2. Överför allt det resterande innehållet från provkammaren till en ny provreagensflaska med en transferpipett för engångsbruk.
3. Vortexa och tillsätt hela innehållet av provreagensen till provkammaren på den nya Xpert C. difficile-kassetten.
4. Sätt på locket och starta det nya testet.

För att testa om efter 3 timmar efter ett obestämt resultat, upprepa testet med ett nytt svabbprov från det ursprungliga patientprovet.

17 Begränsningar

Icke-027/NAP1/BI-isolat, som representerar toxintyp XIV, kommer att rapporteras som **Toxigen C. diff POSITIV; 027 SANNOLIKT POSITIV** med användning av Xpert *C. difficile*-testet.

Ibland kommer icke-027/NAP1/BI-isolat, som representerar toxintyp XIV, V och X, att rapporteras som **Toxigen C. diff POSITIV; 027 SANNOLIKT POSITIV** med användning av Xpert *C. difficile*-testet.

Prestandan hos Xpert *C. difficile*-testet validerades endast med användning av metoderna i denna bipacksedel. Modifiering av dessa metoder kan ändra testets prestanda. Resultat från Xpert *C. difficile*-testet ska tolkas tillsammans med andra laboratorie- och kliniska uppgifter, som är tillgängliga för klinikern.

Felaktiga testresultat kan uppstå vid felaktig provinsamling, underlåtenhet att följa den rekommenderade provinsamlingsmetoden, hanterings- och förvaringsmetoder, tekniskt fel, sammanblandning av prov eller på grund av att antalet organismer i provet är för lågt för att detekteras av testet. Noggrann följsamhet av instruktionerna i denna bruksanvisning är nödvändig för att undvika felaktiga resultat.

Eftersom detektionen av *C. difficile* är beroende av antalet organismer som finns i provet, är pålitliga resultat beroende av korrekt insamling, hantering och förvaring av prover.

På grund av spädningsfaktorn, som förknippas med omtestningsproceduren, är det möjligt att *C. difficile*-positiva prover, mycket nära eller vid detektionsgränsen (LoD) för *C. difficile*-testet, kan leda till ett falskt negativt resultat vid omtestning.

Omkörning av Xpert *C. difficile*-testet när resultaten är **OGILTIGA** (Invalid), **FEL** (Error), eller **INGET RESULTAT** (No result) ska bero på rutinerna och policyn inom varje inrättning. Alternativa metoder bör vara tillgängliga. För odling bör kvarlämnade svabbprov placeras i lämpliga transportsystem och odlas inom 4 dagar.

Ett positivt testresultat indikerar inte nödvändigtvis närvaron av livskraftiga organismer. Det är emellertid sannolikt för förekomsten av *C. difficile*.

Utbrott av CDI kan orsakas av andra stammar än 027/NAP1/BI.

Detektion av *C. difficile*-nukleinsyra i avföring bekräftar närvaron av dessa organismer hos patienter med diarré, men indikerar kanske inte att *C. difficile* är de etiologiska ämnena hos diarrén.

Prestanda och egenskaper för detta test har fastställts endast med den provtyp som listats i avsnittet Avsedd användning. Prestandan för detta test med andra provtyper eller prov har inte utvärderats.

Falska-negativa resultat kan förekomma när den infekterande organismen har genomiska mutationer, införingar, raderingar eller omarrangemang eller när de utförs väldigt tidigt i sjukdomsförloppet.

18 Interfererande substanser

Potentiellt hämmande ämnen, som testats, inkluderar blod, avföringsöverskott och slem. Ämnen testades i replikat om tre med *C. difficile*-bakteriestam 027/NAP1/BI, spikade nära den analytiska detektionsgränsen (ca 3x LoD) och högre (ca 50x LoD). Överskott av avföringsmaterial utvärderades med verkliga kliniska prover i en studie på flera kliniker. Hämmande effekt ses ibland i närvaro av avföringsöverskott på svabben. Inga signifikanta hämmande effekter observerades i närvaro av blod eller slem.

19 Prestandaegenskaper

Prestandaegenskaper hos Xpert *C. difficile*-testet fastställdes i en prospektiv undersökningsstudie på två kliniker i Europa, genom att jämföra Xpert *C. difficile*-testet på GeneXpert-systemet (Xpert *C. difficile*-test) med toxinogen odling, följt av PCR-ribotypning av kulturpositiva prover. För att värvas till studien, måste proven komma från individer för vilka odlingar var indicerade och/eller ordinerade, enligt inrättningens rutiner.

19.1 Totalresultat

Totalt 285 prover testades för *C. difficile* av Xpert *C. difficile*-testet och jämfördes med den direkta odlingsmetoden (se tabellen nedan).

Tabell 2. Prestandaegenskaper hos Xpert *C. difficile*-testet jämfört med direkt odling

		Toxinogen odling				
		<i>C. difficile</i>	027/NAP1/BI pos	Negativ		
Xpert <i>C. difficile</i>	Toxin B+	34	0	16	Sensitivitet	100 %
	027/NAP1/BI	0	0	1	Specificitet	93 %
	Negativ	0	0	234		

20 Prestandaegenskaper hos 027/NAP1/BI

För att bestämma prestandaegenskaperna hos 027/NAP1/BI-stammen, utvärderades kliniska prover internt av Xpert *C. difficile*, odlade och PCR-ribotypade. Studiens data anges i tabellen nedan. Negativ i detta fall betyder toxinogena *C. difficile*-stammar, som inte är 027/NAP1/BI.

Tabell 3. Prestandaegenskaper hos Xpert *C. difficile*-testet jämfört med PCR-ribotypning

		Toxinogen odling och PCR-ribotypningar			
		027/NAP1/BI Pos	027/NAP1/BI Neg		
Xpert <i>C. difficile</i>	027/NAP1/BI Pos	14	1	Sensitivitet	100 %
	027/NAP1/BI Neg	0	10	Specificitet	91 %

21 Analytisk specificitet

Kulturer från American Type Culture Collection (ATCC) och Culture Collection, Göteborgs universitet (CCUG), som representerar organismer nära besläktade med *C. difficile*, såväl som normal och patogen rektalflora, testades i en korsreaktivitetsstudie. Två stammar av icke-toxinproducerande *C. difficile* testades med hjälp av Xpert *C. difficile*-testet. De testade organismerna representerades av 24 aeroba, 14 anaeroba och två mikroaerofila arter. Tre replikat av varje isolat testades vid en koncentration på minst 10⁹ CFU per reaktion. Under studiens betingelser rapporterades alla isolat som toxinogennegativa för *C. difficile*; inget av isolaten detekterades av Xpert *C. difficile* testet. Positiva och negativa kontroller ingick i studien. Den analytiska specificiteten var 100 %.

22 Analytisk sensitivitet

Ytterligare studier utfördes för att bestämma 95 % konfidensintervall för analytisk detektionsgräns (LoD) för denna analys. Detektionsgränsen definieras som det lägsta antalet kolonibildande enheter (CFU) per prov som kan reproduceras från negativa prov med 95 % konfidens. Replikat om 20 utvärderades vid sex koncentrationer (100, 300, 600, 1 200, 2 400 och 4 800 CFU/prov).

Under studiens villkor och med en maximal giltig Ct-inställning på 37, för *tcdB* och *cdt* och 40 för *tcdC*, indikerar resultaten att LoD-punktsuppskattningen för toxigen *C. difficile* är 1 657 CFU/svabb med ett 95-procentigt konfidensintervall, som sträcker sig från 1 157 CFU/svabb till 3 561 CFU/svabb och för toxigen *C. difficile*-stam 027/NAP1/BI 2058 CFU/svabb med ett 95-procentigt konfidensintervall, som sträcker sig från 1 581 CFU/svabb till 3441 CFU/svabb.

23 Referenser

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;22:61-7
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 VT, Hundsberger P, Leukel M, Sauerborn and C. von Eichel-Striber. 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 SPMM, Merrigan D, Lysterly DN Gerding, Johnson S. 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, Burghoffer B, Petit JC. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP-ribosyl-transferase) from *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 2004;42:1933-9
10. Stubbs S, Rupnik M, Gibert M, Brazier J, Duerden B, Popoff M. 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;56:2299-306.
12. 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; Oct;12 Suppl 6:2-18. Review.
13. 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(1):215-21. Epub 2006 Oct 11. Erratum in: J Clin Microbiol. 2007 Jun;45(6):2103.
14. MacCannell DR, Louie TJ, Gregson DB, Laverdiere M, Labbe AC, Laing F, Henwick S. Molecular analysis of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 isolates from Eastern and Western Canada, J Clin Microbiol. 2006 Jun;44(6):2147-52.
15. Wilkins TD, Lysterly DM. *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging. Clin Microbiol. 2003 Feb;41(2):531-4. Review.
16. Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. Clin Microbiol Infect. 2001 Aug;7(8):411-6. Review.
17. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. CMAJ. 2004 Jul 6;171(1):51-8. Review.
18. 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.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Dokument M29 (se den senaste utgåvan).
20. REGULATION (EG) 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/EEG and 1999/45/EG (amending Regulation (EG) No 1907/2006).
21. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

24 Platser för Cepheid-huvudkontor

Huvudkontor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Europeiska huvudkontor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

25 Teknisk assistans

Innan kontakt

Innan kontakt med Cepheid teknisk support, samla in följande information:

- Produktnamn
- Lotnummer
- Instrumentets serienummer
- Felmeddelanden (om några)
- Mjukvaruversion och, om tillämpligt, datorns service tag-nummer

USA










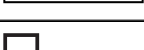






Telefon: + 1 888 838 3222
E-post: techsupport@cepheid.com

Frankrike

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

Kontaktinformation till alla Cepheid-kontor med teknisk support finns tillgänglig på vår hemsida: www.cepheid.com/en/support/contact-us

26 Symbolförklaring

Symbol	Betydelse
	Katalognummer
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medicinteknisk produkt
	Får ej återanvändas
	Batchkod
	Se bruksanvisningen
	Försiktighet
	Tillverkare
	Tillverkningsland
	Innehåller tillräckligt för <i>n</i> tester
	Kontroll
	Utgångsdatum
	CE-märkning – europeisk överensstämmelse
	Temperaturbegränsning
	Biologiska risker
	Auktoriserad representant i Schweiz
	Importör



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden

Tel: +46 8 6843 7000

Fax: +46 8 6843 7010



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



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



27 Revisionshistorik

Beskrivning av ändringar: 300-9291, Rev. G till Rev. H

Syfte: För att korrigera bilder och anpassas till kraven i förordning (EU) 2017/746

Avsnitt	Beskrivning av ändringen:
Varumärken, patent och copyright-uttalanden	Uppdaterad juridisk information till gällande Cepheid-rättsliga standarder.
12	Uppdaterad formulering av proceduravsnitt för överensstämmelse mellan Cepheid-bruksanvisningar.
15	Beställde figurer för att matcha resultatordningen i Tabell 1.
16.2	Uppdaterade formulering av avsnittet för omtestningsprocedur, för överensstämmelse mellan Cepheid-bruksanvisningar.
26	CH REP- och importörsymboler lades till samt definitioner i symboltabellen. CH REP och importörsymboler lades till med adress i Schweiz.
27	Uppdaterade tabell om revisionshistorik.
Genomgående	Exempel med "assay" där ordet använts som ett varumärke har ändrats till "test".