

Til *in vitro*-diagnostisk bruk  
Skal brukes med BD MAX™-systemet



### BRUKSOMRÅDE

BD MAX™ Cdiff-analysen utført på BD MAX-systemet er en automatisert *in vitro*-diagnostisk test for direkte, kvalitativ påvisning av *Clostridioides difficile* toksin B-gen (*tcdB*) i humane, flytende eller bløte avføringsprøver fra pasienter som er mistenkt å ha *Clostridioides difficile*-infeksjon (CDI). Testen utføres direkte på prøven ved bruk av sanntids polymerasekjedereaksjon (PCR) for oppformering av *Clostridioides difficile*-toksin B-DNA og fluorogene målspesifikke hybridiseringsprober til påvisning av oppformert DNA. BD MAX Cdiff-analysen er beregnet på å bistå i diagnostiseringen av CDI.

### SAMMENDRAG OG FORKLARING AV PROSEDYREN

*Clostridioides difficile* (tidligere kalt *Clostridium difficile*<sup>22</sup>) er en anaerob, gram-positiv bakterie som er den fremste årsaken til diaré og pseudomembranøs kolitt forbundet med antibiotikabruk ved sykehus og sykehjem.<sup>1,2</sup> Hyppigheten av CDI-tilfeller har økt, og alvorlige tilfeller blir mer og mer vanlig.<sup>3,4,5</sup> CDI-sykdommens symptomer varierer fra lett diaréavføring til alvorlig kolitt, og til og med tarmporering og dødsfall. Den vanligste risikofaktoren er å være utsatt for bruk av antibiotika.<sup>6</sup>

Diagnosen for *Clostridioides difficile*-infeksjon er basert på kliniske tegn og symptomer, som diaréavføring, samt gjennom laboratorie- eller patologiske prøver. Diagnostikk av toksigent *Clostridioides difficile* ved laboratorier innbefatter anaerob dyrking etterfulgt av påvisning av toksin eller påvisning av toksinen(er) eller -enzym(er) som finnes i avføringen.<sup>7</sup> Det ser ut til at toksin B må være til stede for utviklingen av CDI.<sup>8</sup> Cytotoksitetestning av vevskulturer utført direkte på avføringsprøver eller på en isolert *Clostridioides difficile*-stamme er arbeids- og tidskrevende, og resultatene kan ikke skaffes til veie før etter 24 til 96 timer. Enzymimmunoanalyse (EIA) som anvendes for påvisning av toksin A og B og glutamat dehydrogenase (GDH), et enzym som finnes i alle *Clostridioides difficile*-stammer, brukes nå ved de fleste kliniske laboratoriene fordi resultater er tilgjengelige den samme dagen, er enkle å utføre og forholdsvis billige. Men sensitiviteten er lav, spesielt for toksinenzym-immunoanalyser, og det kan føre til at man går glipp av positive resultater.<sup>7</sup>

Det er nylig utviklet PCR-metoder for påvisning av toksin A og/eller toksin B som har stor sensitivitet og spesifisitet sammenlignet med cellecytotoksitets- og immunoanalyser.<sup>9</sup> Disse testene kan dessuten utføres på under 3 timer. Kombinasjonen av disse egenskapene kan muliggjøre rask målrettet behandling av CDI-pasienter og derved mulig potensielt forbedret utcome og kortere rekreasjonstid for pasientene og bedre infeksjonskontrollrutiner.

### PROSEDYREPRINSIPPER

En flytende eller bløt avføringsprøve tas, og sendes til laboratoriet. En 10 µL øse til engangsbruk dyppes ned i avføringsmaterialet, og innholdet avsettes i et BD MAX Cdiff Sample Buffer Tube (prøvebufferrør) for testing. Prøvebufferrøret lukkes med en kork med septum og virvelblandes. En arbeidsliste opprettes, og prøvebufferrøret, BD MAX Cdiff Unitized Reagent Strip (standardiserte reagensstrips) og BD MAX PCR Cartridge (PCR-kassetten) plasseres på BD MAX-systemet. BD MAX-systemet automatiserer prøveklargjøring, inkludert lysing av målorganismen, DNA-ekstraksjon og -konsentrasjon, reagensrehydrering samt oppformering og deteksjon av målnukleinsyre ved bruk av PCR i sanntid. The BD MAX System utfører resultatolkning automatisk. Analysen omfatter også en prøvebehandlingskontroll som finnes i ekstraksjonsrøret. Prøvebehandlingskontrollen overvåker DNA-ekstraksjonstrinn, varmesyklustrinn, reagensintegritet og forekomst av hemmende stoffer.

Etter enzymatisk cellelyse fanges de frigitte nukleinsyrene opp med magnetiske kuler. Kulene med de bundne nukleinsyrene vaskes med vaskebuffer, og nukleinsyrene eluterer med varme i elusjonsbuffer. Utvasket DNA nøytraliseres med nøytraliseringsbufferen og overføres til Master Mix-røret for å rehydrere PCR-reagensene. Etter rekonstitusjon dispenserer BD MAX System et fast volum av PCR-klar oppløsning som inneholder ekstraherte nukleinsyrer inn i BD MAX PCR Cartridge. Systemet lukker mikroventiler i BD MAX PCR Cartridge før PCR blir initiert, for å lukke inne oppformeringsblandingen og dermed hindre fordampning og kontaminasjon.

De amplifiserte DNA-målene påvises ved bruk av hydrolyseprober (TaqMan®) som er merket i den ene siden med et fluorescerende rapporteringsfargestoff (fluorofor) og i den andre siden med en slukkerdel. Prober merket med ulike fluoroforer brukes til å påvise *tcdB*- og prøvebehandlingskontrolloppformeringer i to ulike optiske kanaler i BD MAX-systemet. Når probene er i sin opprinnelige tilstand, blir fluorescensen til fluoroforen undertrykt på grunn av nærheten til slukkeren. Ved forekomst av mål-DNA hybridiserer imidlertid probene til sin komplementære sekvens og blir hydrolysert av 5'–3'-eksonukleaseaktiviteten til DNA-polymerase når den syntetiserer den nascerende tråden langs DNA-templatet. Dette fører til at fluoroforene blir separert fra slukkermolekylene, og fluorescens blir utstrålt. Mengden av fluorescens som påvises i de to optiske kanalene som brukes for BD MAX Cdiff-analysen, er direkte proporsjonal med mengden av tilsvarende probe som hydrolyseres. BD MAX-systemet overvåker disse signalene i hver syklus i polymerasekjedereaksjonen og tolker dataene ved avslutningen av programmet for å gi et endelig resultat.

## REAGENSER OG MATERIALER

REF	Innhold	Mengde
442555	<b>BD MAX™ Cdiff Master Mix (A3)</b> <i>Tørket PCR Master Mix som inneholder tcdB-spesifikk molekyllærprobe (0,002 % v/v) og -primere (0,003 % v/v) sammen med prøvebehandlingskontroll og PCR-enzym (2,7E-15 % v/v)</i>	24 tester (2 x 12 rør)
	<b>BD MAX™ Cdiff Strips</b> <i>Unitized Reagents Strips med vaskebuffer (0,7 mL), elusjonsbuffer (0,7 mL) og nøytraliseringsbuffer med 0,02 % v/v Tween® 20 (0,7 mL)-reagenser og engangspipettespisser som trengs til prøvebearbeiding og DNA-ekstraksjon. Reagensene inneholder bufferkomponenter, MgCl<sub>2</sub> ved omtrent 6mM og noe rengjøringsmiddel.</i>	24 tester
	<b>BD MAX™ Cdiff Extraction Tube (A4)</b> <i>Frysetøret pellet som inneholder DNA-magnetiske kuler (2,7 % v/v), akromopeptidase (0,4 % v/v) og prøvebehandlingskontroll.</i>	24 tester (2 x 12 rør)
	<b>BD MAX™ Cdiff Sample Buffer Tube</b> <i>(med Triton® X-100 1 % v/v)</i>	24 tester (2 x 12 rør)
	<b>Korker med septum</b>	25

## NØDVENDIG UTSTYR OG MATERIALER SOM IKKE FØLGER MED

- BD MAX™ PCR Cartridges (BD-katalognr. 437519)
- VWR Multi-Tube Vortexer (VWR-katalognr. 58816-115)
- Vortex Genie 2 (VWR-katalognr. 58815-234) eller tilsvarende
- NALGENE™ Cryogenic Vial Holder (VWR-katalognr. 66008-783)
- Engangsinokuleringsøser (10 µL)
- Pulverfrie engangshansker
- Tørre, rene beholdere for innhenting av flytende eller bløte avføringsprøver
- Hvis det utføres kulturtrinn for eksterne kontroller: Preredusert agarskål for anaerobe bakterier (f.eks. Brucella-agar med 5 % saueblod, hemin og vitamin K1 plate, BBL™-katalognr. 221547)

## ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

- BD MAX Cdiff-analysen er til *in vitro*-diagnostisk bruk.
- Ikke bruk utløpte reagenser og/eller materialer.
- Ikke bruk settet hvis etiketten som forseglar ytterkartongen, er skadet ved levering.
- Du må ikke bruke reagenser hvis beskyttelsesposen er åpne eller skadet ved levering.
- Ikke bruk reagensen hvis tørkemiddelposen ikke er til stede eller er skadet inne i reagensposene.
- Ikke fjern tørkemiddelet fra reagensposene.
- Lukk posene som beskytter reagensene raskt med glidelåslukningen etter hver bruk. Fjern eventuell overflødig luft i posene før du forseglar dem.
- Beskytt reagenser mot varme og fuktighet. Langvarig eksponering for fuktighet vil påvirke produktets ytelse.
- Du må ikke bruke reagenser hvis folien er brutt eller skadet.
- Ikke bland reagenser fra forskjellige poser og/eller pakker og/eller lotnummer.
- Du må ikke bytte om på eller gjenbruke korker, da det kan oppstå kontaminering som forstyrrer testresultatene.
- Kontroller at modulreagensstrimlene har korrekte væskennivåer (påse at væskene er på bunnen av rørene) (se figur 1).
- Kontroller at modulreagensstrimlene har alle pipettespissene på plass (se figur 1).
- Gå frem med varsomhet når du bruker kjemiske løsninger, da lesbarheten til strekkoder på Master Mix- og ekstraksjonsrøret kan bli endret.
- God laboratorieteknikk er avgjørende for korrekt ytelse for denne analysen. På grunn av den høye analytiske sensitiviteten til denne testen må det utvises meget stor forsiktighet for å bevare renheten til alle materialer og reagenser.
- I tilfeller der andre PCR-tester utføres i samme generelle område av laboratoriet, må du være forsiktig, slik at ikke BD MAX Cdiff-analysen, eventuelle andre reagenser som er nødvendige for testing, og BD MAX-systemet kontamineres. Unngå alltid kontaminasjon av reagenser med mikrober og deoksyribonuklease (DNase). Du må skifte hansker før du håndterer reagenser og kassetter.

- For å unngå kontaminasjon av miljøet med oppformeringer må du ikke brette i stykker BD MAX PCR Cartridges etter bruk. Forseglingsene på BD MAX PCR Cartridges er utformet for å hindre kontaminasjon.
- Laboratoriet skal rutinemessig utføre miljøovervåking for å minimere risikoen for krysskontaminasjon.
- Hvis du utfører BD MAX Cdiff-analysen utenfor de anbefalte tidsområdene, kan det produseres ugyldige resultater. Analyser som ikke utføres innenfor de spesifiserte tidsområdene, må gjentas.
- Ytterligere kontroller kan testes i samsvar med retningslinjer eller krav i lokale, statlige og/eller kommunale forskrifter eller godkjenningsorganisasjoner.
- Håndter alltid prøver som om de var smittebærende, og i samsvar med sikre laboratorieprosedyrer som dem som er beskrevet i CLSI-dokument M29<sup>10</sup> og i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories.<sup>11</sup>
- Bruk beskyttelsesklær og engangshansker mens du håndterer alle reagenser.
- Vask hendene godt etter at testen er utført.
- Ikke pipetter med munnen.
- Du må ikke røyke, drikke, tygge eller spise i områder der prøver eller settreagenser håndteres.
- Kasser ubrukte reagenser og avfall i samsvar med lokale eller nasjonale bestemmelser.
- Se i brukerhåndboken for BD MAX-systemet<sup>12</sup> for ytterligere advarsler, forsiktighetsregler og prosedyrer.

### OPPBEVARING OG STABILITET

Innhentede prøver må oppbevares mellom 2 °C og 25 °C under transport. Beskytt dem mot frost og eksponering for høye temperaturer. Prøver kan oppbevares i opptil 120 timer (5 dager) ved 2 °C–8 °C eller i opptil 48 timer ved 2 °C–25 °C før testing.

Komponentene i BD MAX Cdiff-analysen er stabile ved 2 °C–25 °C frem til angitt utløpsdato. Ikke bruk komponenter etter utløpsdatoen.

BD MAX Cdiff Master Mix og ekstraksjonsrør i forseglede poser. Forsegl posen igjen umiddelbart etter åpning for å beskytte produktet mot fuktighet. Reagensrørene er stabile i opptil 7 dager ved 2 °C–25 °C etter første åpning og ny forsegling av posen.

### BRUKSANVISNING

#### Prøvetaking/transport

For å innhente en akseptabel prøve må man følge prosedyren for prøveinnhenting nøye. Ved bruk av en tørr, ren beholder innhentes flytende eller bløte avføringsprøver i henhold til følgende prosedyre:

1. Overfør flytende eller bløt avføring (men ikke urin) til beholderen. Unngå å blande prøven med toalett-papir, vann eller såpe.
2. Merk beholderen.
3. Send beholderen til laboratoriet i henhold til sykehusets standard driftsprosedyrer (se avsnittet Oppbevaring og holdbarhet).

#### Prøveklargjøring

**MERK:** Ett (1) prøvebufferrør, én (1) septumkork, én (1) Master Mix (A3), ett (1) ekstraksjonsrør (A4) og én (1) modulreagensstrimmel er nødvendig for hver prøve og hver ekstern kontroll som skal testes. Ta ut det nødvendige antallet av materialer fra sine beskyttelsesposer eller esker. Ved oppbevaring av åpnete poser med Master Mix eller ekstraksjonsrør fjernes overskytende luft, og posene lukkes med glidelåsforseglingen.

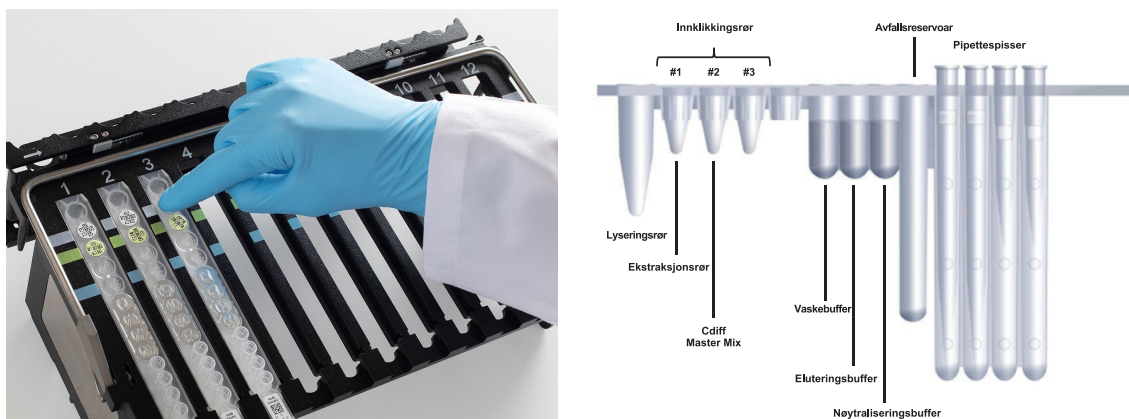
1. Merk et strekkodemerket prøvebufferrør (klar hette) med korrekt prøveidentifikasjon, og pass på at du ikke dekker til, skriver over eller plasserer etiketter over strekkodene.
2. Vorteksblend prøven kraftig i 15 sekunder og dypp en 10 µL øse i avføringsmaterialet som skal testes. Ved håndtering av bløte avføringsprøver må eventuelt ekstra avføringsmateriale på utsiden av øsen fjernes for at mengden som tas opp er ca. 10 µL.
3. Ta av hetten fra prøvebufferrøret og før øsen ned i væsken. Rull øsen mellom fingrene for å frigjøre prøven i røret.
4. Lukk røret med en septumkork.
5. Plasser prøvebufferrøret i en NALGENE Cryogenic Vial Holder.
6. Preparer eventuelle ytterligere prøver for testing ved å gjenta trinn 1 til og med 5, og fortsett deretter umiddelbart med trinn 7.
7. Bland alle klargjorte prøver samtidig på maksimal hastighet i ett (1) min med virvelblanderen for flere rør. BD MAX Cdiff-testen må utføres straks etter vorteksingen.

## Drift av BD MAX-systemet

**MERK: Se brukerhåndboken for BD MAX System<sup>12</sup> for detaljerte instruksjoner (delen Bruk).**

**MERK: Testing av BD MAX Cdiff-analysen må utføres umiddelbart etter virvelblandingstrinnet ovenfor (Prøveklargjøring, trinn 7). Hvis det er nødvendig med ny testing, kjører du prøven(e) i vorteksblenderen på nytt.**

1. Slå på BD MAX-systemet (hvis det ikke allerede er gjort), og logg inn ved å oppgi <user name> (brukernavn) og <password> (passord).
2. Du må skifte hansker før du håndterer reagenser og kassetter.
3. Ta det nødvendige antallet modulreagensstrimler fra BD MAX Cdiff-settet. Bank hver strimmel lett mot en hard overflate for å sikre at all væske er i bunnen av rørene.
4. Ta det nødvendige antallet ekstraksjonsrør og Master Mix-rør ut av de beskyttende posene. Fjern overflødig luft, og lukk posene med vakuumsforseglingen.
5. For hver prøve som skal testes, plasserer du én (1) Unitized Reagent Strip på BD MAX System Rack, og starter med posisjon 1 på stativ A.
6. Klikk ett (1) ekstraksjonsrør (hvit folie) inn i hver modulreagensstrimmel i posisjon 1 som vist i figur 1.
7. Klikk ett (1) Master Mix-rør (grønn folie) inn i hver modulreagensstrimmel i posisjon 2 som vist i figur 1.



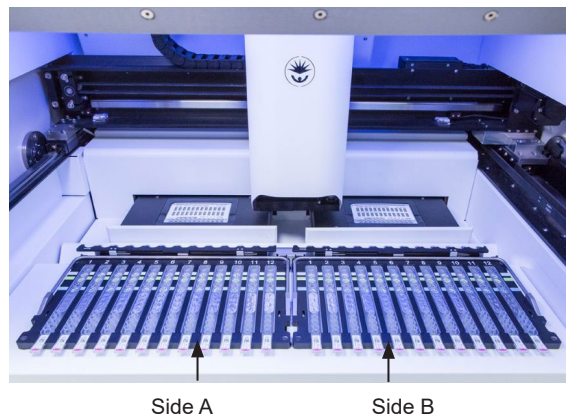
Figur 1: Klikk BD MAX Cdiff-ekstraksjonsrør og Master Mix-rør inn i modulreagensstrimler.

8. Klikk på knappen Run (Kjøring), deretter Inventory (Oversikt). Skriv inn lotnummeret til settet med BD MAX Cdiff Assay (for å få muligheten til å spore sett) enten ved å skanne strekkoden med skanneren eller ved å legge det inn manuelt.  
**MERK: Gjenta trinn 8 hver gang en ny sett-lot blir brukt.**
9. Naviger til arbeidslisten. Bruk rullegardinmenyen, og velg <BD MAX Cdiff 56>.
10. Legg prøvebufferrør-ID, pasient-ID og aksjonsnummer (hvis aktuelt) inn i arbeidslisten, enten ved å lese av strekkodene med leseren eller ved å legge inn manuelt.
11. Velg det aktuelle sett-lot-nummeret (finnes på ytterkartongen) fra rullegardinmenyen.
12. Gjenta trinn 9 til 11 for alle gjenværende prøvebufferrør.
13. Plasser prøvebufferrørene i stativ på BD MAX-systemet som svarer til modulreagensstrimlene som er klargjort i trinn 5 til 7.  
**MERK: Sett inn prøvebufferrørene i prøvestativ med 1D-strekkodeetikettene vendt utover (dette gjør det lettere å skanne prøvebufferrørene under prøveinnloggingen).**
14. Plasser nødvendig antall av BD MAX PCR Cartridge i BD MAX-systemet (se figur 2).
  - Każda kaseta mieści maksymalnie 24 próbki.
  - BD MAX-systemet vil automatisk velge plassering og rad på PCR-kassetten for hver kjøring. BD MAX PCR Cartridge kan brukes flere ganger til alle spor er benyttet.
  - For å maksimere bruken av BD MAX PCR Cartridge under bruk av modus for 2000 prøver velger du Run Wizard (Kjøringsveiviser) på fanen Worklist (Arbeidsliste) for tilordning av spor.
  - Se BD MAX System Brukerhåndbok<sup>12</sup> for flere detaljer.



Figur 2: Sette inn BD MAX PCR Cartridges

15. Sett inn stativ(er) i BD MAX System (figur 3).



Figur 3: Sette inn stativ i BD MAX System.

16. Lukk lokket på BD MAX-systemet, og klikk på **<Start>** for å begynne behandling.

17. Ved slutten av hver kjøring må du kontrollere resultatene straks eller oppbevare prøvebufferrør ved 2 °C–8 °C i opptil 120 timer (5 dager) ELLER ved 25 ± 2 °C i maksimalt 5 timer til resultatene er kontrollert.

**MERK:** Hvis et septumlokk blir ødelagt under kjøringen, må du bytte det ut med et nytt før prøven oppbevares.

**MERK:** Klargjorte BD MAX Cdiff-prøvebufferrør kan oppbevares ved 2 °C–8 °C i maksimalt 120 timer (5 dager) ELLER ved 25 ± 2 °C i maksimalt 5 timer etter at prøven er blitt tilsatt i prøvebufferrøret. Hvis du oppnår et ubestemt (IND), uavklart (UNR) eller ufullstendig (INC) resultat, eller hvis det oppstår en ekstern kontroll-feil, må du utføre en gjentatt test av det klagjorte prøvebufferrøret innenfor denne tidsrammen (se delen Prosedyre for gjentatt test).

#### KVALITETSKONTROLL

Kvalitetskontrollprosedyrer overvåker ytelsen til enheten. Laboratorier må fastsette antall, type og hyppighet av testing av kontrollmateriale i henhold til retningslinjer eller krav i nasjonale eller lokale bestemmelser eller fra akkrediteringsorganer for å overvåke effektiviteten av hele analyseprosessen. For generell veiledning om kvalitetskontroll kan det være hensiktsmessig for brukeren å se i CLSI MM03 og EP12.<sup>13,14</sup>

1. Materialer for ekstern kontroll leveres ikke fra BD. BD MAX System-programvaren bruker ikke eksterne positive og negative kontroller i den hensikt å tolke resultatene av prøvetester. Eksterne kontroller behandles som om de var pasientprøver. (Se tabellen 1 i delen Tolkning av resultater for tolkning av analyseresultater for ekstern kontroll.)
2. Én (1) ekstern positiv kontroll og én (1) ekstern negativ kontroll skal kjøres minst daglig inntil tilstrekkelig prosessvalidering oppnås på BD MAX-systemet i hver laboratoriesetting. Redusert hyppighet av kontrolltesting skal være i samsvar med gjeldende bestemmelser.

Hensikten med ekstern positiv kontroll er å overvåke for vesentlige reagensfeil. Hensikten med ekstern negativ kontroll er å påvise kontaminasjon av reagens eller omgivelser (eller overføring) av målnukleinsyrer.



3. Ulike typer eksterne kontroller anbefales for å gjøre det mulig for brukeren å velge den som passer best for laboratoriets kvalitetskontrollprogram.
  - a. Ekstern negativ kontroll: Kommersielt tilgjengelig kontrollmateriale (f.eks. en ikke-toksigen *Clostridioides difficile*-stamme (ATCC® 700057)) eller en tidligere karakterisert prøve som er kjent som ikke-toksigen eller negativ for toksigen *Clostridioides difficile*. BD anbefaler at ekstern negativ kontroll klargjøres før ekstern positiv kontroll for å redusere potensialet for kontaminasjon som følge av kontrollklargjøringen.
  - b. Ekstern positiv kontroll: Kommersielt tilgjengelig kontrollmateriale (f.eks. en *Clostridioides difficile*-stamme med *tcdB*-genet (ATCC 43255)) eller en tidligere karakterisert prøve som er kjent som toksigen eller positiv for toksigen *Clostridioides difficile*.

For klargjøring av suspensjoner til ekstern kontroll anbefales det at isolater resuspendes i en saltvannsløsning til en turbiditet på 0.5 McFarland (~1 x 10<sup>7</sup> CFU/mL). Utfør seriefortynninger med saltvann til det oppnås en endelig suspensjon på ~3,3 x 10<sup>5</sup> CFU/mL og inokuler det tilsvarende prøvebufferrøret med en 10 µL øse med bakteriesuspensjonen. Behandle og test som en prøve (se delene "Klargjøring av prøve" og "Bruk av BD MAX System").

4. Alle eksterne kontroller skal gi forventede resultater (positive for ekstern positiv kontroll, negative for ekstern negativ kontroll) og ingen ikke-beståtte eksterne kontroller (uavklart- eller ubestemt-resultater).
5. En ekstern negativ kontroll som gir et positivt testresultat, indikerer en prøvehåndterings- og/eller kontamineringshendelse. Gå gjennom teknikken for prøvehåndtering for å unngå forvekslinger og/eller kontaminering. En ekstern positiv kontroll som gir et negativt resultat, indikerer et problem med prøvehåndteringen/klargjøringen. Gå gjennom teknikken for prøvehåndtering/-klargjøring.
6. En ekstern kontroll som gir et testresultat som er uavklart, ubestemt eller ufullstendig, indikerer en feil ved reagens eller BD MAX System. Kontroller om det er feilmeldinger på monitoren til BD MAX System. Se i avsnittet Feilsøking i brukerhåndboken for BD MAX-systemet<sup>12</sup> når det gjelder tolkning av advarsel- og feilkoder. Hvis problemet vedvarer, bruk reagenser fra en uåpnet pose eller bruk et nytt analysesett.
7. Hvert ekstraksjonsrør inneholder en prøvebehandlingskontroll som er et plasmid som inneholder en syntetisk mål-DNA-sekvens. Prøvebehandlingskontrollen ekstraheres, eluterer og oppformerer sammen med eventuelt DNA som er til stede i den behandlede prøven, noe som sikrer forutsigbarhet for analysen. Prøvebehandlingskontrollen overvåker effektiviteten ved DNA-innhenting, -vasking og -elutering under prøvebehandlingstrinnene samt effektiviteten av DNA-oppformering og -påvisning under PCR-analyse. Hvis resultatet av prøvebehandlingskontrollen ikke innfrir akseptkriteriene, blir resultatet for prøven rapportert som uavklart, men alle positive analyseresultater (POS) vil bli rapportert, og ingen mål vil bli kalt NEG. Et resultat som er uavklart, indikerer prøverelatert hemming eller reagensfeil. Gjenta kjøringen av eventuelle prøver som rapporteres som uavklart, i henhold til delen Prosedyre for gjentatt test nedenfor.

## TOLKNING AV RESULTATER

Resultater finnes på fanen "Results" (Resultater) i vinduet "Results" (Resultater) på monitoren til BD MAX System. BD MAX System-programvaren tolker testresultatene automatisk. Et testresultat kan kalles NEG (negativt), POS (positivt) eller UNR (uavklart) basert på oppformeringsstatus for målet og prøvebehandlingskontrollen. IND (ubestemte) eller INC (ufullstendige) resultater skyldes svikt i BD MAX System. Resultatene baseres på den følgende beslutningsalgoritmen.

Tabell 1: Tolkning av resultat av BD MAX Cdiff-analysen

Rapportert analyseresultat	Tolkning av resultatet <sup>a</sup>
Cdiff POS	<i>tcdB</i> -gen-DNA påvist
Cdiff NEG	Ingen <i>tcdB</i> -gen-DNA-påvist
Cdiff UNR	Uavklart – ingen oppformering av mål eller prøvebehandlingskontroll, prøve med hemming eller reagensfeil
IND	Ubestemt resultat på grunn av svikt i BD MAX-systemet (med advarsel- eller feilkoder <sup>b</sup> )
INC	Ufullstendig kjøring (med advarsel- eller feilkoder <sup>b</sup> )

<sup>a</sup> Resultater fra BD MAX Cdiff-analyse kan brukes som rettesnor for nivået av forholdsregler i samsvar med institusjonens programmer og praksis.

<sup>b</sup> Se delen "Feilsøking" i brukerhåndboken for BD MAX-systemet<sup>12</sup> når det gjelder tolkning av advarsel- og feilkoder.

## PROSEDYRE FOR TESTGJENTAKELSE

**MERK:** Det er tilstrekkelig mengde tilgjengelig for én gjentatt test fra prøvebufferrøret på BD MAX-systemet. For prøvebufferrør som oppbevares ved romtemperatur, må ny testing utføres innen 5 timer fra kjøringen er ferdig. Alternativt, for prøvebufferrør oppbevart ved 2 °C–8 °C, må gjentatt testing utføres innen 120 timer (5 dager). Den gjenværende avføringsprøven kan også brukes til gjentatt testing innen 5 dager etter innhenting hvis den er oppbevart ved 2 °C–8 °C eller innen 48 t hvis den er oppbevart ved 2 °C–25 °C.

**MERK:** Nye prøver kan bli testet i samme kjøring som gjentatte prøver.

### Uløst Resultat

Uavklarte resultater kan forekomme hvis prøverelatert hemming eller en reagensfeil hindrer riktig oppformering av mål eller prøvebehandlingskontroll. Prøve(r) kan gjentas fra det tilhørende prøvebufferrøret innenfor tidsrammene som er angitt ovenfor. Virvelbland prøven(e) i ett (1) minutt, og start på nytt fra delen Bruk av BD MAX System. Den gjenværende avføringsprøven kan også brukes til gjentatt testing innenfor tidsrammen som er angitt ovenfor. Start på nytt fra delen Klargjøring av prøve.

### Ubestemt Resultat

Ubestemte resultater kan forekomme hvis det oppstår en systemfeil. Prøve(r) kan gjentas fra det tilhørende prøvebufferrøret innenfor tidsrammene som er angitt ovenfor. Virvelbland prøven(e) i ett (1) minutt, og start på nytt fra delen Bruk av BD MAX System. Den gjenværende avføringsprøven kan også brukes til gjentatt testing innenfor tidsrammen som er angitt ovenfor. Start på nytt fra delen Klargjøring av prøve. Når det gjelder tolkning av advarsel- eller feilkodemelinger, se i BD MAX Brukerhåndbok<sup>12</sup> (delen Feilsøking).

### Ufullstendig Resultat

Ufullstendige resultater kan oppstå hvis prøveklargjøringen eller PCR ikke nådde sine forventede tidspunkter. Prøven(e) kan gjentas fra sine korresponderende prøvebufferrør innenfor tillatte tidsrammer som er angitt ovenfor. Virvelbland prøven(e) i ett (1) minutt, og start på nytt fra delen Bruk av BD MAX-systemet. Den gjenværende avføringsprøven kan også brukes til gjentatt testing innenfor tidsrammen som er angitt ovenfor. Start på nytt fra delen Klargjøring av prøve. Når det gjelder tolkning av advarsel- eller feilkodemelinger, se i BD MAX Brukerhåndbok<sup>12</sup> (delen Feilsøking).

### Svikt i Eksterne Kontroller

External Controls bør gi forventede resultater når de testes. Hvis prøver må gjentas som følge av et feilaktig External Control-resultat, må de gjentas fra sine prøvebufferrør sammen med nylig klargjorte External Controls innenfor tidsrammene som er definert ovenfor. Virvelbland prøvene i ett (1) minutt, og start på nytt fra delen Bruk av BD MAX System. Den gjenværende avføringsprøven kan også brukes til gjentatt testing innenfor tidsrammen som er angitt ovenfor. Start på nytt fra delen Klargjøring av prøve.

### Dyrking av Kliniske Prøver

For å identifisere prøvene direkte fra avføringsmateriale, kan kliniske prøver dyrkes ved å følge laboratoriets prosedyrer.

### BEGRENSNINGER VED PROSEDYREN

- Dette produktet er tiltenkt for bruk bare med ukonservert flytende eller bløt avføring. Ytelseskarakteristikkene ved bruk med andre kliniske prøvetyper er ikke fastslått.
- Dette produktet kan bare brukes på BD MAX-systemet av opplært laboratoriepersonell.
- Feilaktige testresultater kan forekomme som følge av feil prøvetaking, -håndtering eller -oppbevaring, teknisk svikt eller forveksling av prøver, eller fordi antallet organismer i prøven er under den analytiske sensitiviteten til testen.
- Et positivt BD MAX Cdiff-analyseresultat indikerer ikke nødvendigvis forekomst av levedyktige organismer. Det indikerer imidlertid forekomst av *tcdB*-genet og muliggjør identifikasjon av en toksigen *Clostridioides difficile*-organisme. BD MAX Cdiff-analysen kan ikke brukes til artsidentifisering fordi den ikke inneholder primere og prober som er spesifikke for *Clostridioides difficile*.
- Som for alle PCR-baserte diagnostiske *in vitro*-tester kan meget lave nivåer av mål under deteksjonsgrensen for analysen bli påvist, men det er ikke sikkert resultatene kan reproduseres.
- Rektalt suspensjonsklyster med mesalamin og Glynol II kan føre til lett hemming i BD MAX Cdiff-analysen (se delen Interfererende stoffer for mer informasjon).
- Tums og flytende Maalox kan føre til hemming i BD MAX Cdiff-analysen (se delen Interfererende stoffer for ytterligere informasjon).
- Falske negative resultater kan forekomme som følge av tap av nukleinsyre grunnet utilstrekkelig innhenting, transport eller oppbevaring av prøver, eller som følge av utilstrekkelig lysing av bakterieceller. Prøvebehandlingskontrollen er lagt til testen for å bistå i identifiseringen av prøver som inneholder hemmere for PCR-oppformering. Prøvebehandlingskontrollen gir ingen indikasjoner på om nukleinsyre har gått tapt som følge av utilstrekkelig innhenting, transport eller oppbevaring av prøver, eller om bakterieceller har blitt tilstrekkelig lysert.
- BD MAX Cdiff-analyseresultater kan noen ganger være uløst på grunn av en ugyldig prøvebehandlingskontroll, eller ubestemt eller ufullstendig på grunn av systemsvikt, og kreve retesting som kan føre til en forsinkelse i å oppnå sluttresultatene.
- Mutasjoner eller polymorfismer i primer- eller probebindende områder kan påvirke påvisningen av *Clostridioides difficile* *tcdB*-genvarianter, og gi et falskt negativt resultat med BD MAX Cdiff-analysen.
- Avvikende toksinproduserende *Clostridioides difficile* uten *tcdB*-gen eller med ikke-fungerende toksin B-protein er svært sjeldne.<sup>15-18</sup> BD MAX Cdiff-analysen er rettet mot *tcdB*-genet, og det er ikke kjent om den vil påvise varianter av toksin A+/toksin B-stammer.
- En overflødig mengde av avføringsmateriale kan hemme ytelsen til BD MAX Cdiff-analysen.
- Som for alle diagnostiske *in vitro*-tester er positive og negative prediktive verdier svært avhengig av prevalens. Ytelsen til BD MAX Cdiff-analysen kan variere i henhold til prevalensen og populasjonen som testes.

## YTELSESKARAKTERISTIKK

De kliniske ytelseskaraktistikene for BD MAX Cdiff-analysen ble fastslått i en prospektiv granskningsundersøkelse som gikk over flere steder. Seks (6) undersøkelsessentre deltok i studien. For å bli innlemmet i studien, måtte prøvene være tatt fra pasienter som var formodet å ha *Clostridioides difficile*-infeksjon og som diagnostiske prøver var indisert og rekvirert for. Kun flytende eller bløt avføring og kun én prøve per pasient ble inkludert.

Den komparative referansemotoden bestod av toksinproduserende kulturdyrking, som defineres som anaerob dyrking for å isolere en *Clostridioides difficile*-stamme, og deretter bedømme toksinproduserende egenskaper i isolatet ved hjelp av cytotoxissitetsanalyse av vevskulturen hvis stammen var til stede. Anaerob dyrking ble utført på modifisert sykloserin-cefoksitin-fruktoseagarskåler. Kolonier morfologisk lik *Clostridioides difficile* og bekreftet med gram-farging, karakteristisk lukt av husdyrmøkk, positiv Pro-disk (L-proline) test og aero-intoleranse på en sjokoladeagarskål ble vurdert for toksigenitet. Dette ble bestemt med en toksin-/antitoksintest som ble utført på buljongfiltrater av kokt kjøtt-glukose (CMG) anbefalt av produsenten.

I alt ble 1 881 bløte eller flytende avføringsprøver testet med denne toksinproduserende kulturen og BD MAX Cdiff-analysen. Det var 1 628 samsvarende prøver og 1 607 reporterbare resultater (tabell 2).

Sammenlignet med toksigen kultur påviste BD MAX Cdiff-analysen 96,3 % av de toksigene *Clostridioides difficile*-positive prøvene, og 92,4 % av de toksigene *Clostridioides difficile*-negative prøvene (tabell 3).

**Tabell 2: Resultater oppnådd med BD MAX Cdiff-analysen sammenlignet med toksigen kultur**

Alle steder		Toksigen kultur		Totalt
		+	-	
BD MAX Cdiff-analyse	+	158	110	268
	-	6	1 333	1 339
	Totalt	164	1 443	1 607

**Tabell 3: Ytelse oppnådd med BD MAX Cdiff-analysen sammenlignet med toksigen kultur**

Kliniske steder	Prevalens	Sensitivitet med 95 % KI <sup>a</sup>	Spesifisitet med 95 % KI <sup>a</sup>
Sted 1	4,3 % (9/210)	87,5 % (7/8) (52,9 %, 97,8 %)	94,4 % (152/161) (89,7 %, 97 %)
Sted 2	10,0 % (26/261)	100 % (26/26) (87,1 %, 100 %)	90,6 % (213/235) (86,2 %, 93,7 %)
Sted 3	8,0 % (28/352)	96 % (24/25) (80,5 %, 99,3 %)	93,9 % (276/294) (90,5 %, 96,1 %)
Sted 4	3,5 % (17/487)	90,9 % (10/11) (62,3 %, 98,4 %)	90,9 % (279/307) (87,1 %, 93,6 %)
Sted 5	14,4 % (21/146)	95,2 % (20/21) (77,3 %, 99,2 %)	94,3 % (115/122) (88,6 %, 97,2 %)
Sted 6	18,3 % (73/399)	97,3 % (71/73) (90,5 %, 99,2 %)	92 % (298/324) (88,5 %, 94,5 %)
<b>Til sammen</b>	<b>9,4 % (174/1 855)</b>	<b>96,3 % (158/164)</b> <b>(92,2 %, 98,3 %)</b>	<b>92,4 % (1 333/1 443)</b> <b>(90,9 %, 93,6 %)</b>

<sup>a</sup> KI: Konfidensintervaller

Av 1 635 bløte eller flytende avføringsprøver testet med BD MAX Cdiff-analysen, ble 47 (2,9 %) først rapportert som uløst. Trettifire (34) av disse ble gjentatt, og 26 ble løst etter gjentatt testing. I alt ble 0,5 % værende igjen som uløste prøver etter gjentakelsen.

### Analytisk sensitivitet

Den analytiske sensitiviteten (påvisningsgrense eller LoD) for BD MAX Cdiff-analysen ble fastslått som følger: For å klargjøre simulerte positive prøver ble øsene dyppet i mange forskjellige *Clostridioides difficile*-bakteriesuspensjoner i forskjellige konsentrasjoner som var tilberedt og kvantifisert fra kulturer av 4 *Clostridioides difficile*-stammer av 3 toksintyper (0, III, VIII). Hver øse ble deretter overført til en SBT som allerede inneholdt fecesmatrise som var negativ for toksigent *Clostridioides difficile*. 2 ulike operatører testet hver *Clostridioides difficile*-stamme i replikater på 24 per konsentrasjon ved å bruke 3 ulike produksjonsloter med BD MAX Cdiff-analyse. Analytisk sensitivitet (LoD), definert som laveste konsentrasjon der 95 % av alle gjentakelser tester positivt, varierte fra 125 til 265 CFU per øse (tabell 4).



**Tabell 4: Deteksjonsgrense for BD MAX Cdiff-analysen**

<i>Clostridioides difficile</i> -stamme	Toksintype	LoD (CFU/øse [95 % KI <sup>a</sup> ])
ATCC 43255	0	265 [140 , 502]
ATCC 9689	0	156 [82 , 298]
ATCC BAA-1805	III	205 [102 , 412]
ATCC 43598	VIII	125 [66 , 235]

<sup>a</sup> KI: Konfidensintervall

#### Analysens inklusjonsevne

En rekke toksigene *Clostridioides difficile*-stammer var innlemmet i denne studien basert på geografisk opprinnelse, toksintyper, NAP1/027/BI-utbrudd og tidsmessig mangfold. Sekstifire (64) stammer inkludert 23 toksintyper<sup>19-21</sup> fra 21 land ble testet, inkludert stammer fra offentlige samlinger og velkarakteriserte kliniske isolater. Analysen identifiserte riktig alle toksigene *Clostridioides difficile*-stammer som ble testet.

#### Analytisk spesifisitet

BD MAX Cdiff-analysen ble benyttet på prøver som inneholdt fylogenetisk beslektede arter (unntatt toksigent *Clostridioides difficile*) og andre organismer (bakterier, virus) som man sannsynligvis finner i avføringsprøver.

- Seks (6) av 6 *Clostridioides difficile*-stammer som ikke inneholdt *tcdB*-genet, som ble testet ved en konsentrasjon  $\geq 1 \times 10^8$  CFU/mL, gav negativt resultat med BD MAX Cdiff-analysen.
- Tretti (30) av 30 stammer, med unntak av *Clostridioides difficile* (inkludert 4 stammer av *Clostridium sordellii*), som ble testet ved en konsentrasjon  $\geq 1 \times 10^8$  CFU/mL, gav negativt resultat med BD MAX Cdiff-analysen.
- Nittiåtte (98) av 98 andre bakteriestammer (inkludert 93 arter og underarter) som ble testet ved en konsentrasjon  $\geq 1 \times 10^8$  CFU/mL (eller  $\sim 1 \times 10^8$  genomisk DNA-kopier/mL eller  $1 \times 10^8$  elementære legemer/mL), gav negativt resultat med BD MAX Cdiff-analysen.
- Sju (7) av 7 virus testet ved en konsentrasjon  $\geq 1 \times 10^5$  PFU/mL, gav negativt resultat med BD MAX Cdiff-analysen.

#### Interfererende stoffer

Tjuefem (25) biologiske og kjemiske stoffer som av og til brukes eller finnes i perianale, rektale og/eller avføringsprøver, ble evaluert for mulig interferens med BD MAX Cdiff-analysen. To (2) organismer (*Escherichia coli* ATCC 25922 og ikke-toksigent *Clostridioides difficile* ATCC 700057) ble også testet ved høye konsentrasjoner for å evaluere bakteriell interferens. Negative toksigent *Clostridioides difficile*-prøver og positive toksigent *Clostridioides difficile*-prøver ved 2–3 x LoD ble testet med den største mengden som det er sannsynlig hver forbindelse forekommer i prøvene, eller med interfererende organismer ( $1 \times 10^8$  CFU/mL av hver stamme). Potensielt interfererende forbindelser inkluderer kalsiumkarbonat (Tums) samt magnesium- og aluminiumhydroksid (Maalox suspensjon). Resultatene demonstrerte ingen rapporterbar interferens med noe stoff bortsett fra Mesalamin rektal klystersuspensjon og Gynol II, som begge viste litt hemming (forsinket derivativ spiss nr. 2 på abscisseakse) i BD MAX Cdiff-analysen, men forventede analyseresultater ble likevel oppnådd (tabell 5).

**Tabell 5: Endogene og kommersielle eksogene stoffer testet med BD MAX Cdiff-analysen**

Merkenavn eller beskrivelse	Resultat	Merkenavn eller beskrivelse	Resultat
Nystatin	NI	Pepto Bismol	NI
Hyderm hydrokortison (krem)	NI	Ex-Lax	NI
Glyserinstikkpille	NI	Metronidazol	NI
Ihle's Paste	NI	Vancomycin	NI
Anusol Plus	NI	Polysporin	NI
Preparation H med Bio-Dyne krem	NI	Naproxen	NI
Major Prep med fenylefrin	NI	Tucks personlig rensklut	NI
Tums	I	Triglyseridblanding (C2-C10)	NI
Maalox suspensjon	I	Palmitinsyre	NI
Mesalamin rektal klystersuspensjon	<sup>a</sup>	Stearinsyre	NI
Fleet klystermineralolje	NI	Blod	NI
Gynol II vaginalt prevensjonsmiddel (med nonoksynol-9)	<sup>a</sup>	Slim	NI
Imodium AD	NI	<i>Escherichia coli</i> + ikke toksigent <i>Clostridioides difficile</i>	NI

I: Interferens med BD MAX Cdiff-analyse.

NI: Ingen rapporterbar interferens med BD MAX Cdiff-analysen.

<sup>a</sup> Mesalamin rektal klystersuspensjon og Gynol II (med nonoksynol-9) viste litt hemming (forsinket derivativ spiss nr. 2 på abscisseakse) i BD MAX Cdiff-analysen, men forventede analyseresultater ble likevel oppnådd.

## Reproduserbarhet

Reproduserbarhetspanelet bestod av følgende 5 prøve kategorier:

- Moderat positiv (MP): 2–5 x LoD
- Svakt positiv (LP): 1–2 x LoD
- Høy negativ 1:10 (HN1:10): 10 ganger fortynning av 1 x LoD
- Høy negativ 1:100 (HN1:100): 100 ganger fortynning av 1 x LoD
- Sann negativ

Prøver i hver kategori ble testet i triplikat, på 5 forskjellige dager, der 2 paneller ble testet hver dag av 2 operatører, ved 3 kliniske laboratorier med 1 lotnummer reagenser (mellom laboratorier). Den generelle samsvarprosenten var henholdsvis 100 % for kategoriene MP, LP, og Neg, med 92,2 % og 50,0 % negativt samsvar for kategoriene HN1:100 og HN1:10 (tabell 6).

Second Derivative Peak Abscissa (SDPA), et internt kriterium som brukes for å påvise et endelig analyseresultat, ble valgt som en tilleggs metode for å evaluere analysereproduserbarhet. Gjennomsnittlige SDPA-verdier med varianskomponenter (SD og %CV) vises i tabell 6.

Tabell 6: Resultater av reproduserbarhet fra sted til sted ved bruk av én lot

Kategori	STED						Total prosentandel overensstemmelse		SDPA-verdier <sup>a</sup>		
	Sted 1		Sted 2		Sted 3				Generelt gjennomsnitt	SD	%CV
	Prosentvis overensstemmelse		Prosentvis overensstemmelse		Prosentvis overensstemmelse						
Neg <sup>a</sup>	30/30	100 %	30/30	100 %	30/30	100 %	100 %	(95,9 %, 100 %)	28,7	0,30	1,1
HN1:100 <sup>a,b</sup>	28/30	93,3 %	25/30	83,3 %	30/30	100 %	92,2 %	(84,8 %, 96,2 %)	28,8	0,39	1,4
HN1:10 <sup>a,b</sup>	17/30	56,7 %	8/30	26,7 %	20/30	66,7 %	50,0 %	(39,9 %, 60,1 %)	28,8	0,36	1,2
LP	30/30	100 %	30/30	100 %	30/30	100 %	100 %	(95,9 %, 100 %)	32,5	0,77	2,4
MP	30/30	100 %	30/30	100 %	30/30	100 %	100 %	(95,9 %, 100 %)	31,6	0,82	2,6

<sup>a</sup> For kategoriene Neg og Høy negativ er de rapporterte SDPA-verdiene for prøvebehandlingskontrollen (SPC). For andre kategorier var de rapporterte SPDA-verdiene for toksigent *Clostridioides difficile*-målet.

<sup>b</sup> For kategorien Høye negative var forventet analyseresultat funnet å være negativt. Derfor ble samsvarsprosenten beregnet for negative resultater.

## Overføring/krysskontaminering

Det ble utført en studie for å undersøke overføring innen kjøring og overføring mellom kjøring ved behandling av prøver med høyt bakterieinnhold av toksigene *Clostridioides difficile* i BD MAX Cdiff-analysen. Et panel som bestod av en høyt positiv prøve og en negativ prøve, ble brukt til å klargjøre flere prøver. En *Clostridioides difficile*-stamme (Tox 0, ATCC 9689) ble brukt for den høye positive *Clostridioides difficile*-panelprøven (~3 x 10<sup>8</sup> CFU/mL). Den negative prøven inneholdt ingen målanalytt. Tolv (12) replikater av det høyt positive panelmedlemmet og 12 replikater av det negative panelmedlemmet ble testet i hver kjøring, vekslende med negative og positive prøver. Tre (3) operatører utførte 3 påfølgende kjøring, totalt 9 kjøring av 24 prøver. Det var ingen falskt positive resultater på grunn av overføringskontaminasjon (carryover).

## REFERANSER

1. Dubberke ER, Wertheimer AI. Review of current literature on the economic burden of *Clostridium difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30:57–66.
2. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. Can Med Assoc J 2004;171:51–8.
3. Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in *Clostridium difficile*-related mortality rates, United States, 1999–2004. Emerg Infect Dis 2007;13:1417–9.
4. McDonald LC, Owing M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* Infection in Patients Discharged from US Short-Stay hospitals, 1996–2003. Emerging Infectious Diseases, 2006, 12 (3):409–415.
5. Pepin J, Valiquette L, Alary ME. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ. 2004;171:466–72.
6. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 1998; 40:1–15.
7. Peterson LR, Robicsek A. Does my patient have *Clostridium difficile* infection? Ann Intern Med 2009;151:176–9.
8. Lyras D, O'Connor JR, Howarth PM, et al. Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. Nature 2009;458:1176–9.
9. Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. Clin Microbiol Infect. 2001 Aug;7(8):411–6.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (Refer to the latest edition).
11. Centers for Disease Control and Prevention, and National Institutes of Health. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood L.C. and Wilson D.E. (eds) (2009). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
12. BD MAX System User's Manual (Refer to the latest version) BD Life Sciences, Sparks, MD, 21152 USA.



























































13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline, document MM03 (Refer to the latest edition).
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline. Document EP12 (Refer to the latest edition).
15. Cohen SH et al. (1998) Isolation of a Toxin B-deficient mutant strain of *Clostridium difficile* in a case of recurrent *Clostridium difficile* –Associated Diarrhea, Clin. Infect. Dis. 26: 410–412.
16. Cohen SH et al. (2000) Analysis of the pathogenicity locus in *Clostridium difficile* strains, J. Infect. Dis. 181: 659–63.
17. MacCannell D. et al. (2006) Characterization of a novel, tcdB-deficient, NPA1 variant strain of *Clostridium difficile*, 46th Annual ICAAC, San Francisco, Sept. 2006.
18. McFarland, L.V., et al., Implications of the changing face of *Clostridium difficile* disease for health care practitioners. Am J Infect Control, 2007. 35(4): p. 237–53.
19. Rupnik M. et al. A novel toxinotyping scheme and correlation of toxinotypes with serogroups of *Clostridium difficile* isolates, J Clin Microbiol, 1998, 36 (8): 2240-2247.
20. Rupnik M. et al. Comparison of toxinotyping and PCR ribotyping of *Clostridium difficile* strains and description of novel toxinotypes, Microbiology 2001, 147, 439–447.
21. Rupnik M. et al. New types of Toxin A-Negative, Toxin B-Positive strains among *Clostridium difficile* isolates from Asia, J Clin Microbiol, 2003, 41(3): 1118–1125.
22. Lawson P.A. 2016. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O’Toole 1935) Prevot 1938. Anaerobe Aug: 40:95-9.

## Endringshistorikk

Revisjon	Dato	Endringssammendrag
(03)	2019-09	<p>Under "Advarsler og forsiktighetsregler": slettet setningen "BD MAX Microfluidic-kassetter kan brukes for opptil to kjøringer" ettersom dette gjaldt kjøringssveiseren i en tidligere programvareversjon.</p> <p>I "Bruk av BD MAX System": spesifisert at hver BD MAX PCR-kassett kan inneholde opptil 24 prøver.</p> <p>Oppdatert bilder på figur 2 og 3.</p> <p>Fjernet foreldede juridiske ansvarsfraskrivelser knyttet til bruk av produktet ved amplifisering og påvisning av nukleinsyresekvenser for diagnostiske forskningsformål samt rettigheter til å bruke produktet til visse bruksområder med blod- og vevscreening</p>
(04)	2020-05	<p>Konvertert trykt bruksanvisning til elektronisk format og lagt til tilgangsinformasjon for å hente dokumentet fra <a href="http://bd.com/e-labeling">bd.com/e-labeling</a>.</p> <p>Endret nomenklatur for <i>Clostridium</i> til <i>Clostridioides</i>.</p> <p>Lagt til detaljer i avsnittet med reagenser og materialer.</p> <p>Oppdatert figur 1, 2 og 3.</p> <p>Rettet henvisninger til avsnittet Oversikt over systemfeil til Feilsøking.</p> <p>Klargjort avsnittet Begrensninger ved prosedyren.</p> <p>Oppdatert adresser for australske og newzealandske sponsorer.</p> <p>Noen typografiske endringer.</p>
(05)	2021-04	<p>Oppdaterte bilde i figur 1 for bedre fremstilling av strimmelkonfigurasjonen for denne analysen.</p> <p>Endret adresse til juridisk ansvarlig tilvirker.</p> <p>Gjorde formateringsoppdateringer.</p>

## SYMBOLFORKLARING [L006715(05) 2021-04]

Noen av symbolene oppgitt nedenfor gjelder kanskje ikke for dette produktet.

Symbol	Betydning	Symbol	Betydning
	Produsent		Denne siden opp
	Autorisert representant i EU		Skal ikke stables
	Produksjonsdato		Enkelt, sterilt barriersystem
	Brukes innen dato		Inneholder eller har spor av ftalater: kombinasjon av bis(2-etylheksyl) ftalat (DEHP) og benzyl butyl ftalat (BBP)
	Lotnummer		Avhendes separat Indikerer at det er nødvendig med separat kassering av avfall fra elektrisk og elektronisk utstyr.
	Bestillingsnummer		CE-merking: Angir europeisk teknisk samsvar
	Serienummer		Utstyr til pasientnær testing
	Steril		Utstyr til egentesting
	Sterilisert ved bruk av aseptiske prosesseringsteknikker		Dette gjelder bare USA: "Forsiktig: Føderal lov begrenser denne enheten til salg etter eller på bestilling av en lisensiert lege."
	Sterilisert med etylenoksid		Produksjonsland "CC" skal byttes ut med landskoden på enten to eller tre bokstaver.
	Sterilisert med stråling		Klokkeslett for prøvetaking
	Sterilisert med damp eller tørr varme		Klipp ut
	Ikke steriliser på nytt		Trekk av her
	Ikke steril		Prøvetakingsdato
	Skal ikke brukes hvis pakningen er skadet		Må ikke utsettes for lys
	Steril væskebane		Hydrogengass genereres
	Steril væskebane (etylenoksid)		Perforering
	Steril væskebane (stråling)		Start panelsekvensnummer
	Forsiktig, håndteres varsomt		Avslutt panelsekvensnummer
	Skal ikke utsettes for sollys		Medisinsk enhet
	Oppbevares tørt		Inneholder skadelige stoffer
	Nedre temperaturgrense		Ukrainsk samsvarsmerke
	Øvre temperaturgrense		Møter FCC-kravene per 21 CFR Del 15
	Temperaturgrense		UL-produktsertifisering for USA og Canada
	Fuktighetsbegrensning		Unik enhetsidentifikator
	Biologiske risikoeer		
	Skal ikke gjenbrukes		
	Se bruksanvisningen For elektroniske bruksanvisninger, kan du trykke på symbolet for å komme til URL-en.		
	Forsiktig		
	Inneholder eller har spor av naturgummi		
	Medisinsk utstyr for <i>in vitro</i> -diagnostikk		
	Negativ kontroll		
	Positiv kontroll		
	Inneholder nok til <n> tester		
	Kun til evaluering av IVD-ytelse		
	Ikke-pyrogen		
	Pasientens nummer		



Teknisk service og brukerstøtte: Ta kontakt med den lokale BD-representanten eller gå til [bd.com](http://bd.com).



Becton, Dickinson and Company  
7 Loveton Circle  
Sparks, Maryland USA 21152



Benex Limited  
Pottery Road, Dun Laoghaire  
Co. Dublin, Ireland

**Australian Sponsor:**

Becton Dickinson Pty Ltd.  
66 Waterloo Road  
Macquarie Park NSW 2113  
Australia

**New Zealand Sponsor:**

Becton Dickinson Limited  
14B George Bourke Drive  
Mt. Wellington Auckland 1060  
New Zealand

BD, the BD Logo, BBL, and MAX are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. © 2021 BD. All rights reserved.