

Xpert[®] MRSA NxG

REF GXMRSA-NXG-CE-10

REF GXMRSA-NXG-CE-120

Upute za upotrebu

CE **IVD**

Izjave o zaštitnom znaku, patentima i vlasničkim pravima

Trademark Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert®, and Xpert® are trademarks of Cepheid.

All other trademarks are the property of their respective owners.

The purchase of this product includes a limited, non-transferable license under U.S. Patent No. 7,449,289 and its international counterparts owned by GeneOhm Sciences Canada, Inc (a subsidiary of Becton, Dickinson and Company), to use such product for human IVD use with a GeneXpert® instrument. No right under said patents is conveyed, expressly, by implication, or by estoppel, to use this product for any other purpose.

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.

© 2016–2023 Cepheid.

See Revision History for a description of changes.

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

Svi ostali zaštitni znakovi vlasništvo su svojih odnosnih vlasnika.

Kupnja ovog proizvoda uključuje ograničenu, neprenosivu licenciju prema američkom patentu br. 7,449,289, čiji je vlasnik društvo GeneOhm Sciences Canada, Inc (podružnica društva Becton, Dickinson and Company), za upotrebu takvog proizvoda za IVD primjenu na ljudima s instrumentom GeneXpert®. Pod navedenim patentima ne dodjeljuje se nijedno pravo, izričito, implicitno ili prekluzijom, za upotrebu ovog proizvoda u neku drugu svrhu.

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

© 2016. – 2023. Cepheid.

Pogledajte Odjeljak 25 za opis promjena.

Xpert MRSA NxG

Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.

1 Zaštićeni naziv

Xpert® MRSA NxG

2 Uobičajeni ili ustaljeni naziv

Test Xpert MRSA NxG

3 Namjena

Test Xpert MRSA NxG, proveden na , kvalitativni je *in vitro* dijagnostički test namijenjen otkrivanju DNK meticilin-rezistentne bakterije *Staphylococcus aureus* (MRSA) izravno iz briseva nosa bolesnika kod kojih postoji rizik of kolonizacije nosa. Test upotrebljava automatiziranu lančanu reakciju polimerazom u stvarnom vremenu (PCR) za amplifikaciju DNK ciljeva specifičnih za bakteriju MRSA i fluorescentne hibridizacijske sonde specifične za cilj za otkrivanje amplificiranog DNK u stvarnom vremenu. Test Xpert MRSA NxG namijenjen je kao pomoć u prevenciji i kontroli infekcija bakterijom MRSA u okruženjima zdravstvene skrbi. Test Xpert MRSA NxG nije namijenjen za dijagnosticiranje, usmjeravanje ili nadzor liječenja infekcija bakterijom MRSA ili za davanje rezultata o osjetljivosti na meticilin. Negativan rezultat ne isključuje kolonizaciju nosa bakterijom MRSA. Popratne kulture potrebne su za pronalazak organizama radi epidemiološke klasifikacije ili daljnjeg testiranja osjetljivosti.

4 Sažetak i objašnjenje

Bakterija *Staphylococcus aureus* (SA) dobro je dokumentiran humani oportunistički patogen koji uzrokuje vanbolničke infekcije i infekcije u ustanovama zdravstvene skrbi. Glavni je patogen u ustanovama zdravstvene skrbi koji može izazvati razne bolesti kao što su bakterijemija, upala pluća, osteomijelitis, akutni endokarditis, sindrom toksičnog šoka, trovanje hranom, miokarditis, sindrom oparene kože, karbunkule, vrijedove i apscese.¹

U ranim 1950-ima, stjecanje i širenje plazmida koji kodiraju beta-laktamazu poremetilo je učinkovitost penicilina u liječenju infekcija bakterijom *S. aureus* (SA). Godine 1959. uveden je polusintetski penicilin meticilin. No do 1960. identificirani su sojevi bakterije SA otporni na meticilin (MRSA). Sad je poznato da se otpornost stječe kad SA dobije kompleks gena *mec* stafilokokne kromosomalne kasete (SCC) koji sadrži gen *mecA* ili *mecC*. MRSA uzrokuje infekcije u okruženjima zdravstvene skrbi i vanbolničkim okruženjima, što rezultira značajnim pobolom i smrtnosti. Bakterijemiji izazvanoj bakterijom MRSA pripisuje se smrtnost od 33 %. U raznim okruženjima zdravstvene skrbi razvijene su i provode se kontrolne strategije i pravila radi ograničavanja širenja tih infekcija. Većina programa za prevenciju bolničkih infekcija prvenstveno je usredotočena na kontrolu bakterije MRSA.¹⁻⁵ Standardna metoda za otkrivanje bakterije MRSA trenutačno je putem kulture, za što može biti potrebno nekoliko dana da bi se dobio konačni rezultat. Ispitivanje provedeno na bolesnicima u Bolnicama za veterane u Sjedinjenim Državama pokazalo je značajan učinak na smanjenje infekcija bakterijom MRSA u ustanovama zdravstvene skrbi upotrebom univerzalnog probira bolesnika na kolonizaciju nosa bakterijom MRSA prilikom prijema u sklopu paketa mjera za kontrolu infekcije.⁶

5 Načelo postupka

Test Xpert MRSA NxG provodi se na sustavu . automatiziraju i integriraju pripremu uzorka, ekstrakciju i amplifikaciju nukleinske kiseline te otkrivanje ciljne sekvence u jednostavnim ili složenim uzorcima pomoću testova lančane reakcije polimerazom (PCR) u stvarnom vremenu. Sustavi se sastoje od instrumenta, računala i unaprijed instaliranog softvera za

izvođenje testova i pregled rezultata. Sa sustavima je potrebno upotrebljavati jednokratne uloške koji primaju PCR reagense i provode postupak PCR. Budući da su ulošci autonomni, križna kontaminacija između uzoraka svedena je na minimum. Za potpuni opis sustava proučite ili .

Test Xpert MRSA NxG uključuje reagense za otkrivanje bakterije MRSA. Kontrola obrade uzorka (SPC) i kontrola provjere sonde (PCC) također su uključene u uložak. SPC je prisutan radi kontrole odgovarajuće obrade uzorka i nadzora prisutnosti inhibitora u reakciji PCR. PCC provjerava rehidraciju reagensa, napunjenost epruvete za PCR u ulošku, cjelovitost sonde i stabilnost boje.

Početnice i sonde u testu Xpert MRSA NxG otkrivaju vlasničke sekvence za rezistenciju na meticilin/oksacilin (geni *mecA* i *mecC*) te *SCC mec*, koji je umetnut u kromosom bakterije SA na lokaciji *attB*.

Funkcija Ranog prekida testa daje pozitivne rezultate ako ciljni DNK dosegne unaprijed određeni prag prije dovršetka svih 40 ciklusa PCR-a. Kad ciljne razine bakterije MRSA (*mecA/mecC* i *SCCmec*) budu dovoljno visoke da bi dale vrlo rane Ct-ove, amplifikacijska krivulja SPC-a neće se vidjeti, a njezini se rezultati neće prijaviti.

6 Reagensi i instrumenti

6.1 Isporučeni materijali

Komplet testa Xpert MRSA NxG (GXMRSA-NXG-CE-10 ili GXMRSA-NXG-CE-120) sadrži dovoljno reagensa za obradu 10, odnosno 120 uzoraka. Kompleti sadrže sljedeće:

Xpert MRSA NxG Uloške s ugrađenim reakcijskim epruvetama	10 po kompletu	120 po kompletu
<ul style="list-style-type: none"> Kuglicu 1, kuglicu 2 i kuglicu 3 (osušene zamrzavanjem) 	po 1 od svake po ulošku	po 1 od svake po ulošku
<ul style="list-style-type: none"> Reagens 1 	3,0 ml po ulošku	3,0 ml po ulošku
<ul style="list-style-type: none"> Reagens 2 (natrijev hidroksid) 	3,5 ml po ulošku	3,5 ml po ulošku
Xpert MRSA NxG Reagens za eluiranje	10 x 2,0 ml po bočici	120 X 2,0 ml po bočici
(gvanidin tiocijanat)		
CD	1 po kompletu	1 po kompletu
<ul style="list-style-type: none"> Datoteke definicije testa (ADF) 		
<ul style="list-style-type: none"> Upute za uvoz ADF-a u softver 		
<ul style="list-style-type: none"> Upute za upotrebu (upute) 		

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

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

6.2 Čuvanje i rukovanje

- Čuvajte uloške i reagense Xpert MRSA NxG na 2 – 28 °C.
- Nemojte upotrebljavati reagense ili uloške kojima je istekao rok valjanosti.
- Ne otvarajte poklopac uloška dok niste spremni provesti testiranje.
- Reagens za eluiranje prozirn je tekućina. Nemojte upotrebljavati reagens za eluiranje ako je promijenio boju.

6.3 Potrebni materijali koji nisu isporučeni

- ili (kataloški broj ovisi o konfiguraciji): Instrument GeneXpert, računalo sa zakonom zaštićenim softverom GeneXpert verzije 4.3 ili novije, čitač crtičnih kodova i korisnički priručnik.
- Pisač: Ako je potreban pisač, obratite se Tehničkoj podršci društva Cepheid da biste dogovorili kupnju preporučenog pisača.
- Vrtložna miješalica
- Štapići za prikupljanje uzorka, kao što su štapići koji se isporučuju u uređaju za prikupljanje uzorka Cepheid (kataloški br. 900-0370 dvostruki svileni štapić u tekućem mediju Stuart) ili dvostruki svileni štapić i prijevozni sustavi Copan (139C LQ STUART) ili sustav za prikupljanje i prijevoz štapića za eluiranje Liquid Amies (ESwab) (Copan 480C, Copan 480CE ili komplet za prikupljanje BD ESwab kataloški br. 220245).
- Pipeta za prijenos uzorka ESwab™, kao što je jednokratna, sterilna pipeta za prijenos točnog volumena Poly-Pipets od 300 µl (kataloški br. 300-8533) ili jednakovrijedna.
- Jednokratne sterilne prijenosne pipete za prijenos reagensa za eluiranje Xpert MRSA NxG.
- Sterilna gaza


6.4 Dostupni materijali koji nisu isporučeni

- Negativna kontrola za bakteriju MRSA NATrol™, kataloški broj društva ZeptoMetrix Corporation NATMSSE-6MC (inaktivirani *Staphylococcus epidermidis* osjetljiv na meticilin)
- Pozitivna kontrola za bakteriju MRSA NATrol MRSA, kataloški broj društva ZeptoMetrix Corporation NATMRSA-6MC (inaktivirani *Staphylococcus aureus* osjetljiv na meticilin)

7 Upozorenja i mjere opreza

- Za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- Sa svim biološkim uzorcima, uključujući iskorištene uloške i reagense, postupajte kao da mogu prenijeti uzročnike zaraznih bolesti. Budući da često nije moguće znati koji bi biološki uzorci mogli biti zarazni, sa svim biološkim uzorcima treba postupati primjenjujući standardne mjere opreza. Smjernice za rukovanje uzorcima dostupne su u Centrima za kontrolu i prevenciju bolesti⁷ i Institutu za kliničke i laboratorijske standarde⁸ u SAD-u.
- Slijedite sigurnosne procedure svoje ustanove za rad s kemikalijama i rukovanje biološkim uzorcima.
- Nemojte zamjenjivati reagense testa Xpert MRSA NxG drugim reagensima.
- Ne otvarajte poklopac uloška testa Xpert MRSA NxG dok niste spremni dodati uzorak.
- Nemojte upotrebljavati uložak koji vam je ispao nakon što ste ga izvadili iz pakiranja.
- Nemojte tresti uložak. Ako protresete uložak nakon otvaranja poklopca uloška ili vam ispadne, možete dobiti nevažee rezultate.
- Nemojte stavljati etiketu s ID-om uzorka na poklopac uloška ili na etiketu s crtičnim kodom.
- Svaki uložak testa Xpert MRSA NxG za jednokratnu upotrebu koristi se za obradu jednog testa. Nemojte višekratno upotrebljavati upotrijebljene uloške.
- Nemojte upotrebljavati uložak s oštećenom reakcijskom epruvetom.
- Nosite čiste laboratorijske kute i rukavice. Promijenite rukavice između obrade svakog uzorka.
- U slučaju kontaminacije radnog prostora ili opreme uzorcima ili kontrolama, temeljito očistite onečišćeno područje razrijeđenom otopinom kućnog izbjeljivača s klorom u omjeru 1:10, a zatim ponovno očistite radni prostor 70 %-tnim etanolom. Dobro osušite radne površine brisanjem prije nastavka rada.
- Biološki uzorci, prijenosni pribor i iskorišteni ulošci trebaju se smatrati sposobnima za prijenos uzročnika zaraznih bolesti te su potrebne standardne mjere opreza. Za pravilno odlaganje iskorištenih uložaka i neiskorištenih reagensa slijedite postupke za upravljanje otpadom svoje ustanove. Ti materijali mogu pokazivati značajke opasnog kemijskog otpada, za što su potrebni posebni nacionalni ili regionalni postupci za odlaganje. Ako nacionalni ili regionalni propisi ne pružaju jasne upute o pravilnom odlaganju, biološki uzorci i iskorišteni ulošci trebaju se odložiti prema smjernicama za rukovanje i odlaganje medicinskog otpada Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO).
- Pouzdani rezultati ovise o odgovarajućem prikupljanju, prijevozu, čuvanju i obradi uzoraka. Pogrešni rezultati testa mogu se javiti zbog neodgovarajućeg prikupljanja, rukovanja ili skladištenja uzorka, tehničke pogreške, miješanja uzoraka ili zbog toga što je broj mikroorganizama u uzorku ispod granice otkrivanja testa. Da bi se izbjegli pogrešni rezultati, potrebno je pažljivo se pridržavati uputa iz ovog pakiranja i .
- Provedba testa Xpert MRSA NxG izvan preporučenih raspona vremena i temperature može dati pogrešne ili nevažee rezultate. Testovi koji nisu provedeni unutar određenih raspona moraju se ponoviti.

8 Kemijske opasnosti^{9,10}

- Piktogram opasnosti prema Globalno usklađenom sustavu razvrstavanja i označivanja kemikalija Ujedinjenih naroda (UN GHS): 
- Oznaka opasnosti: UPOZORENJE
- **Oznake upozorenja prema Globalno usklađenom sustavu razvrstavanja i označivanja kemikalija Ujedinjenih naroda (UN GHS)**
 - Štetno ako se proguta
 - Uzrokuje nadraživanje kože
 - Uzrokuje ozbiljno nadraživanje očiju
- **Oznake obavijesti prema Globalno usklađenom sustavu razvrstavanja i označivanja kemikalija (GHS) UN-a**
 - **Prevenција**
 - Nakon rukovanja proizvodom temeljito oprati ruke.
 - Nemojte jesti, piti niti pušiti prilikom rukovanja ovim proizvodom.
 - Izbjegavajte ispuštanje u okoliš.
 - Nosite zaštitne rukavice/zaštitnu odjeću/zaštitu za oči/zaštitu za lice.
 - **Reakcija**
 - U SLUČAJU DODIRA S KOŽOM: Isperite s mnogo sapuna i vode.
 - Prije ponovne upotrebe skinite kontaminiranu odjeću i operite je.
 - Specifično liječenje potražite u dodatnim informacijama o prvoj pomoći.
 - Ako dođe do nadraživanja kože: Potražite savjet/liječničku pomoć.
 - U SLUČAJU DODIRA S OČIMA: pažljivo isperite vodom nekoliko minuta. Skinite kontaktne leće, ako ih nosite i ako se lako skidaju.

Nastaviti ispiranje.

 - Ako nadraživanje oka ne prestaje: potražite savjet/liječničku pomoć
 - U SLUČAJU GUTANJA: Ako se ne osjećate dobro, odmah nazovite CENTAR ZA KONTROLU OTROVANJA ili liječnika.
 - Isperite usta.
 - **Skladištenje/odlaganje**
 - Odložite sadržaj i/ili spremnik u otpad u skladu s lokalnim, regionalnim, nacionalnim i/ili međunarodnim propisima.

9 Prikupljanje, transport i čuvanje uzoraka

9.1 Prikupljanje uzorka

Slijedite smjernice svoje ustanove za prikupljanje uzoraka brisa nosa pomoću preporučenog uređaja za prikupljanje i prijevoz (pogledajte Odjeljak 6.3) i/ili pomoću sljedećih uputa:

- Kad upotrebljavate *dvostruke svilene štapiće*, čitavo vrijeme držite oba štapića pričvršćena za crveni čep. Dok držite čep štapića s pričvršćena oba štapića, uzmite uzorak iz jedne po jedne nosnice. Postavite uzorke na dvostrukom štapiću u transportnu epruvetu koja sadrži tekući medij Stuart.

ili

- Kad upotrebljavate štapić *ESwab*, prikupite uzorak nosa uzorkovanjem jedne po jedne nosnice istim štapićem. Postavite štapić u transportnu epruvetu koja sadrži transportni medij Liquid Amies.

9.2 Prijevoz i čuvanje uzoraka

Održavajte ispravne uvjete prijevoza i čuvanja uzorka brisa radi osiguranja cjelovitosti uzorka. Nije procijenjena stabilnost uzorka na testu Xpert MRSA NxG u nekim drugim uvjetima prijevoza i čuvanja osim onih preporučenih u nastavku Tablica 1.

Tablica 1. Uvjeti prijevoza i čuvanja uzoraka

Uređaj za prikupljanje uzorka	Temperatura prijevoza i čuvanja uzorka (°C)	Vrijeme čuvanja uzorka
Rayon (dvostruki Cepheid) ili ESwab	15 – 30 °C	Do 24 sata
	2 – 8 °C	Do 7 dana

10 Postupak

10.1 Priprema uložka

Važno Postavite uložak u instrument GeneXpert u roku od 30 minuta od dodavanja reagensa za eluiranje u uložak.

1. Izvadite uložak i bočicu s reagensom za eluiranje iz kompleta testa Xpert MRSA NxG.

2. Dodajte uzorak u uložak:

Dvostruki štapići

- Izvadite štapiće iz transportnog spremnika. Upotrijebite samo jedan štapić za testiranje. Drugi se štapić može upotrijebiti za ponovljeno testiranje i treba ga čuvati u skladu s Tablica 1.
- Umetnite štapić u bočicu koja sadrži reagens za eluiranje i prelomite ga na zarezanoj oznaci za prelamanje na drški štapića.

Bilješka Omotajte sterilnu gazu (nije isporučena) oko drške štapića i grla bočice s reagensom za eluiranje prilikom prelamanja štapića kako biste rizik od kontaminacije sveli na najmanju moguću mjeru.

ILI

ESwab

- Pomiješajte transportni medij Liquid Amies koji sadrži uzorak na štapiću miješanjem u vrtložnoj miješalici na velikoj brzini pet sekundi kako biste otpustili uzorak s vrha štapića i ravnomjerno ga raspršili u tekućem transportnom mediju.
 - Pomoću pipete za prijenos točnog volumena (nije isporučena) prenesite 300 µl tekućeg uzorka u bočicu s reagensom za eluiranje.
- Zatvorite čep bočice s reagensom za eluiranje i promiješajte deset sekundi u vrtložnoj miješalici na velikoj brzini.
 - Otvorite poklopac uložka. Pomoću prijenosne pipete (nije isporučena) prenesite čitav sadržaj bočice s reagensom za eluiranje u komoru za uzorak uložka testa Xpert MRSA NxG. Proučite Slika 1.



Slika 1. Uložak (pogled odozgo)

5. Zatvorite poklopac uložka i pokrenite test.

10.2 Pokretanje testa

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

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

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

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

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

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

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

ili

Za *instrument GeneXpert Dx*:

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

11 Prikaz i ispis rezultata

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

- Za prikaz rezultata kliknite ikonu **Prikaz rezultata (View Results)**.

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

12 Ugrađene kontrole kvalitete

Svaki test uključuje kontrolu obrade uzorka i kontrolu provjere sonde.

- **Kontrola obrade uzorka (SPC)**—osigurava ispravnu obradu uzorka. SPC potvrđuje da je došlo do lize bakterija ako su prisutni organizmi te potvrđuje da je obrada uzorka odgovarajuća. Uz to, ovom se kontrolom otkriva inhibicija testa PCR u stvarnom vremenu povezana s uzorkom, osigurava se da uvjeti reakcije PCR (temperatura i vrijeme) budu prikladni za reakciju amplifikacije te da PCR reagensi budu funkcionalni. SPC bi trebala biti pozitivna u negativnom uzorku, a može biti negativna ili pozitivna u pozitivnom uzorku. SPC zadovoljava ako ispunjava potvrđene kriterije za prihvaćanje.
- **Kontrola provjere sonde (PCC)** – Prije početka reakcije PCR-a sustav GeneXpert mjeri fluorescentni signal iz sonde s ciljem praćenja rehidracije kuglica, punjenja reakcijske epruvete, cjelovitosti sonde i stabilnosti boje. Provjera sonde zadovoljava ako ispunjava dodijeljene kriterije za prihvaćanje.
- **Vanjske kontrole** — Vanjske kontrole koje opisuje Odjeljak 6.4 dostupne su, ali nisu isporučene, i mogu se, prema potrebi, upotrebljavati u skladu s lokalnim, državnim i saveznim organizacijama za akreditaciju.

Za pokretanje kontrole pomoću testa Xpert MRSA NxG:

1. promiješajte kontrolu NATrol u vrtložnoj miješalici 5 – 10 sekundi.
2. Pipetirajte 100 µl kontrole NATrol u 2 ml reagensa za eluiranje.
3. Promiješajte bočicu s reagensom za eluiranje u vrtložnoj miješalici 5 – 10 sekundi.
4. Pomoću prijenosne pipete (nije isporučena) prenesite čitav sadržaj bočice s reagensom za eluiranje u komoru za uzorak uloška.
5. Zatvorite poklopac uloška i pokrenite test pridržavajući se uputa koje navodi Pokretanje testa.

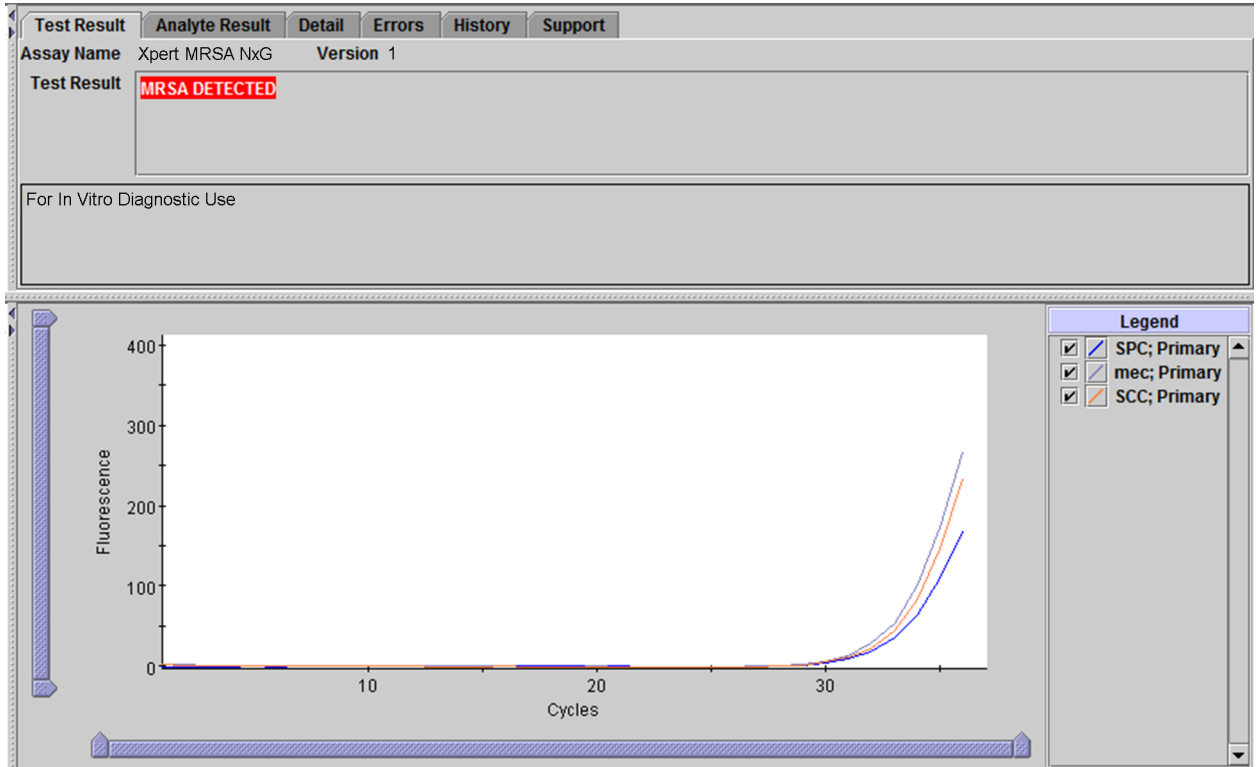
13 Tumačenje rezultata

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

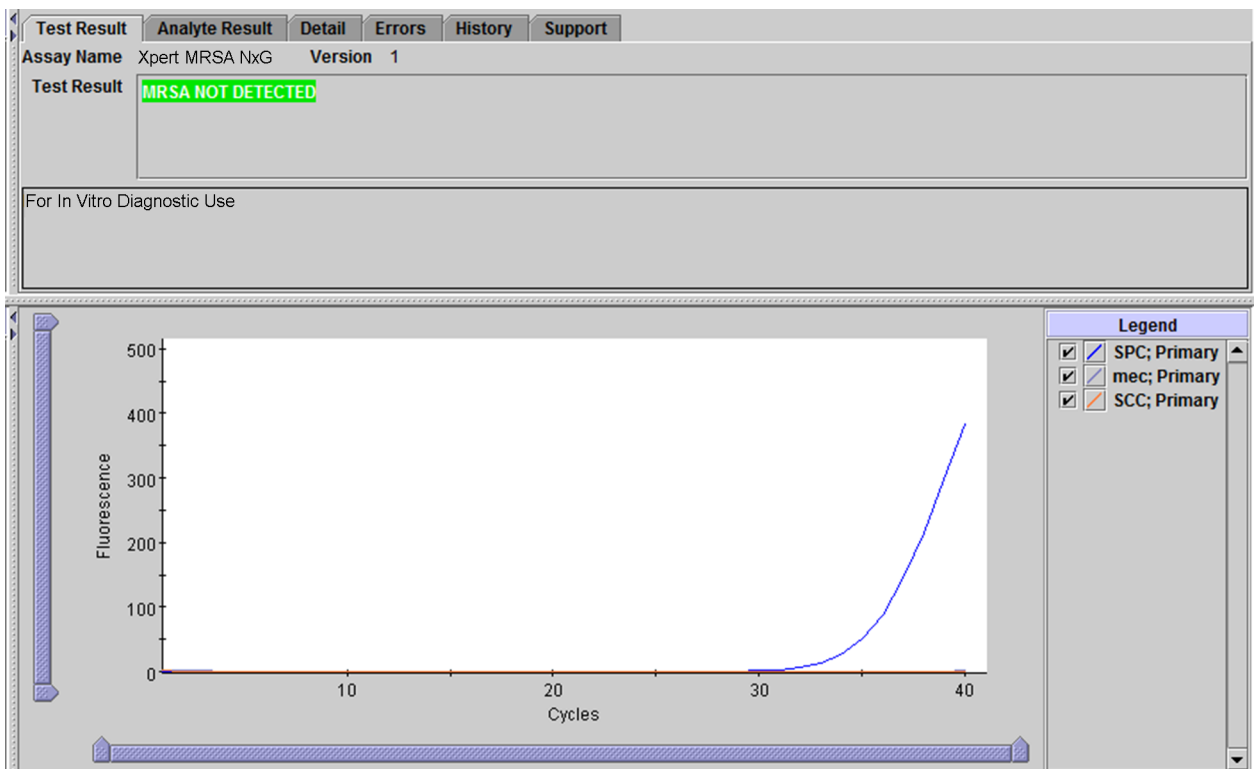
Tablica 2. Rezultati i tumačenje testa Xpert MRSA NxG

Rezultat	Tumačenje
MRSA OTKRIVEN (MRSA DETECTED) Pogledajte Slika 2.	DNK za MRSA je otkriven. <ul style="list-style-type: none"> MRSA OTKRIVEN (MRSA DETECTED): Ciljevi za bakteriju MRSA, <i>mec (mecA/mecC)</i> i SCCmec, imaju prag ciklusa (Ct) unutar valjanog raspona. SPC – NP (nije primjenjivo (NA (not applicable))); signal za SPC ne pripada algoritmu za tumačenje rezultata ako je MRSA otkriven jer je signal za SPC možda potisnut zbog konkurentnosti s genom <i>mec (mecA/mecC)</i> i elementom SCCmec. Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
MRSA NIJE OTKRIVEN (MRSA NOT DETECTED) Pogledajte Slika 3. Pogledajte Slika 4. Pogledajte Slika 5.	DNK za MRSA nije otkriven <ul style="list-style-type: none"> MRSA NIJE OTKRIVEN (MRSA NOT DETECTED): Scenariji Ciljni DNK za SCC mec nije uočen i ciljni DNK za <i>mec (mecA/mecC)</i> nije uočen – Slika 3 Ciljni DNK za SCC mec nije uočen i ciljni DNK za <i>mec (mecA/mecC)</i> je uočen – Slika 4 Ciljni DNK za SCC mec je uočen i ciljni DNK za <i>mec (mecA/mecC)</i> nije uočen – Slika 5 SPC: ZADOVOLJAVA (PASS); SPC ima Ct unutar valjanog raspona, a ciljni DNK za <i>mec (mecA/mecC)</i> i SCC nisu otkriveni. Ili, ako <i>mec (mecA/mecC)</i> ili SCC mec pokazuju važeću Ct vrijednost, rezultat za SPC se zanemaruje. Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
NEVAŽEĆI (INVALID) Pogledajte Slika 6.	Ne može se odrediti prisutnost ili odsutnost ciljnog DNK za bakteriju MRSA (<i>mecA/mecC</i> ili SCC mec). Upotrijebite upute koje navodi Odjeljak 15 za ponavljanje testa. <ul style="list-style-type: none"> Ciljni DNK za SCC mec nije otkriven i ciljni DNK za <i>mec (mecA/mecC)</i> nije otkriven. SPC: NEUSPJEŠAN (FAIL); Ct za SPC nije unutar valjanog raspona. PCC: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
POGREŠKA (ERROR)	Ne može se odrediti prisutnost ili odsutnost ciljnog DNK za bakteriju MRSA (<i>mecA/mecC</i> ili SCC mec). Upotrijebite upute koje navodi Odjeljak 15 za ponavljanje testa. <ul style="list-style-type: none"> <i>mec (mecA/mecC)</i>: NEMA REZULTATA (NO RESULT) SCC mec: NEMA REZULTATA (NO RESULT) SPC NEMA REZULTATA (SPC NO RESULT) PCC: NEUSPJEŠAN* (FAIL); jedan ili više rezultata provjere sonde nije uspio. * Ako je provjera sonde zadovoljila, pogrešku je uzrokovao kvar dijela sustava.
NEMA REZULTATA (NO RESULT)	Ne može se odrediti prisutnost ili odsutnost ciljnog DNK za bakteriju MRSA (<i>mecA/mecC</i> ili SCC mec). Upotrijebite upute koje navodi Odjeljak 15. Poruka NEMA REZULTATA (NO RESULT) označava da je prikupljeno nedovoljno podataka. Na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku ili je došlo do nestanka napajanja. <ul style="list-style-type: none"> <i>mec (mecA/mecC)</i>: NEMA REZULTATA (NO RESULT) SCC mec: NEMA REZULTATA (NO RESULT) SPC: NEMA REZULTATA (NO RESULT) PCC: NP (nije primjenjivo) (NA (not applicable)). Pogreška koju je uzrokovalo ograničenje maksimalnog tlaka koje je premašilo prihvatljivi raspon prekinula je pokretanje testa prije provjere sonde.

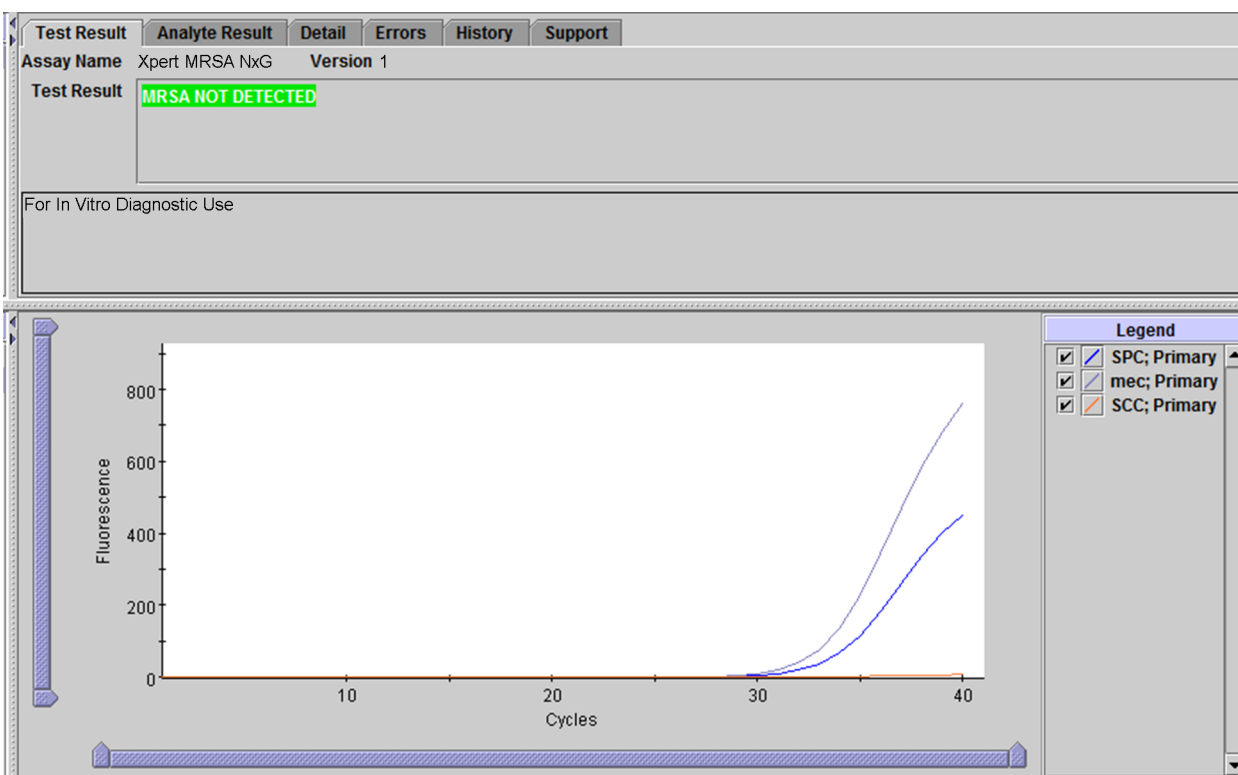
Bilješka Zasloni koje prikazuju Slika 2 , Slika 3, Slika 4 , Slika 5 i Slika 6 primjeri su iz koje pokreće softver GeneXpert Dx.



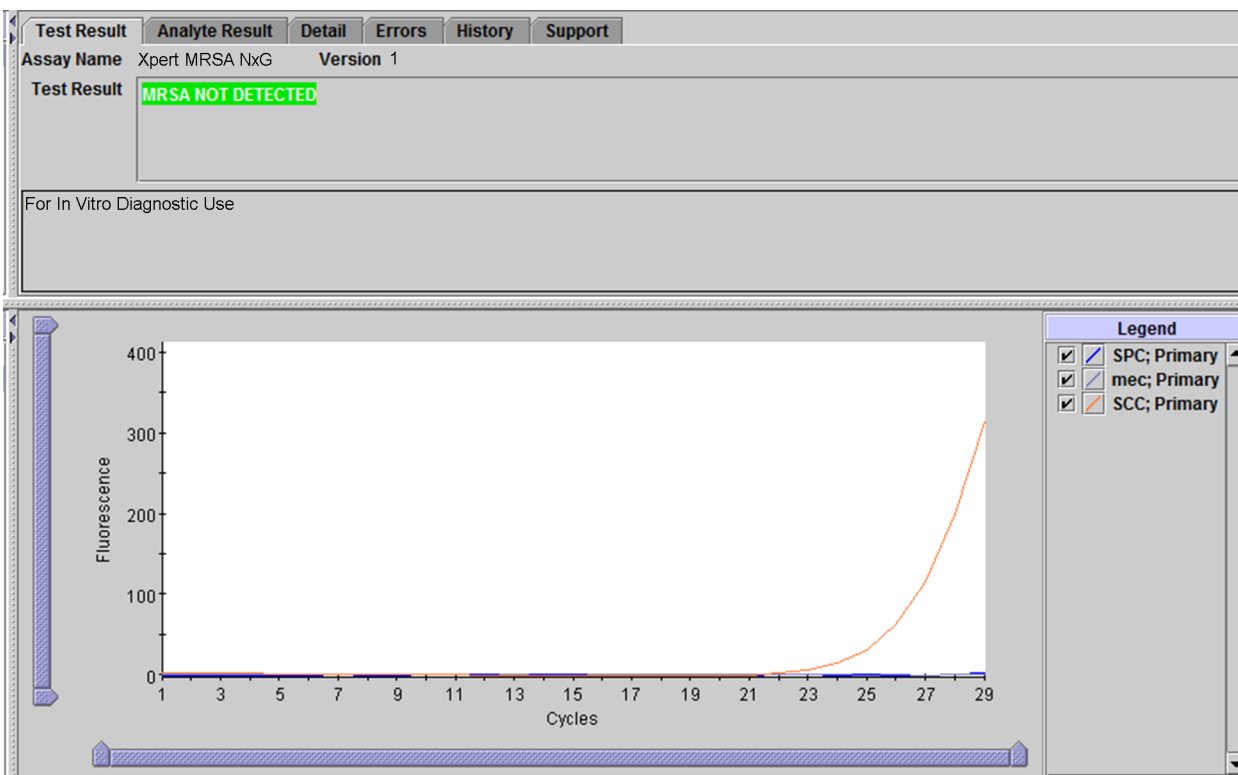
Slika 2. Primjer rezultata MRSA OTKRIVEN (MRSA DETECTED)



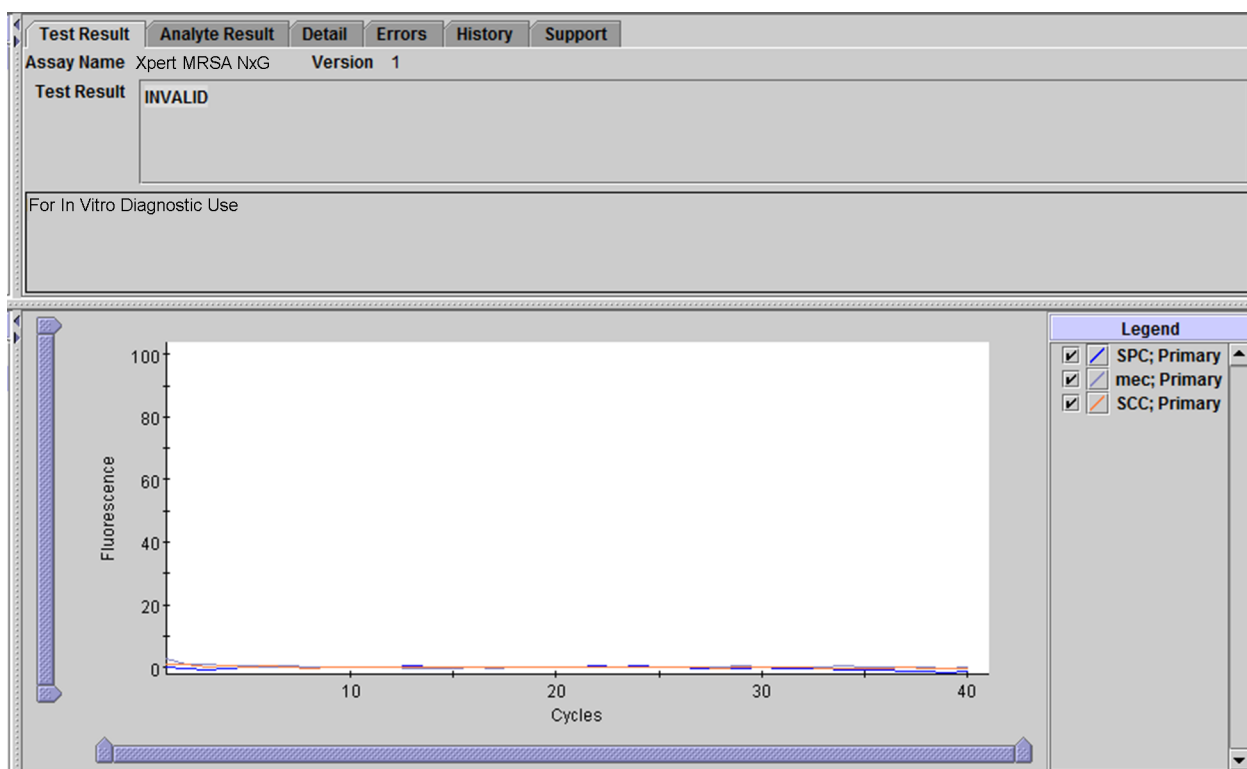
Slika 3. Primjer rezultata MRSA NIJE OTKRIVEN (MRSA NOT DETECTED)



Slika 4. Primjer rezultata MRSA NIJE OTKRIVEN (MRSA NOT DETECTED)



Slika 5. Primjer rezultata MRSA NIJE OTKRIVEN (MRSA NOT DETECTED)



Slika 6. Primjer rezultata NEVAŽEĆI (INVALID)

14 Razlozi za ponavljanje testa

Uzorak treba ponovno testirati ako se prvim testom dobije neki od sljedećih rezultata. Ponovite test prema uputama koje navodi Odjeljak 15.

- Rezultat **NEVAŽEĆE (INVALID)** označava da kontrolni SPC nije uspio. Uzorak nije ispravno obrađen ili je PCR bio spriječen.
- Rezultat **POGREŠKA (ERROR)** označava da je kontrola provjere sonde bila neuspješna ili da su premašena maksimalna ograničenja tlaka.
- Poruka **NEMA REZULTATA (NO RESULT)** označava da je prikupljeno nedovoljno podataka. Na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku ili je došlo do nestanka napajanja.
- Ako vanjska kontrola ne radi kako je očekivano, ponovite test vanjske kontrole i/ili se obratite Tehničkoj podršci tvrtke Cepheid za pomoć.

15 Postupak ponovnog testiranja

Ponovite test koristeći novi uložak (nemojte ponovno upotrijebiti uložak) i novu bočicu s reagensom za eluiranje.

1. Izvadite uložak i bočicu s reagensom za eluiranje iz kompleta testa Xpert MRSA NxG.

2. Dodajte uzorak u uložak:

Dvostruki štapići

- Izvadite preostali štapić iz transportnog spremnika.
- Umetnite štapić u bočicu koja sadrži reagens za eluiranje i prelomite ga na zarezanoj oznaci za prelamanje na drški štapića.

Bilješka

Omotajte sterilnu gazu (nije isporučena) oko drške štapića i grla bočice s reagensom za eluiranje prilikom prelamanja štapića kako biste rizik od kontaminacije sveli na najmanju moguću mjeru.

ILI

ESwab

- a) Promiješajte preostali transportni medij Liquid Amies koji sadrži uzorak na štapiću miješanjem pet sekundi u vrtložnoj miješalici na velikoj brzini kako biste ravnomjerno raspršili tekući transportni medij.
 - b) Pomoću prijenosne pipete (nije isporučena) prenesite 300 µl tekućeg uzorka u bočicu s reagensom za eluiranje.
3. Zatvorite čep bočice s reagensom za eluiranje i promiješajte deset sekundi u vrtložnoj miješalici na velikoj brzini.
 4. Otvorite poklopac uloška. Pomoću prijenosne pipete (nije isporučena) prenesite čitav sadržaj bočice s reagensom za eluiranje u komoru za uzorak uloška testa Xpert MRSA NxG. Proučite Slika 1.
 5. Zatvorite poklopac uloška i pokrenite test.

16 Ograničenja

- Da bi se izbjegli pogrešni rezultati, potrebno je pažljivo se pridržavati uputa iz ovog pakiranja i uputa u pakiranju uređaja za prikupljanje uzorka Cepheid (uređaj za prikupljanje uzorka Cepheid, dvostruki svileni štapić i transportni sustavi Copan, sustav za prikupljanje i prijevoz štapića za eluiranje Liquid Amies (ESwab)).
- Učinkovitost testa Xpert MRSA NxG nije utvrđena u bolesnika mlađih od dvije godine.
- Test Xpert MRSA NxG nije namijenjen za dijagnosticiranje, usmjeravanje ili nadzor liječenja infekcija bakterijom MRSA ili za određivanje osjetljivosti na meticilin.
- Kao i kod većine dijagnostičkih testova, rezultate testa Xpert MRSA NxG treba tumačiti zajedno s ostalim laboratorijskim i kliničkim podacima dostupnima liječniku te ih treba koristiti kao dopunu nastojanjima kontrole nozokomijalne infekcije kako bi se odredili bolesnici kojima su potrebne povećane mjere opreza. Rezultati se ne smiju upotrebljavati za usmjeravanje ili nadzor liječenja infekcija bakterijom MRSA.
- Pozitivan rezultat testa ne mora nužno ukazivati na prisutnost aktivnih organizama. No pretpostavlja prisutnost bakterije MRSA.
- Negativan test ne isključuje mogućnost kolonizacije nosa jer na rezultate testa može utjecati neodgovarajuće prikupljanje uzorka, tehnička pogreška, miješanje uzoraka ili činjenica da je broj mikroorganizama u uzorku ispod granice otkrivanja za test.
- Popratne kulture potrebne su za pronalazak organizama radi epidemiološke klasifikacije ili daljnjeg testiranja osjetljivosti.
- Test Xpert MRSA NxG daje kvalitativne rezultate. Ne može se pronaći veza između veličine Ct vrijednosti i broja stanica u zaraženom uzorku.
- Mutacije ili polimorfizmi nukleotida u regijama vezivanja početnice ili sonde mogu utjecati na otkrivanje novih ili nepoznatih varijanti bakterije MRSA te dovesti do lažno negativnog rezultata.
- Pozitivan rezultat testa Xpert MRSA NxG ne mora nužno ukazivati na neuspješno intervencijsko iskorjenjivanje jer može ostati neaktivan DNK. Negativan rezultat nakon prethodno pozitivnog rezultata testa može ili ne mora označavati uspjeh iskorjenjivanja.
- Budući da otkrivanje bakterije MRSA ovisi o količini DNK prisutnog u uzorku, pouzdani rezultati ovise o ispravnom prikupljanju uzorka, rukovanju uzorkom i njegovoj pohrani.
- Test Xpert MRSA NxG može dati lažno pozitivan rezultat za bakteriju MRSA (**MRSA OTKRIVEN (MRSA DETECTED)**) prilikom testiranja uzorka nosa s mješavinom organizama koji sadrže i meticilin-rezistentni, koagulaza-negativni stafilokok i SA prazne kasete.
- Test Xpert MRSA NxG može dati lažno negativan rezultat (**MRSA NIJE OTKRIVEN (MRSA NOT DETECTED)**) u slučaju zajedničke kolonizacije koja sadrži i meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) i *Staphylococcus aureus* (SA) prazne kasete. Do toga može doći u rijetkim slučajevima kad je titar organizma SA prazne kasete znatno viši od onoga organizma MRSA.
- Interferencija testa može se uočiti u prisutnosti lijeka Nasonex ($\geq 50\%$ v/v), Flonase ($\geq 50\%$ v/v) i Beconase ($\geq 40\%$ v/v).

17 Očekivane vrijednosti

Sveukupna prevalencija bakterije MRSA testom Xpert MRSA NxG uočena u uzorcima brisa nosa prikupljenima u dva odvojena klinička ispitivanja testa Xpert MRSA NxG upotrebom svilenih štapića i štapića ESwab predstavljena je u tablici u nastavku.

Tablica 3. Sveukupna prevalencija bakterije MRSA uočena u kliničkom testiranju

Uređaj za prikupljanje uzorka	Sveukupna prevalencija bakterije MRSA uočena testom Xpert MRSA NxG pomoću uređaja za prikupljanje
Uređaj za prikupljanje uzorka Cepheid (svileni štapić)	12,8 % (141/1103)
Sustav za prikupljanje i prijevoz štapića za eluiranje Liquid Amies (ESwab)	12,9 % (109/846)

18 Klinička učinkovitost

Karakteristike učinkovitosti testa Xpert MRSA NxG određene su u dva odvojena multicentrična prospektivna istraživačka ispitivanja pomoću uzoraka nosa prikupljenih od pojedinaca kod kojih je postojao rizik od kolonizacije nosa meticilin-rezistentnom bakterijom *S. aureus* (MRSA). U prvom ispitivanju osam istraživačkih centara u SAD-u i izvan SAD-a testiralo je test Xpert MRSA NxG brisevima nosa prikupljenima pomoću uređaja za prikupljanje uzorka Cepheid (svilenim štapićem). U drugom ispitivanju šest istraživačkih centara u SAD-u testiralo je test Xpert MRSA NxG brisevima nosa prikupljenima pomoću sustava za prikupljanje i prijevoz štapića za eluiranje Liquid Amies (ESwab). U ispitivanja i analize uključen je najviše jedan uzorak po ispitaniku.

Rezultati testa Xpert MRSA NxG uspoređeni su s rezultatima referentne kulture i osjetljivosti.

Komparativna referentna metoda sastojala se od izravne kulture na MRSA selektivnom kromogenom mediju i obogaćene kulture. Obogaćivanje uzorka provedeno je u triptikaza-soja bujonu (TSB) sa 6,5 %-tnim natrijevim kloridom, nakon čega je slijedila podkultura TSB-a sa 6,5 %-tnim NaCl-om na krvnom agaru (BA) i MRSA selektivnom kromogenom mediju. Određivanje pretpostavljenih kolonija bakterije *S. aureus* iz kolonija BA i MRSA iz podloga selektivnog kromogenog medija potvrđeno je bojanjem po Gramu i testiranjem katalaze i koagulaze. Bakterija MRSA potvrđena je testiranjem osjetljivosti diskom s cefoksitinom (30 µg). Rezultat referentne metode smatrao se pozitivnim na bakteriju MRSA ako je prisutnost bakterije MRSA potvrđena u izravnoj ili obogaćenoj kulturi.

Rezultati dobiveni testom Xpert MRSA NxG u usporedbi s referentnom metodom pomoću svilenog štapića

Testom Xpert MRSA NxG i referentnom metodom testirano je ukupno 1103 prihvatljivih uzoraka svilenih štapića. U odnosu na referentnu metodu, test Xpert MRSA NxG prikazao je osjetljivost i specifičnost od 91,0 %, odnosno 96,9 % (Tablica 4). Kod testirane populacije pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) za bakteriju MRSA iznosila je 78,7 %, a negativna prediktivna vrijednost (NPV) iznosila je 98,9 %.

Tablica 4. Test Xpert MRSA NxG sa svilenim štapićem u odnosu na referentnu metodu

	Referentna metoda			
	MRSA	Pozitivan	Negativan	Ukupno
Xpert MRSA NxG	Pozitivan	111	30 ^a	141
	Negativan	11 ^b	951	962
	Ukupno	122	981	1103
		Osjetljivost:	91,0 % (95 %-tni CI: 84,6 – 94,9)	
	Specifičnost:	96,9 % (95 %-tni CI: 95,7 – 97,8)		
	PPV:	78,7 % (95 %-tni CI: 71,3 – 84,7)		
	NPV:	98,9 % (95 %-tni CI: 98,0 – 99,4)		

^a 30/30 uzoraka s lažno pozitivnim rezultatima Xpert MRSA NxG bili su i negativni na MRSA kulturu nakon ponovljene podkulture obogaćenog bujona.

^b 11/11 uzoraka s lažno negativnim rezultatima Xpert MRSA NxG bili su pozitivni na MRSA kulturu nakon ponovljene podkulture obogaćenog bujona.

Rezultati dobiveni testom Xpert MRSA NxG u usporedbi s referentnom metodom pomoću štapića ESwab

Testom Xpert MRSA NxG i referentnom metodom testirano je ukupno 846 prihvatljivih uzoraka ESwab. U odnosu na referentnu metodu, test Xpert MRSA NxG prikazao je osjetljivost i specifičnost od 92,9 %, odnosno 97,6 % (Tablica 5). Kod testirane populacije pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) za bakteriju MRSA iznosila je 83,5 %, a negativna prediktivna vrijednost (NPV) iznosila je 99,1 %.

Tablica 5. Test Xpert MRSA NxG s štapićem ESwab u odnosu na referentnu metodu

	Referentna metoda			
	MRSA	Pozitivan	Negativan	Ukupno
Xpert MRSA NxG	Pozitivan	91	18 ^a	109
	Negativan	7 ^b	730	737
	Ukupno	98	748	846
	Osjetljivost:		92,9 % (95 %-tni CI: 86,0 – 96,5)	
Specifičnost:		97,6 % (95 %-tni CI: 96,2 – 98,5)		
PPV:		83,5 % (95 %-tni CI: 75,4 – 89,3)		
NPV:		99,1 % (95 %-tni CI: 98,1 – 99,5)		

^a 17/18 uzoraka s lažno pozitivnim rezultatima Xpert MRSA NxG bili su i negativni na MRSA kulturu nakon ponovljene podkulture obogaćenog bujona.

^b 6/7 uzoraka s lažno negativnim rezultatima Xpert MRSA NxG bili su pozitivni na MRSA kulturu nakon ponovljene podkulture obogaćenog bujona.

Rezultati dobiveni testom Xpert MRSA NxG u usporedbi s referentnom metodom za kombinaciju svilenog štapića i štapića ESwab

Tablica 6 prikazuje analize osjetljivosti i specifičnosti kombiniranih rezultata testa Xpert MRSA NxG sa svilenim štapićem i štapićem ESwab u odnosu na referentnu metodu.

Tablica 6. Test Xpert MRSA NxG s kombinacijom svilenog štapića i štapića ESwab u odnosu na referentnu metodu

	Referentna metoda ^a			
	MRSA	Pozitivan	Negativan	Ukupno
Xpert MRSA NxG	Pozitivan	202	48	250
	Negativan	18	1681	1699
	Ukupno	220	1729	1949
	Osjetljivost:		91,8 % (95 %-tni CI: 87,4 – 94,8)	
Specifičnost:		97,2 % (95 %-tni CI: 96,3 – 97,9)		
PPV:		80,8 % (95 %-tni CI: 75,5 – 85,2)		
NPV:		98,9 % (95 %-tni CI: 98,3 – 99,3)		

^a Pomoću podataka iz Tablica 4 i Tablica 5, Fisherov egzakti test (p-vrijednost = 0,81 za osjetljivost i p-vrijednost = 0,46 za specifičnost) pokazao je da je podatke moguće skupno prikazati u uređajima za prikupljanje (svileni štapić i štapić ESwab).

19 Analitička učinkovitost

19.1 Analitička osjetljivost (granica otkrivanja)

Provedena su ispitivanja da bi se odredila analitička osjetljivost ili granica otkrivanja (LoD) testa Xpert MRSA NxG pomoću dvaju različitih kompleta za prikupljanje (uređaj za prikupljanje uzorka Cepheid P/N 900-0370 ili Copan P/N 139CFA, koji se naziva „svilenim štapićem” i komplet za prikupljanje ESwab, Copan P/N 480C ili Becton Dickinson P/N 220245 koji se naziva „ESwab” odnose se na Odjeljak 6.3). LoD je najniža koncentracija uzorka (prijavljena kao CFU/bris ili CFU/ml u reagensu za eluiranje) koja se može reproducibilno razlikovati od negativnih uzoraka 95 % vremena s 95 %-tnom pouzdanošću. Ovo je ispitivanje odredilo najnižu koncentraciju meticilin-rezistentnih stanica bakterije *Staphylococcus aureus* (MRSA) razrijeđenih u simuliranu matricu nosa koja se može otkriti testom Xpert MRSA NxG. Simulirana matrica nosa sastojala se od 5 % (w/v) svinjskog mucina i 1 % (v/v) ljudske pune krvi u 1X fiziološkoj otopini puferiranoj fosfatom (PBS) s 15 % (v/v) glicerola.

Analitička osjetljivost testa Xpert MRSA NxG procijenjena je pomoću smjernica u dokumentu EP17-A2 Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI) pomoću dviju serija reagensa testiranih u tri dana testiranja s trinaest (13) pojedinačnih sojeva bakterije MRSA i dvije vrste štapića (svileni štapić i ESwab). Trinaest pojedinačnih sojeva predstavljaju tipove SCCmec I, II, III, IV, IVa, V, VI, VII, VIII, IX, X i XI. Ti sojevi u ispitivanju LoD-a predstavljaju najčešće sojeve u ustanovama zdravstvene skrbi (USA100) i najčešće vanbolničke sojeve (USA400) bakterije MRSA koje karakterizira gel elektroforeza u pulsnom polju (PFGE). Sojevi koji su sadržavali heterogene subpopulacije po pitanju svojeg fenotipa rezistencije na oksacilin također su uključeni u ispitivanje.

LoD je utvrđen testiranjem pet razina koncentracije pomoću dvije serije reagensa. LoD i 95 %-tni interval pouzdanosti (CI) zatim su utvrđeni za svaku seriju pomoću analize logističke regresije. Analiza logističke regresije ne oslanja se na jednu koncentraciju, već se koristi logit funkcijom kako bi u model uključila podatke iz svih testiranih razina. Procjene točke izračunate su pomoću metode procjene maksimalne vjerojatnosti (MLE) parametara modela logističke regresije. Maksimalni procijenjeni LoD uočen po soju iz analize logističke regresije upotrijebljen je za utvrđivanje LoD-a. Procjene LoD točke i 95 %-tni gornji i donji intervali pouzdanosti za svaki testirani tip MRSA SCCmec sažeti su u tablicama u nastavku.

Rezultati ovog ispitivanja ukazuju da će test Xpert MRSA NxG proizvesti pozitivan rezultat na bakteriju MRSA u 95 % slučajeva s 95 %-tnom pouzdanošću za bris nosa (svilenim štapićem) koji sadrži 302 CFU (pogledajte tablicu u nastavku).

Tablica 7. 95 %-tni intervali pouzdanosti za analitički LoD – MRSA (svileni štapić)

Soj MRSA	ID za PFGE ^a	Procjena LoD-a (logistička regresija) (CFU/bris)			Procjena LoD-a u reagensu za eluiranje (CFU/ml)
		Donji 95 %-tni CI	Procjena točke LoD	Gornji 95 %-tni CI	
Tip I	USA500	72	91	136	46
Tip II	USA100	127	161	236	81
Tip III	nepoznato	50	64	96	32
Tip IVa	USA400	46	58	84	29
Tip IV (Fin 7)	nepoznato	256	302	392	151
Tip IVa	USA300	143	182	282	91
Tip V	USA1000	85	102	138	51
Tip VI	USA800	32	42	64	21
Tip VII	nepoznato	95	128	235	64
Tip VIII	nepoznato	139	163	233	82
Tip IX	nepoznato	142	169	227	85
Tip X	nepoznato	86	97	119	49
Tip XI (mecC)	nepoznato	219	266	358	133

^a PFGE = gel elektroforeza u pulsnom polju

Rezultati ovog ispitivanja ukazuju da će test Xpert MRSA NxG proizvesti pozitivan rezultat na bakteriju MRSA u 95 % slučajeva s 95 %-tnom pouzdanošću za bris nosa (ESwab) koji sadrži 812 CFU (pogledajte tablicu u nastavku).

Tablica 8. 95 %-tni intervali pouzdanosti za analitički LoD – MRSA (ESwab)

Soj MRSA	ID za PFGE ^a	Procjena LoD-a (logistička regresija) (CFU/bris)			Procjena LoD-a u reagensu za eluiranje (CFU/ml)
		Donji 95 %-tni CI	Procjena točke LoD	Gornji 95 %-tni CI	
Tip I	USA500	285	343	469	45
Tip II	USA100	184	218	293	28
Tip III	nepoznato	215	254	338	33
Tip IVa	USA400	134	167	245	22
Tip IV (Fin 7)	nepoznato	656	812	1145	106
Tip IVa	USA300	470	563	733	73
Tip V	USA1000	378	465	671	61
Tip VI	USA800	71	89	128	12
Tip VII	nepoznato	201	245	338	32
Tip VIII	nepoznato	520	631	851	82
Tip IX	nepoznato	311	377	533	49
Tip X	nepoznato	149	166	215	22
Tip XI (mecC)	nepoznato	597	734	998	96

^a PFGE = gel elektroforeza u pulsnom polju

19.2 Analitička reaktivnost (uključivost)

U ovom je ispitivanju testirano stotinu devedeset i šest meticilin-rezistentnih sojeva bakterije *Staphylococcus aureus*. Testirani sojevi predstavljali su grupe Cooper i Feil 1A, 1B te 2, tipove i podtipove SCCmec (I, IA, II, III, IIIA, III-Hg, IV, IVa, IVb, IVc, IVd, V, VI, VII, VIII, IX, X i XI) – tipove sekvenci (ST-ove), spa-tipove, tipove PFGE i klonalne komplekse (CC). U to su ispitivanje uključeni i poznati sojevi USA100, USA200, USA300, USA400, USA500, USA600, USA700, USA800, USA1000, USA1100, IBERIAN, heterorezistentni sojevi te novi soj mecC MRSALGA251. U to je ispitivanje uključen i „preispitivački panel” od 59 dobro karakteriziranih sojeva bakterije MRSA koji imaju minimalne inhibicijske koncentracije (MIC) za cefoksitin/oksacilin koje obuhvaćaju mjerni dinamički raspon. Vrijednosti MIC-a za oksacilin za tih 59 sojeva kretale su se od 0,5 do >32 µg/ml.

Svih 196 sojeva bakterije MRSA ispravno je prijavljeno kao **MRSA OTKRIVEN (MRSA DETECTED)** pomoću testa Xpert MRSA NxG.

19.3 Analitička specifičnost (križna reaktivnost)

Analitička specifičnost testa Xpert MRSA NxG procijenjena je testiranjem panela od stotinu pedeset i dva potencijalno križno reaktivna mikroorganizma *Staphylococcus aureus* osjetljiva na meticilin (MSSA), organizama koji se filogenetski povezuju s bakterijom *Staphylococcus aureus* (SA) te članova nosne komenzalne mikroflore (npr., druge bakterije, virusi i kvasac) koji mogu križno reagirati s testom Xpert MRSA NxG. Stotinu pedeset i dva testirana organizma identificirana su ili kao gram-pozitivna (104), gram-negativna (25), kvasac (3), virusi (17) ili gram-neodređena (3). Od tih organizama, osamdeset i četiri karakterizirano je kako slijedi: dvadeset i tri (23) su bila koagulaza-negativni stafilocok osjetljiv na meticilin (MSCoNS), pet (5) je bilo meticilin-rezistentni, koagulaza-negativni stafilocok (MRCoNS), četrdeset i sedam (47) je bilo *Staphylococcus aureus* osjetljiv na meticilin (MSSA), uključujući dvije (2) bakterije MSSA prazne kasete i sedam (7) granično oksacilin-rezistentnih sojeva bakterije *Staphylococcus aureus* (BORSA). U ovom su ispitivanju testirane i ljudske stanice.

Procjena sojeva BORSA

Sedam dobro karakteriziranih granično oksacilin-rezistentnih sojeva bakterije *Staphylococcus aureus* (BORSA) koji su testirani uključivali su jedan soj MSSA „prazne kasete”. Meticilin-rezistentna bakterija *Staphylococcus aureus* otporna je na sve beta-laktamske lijekove (osim ceftarolina) putem alternativnog proteina koji veže penicilin PBP2a kodiranog genom *mecA* ili *mecC*. Sojevi BORSA ne prenose gen *mecA/mecC*, no pokazuju minimalnu inhibicijsku koncentraciju za oksacilin (MIC) ≥ 2 te ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$. Posebno je korisno razlikovati soj MRSA od soja BORSA kako bi se olakšala provedba odgovarajućih opcija mjera opreza pri postupanju s bolesnicima i izolaciji bolesnika zaraženih sojevima bakterije *S. aureus* osjetljive na meticilin. Sojevi BORSA testirani testom Xpert MRSA NxG prijavljeni su kao **MRSA NIJE OTKRIVEN (MRSA NOT DETECTED)**.

Svi potencijalno križno reaktivni mikroorganizmi testirani su u tri primjerka u reagensu za eluiranje koji sadrži simuliranu matricu nosa pri $>10^6$ CFU/ml za bakterije i $>10^5$ TCID₅₀/ml za viruse. Ljudske stanice testirane su pri 10^5 stanica/ml.

Svi mikroorganizmi i ljudske stanice prijavljeni su kao **MRSA NIJE OTKRIVEN (MRSA NOT DETECTED)** testom Xpert MRSA NxG. Za panel od stotinu pedeset i dva potencijalno križno reaktivna mikroorganizma i ljudske stanice procijenjene u ispitivanju analitička specifičnost testa Xpert MRSA NxG iznosila je 100 %.

In silico analiza označava da test Xpert MRSA NxG može proizvesti pozitivne rezultate sa sojevima bakterije *Staphylococcus argenteus*, nedavno opisanim sojem stafilokoka koji je blisko povezan s bakterijom *S. aureus*, koja prenosi kasetu SCCmec i gen *mecA* ili *mecC*.¹⁰

19.4 Mikrobna interferencija

Ispitivanje je provedeno da bi se procijenili inhibicijski učinci komenzalnih mikroorganizama u uzorcima brisa nosa učinkovitosti testa Xpert MRSA NxG. Panel od devet (9) bakterijskih sojeva, za koje je navedeno da su prisutni u 10 % ili više nosnih šupljina zdravih ispitanika^{11, 12}, procijenjen je testom Xpert MRSA NxG (pogledajte tablicu u nastavku).

Tablica 9. Komenzalni bakterijski sojevi testirani u mikrobnoj interferenciji

Soj	Identifikacijska oznaka soja
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	15280
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	ATCC 35984
<i>Corynebacterium bovis</i>	ATCC 7715
<i>Streptococcus mutans</i>	ATCC 25175
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 29905
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 9007
<i>Neisseria meningitidis</i>	ATCC 700111
<i>Moraxellacatarrhalis</i>	ATCC 43628
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 6303

Devet komenzalnih bakterija nabodeno je u simuliranu matricu nosa pri približno $1,0 \times 10^6$ CFU/ml u reagensu za eluiranje i testirano u prisutnosti bakterije MRSA (križna reaktivnost) ili u odsutnosti bakterije MRSA (interferencija). U ovom su ispitivanju upotrijebljena dva soja bakterije MRSA (pogledajte tablicu u nastavku) koja su pripremljena pri približno 3X LoD-a i testirana u četiri ponavljanja. Ni za jedan od potencijalno ometajućih mikroorganizama procijenjenih u ispitivanju nije utvrđeno da križno reagiraju ili ometaju otkrivanje bilo kojeg soja bakterije MRSA pomoću testa Xpert MRSA NxG.

Tablica 10. Sojevi MRSA

Cilj	Identifikacijska oznaka soja
MRSA (<i>mecA</i>)	MRSA tip II (NRSA70,N315)
MRSA (<i>mecC</i>)	MRSA tip XI LGA251

19.5 Potencijalno ometajuće tvari

Procijenjeno je devetnaest tvari koje mogu biti prisutne u uzorcima brisa nosa te mogu ometati učinkovitost testa Xpert MRSA NxG. Potencijalno ometajuće tvari uključivale su sluz, ljudsku krv, raspršivače ili kapi za nos, gelove za nos, kortikosteroide za nos, FluMist, oralne nosne anestetike ili analgetike, antibiotike za nos te antibakterijske i antivirusne lijekove. Te tvari, aktivni sastojci i testirane koncentracije navedeni su u tablici u nastavku. Sve ometajuće tvari, osim mucina, prvotno su testirane pri 50 % (v/v) u simuliranoj matrici nosa za negativne (samo simulirana matrica) i pozitivne uzorke na bakteriju MRSA. Mucin je testiran pri 7 % (w/v) u simuliranoj matrici nosa za negativne (samo simulirana matrica) i pozitivne uzorke na bakteriju MRSA.

Uključene su pufer kontrole (negativne i pozitivne) bez ometajućih tvari.

pozitivni uzorci testirani su po ometajućoj tvari s dva klinička soja bakterije MRSA, elementom SCCmec tip II (mecA) i SCCmec tip XI (mecCLGA251), nabodeni pri približno 3X analitičkog LoD-a u simuliranoj matrici nosa.

U ovom je ispitivanju procijenjeno osam ponavljanja pozitivnih i negativnih uzoraka sa svakom ometajućom tvari. Negativni uzorci testirani su u prisutnosti potencijalno ometajuće tvari kako bi se utvrdio učinak na učinkovitost kontrole obrade uzorka (SPC).

Učinak svake potencijalno ometajuće tvari na pozitivne i negativne uzorke procijenjen je usporedbom vrijednosti ciljnog praga ciklusa (Ct) dobivene u prisutnosti potencijalno ometajuće tvari prema Ct vrijednostima pufer kontrola u odsutnosti potencijalno ometajuće tvari.

Ispravno su identificirani pozitivni i negativni uzorci za 16 potencijalno ometajućih tvari. Potencijalni inhibicijski učinci uočeni su u pozitivnim uzorcima testiranim lijekom Nasonex 50 % (v/v), Flonase 50 % (v/v) i Beconase pri 40 % (v/v) te 50 % (v/v) zbog kašnjenja Ct vrijednosti; no nijedna od tih tvari nije prijavila lažno negativne rezultate testa. Nije uočena interferencija u pozitivnim uzorcima testiranim lijekom Nasonex 40 % (v/v), Flonase 40 % (v/v) i Beconase pri 30 % (v/v). To se obrađuje u odjeljku Odjeljak 16.

Tablica 11. Testirane potencijalno ometajuće nazalne tvari

Tvar	Aktivni sastojak	Testirana koncentracija
Sluz (mucin)	Svinjski mucin predstavlja gusto glikozilirane proteine (sluz)	7 % (w/v)
Krv	Krv (ljudska)	50 % (v/v)
Raspršivač za dekongestiju aneferin	0,05 %-tni oksimetazolin hidroklorid	50 % (v/v)
Raspršivač antihistaminik azelastin	0,1 %-tni azelastin hidroklorid	50 % (v/v)
Raspršivač za kontrolu alergije NasalCrom	Kromolin natrij 5,2 mg	50 % (v/v)
Raspršivač za dekongestiju Neo-Syneprine	0,5 %-tni fenilefrin hidroklorid	50 % (v/v)
Raspršivač za vlaženje nosa fiziološkom otopinom	0,65 %-tni natrijev klorid	50 % (v/v)
Gel za nos Zicam (za ublažavanje simptoma alergije u gornjem dijelu dišnog sustava)	4x, 12x, 30x Luffa operculata 12x, 30x Galphimia glauca 12x, 30x, 200x Histaminum hydrochloricum 12x, 30x, 200x sumpor	50 % (v/v)
Nasonex (lijek za nazalne simptome alergije, nazalni steroid za inhalaciju)	0,05 %-tni mometazon furoat monohidrat	40 % (v/v), 50 % (v/v) ^a
Flonase	0,05 %-tni flutikazon propionat	40 % (v/v), 50 % (v/v) ^a

Tvar	Aktivni sastojak	Testirana koncentracija
FluMist	Živo intranazalno cjepivo protiv virusa gripe	50 % (v/v)
Finafta Multioral	7,5 %-tni benzokain	50 % (v/v)
TobraDex	0,3 %-tni tobramicin, 0,1 %-tni deksametazon	50 % (v/v)
Bactroban	2 %-tni mupirocin	50 % (v/v)
Relenza	5 mg zanamivir	50 % (v/v)
Beconase® AQ	0,05 %-tni ili 3,6 x 10 ⁻⁵ g beklometazon	30 % (v/v), 40 % (v/v) ^a , 50 % (v/v) ^a
Nasacort® AQ	0,06 %-tni ili 4,4 x 10 ⁻⁵ g triamcinolon acetomid	50 % (v/v)
Rhinocort aqua®	0,06 %-tni ili 4,4 x 10 ⁻⁵ g budezonid	50 % (v/v)
Otopina za nos s flunizolidom USP, 0,025 %-tni	0,03 %-tni ili 1,9 x 10 ⁻⁵ g flunizolid	50 % (v/v)

^a Potencijalni inhibicijski učinak uočen za testiranu koncentraciju zbog kašnjenja Ct vrijednosti.

19.6 Ispitivanje prenosivosti kontaminacije

Ispitivanje je provedeno da bi se dokazalo da jednokratni, autonomni ulošci GeneXpert sprečavaju prenosivost kontaminacije u negativnim uzorcima testiranim nakon vrlo visoko pozitivnih uzoraka na bakteriju MRSA u istom modulu GeneXpert. Ispitivanje se sastojalo od negativnog uzorka obrađenog u istom modulu GeneXpert odmah nakon vrlo visoko pozitivnog uzorka. Negativni uzorci na bakteriju MRSA sastojali su se od bakterije MSSE pripremljene u simuliranoj matrici nosa pri koncentraciji od $\geq 1,0 \times 10^7$ CFU/ml u reagensu za eluiranje. Pozitivni uzorci na bakteriju MRSA sastojali su se od bakterije MRSA u simuliranoj matrici nosa pri koncentraciji od $\geq 1 \times 10^7$ CFU/ml u reagensu za eluiranje. Shema testiranja ponovljena je 40 puta na dva instrumenta GeneXpert (jedan modul po instrumentu) za ukupno 41 pokretanje testova po instrumentu (20 visoko pozitivnih uzoraka po instrumentu i 21 negativan uzorak po instrumentu). Svih 40 pozitivnih uzoraka ispravno je prijavljeno kao **MRSA OTKRIVEN (MRSA DETECTED)**. Sva 42 negativna uzorka ispravno su prijavljena kao **MRSA NIJE OTKRIVEN (MRSA NOT DETECTED)**.

20 Reproducibilnost

Dva različita korisnika testirala su panel od pet uzoraka s različitim koncentracijama bakterije MRSA četiri puta na dan u šest različitih dana, na tri lokacije (5 uzoraka x 4 puta/dan x 6 dana x 2 korisnika x 3 lokacije). Upotrijebljene su tri serije uložaka testa Xpert MRSA NxG, a svaka je predstavljala dva dana testiranja. Test Xpert MRSA NxG proveden je u skladu s postupkom testiranja za test Xpert MRSA NxG. Svaki od pet uzoraka pripremljen je u simuliranoj matrici nosa pri razinama koncentracije koje navodi Tablica 12. Rezultati su sažeti u Tablica 13.

Tablica 12. Panel reproducibilnosti

Uzorak panela	Razina koncentracije
Neg.	Stvarno negativan (True negative) (bez cilja)
Umj. poz. 1 (ModPos1), MRSA tip XI (mecC)	Umjereno pozitivan (Moderate positive) (~2-3x LoD)
Nisko. poz. 1 (LowPos1), MRSA tip XI (mecC)	LOD (~1x LoD)
Umj. poz. 2 (ModPos2), MRSA tip II (mecA)	Umjereno pozitivan (Moderate positive) (~2-3x LoD)

Uzorak panela	Razina koncentracije
Nisko. poz. 2 (ModPos2), MRSA tip II (mecA)	LOD (~1x LoD)

Tablica 13. Sažetak rezultata reproducibilnosti: % slaganja prema lokaciji ispitivanja/korisniku

Uzorak	Lokacija 1			Lokacija 2			Lokacija 3			% ukupnog slaganja prema uzorku
	Op 1	Op2	Lokacija	Op 1	Op2	Lokacija	Op 1	Op2	Lokacija	
Neg.	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
Umj. poz. 1 (ModPos1)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
Nisko poz. 1 (LowPos1)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
Umj. poz. 2 (ModPos2)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144)
Nisko poz. 2 (LowPos2)	95,8 % (23/24)	100 % (24/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	98,6 % (142/144)

Reproducibilnost testa Xpert MRSA NxG procijenjena je i prema fluorescentnom signalu izraženom u Ct vrijednostima za svaki uočeni cilj. Prosječno, standardno odstupanje (SD) i koeficijent varijacije (CV) među lokacijama, među danima, među serijama, među korisnicima i među testovima za svakog člana panela predstavljeni su u Tablica 14.

Tablica 14. Sažetak podataka o reproducibilnosti#reproducibilnost/FTH_8^a

Uzorak	Kanal testa (analit)	N ^b	Prosječni Ct	Među lokacijama		Među danima		Među serijama		Među korisnicima		Među testovima		Ukupno	
				SD	CV(%) _c	SD	CV(%) _c	SD	CV(%) _c	SD	CV(%) _c	SD	CV(%) _c	SD	CV(%) _c
Neg.	SPC	144	32,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0,3	0,8	0,8	2,3	0,8	2,6
Umj. poz. 1 (ModPos1)	mec	144	29,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,4	0,0	0,0	1,1	3,5	1,1	3,8
	SCC	144	32,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	1,0	3,0	1,1	3,3
Nisko poz. 1 (LowPos1)	mec	144	31,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,4	0,0	0,0	1,0	3,2	1,1	3,5
	SCC	144	34,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	0,9	2,7	1,1	3,1
Umj. poz. 2 (ModPos2)	mec	144	31,2	0,0	0,0	0,3	0,9	0,2	0,5	0,0	0,0	0,9	3,0	1,0	3,1
	SCC	144	32,8	0,0	0,0	0,3	0,8	0,3	1,0	0,0	0,0	0,9	2,7	1,0	3,0
Nisko poz. 2 (LowPos2)	mec	144	32,7	0,0	0,0	0,4	1,1	0,0	0,0	0,2	0,6	1,0	3,0	1,1	3,2
	SCC	144	34,4	0,0	0,0	0,4	1,1	0,0	0,0	0,1	0,3	1,0	3,0	1,1	3,3

^a Ukupno je bilo 12 neodređenih rezultata tijekom ispitivanja (11 prijavljenih kao „Pogreška” i 1 kao „Nevažeći”). Svih 12 dali su važeće rezultate nakon ponovljenog testa.

^b Rezultati s Ct vrijednostima koje nisu nula od 144.

^c (%) je doprinos varijance komponente cjelokupnom CV-u.

21 Reference

1. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470–485.
2. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. 1999. Control of endemic methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Am Medical Assoc.* 282(19):1745–1751.
3. Das I, O'Connell N, Lambert P. 2007. Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a university hospital in UK. 1: *J Hosp Infect.* 65(2):117–123.
4. Shopsis B, Kreiswirth BN. 2001. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis.* 7(2):323–326.
5. Padmanabhan RA, Fraser TG. 2005. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. *Cleveland Clinic J Med.* 72(3):235–241.
6. Jain R, et al. 2011. Veterans Affairs Initiative to Prevent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *N Engl J Med* 364:1419–1430.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 1993. *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories* (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline.* Document M29 (refer to latest edition).
9. 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).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Argudin et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016 35: 1017-1022.
12. Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Ylikoski JS. 1989. Comparison of the nasal bacterial floras in two groups of healthy subjects and in patients with acute maxillary sinusitis. *J Clin Microbiol.* 27(12): 2736-2743.
13. Todar K. <http://textbook of bacteriology.net/normalflora.html>.

22 Lokacije glavnih sjedišta tvrtke Cepheid

Glavno sjedište

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Europsko sjedište

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

23 Tehnička pomoć

Prije nego nam se obratite

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

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

Sjedinjene Države



















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

Francuska

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

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

24 Tablica simbola

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



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191

Faks: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300

Faks: + 33 563 825 301



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



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



25 Povijest revizija

Odjeljak	Opis promjene
Tablica simbola	Dodan predstavnik za Švicarsku i simboli uvoznika te definicije u tablici simbola. Dodan predstavnik za Švicarsku i informacije o uvozniku s adresom u Švicarskoj.
Povijest revizija	Ažurirana tablica Povijest revizija.