



Solana[®]
C. difficile ASSAY

VOOR GEBRUIK MET SOLANA

Voor de directe, kwalitatieve opsporing van het *Clostridioides (Clostridium) difficile* toxine A-gen (*tcdA*) in vormeloze ontlastingspecimens van patiënten van wie vermoed wordt dat ze een *Clostridioides difficile*-infectie (CDI) hebben.

Voor *in-vitro* diagnostisch gebruik.

Een verklarende lijst met symbolen is te vinden op quidelcom/glossary.

INHOUD

BEOOGD GEBRUIK	2
SAMENVATTING EN UITLEG	2
PRINCIPE VAN DE TEST	2
GELEVERDE MATERIALEN	3
BENODIGDE, NIET-MEEGELEVERDE MATERIALEN	3
WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMaatregelen	3
OPSLAG EN HANTERING VAN REAGENTIA UIT DE KIT	4
AFNAME, OPSLAG EN HANTERING VAN SPECIMENS	4
TESTPROCEDURE	4
INTERPRETATIE VAN DE RESULTATEN	5
KWALITEITSCONTROLE	5
BEPERKINGEN	6
VERWACHTE WAARDEN	6
KLINISCHE PRESTATIES	7
Prestaties vergeleken met door vloeibare kweek versterkte toxigene bacteriële cultuur	7
Prestaties in vergelijking met een door de FDA goedgekeurd moleculair apparaat.....	7
ANALYTISCHE PRESTATIES	8
Detectielimiet (LOD).....	8
Analytische reactiviteit (inclusiviteit)	8
Reproduceerbaarheidsonderzoek.....	8
Analytische specificiteit – Kruisreactiviteit en microbiële interferentie	9
Analytische specificiteit – Storende stoffen.....	10

Overdracht – kruisbesmetting	11
KLANT- EN TECHNISCHE ONDERSTEUNING	12
INTELLECTUEEL EIGENDOM.....	12
LITERATUUR	12
WOORDENLIJST	14



BEOOGD GEBRUIK

De Solana *C. difficile* Assay is een *in-vitro*diagnostisetest voor de directe, kwalitatieve opsporing van het *Clostridioides (Clostridium) difficile* toxine A-gen (*tcdA*) in vormeloze ontlastingsspecimens van patiënten van wie vermoed wordt dat ze een *Clostridioides (Clostridium) difficile*-infectie (CDI) hebben. De Solana *C. difficile* Assay is bedoeld om gebruikt te worden als hulpmiddel bij de diagnose van CDI. De assay maakt gebruik van helicase-afhankelijke amplificatie (HDA, helicase-dependent amplification) voor de amplificatie van een hoog-geconserveerd fragment van de toxine A-gensequentie. De Solana *C. difficile* Assay is uitsluitend bedoeld om met het Solana-instrument gebruikt te worden.

SAMENVATTING EN UITLEG

Clostridioides (Clostridium) difficile is de vaakst aangetroffen darmpathogeen bij patiënten met antibiotica-gerelateerde diarree en colitis. In de Verenigde Staten leidt *C. difficile*-infectie bij patiënten jaarlijks tot ongeveer een half miljoen infecties.¹ Die infecties zijn verantwoordelijk voor een aanzienlijk langer ziekenhuisverblijf en meer dan \$ 1,1 miljard aan kosten voor de gezondheidszorg.² Recent zijn de incidentie en de ernst van *C. difficile*-gerelateerde aandoeningen bij korte ziekenhuisopnames toegenomen.^{3,4}

Het merendeel van de *C. difficile*-infecties zijn nosocomiaal verkregen en de meeste patiënten blijven na het krijgen ervan asymptomatisch. Het vermoeden bestaat dat de blootstelling aan antibiotica de flora in de ingewanden verstoort, wat een opportunistische kolonisatie door *C. difficile* mogelijk maakt. Aangenomen wordt dat de virulentie van *C. difficile* gemedieerd wordt door de productie van twee toxines (toxine A en toxine B). De aanwezigheid van toxine A- en toxine B-proteïnen is echter niet vereist voor pathogeniteit.⁵ Beide toxinegenen (respectievelijk *tcdA* en *tcdB*) bevinden zich binnen een 19,6 Kb pathogene locus (PaLoc), die wordt aangetroffen binnen het genoom van alle bekende toxigene *C. difficile*-stammen.⁷ De Solana *C. difficile* assay richt zich op een hoog-geconserveerde regio van de PaLoc, die intact is bij alle bekende A+B+ en A-B+ toxinotypen van *C. difficile*.

PRINCIPE VAN DE TEST

De Solana *C. difficile* Assay combineert eenvoudige monsterverwerking met helicase-afhankelijke amplificatie (HDA), uitgevoerd in de Solana voor de opsporing van toxigene *Clostridioides (Clostridium) difficile* direct van de diarreespecimens waarvan CDI vermoed wordt.

Een kleine hoeveelheid van het specimen wordt met een wattenstaafje naar een lysisbuisje overgebracht. Het lysisbuisje wordt vervolgens gedurende 5 minuten bij 95°C aan een warmtebehandeling onderworpen. Het met warmte behandelde monster wordt aan een verdunningsbuisje toegevoegd en vervolgens overgebracht naar een reageerbuisje. Het reageerbuisje bevat gelyofiliseerde HDA-reagentia, dNTP's, primers en probes. Het reageerbuisje wordt na rehydratie met het verdunde monster in de Solana geplaatst voor amplificatie en detectie van de doelsequentie. In de Solana wordt de doelsequentie door specifieke primers geamplificeerd en gedetecteerd door middel van een specifieke fluorescerende probe die aan het reageerbuisje is toegevoegd. Een competitieve procescontrole (PRC) wordt in het lysisbuisje opgenomen ter controle van de monsterverwerking, inhiberende stoffen in klinische monsters, het niet werken van het reagens of een storing van het apparaat. De PRC wordt geamplificeerd door de doelspecifieke primers en gedetecteerd door middel van een PRC-specifieke fluorescerende probe.

De doel- en PRC-probes worden gelabeld met een Quencher aan het ene uiteinde en een fluorofoor aan het andere uiteinde. Na binding aan de doel- of PRC-amplicons neemt het fluorescentiesignaal toe vanwege de fysieke scheiding van de fluorofoor van de quencher. De Solana meet en interpreteert het fluorescentiesignaal met behulp van ingebouwde methodespecifieke algoritmen. De Solana rapporteert vervolgens de testresultaten op het weergavescherm aan de gebruiker en kan de resultaten via een printer afdrukken.

GELEVERDE MATERIALEN

Cat. #M307

48 tests per kit

Onderdeel	Aantal	Opslag
Gehaarde wattenstaafjes voor neonaten	48 buisjes/kit	2 °C tot 30 °C
Lysisbuffer	48 buisjes/kit 1,0 ml	2 °C tot 8 °C
Verdunningsbuffer	48 buisjes/kit 1,8 ml	2 °C tot 8 °C
Reageerbuisjes	48 buisjes/kit	2 °C tot 8 °C

BENODIGDE, NIET-MEEGELEVERDE MATERIALEN

- Externe controles voor toxigene *C. difficile* (bijv. de eigen interne controlematerialen van het laboratorium afkomstig van geïsoleerde en klinisch gekarakteriseerde specimens die eerder voor interpretatie voorgelegd waren of de Quidel Molecular *C. difficile*-controleset, Cat. #M108; deze controles kunnen als externe verwerkings- en amplificatiecontroles dienen en zijn onafhankelijk van de PRC).
- Steriele DNase-vrije filtertips of tips met positive displacement voor micropipetten
- Micropipet
- Stopwatch of timer
- Vortex mixer
- Schaar (om de reageerbuisjes los te maken)
- Werkstroom-tray en transferrek van Solana
- Verwarmingsblok, op te warmen tot een temperatuur van 95 °C ± 2 °C
- Thermometer
- Solana-instrument

WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMATREGELEN

- Raadpleeg de Solana-bedieningshandleiding voor nadere informatie over de installatie en bediening van het instrument.
- Gebruik alleen het protocol dat in de documentatie beschreven wordt. Afwijken van dit protocol kan leiden tot foutieve resultaten.
- Alle reagentia zijn uitsluitend voor *in vitro* diagnostisch gebruik.
- Behandel alle specimens/monsters als potentieel infectieus. Neem bij de hantering van de monsters, deze kit en de inhoud ervan de universele voorzorgsmaatregelen in acht.
- Sluit alle buisjes stevig af alvorens ze te vortexen.
- Een goede monstername, goede opslag en goed transport zijn essentieel om de juiste resultaten te verkrijgen.
- Sla assayreagentia op zoals aangegeven op de respectieve labels.
- Reagentia kunnen niet tussen verschillende partijen worden uitgewisseld.
- Reagentia uit verschillende buisjes mogen nooit bij elkaar worden gevoegd, zelfs niet als ze uit dezelfde partij afkomstig zijn.
- Gebruik de reagentia niet nadat de houdbaarheidsdatum is verstreken.
- Gebruik geen onderdelen van de kit die er gebroken of beschadigd uitzien.
- Verwissel de doppen van reagentia niet, omdat dit tot contaminatie kan leiden en de testresultaten nadelig kan beïnvloeden.
- Open de buisjes alleen wanneer u aliquots aan de buisjes toevoegt of aliquots uit de buisjes verwijdert. Houd de buisjes verder altijd gesloten om contaminatie te voorkomen.
- Om contaminatie van de omgeving met amplicons te voorkomen, mogen de reageerbuisjes na amplificatie niet worden geopend.
- Vermijd bij het verwijderen van aliquots uit de buisjes contaminatie met microben en desoxyribonuclease (DNase). Aangeraden wordt om steriele DNase-vrij wegwerp filtertips of tips met positive displacement voor micropipetten te gebruiken.
- Gebruik voor elk specimen of elk reagens een nieuwe tip voor de micropipet.
- Wanneer de assay buiten de aanbevolen tijdsspanne wordt uitgevoerd, kan dit tot ongeldige resultaten leiden. Assays die niet binnen de gespecificeerde tijdsspanne zijn voltooid, moeten worden herhaald.
- Om blootstelling aan overmatige warmte te voorkomen, moet zorgvuldig gehandeld worden bij het insteken van de buisjes in en het verwijderen van de buisjes uit het verwarmingsblok en bij het hanteren van de verwarmde buisjes.

- Extra controles kunnen getest worden volgens de richtlijnen of vereisten van lokale, provinciale en/of overheidsvoorschriften of accrediterende instanties.
- Pipetteer niet met de mond.
- Rook, drink en eet niet in ruimten waar monsters of reagentia uit de kit worden gehanteerd.
- Pipetteer zorgvuldig en alleen met gekalibreerde instrumenten om nauwkeurige resultaten te bereiken. Gebruik van onjuiste volumes kan resulteren in verkeerde resultaten.
- Reinig en desinfecteer alle oppervlaktes zorgvuldig met een 10% verdund bleekwater gevolgd door Molecular Grade Water.
- Gebruik voor elke procedure micropipetten met een aerosolbarrière of tips met positive displacement.
- De tests moeten worden uitgevoerd in een ruimte met afdoende ventilatie.
- Voer potjes/buisjes en ongebruikte inhoud af in overeenstemming met overheids-, provinciale en lokale reglementaire voorschriften.
- Draag geschikte beschermende kleding, handschoenen en oog-/gezichtsbescherming bij het hanteren van de inhoud uit deze kit.
- Na hanteren handen grondig wassen.
- Raadpleeg voor meer informatie over gevarensymbolen, veiligheid, hantering en afvoer van de onderdelen in deze kit het veiligheidsinformatieblad (VIB) op quidel.com.

OPSLAG EN HANTERING VAN REAGENTIA UIT DE KIT

Sla de assaykit tot de houdbaarheidsdatum die op de buitenste kitdoos staat op bij 2 °C tot 8 °C.

AFNAME, OPSLAG EN HANTERING VAN SPECIMENS

Type specimen: vormeloze ontlastingsmonsters indicatief voor CDI.

Gebruik een steriele verpakking:

1. Breng de vloeibare of zachte ontlasting over in de steriele verpakking, let er daarbij op geen toiletpapier, urine, water of zeep mee te nemen.
2. Label het potje volgens de standaardwerkprocedures van het ziekenhuis.
3. Transporteer het gelabelde specimen naar het laboratorium.

Opslag: Monsters dienen in een goed afgesloten, lekvrije plastic container te worden vervoerd. Als de monsters binnen 3 tot 4 uur na afname kunnen worden verwerkt, is vervoer bij kamertemperatuur afdoende. Monsters die later bij het laboratorium aankomen, moeten meteen worden gekoeld en mogen maximaal 7 dagen bij 2 °C tot 8 °C of bij -20 °C worden bewaard. Verzend monsters op ijs als ze over lange afstanden worden vervoerd.

TESTPROCEDURE

1. Zet de Solana aan via de aan-uitknop en wacht tot de zelftest klaar is.
Opmerking: Open het deksel niet tijdens de zelftest.
2. Verwarm 25 minuten voorafgaand aan de opwarmstap van de lysisbuisjes een verwarmingsblok op tot 95 °C ± 2 °C.
3. Plaats het vereiste aantal lysisbuisjes in een rek. Markeer de lysisbuisjes op de dop en/of de zijkant van het buisje.
Opmerking: U hebt één (1) lysisbuisje nodig voor elk specimen of elke controle om te testen.
Opmerking: Er kunnen in één Solana-instrument maximaal 12 tests worden uitgevoerd.
4. Meng het ontlastingsmonster grondig.
5. Gebruik de verstrekte wattenstaafjes om ontlastingsmonster te verzamelen. Dip een wattenstaafje in het vloeibare of vormeloos ontlastingsmonster.
Opmerking: Neem niet te veel van het monster. De bovenkant van het wattenstaafje moet enkel licht bedekt zijn met de ontlasting. Gebruik voor elk specimen een nieuw wattenstaafje.
6. Plaats het wattenstaafje in een lysisbuisje waarvan de patiënt bepaald is en laat het specimen los door de bovenkant van het wattenstaafje snel gedurende 10 seconden binnen het lysisbuisje te draaien. Verwijder het wattenstaafje en voer af op de voor uw laboratorium passende wijze.
Opmerking: Zodra het specimen aan het lysisbuisje is toegevoegd, gaat u meteen verder met stap 7.
7. Verwarm de lysisbuisjes gedurende 5 minuten bij 95 °C ± 2 °C en vortex de lysisbuisjes vervolgens 5 seconden.
Opmerking: Als het blok op 95 °C ± 2 °C is gekomen, begint het 5 minuten durende lyseproces. De timer moet gestopt worden als de temperatuur op enig moment in de periode van 5 minuten buiten het juiste bereik valt en kan niet herstart worden tot het blok weer op 95 °C ± 2 °C is gekomen.
Opmerking: De monsters zijn na het opwarmen stabiel in de lysisbuffer tot 96 uur bij 2 °C tot 8 °C en tot 24 uur bij 25 °C ± 2 °C.

8. Plaats het vereiste aantal verdunningsbuisjes in een rek. Markeer de verdunningsbuisjes op de dop en/of de zijkant van het buisje.
Opmerking: U hebt één (1) verdunningsbuisje nodig voor elk specimen of elke controle om te testen.
9. Breng 50 µl van elk specimen over naar een geïdentificeerd verdunningsbuisje. Sluit de dop en meng de oplossing goed door het buisje 5 seconden lang te vortexen.
Opmerking: Gebruik voor elk specimen een nieuwe tip voor de pipet.
Opmerking: De monsters zijn stabiel in de verdunningsbuffer tot 96 uur bij 2 °C tot 8 °C en tot 25 uur bij 25 °C ± 2 °C.
10. Neem het benodigde aantal reageerbuisjes uit de beschermzak, verwijder de overtollige lucht en sluit de zak weer. Markeer de dop van de reageerbuisjes.
11. Breng 50 µl van het verdunde specimen over naar het gelabelde reageerbuisje, meng de oplossing door minimaal 3 keer naar boven en beneden te pipetteren en sluit de dop. De oplossing moet helder zijn en mag geen vaste deeltjes bevatten.
Opmerking: Gebruik voor elk verdund monster een nieuwe tip voor de pipet.
Opmerking: Ga meteen door met de volgende stap. Laat het gereconstitueerde reageermengsel niet langer dan 15 minuten stil zitten.
12. Gebruik het Solana transferrek om reactiebuisjes op oogniveau te houden, inspecteer elk reageerbuisje visueel om pelletrehydratie te verzekeren.
13. Open het deksel en plaats de reageerbuisjes via het transferrek in de Solana. Sluit het deksel.
Opmerking: Zorg dat alle buisjes goed contact maken met het verwarmingsblok.
14. Voer de gebruikers-ID en het wachtwoord in en druk op ↵ (RETURN).
15. Selecteer "NIEUWE TEST". Als de Solana een ander scherm weergeeft, gaat u naar het startscherm.
16. Selecteer de buisposities die moeten worden gebruikt.
17. Scan de streepjescode van de assay of selecteer in het vervolgkeuzemenu voor testselectie "Cdiff Assay" en voer de partij-id/houdbaarheidsdatum met de hand in, en druk op "▶".
18. Selecteer in het vervolgkeuzemenu het monstertype (patiënt of QC) en voer de monster-ID's in (optioneel; zie 2^e opmerking bij de volgende stap).
19. Druk op "Start" om te beginnen met de Solana Cdiff Assay. Solana zal de voortgang tonen en de aftelprocedure tot de assay klaar is. De testresultaten zullen binnen ongeveer 30 minuten op het scherm verschijnen.
Opmerking: Wanneer het buisje is gesloten en de amplificatiereactie is gestart, mag het reageerbuisje, om contaminatie in het laboratorium te voorkomen, **NIET** geopend worden.
Opmerking: Tijdens het uitvoeren van de test kan de monster-ID worden ingevoerd of bewerkt door op het potloodpictogram te drukken.
20. Druk op de pijl, nadat de run klaar is, om naar het scherm met de testresultaten te gaan. De resultaten kunnen worden afgedrukt door op de afdrukknoop te drukken.
Opmerking: Navigeer niet naar een ander scherm voordat de resultaten zijn afgedrukt. Wanneer het scherm verdwenen is, kan het niet opnieuw worden geopend. Als dat gebeurt, kunt u de afzonderlijke resultaten bekijken door naar de startpagina te gaan en Review Results te selecteren.

INTERPRETATIE VAN DE RESULTATEN

Monsters	Assayresultaat	Interpretatie
Specimen van patiënt	POSITIEF	Toxigeen <i>C. difficile</i> -DNA gedetecteerd
	NEGATIEF	Geen toxigeen <i>C. difficile</i> -DNA gedetecteerd/PRC gedetecteerd
	ONGELDIG	Geen toxigeen <i>C. difficile</i> -DNA en geen PRC gedetecteerd; voor ongeldige testresultaten test u hetzelfde verwerkte monster eerst opnieuw. Als de test na het opnieuw testen van het verwerkte monster ongeldig is, verwerk dan opnieuw een ander aliquot van hetzelfde monster of verkrijg een nieuw monster en voer de test opnieuw uit.

KWALITEITSCONTROLE

De Solana *C. difficile* assay bevat verschillende controles ter bewaking van de werking van de assay.

- De procescontrole wordt gebruikt voor het bewaken van de monsterverwerking, het opsporen van specimen waarin HDA-inhibitie plaatsvindt, en ter bevestiging van de integriteit van de assayreagentia en de detectie van de cassette. De procescontrole zit in het lysebufferbuisje.
- Externe positieve controles kunnen als een patiëntspecimen worden behandeld. Dip het verstrekte wattenstaafje in de externe positieve controle en zorg er daarbij voor dat de vloeistof de tip bedekt. Identificeer de verdunningsbufferbuis als de positieve controle en ga verder met de verwerking zoals hierboven beschreven in de assayprocedure. De externe positieve controle is bedoeld om te controleren op wezenlijke problemen of storingen van het reagens en het instrument.

- Externe negatieve controles kunnen als een patiëntspecimen worden behandeld. Dip het verstrekte wattenstaafje in de externe negatieve controle en zorg er daarbij voor dat de vloeistof de tip bedekt. Identificeer de verdunningsbufferbuis als de negatieve controle en ga verder met de verwerking zoals hierboven beschreven in de assayprocedure. De externe negatieve controle wordt gebruikt om contaminatie (of overdracht) van het reagens of de omgeving door *C. Difficile*-DNA of amplicon te ontdekken.

Aangeraden wordt om de reactiviteit van elke nieuwe partij en elke nieuwe zending van de Solana *C. difficile* Assay te controleren bij ontvangst en voorafgaand aan gebruik. Externe controletesten moeten daarna uitgevoerd worden in overeenstemming met de toepasselijke overheids-, provinciale en plaatselijke richtlijnen. De Solana *C. difficile* Assay mag niet gebruikt worden voor patiënttesten als de externe controles niet de juiste resultaten geven.

BEPERKINGEN

- Een negatief resultaat voor *C. difficile* mag niet gebruikt worden als enige basis voor de diagnose, de behandeling van of behandelbeslissingen in verband met de patiënt. De resultaten moeten geïnterpreteerd worden in samenhang met andere klinische en laboratoriumbevindingen.
- Het is niet nodig om het reagens voor te bereiden, de voornaamste vereiste laboratoriumtechniek is pipetteren; maar een goede laboratoriumtechniek is essentieel voor de goede werking van deze assay. Vanwege de hoge analytische gevoeligheid van deze test, moet er uiterste zorg in acht genomen worden om de zuiverheid van elk reagens te behouden, vooral wanneer er meerdere aliquots uit een buisje genomen worden.
- Mutaties of polymorfismen in regio's waaraan de primer of probe binden, kunnen de opsporing van nieuwe of onbekende *C. difficile*-varianten beïnvloeden en kunnen leiden tot valsnegatieve resultaten met de Solana *C. difficile* Assay.
- Een positief testresultaat wil niet noodzakelijkerwijs zeggen dat er levende organismen aanwezig zijn.
- Deze test detecteert hypervirulente stammen, maar onderscheidt die niet van andere toxigene *C. difficile*-genotypen.
- Deze test geeft niet de gevoeligheid van de gedetecteerde *C. difficile*-stammen voor verschillende antimicrobiële middelen aan.
- Negatieve testresultaten kunnen optreden door het verkeerd verzamelen, hanteren of opslaan van specimens, de aanwezigheid van inhibitors, technische storingen, het door elkaar halen van de specimens of omdat het aantal organismen in het specimen lager is dan de analytische gevoeligheid van de test. Het is noodzakelijk om de instructies in deze documentatie zorgvuldig op te volgen om foutieve resultaten te vermijden. Deze assay mag alleen gebruikt worden door medewerkers die voor deze procedure opgeleid zijn.
- Deze test is voor gebruik van vloeibare of zachte menselijke ontlastingsspecimens. De prestatiekenmerken van andere specimensoorten zijn niet vastgesteld.

VERWACHTE WAARDEN

De verwachte waarden van de Solana *C. difficile* Assay zijn vastgesteld tijdens een prospectief onderzoek dat tussen november 2016 en februari 2017 werd uitgevoerd. Voor dit onderzoek zijn achthonderdvierenvijftig (854) specimens gebruikt, verkregen in drie verschillende geografische centra in de Verenigde Staten van patiënten die vermoedelijk een *Clostridioides (Clostridium) difficile*-infectie (CDI) hadden. Bij iedere patiënt werd één specimen afgenomen. De specimens werden in de centra verwerkt en met de Solana *C. difficile* Assay op het Solana-instrument getest.

De leeftijd en geslacht van de patiënten voor de gezamenlijke centra worden hieronder weergegeven.

Gezamenlijke centra – Verdeling naar leeftijd en geslacht				
Leeftijd/Geslacht	Vrouw	Man	Totaal	Totaal percentage positief met de Solana <i>C. difficile</i> Assay in ruwe specimens
≤ 2 jaar	3	3	6	16,7% (1/6)
3 tot 11 jaar	4	6	10	20,0% (2/10)
12 tot 17 jaar	4	10	14	7,1% (1/14)
18 tot 21 jaar	11	14	25	24,0% (6/25)
22 tot 59 jaar	206	132	338	14,2% (48/337*)
≥ 60 jaar	268	193	461	12,0% (55/460*)
Totaal	496	358	854	13,3% (113/852**)

* Eén (1) specimen was ongeldig

** Twee (2) volledige specimens waren ongeldig

KLINISCHE PRESTATIES

De prestatiekenmerken van de Solana *C. difficile* Assay zijn vastgesteld tijdens een prospectief onderzoek dat van november 2016 tot februari 2017 werd uitgevoerd. Voor dit onderzoek zijn achthonderdvierenvijftig (854) specimens gebruikt, verkregen in drie verschillende geografische centra in de Verenigde Staten van patiënten die vermoedelijk een *Clostridioides difficile*-infectie (CDI) hadden. Deze specimens werden in de centra ruw getest met de Solana *C. difficile* Assay op de dag van het verzamelen of na maximaal drie dagen bij 2 °C tot 8 °C opgeslagen te zijn geweest. De resultaten van Solana werden vergeleken met een door vloeibare kweek versterkte toxigene bacteriële cultuur (gevoeligheid/specificiteit) en een door de FDA goedgekeurd moleculair apparaat (overeenkomst in positief/negatief percentage).

Prestaties vergeleken met door vloeibare kweek versterkte toxigene bacteriële cultuur

Achthonderdvierenvijftig (854) ruwe specimens werden getest door zowel de Solana *C. difficile* Assay als de versterkte toxigene cultuur. Voor de toxigene cultuurmethode werden de monsters geïnoculeerd in vloeibare glucosekweek van gesneden vlees (CMG) en na 48 uur werd een subcultuur gemaakt op CCGFA-HB-platen. Verdachte koloniën werden verder getypeerd en van koloniën die als *C. difficile* geïdentificeerd werden, werd een subcultuur gemaakt in vloeibare CMG-kweek voor verdere cytotoxinetesten. Twee (2) specimens (0,2%) waren ongeldig in de Solana *C. difficile* Assay toen ze getest werden volgens de voorlopige instructies van de Solana *C. difficile* Assay. Beide specimens bleven ongeldig wanneer ze opnieuw getest werden. Deze specimens werden uit de verdere analyse verwijderd. De onderstaande gegevens zijn voor de resterende achthonderdtweënvijftig (852) specimens.

Gezamenlijke centra – ruw specimen								
Solana <i>C. difficile</i> -assay	Versterkte toxigene cultuur				95% BI			
		POS	NEG	Totaal				
	POS	107	6*	113	Gevoeligheid	93,0%	86,9%	96,4%
	NEG	8**	731	739	Specificiteit	99,2%	98,2%	99,6%
	Totaal	115	737	852				

* Drie (3) van de zes (6) specimens waren positief voor *C. difficile* toxinegen-DNA met een alternatief moleculair apparaat, drie (3) waren negatief.

** Zes (6) van de acht (8) specimens werden positief gevonden voor *C. difficile* toxinegen-DNA met een alternatief moleculair apparaat en twee (2) waren negatief.

Prestaties in vergelijking met een door de FDA goedgekeurd moleculair apparaat

Achthonderdvierenvijftig (854) specimens werden getest door zowel de Solana *C. difficile* Assay als een door de FDA goedgekeurd moleculair apparaat. Twee (2) specimens (0,2%) waren ongeldig in de Solana *C. difficile* Assay toen ze getest werden volgens de voorlopige instructies van de Solana *C. difficile* Assay. Beide specimens bleven ongeldig wanneer ze opnieuw getest werden. Deze specimens werden uit de verdere analyse verwijderd. De onderstaande gegevens zijn voor de resterende achthonderdtweënvijftig (852) specimens.

Gezamenlijke centra – ruw specimen								
Solana <i>C. difficile</i> Assay	Door de FDA goedgekeurd moleculair apparaat				95% BI			
		POS	NEG	Totaal				
	POS	97	16*	113	Percentage positieve overeenkomst	97,0%	91,6%	99,0%
	NEG	3**	736	739	Percentage negatieve overeenkomst	97,9%	96,6%	98,7%
	Totaal	100	752	852				

* Twaalf (12) van de zestien (16) specimens waren positief voor *C. difficile* toxinegen-DNA met een alternatief moleculair apparaat, vier (4) waren negatief.

** Twee (2) van de drie (3) specimens werden positief gevonden voor *C. difficile* toxinegen-DNA met een alternatief moleculair apparaat en één (1) was negatief.

ANALYTISCHE PRESTATIES

Detectielimiet (LOD)

De LOD van de Solana C. difficile Assay werd vastgesteld door gebruik te maken van seriële verdunning voor twee (2) toxigene C. difficile-stammen, ATCC® BAA-1805 en CCUG 20309 met een piek in de negatieve matrix, en kwantificeerde ook C. difficile genomisch DNA, BAA-1382DQ™ met een piek in de lysisbuffer. De analytische gevoeligheid (LOD) is gedefinieerd als de laagste concentratie waarbij bij 95% van alle replicaten een positief testresultaat werd verkregen.

Matrix voor de ontlasting	C. difficile-stammen	LOD stam
Niet-bewaarde ontlasting	ATCC BAA-1805	9,13 E+ 03 CFU/ml
	CCUG 20309	4,90 E+ 03 CFU/ml
N.v.t.	Genomisch DNA: ATCC® BAA-1382DQ™	15 kopieën/assay

Analytische reactiviteit (inclusiviteit)

De reactiviteit van de Solana C. difficile Assay werd beoordeeld tegen drieëntwintig extra stammen van *Clostridioides (Clostridium) difficile* die meerdere toxinotypen vertegenwoordigden. De testen werden uitgevoerd op drie replicaten van elke stam met een piek in de negatieve ontlastingsmatrix nabij het detectieniveau voor de assay (1,83 E + 04 CFU/ml, 2X LOD voor ATCC BAA-1805). In dit onderzoek werden alle drieëntwintig extra stammen door de Solana C. difficile Assay in alle replicaten opgespoord.

Stam	Toxinotype
ATCC BAA-1805*	III
CCUG 20309*	X
ATCC BAA-1870	IIIb
CCUG 37770	IV
ATCC BAA-1875	V
ATCC 43598	VIII
ATCC 37774	XXIII
CCUG 9004	Onbekend
ATCC BAA-1874	0
ATCC 43600	0
ATCC BAA-1871	0
ATCC BAA-1803	IIIc
ATCC BAA-1872	0
ATCC 700792	0
ATCC 43599	0
CCUG 60276	Onbekend
CCUG 60275	Onbekend
CCUG 37778	Onbekend
CCUG 37777	Onbekend
CCUG 37776	Onbekend
CCUG 37773	Onbekend
ATCC 17857	0
ATCC 43594	0
ATCC 43596	0
ATCC 43255	0

* Van de C. difficile-stammen ATCC BAA-1805 en CCUG 20309 werd aangetoond dat ze in het LOD-onderzoek voorkwamen.

Reproduceerbaarheidsonderzoek

Om de reproduceerbaarheid van de Solana C. difficile Assay te bevestigen werd in drie (3) onderzoekscentra (twee (2) klinische centra) een blind en gerandomiseerd onderzoekspanel getest van monsters die positief en negatief voor *Clostridioides difficile* waren, kunstmatig aanwezig in een negatieve matrix voor de ontlasting. Elk centrum testte gedurende vijf (5) dagen in drievoud een reproduceerbaarheidspanel en assaycontroles. In elk centrum werden de testen uitgevoerd door twee bedieners. Elke bediener liet één keer per dag het panel draaien. Er werden in totaal 540 specimens getest (waaronder de controles). In dit onderzoek genereerde de Solana C. difficile Assay reproduceerbare resultaten.

Centra	Centrum 1		Centrum 2		Centrum 3		Totaal percentage overeenstemming		95% betrouwbaarheidsinterval
	aantal verwachte resultaten/aantal getest	% overeenstemming	aantal verwachte resultaten/aantal getest	% overeenstemming	aantal verwachte resultaten/aantal getest	% overeenstemming			
<i>C. difficile</i> Hoog negatief (4,8 X 10 ² CFU/ml)	12/30	40%	19/30	63,3%	12/30	40%	43/90	47,8%	37,8% - 58,0%
<i>C. difficile</i> Laag positief (1,7 X 10 ³ CFU/ml)	30/30	100%	30/30	100%	29/30	96,7%	89/90	98,9%	94% - 99,8%
<i>C. difficile</i> Matig positief (3,4 X 10 ³ CFU/ml)	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	90/90	100%	95% - 100%
Negatief	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	90/90	100%	95% - 100%
<i>C. difficile</i> Positieve controle	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	90/90	100%	95% - 100%
Assay Negatieve controle	30/30	100%	30/30	100%	30/30	100%	90/90	100%	95% - 100%

Analytische specificiteit – Kruisreactiviteit en microbiële interferentie

De analytische specificiteit van de Solana *C. difficile* Assay werd geëvalueerd door het testen van een panel van achtenzestig (68) bacteriële, virale en gist-micro-organismen en menselijk DNA die darmpathogenen, flora of nucleïnezuur vertegenwoordigen die doorgaans in de darmen aanwezig zijn. Micro-organismen of nucleïnezuur werd gemengd met een gepoolde negatieve matrix en direct getest of in de aanwezigheid van 1,83 E + 04 CFU/ml van *C. difficile* op respectievelijk kruisreactiviteit en microbiële interferentie.

De onderstaande tabel geeft de bacteriële, virale en gist-micro-organismen weer die in deze onderzoeken werden gebruikt. Er was geen bewijs van kruisreactiviteit of interferentie met een van de panelleden en de Solana *C. difficile* Assay.

ID organismen	Identificatie
<i>Abiotrophia defectiva</i>	ATCC 49176
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC 19606
<i>Aeromonas hydrophila</i>	ATCC 7966
<i>Alcaligenes faecalis</i> subsp. <i>faecalis</i>	ATCC 15554
<i>Bacillus cereus</i>	ATCC 13472
<i>Bacteroides fragilis</i>	ATCC 25285
<i>Campylobacter coli</i>	ATCC 43479
<i>Campylobacter jejuni</i> subsp. <i>jejuni</i>	ATCC 33292
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 8090
<i>Clostridioides (Clostridium) bifermentans</i>	ATCC 638
<i>Clostridioides (Clostridium) botulinum</i>	
<i>Clostridioides (Clostridium) butyricum</i>	CCRI-11128
<i>Clostridioides (Clostridium) haemolyticum</i>	ATCC 19398
<i>Clostridioides (Clostridium) novyi</i>	ATCC 19402
<i>Clostridioides (Clostridium) orbiscindens</i>	ATCC 49531
<i>Clostridioides (Clostridium) perfringens</i>	ATCC 13124
<i>Clostridioides (Clostridium) scindens</i>	ATCC 35704
<i>Clostridioides (Clostridium) septicum</i>	ATCC 12464
<i>Clostridioides (Clostridium) sordellii</i>	ATCC 9714
<i>Clostridioides (Clostridium) sordellii</i>	Z077
<i>Clostridioides (Clostridium) sordellii</i>	CCUG 6329

ID organismen	Identificatie
<i>Clostridioides (Clostridium) sordellii</i>	CCUG 9284
<i>Clostridioides (Clostridium) sordellii</i>	CCUG 33098
<i>Clostridioides (Clostridium) sordellii</i>	CCUG 36938
<i>Clostridioides (Clostridium) sordellii</i>	CCUG 43123
<i>Clostridioides (Clostridium) sordellii</i>	CCUG 47545
<i>Clostridioides (Clostridium) sordellii</i>	CCUG 59819
<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> (non-toxigeen)	ATCC 43593
<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> (non-toxigeen)	ATCC 43601
<i>Clostridioides (Clostridium) sporogenes</i>	ATCC 15579
<i>Edwardsiella tarda</i>	ATCC 15947
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ATCC 13048
<i>Enterobacter cloacae</i>	ATCC 13047
<i>Enterococcus faecalis</i> vanB	ATCC 51299
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 23511
<i>Escherichia coli</i> O157:H7	ATCC 700927
<i>Helicobacter pylori</i>	ATCC 43504
<i>Klebsiella oxytoca</i>	ATCC 33497
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	ATCC 4356
<i>Listeria monocytogenes</i>	ATCC BAA-389
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	ATCC 27337
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	ATCC 14029
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	ATCC 25260
<i>Prevotella melaninogenica</i>	ATCC 25845
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 25933
<i>Providencia alcalifaciens</i>	ATCC 9886
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 35554
<i>Salmonella choleraesuis</i> (typhimurium)	ATCC 14028
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>arizonae</i>	ATCC 13314
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i>	ATCC 7001
<i>Serratia liquefaciens</i>	ATCC 27592
<i>Serratia marcescens</i>	ATCC 13880
<i>Shigella boydii</i>	ATCC 9207
<i>Shigella dysenteriae</i>	ATCC 11835
<i>Shigella sonnei</i>	ATCC 29930
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 43300
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 14990
<i>Streptococcus agalactiae</i>	ATCC 12973
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	ATCC 17802
Adenovirus	
Rotavirus	
Norovirus	
Enterovirus	
Echovirus	
Coxsackievirus	
Cytomegalovirus	
Menselijk DNA	

Analytische specificiteit – Storende stoffen

De prestatie van de Solana C. difficile Assay werd geëvalueerd met potentieel storende stoffen die aanwezig kunnen zijn in ontlastingspecimens. De potentieel storende stoffen werden geëvalueerd door twee C. difficile-stammen (CCUG

nr. 20309 of ATCC BAA nr. 1805) te gebruiken bij een concentratie van 1,83 E + 04 CFU/ml. Er waren geen aanwijzingen voor interferentie veroorzaakt door de geteste stoffen.

Stofnaam	Werkzaam bestanddeel	Testconcentratie
Nystatine	Nystatine	1% (w/v)
Cortizone 10	Hydrocortison	1% (w/v)
Fleet Glycerin Suppositories	Glycerine	1% (w/v)
Desitin	Zinkoxide	1% (w/v)
Anusol Plus	pramoxine hydrochloride en zinksulfaat monohydraat	1% (w/v)
Preparation H	Fenylefrine	1% (w/v)
Nystatine	Nystatine	1% (w/v)
Cortizone 10	Hydrocortison	1% (w/v)
Fleet Glycerin Suppositories	Glycerine	1% (w/v)
Desitin	Zinkoxide	1% (w/v)
Anusol Plus	pramoxine hydrochloride en zinksulfaat monohydraat	1% (w/v)
Preparation H	Fenylefrine	1% (w/v)
Tums	Calciumcarbonaat	10% (w/v)
Equate Antacid Max Strength	Aluminiumhydroxide, magnesiumhydroxide	10% (w/v)
Mesalazine Rectal Suspension Enema	Mesalazine	10% (w/v)
Fleet Mineral Oil Enema	Minerale olie	10% (w/v)
Gynol II Vaginal Contraceptive	Nonoxynol-9	1% (w/v)
Imodium AD	Loperamide HCl	10% (w/v)
Pepto Bismol	Bismut subsalicylaat	10% (w/v)
Ex-Lax	Sennosiden	1% (w/v)
Metronidazol	Metronidazol	12,5 mg/ml
Vancomycin	Vancomycin	12,5 mg/ml
Polysporin	Bacitracine en Polymyxine B	1% (w/v)
Naproxen sodium	Naproxennatrium	12,5 mg/ml
Tucks personal cleaning pads	Hamamelis (Witch Hazel)	10% (v/v)
Benzalkonium Chloride Towelettes	Benzalkoniumchloride	10% (v/v)
Ethanol	Ethanol	10% (v/v)
Mucus	Immunoglobulinen, lysozym, polymeren enz.	3,5%
Whole Blood	Glucose, hormonen, enzymen, ionen, ijzer enz.	10%
Palmitic acid	Palmitinezuur	12,5 mg/ml
Steric Acid	Steric Acid	12,5 mg/ml
Triglyceride Mix (C2 – C10)	Triglyceride	10%

Geen van de tweeëndertig (32) potentieel storende stoffen die in de ontlastingspecimens aanwezig konden zijn, stoorde de Solana C. difficile Assay of ging een kruisreactie aan met de Solana C. difficile Assay.

Overdracht – kruisbesmetting

Er werd een onderzoek uitgevoerd om aan te tonen dat er geen overdracht en kruisbesmetting plaatsvinden wanneer de beoogde gebruikers de Solana C. difficile Assay uitvoeren volgens de instructies in de documentatie.

Er werden twee (2) monsters voorbereid: een monster dat positief was voor *C. difficile* en een dat negatief was voor *C. difficile*. Het positieve monster werd voorbereid door cellen van één *C. difficile*-stam (CCUG 20309) toe te voegen met een bekende titer aan een negatieve ontlastingsmatrix bij een concentratie van $4,9 \times 10^6$ CFU/ml (ongeveer 1.000 X LOD). De negatieve ontlastingsmatrix diende als het monster dat negatief was voor *C. difficile*. In elk experiment werden de positieve monsters afgewisseld met de negatieve monsters en getest met de Solana C. difficile Assay om het risico op kruisbesmetting te beoordelen. In totaal hebben twee (2) bedieners in totaal 50 positieve en 50 negatieve monsters getest voor in totaal 11 runs.

Alle monsters die positief waren voor *C. difficile*, waren positief en alle negatieve monsters waren negatief. Er werd geen bewijs van overdracht/kruisbesmetting met de Solana C. difficile Assay waargenomen wanneer die volgens de documentatie uitgevoerd werd.

KLANT- EN TECHNISCHE ONDERSTEUNING

Als u vragen heeft over het gebruik van dit product neemt u contact op met de technische ondersteuning van Quidel op 1.800.874.1517 (in de VS) of technicalsupport@quidel.com. Indien buiten de VS kan verdere informatie verkregen worden via uw plaatselijke distributeur of direct bij Quidel op een van onderstaande nummers. Raadpleeg quidel.com voor meer ondersteuningsmogelijkheden.

Land	Telefoon	E-mailadres
Europa, Midden-Oosten en Afrika	+353 (91) 412 474 (hoofd) 0 1800 200441 (gratis)	emeatechnicalsupport@quidel.com
Oostenrijk	+43 316 231239	
Frankrijk	0 (805) 371674	
Duitsland	+49 (0) 7154 1593912	
Nederland	0 800 0224198	
Zwitserland	0 800 554864	
Verenigd Koninkrijk	0 800 3688248	
Italië	+39 (800) 620 549	
Noord-Amerika, Azië en de Stille Oceaan, Latijns-Amerika	858.552.1100	technicalsupport@quidel.com
Canada	437.266.1704 (hoofd) 888.415.8764 (gratis)	technicalsupport@quidel.com
China	0400 920 9366 of +86 021 3217 8300	chinatechnicalservice@quidel.com

INTELLECTUEEL EIGENDOM

Kleurstoffen in dit product worden verkocht onder licentie van BioSearch Technologies, Inc. en beschermd door V.S. en wereldwijde octrooien die verstrekt zijn of zijn aangevraagd.

LITERATUUR

- <https://www.cdc.gov/media/releases/2015/p0225-clostridium-difficile.html>
- Kyne, L., M.B. Hamel, R. Polavaram, and C.P. Kelly, *Health Care Costs and Mortality Associated with Nosocomial Diarrhea Due to Clostridium difficile*. Clin Infect Dis, 2002. 34(3): p.346-353.
- Archibald, L.K., S.N. Banerjee, and W.R. Jarvis, *Secular trends in hospital-acquired Clostridium difficile disease in the United States, 1987-2001*. J Infect Dis, 2004. 189(9): p. 1585-9.
- McDonald, L.C., M. Owings, and D.B. Jernigan, *Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003*. Emerg Infect Dis, 2006. 12(3): p. 409-15.
- Voth, D.E. and J.D. Ballard, *Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease*. Clin Microbiol Rev, 2005. 18(2): p. 247-63.
- Drudy, D., S. Fanning, and L. Kyne, *Toxin A-negative, toxin B-positive Clostridium difficile*. Int J Infect Dis, 2007. 11(1): p. 5-10.
- Cohen, S.H., Y.J. Tang, and J. Silva, Jr., *Analysis of the pathogenicity locus in Clostridium difficile strains*. J Infect Dis, 2000. 181(2): p. 659-63.



M307 – Solana C. difficile Assay – 48-Test Kit





MDSS GmbH
Schiffgraben 41
30175 Hannover
Duitsland



Quidel Corporation
2005 East State Street, Suite 100
Athens, OH 45701 USA
quidel.com

PIM307005NL00 (07/20)

WOORDENLIJST

REF

Catalogusnummer



EG-conformiteitsmerkteken

EC REP

Bevoegde vertegenwoordiger
in de Europese Unie

LOT

Partijcode



Houdbaar tot



Fabrikant



Temperatuurbepering



Beoogd gebruik

Rx ONLY

Voorgeschreven gebruik alleen



Raadpleeg de elektronische
etikettering voor gebruik

IVD

Voor *in-vitro*-diagnoses



Bevat genoeg voor 48 bepalingen

CONT

Inhoud/bevat
