

Xpert[®] Factor II & Factor V

REF GXFIIFV-10

For Information Only - Not a Controlled Copy

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®] and Xpert[®] are trademarks of Cepheid.
Windows[®] is a trademark of Microsoft Corporation.

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

Copyright © Cepheid 2020. All rights reserved.

Tavaramerkki, patentit ja tekijänoikeuslausekkeet

Cepheid[®], Cepheid-logo, GeneXpert[®] ja Xpert[®] ovat Cepheidin tavaramerkkejä.
Windows[®] on Microsoft Corporationin tavaramerkki.

TÄMÄN TUOTTEEN HANKINTA MYÖNTÄÄ OSTAJALLE EI SIIRRETTÄVISSÄ OLEVAN OIKEUDEN KÄYTTÄÄ SITÄ TÄMÄN TUOTESELOSTEEN MUKAAN. MITÄÄN MUITA OIKEUKSIA EI MYÖNNETÄ SUORAAN, EPÄSUORASTI TAI ESTOPPELPERIAATTEEN MUKAAN. TÄMÄN LISÄKSI TÄMÄN TUOTTEEN HANKINNAN YHTEYDESSÄ EI MYÖNNETÄ MITÄÄN UUELLEENMYyntioikeuksia.

Copyright © Cepheid 2020. Kaikki oikeudet pidätetään.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Xpert[®] Factor II & Factor V

In vitro -diagnostiseen käyttöön.

1 Patentoitu nimi

Xpert[®] FII & FV

2 Yleinen tai tavallinen nimi

Xpert Factor II & Factor V -määritys

Xpert Factor II & Factor V

3 Käyttötarkoitus

Xpert[®] Factor II & Factor V -määritys on kvalitatiivinen *in vitro* -diagnostinen genotyyppitystesti hyytymistekijä II- ja hyytymistekijä V -alleelien havaitsemiseksi natriumsitraatilla tai EDTAlla antikoaguloidusta kokoverestä. Testi suoritetaan Cepheid GeneXpert[®] Dx -järjestelmän ohjelmistoversiolla 4.0 tai uudempi. Testi on tarkoitettu tuloksien saamiseen hyytymistekijä II (G20210A)- ja hyytymistekijä V Leiden (G1691A) -mutaatioista diagnosoitaessa henkilöitä, joilla epäillään tromboositaipumusta.

4 Yhteenvedo ja selitys

Hyytymistekijä II (G20210A)- ja hyytymistekijä V Leiden (G1691A) -mutaatioiden liittyminen kohonneeseen laskimotromboosirisktiin on hyvin dokumentoitu.^{1,2,3,4} Hyytymistekijä II c.*97G>A oli aiemmin nimeltään G20210A tai 20210G>A4, ja sitä kutsutaan yleisesti protrombiiniksi tai kuten Xpert Factor II & Factor V -testissä hyytymistekijäksi II (G20210A). Hyytymistekijä II (G20210A) -mutaatio tarkoittaa nukleotidin 20210 G–A-transitiota geenin 3'-transloimattomalla alueella ja liittyy plasman kohonneisiin protrombiinitasoihin.

Hyytymistekijä V c.1601G>A (p.Arg534Gln) oli aiemmin nimeltään G1691A tai Arg506Gln, ja sitä kutsutaan yleisesti hyytymistekijä V Leideniksi eli FVL⁵:ksi tai kuten Xpert Factor II & Factor V -testissä hyytymistekijäksi V (G1691A). Hyytymistekijä V Leiden (G1691A) tarkoittaa hyytymistekijä V -geenin nukleotidikohdan 1691 G–A-transitiota, joka saa aikaan hyytymistekijä V -proteiinissa aminohapposubstituution arginiinista glutamiiniksi ja aiheuttaa hajoamista estävän aktivoitun proteiini C:n resistenssin (APC-resistenssin).

Hyytymistekijä II (G20210A)- ja hyytymistekijä V Leiden (G1691A) -mutaatioita esiintyy vastaavasti 2 %:lla ja 5 %:lla tavallisesta väestöstä.⁶

5 Toimenpiteen periaate

GeneXpert Dx -järjestelmä automatisoi ja integroi näytteen puhdistamisen, nukleinihappojen amplifikaation ja kohdesekvenssin havaitsemisen kokoverestä reaaliaikaisilla polymeerasiketjureaktio (RT-PCR) -määrityksillä. Järjestelmä koostuu instrumentista, henkilökohtaisesta tietokoneesta, kannettavasta viivakoodinlukijasta ja valmiiksi asennetusta ohjelmistosta testien ajamista ja tulosten näyttämistä varten. Järjestelmässä on käytettävä näytekohtaisia, kertakäyttöisiä kasetteja, jotka sisältävät PCR-reagenssit ja jotka isännöivät PCR-prosessia. Koska kasetit sisältävät itsessään kaiken tarvittavan, näytteiden välinen ristikontaminaatio eliminoidaan. Järjestelmän yksityiskohtainen kuvaus on *GeneXpert Dx -järjestelmän käyttöoppaassa*.

Xpert Factor II & Factor V -määritys sisältää reagenssit sekä normaalin että mutanttien hyytymistekijä II- ja hyytymistekijä V -alleelien havaitsemiseksi natriumsitraatilla tai EDTAlla antikoaguloidusta kokoverestä. Jokainen määrityskasetti sisältää myös koettimen tarkistuskontrollin (PCC), joka tarkistaa reagenssin rehydraation, PCR-putken täyttymisen kasetissa, koettimen cheyden ja väriaineen stabiliteetin.

Xpert Factor II & Factor V -määrityksen alukkeet ja koettimet määrittävät hyytymistekijä II -geenin (kohdassa 20210) ja/tai hyytymistekijä V -geenin (kohdassa 1691) genotyyppin.

6 Reagenssit

6.1 Toimitetut materiaalit



Xpert Factor II & Factor V -määrityspakkaus sisältää riittävästi reagensseja 10 näytteen tai laatuksentrollinäytteen prosessointiin. Pakkauksessa on seuraavat:

Xpert Factor II & Factor V -määrityskasetit ja integroidut reaktioputket	10
Helmi 1 ja helmi 2 (pakastekuivattu)	1 kutakin kasettia kohti
Reagenssi 1	3,0 ml kasettia kohti
Reagenssi 2 (guanidiinihydrokloridi)	3,0 ml kasettia kohti
CD	1 pakkausta kohti
<ul style="list-style-type: none"> Määritystiedostot (Assay Definition File, ADF) Määritystiedoston tuontiohjeet GeneXpert-ohjelmistoon Käyttöohjeet (pakkausseloste) 	

Huomautus

Käyttöturvallisuustiedotteet (KTT) ovat saatavana verkkosivustolla www.cepheid.com tai www.cepheidinternational.com **TUKI (SUPPORT)** -välilehdessä.

Huomautus

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

7 Varastoiminen ja käsitteleminen



- Xpert Factor II & Factor V -määrityskasetteja on säilytettävä 2–28 °C:ssa.
- Viimeisen käyttöpäivän ohittaneita kasetteja ei saa käyttää.
- Kasettia ei saa avata ennen kuin testaus ollaan valmiit tekemään.
- Kasetti ja reagenssit on käytettävä 30 minuutin sisällä kannen avaamisesta.

8 Tarvittavat materiaalit, joita ei toimiteta

- GeneXpert Dx -järjestelmä (tuotenumerot vaihtelevat kokoonpanon mukaan): GeneXpert-instrumentti, tietokone, viivakoodinlukija ja *GeneXpert Dx -järjestelmän käyttöopas*.

Huomautus

GeneXpert Dx -järjestelmän tuotenumero vaihtelee kokoonpanon mukaan. Ota yhteys Cepheidiin, kun haluat tietyn kokoonpanon ja vastaavan tuotenumeron.

- GeneXpert Dx -järjestelmä: Ohjelmistoversio 4.0 tai uudempi.
- Annostele pipetoimalla 50 µl natriumsitraatti- tai EDTA-antikoaguloitua verta aerosolikestävillä suodatinkärjillä.
- HemosIL FII & FV DNA -kontrolli, osanro 0020003500.

9 Varoitukset ja varotoimet



- Kaikkia biologisia näytteitä käytetyt kasetit mukaan lukien on käsiteltävä tartuntavaarallisina aineina. Koska on usein mahdollista tietää, mitkä näytteet ovat tartuntavaarallisia, kaikkia biologisia näytteitä on käsiteltävä vakiovarotoimenpiteitä noudattaen. Näytteiden käsittelyohjeistus on saatavana Yhdysvaltojen tartuntatauti- ja ehkäisykeskuksista (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)⁷ ja CLSI-instituutista (Clinical and Laboratory Standards Institute)⁸.
- Kemikaalien kanssa työskennellessä ja biologisia näytteitä käsitellessä on noudatettava laitoksen turvallisuustoimenpiteitä.
- Käytä kasetit ennen pakkauksen merkittyä viimeistä käyttöpäivää.
- Xpert Factor II & Factor V -määrityksen kasetin kannen saa avata vain, kun näytettä lisätään.
- Pudotettua tai ravistettua kasettia ei saa käyttää sen jälkeen, kun näyte on lisätty.
- Kasettia ei saa käyttää, jos sen reaktioputki on vaurioitunut (esimerkiksi taipunut tai rikkoutunut).
- Jokaista näytekohtaista Xpert Factor II & Factor V -määrityskasettia käytetään vain yhden testin prosessointiin. Käytettyjä kasetteja ei saa käyttää uudelleen.
- Biologisia näytteitä, siirtolaitteita ja käytettyjä kasetteja on pidettävä tartuntavaarallisina ja ne edellyttävät vakiovarotoimenpiteitä. Käytettyjen kasettien ja käyttämättömien reagenssien asianmukaisessa hävittämisessä on noudatettava laitoksen ympäristöä koskevia jätteenkäsittelytoimenpiteitä. Nämä materiaalit voivat olla kemiallista vaarallista jätettä ja voivat edellyttää erityisiä kansallisia tai alueellisia hävitystoimenpiteitä. Jos kansalliset tai alueelliset säännökset eivät anna selvää ohjeistusta asianmukaisesta hävittämisestä, biologiset näytteet ja käytetyt kasetit on hävitettävä WHO:n (Maailman terveysjärjestö) lääkinnällisen jätteen käsittelyä ja hävittämistä koskevan ohjeistuksen mukaan.
- Säilytä Xpert Factor II & Factor V -määrityspakkaus 2–28 °C:ssa.
- Kasetin kanta ei saa avata ennen kuin testaus ollaan valmiit tekemään.
- Jos sisäinen paine nousee valmistajan etukäteen asettaman raja-arvon yläpuolelle, ajo keskeytyy automaattisesti ja tulokset raportoidaan **VIRHE (ERROR)**.



10 Kemialliset vaarat^{9,10}

- YK:n GHS-järjestelmän varoitusmerkki:
- Signaalina: VAROITUS
- **YK:n GHS-järjestelmän vaaralausekkeet**
 - Saattaa olla haitallista nieltynä.
 - Ärsyttää ihoa.
 - Ärsyttää voimakkaasti silmiä.
- **YK:n GHS-järjestelmän turvalausekkeet**
 - **Ennaltaehkäisy**
 - Pese huolellisesti käsittelyn jälkeen.
 - Käytä suojakäsineitä/suojavaatetusta/silmiensuojainta/kasvonsuojainta.
 - **Pelastustoimenpiteet**
 - JOS KEMIKAALIA JOUTUU IHOLLE: Pese runsaalla vedellä ja saippualla.
 - Erityiskäsittely, lisätietoa ensiapua koskevassa osassa.
 - Jos ilmenee ihoärsytystä: Hakeudu lääkäriin.
 - Riisu ja pese saastunut vaatetus ennen uudelleenkäyttöä.
 - JOS KEMIKAALIA JOUTUU SILMIIN: Huuhto huolellisesti vedellä usean minuutin ajan. Poista piilolinssit, jos sen voi tehdä helposti. Jatka huuhtomista.
 - Jos silmä-ärsytys jatkuu: Hakeudu lääkäriin.
 - Ota yhteys MYRKYTYSTIETOKESKUKSEEN tai lääkäriin, jos ilmenee pahoinvointia.

11 Näytteen ottaminen, kuljettaminen ja varastointi



Riittävän näytemäärän saamiseksi on tarkasti noudatettava tämän osan ohjeita.

- Verinäytteitä putkiin, jotka sisältävät hyytymisenestoaineena EDTAa tai natriumsitraattia, saavat ottaa vain koulutetut, laillistetut ammatinharjoittajat.
- Älä sentrifugoi äläkä väkevöi verinäytettä plasmaa pois ottamalla.
- Jos verta säilytetään huoneenlämmössä (22–28 °C), se on prosessoitava 24 tunnin kuluessa. Näytteet on säilytettävä 2–8 °C:ssa, jos niitä säilytetään kauemmin kuin 24 tuntia. Kun verta säilytetään 2–8 °C:ssa, se on stabiili korkeintaan 15 vuorokautta. Verinäytteitä voidaan säilyttää myös -20 °C:ssa tai -80 °C:ssa jopa 3 kuukautta. Suositeltavia ovat pakastukseen sopivat säilytyspullot.

Huomautus

Anna pakastetun veren kokonaan sulaa huoneenlämmössä. Veren pakastamista ja sulattamista ei suositella tehtäväksi kuin vain yhden kerran.

- Sekoita näyte kääntämällä 5 kertaa ylösalaisin ennen kasettiin annostelemista.

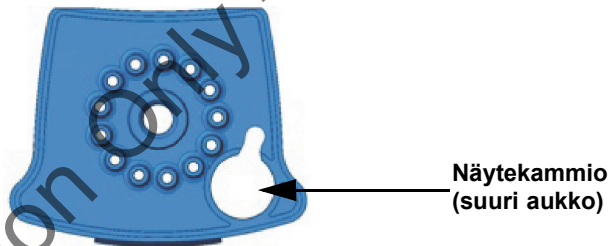
12 Toimenpide

12.1 Kasetin valmisteleminen

Tärkeää Aloita testi 15 minuutin sisällä siitä, kun näyte lisättiin kasettiin.

Näytteen lisääminen kasettiin:

1. Ota kasetti pakkauksesta. Kasettia ei ole tarpeen tuoda huoneenlämpöön ennen käyttöä.
2. Sekoita näyte kääntämällä putkea ylösalaisin, kunnes näyte on homogeeninen, kuitenkin vähintään 5 kertaa.
3. Avaa kasetin kansi. Siirrä aerosolikestäväällä kärjellä varustetulla pipetillä 50 µl natriumsitraatilla tai EDTAlla antikoaguloitua verta Xpert Factor II & Factor V -määrityskasetin näyteaukon alaosaan seinämää. Katso Kuva 1.
4. Sulje kasetin kansi.



Kuva 1. Xpert Factor II & Factor V -kasetti (näkyvä ylhäältä)

12.2 Testin aloittaminen

Tärkeää

Ennen testin aloittamista on varmistettava, että ohjelmistoon on tuotu Xpert FII-, Xpert FV- ja Xpert FII & FV Combo -määrittystiedostot. Määrittystiedostot ovat mukana toimitetulla CD:llä.

Tässä osassa luetellaan määrittämisen suorittamisen perusvaiheet. Yksityiskohtaiset ohjeet löytyvät *GeneXpert Dx -järjestelmän käyttöoppaasta*.

1. GeneXpert Dx -instrumenttia käytettäessä kytketään ensin instrumentti päälle ja sen jälkeen tietokone. GeneXpert-ohjelmisto käynnistyy automaattisesti.
2. Kirjaudu sisään GeneXpert Dx -järjestelmän ohjelmistoon käyttäjänimellä ja salasanalla.
3. Valitse GeneXpert Dx -järjestelmäikkunasta **Luo testi (Create Test)**. Näytölle ilmestyy Luo testi (Create Test) -ikkuna.
4. Skannaa kasetissa oleva viivakoodi.
5. Näppäile näytetunnisteruutuun näytetunniste (Sample ID). Varmista, että näppäilet oikean näytetunnisteen. Vaihtoehtoisesti voit skannata näytteen viivakoodin. Näytetunniste liitetään testituloksiin ja se näytetään Näytä tulokset (View Results) -ikkunassa ja kaikissa raporteissa.

Name	Version
Xpert FV	1
Xpert FII & FV Combo	1
Xpert FV	1
Xpert FII	1

Kuva 2. Luo testi (Create Test) -ikkuna

6. Valitse asianmukainen määrittäminen **Valitse määrittäminen (Select Assay)** -alasvetovalikosta.
7. Valitse **Aloita testi (Start Test)**. Kirjoita salasana esiin tulevaan valintaikkunaan.
8. Avaa vihreällä vilkkuvalla valolla varustettu instrumenttimoduulin luukku ja lataa kasetti.
9. Sulje luukku. Testi käynnistyy ja vihreä valo lakkaa vilkkumasta. Kun testi on valmis, valo sammuu.
10. Kun järjestelmä avaa luukun lukon, avaa moduulin luukku ja poista kasetti.
11. Hävitä käytetyt kasetit asianmukaiseen jätesäiliöön laitoksen vakiokäytäntöjen mukaan.

13 Tulosten näyttäminen ja tulostaminen

Yksityiskohtaiset tulosten näyttämisen ja tulostamisen ohjeet ovat *GeneXpert Dx -järjestelmän käyttöoppaassa*.

Huomautus

Jos raportoit tulokset LIS-järjestelmää käyttäen, varmista, että LIS-tulokset täsmäävät Potilastunnisteen (Patient ID) järjestelmätulosten kanssa; jos tulokset ovat ristiriitaiset, raportoi vain järjestelmän tulokset.

14 Laadunvalvonta

CONTROL Jokainen testi sisältää koettimen tarkistuskontrollin (PCC).

Koettimen tarkistuskontrolli (PCC) – Ennen PCR-reaktion aloittamista GeneXpert Dx -järjestelmä mittaa fluoresenssisignaalin koettimista ja monitoroi helmen nesteytystä, reaktioputken täyttymistä, koettimen eheyttä ja väriaineen stabiiliteettia. Koettimen tarkistus läpäistään, jos se täyttää sovitut hyväksymiskriteerit.

Ulkoiset kontrollit – HemosIL FII & FV DNA -kontrolli osanumerolla 0020003500 on suunniteltu ja validoitu Xpert FII & FV -määrityksen ulkoista QC-ohjelmaa varten.

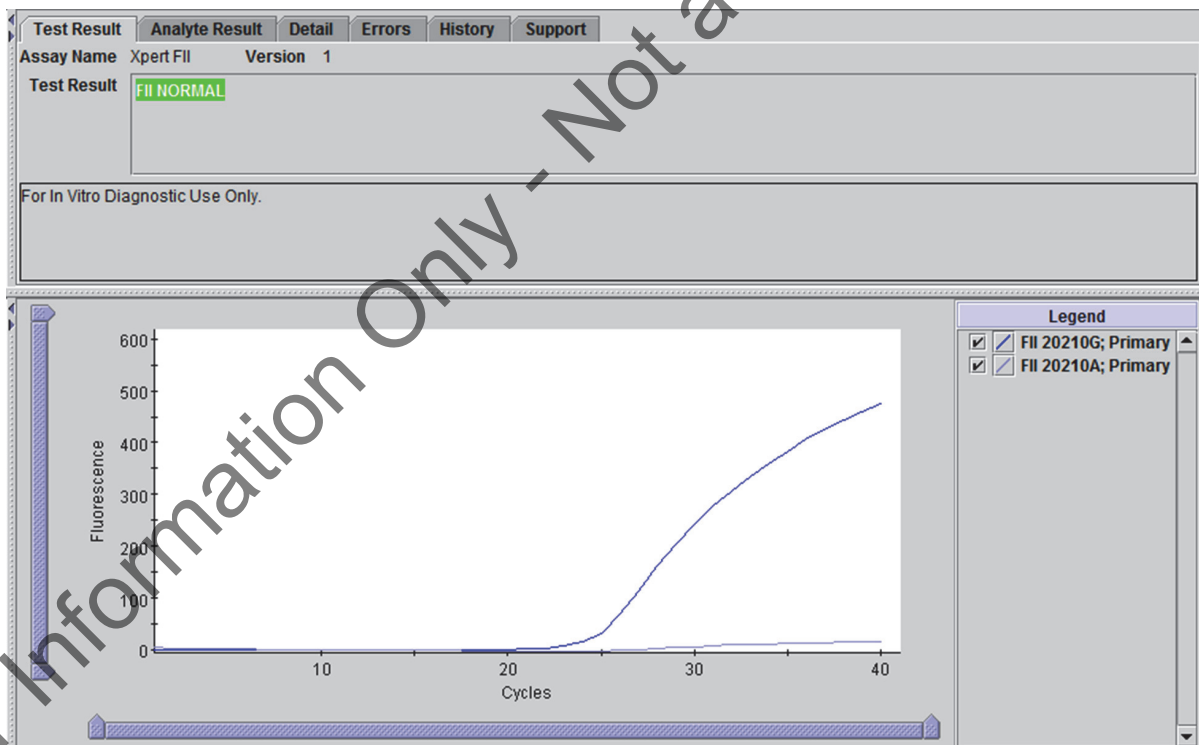
Xpert Factor II & Factor V -määrityksen käyttökoulutukseen, pätevyystestiin ja ulkoiseen QC:hen voidaan vaihtoehtoisesti käyttää myös normaaleja, heterotsygootteja tai homotsygootteja hyytymistekijä II/hyytymistekijä V -kokoverinäytteitä (hyytymisenestoaineena joko natriumsitraatti tai EDTA). Materiaalin on oltava solupohjaista. Uutettua DNA:ta ei saa käyttää. Ulkoisia kontrolleja voidaan käyttää paikallisten ja maakohtaisten akkreditointiorganisaatioiden mukaan soveltuvissa tapauksissa.

15 Tulosten tulkitseminen

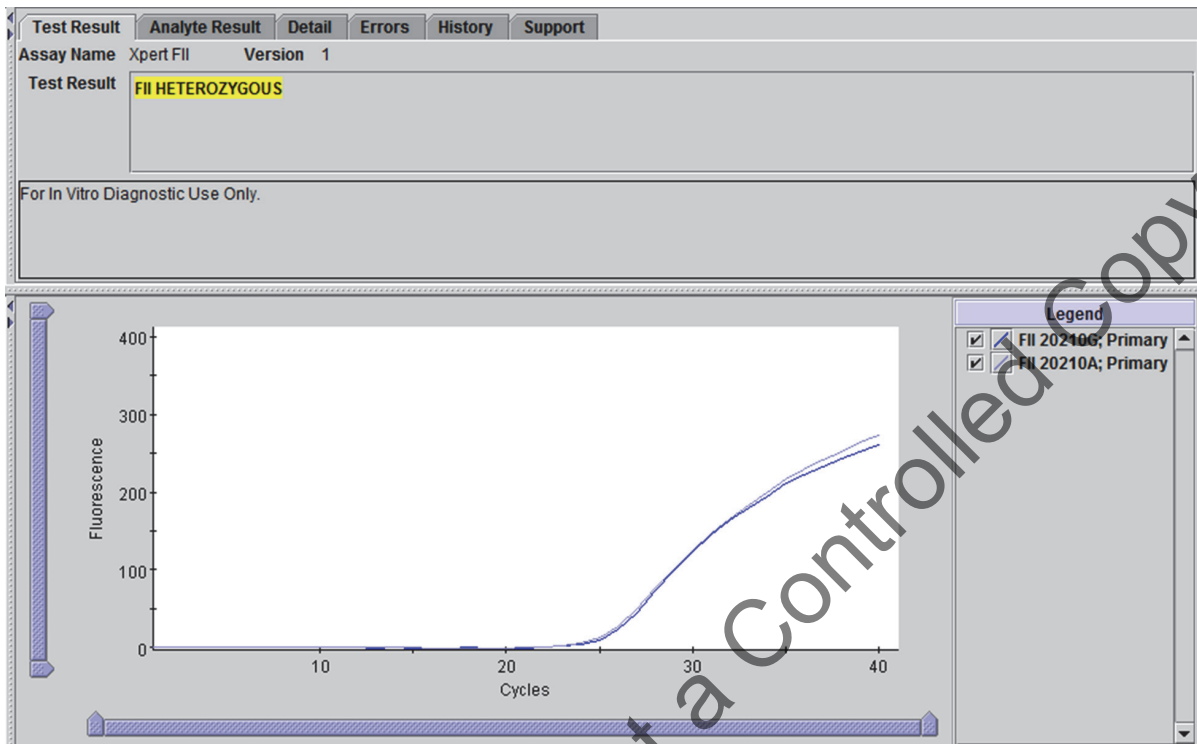
GeneXpert Dx -järjestelmä tunnistaa genotyypit tulkitsemalla tulokset, jotka saadaan mitatuista fluoresenssisignaaleista ja sisällytetyistä algoritmeista. Genotyyppitulokset esitetään seuraavissa Näytä tulokset (View Results) -ikkunoissa:

Tulos NORMAALI (NORMAL, NOR) tarkoittaa villityyppiä (ei havaittu mutaatiota); tulos HOMOTSYGOOTTINEN (HOMOZYGOUS, HOM) tarkoittaa 'homotsygoottista mutanttia' (mutaatio havaittu kummassakin alleelissa); tulos HETEROTSYGOOTTINEN (HETEROZYGOUS, HET) tarkoittaa 'heterotsygoottista mutanttia' (mutaatio havaittu yhdessä alleelissa).

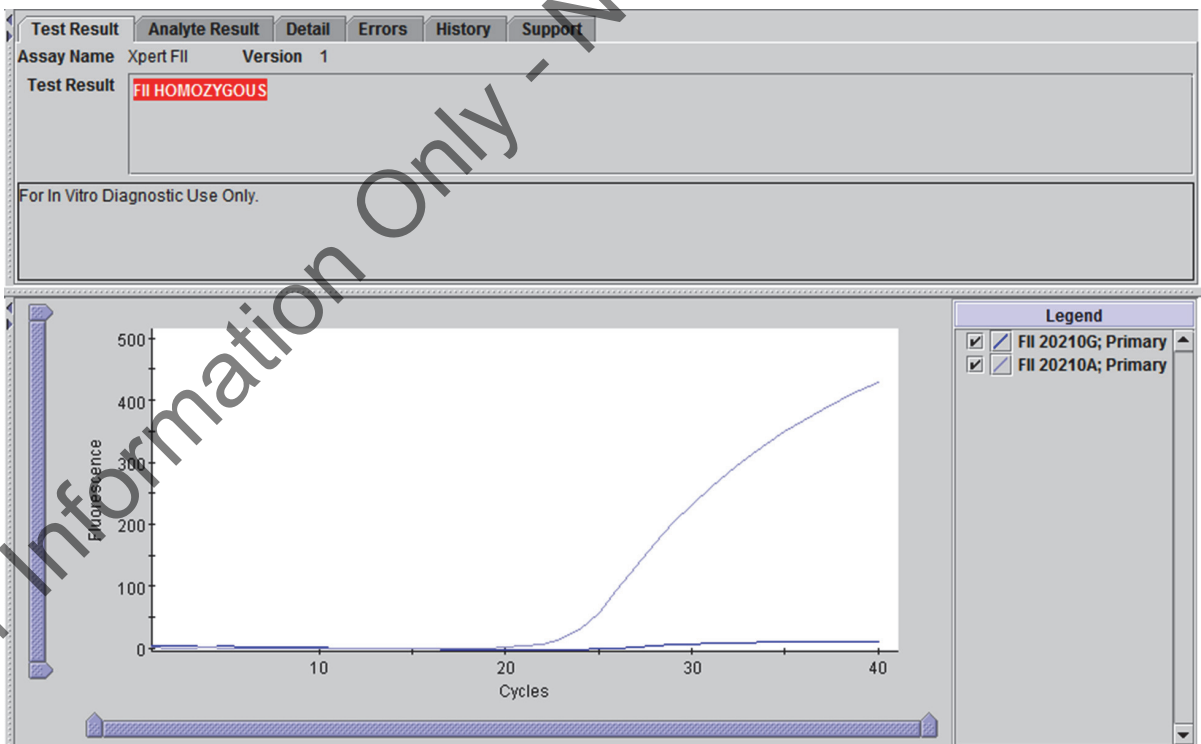
Xpert FII -tulokset esitetään, kun alasetoivalikosta valittu määritystyyppi on FII. Katso Kuva 3 – Kuva 5.



Kuva 3. GeneXpert Dx -järjestelmä – Katso tulokset -ikkuna, normaali hyytymistekijä II

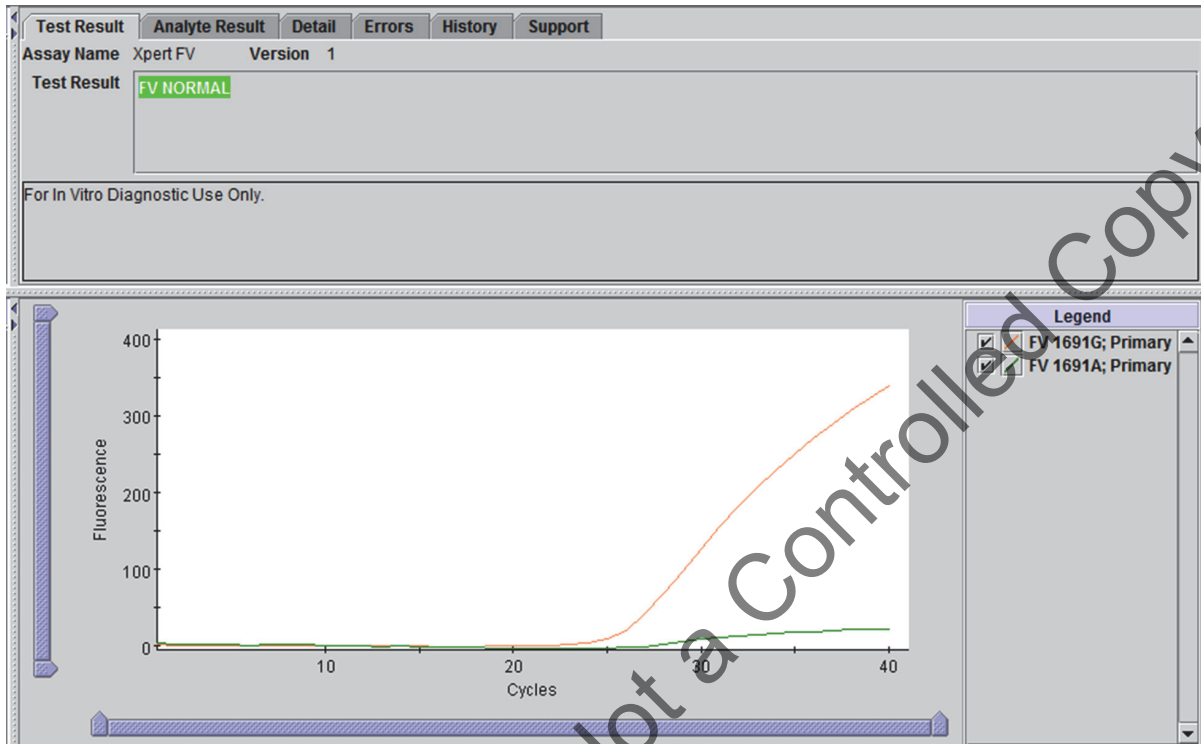


Kuva 4. GeneXpert Dx -järjestelmä – Katso tulokset -ikkuna, heterotsygoottinen hyytymistekijä II

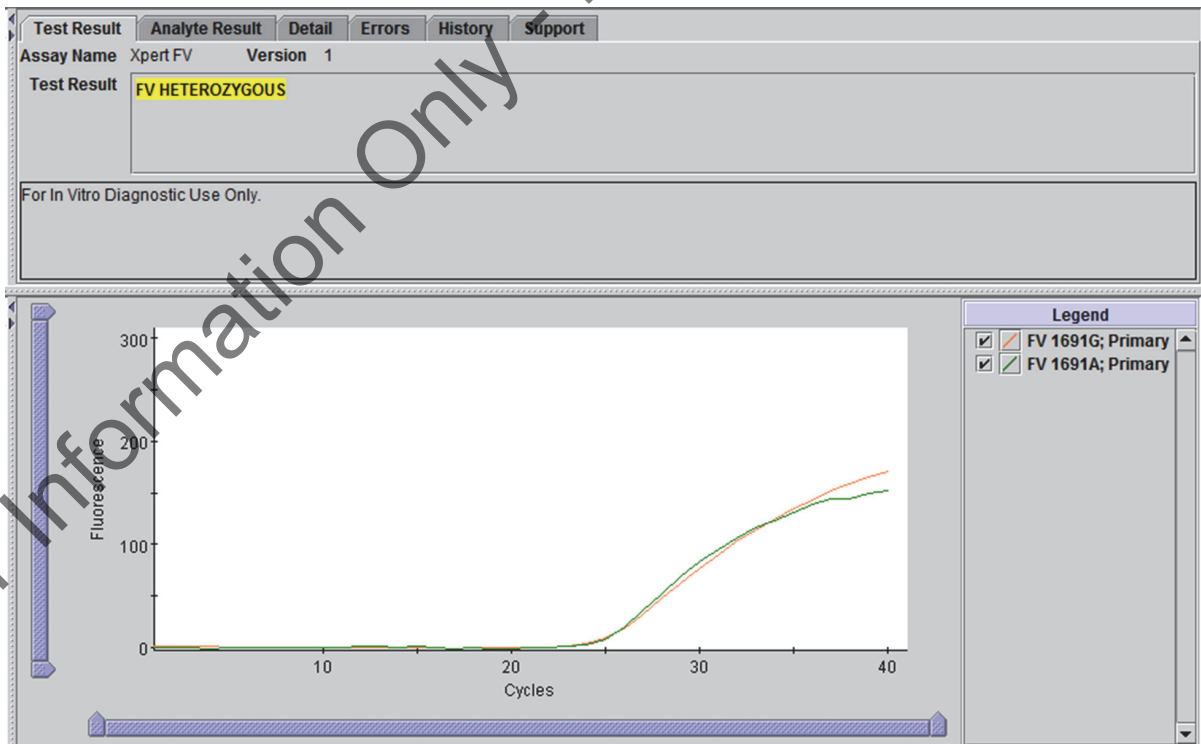


Kuva 5. GeneXpert Dx -järjestelmä – Katso tulokset -ikkuna, homotsygoottinen hyytymistekijä II

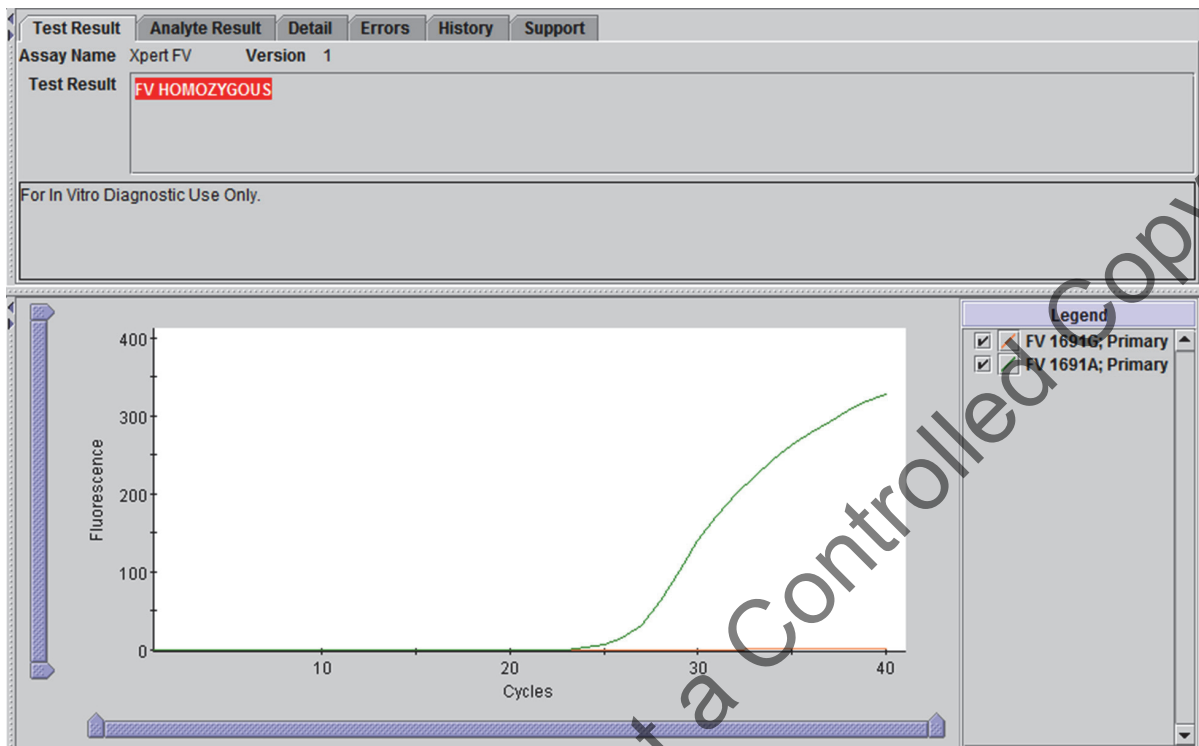
Xpert FV -tulokset esitetään, kun alavetovalikosta valittu määrittystyyppi on FV. Katso Kuva 6 – Kuva 8.



Kuva 6. GeneXpert Dx -järjestelmä – Katso tulokset -ikkuna, normaali hyytymistekijä V

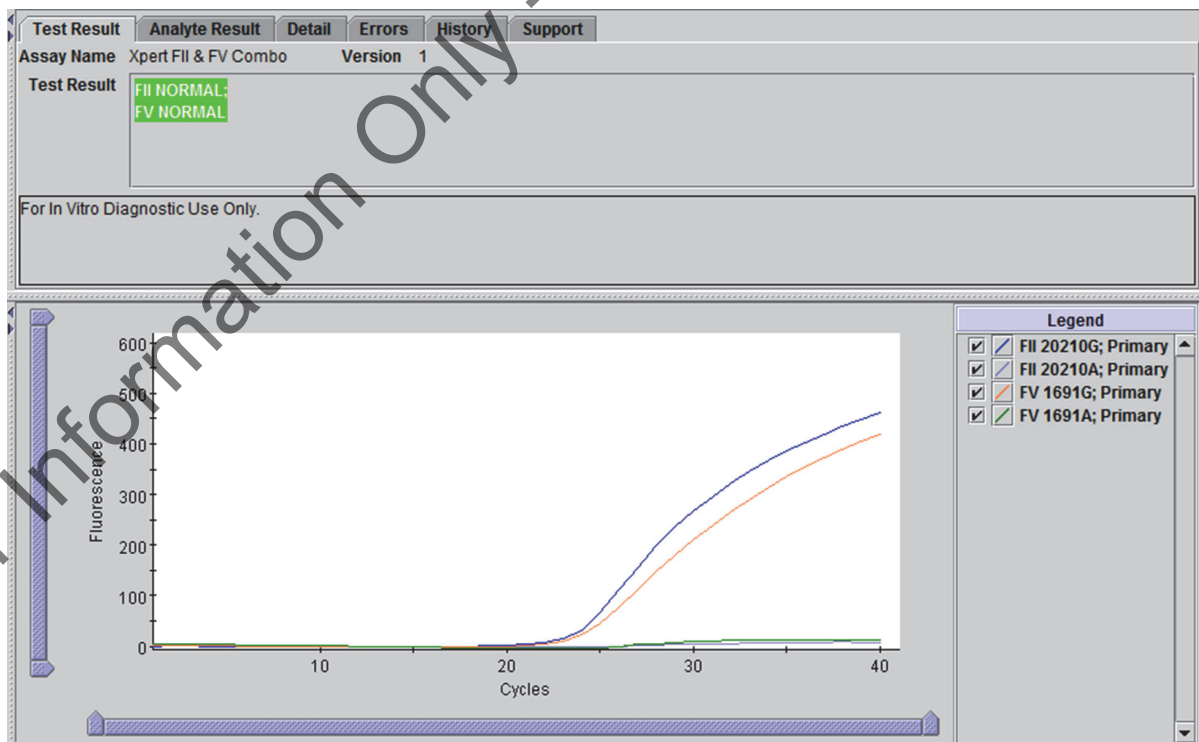


Kuva 7. GeneXpert Dx -järjestelmä – Katso tulokset -ikkuna, heterotsygoottinen hyytymistekijä V

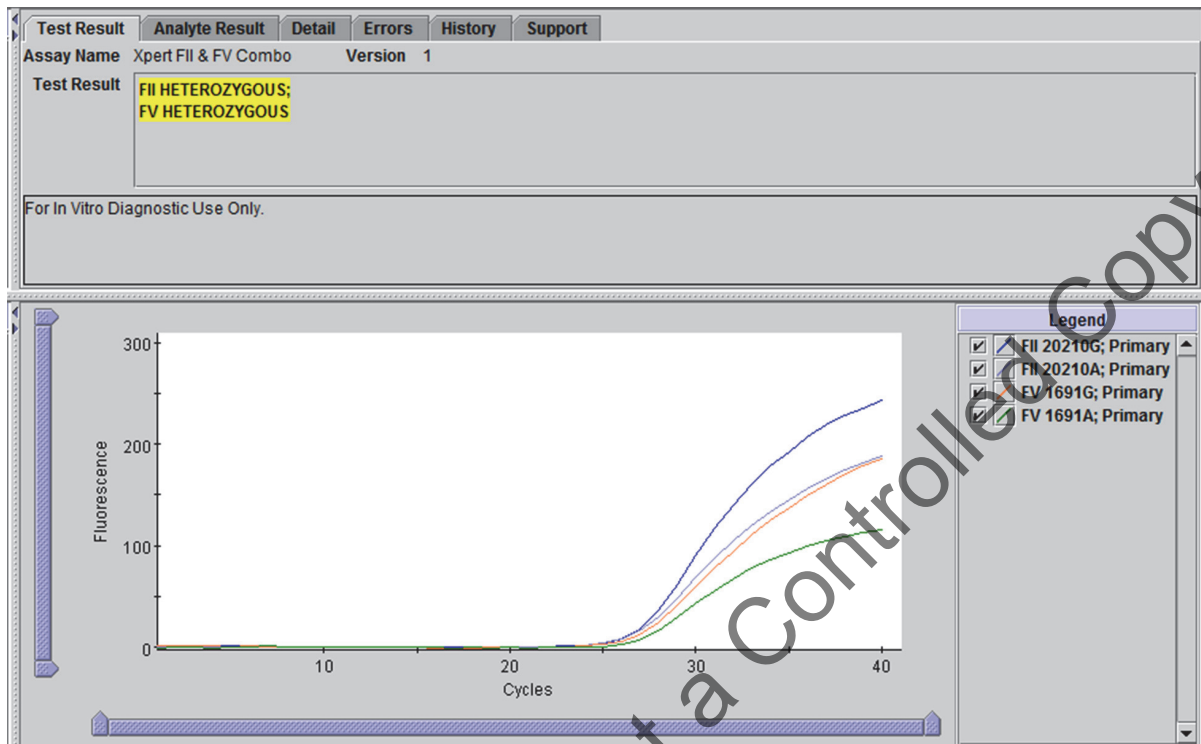


Kuva 8. GeneXpert Dx -järjestelmä – Katso tulokset -ikkuna, homotsygoottinen hyytymistekijä V

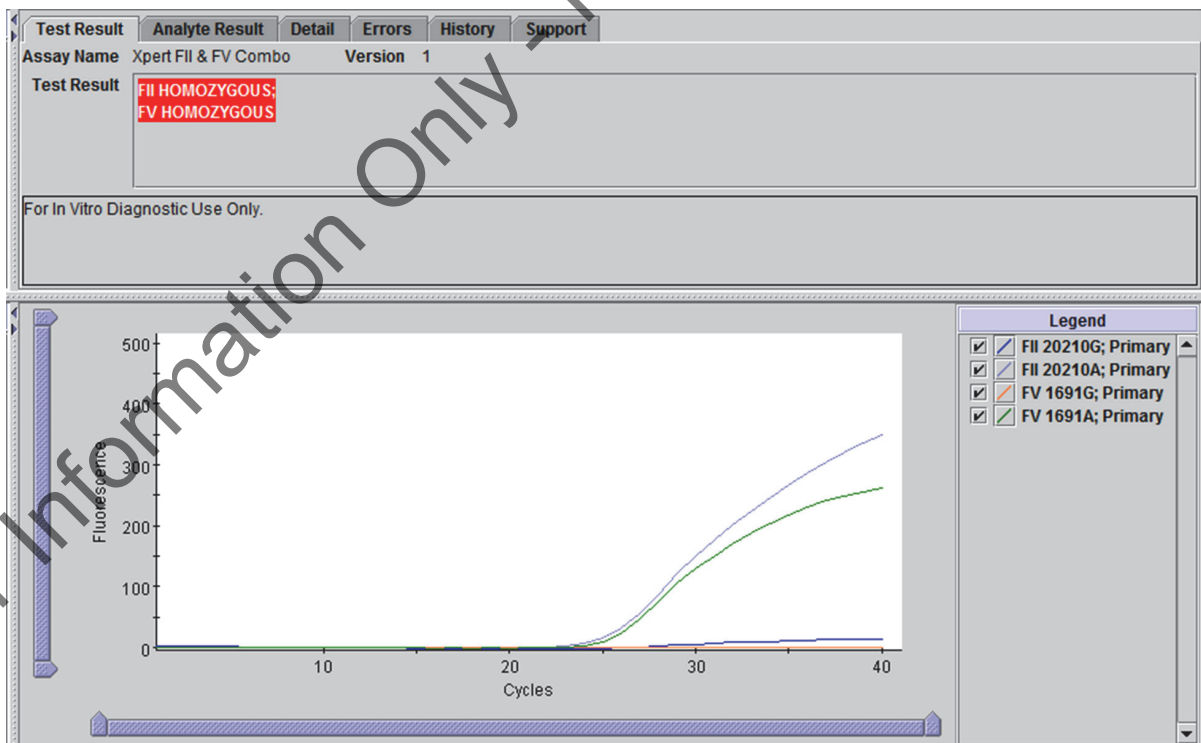
Xpert FII- ja Xpert FV -tulokset esitetään, kun alasvetovalikosta valittu määrittystyyppi on FII & FV Combo. Katso Kuva 9 – Kuva 11.



Kuva 9. GeneXpert Dx -järjestelmä – Katso tulokset -ikkuna, normaali hyytymistekijä II ja hyytymistekijä V



Kuva 10. GeneXpert Dx -järjestelmä – Katso tulokset -ikkuna, heterotsygoottinen hyyttymistekijä II ja hyyttymistekijä V



Kuva 11. GeneXpert Dx -järjestelmä – Katso tulokset -ikkuna, homotsygoottinen hyyttymistekijä II ja hyyttymistekijä V

MITÄTÖN (INVALID)

Hyytymistekijä II:n/ hyytymistekijä V:n normaalien ja mutanttien alleelien esiintymistä tai puuttumista ei pystytä määrittämään; toista testi jäljempänä esitettyjen ohjeiden mukaan. Näytettä ei prosessoitu asianmukaisesti tai PCR-reaktio estettiin.

- **MITÄTÖN (INVALID)**—Hyytymistekijä II:n/ hyytymistekijä V:n normaalien ja mutanttien alleelien esiintymistä tai puuttumista ei pystytä määrittämään.
- Koettimen tarkistus—LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistustulokset läpäisty.

VIRHE (ERROR)

Hyytymistekijä II:n/ hyytymistekijä V:n normaalien ja mutanttien alleelien esiintymistä tai puuttumista ei pystytä määrittämään; toista testi jäljempänä esitettyjen ohjeiden mukaan. Koettimen tarkistuskontrollia (PCC) ei läpäisty ja määrittäminen ohkä siitä syystä, että reaktioputki oli täytetty virheellisesti tai havaittiin koettimen ehysongelma. Virheitä voi aiheutua myös enimmäispainerajojen ylittymisestä tai järjestelmäkomponentin toimintahäiriöstä.

- **VIRHE (ERROR)**
 - Koettimen tarkistus—EI LÄPÄISTY (FAIL)*; vähintään yhtä koettimen tarkistustuloksista ei läpäisty.
- *Jos koettimen tarkistus läpäistiin, virheen syynä on järjestelmäkomponentin toimintahäiriö.

EI TULOSTA (NO RESULT)

Hyytymistekijä II:n/ hyytymistekijä V:n normaalien ja mutanttien alleelien esiintymistä tai puuttumista ei pystytä määrittämään; toista testi jäljempänä esitettyjen ohjeiden mukaan. Tietoa ei kerätty riittävää määrää määrittämiselle (näin voi tapahtua esimerkiksi, jos käyttäjä pysäytti meneillään olleen testin).

- **EI TULOSTA (NO RESULT)**
- Koettimen tarkistus—EI KOSKE (NA)

16 Syyt määrittämisen uusimiseen

Toista testi uudella kasetilla (kasettia ei saa käyttää uudestaan) ja natriumsitraatilla tai EDTAlla antikoaguloitun kokoveren uudella alikvootilla:

- **MITÄTÖN (INVALID)** -tulos osoittaa, että näytettä ei prosessoitu oikein tai PCR estyi.
- **VIRHE (ERROR)** -tulos viittaa siihen, että koettimen tarkistuskontrollia ei läpäisty, ja määrittäminen mahdollisesti siitä syystä, että reaktioputki oli täytetty virheellisesti tai havaittiin reagenssikoettimen ehysongelma. Virheitä voi aiheutua myös enimmäispainerajojen ylittymisestä tai järjestelmäkomponentin toimintahäiriöstä.
- **EI TULOSTA (NO RESULT)** viittaa siihen, että tietoa ei kerätty riittävää määrää. Esimerkiksi käyttäjä pysäytti meneillään olevan testin.

17 Rajoitukset

- Xpert Factor II & Factor V -määrittämisen suorituskyky validoitiin vain tässä pakkauselosteessa annetuilla menetelmillä. Näihin menetelmiin tehdyt muutokset voivat muuttaa testin suorituskykyä. Xpert Factor II & Factor V -määrittämisen tuloksia on tulkittava yhdessä kliinikon käytettävissä olevien muiden laboratorio- ja kliinisten tietojen kanssa.
 - Hyytymistekijä V:n harvinaiset mutaatiot (A1696G, G1689A ja A1692C) ja koettimen sitoutumisalueen kaikki ylimääräiset SNP:t saattavat häiritä kohteen havaitsemista ja tuottaa MITÄTÖN (INVALID) -tuloksen.
 - Hyytymistekijä II:n muut harvinaiset mutaatiot koettimen sitoutumisalueella saattavat häiritä kohteen havaitsemista ja voivat tuottaa MITÄTÖN (INVALID) -tuloksen tai väärän HOMOTSYGOOTTINEN (HOMOZYGOUS) mutantti -tuloksen, kun ne esiintyvät yhdenmukaisesti hyytymistekijä II c. *97G>A (G20210A) -mutaation kanssa.
 - Xpert Factor II & Factor V -määrittämisen suorituskykyä ei ole arvioitu lapsipotilailta otetuilla näytteillä.
- Virheellisiä testituloksia saattavat aiheuttaa ohjeiden vastainen näytteiden ottaminen, käsittely tai varastointi tai näytesekaannus. Tämän pakkauksen sisältämien ohjeiden huolellinen noudattaminen on välttämätöntä virheellisten tulosten välttämiseksi.

18 Haittaavat aineet

Hepariinihoitoa saavilla potilailla tai verensiirtopotilailla saattaa olla verinäytteitä, jotka voivat häiritä PCR-tuloksia ja johtaa mitättömiin tai virheellisiin tuloksiin.

Potentiaalisesti haittaavien aineiden tutkimuksissa ei tullut esiin estymistä, kun läsnä oli 14,3 USP-yksikköä/ml hepariinia, 16 mg/dl bilirubiinia, 250 mg/dl lisättyä kolesterolia tai 1 932 mg/dl kokonaistriglyseridejä (lipidit). Estymistä ei havaittu, kun käytettiin kokoverinäytteitä, jotka oli kertaalleen jäädytetty ja sulatettu (hemolysoitu veri). EDTAan tai natriumsitraattiin otettujen yhteen sovitettujen näytteiden välillä ei havaittu tilastollisen merkitsevyyden eroa.

19 Odotusarvot

Hyytymistekijä II (G20210A) ja hyytymistekijä V Leiden (G1691A) -mutaatioita esiintyy vastaavasti 2 %:lla ja 5 %:lla tavallisesta väestöstä⁶.

20 Suorituskykyominaisuudet

20.1 Kliininen suorituskyky

Xpert Factor II & Factor V -määrityksen suorituskykyominaisuudet määritettiin monikeskustutkimuksessa seitsemässä laitoksessa vertaamalla Xpert Factor II & Factor V -määritystä kaksisuuntaiseen sekvensointiin.

Näytteisiin sisältyi kokoverinäytteitä, jotka oli otettu rutiinihoidon edellyttämää hyytymistekijä II ja/tai hyytymistekijä V -testausta varten. Ensin näytteet testattiin kunkin tutkimukseen osallistuvan laboratorion käyttämällä rutiinimenetelmillä, minkä jälkeen tutkimusaliqvootit testattiin Xpert Factor II & Factor V -määrityksellä GeneXpert-järjestelmällä. Ylimääräinen DNA lähetettiin sopimuslaboratorioon kaksisuuntaista sekvensointia varten.

Xpert Factor II & Factor V -määrityksen suorituskyky laskettiin suhteessa kaksisuuntaisen sekvensoinnin tuloksiin.

20.2 Kokonaistulokset

Xpert Factor II & Factor V -määritys

Hyytymistekijä II testattiin sekä Xpert Factor II & Factor V -määrityksellä että kaksisuuntaisella sekvensoinnilla yhteensä 1 018 näytteestä. Hyytymistekijä V testattiin sekä Xpert Factor II & Factor V -määrityksellä että kaksisuuntaisella sekvensoinnilla yhteensä 1 014 näytteestä. Homotsygoottista näytekokoa täydennettiin testaamalla lisäksi kuusi hyytymistekijä II:n suhteen homotsygoottista ja viisi hyytymistekijä V:n suhteen homotsygoottista ihmisen genomi-DNA-näytettä Xpert Factor II & Factor V -määrityksellä ja kaksisuuntaisella sekvensoinnilla. Taulukko 1 esittää tulokset.

Sekä hyytymistekijä II:n että hyytymistekijä V:n Xpert Factor II & Factor V -määritys osoitti 99,3 %:n kokonaistarkkuutta suhteessa kaksisuuntaiseen sekvensointiin.

Taulukko 1. Xpert Factor II & Factor V -määrityksen suorituskyky vastaan kaksisuuntainen sekvensointi

Genotyyppi	Testattua määrää	Paikkansapitävien tapausten lukumäärä ensimmäisessä ajossa	Mitättömien ^a tapausten lukumäärä ensimmäisessä ajossa	Yhtäpitävyys ensimmäisessä ajossa	Paikkansapitävien tapausten lukumäärä uusinta-ajon mukaan lukien	Mitättömien ^a tapausten lukumäärä uusinta-ajossa	Yhtäpitävyys uusinta-ajon jälkeen
Hyytymistekijä II G20210A							
WT ^d	968	927	41	95,8 %	963	5	99,5 %
HET	50	48	2	96,0 %	48	2	96,0 %
HOM	7	7	0	100,0 %	7	0	100 %
Yhteensä	1 025^b	982	43	95,8 %	1 018	7	99,3 %
Hyytymistekijä V G1691A							
WT	895	860	35	96,1 %	889	6	99,3 %
HET	114	108	6	94,7 %	113	1	99,1 %
HOM	12	11	1	91,7 %	12	0	100,0 %
Yhteensä	1 021^c	979	42	95,9 %	1 014	7	99,3 %

- a. Eristämättä tuloksia. Mitättömät tulokset tarkoittavat "määrittämättömiä" tuloksia
 b. 4 näytteelle ei ollut saatavilla hyytymistekijä II:n kaksisuuntaisen sekvensoinnin tuloksia
 c. 8 näytteelle ei ollut saatavilla hyytymistekijä V:n kaksisuuntaisen sekvensoinnin tuloksia
 d. WT (villityyppi) on normaali

Analyttinen spesifisyys

Xpert Factor II & Factor V -määrityksen analyttisen spesifisyyden arvioimiseksi syntetisoitiin normaaleja geenisekvenssejä, jotka sisälsivät hiljaisia yhden nukleotidin polymorfismeja (SNP) sekä koettimen sitoutumisalueella että sen ulkopuolella. Useimmissa tapauksissa ylimääräisen SNP:n esiintyminen koettimen sitoutumisalueella sai aikaan mitättömän tuloksen. Kun tulos oli kelpaava, saatiin paikkansapitävä genotyyppi.

Kun ylimääräinen SNP esiintyi koettimen sitoutumisalueen ulkopuolella, tuloksena oli paikkansapitävä genotyyppitapaus.

Analyttinen herkkyys

Tutkimuksia tehtiin sen määrittämiseksi, mikä potilasnäytteen vähimmäis- ja enimmäismäärä tarvitaan paikkansapitävään genotyyppiin sekä EDTAalla että natriumsitraatilla antikoaguloidussa kokoveressä niin, että arvioidussa ”paikkansapitävien tapausten” osuudessa 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin 95 %.

EDTAan ja natriumsitraattiin antikoaguloitujen verinäytteiden (n = 20) testissä käytetyt 8 tilavuutta vaihtelivat 5:n ja 250 µl:n välillä.

Vaikka määrityksen sietämä tilavuuden vaihteluväli on 15–100 µl, suositeltu näytilavuus on 50 µl, jotta liian vähäiseen tai liian suureen näytemäärään liittyvien virheiden riski saadaan minimoitua.

Toistettavuus

Kaikissa kolmessa tutkimuskeskuksessa kaksi eri käyttäjää testasi 5 näytteen paneelin, jossa oli yksi jokaista jäljempänä lueteltua näytetyypistä, kahteen kertaan 5:nä eri päivänä (3 näytettä x 2 kertaa päivässä x 2 käyttäjää tutkimuskeskusta kohti x 5 päivää x 3 tutkimuskeskusta). Jokaisessa 3 tutkimuskeskuksesta käytettiin yksi Xpert Factor II & Factor V -määrityspakkauksen erä. Xpert Factor II & Factor V -määritykset suoritettiin Xpert Factor II & Factor V -menetelmän mukaan. Taulukko 2 – Taulukko 5 esittävät tulosten yhteenvedon.

Tutkimuspaneeli:

1. näytteessä sekä hyytymistekijä II:n että hyytymistekijä V:n suhteen normaalit (villityyppi) alleelit;
2. näytteessä heterosygoottinen hyytymistekijä II:n mutaatio (ts. hyytymistekijä II -geenissä yksi mutantti ja yksi villityypin alleeli) ja hyytymistekijä V normaaleilla (villityyppi) alleeleilla;
3. näytteessä homosygoottinen hyytymistekijä II:n mutaatio (ts. hyytymistekijä II -geenissä kaksi mutanttia alleelia) ja hyytymistekijä V normaaleilla (villityyppi) alleeleilla;
4. näytteessä hyytymistekijä II normaaleilla (villityyppi) alleeleilla ja homosygoottinen hyytymistekijä V:n mutaatio (ts. hyytymistekijä V -geenissä kaksi mutanttia alleelia);
5. näytteessä hyytymistekijä II normaaleilla (villityyppi) alleeleilla ja heterosygoottinen hyytymistekijä V:n mutaatio (ts. hyytymistekijä V -geenissä yksi mutantti ja yksi villityypin alleeli).

Taulukko 2 ja Taulukko 3 esittävät tulosten yhteenvedon tutkimuskeskuksen mukaan. Tutkimuskeskusten välillä hyytymistekijä II:n (p=1,000) tai hyytymistekijä V:n (p=1,000) tuloksissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Taulukko 2. Toistettavuustulosten yhteenvedo tutkimuskeskuksen mukaan – hyytymistekijä II

Näytetunniste	Tutkimuskeskus 1	Tutkimuskeskus 2	Tutkimuskeskus 3	Kokonaisyhtäpitävyys-% näytettä kohti
NOR	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II HET/ hyytymistekijä V NOR	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II HOM/ hyytymistekijä V NOR	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II NOR/ hyytymistekijä V HOM	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II NOR/ hyytymistekijä V HET	100 % (20/20)	100 % (20/20)	95,0 % (19/20) ^a	98,3 % (59/60) ^a
Kokonaisyhtäpitävyys-% tutkimuskeskuksen mukaan	100 % (60/60)	100 % (60/60)	98,3 % (59/60) ^a	99,7 % (299/300) ^a

a. Ei ristiriitaisia tuloksia. Yhden näytteen tulos oli määrittämätön uusintatestin jälkeen.

Taulukko 3. Toistettavuustulosten yhteenveto tutkimuskeskuksen mukaan – hyytymistekijä V

Näytetunniste	Tutkimuskeskus 1	Tutkimuskeskus 2	Tutkimuskeskus 3	Kokonaisyhtäpitävyys-% näytettä kohti
NOR	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II HET/ hyytymistekijä V NOR	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II HOM/ hyytymistekijä V NOR	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II NOR/ hyytymistekijä V HOM	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II NOR/ hyytymistekijä V HET	100 % (20/20)	100 % (20/20)	95,0 % (19/20) ^a	98,3 % (59/60) ^a
Kokonaisyhtäpitävyys-% tutkimuskeskuksen mukaan	100 % (60/60)	100 % (60/60)	98,3 % (59/60) ^a	99,7 % (299/300) ^a

a. Ei ristiriitaisia tuloksia. Yhden näytteen tulos oli määrittämätön uusintatestin jälkeen.

Taulukko 4 ja Taulukko 5 esittävät tulosten yhteenvedon käyttäjän mukaan. Tutkimuskeskusten välillä hyytymistekijä II:n (p=1,000) tai hyytymistekijä V:n (p=1,000) tuloksissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Taulukko 4. Toistettavuustulosten yhteenveto käyttäjän mukaan – hyytymistekijä II

Näytetunniste	Tutkimuskeskus 1		Tutkimuskeskus 2		Tutkimuskeskus 3		Kokonaisyhtäpitävyys-% näytettä kohti
	Käytt. 1	Käytt. 2	Käytt. 1	Käytt. 2	Käytt. 1	Käytt. 2	
NOR	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II HET/ hyytymistekijä V NOR	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II HOM/ hyytymistekijä V NOR	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II NOR/ hyytymistekijä V HOM	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II NOR/ hyytymistekijä V HET	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	90,0 % (9/10) ^a	98,3 % (59/60) ^a
Kokonaisyhtäpitävyys-% käyttäjän mukaan	100 % (50/50)	100 % (50/50)	100 % (50/50)	100 % (50/50)	100 % (50/50)	98,0 % (49/50) ^a	99,7 % (299/300) ^a

a. Ei ristiriitaisia tuloksia. Yhden näytteen tulos oli määrittämätön uusintatestin jälkeen.

Taulukko 5. Toistettavuustulosten yhteenveto käyttäjän mukaan – hyytymistekijä V

Näytetunniste	Tutkimuskeskus 1		Tutkimuskeskus 2		Tutkimuskeskus 3		Kokonaisyhtäpitävyys-% näytettä kohti
	Käytt. 1	Käytt. 2	Käytt. 1	Käytt. 2	Käytt. 1	Käytt. 2	
NOR	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II HET/ hyytymistekijä V NOR	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II HOM/ hyytymistekijä V NOR	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II NOR/ hyytymistekijä V HOM	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (60/60)
Hyytymistekijä II NOR/ hyytymistekijä V HET	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	90,0 % (9/10) ^a	98,3 % (59/60) ^a
Kokonaisyhtäpitävyys-% käyttäjän mukaan	100 % (50/50)	100 % (50/50)	100 % (50/50)	100 % (50/50)	100 % (50/50)	98,0 % (49/50) ^a	99,7 % (299/300) ^a

a. Ei ristiriitaisia tuloksia. Yhden näytteen tulos oli määrittämätön uusintatestin jälkeen.

Erien välisen toistettavuuden arvioimiseksi edellä kuvattu 5-jäseninen paneeli analysoitiin kahdesti päivässä 5 testauspäivänä käyttämällä yhdessä tutkimuskeskuksessa kaikki kolme määrityserää (5 näytettä x 2 ajoa päivässä x 3 erää x 5 päivää). Taulukko 6 ja Taulukko 7 esittävät tulosten yhteenvedon erän mukaan. Erien välillä hyytymistekijä II:n ($p=1,000$) tai hyytymistekijä V:n ($p=1,000$) tuloksissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Taulukko 6. Toistettavuustulosten yhteenveto erän mukaan – hyytymistekijä II

Näytetunniste	Erä 1	Erä 2	Erä 3	Kokonaisyhtäpitävyys-% näytettä kohti
NOR	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (30/30)
Hyytymistekijä II HET/ hyytymistekijä V NOR	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (30/30)
Hyytymistekijä II HOM/ hyytymistekijä V NOR	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (30/30)
Hyytymistekijä II NOR/ hyytymistekijä V HOM	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (30/30)
Hyytymistekijä II NOR/ hyytymistekijä V HET	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (30/30)
Kokonaisyhtäpitävyys-% erän mukaan	100 % (50/50)	100 % (50/50)	100 % (50/50)	100 % (150/150)

Taulukko 7. Toistettavuustulosten yhteenveto erän mukaan – hyytymistekijä V

Näytetunniste	Erä 1	Erä 2	Erä 3	Kokonais-yhtäpitävyys-% näytettä kohti
NOR	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (30/30)
Hyytymistekijä II HET/ hyytymistekijä V NOR	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (30/30)
Hyytymistekijä II HOM/ hyytymistekijä V NOR	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (30/30)
Hyytymistekijä II NOR/ hyytymistekijä V HOM	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (30/30)
Hyytymistekijä II NOR/ hyytymistekijä V HET	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (30/30)
Kokonaisyhtäpitävyys-% erän mukaan	100 % (50/50)	100 % (50/50)	100 % (50/50)	100 % (150/150)

21 Viitteet

1. Thrombophilia as a multigenic disease. B. Zoeller, P.G. de Frutos, A. Hillarp, B. Dahlback. *Haematologica* 1999; 84:59–70.
2. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. V. De Stefano, E. Rossi, K. Paciaroni, G. Leone. *Haematologica* 2002; 87:1095 – 1108.
3. Laboratory investigation of thrombophilia. A Tripodi and P.M. Mannucci. *Clinical Chemistry* 2001; 47:1597–1606.
4. Zhang et al. Venous thromboembolism laboratory testing (factor V Leiden and factor II c.*97G>A), 2018 update: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* (2018) 20:1489–1498
5. Montagnana M, Lippi G, Danese E. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:113-135
6. Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, *et al.* American college of medical genetic consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genetics in Medicine.* 2001; 3(2):139–148.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 5th Edition HHS Publication No. (CDC) 21-1112 Revised December 2009 <https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute document M29-A4—Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline 4th Edition. 2014
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 1907/2007).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

22 Cepheidin pääkonttorien sijainnit

Konsernin pääkonttori

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Yhdysvallat
Puhelin: + 1 408 541 4191
Faksi: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Euroopan pääkonttori

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Ranska
Puhelin: + 33 563 825 300
Faksi: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

23 Tekninen tuki

Seuraavien tietojen on oltava käsillä ennen yhteydenottoa Cepheidin tekniseen tukeen:

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















Yhteystiedot

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

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

Kaikkien Cepheidin teknisen tuen toimipaikkojen yhteystiedot ovat saatavana verkkosivustollamme:
www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

24 Symbolien taulukko

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



Cepheid
 904 Caribbean Drive
 Sunnyvale, CA 94089
 Yhdysvallat
 Puhelin: + 1 408 541 4191
 Faksi: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
 Vira Solelh
 81470 Maurens-Scopont
 Ranska
 Puhelin: + 33 563 825 300
 Faksi: + 33 563 825 301



For Information Only - Not a Controlled Copy