

# Xpert<sup>®</sup> Norovirus

**REF** GXNOV-CE-10

Istruzioni per l'uso

**IVD** CE

**Dichiarazioni relative a marchi di fabbrica, brevetti e copyright**

Cepheid<sup>®</sup>, il logo Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> e Xpert<sup>®</sup> sono marchi di Cepheid, registrati negli USA e in altri Paesi.

Tutti gli altri marchi di fabbrica sono di proprietà dei rispettivi titolari.

L'ACQUISTO DI QUESTO PRODOTTO CONCEDE ALL'ACQUIRENTE IL DIRITTO NON TRASFERIBILE DI UTILIZZARLO IN ACCORDO ALLE PRESENTI ISTRUZIONI PER L'USO. NESSUN ALTRO DIRITTO VIENE CONCESSO ESPRESSAMENTE, IMPLICITAMENTE O PER PRECLUSIONE. INOLTRE, CON L'ACQUISTO DI QUESTO PRODOTTO NON VIENE CONCESSO NESSUN DIRITTO ALLA RIVENDITA.

© 2014-2023 Cepheid.

Per una descrizione dettagliata delle modifiche apportate, vedere la Sezione 24 Cronologia delle revisioni.

# Xpert<sup>®</sup> Norovirus

---

*Solo per uso diagnostico in vitro.*

## 1 Nome registrato

Xpert<sup>®</sup> Norovirus

## 2 Nome comune o usuale

Xpert Norovirus

## 3 Uso previsto

Il test Xpert<sup>®</sup> Norovirus di Cepheid, eseguito sui sistemi di strumentazione GeneXpert<sup>®</sup>, è un test qualitativo diagnostico in vitro per l'identificazione e la differenziazione dell'RNA del genogruppo I e del genogruppo II del norovirus da campioni di feci non formate, non trattati o senza conservanti, prelevati da soggetti con sintomi di gastroenterite acuta. Il test utilizza la RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction, reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa) real time automatizzata per l'identificazione dell'RNA dei norovirus. L'uso del test Xpert Norovirus è destinato come ausilio nella diagnosi delle infezioni da norovirus, se utilizzato congiuntamente alla valutazione clinica, ai risultati di laboratorio e alle informazioni epidemiologiche. Il saggio agevola anche il rilevamento e l'identificazione delle infezioni da norovirus durante i focolai epidemici.

## 4 Riepilogo e spiegazione

I norovirus sono virus a RNA a singolo filamento, privi di pericapside, appartenenti al genere *Norovirus* della famiglia *Caliciviridae*, che causano gastroenterite acuta nell'uomo e in altri mammiferi. Il norovirus prototipo è stato identificato per la prima volta come causa di un focolaio epidemico di gastroenterite a Norwalk, Ohio nel 1968.<sup>1</sup> Si stima che ogni anno negli Stati Uniti il norovirus possa essere l'agente eziologico di oltre 23 milioni di casi di gastroenterite, che rappresentano circa il 60% di tutti i casi di gastroenterite acuta.<sup>2</sup> I norovirus possono essere classificati in cinque genogruppi differenti dei quali il genogruppo I (GI) e il genogruppo II (GII) provocano la maggior parte delle infezioni nell'uomo.

I norovirus sono una delle principali cause di gastroenterite in tutto il mondo. Colpiscono i soggetti di tutte le età e sono frequentemente coinvolti nei focolai epidemici delle strutture comunitarie come le case di cura, gli ospedali, gli asili, le carceri e le navi da crociera.<sup>3-6</sup> Generalmente i sintomi dell'infezione da norovirus comprendono diarrea, vomito, crampi allo stomaco, nausea e febbre. Di solito la malattia è autolimitante e i segni e i sintomi possono durare per diversi giorni. A causa della disidratazione, la malattia può mettere in pericolo la vita dei soggetti giovani, anziani e immunocompromessi. I nomi comuni associati alla gastroenterite da norovirus sono vomito invernale, influenza gastrica, gastroenterite acuta non batterica e gastroenterite virale. I norovirus possono essere coltivati solo in sistemi di colture cellulari molto specializzati.<sup>7</sup> La microscopia elettronica può essere usata per visualizzare i norovirus direttamente nei campioni fecali, tuttavia con scarsa sensibilità.<sup>8</sup>

I saggi immunoenzimatici (Enzyme Immunoassay, EIA) disponibili in commercio si sono dimostrati utili per la diagnosi durante le epidemie da norovirus. Tuttavia, a causa della bassa sensibilità, i saggi EIA disponibili in commercio sono utili solo quando la prevalenza dell'infezione da norovirus è alta. Inoltre, le attuali linee guida dei CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie) raccomandano di confermare con metodi molecolari tutti i risultati negativi dei saggi EIA.<sup>8</sup> I saggi EIA attualmente disponibili hanno una bassa sensibilità (36-80%) rispetto ai metodi che prevedono l'uso della RT-PCR e una specificità con valori da bassi a ottimali (47-100%) a seconda dell'ambiente di analisi.<sup>9-15</sup> In Europa e Giappone, laddove siano presenti saggi molecolari commercialmente disponibili, essi richiedono l'esecuzione da parte di tecnologi molecolari altamente specializzati e, per il modo in cui sono strutturati, impongono l'esecuzione delle analisi in lotti, con conseguenti ritardi nella refertazione. In base alle attuali linee guida

dei CDC, è consigliabile che gli operatori sanitari prendano in considerazione lo sviluppo e l'adozione, all'interno delle strutture sanitarie, di politiche volte ad ottenere la conferma clinica e virologica dei casi sospetti di infezione sintomatica da norovirus, implementando nel contempo tempestive misure di controllo per ridurre la diffusione di una potenziale epidemia da norovirus.<sup>16</sup> Il saggio Xpert Norovirus offre un test molecolare on-demand, veloce e accurato, per agevolare la conferma e avviare tempestive misure di controllo per i norovirus, a prescindere dal tasso di prevalenza.

## 5 Principio della procedura

Il test è automatizzato e utilizza la RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction, reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa) real time per identificare specifiche sequenze virali associate al genogruppo I e al genogruppo II del norovirus. I campioni fecali vengono prelevati da soggetti con sintomi di gastroenterite acuta e trasportati al laboratorio in un contenitore pulito. Nel campione fecale viene inserito un tampone che viene poi collocato in una provetta contenente il reagente per il campione. Dopo un breve miscelamento su vortex, il campione eluito viene trasferito nella camera della cartuccia fluidica monouso riservata al campione (la cartuccia GeneXpert). La cartuccia GeneXpert viene caricata nella piattaforma del sistema di strumentazione GeneXpert, dove viene eseguita l'analisi automatizzata del campione, senza intervento manuale, e la RT-PCR real time per l'identificazione e la differenziazione del genogruppo I e del genogruppo II del norovirus.

I sistemi di strumentazione GeneXpert consentono di automatizzare e integrare la preparazione dei campioni, l'estrazione e l'amplificazione degli acidi nucleici e il rilevamento delle sequenze bersaglio in campioni semplici o complessi utilizzando i saggi PCR con trascrittasi inversa (RT-PCR) e PCR real time. I sistemi sono costituiti da uno strumento, un personal computer e un software già installato per l'esecuzione dei saggi e la visualizzazione dei risultati. I sistemi richiedono l'uso delle cartucce GeneXpert monouso che contengono i reagenti RT-PCR e PCR e in cui si svolgono anche i processi RT-PCR e PCR. Grazie alle cartucce isolate ermeticamente nel contenuto, il rischio di contaminazione crociata tra i campioni è ridotto al minimo. Per una descrizione completa dei sistemi consultare, come appropriato, il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx* o il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Infinity*.

Il test Xpert Norovirus include i reagenti per il rilevamento delle sequenze degli acidi nucleici dei norovirus di genogruppo I e genogruppo II da campioni di feci non formate, non trattati o senza conservanti, prelevati da soggetti con sintomi di gastroenterite acuta. La cartuccia include inoltre un controllo per il trattamento dei campioni (SPC) e un controllo per la verifica della sonda (PCC). L'SPC serve a controllare l'idoneità del trattamento dei virus bersaglio e a monitorare la presenza di inibitori nella reazione PCR. Il PCC verifica la reidratazione dei reagenti, il riempimento delle provette per la PCR all'interno della cartuccia, l'integrità delle sonde e la stabilità dei coloranti.

## 6 Reagenti e strumenti

### 6.1 Materiali in dotazione

Il kit per il test Xpert Norovirus (n. di catalogo GXNOV-CE-10) contiene reagenti sufficienti per il trattamento di 10 campioni di analisi o campioni di controllo qualità. Il contenuto del kit è il seguente:

|   |   |
|---|---|
| <b>Cartucce per Xpert Norovirus con provette di reazione integrate</b>  | <b>10</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Microsfera 1, microsfera 2 e microsfera 3 (liofilizzate)</li> <li>• Reagente di eluizione</li> <li>• Reagente di risciacquo</li> <li>• Reagente legante (guanidina tiocianato)</li> </ul>    | 1 di ciascun tipo per cartuccia<br>1,5 ml per cartuccia<br>1,0 ml per cartuccia<br>2,7 ml per cartuccia |
| <b>Reagente per il campione (guanidina tiocianato)</b>  | <b>10 flaconi da 2,0 ml</b>   |
| <b>CD</b>   | <b>1 per kit</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• File di definizione del saggio (Assay Definition File, ADF)</li> <li>• Istruzioni per l'importazione di ADF nel software</li> <li>• Istruzioni per l'uso (foglietto illustrativo)</li> </ul> |   |

**Nota** Le schede dati di sicurezza (SDS) sono disponibili nei siti [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) o [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) nella scheda **ASSISTENZA (SUPPORT)**

**Nota**

L'albumina di siero bovino (BSA) presente nelle microsfere di questo prodotto è stata prodotta esclusivamente da plasma bovino di origine statunitense. Gli animali non sono stati nutriti con proteine di ruminanti o altre proteine animali; gli animali hanno superato i test ante e post mortem. Durante la lavorazione, il materiale non è stato miscelato con altro materiale animale.

## 7 Conservazione e manipolazione

- Conservare le cartucce e i reagenti del test Xpert Norovirus a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C
- Non utilizzare i reagenti o le cartucce oltre la data di scadenza.
- Aprire il coperchio della cartuccia solo immediatamente prima di eseguire il test.
- Usare la cartuccia entro 30 minuti dall'apertura del coperchio.

## 8 Materiali necessari ma non forniti

- Sistema GeneXpert Dx o sistema GeneXpert Infinity (il numero di catalogo varia in base alla configurazione): Strumento GeneXpert, computer con software proprietario GeneXpert versione 4.3 o successiva, lettore manuale per codici a barre e manuale dell'operatore.
- Stampante: Rivolgersi al rappresentante commerciale di Cepheid per predisporre l'acquisto della stampante consigliata.
- Miscelatore vortex
- Pipette di trasferimento monouso
- Tamponi con punta in rayon asciutti monouso (SDPS-120) o tampone in rayon equivalente per trasferire il campione fecale dal contenitore del campione di analisi al flacone del reagente per il campione
- Contenitore per il campione di analisi pulito, senza conservanti

## 9 Materiali disponibili non in dotazione

- Soluzione madre di rotavirus NATrol™ di ZeptoMetrix (n. di catalogo NATROTA-6MC) come controllo negativo esterno.
- Soluzione madre di norovirus GI NATrol™ e soluzione madre di norovirus GII NATrol™ di ZeptoMetrix (n. di catalogo NATNOVI-6MC e NATNOVII-6MC) come controlli positivi esterni.

## 10 Avvertenze e precauzioni

### 10.1 Avvertenze di carattere generale

- Solo per uso diagnostico *in vitro*.
- Tutti i campioni biologici di analisi, comprese le cartucce e i reagenti usati, devono essere trattati come potenziali veicoli di agenti infettivi. Poiché, nella maggior parte dei casi, è impossibile distinguere i potenziali veicoli di infezione, tutti i campioni biologici di analisi devono essere trattati utilizzando le precauzioni standard. Le linee guida per il trattamento dei campioni di analisi sono disponibili presso i Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie negli Stati Uniti (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)<sup>19</sup> e l'Istituto per gli standard clinici e di laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute).<sup>20</sup>
- I campioni biologici di analisi, i dispositivi di trasferimento e le cartucce usate devono essere trattati come potenziali veicoli di agenti infettivi adottando le precauzioni standard. Attenersi alle procedure di smaltimento dei rifiuti ambientali del proprio istituto per il corretto smaltimento delle cartucce usate e dei reagenti non utilizzati. Questi materiali potrebbero essere considerati rifiuti chimici pericolosi per il cui smaltimento sarà necessario attenersi a specifiche procedure nazionali o regionali. Se i regolamenti nazionali o regionali non forniscono istruzioni chiare sul corretto smaltimento, i campioni biologici di analisi e le cartucce usate devono essere smaltiti in base alle linee guida dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) sulla manipolazione e lo smaltimento dei rifiuti medici. Consultare il personale addetto allo smaltimento dei rifiuti ambientali della propria struttura per il corretto smaltimento delle cartucce usate e dei reagenti inutilizzati.

## 10.2 Campione di analisi

- Durante il trasporto dei campioni di analisi, mantenere le condizioni di conservazione corrette per garantire l'integrità dei campioni stessi (vedere Sezione 12. Prelievo, trasporto e conservazione dei campioni di analisi). La stabilità dei campioni di analisi in condizioni di spedizione diverse da quelle consigliate non è stata valutata.
- Un prelievo, una conservazione e un trasporto corretti del campione sono essenziali ai fini dell'affidabilità dei risultati.

## 10.3 Saggio/Reagente

- Non sostituire i reagenti del test Xpert Norovirus con altri reagenti.
- Non aprire il coperchio della cartuccia del test Xpert Norovirus fino a quando non si è pronti ad aggiungere un campione.
- Non usare la cartuccia se è caduta dopo essere stata estratta dal kit o se è stata agitata dopo averne aperto il coperchio. Agitando la cartuccia o facendola cadere dopo averne aperto il coperchio, si potrebbero ottenere risultati falsi o indeterminati.
- Non applicare l'etichetta con l'ID campione sul coperchio della cartuccia o sull'etichetta del codice a barre.
- Non usare la cartuccia se appare umida o se sembra che il sigillo del coperchio sia stato rotto.
- Il reagente per il campione è un liquido trasparente incolore. Non usarlo se è torbido o con colorazione anomala.
- Non utilizzare una cartuccia la cui provetta di reazione è danneggiata.
- Ogni cartuccia monouso del test Xpert Norovirus deve essere adoperata per l'esecuzione di un solo test. Non riutilizzare le cartucce usate.
- Per evitare la contaminazione dei campioni di analisi o dei reagenti, seguire buone pratiche di laboratorio e cambiare i guanti per manipolare i campioni di analisi tra un paziente e l'altro. Pulire regolarmente le superfici e le aree di lavoro con candeggina al 10% e quindi passare di nuovo le superfici con etanolo al 70% o alcol isopropilico prima e dopo il trattamento dei campioni di analisi Xpert Norovirus.
- I campioni di analisi potrebbero contenere grandi quantità di microrganismi. Assicurarsi che i contenitori dei campioni di analisi non vengano a contatto l'uno con l'altro. Cambiare i guanti se vengono a diretto contatto con il campione di analisi e dopo il trattamento di ciascun campione di analisi in modo da non contaminare altri campioni.

## 11 Pericoli chimici<sup>19,20</sup>

- Pittogramma di pericolo UN GHS 
- Parola: ATTENZIONE
- **Indicazioni di pericolo UN GHS:**
  - Nocivo se ingerito.
  - Provoca lieve irritazione cutanea.
  - Provoca irritazione oculare.
- Frasi di prudenza UN GHS:
  - **Prevenzione**
    - Lavare accuratamente dopo l'uso.
  - **Risposta**
    - In caso di malessere, contattare un CENTRO ANTIVELENI o un medico.
    - In caso di irritazione della pelle: consultare un medico.
    - IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: sciacquare accuratamente per parecchi minuti. Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole farlo. Continuare a sciacquare.
    - Se l'irritazione degli occhi persiste: consultare un medico.
  - **Stoccaggio/Smaltimento**
    - Smaltire prodotto e/o recipiente in conformità con normative locali, regionali, nazionali e/o normative internazionali.

## 12 Prelievo, trasporto e conservazione dei campioni di analisi

1. Prelevare il campione di feci non formate, non trattato o senza conservanti, in un contenitore pulito senza conservanti. Per il prelievo dei campioni per l'analisi dei norovirus, attenersi alle linee guida del proprio istituto.
2. Applicare al contenitore del campione fecale un'etichetta con il nome del paziente e l'ID del campione e inviarlo al laboratorio.
3. Conservare il campione di analisi a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Se conservato tra 2 °C e 8 °C, il campione di analisi si mantiene stabile fino a due giorni.

## 13 Procedura

### 13.1 Preparazione della cartuccia

**Nota** Iniziare il test entro 30 minuti dall'aggiunta del reagente per il campione alla cartuccia.

Per inserire il campione nella cartuccia:

1. Estrarre dal kit la cartuccia e il flacone di reagente per il campione.
2. Inserire brevemente un tampone nel campione di feci non formate, non trattato o senza conservante. Per la corretta quantità di campione di analisi da utilizzare per il test Xpert Norovirus, vedere la Figura 1.

**Nota** Avvolgere una garza sterile attorno all'asta del tampone e all'imboccatura del flacone per ridurre al minimo il rischio di contaminazione. Non ricoprire con le feci l'intera punta di fibra del tampone. Vedere la Figura 1. Se si preleva troppo materiale fecale, si potrebbero ottenere errori o risultati non validi.

**Campione troppo piccolo**



**Corretta quantità di campione**



**Campione in eccesso**



**Figura 1. Raccolta del campione sul tampone**

3. Dopo aver tolto il tappo dal flacone di reagente per il campione, inserire il tampone con campione fecale all'interno del flacone contenente il reagente per il campione.
4. Tenere il tampone vicino al bordo del flacone reggendolo dall'asta. Sollevare il tampone di qualche millimetro dal fondo del flacone e piegare l'asta sul bordo per spezzarla, affinché il tampone risulti sufficientemente corto da entrare all'interno del flacone e consentire di chiudere bene il tappo.
5. Chiudere il tappo del flacone di reagente per il campione e miscelare con il vortex ad alta velocità per dieci secondi.
6. Aprire il coperchio della cartuccia. Usando una pipetta di trasferimento pulita (non in dotazione), trasferire l'intero contenuto del flacone di reagente per il campione nella camera della cartuccia del test Xpert Norovirus riservata al campione. Vedere la Figura 2.
7. Chiudere il coperchio della cartuccia e iniziare il test entro 30 minuti.



Figura 2. Cartuccia di Xpert Norovirus (vista dall'alto)

## 13.2 Avvio del test

### Nota

Prima di iniziare il test, verificare che il file di definizione del saggio per il test Xpert Norovirus sia stato importato all'interno del software. In questa sezione sono elencati i passaggi principali di esecuzione del test. Per istruzioni dettagliate, consultare il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx* o il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Infinity*, a seconda del modello utilizzato.

### Nota

I passaggi da seguire possono variare se l'amministratore del sistema modifica il flusso di lavoro predefinito del sistema.

1. Accendere lo strumento GeneXpert.
  - a) Se si utilizza lo strumento GeneXpert Dx, accendere prima lo strumento e poi il computer. Il software GeneXpert si avvierà automaticamente, oppure potrebbe essere necessario fare doppio clic sull'icona del software GeneXpert Dx sul desktop di Windows®.
  - oppure
  - b) Se si utilizza lo strumento GeneXpert Infinity, accenderlo. Il software GeneXpert si avvierà automaticamente, oppure potrà essere necessario fare doppio clic sull'icona del software Xpertise sul desktop di Windows.®
2. Effettuare l'accesso al software inserendo il nome utente e la password.
3. Nella finestra del sistema GeneXpert, fare clic su **Crea analisi (Create Test)** (GeneXpert Dx) oppure fare clic su **Ordini (Orders)** e **Ordina test (Order Test)** (GeneXpert Infinity). Viene visualizzata la finestra Crea analisi (Create Test)
4. Eseguire la scansione o digitare l'ID paziente (Patient ID) (opzionale). Se l'ID paziente (Patient ID) viene digitato, assicurarsi che sia digitato correttamente. L'ID paziente (Patient ID) viene visualizzato sul lato sinistro della finestra Visualizza risultati (View Results) ed è associato ai risultati del test.
5. Eseguire la scansione o digitare l'ID campione (Sample ID). Se l'ID campione (Sample ID) viene digitato, assicurarsi che sia digitato correttamente. L'ID campione (Sample ID) viene visualizzato sul lato sinistro della finestra Visualizza risultati (View Results) ed è associato ai risultati del test.
6. Eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia del test Xpert Norovirus. Utilizzando le informazioni contenute nel codice a barre, il software compila automaticamente le caselle relative ai seguenti campi: Seleziona saggio (Select Assay), ID lotto reagente (Reagent Lot ID), N/S cartuccia (Cartridge S/N) e Data di scadenza (Expiration Date).

### Nota

Se non è possibile eseguire la scansione del codice a barre impresso sulla cartuccia del test Xpert Norovirus, ripetere il test con una nuova cartuccia attenendosi alla procedura descritta nella sezione Procedura di ripetizione del test.

7. Fare clic su **Avvia analisi (Start Test)** (GeneXpert Dx) o **Inoltra (Submit)** (GeneXpert Infinity). Digitare la password nella finestra di dialogo visualizzata.
  8. Per il sistema GeneXpert Infinity, posizionare la cartuccia sul nastro trasportatore. La cartuccia viene caricata automaticamente, il test viene eseguito e la cartuccia usata viene quindi collocata nel contenitore dei rifiuti.
- oppure

Per lo strumento GeneXpert Dx:

- a) Aprire lo sportello del modulo dello strumento con la spia verde lampeggiante e caricare la cartuccia.
- b) Chiudere lo sportello. Il test viene avviato e la spia verde smette di lampeggiare. Al termine del test, la spia si spegne.
- c) Attendere che il sistema abbia sbloccato lo sportello del modulo prima di aprirlo, quindi rimuovere la cartuccia.
- d) Smaltire le cartucce usate negli appositi contenitori dei rifiuti per campioni di analisi, attenendosi alla prassi standard del proprio presidio.

## 14 Visualizzazione e stampa dei risultati

In questa sezione sono elencati i passaggi principali per la visualizzazione e la stampa dei risultati. Per istruzioni più dettagliate su come visualizzare e stampare i risultati, consultare il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx* o il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Infinity*.

1. Per visualizzare i risultati, fare clic sull'icona **Visualizza risultati (View Results)**.
2. Una volta completato il test, fare clic sul pulsante **Rapporto (Report)** nella finestra Visualizza risultati (View Results) per visualizzare e/o generare un file di rapporto in formato PDF.

## 15 Controllo qualità

### 15.1 Controlli di qualità incorporati

Ciascun test comprende un controllo per il trattamento dei campioni (SPC) e un controllo per la verifica della sonda (PCC).

- **Controllo per il trattamento dei campioni (SPC):** Assicura che il campione sia stato trattato correttamente. L'SPC contiene un Armored RNA® incluso in ciascuna cartuccia per verificare che il campione sia stato trattato correttamente. L'SPC consente di verificare l'avvenuto rilascio dell'RNA dal virus in presenza del microorganismo, nonché la correttezza del trattamento del campione di analisi. Inoltre, questo controllo rileva l'inibizione delle reazioni di RT-PCR e PCR associata al campione di analisi. L'SPC deve essere positivo in un campione negativo e può essere negativo o positivo in un campione positivo. L'SPC si considera superato se soddisfa i criteri di accettazione convalidati.
- **Controllo per la verifica della sonda (PCC):** Prima che inizi la reazione di PCR, il sistema GeneXpert Dx o GeneXpert Infinity misura il segnale di fluorescenza emesso dalle sonde (SPC, QC1 e QC2, una per ciascuna delle due microsferi di reagenti), allo scopo di monitorare la reidratazione delle microsferi, il riempimento delle provette di reazione, l'integrità delle sonde e la stabilità dei coloranti. La verifica della sonda si considera riuscita qualora siano soddisfatti i criteri di accettazione assegnati.

### 15.2 Controlli esterni

- Controlli esterni: come controllo negativo esterno si può utilizzare la soluzione madre di rotavirus NATrol di ZeptoMetrix (n. di catalogo NATROTA-6MC), mentre come controlli positivi esterni è possibile utilizzare la soluzione madre di norovirus GI NATrol e la soluzione madre di norovirus GII NATrol di ZeptoMetrix (n. di catalogo NATNOVI-6MC e NATNOVII-6MC), in conformità con i requisiti degli organismi di accreditamento locali, regionali e nazionali pertinenti.

## 16 Interpretazione dei risultati

I risultati vengono interpretati dai sistemi di strumentazione GeneXpert a partire dai segnali fluorescenti misurati e dagli algoritmi di calcolo incorporati e vengono visualizzati nella finestra Visualizza risultati (View Results). I risultati possibili sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1. Risultati di Xpert Norovirus e interpretazione

| Risultato   | Interpretazione  |
|---|--|
| <b>NORO GI RILEVATO, NORO GII NON RILEVATO (NORO GI DETECTED, NORO GII NOT DETECTED)</b><br>Vedere la Figura 3.         | La sequenza dell'RNA dei norovirus di genogruppo I (GI) è stata rilevata. <ul style="list-style-type: none"> <li>La sequenza bersaglio dell'RNA dei norovirus di genogruppo I (GI) presenta un Ct entro il range di validità e un endpoint al di sopra della soglia impostata.</li> <li>SPC – NA (non applicabile): l'SPC viene ignorato, dato che l'amplificazione della sequenza bersaglio dei norovirus può competere con questo controllo.</li> <li>PCC – AMMESSO (PASS): tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>   |
| <b>NORO GI NON RILEVATO, NORO GII RILEVATO (NORO GI NOT DETECTED, NORO GII DETECTED)</b><br>Vedere la Figura 4.         | La sequenza dell'RNA dei norovirus di genogruppo II (GII) è stata rilevata. <ul style="list-style-type: none"> <li>La sequenza bersaglio dell'RNA dei norovirus di genogruppo II (GII) presenta un Ct entro il range di validità e un endpoint al di sopra della soglia impostata.</li> <li>SPC – NA (non applicabile): l'SPC viene ignorato, dato che l'amplificazione della sequenza bersaglio dei norovirus può competere con questo controllo.</li> <li>PCC – AMMESSO (PASS): tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>   |
| <b>NORO GI RILEVATO, NORO GII RILEVATO (NORO GI DETECTED, NORO GII DETECTED)</b><br>Vedere la Figura 5.                 | La sequenza dell'RNA dei norovirus di genogruppo I (GI) e la sequenza dell'RNA dei norovirus di genogruppo II (GII) sono state rilevate. <ul style="list-style-type: none"> <li>La sequenza bersaglio dell'RNA dei norovirus di genogruppo I (GI) presenta un Ct entro il range di validità e un endpoint al di sopra della soglia impostata.</li> <li>La sequenza bersaglio dell'RNA dei norovirus di genogruppo II (GII) presenta un Ct entro il range di validità e un endpoint al di sopra della soglia impostata.</li> <li>SPC – NA (non applicabile): l'SPC viene ignorato, dato che l'amplificazione della sequenza bersaglio dei norovirus può competere con questo controllo.</li> <li>PCC – AMMESSO (PASS): tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul> |
| <b>NORO GI NON RILEVATO, NORO GII NON RILEVATO (NORO GI NOT DETECTED, NORO GII NOT DETECTED)</b><br>Vedere la Figura 6. | Le sequenze bersaglio dell'RNA dei norovirus non sono state rilevate. <ul style="list-style-type: none"> <li>Le sequenze bersaglio dell'RNA dei norovirus non sono state rilevate.</li> <li>SPC - AMMESSO (PASS); l'SPC presenta un Ct entro il range di validità e un endpoint al di sopra della relativa soglia impostata.</li> <li>PCC – AMMESSO (PASS): tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>   |
| <b>NON VALIDO (INVALID)</b><br>Vedere la Figura 7.  | Impossibile determinare la presenza o l'assenza delle sequenze bersaglio dell'RNA dei norovirus. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 17.2. <ul style="list-style-type: none"> <li>Norovirus GI – NON VALIDO (INVALID)</li> <li>Norovirus GII – NON VALIDO (INVALID)</li> <li>SPC – RESPINTO (FAIL): il Ct dell'SPC non rientra nel range di validità e l'endpoint è al di sotto della soglia impostata.</li> <li>PCC – AMMESSO (PASS): tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>   |

| Risultato                           | Interpretazione   |
|-------------------------------------|---|
| <b>ERRORE (ERROR)</b>               | <p>Impossibile determinare la presenza o l'assenza delle sequenze bersaglio dell'RNA dei norovirus. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Norovirus GI – ERRORE (ERROR)</li> <li>• Norovirus GII – ERRORE (ERRORE)</li> <li>• PCC – RESPINTO (FAIL)*: uno o più risultati della verifica della sonda non sono validi.</li> </ul> <p>* Se la verifica della sonda ha avuto esito positivo, l'errore è attribuibile alla pressione massima, superiore al range accettabile.</p>                                   |
| <b>NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</b> | <p>Impossibile determinare la presenza o l'assenza delle sequenze bersaglio dell'RNA dei norovirus. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 17.2. <b>NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</b> indica che i dati raccolti sono insufficienti. Ad esempio, l'operatore ha interrotto un test che era in esecuzione oppure si è verificata un'interruzione di alimentazione.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Norovirus GI – NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• Norovirus GII – NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• PCC – NA (non applicabile).</li> </ul> |

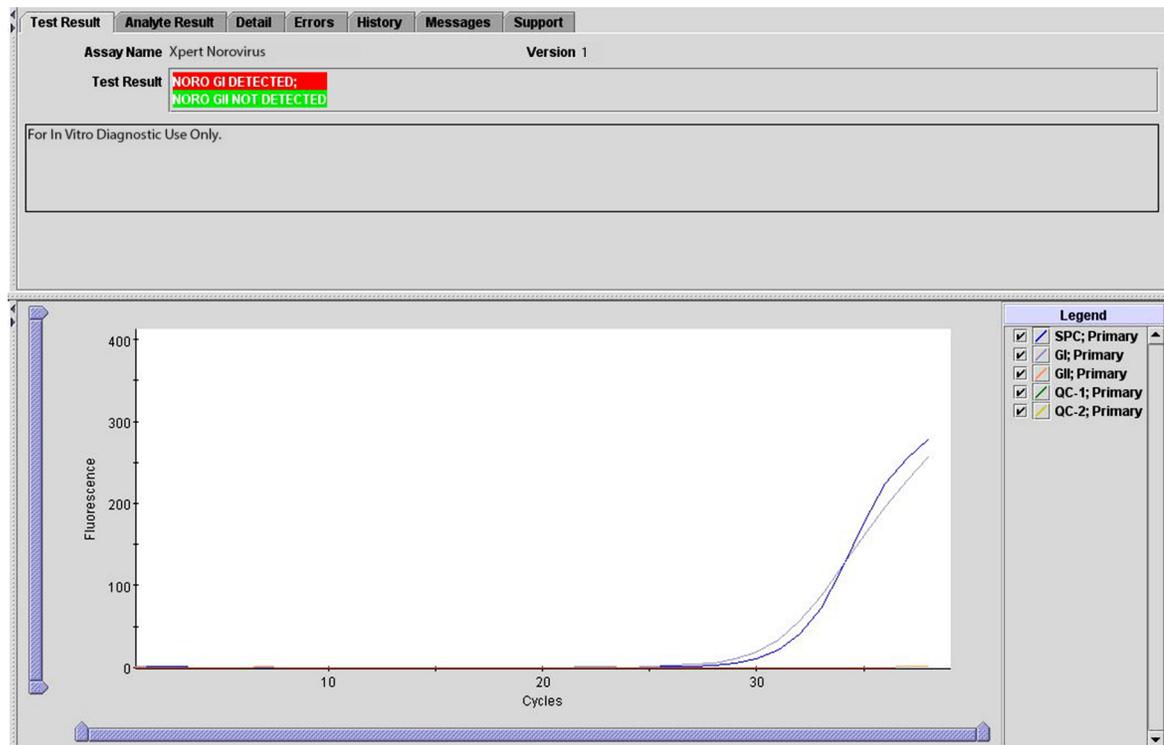


Figura 3. Norovirus GI rilevato; Norovirus GII non rilevato

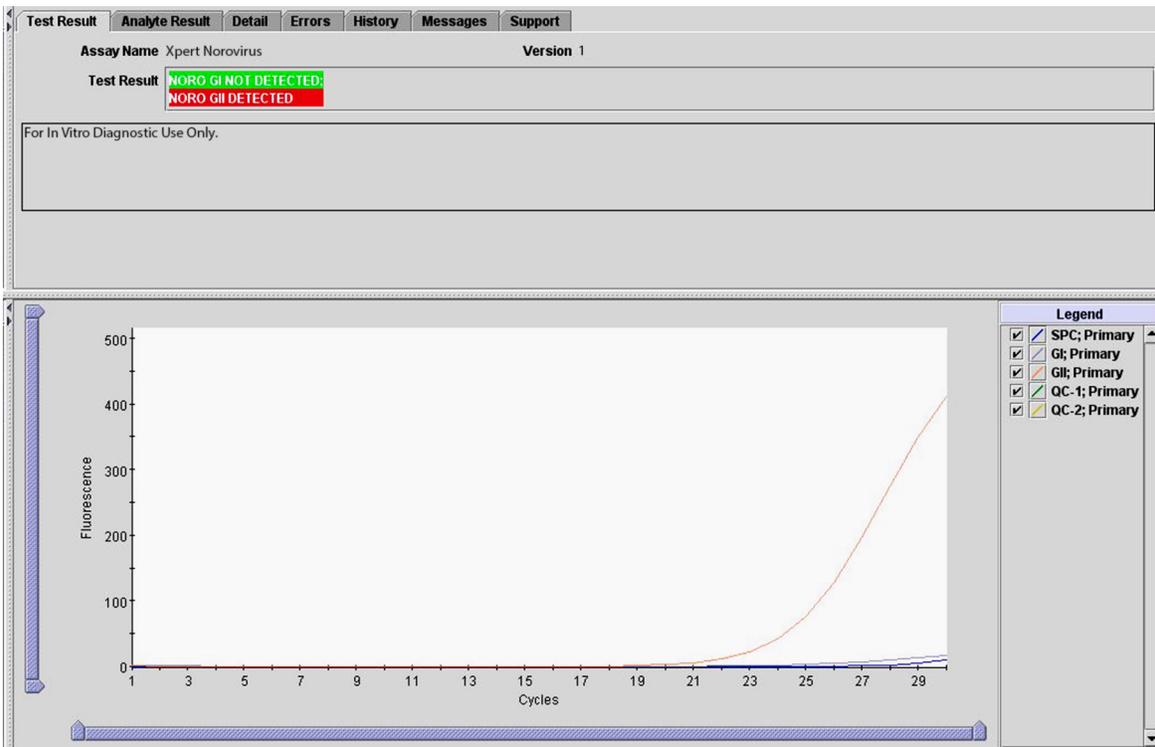


Figura 4. Norovirus GI non rilevato; Norovirus GII rilevato

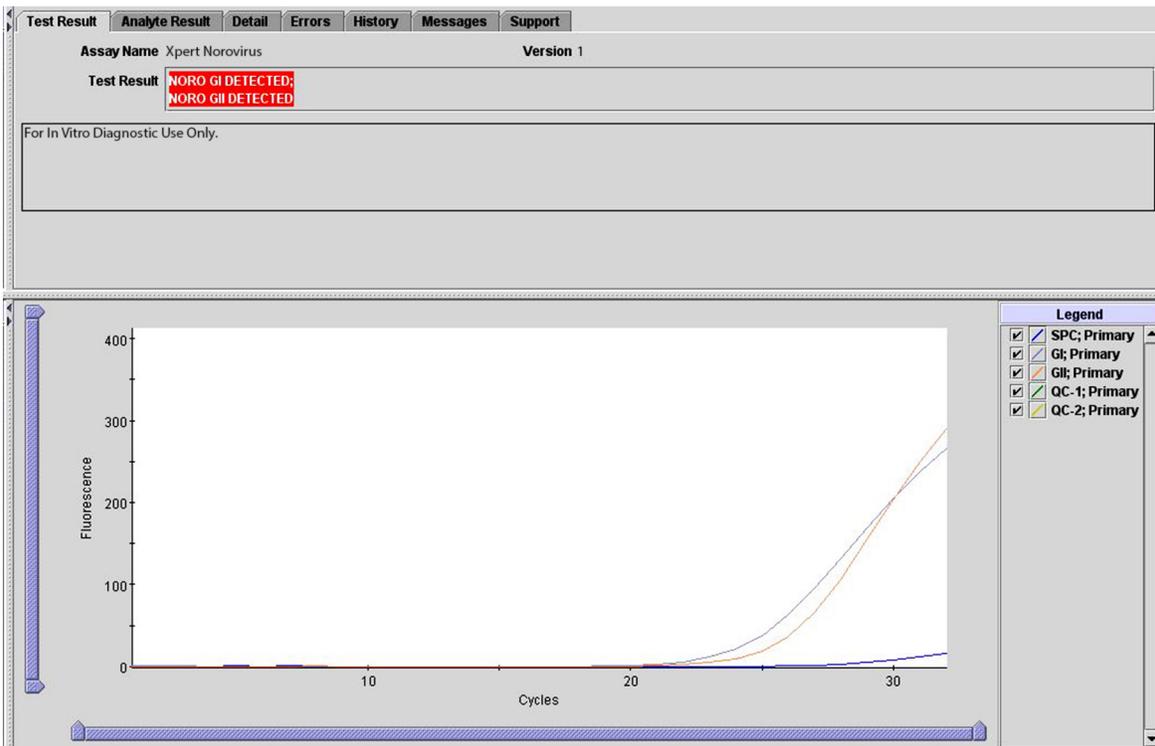


Figura 5. Norovirus GI rilevato; Norovirus GII rilevato

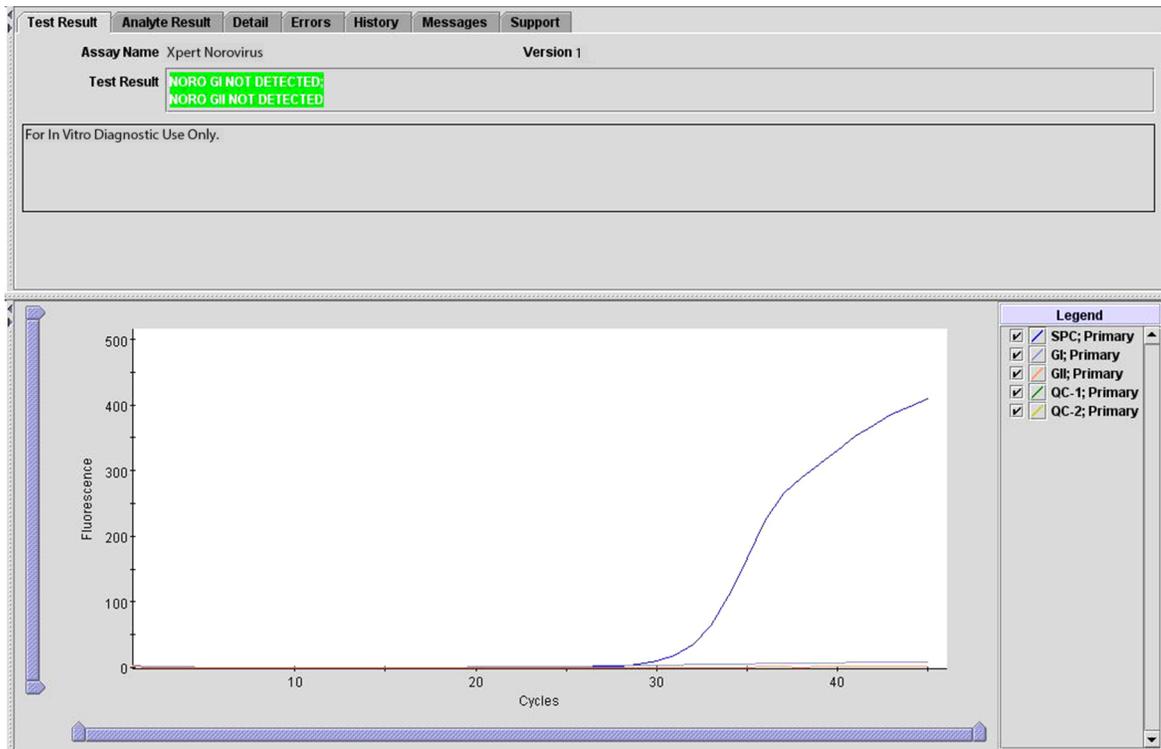


Figura 6. Norovirus GI non rilevato; Norovirus GII non rilevato

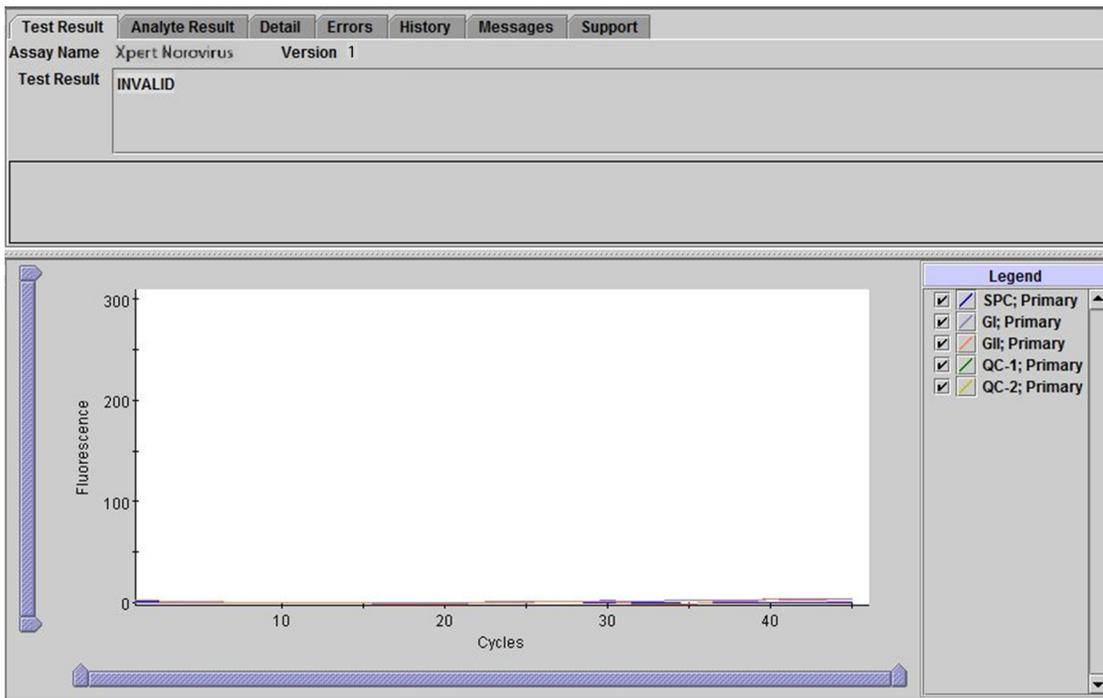


Figura 7. NON VALIDO (INVALID)

## 17 Ripetizioni del test

### 17.1 Motivi per ripetere il saggio

Se si ottiene uno dei risultati indicati qui di seguito, ripetere il test attenendosi alle istruzioni riportate nella Sezione 17.2. Procedura di ripetizione del test.

- Un risultato **NON VALIDO (INVALID)** indica che l'SPC non è stato superato. Il campione non è stato trattato correttamente, la PCR è stata inibita oppure il campione non è stato raccolto correttamente.
- Un risultato **ERRORE (ERROR)** potrebbe essere causato, fra l'altro, da un controllo per la verifica della sonda respinto o dal superamento dei limiti massimi di pressione.
- **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)** indica che i dati raccolti sono insufficienti. L'operatore, ad esempio, ha interrotto l'esecuzione di un test oppure si è verificata un'interruzione di corrente.

### 17.2 Procedura di ripetizione del test

Per ripetere il test sui campioni di analisi con risultato **NON VALIDO (INVALID)**, **ERRORE (ERROR)** o **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)**, utilizzare una cartuccia nuova (non riutilizzare la cartuccia) e un nuovo flacone di reagente per il campione.

1. Estrarre la cartuccia e il flacone di reagente per il campione dal kit del test Xpert Norovirus.
2. Dopo aver tolto il tappo dal flacone di reagente per il campione, inserire per qualche istante un tampone nel campione di feci non formate. Per la corretta quantità di campione di analisi da utilizzare per il test Xpert Norovirus, vedere la Figura 8.

**Nota** Avvolgere una garza sterile attorno all'asta del tampone e all'imboccatura del flacone per ridurre al minimo il rischio di contaminazione. Non ricoprire con le feci l'intera punta di fibra del tampone. Vedere la Figura 8. Se si preleva troppo materiale fecale, si potrebbero ottenere errori o risultati non validi.

**Campione troppo piccolo**



**Corretta quantità di campione**



**Campione in eccesso**



**Figura 8. Raccolta del campione sul tampone**

3. Dopo aver tolto il tappo dal flacone di reagente per il campione, inserire il tampone con campione fecale all'interno del flacone contenente il reagente per il campione.
4. Tenere il tampone vicino al bordo del flacone reggendolo dall'asta. Sollevare il tampone di qualche millimetro dal fondo del flacone e comprimere l'asta contro il bordo per spezzarla. Accertarsi che il tampone sia sufficientemente corto da consentire di chiudere bene il tappo.
5. Chiudere il tappo del flacone di reagente per il campione e miscelare con il vortex ad alta velocità per dieci secondi.
6. Aprire il coperchio della cartuccia. Usando una pipetta di trasferimento pulita (non in dotazione), trasferire l'intero contenuto del flacone di reagente per il campione nella camera della cartuccia del test Xpert Norovirus riservata al campione. Vedere la Figura 2.
7. Chiudere il coperchio della cartuccia e iniziare il test entro 30 minuti.

## 18 Limitazioni

- Solo per uso diagnostico in vitro.
- Le prestazioni del test Xpert Norovirus sono state convalidate utilizzando esclusivamente le procedure indicate in questo foglietto illustrativo.
- Qualsiasi modifica apportata a queste procedure può alterare le prestazioni del test. I risultati del test Xpert Norovirus devono essere interpretati in concomitanza con altri dati di laboratorio o clinici a disposizione del medico.
- Un campione di analisi che sia stato prelevato, manipolato o conservato in modo improprio, lo scambio di campioni o la presenza di un numero di microrganismi nel campione di analisi inferiore al limite di rilevamento del test possono produrre risultati errati. Per evitare risultati errati, è necessario attenersi scrupolosamente alle istruzioni descritte in questo foglietto illustrativo.
- Nei campioni di feci non formate, non trattati o senza conservanti, si potrebbe osservare interferenza in presenza di solfato di bario ( $\geq 1\%$  p/p) e cloruro di benzalconio a tutte le concentrazioni analizzate (1% p/v, 0,2%, p/v e 0,04% p/v).
- Eventuali mutazioni o polimorfismi nei siti di legame dei primer o delle sonde potrebbero influire sul rilevamento di varianti di norovirus nuove o sconosciute e determinare risultati falsi negativi.
- In caso di infezione mista da norovirus GI e norovirus GII in cui un genogruppo abbia un titolo più alto rispetto all'altro, il genogruppo con titolo più alto potrebbe essere indicato come rilevato, mentre il genogruppo con titolo più basso potrebbe essere indicato come non rilevato.

## 19 Valori attesi

Nello studio clinico del test Xpert Norovirus, sono stati inclusi complessivamente 914 campioni di feci non formate, freschi, non trattati o senza conservanti, prelevati in modo prospettico da sette centri partecipanti allo studio. Il numero e la percentuale di casi positivi al norovirus GI e al norovirus GII, calcolati per fascia di età, sono riportati nella Tabella 2.

**Tabella 2. Prevalenza osservata di GI e GII per fascia di età**

| Età (anni) | N. di positivi a GI | % di prevalenza osservata per GI | N. di positivi a GII | % di prevalenza osservata per GII |
|------------|---------------------|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| 0-1        | 0/8                 | 0                                | 0/8                  | 0                                 |
| >1-5       | 1/6                 | 16,7                             | 0/6                  | 0                                 |
| >5-12      | 0/10                | 0                                | 1/10                 | 10,0                              |
| >12-21     | 0/29                | 0                                | 3/29                 | 10,3                              |
| >21-65     | 9/520               | 1,7                              | 35/520               | 6,7                               |
| >65        | 6/341               | 1,8                              | 35/341               | 10,3                              |
| Totale     | 16/914              | 1,8                              | 74/914               | 8,1                               |

## 20 Caratteristiche prestazionali

### 20.1 Prestazioni cliniche

Le caratteristiche prestazionali del test Xpert Norovirus sono state valutate in sette istituti europei e statunitensi. I campioni di analisi dello studio erano costituiti da campioni di feci non formate non trattati o senza conservanti prelevati da soggetti con sintomi di gastroenterite acuta. Le prestazioni del test Xpert Norovirus sono state confrontate con un test di riferimento composito eseguito presso i Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) di Atlanta (GA, Stati Uniti).

Per il norovirus GI sono stati analizzati complessivamente 1403 campioni di analisi con il test Xpert Norovirus e il test di riferimento composito. Dei 1403 campioni di analisi, 914 erano freschi ed erano stati prelevati in modo prospettico e 489 erano congelati e provenivano da archivi di campioni. Per il norovirus GII sono stati analizzati complessivamente 1401 campioni di analisi con il test Xpert Norovirus e il test di riferimento composito. Dei 1401 campioni di analisi, 914 erano freschi ed erano stati prelevati in modo prospettico e 487 erano congelati e provenivano da archivi di campioni.

Sui campioni di analisi freschi e prelevati in modo prospettico, il test Xpert Norovirus ha dimostrato una PPA del 100% e una NPA del 99,6% per il rilevamento del norovirus GI, rispetto al test di riferimento composito (Tabella 3). Il test Xpert Norovirus ha dimostrato una PPA del 98,5% e una NPA del 98,8% per il rilevamento del norovirus GII (Tabella 4).

Sui campioni di analisi congelati e provenienti da archivi di campioni, il test Xpert Norovirus ha dimostrato una PPA del 98,1% e una NPA del 94,6% per il rilevamento del norovirus GI, rispetto al test di riferimento composito (Tabella 5). Il test Xpert Norovirus ha dimostrato una PPA del 100% e una NPA del 96,8% per il rilevamento del norovirus GII (Tabella 6).

**Tabella 3. Prestazioni di Xpert Norovirus per GI rispetto al test di riferimento composito - Campioni freschi**

|                 |        | Test di riferimento composito |                                |        |
|-----------------|--------|-------------------------------|--------------------------------|--------|
|                 |        | POS                           | NEG                            | Totale |
| Xpert Norovirus | POS    | 12                            | 4                              | 16     |
|                 | NEG    | 0                             | 898                            | 898    |
|                 | Totale | 12                            | 902                            | 914    |
|                 |        | PPA (IC al 95%)               | 100% (IC al 95%: 73,5-100) –   |        |
|                 |        | NPA (IC al 95%)               | 99,6% (IC al 95%: 98,9-99,9) – |        |

**Tabella 4. Prestazioni di Xpert Norovirus per GII rispetto al test di riferimento composito - Campioni freschi**

|                 |        | Test di riferimento composito |                                |        |
|-----------------|--------|-------------------------------|--------------------------------|--------|
|                 |        | POS                           | NEG                            | Totale |
| Xpert Norovirus | POS    | 64                            | 10                             | 74     |
|                 | NEG    | 1                             | 839                            | 840    |
|                 | Totale | 65                            | 849                            | 914    |
|                 |        | PPA (IC al 95%)               | 98,5% (IC al 95%: 91,7-100) –  |        |
|                 |        | NPA (IC al 95%)               | 98,8% (IC al 95%: 97,8-99,4) – |        |

**Tabella 5. Prestazioni di Xpert Norovirus per GI rispetto al test di riferimento composito - Campioni congelati**

|                 |        | Test di riferimento composito |                                |        |
|-----------------|--------|-------------------------------|--------------------------------|--------|
|                 |        | POS                           | NEG                            | Totale |
| Xpert Norovirus | POS    | 101                           | 21                             | 122    |
|                 | NEG    | 2                             | 365                            | 367    |
|                 | Totale | 103                           | 386                            | 489    |
|                 |        | PPA (IC al 95%)               | 98,1% (IC al 95%: 93,2-99,8) – |        |
|                 |        | NPA (IC al 95%)               | 94,6% (IC al 95%: 91,8-96,6) – |        |

**Tabella 6. Prestazioni di Xpert Norovirus per GII rispetto al test di riferimento composito - Campioni congelati**

|  |  | Test di riferimento composito |     |        |
|--|--|-------------------------------|-----|--------|
|  |  | POS                           | NEG | Totale |

|                 |        | Test di riferimento composito |                                |        |
|-----------------|--------|-------------------------------|--------------------------------|--------|
|                 |        | POS                           | NEG                            | Totale |
| Xpert Norovirus | POS    | 109                           | 12                             | 121    |
|                 | NEG    | 0                             | 366                            | 366    |
|                 | Totale | 109                           | 378                            | 487    |
|                 |        | PPA (IC al 95%)               | 100% (IC al 95%: 73,5-100) –   |        |
|                 |        | NPA (IC al 95%)               | 96,8% (IC al 95%: 94,5-98,3) – |        |

## 21 Prestazioni analitiche

### 21.1 Sensibilità analitica (limite di rilevamento)

Lo studio sul limite di rilevamento (LoD) è stato eseguito per valutare la sensibilità analitica del test Xpert Norovirus con campioni clinici fecali positivi contenenti il norovirus GI.3 o il norovirus GII.4 diluiti in una matrice di pool di campioni fecali negativi. Il limite di rilevamento è definito come la concentrazione (copie/ml) più bassa per campione riproducibile che può essere distinta dai campioni negativi con un intervallo di confidenza del 95%. I replicati di almeno 23 campioni sono stati valutati a sette concentrazioni per il norovirus GI.3 e il norovirus GII.4 e i LoD sono stati stimati mediante analisi probit. I LoD stimati sono stati confermati analizzando almeno 20 campioni replicati con virus diluiti alle concentrazioni LoD stimate.

La stima puntuale del LoD e il LoD confermato per ciascun genogruppo analizzato sono riepilogati nella Tabella 7.

Tabella 7. Limite di rilevamento del test Xpert Norovirus

| Genogruppo/ceppo di norovirus | Limite di rilevamento (IC al 95%)  |
|-------------------------------|--|
| GI.3                          | $5,7 \times 10^5$ (copie/ml) ( $4,64 \times 10^5$ – $6,67 \times 10^5$ ) |
| GII.4                         | $3,0 \times 10^5$ (copie/ml) ( $1,25 \times 10^5$ – $1,78 \times 10^5$ ) |

### 21.2 Specificità analitica (reattività crociata)

La specificità analitica del test Xpert Norovirus è stata valutata analizzando un pannello di 68 microrganismi, composto da 54 ceppi batterici, 1 fungo, 9 virus e 4 parassiti, rappresentanti i patogeni comuni della gastroenterite o quelli potenzialmente presenti nelle feci. Sono stati analizzati almeno tre replicati di tutti i ceppi batterici e fungini a concentrazioni  $\geq 10^6$  UFC/ml; almeno tre replicati di tutti i virus a concentrazioni  $\geq 10^5$  TCID50/ml ad eccezione di due virus ottenuti da campioni clinici a concentrazioni ignote; almeno tre replicati di tutti i parassiti a concentrazioni  $\geq 10^6$  copie/ml. Tutti i microrganismi analizzati sono stati indicati correttamente dal test Xpert Norovirus come **NORO GI NON RILEVATO; NORO GII NON RILEVATO (NORO GI NOT DETECTED; NORO GII NOT DETECTED)**. La specificità analitica è stata del 100%. I risultati sono riportati nella Tabella 8.

Tabella 8. Specificità analitica del test Xpert Norovirus

| Microrganismo                             | ID ceppo   | Concentrazione            |
|---|------------|---------------------------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i>            | CCUG 3477  | $>3,0 \times 10^8$ UFC/ml |
| <i>Anaerococcus prevotii</i> <sup>a</sup> | ATCC 9321  | $6,7 \times 10^8$ UFC/ml  |
| <i>Bacterioides fragilis</i> <sup>a</sup> | ATCC 25285 | $1,4 \times 10^9$ UFC/ml  |
| <i>Campylobacter coli</i>                 | ATCC 43478 | $1,8 \times 10^8$ UFC/ml  |
| <i>Campylobacter jejuni</i>               | ATCC 33560 | $1,3 \times 10^8$ UFC/ml  |
| <i>Campylobacter lari</i>                 | ATCC 35221 | $3,4 \times 10^7$ UFC/ml  |

| <b>Microrganismo</b>                              | <b>ID ceppo</b> | <b>Concentrazione</b>         |
|---|-----------------|-------------------------------|
| <i>Citrobacter freundii</i>                       | ATCC 33128      | 1,5 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml  |
| <i>Clostridium difficile</i> <sup>a</sup>         | ATCC 9689       | 2,2 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Clostridium sordelli</i> <sup>a</sup>          | DSMZ 2141       | 2,0 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Eggerthella lenta</i>                          | ATCC 43055      | >3,0 x 10 <sup>7</sup> UFC/ml |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                       | ATCC 70021      | 1,0 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml  |
| <i>Enterococcus casseliflavus</i>                 | ATCC 25788      | 1,0 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml  |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                      | ATCC 29212      | 5,4 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Enterococcus faecium</i>                       | ATCC 9756       | 8,2 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Enterococcus gallinarum</i>                    | ATCC 49573      | 4,5 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Escherichia coli</i> O157:H7                   | ATCC 43888      | 8,4 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Escherichia coli</i> O26:H11                   | CDC 033014      | 7,4 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Escherichia coli</i> O45:H2                    | CDC 003039      | 3,3 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Escherichia coli</i> O103:H11                  | CDC 063008      | 5,4 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Escherichia coli</i> O11                       | CDC 201114      | 6,9 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Escherichia coli</i> O121                      | CDC 023211      | 1,4 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml  |
| <i>Escherichia coli</i> O145                      | CDC 993311      | 7,1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Escherichia hermannii</i>                      | ATCC 33650      | 1,5 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml  |
| <i>Fusobacterium necrophorum</i> <sup>a</sup>     | ATCC 31647      | 9,6 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Helicobacter pylori</i>                        | CCUG 1784       | 1,5 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                      | ATCC 70063      | 1,2 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml  |
| <i>Lactobacillus jensenii</i>                     | ATCC 25258      | 4,0 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Listeria monocytogenes</i>                     | CCUG 3358       | 1,2 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml  |
| <i>Micrococcus luteus</i>                         | ATCC 4698       | 1,8 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Morganella morganii</i>                        | ATCC 49948      | 1,3 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml  |
| <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <sup>a</sup> | CCUG 7835       | 1,5 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml  |
| <i>Plesiomonas shigelloides</i>                   | ATCC 51903      | 3,1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Prevotella oralis</i> <sup>a</sup>             | ATCC 33269      | 1,2 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml  |
| <i>Proteus mirabilis</i>                          | ATCC 43071      | 1,1 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml  |
| <i>Proteus vulgaris</i>                           | ATCC 49132      | 1,8 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml  |
| <i>Providencia alcalifaciens</i>                  | CCUG 6325       | 1,8 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml  |
| <i>Providencia stuartii</i>                       | ATCC 49809      | 1,3 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                     | ATCC 27853      | 6,3 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Pseudomonas fluorescens</i>                    | ATCC 13525      | >3,0 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml |
| <i>Pseudomonas putida</i>                         | ATCC 49128      | 5,5 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml  |
| <i>Salmonella agona</i>                           | ATCC 51957      | 1,2 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml  |

| Microrganismo                              | ID ceppo    | Concentrazione                  |
|--|-------------|---------------------------------|
| <i>Salmonella bongori</i>                  | ATCC 43975  | 1,7 x 10 <sup>9</sup> UFC/ml    |
| <i>Salmonella enterica</i>                 | ATCC 13314  | 9,2 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml    |
| <i>Serratia marcescens</i>                 | ATCC 43862  | 3,8 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml    |
| <i>Shigella flexneri</i>                   | ATCC 12022  | 8,1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml    |
| <i>Shigella sonnei</i>                     | ATCC 25931  | >3,0 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>               | ATCC 25923  | 8,8 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml    |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>          | ATCC 14990  | >3,0 x 10 <sup>7</sup> UFC/ml   |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)      | ATCC 12386  | 9,6 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml    |
| <i>Streptococcus dysgalactiae</i>          | ATCC 43078  | 7,2 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml    |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>              | ATCC 19615  | 5,5 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml    |
| <i>Vibrio cholerae</i> <sup>b</sup>        | CCUG 9118   | 5,2 x 10 <sup>9</sup> copie/ml  |
| <i>Vibrio parahaemolyticus</i>             | ATCC 17802  | 3,8 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml    |
| <i>Yersinia enterocolitica</i>             | ATCC 9610   | 7,1 x 10 <sup>8</sup> UFC/ml    |
| <i>Adenovirus</i>                          | Tipo 31     | 3,6 x 10 <sup>5</sup> TCID50/ml |
| <i>Adenovirus</i>                          | Tipo 40     | 2,8 x 10 <sup>7</sup> TCID50/ml |
| <i>Adenovirus</i>                          | Tipo 41     | 4,6 x 10 <sup>7</sup> TCID50/ml |
| <i>Astrovirus</i> <sup>c</sup>             | --          | Non applicabile <sup>d</sup>    |
| <i>Coxsackievirus</i>                      | Tipo B5     | 1,4 x 10 <sup>5</sup> TCID50/ml |
| <i>Echovirus</i>                           | 11          | 3,3 x 10 <sup>9</sup> TCID50/ml |
| <i>Parechovirus</i>                        | Tipo 6      | 1,9 x 10 <sup>7</sup> TCID50/ml |
| <i>Rotavirus</i>                           | Tipo Wa     | 1,0 x 10 <sup>6</sup> TCID50/ml |
| <i>Sapovirus</i> <sup>c</sup>              | --          | Non applicabile <sup>e</sup>    |
| <i>Candida albicans</i>                    | ATCC 10231  | >3,0 x 10 <sup>7</sup> UFC/ml   |
| <i>Blastocystis hominis</i> <sup>b</sup>   | BT1         | 1,0 x 10 <sup>9</sup> copie/ml  |
| <i>Cryptosporidium parvum</i> <sup>b</sup> | Iowa        | 6,1 x 10 <sup>9</sup> copie/ml  |
| <i>Giardia lamblia</i> <sup>b</sup>        | Portland-1  | 3,05 x 10 <sup>9</sup> copie/ml |
| <i>Entamoeba histolytica</i> <sup>b</sup>  | ATCC 30459D | 4,9 x 10 <sup>6</sup> copie/ml  |

<sup>a</sup> Batteri strettamente anaerobi.

<sup>b</sup> Analizzato come DNA genomico.

<sup>c</sup> Campione clinico.

<sup>d</sup> Per i campioni clinici di Astrovirus ottenuti dall'università KUL la concentrazione non è nota; i valori Ct in base al saggio KUL rientravano nell'intervallo 12-27.

<sup>e</sup> Per i campioni clinici di Sapovirus ottenuti dall'università KUL la concentrazione non è nota; i valori Ct in base al saggio KUL rientravano nell'intervallo 19-23.

### 21.3 Reattività analitica (inclusività)

La reattività analitica del test Xpert Norovirus è stata valutata su trentuno genotipi rappresentanti entrambi i genogruppi di norovirus (GI e GII). I trentuno ceppi di norovirus valutati in questo studio sono stati analizzati vicino alla concentrazione LoD del saggio (Tabella 9). Sono stati analizzati tre replicati per ciascun ceppo.

**Tabella 9. Risultati sulla reattività analitica del test Xpert Norovirus**

| Ceppo di norovirus          | Concentrazione stimata (copie/ml) <sup>a</sup> | Risultato |     |
|-----------------------------|--|-----------|-----|
|                             |  | GI        | GII |
| GI.1                        | 9,0 x 10 <sup>6</sup>                          | POS       | NEG |
| GI.2                        | 3,7 x 10 <sup>8</sup>                          | POS       | NEG |
| GI.3                        | 1,4 x 10 <sup>6</sup>                          | POS       | NEG |
| GI.4                        | 1,0 x 10 <sup>5</sup>                          | POS       | NEG |
| GI.5 <sup>b</sup>           | 2,5 x 10 <sup>5</sup>                          | POS       | NEG |
| GI.6 <sup>b</sup>           | 2,5 x 10 <sup>5</sup>                          | POS       | NEG |
| GI.7 <sup>b</sup>           | 2,5 x 10 <sup>5</sup>                          | POS       | NEG |
| GI.8                        | 3,7 x 10 <sup>5</sup>                          | POS       | NEG |
| GI.14                       | 3,0 x 10 <sup>6</sup>                          | POS       | NEG |
| GII.1                       | 3,6 x 10 <sup>6</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.2                       | 1,1 x 10 <sup>5</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.3 <sup>b</sup>          | 1,3 x 10 <sup>3</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.4 (2006a)               | 1,2 x 10 <sup>5</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.4 (2006b)               | 2,4 x 10 <sup>5</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.4 (2008)                | 4,3 x 10 <sup>5</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.4 (2009)<br>New Orleans | 1,7 x 10 <sup>5</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.4 (2010)                | 9,6 x 10 <sup>4</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.4 (2012) Sydney         | 1,2 x 10 <sup>5</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.5 <sup>b</sup>          | 1,3 x 10 <sup>3</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.6 <sup>b</sup>          | 1,3 x 10 <sup>3</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.7                       | 8,0 x 10 <sup>4</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.8 <sup>b</sup>          | 1,3 x 10 <sup>3</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.9 <sup>b</sup>          | 1,3 x 10 <sup>3</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.10 <sup>b</sup>         | 1,3 x 10 <sup>3</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.11                      | 2,6 x 10 <sup>5</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.12                      | 5,7 x 10 <sup>5</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.13                      | 6,9 x 10 <sup>5</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.14                      | 1,5 x 10 <sup>5</sup>                          | NEG       | POS |

| Ceppo di norovirus  | Concentrazione stimata (copie/ml) <sup>a</sup> | Risultato |     |
|---------------------|--|-----------|-----|
|                     |  | GI        | GII |
| GII.15              | 1,7 x 10 <sup>5</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.16 <sup>b</sup> | 1,3 x 10 <sup>3</sup>                          | NEG       | POS |
| GII.17 <sup>b</sup> | 1,3 x 10 <sup>3</sup>                          | NEG       | POS |

<sup>a</sup> È stata fornita una concentrazione stimata o titolo sulla base di un valore Ct (data la difficoltà nella coltura delle particelle di norovirus, non è possibile fornire una concentrazione esatta). Il valore Ct per ciascun campione di analisi clinico nello studio di inclusività è stato estrapolato dal titolo ottenuto dallo studio sul LoD per campioni GI e GII ben caratterizzati utilizzando una curva standard presso i CDC.

<sup>b</sup> Per questi ceppi sono stati utilizzati trascritti di RNA nudo; i campioni clinici non erano disponibili al momento dell'analisi.

## 21.4 Studio sulle sostanze interferenti

Le sostanze potenzialmente interferenti che possono essere presenti nelle feci sono state valutate in relazione diretta alle prestazioni del test Xpert Norovirus. Tra queste sono incluse emoglobina, mucina, colesterolo, trigliceridi e sangue intero oltre ad ulteriori sostanze endogene ed esogene riportate nella Tabella 10.

I campioni negativi sono stati analizzati in replicati di 8 con ciascuna sostanza in una matrice di campioni fecali negativi per determinare l'effetto del controllo per il trattamento dei campioni (SPC) sulle prestazioni. I campioni positivi sono stati analizzati in replicati di 8 per sostanza con un isolato clinico di norovirus GI e uno di norovirus GII vicino al LoD.

Tutti i risultati sono stati confrontati con i controlli positivi e negativi preparati nella matrice fecale negativa. Tutti i campioni di controllo positivi e negativi validi sono stati indicati correttamente con il test Xpert Norovirus.

L'inibizione del test Xpert Norovirus è stata osservata in presenza di cloruro di benzalconio (1% p/v, 0,2% p/v e 0,04% p/v). Con cloruro di benzalconio 1% p/v sono stati indicati risultati falsi negativi per la sequenza bersaglio del norovirus GII. In presenza di solfato di bario (5% p/p), è stato osservato un effetto inibitorio statisticamente significativo sul Ct del norovirus GII in campioni positivi rispetto al controllo (valore  $p < 0,05$ ). In presenza di solfato di bario (1% p/p) non è stato osservato alcun effetto statisticamente significativo sul Ct del norovirus GII rispetto al controllo.

Nessun'altra sostanza potenzialmente interferente è risultata essere inibitoria e per queste sostanze non è stato segnalato alcun risultato falso negativo.

**Tabella 10. Sostanze potenzialmente interferenti per Xpert Norovirus**

| Sostanze endogene                        |  |                           |
|--|--|---------------------------|
| Sostanza                                 | Descrizione/Principio attivo                 | Concentrazione analizzata |
| Colesterolo                              | Grasso fecale/colesterolo                    | 5% p/v                    |
| Emoglobina                               | Emoglobina umana                             | 12,5% p/v                 |
| Mucina                                   | Proteina mucina purificata                   | 5% p/v                    |
| Acido stearico/<br>acido palmitico (1:1) | Acidi grassi/acido stearico, acido palmitico | 5% p/v                    |
| Trigliceride                             | Grasso fecale/<br>miscela di trigliceridi    | 5% p/v                    |
| Sangue intero                            | Sangue intero umano                          | 10% v/v                   |
| Sostanze esogene                         |  |                           |
| Sostanza                                 | Descrizione/Principio attivo                 | Concentrazione analizzata |
| Acetaminofene                            | Acetaminofene                                | 5% p/v                    |
| Amoxicillina                             | Antibiotico/amoxicillina                     | 5% p/v                    |
| Ampicillina                              | Sale sodico di ampicillina                   | 152 µmol/l                |

| Sostanze endogene                         |   |                     |
|---|---|---------------------|
| Aspartame                                 | Aspartame   | 5% p/v              |
| Solfato di bario                          | Mezzo di contrasto/solfato di bario                               | 5% p/p, 1% p/p      |
| Cloruro di benzalconio, alcol commerciale | Salviette antisettiche/cloruro di benzalconio in etanolo          | 1%, 0,2%, 0,04% p/v |
| Subsalicilato di bismuto                  | Subsalicilato di bismuto (III) (principio attivo del Peptobismol) | 1% p/v              |
| CaCO <sub>3</sub>                         | Carbonato di calcio   | 5% p/v              |
| Idrocortisone                             | Idrocortisone   | 50% p/v             |
| Ibuprofene                                | Ibuprofene  | 5% p/v              |
| Imodium                                   | Loperamide cloridrato   | 5% v/v              |
| Kaopectate                                | Attapulgite   | 5 mg/ml             |
| Metronidazolo                             | Metronidazolo   | 5% p/v              |
| Micostatina                               | Nistatina   | 50% p/p             |
| Naprosyn                                  | Sodio di naprossene   | 2,2 µmol/ml         |
| Novaluzid                                 | Mg(OH) <sub>2</sub> , Al(OH) <sub>3</sub> e MgCO <sub>3</sub>     | 5% p/v              |
| Polimixina B solfato bacitracina zinco    | Polisporina/polimixina B solfato e bacitracina zinco              | 50% p/v             |
| Pursennid                                 | Senna-glicosidi   | 5% p/v              |
| Rexall, olio minerale lassativo           | Olio minerale   | 50% v/v             |

## 21.5 Studio sulla contaminazione da carry-over

È stato condotto uno studio allo scopo di dimostrare che l'impiego delle cartucce chiuse monouso GeneXpert previene la contaminazione da carry-over durante l'analisi di campioni negativi dopo l'analisi di campioni fortemente positivi all'interno dello stesso modulo GeneXpert. Lo studio prevedeva l'uso di un campione negativo trattato nello stesso modulo GeneXpert immediatamente dopo un campione di norovirus GII altamente positivo. Questo schema di analisi è stato ripetuto 21 volte tra due moduli GeneXpert per un totale di 42 sessioni analitiche, utilizzando 20 campioni di analisi positivi e 22 campioni di analisi negativi. I 19 campioni positivi sono stati tutti indicati correttamente come **NORO GI NON RILEVATO; NORO GII RILEVATO (NORO GI NOT DETECTED; NORO GII DETECTED)** e un campione positivo è stato indicato come **ERRORE (ERROR)**. I 22 campioni negativi sono stati tutti indicati correttamente come **NORO GI NON RILEVATO; NORO GII NON RILEVATO (NORO GI NOT DETECTED; NORO GII NOT DETECTED)**.

## 22 Riproducibilità

Un pannello di 7 campioni di analisi con varie concentrazioni di norovirus GI e norovirus GII è stato analizzato due volte nell'arco di cinque giorni diversi da due operatori diversi, presso tre centri (7 campioni x 2 volte/giorno x 5 giorni x 2 operatori x 3 centri). In ognuno dei 3 centri di analisi è stato utilizzato un lotto di cartucce per il test Xpert Norovirus. Il test Xpert Norovirus è stato eseguito in base alla procedura prevista. I risultati sono riepilogati nella Tabella 11.

Tabella 11. Riepilogo dei risultati di riproducibilità

| ID campione     | Centro 1     | Centro 2      | Centro 3      | Totale        |
|-----------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Neg             | 100% (20/20) | 100% (20/20)  | 100% (20/20)  | 100% (60/60)  |
| GI - Neg. alto  | 30,0% (6/20) | 15,0% (3/20)  | 30,0% (6/20)  | 25,0% (15/60) |
| GI - Pos. basso | 100% (20/20) | 85,0% (17/20) | 95,0% (19/20) | 93,3% (56/60) |

| ID campione       | Centro 1      | Centro 2      | Centro 3      | Totale                    |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|
| GI - Pos. moder.  | 100% (19/19)  | 100% (20/20)  | 100% (20/20)  | 100% (59/59) <sup>a</sup> |
| GII - Neg. alto   | 25,0% (5/20)  | 30,0% (6/20)  | 35,0% (7/20)  | 30,0% (18/60)             |
| GII - Pos. basso  | 100% (20/20)  | 95,0% (19/20) | 90,0% (18/20) | 95,0% (57/60)             |
| GII - Pos. moder. | 95,0% (19/20) | 100% (20/20)  | 100% (20/20)  | 98,3% (59/60)             |

<sup>a</sup> Un campione risultato indeterminato per 2 volte

La riproducibilità del test Xpert Norovirus è stata inoltre valutata in termini di segnale di fluorescenza espresso in valori Ct per ciascun bersaglio rilevato. La media, la deviazione standard (DS) e il coefficiente di variazione (CV) tra i centri, tra i giorni e tra gli operatori per ciascun elemento del pannello sono riportati nella Tabella 12.

Tabella 12. Riepilogo dei dati di riproducibilità

| Campione                       | Canale del saggio (analita) | N <sup>a</sup> | Ct medio | Tra centri |        | Tra giorni |        | Tra operatori |        | All'interno del saggio |        | Totale |        |
|--------------------------------|-----------------------------|----------------|----------|------------|--------|------------|--------|---------------|--------|------------------------|--------|--------|--------|
|                                |                             |                |          | DS         | CV (%) | DS         | CV (%) | DS            | CV (%) | DS                     | CV (%) | DS     | CV (%) |
| Neg                            | SPC                         | 60             | 31,9     | 0,17       | 0,5    | 0,06       | 0,2    | 0,06          | 0,2    | 0,26                   | 0,8    | 0,32   | 1,0    |
| GI - Neg. alto                 | GI                          | 60             | 39,4     | 0          | 0      | 0,46       | 1,2    | 0             | 0      | 1,80                   | 4,6    | 1,86   | 4,7    |
| GI - Pos. basso                | GI                          | 59             | 37,9     | 0,29       | 0,8    | 0          | 0      | 0,36          | 1,0    | 1,03                   | 2,7    | 1,13   | 3,0    |
| GI - Pos. moder. <sup>b</sup>  | GI                          | 57             | 34,7     | 0,09       | 0,2    | 0,07       | 0,2    | 0             | 0      | 0,41                   | 1,2    | 1,01   | 1,2    |
| GII - Neg. alto                | GII                         | 54             | 38,9     | 0          | 0      | 0          | 0      | 0,77          | 2,0    | 1,77                   | 4,5    | 1,93   | 5,0    |
| GII - Pos. basso               | GII                         | 60             | 37,3     | 0          | 0      | 0          | 0      | 0,58          | 1,6    | 1,33                   | 3,6    | 1,45   | 3,9    |
| GII - Pos. moder. <sup>b</sup> | GII                         | 59             | 34,3     | 0,22       | 0,6    | 0          | 0      | 0             | 0      | 0,45                   | 1,3    | 0,50   | 1,5    |

<sup>a</sup> Risultati con valori Ct diversi da zero su 60

<sup>b</sup> n=3 campioni con valori erratici (2 GI Pos. moder. e 1 GII Pos. moder.) che superavano le 5 deviazioni standard dalla media sono stati considerati erratici e sono stati eliminati dall'analisi.

## 23 Precisione del sistema di strumentazione

È stato condotto uno studio di precisione interno per confrontare le prestazioni dei sistemi di strumentazione GeneXpert Dx e GeneXpert Infinity. Un pannello di 7 campioni con varie concentrazioni di norovirus GI e norovirus GII è stato analizzato da due operatori in 12 giorni diversi. Ogni operatore ha condotto quattro sessioni analitiche al giorno per ogni campione di analisi del pannello su ciascuno dei due sistemi di strumentazione (7 campioni x 4 volte al giorno x 12 giorni x 2 operatori x 2 sistemi di strumentazione). Per lo studio sono stati utilizzati tre lotti di cartucce del test Xpert Norovirus. Il test Xpert Norovirus è stato eseguito in base alla procedura prevista. I risultati sono riepilogati nella Tabella 13.

Tabella 13. Riepilogo dei risultati di precisione dei sistemi di strumentazione (Dx rispetto a Infinity)

| Campione                      | GeneXpert Dx                 |                  |                  | Infinity         |                  |                  | % concordanza totale per campione |
|-------------------------------|------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------------------|
|                               | Op 1                         | Op 2             | Strum            | Op 1             | Op 2             | Strum            |                                   |
| Neg                           | 100%<br>(48/48)              | 100%<br>(48/48)  | 100%<br>(96/96)  | 100%<br>(48/48)  | 100%<br>(48/48)  | 100%<br>(96/96)  | 100% (192/192)                    |
| GI - Neg. alto                | 14,6%<br>(7/48)              | 10,4%<br>(5/48)  | 12,5%<br>(12/96) | 14,6%<br>(7/48)  | 25,0%<br>(12/48) | 19,8%<br>(19/96) | 16,2% (31/192)                    |
| GI - Pos. basso               | 100%<br>(48/48)              | 97,9%<br>(47/48) | 99,0%<br>(95/96) | 97,9%<br>(47/48) | 97,9%<br>(47/48) | 97,9%<br>(94/96) | 98,4% (189/192)                   |
| GI - Pos. moder. <sup>a</sup> | 100% <sup>a</sup><br>(47/47) | 100%<br>(48/48)  | 100%<br>(95/95)  | 100%<br>(48/48)  | 100%<br>(48/48)  | 100%<br>(96/96)  | 100% (191/191)                    |
| GII - Neg. alto               | 25,0%<br>(12/48)             | 29,2%<br>(14/48) | 27,1%<br>(26/96) | 29,2%<br>(14/48) | 31,3%<br>(15/48) | 30,2%<br>(29/96) | 28,7% (55/192)                    |

| Campione          | GeneXpert Dx     |                  |                  | Infinity         |                              |                  | % concordanza totale per campione |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------------|------------------|-----------------------------------|
|                   | Op 1             | Op 2             | Strum            | Op 1             | Op 2                         | Strum            |                                   |
| GII - Pos. basso  | 89,6%<br>(43/48) | 89,6%<br>(43/48) | 89,6%<br>(86/96) | 83,3%<br>(40/48) | 95,7%<br>(44/46)             | 87,5%<br>(84/96) | 88,5% (170/192)                   |
| GII - Pos. moder. | 100%<br>(48/48)  | 100%<br>(48/48)  | 100%<br>(96/96)  | 100%<br>(48/48)  | 100% <sup>b</sup><br>(47/47) | 100%<br>(95/95)  | 100% (191/191)                    |

<sup>a</sup> Un campione GI Pos. moder. non analizzato

<sup>b</sup> Un campione GII Pos. moder. indeterminato e non rianalizzato.

La precisione del test Xpert Norovirus è stata inoltre valutata in termini di segnale di fluorescenza espresso in valori Ct per ciascun bersaglio rilevato. La media, la deviazione standard (DS) e il coefficiente di variazione (CV) tra gli strumenti, tra i lotti, tra i giorni, tra gli operatori e all'interno dei saggi per ciascun elemento del pannello sono riportati nella Tabella 14.

**Tabella 14. Riepilogo dei dati sullo studio di precisione**

| Campione          | Canale del saggio (analita) | N <sup>a</sup> | Ct medio | Tra strumenti |        | Tra lotti |        | Tra giorni |        | Tra operatori |        | All'interno del saggio |        | Totale |        |
|-------------------|-----------------------------|----------------|----------|---------------|--------|-----------|--------|------------|--------|---------------|--------|------------------------|--------|--------|--------|
|                   |                             |                |          | DS            | CV (%) | DS        | CV (%) | DS         | CV (%) | DS            | CV (%) | DS                     | CV (%) | DS     | CV (%) |
| Neg               | SPC                         | 192            | 31,8     | 0             | 0      | 0,44      | 1,4    | 0          | 0      | 0,08          | 0,2    | 0,39                   | 1,2    | 0,59   | 1,9    |
| GI - Neg. alto    | GI                          | 188            | 38,6     | 0,19          | 0,5    | 0,25      | 0,7    | 0,18       | 0,5    | 0             | 0      | 1,40                   | 3,6    | 1,45   | 3,8    |
| GI - Pos. basso   | GI                          | 192            | 37,1     | 0,39          | 1,1    | 0,26      | 0,7    | 0,19       | 0,5    | 0             | 0      | 0,95                   | 2,6    | 1,08   | 2,9    |
| GI - Pos. moder.  | GI                          | 191            | 34,0     | 0             | 0      | 0,36      | 1,1    | 0,04       | 0,1    | 0,08          | 0,2    | 0,38                   | 1,1    | 0,53   | 1,6    |
| GII - Neg. alto   | GII                         | 178            | 38,7     | 0,16          | 0,4    | 0         | 0      | 0,29       | 0,7    | 0             | 0      | 2,03                   | 5,3    | 2,06   | 5,3    |
| GII - Pos. basso  | GII                         | 187            | 37,6     | 0,10          | 0,2    | 0         | 0      | 0          | 0      | 0,45          | 1,2    | 1,65                   | 4,4    | 1,71   | 4,6    |
| GII - Pos. moder. | GII                         | 191            | 34,3     | 0             | 0      | 0,09      | 0,2    | 0          | 0      | 0,17          | 0,5    | 0,42                   | 1,2    | 0,46   | 1,3    |

<sup>a</sup> Risultati con valori Ct diversi da zero su 192.

## 24 Riferimenti bibliografici

1. Kapikian AZ, et al. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* 1972;10(5):1075-1081.
2. Mead PS, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(5):607-625.
3. Kaplan JE, et al. An outbreak of acute nonbacterial gastroenteritis in a nursing home: demonstration of person-to-person transmission by temporal clustering of cases. *Am J Epidemiol* 1982; 116(6):940-948.
4. Johnston CP, et al. Outbreak management and implications of a nosocomial Norovirus outbreak. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(5):534-540.
5. Corwin AL, et al. Shipboard impact of a probable Norwalk virus outbreak from coastal Japan. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61(6):898-903.
6. Leshem E, et al. Effects and Clinical Significance of GII.4 Sydney Norovirus, United States, 2012-2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(8):1231-1238.
7. Straub TM, et al. In vitro cell culture infectivity assay for human noroviruses. *Emerg Inf Dis.* 2007; 13(3): 396-403.
8. CDC. Updated Norovirus Outbreak Management and Disease Prevention Guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2011; 60(No. RR-3):1-15.
9. Okitsu-Negishi S, et al. Detection of norovirus antigens from recombinant virus-like particles and stool samples by a commercial norovirus enzyme-linked immunosorbent assay kit. *J Clin Microbiol* 2006;44(10):3784-3786.

10. Burton-MacLeod JA, et al. Evaluation and comparison of two commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits for detection of antigenically diverse human noroviruses in stool samples. *J Clin Microbiol* 2004;42(6):2587-2595.
11. Dimitriadis A, et al. Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for detection of norovirus in outbreak specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(9):615-618.
12. Richards AF, et al. Evaluation of a commercial ELISA for detecting Norwalk-like virus antigen in faeces. *J Clin Virol* 2003;26(1):109-115.
13. Morillo SG, et al. Norovirus 3rd generation kit: an improvement for rapid diagnosis of sporadic gastroenteritis cases and valuable for outbreak detection. *J Virol Methods* 2011;173(1):13-16.
14. Wilhelmi de Cal I, et al. Evaluation of two commercial enzyme immunoassays for the detection of norovirus in faecal samples from hospitalised children with sporadic acute gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(3):341-343.
15. Costantini V, et al. Diagnostic accuracy and analytical sensitivity of IDEIA Norovirus assay for routine screening of human norovirus. *J Clin Microbiol* 2010;48(8):2770-2778.
16. MacCannell T, et al. Guideline for the prevention and control of Norovirus Gastroenteritis outbreaks in healthcare settings. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32(10):939-969.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories (fare riferimento all'ultima edizione, disponibile al seguente link <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>).
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (ex National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (fare riferimento all'ultima edizione, disponibile al seguente link <http://shopping.netsuite.com/clsi>). CLSI, Wayne, PA.
19. REGOLAMENTO (CE) N. 1272/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006.
20. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

---

---

## 25 Ubicazione delle sedi centrali Cepheid

### Sede centrale globale

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

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

### Sede centrale europea

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

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

## 26 Assistenza Tecnica

Prima di contattare il Supporto Tecnico di Cepheid, raccogliere le seguenti informazioni:

- Nome del prodotto
- Numero di lotto
- Numero di serie dello strumento
- Messaggi di errore (se presenti)
- Versione del software e, se pertinente, codice riportato sull'etichetta di servizio (Service Tag) del computer

Segnalare eventuali incidenti gravi associati al test Xpert TV a Cepheid e all'autorità competente dello Stato membro in cui si è verificato l'incidente grave.

### Informazioni di contatto

#### Stati Uniti

Telefono: + 1 888 838 3222  
E-mail: techsupport@cepheid.com

#### Francia

Telefono: + 33 563 825 319  
E-mail: support@cepheideurope.com

Le informazioni di contatto di tutti gli uffici di Supporto Tecnico di Cepheid sono disponibili nel sito [www.cepheid.com/en/CustomerSupport](http://www.cepheid.com/en/CustomerSupport).

## 27 Tabella dei simboli

| Simbolo   | Significato                                    |
|---|--|
|    | Numero di catalogo                             |
|    | Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i> |
|    | Non riutilizzare                               |
|    | Codice lotto                                   |
|    | Consultare le istruzioni per l'uso             |
|    | Attenzione                                     |
|    | Fabbricante                                    |
|    | Paese di produzione                            |
|    | Contenuto sufficiente per $n$ test             |
|   | Controllo                                      |
|  | Data di scadenza                               |
|  | Marchio CE - Conformità europea                |
|  | Limiti di temperatura                          |
|  | Rischi biologici                               |
|  | Attenzione                                     |
|  | Rappresentante autorizzato in Svizzera         |
|  | Importatore                                    |



Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna  
Svezia



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



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



## 28 Cronologia delle revisioni

| Sezione                    | Descrizione della modifica   |
|----------------------------|--|
| Tabella dei simboli        | Aggiunta dei simboli CH REP e Importatore e aggiunta di descrizioni nella tabella dei simboli. Aggiunta dei simboli CH REP e Informazioni sull'importatore con l'indirizzo svizzero. |
| Cronologia delle revisioni | Aggiornamento della tabella Cronologia delle revisioni.  |