

Xpert[®] Norovirus

REF GXNOV-CE-10

Bruksanvisning

IVD CE

Erklæringer om varemerke, patenter og opphavsrett

Cepheid[®], Cepheid-logoen, GeneXpert[®] og Xpert[®] er varemerker for Cepheid, registrert i USA og andre land.

Alle andre varemerker tilhører sine respektive eiere.

KJØP AV DETTE PRODUKTET OVERFØRER TIL KJØPEREN EN IKKE-OVERFØRBAR RETT TIL Å BRUKE DET I SAMSVAR MED DENNE BRUKSANVISNINGEN. INGEN ANDRE RETTIGHETER OVERFØRES EKSPISITT, IMPLISITT ELLER VED «ESTOPPEL». VIDERE OVERFØRES DET IKKE NOEN RETTIGHETER TIL VIDERESALG MED KJØP AV DETTE PRODUKTET.

© 2014–2023 Cepheid.

Se avsnitt 24, Revisjonshistorikk, for en detaljert beskrivelse av endringer.

Xpert[®] Norovirus

Kun til *in vitro* diagnostisk bruk.

1 Proprietary Name

Xpert[®] Norovirus

2 Vanlig navn

Xpert Norovirus

3 Tiltent bruk

Cepheid Xpert[®] Norovirus-testen, utført på GeneXpert[®] instrumentsystemene, er en kvalitativ *in vitro* diagnostisk test for identifisering og differensiering av norovirus genogruppe I- og genogruppe II-RNA fra rå eller upreserverte uformede avføringsprøver tatt fra personer med symptomer på akutt gastroenteritt. Testen bruker automatisk sanntids revers transkripsjon-polymerasekjedereaksjon (RT-PCR) til å detektere norovirus-RNA. Xpert Norovirus-testen er beregnet på å bistå ved diagnose av norovirusinfeksjoner når den brukes sammen med klinisk evaluering, laboratoriefunn og epidemiologisk informasjon. Analysen bistår også ved deteksjon og identifikasjon av norovirusinfeksjoner i forbindelse med utbrudd.

4 Oppsummering og forklaring

Norovirus er nakne virus med enkelttrådet RNA i *Norovirus*-slekten, *Caliciviridae*-familien, som forårsaker akutt gastroenteritt hos mennesker og andre pattedyr. Norovirusprototypen ble først identifisert som årsaken til et utbrudd av gastroenteritt i Norwalk i Ohio i 1968.¹ Det anslås at norovirus kan være årsaksagensen i over 23 millioner gastroenteritttilfeller hvert år i USA, noe som utgjør cirka 60 % av alle tilfeller av akutt gastroenteritt.² Norovirus kan klassifiseres i fem forskjellige genogrupper hvor genogruppe I (GI) og genogruppe II (GII) forårsaker mesteparten av infeksjonene hos mennesker.

Norovirus er en viktig årsak til gastroenteritt over hele verden. De påvirker alle aldersgrupper og er ofte involvert i utbrudd på steder der mange oppholder seg sammen, som syke- og aldershjem, sykehus, barnehager, fengsler og cruiseskip.^{3–6} Symptomer på norovirusinfeksjon er vanligvis diaré, oppkast, magekramper, kvalme og feber. Sykdommer går vanligvis over av seg selv, og symptomer kan vare i flere dager. Hos unge, gamle og immunkompromitterte personer kan sykdommen være livstruende grunnet dehydrering. Vanlige navn forbundet med norovirus gastroenteritt er omgangssyke, tarminfeksjon, akutt ikke-bakteriell gastroenteritt og viral gastroenteritt. Norovirus kan bare dyrkes i svært spesialiserte cellekultursystemer.⁷ Elektronmikroskopi kan brukes til å visualisere norovirus direkte i avføringsprøver, men har dårlig sensitivitet.⁸

Kommersielt tilgjengelige immunoanalyser med enzym (EIA-er) har vist seg å være nyttige i situasjoner med norovirusutbrudd. Grunnet den lave analysesensitiviteten er imidlertid kommersielt tilgjengelige EIA-er kun nyttige når det er høy prevalens av norovirusinfeksjon. I tillegg anbefaler gjeldende CDC-retningslinjer at alle negative EIA-resultater bekreftes av molekylære metoder.⁸ EIA-ene som for tiden er tilgjengelig, er kjent for å ha lav sensitivitet (36–80 %) sammenlignet med RT-PCR-metoder og lav til god spesifisitet (47–100 %) avhengig av testmiljøet.^{9–15} I Europa og Japan, hvor det finnes kommersielt tilgjengelige molekylære analyser, krever analysene høyt utdannede molekylære teknologer, og gjennom hvordan de er utformet, tvinger de testing til å utføres i batch-modus, noe som fører til forsinkelser i rapportering. Under gjeldende CDC-retningslinjer anbefales det at helsepersonell vurderer å utvikle og vedta retningslinjer på institusjonen for å muliggjøre klinisk og virologisk bekreftelse av mistenkte tilfeller av symptomatisk

norovirusinfeksjon mens de iverksetter raske kontrolltiltak for å redusere omfanget av et potensielt norovirusutbrudd.¹⁶ Xpert Norovirus-analysen gir en on-demand, rask, nøyaktig molekylær test for å legge til rette for bekreftelse og igangsette raske kontrolltiltak for norovirus, uavhengig av prevalens.

5 Prosedyrens prinsipper

Testen er automatisk og bruker sanntids revers transkripsjon-polymerasekjedereaksjon (RT-PCR) til å detektere spesifikke virale gensekvenser forbundet med norovirus genogruppe I og genogruppe II. Avføringsprøvene tas fra personer med symptomer på akutt gastroenteritt og transporteres til laboratoriet i en ren beholder. En prøvetakingspinne stikkes inn i avføringsprøven og plasseres deretter i et rør som inneholder prøvereagens. Etter en rask vortex-blanding overføres den eluerte prøven til prøvekammeret i væskepatronen til engangsbruk (GeneXpert-patronen). GeneXpert-patronen lastes inn i GeneXpert instrumentsystemplattformen, som utfører helautomatisert prøveprosessering og sanntids RT-PCR for identifisering og differensiering av norovirus genogruppe I og genogruppe II.

GeneXpert instrumentsystemene automatiserer og integrerer klargjøring av prøver, ekstraksjon og amplifikasjon av nukleinsyre og deteksjon av målsekvensene i enkle eller komplekse prøver ved bruk av revers transkriptase-PCR (RT-PCR)- og sanntids PCR-analyser. Systemet består av et instrument, en PC og forhåndsinstallert programvare for å kjøre testene og vise resultatene. Systemene krever bruk av GeneXpert-patroner til engangsbruk som inneholder RT-PCR- og PCR-reagensene, og hvor RT-PCR- og PCR-prosessene utføres. Siden patronene er selvstendige, minimaliseres krysskontaminasjon mellom prøvene. Se den relevante *operatørhåndboken for GeneXpert Dx* eller *operatørhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet* for en fullstendig beskrivelse av systemene.

Xpert Norovirus-testen inkluderer reagenser for deteksjon av nukleinsyresekvenser for norovirus genogruppe I og genogruppe II fra rå eller upreserverte uformede avføringsprøver tatt fra personer med symptomer på akutt gastroenteritt. En prøveprosesseringskontroll (SPC) og en probekontroll (PCC) er også inkludert i patronen. SPC er til stede for å kontrollere for tilstrekkelig prosessering av målvirusene og for å overvåke tilstedeværelsen av hemmere i PCR-reaksjonen. PCC verifiserer rehydrering av tørr reagens, PCR-rørfylling i patronen, probeintegritet og fargestoffstabilitet.

6 Reagenser og instrumenter

6.1 Materialer som følger med

Xpert Norovirus-testsettet (katalognr. GXNOV-CE-10) inneholder nok reagenser til å prosessere 10 prøver eller kvalitetskontrollprøver. Settet inneholder følgende:

Xpert Norovirus-patroner med integrerte reaksjonsrør	10
<ul style="list-style-type: none"> • Perle 1, perle 2 og perle 3 (frysetørket) • Elueringsreagens • Skyllereagens • Bindingsreagens (Guanidinium thiocyanate) 	1 av hver patron 1,5 ml per patron 1,0 ml per patron 2,7 ml per patron
Prøvereagens (Guanidinium thiocyanate)	10 × 2,0 ml per flaske
CD	1 per sett
<ul style="list-style-type: none"> • Analysedefinisjonsfil (ADF) • Instruksjoner for å importere ADF i programvaren • Bruksanvisning (pakningsvedlegg) 	

Merk Sikkerhetsdatablad (SDS) er tilgjengelig på www.cepheid.com eller www.cepheidinternational.com på fanen **STØTTE (SUPPORT)**

Merk Det bovine serumalbuminet (BSA) i perlene i dette produktet er utelukkende produsert av bovint plasma fra USA. Intet drøvtyggerprotein eller annet animalsk protein ble gitt til dyrene; dyrene besto testing ante og post mortem. Det var ingen blanding av materialet med andre animalske materialer under behandlingen.

7 Oppbevaring og håndtering

- Oppbevar Xpert Norovirus-testens patroner og reagenser ved 2–8°C.
- Ikke bruk reagenser eller patroner som har gått ut på dato.
- Ikke åpne lokket på patronen før du er klar til å utføre testing.
- Bruk patronen innen 30 minutter etter at lokket åpnes.

8 Nødvendige materialer som ikke følger med

- GeneXpert Dx-systemet eller GeneXpert Infinity-systemet (katalognummer varierer etter konfigurasjon): GeneXpert-instrument, datamaskin med proprietær GeneXpert-programvare versjon 4.3 eller høyere, håndholdt strekkodeskanner og operatørhåndbok.
- Skriver: Kontakt en Cepheid salgsrepresentant for å arrangere kjøp av en anbefalt skriver.
- Vortex-blander
- Overføringspipetter til engangsbruk
- Prøvetakingspinne med tørr rayontupp til engangsbruk (SDPS-120) eller tilsvarende rayonprøvetakingspinne for overføring av avføringsprøven fra prøvebeholderen til prøvereagensflasken.
- Ren prøvebeholder uten preserveringsmidler

9 Tilgjengelige materialer som ikke følger med

- ZeptoMetrix NATtrol™ Rotavirus Stock (katalognr. NATROTA-6MC) som ekstern negativ kontroll.
- ZeptoMetrix NATtrol™ Norovirus GI Stock og NATtrol™ Norovirus GII Stock (katalognr. NATNOVI-6MC og NATNOVII-6MC) som eksterne positive kontroller.

10 Advarsler og forholdsregler

10.1 Generelt

- Kun til *in vitro* diagnostisk bruk.
- Håndter alle biologiske prøver, inkludert brukte patroner og reagenser, som om de kan overføre smittsomme agenser. Siden det ofte er umulig å vite hvilke som kan være smittsomme, skal alle biologiske prøver behandles med standard forholdsregler. Retningslinjer for håndtering av prøver er tilgjengelig fra U.S. Centers for Disease Control and Prevention¹⁹ og Clinical and Laboratory Standards Institute²⁰.
- Biologiske prøver, overføringsenheter og brukte patroner skal anses som i stand til å overføre smittsomme agenser og krever standard forholdsregler. Følg institusjonens miljøavfallsprosedyrer for riktig avhending av brukte patroner og ubrukte reagenser. Disse materialene kan utvise egenskaper til kjemisk farlig avfall som krever spesifikk nasjonal eller regional avhending. Hvis nasjonale eller regionale forskrifter ikke gir klare retningslinjer for riktig avhending, skal biologiske prøver og brukte patroner avhendes i henhold WHO's (Verdens helseorganisasjons) retningslinjer for håndtering og avhending av medisinsk avfall. Konsulter institusjonens miljøavfallspersonell om riktig avhending av brukte patroner og ubrukte reagenser.

10.2 Prøve


- Oppretthold riktige oppbevaringsforhold under prøvetransport for å sikre prøvens integritet (se Avsnitt 12. Prøvetaking og transport og oppbevaring av prøver). Prøvestabilitet ved andre forsendelsesforhold enn dem som er anbefalt, er ikke evaluert.
- Riktig prøvetaking og oppbevaring og transport av prøver er avgjørende for riktige resultater.

10.3 Analyse/reagens

- Ikke erstatt Xpert Norovirus-testreagenser med andre reagenser.
- Ikke åpne Xpert Norovirus-testpatronens lokk før du er klar til å tilsette en prøve.

- Ikke bruk en patron som har falt ned etter at den er tatt ut av settet, eller ristet etter at patronens lokk har blitt åpnet. Hvis patronen ristes eller faller ned etter at patronens lokk er åpnet, kan den gi ubestemmelige resultater.
- Ikke plasser prøve-ID-etiketten på patronens lokk eller på strekkodeetiketten.
- Ikke bruk en patron hvis den ser våt ut, eller hvis lokkets forsegling ser ut til å ha blitt brutt.
- Prøvereagensen er en klar, fargeløs væske. Ikke bruk prøveagensen hvis den er grumsete eller misfarget.
- Ikke bruk en patron som har et skadet reaksjonsrør.
- Hver Xpert Norovirus-testpatron til engangsbruk brukes til å prosessere én test. Brukte patroner skal ikke gjenbrukes.
- God laboratoriepraksis skal følges, og hansker skal skiftes mellom håndtering av hver pasientprøve for å unngå kontaminasjon av prøvene eller reagensene. Rengjør arbeidsflater/-områder jevnlig med 10 % klorholdig blekemiddel og tørk deretter over overflaten igjen med 70 % etanol eller isopropylalkohol før og etter behandling av Xpert Norovirus-prøver.
- Prøver kan inneholde høye nivåer av organismer. Sørg for at prøvebeholderne ikke er i kontakt med hverandre. Skift hansker hvis de kommer i direkte kontakt med prøven, og etter prosessering av hver prøve for å unngå å kontaminere andre prøver.

11 Kjemiske farer^{19,20}

- UN GHS farepiktogram 
- Signalord: ADVARSEL
- UN GHS faresetninger:
 - Farlig ved svelging.
 - Irriterer huden lett.
 - Gir øyeirritasjon.
- UN GHS sikkerhetssetninger:
 - **Forebygging**
 - Vask grundig etter bruk.
 - **Tiltak**
 - Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER eller en lege ved ubehag.
 - Ved hudirritasjon: Søk legehjelp.
 - VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen.
 - Ved vedvarende øyeirritasjon: Søk legehjelp.
 - **Oppbevaring/avhending**
 - Avhend innhold og/eller beholder i samsvar med lokale, regionale, nasjonale og/eller internasjonale forskrifter.

12 Prøvetaking og transport og oppbevaring av prøver

1. Ta den rå eller upreserverte uformede avføringsprøven i en ren beholder uten preserveringsmidler. Følg institusjonens retningslinjer for prøvetaking for norovirustesting.
2. Merk beholderen med avføringsprøven med pasientens navn og prøve-ID og send den til laboratoriet.
3. Oppbevar prøven ved 2–8 °C. Prøven er holdbar i opptil to dager når den oppbevares ved 2–8 °C.

13 Prosedyre

13.1 Klargjøre patronen

Merk Start testen innen 30 minutter etter at prøveagensen er tilsatt i patronen.

Slik tilsetter du prøven i patronen:

1. Ta patronen og prøveagensflasken ut av settet.

2. Dypp en prøvetakingspinne i den rå eller upreserverte uformede avføringsprøven. Se Figur 1 for riktig mengde prøve som skal brukes for Xpert Norovirus-testen.

Merk Vikle sterilt gasbind rundt både pinnen på prøvetakingspinnen og åpningen på flasken for å minimere risikoen for kontaminasjon. Ikke dekk hele fibertuppen på prøvetakingspinnen med avføring. Se Figur 1. For mye avføring kan føre til feil eller ugyldige resultater.



Figur 1. Prøvetaking på prøvetakingspinnen.

3. Etter at du tar korken av prøvereagensflasken, stikker du prøvetakingspinnen med avføringsprøven inn i flasken med prøvereagensen.
4. Hold prøvetakingspinnen i pinnen i nærheten av kanten på flasken. Løft prøvetakingspinnen noen millimeter fra bunnen av flasken og bøy pinnen over kanten av flasken for å brette den av, slik at du etterlater en prøvetakingspinne som er kort nok til å få plass i flasken slik at korken kan settes skikkelig på.
5. Sett korken på prøvereagensflasken og vortex-bland ved høy hastighet i ti sekunder.
6. Åpne lokket på patronen. Bruk en ren overføringspipette (følger ikke med) til å overføre hele innholdet av prøvereagensflasken til prøvekammeret i Xpert Norovirus-testpatronen. Se Figur 2.
7. Lukk patronens lokk og start testen innen 30 minutter.



Figur 2. Xpert Norovirus-patron (sett ovenfra).

13.2 Starte testen

Merk Sørg for at analysedefinisjonsfilen for Xpert Norovirus-testen er importert i programvaren før testen startes. Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å kjøre testen. Se *operatørhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* eller *operatørhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet*, avhengig av modellen som brukes, for mer detaljerte instruksjoner.

Merk Trinnene du følger, kan avvike hvis systemadministratoren endret systemets standard arbeidsflyt.

1. Slå på GeneXpert-instrumentet:

- a) Hvis GeneXpert Dx-instrumentet brukes, slå først på instrumentet og slå deretter på datamaskinen. GeneXpert-programvaren vil starte automatisk eller kan kreve at du dobbeltklikker på ikonet til GeneXpert Dx-programvaren på skrivebordet i Windows®.
eller
 - b) Hvis GeneXpert Infinity-instrumentet brukes, slå på instrumentet. ® GeneXpert-programvaren vil starte automatisk eller kan kreve at du dobbeltklikker på ikonet til Xpertise-programvaren på skrivebordet i Windows.
2. Logg på programvaren til med ditt brukernavn og passord.
 3. Klikk på **Opprett test (Create Test)** (GeneXpert Dx) eller klikk på **Bestillinger (Orders)** og **Bestill test (Order Test)** (GeneXpert Infinity) i vinduet til GeneXpert-systemet. Vinduet Opprett test (Create Test) åpnes.
 4. Skann (eller skriv inn) pasient-ID-en (valgfritt). Hvis du skriver inn pasient-ID-en, må du passe på at den skrives inn riktig. Pasient-ID-en (Patient ID) vises på venstre side av vinduet Vis resultater (View Results) og er knyttet til testresultatene.
 5. Skann (eller skriv inn) prøve-ID-en (Sample ID). Hvis du skriver inn prøve-ID-en, må du passe på at den skrives inn riktig. Prøve-ID-en (Sample ID) vises på venstre side av vinduet Vis resultater (View Results) og er knyttet til testresultatene.
 6. Skann strekkoden på Xpert Norovirus-testpatronen. Programvaren bruker strekkodeinformasjonen til automatisk å fylle ut følgende felt: Velg analyse (Select Assay), Reagensparti-ID (Reagent Lot ID), Patronserienummer (Cartridge SN) og Utløpsdato (Expiration Date).

Merk Hvis strekkoden på Xpert Norovirus-testpatronen ikke kan skannes, gjentas testen med en ny patron i henhold til prosedyren i avsnittet Prosedyre for å teste på nytt.

7. Klikk på **Start test (Start Test)** (GeneXpert Dx) eller **Send (Submit)** (GeneXpert Infinity). Skriv inn passordet ditt i dialogboksen som vises.
8. For GeneXpert Infinity-systemet plasseres patronen på transportbåndet. Patronen blir automatisk lastet inn, testen vil kjøre, og den brukte patronen vil plasseres i avfallsbeholderen.
eller
For GeneXpert Dx-instrumentet:
 - a) Åpne luken med den blinkende grønne lampen på instrumentmodulen og last inn patronen.
 - b) Lukk luken. Testen starter, og den grønne lampen slutter å blinke. Når testen er ferdig, slukker lampen.
 - c) Vent til systemet frigjør låsen på luken før du åpner modulluken og fjerner patronen.
 - d) De brukte patronene skal kastes i de riktige prøveavfallsbeholderne i samsvar med institusjonens standard praksis.

14 Vise og skrive ut resultater

Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å vise og skrive ut resultater. Se *operatorhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* eller *operatorhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet* for mer detaljerte instruksjoner om hvordan du viser og skriver ut resultatene.

1. Klikk på ikonet **Vis resultater (View Results)** for å vise resultater.
2. Når testen er ferdig, klikker du på knappen **Rapport (Report)** i vinduet Vis resultater (View Results) for å vise og/eller generere en PDF-rapportfil.

15 Kvalitetskontroll

15.1 Innebygde kvalitetskontroller

Hver test inneholder en prøveprosesseringskontroll (SPC) og en probekontroll (PCC).

- **Prøveprosesseringskontroll (SPC):** Sikrer at prøven ble prosessert riktig. SPC inneholder Armored RNA® som er inkludert i hver patron for å verifisere tilstrekkelig prosessering av prøven. SPC verifiserer at det har forekommet frigjøring av RNA fra virus hvis organismen er til stede, og verifiserer at prøveprosesseringsprosessen er tilstrekkelig. I tillegg detekterer denne kontrollen prøverelatert hemming av RT-PCR- og PCR-reaksjonene. SPC skal være positiv

i en negativ prøve og kan være negativ eller positiv i en positiv prøve. SPC består hvis den oppfyller de validerte godkjenningsskriteriene.

- **Probekontroll (PCC):** Før PCR-reaksjonen starter, måler GeneXpert-systemet eller GeneXpert Infinity-systemet fluorescenssignalet fra probene (SPC, QC1 og QC2, én for hver av de to reagensperlene) for å overvåke rehydrering av perler, fylling av reaksjonsrør, probeintegritet og fargestoffstabilitet. Probekontrollen består hvis den oppfyller de tildelte godkjenningsskriteriene.

15.2 Eksterne kontroller

- Eksterne kontroller: ZeptoMetrix NATrol Rotavirus Stock (katalognr. NATROTA-6MC) som ekstern negativ kontroll og ZeptoMetrix NATrol Norovirus GI Stock og NATrol Norovirus GII Stock (katalognr. NATNOVI-6MC og NATNOVII-6MC) som eksterne positive kontroller kan brukes i samsvar med lokale og nasjonale akkrediteringsorganisasjoner som relevant.

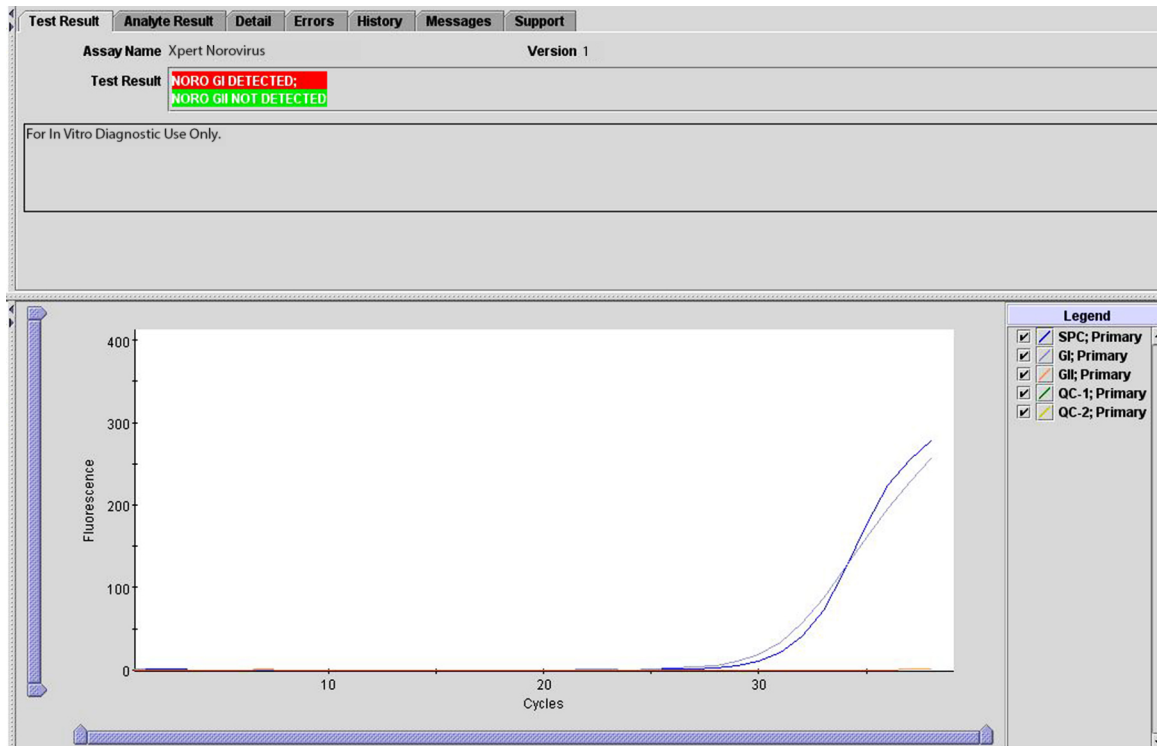
16 Tolkning av resultater

Resultatene tolkes av GeneXpert instrumentsystemene ut fra målte fluorescenssignaler og innebygde beregningsalgoritmer og vises tydelig i vinduet Vis resultater (View Results). Mulige resultater vises i Tabell 1.

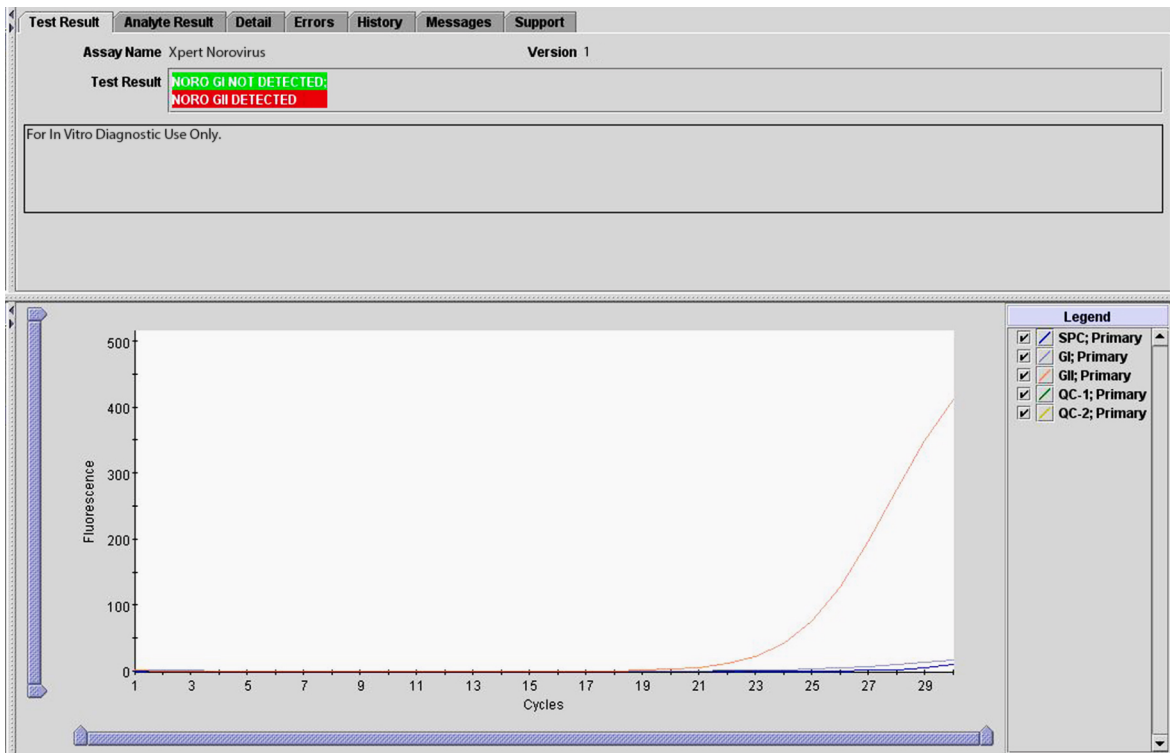
Tabell 1. Xpert Norovirus-resultater og tolkning

Resultat	Tolkning
<p>NORO GI DETEKTERT, NORO GII IKKE DETEKTERT (NORO GI DETECTED, NORO GII NOT DETECTED)</p> <p>Se Figur 3.</p>	<p>RNA-sekvensen til norovirus genogruppe I (GI) er detektert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mål-RNA-sekvensen til norovirus genogruppe I (GI) har en Ct innenfor det gyldige området og endepunkt over terskelinnstillingen. • SPC — IR (ikke relevant) (NA (not applicable)); SPC ignoreres siden amplifikasjonen av norovirusmålet kan konkurrere med denne kontrollen. • PCC – BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
<p>NORO GI IKKE DETEKTERT, NORO GII DETEKTERT (NORO GI NOT DETECTED, NORO GII DETECTED)</p> <p>Se Figur 4.</p>	<p>RNA-sekvensen til norovirus genogruppe II (GII) er detektert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mål-RNA-sekvensen til norovirus genogruppe II (GII) har en Ct innenfor det gyldige området og endepunkt over terskelinnstillingen. • SPC — IR (ikke relevant) (NA (not applicable)); SPC ignoreres siden amplifikasjonen av norovirusmålet kan konkurrere med denne kontrollen. • PCC – BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
<p>NORO GI DETEKTERT, NORO GII DETEKTERT (NORO GI DETECTED, NORO GII DETECTED)</p> <p>Se Figur 5.</p>	<p>RNA-sekvensen for norovirus genogruppe I (GI) er detektert, og RNA-sekvensen for norovirus genogruppe II (GII) er detektert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mål-RNA-sekvensen til norovirus genogruppe I (GI) har en Ct innenfor det gyldige området og endepunkt over terskelinnstillingen. • Mål-RNA-sekvensen til norovirus genogruppe II (GII) har en Ct innenfor det gyldige området og endepunkt over terskelinnstillingen. • SPC — IR (ikke relevant) (NA (not applicable)); SPC ignoreres siden amplifikasjonen av norovirusmålet kan konkurrere med denne kontrollen. • PCC – BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
<p>NORO GI IKKE DETEKTERT, NORO GII IKKE DETEKTERT (NORO GI NOT DETECTED, NORO GII NOT DETECTED)</p> <p>Se Figur 6.</p>	<p>Mål-RNA-sekvensene for norovirus er ikke detektert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mål-RNA-sekvensene for norovirus er ikke detektert. • SPC – BESTÅTT (PASS); SPC har en Ct innenfor det gyldige området og endepunkt over terskelinnstillingen. • PCC – BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.

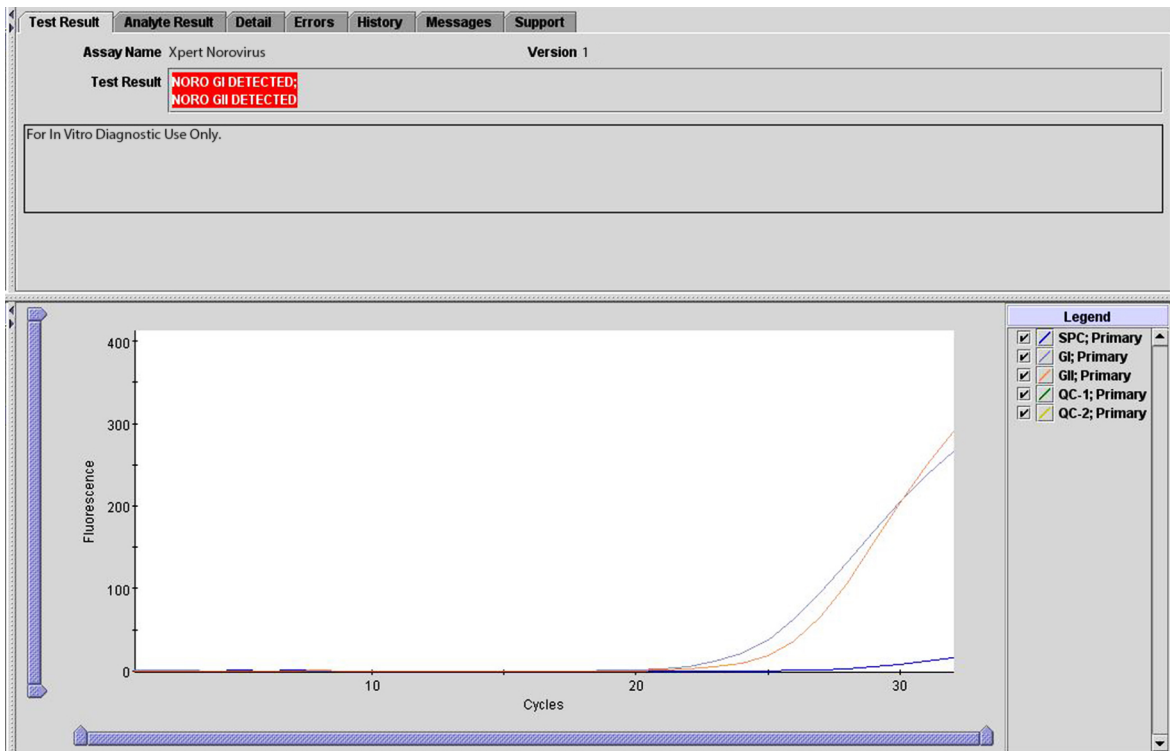
Resultat	Tolkning
UGYLDIG (INVALID) Se Figur 7.	Tilstedeværelse eller fravær av mål-RNA-sekvenser for norovirus kan ikke bestemmes. Gjenta testen i henhold til instruksjonene i Avsnitt 17.2. <ul style="list-style-type: none"> • Norovirus GI – UGYLDIG (INVALID) • Norovirus GII – UGYLDIG (INVALID) • SPC – IKKE BESTÅTT (FAIL); SPC Ct er ikke innenfor gyldig område, og endepunktet er under terskelinnstillingen. • PCC – BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.
FEIL (ERROR)	Tilstedeværelse eller fravær av mål-RNA-sekvenser for norovirus kan ikke bestemmes. Gjenta testen i henhold til instruksjonene i Avsnitt 17.2. <ul style="list-style-type: none"> • Norovirus GI – FEIL (ERROR) • Norovirus GII – FEIL (ERROR) • PCC – IKKE BESTÅTT (FAIL)*; ett eller flere av probekontrollresultatene ble ikke bestått. <p>* Hvis probekontrollen ble bestått, er feilen forårsaket av at maksimal trykkgrense overskrider godkjenningsområdet.</p>
INTET RESULTAT (NO RESULT)	Tilstedeværelse eller fravær av mål-RNA-sekvenser for norovirus kan ikke bestemmes. Gjenta testen i henhold til instruksjonene i Avsnitt 17.2. Et INTET RESULTAT (NO RESULT) indikerer at det ble innhentet utilstrekkelige data. For eksempel at operatøren stoppet en test mens den kjørte, eller det oppsto strøbrudd. <ul style="list-style-type: none"> • Norovirus GI – INTET RESULTAT (NO RESULT) • Norovirus GII – INTET RESULTAT (NO RESULT) • PCC – IR (ikke relevant) (NA (not applicable)).



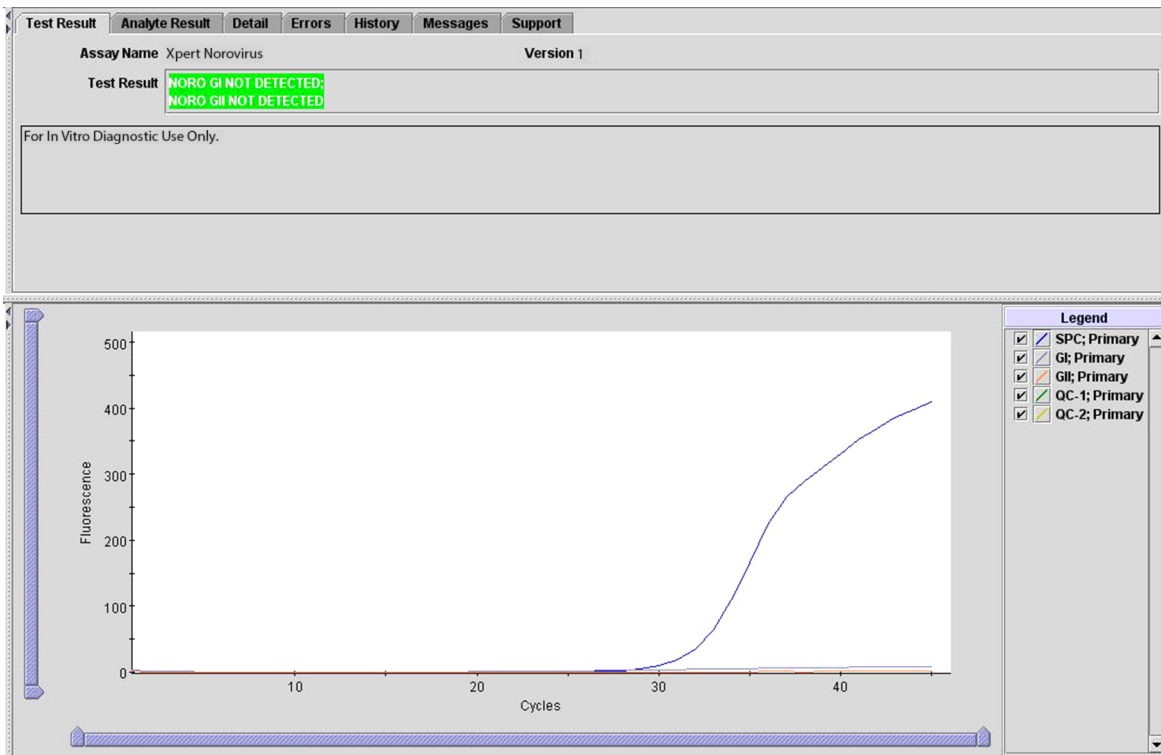
Figur 3. Norovirus GI detektert; Norovirus GII ikke detektert.



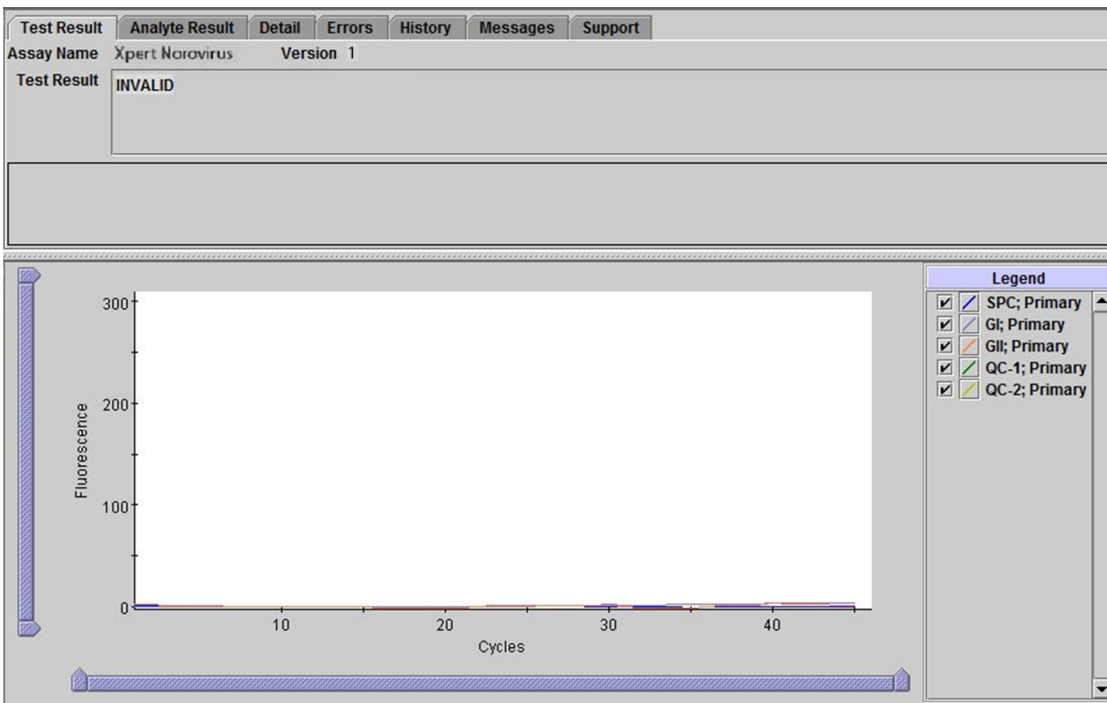
Figur 4. Norovirus GI ikke detektert; Norovirus GII detektert.



Figur 5. Norovirus GI detektert; Norovirus GII detektert.



Figur 6. Norovirus GI ikke detektert; Norovirus GII ikke detektert.



Figur 7. UGYLDIG (INVALID)

17 Tester som tas på nytt

17.1 Grunner til å gjenta analysen

Hvis noen av testresultatene under oppstår, gjentas testen i henhold til instruksjonene i Avsnitt 17.2. Prosedyre for å teste på nytt.

- Et **UGYLDIG (INVALID)** resultat indikerer at SPC ikke er bestått. Prøven ble ikke prosessert skikkelig, PCR ble hemmet, eller prøven ble ikke tatt riktig.
- Et **FEIL (ERROR)** resultat kan skyldes, men er ikke begrenset til, en probekontrollsvikt eller at de maksimale trykkgrensene ble overskredet.
- Et **INTET RESULTAT (NO RESULT)** indikerer at det ble innhentet utilstrekkelige data. For eksempel at operatøren stoppet en test mens den kjørte, eller det oppsto strømbrudd.

17.2 Prosedyre for å teste på nytt

For ny testing av prøver med et resultat med **UGYLDIG (INVALID)**, **FEIL (ERROR)** eller **INTET RESULTAT (NO RESULT)** bruker du en ny patron (ikke gjenbruk patronen) og ny prøvereagensflaske.

1. Ta patronen og prøvereagensflasken ut av Xpert Norovirus-testsettet.
2. Etter at du har tatt korken av prøvereagensflasken, dypper du kort en prøvetakingspinne i den uformede avføringsprøven. Se Figur 8 for riktig mengde prøve som skal brukes for Xpert Norovirus-testen.

Merk Vikle sterilt gasbind rundt både pinnen på prøvetakingspinnen og åpningen på flasken for å minimere risikoen for kontaminasjon. Ikke dekk hele fibertuppen på prøvetakingspinnen med avføring. Se Figur 8. For mye avføring kan føre til feil eller ugyldige resultater.



Figur 8. Prøvetaking på prøvetakingspinnen.

3. Etter at du tar korken av prøvereagensflasken, stikker du prøvetakingspinnen med avføringsprøven inn i flasken med prøvereagensen.
4. Hold prøvetakingspinnen i pinnen i nærheten av kanten på flasken. Løft prøvetakingspinnen noen millimeter fra bunnen av flasken og skyv pinnen mot kanten av flasken for å brette den. Sørg for at prøvetakingspinnen er kort nok til at korken kan lukkes tett.
5. Sett korken på prøvereagensflasken og vortex-bland ved høy hastighet i ti sekunder.
6. Åpne lokket på patronen. Bruk en ren overføringspipette (følger ikke med) til å overføre hele innholdet av prøvereagensen til prøvekammeret i Xpert Norovirus-testpatronen. Se Figur 2.
7. Lukk patronens lokk og start testen innen 30 minutter.

18 Begrensninger

- Kun for in vitro diagnostisk bruk.
- Ytelsen til Xpert Norovirus-testen er kun validert med prosedyrene oppgitt i dette pakningsvedlegget.
- Modifikasjoner av disse prosedyrene kan påvirke testens ytelse. Resultater fra Xpert Norovirus-testen skal tolkes sammen med andre laboratoriedata og kliniske data som er tilgjengelig for klinikerer.

- Det kan oppstå feilaktige testresultater fra feil prøvetaking, feil håndtering og oppbevaring av prøven, forveksling av prøve, eller fordi antall organismer i prøven er under testens deteksjonsgrense. Instruksjonene i dette pakningsvedlegget må følges nøye for å unngå feilaktige resultater.
- Med rå eller upreserverte uformede avføringsprøver kan det observeres analyseinterferens ved tilstedeværelse av bariumsulfat (≥ 1 % vektprosent) og benzalkoniumklorid ved alle testede konsentrasjoner (1 % masse-/volumprosent, 0,2 % masse-/volumprosent og 0,04 % masse-/volumprosent).
- Mutasjoner eller polymorfismer i primer- og probebindingsregioner kan påvirke deteksjon av nye eller ukjente norovirusvarianter, og resultere i et falskt negativt resultat.
- Ved en blandet norovirus GI og GII-infeksjon hvor titeren av én genogruppe har en høyere titer enn den andre genogruppen, vil genogruppen med den høyere titeren av de to infeksjonene bli rapportert som detektert; genogruppen med lavere titer kan bli rapportert som ikke detektert.

19 Forventede verdier

I den kliniske studien av Xpert Norovirus-testen ble totalt 914 prospektivt tatte, ferske, rå eller upreserverte uformede avføringsprøver inkludert fra sju studiesentre. Antallet og prosentandelen av norovirus GI- og norovirus GII-positive tilfeller, beregnet etter aldersgruppe, presenteres i Tabell 2.

Tabell 2. Observert prevalens av GI og GII etter aldersgruppe

Alder (år)	Antall GI-positive	GI observert prevalens %	Antall GII-positive	GII observert prevalens %
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
Totalt	16/914	1,8	74/914	8,1

20 Ytelsesegenskaper

20.1 Klinisk ytelse

Ytelsesegenskapene til Xpert Norovirus-testen ble evaluert ved sju institusjoner i USA og EU. Studieprøvene besto av rå eller upreserverte uformede avføringsprøver fra personer med symptomer på akutt gastroenteritt. Xpert Norovirus-testens ytelse ble sammenlignet med en sammensatt referansetestmetode utført på Centers for Disease Control and Prevention (CDC; Atlanta i Georgia i USA).

Totalt 1403 prøver ble testet for norovirus GI av Xpert Norovirus-testen og den sammensatte referansetesten. Av de 1403 prøvene var 914 ferske som ble tatt prospektivt, og 489 var fryste, arkiverte prøver. Totalt 1401 prøver ble testet for norovirus GII av Xpert Norovirus-testen og den sammensatte referansetesten. Av de 1401 prøvene var 914 ferske som ble tatt prospektivt, og 487 var fryste, arkiverte prøver.

På ferske prøver som ble prospektivt tatt, demonstrerte Xpert Norovirus-testen 100 % PPA og 99,6 % NPA for deteksjon av norovirus GI sammenlignet med den sammensatte referansetesten (Tabell 3). Xpert Norovirus-testen demonstrerte 98,5 % PPA og 98,8 % NPA for deteksjon av norovirus GII (Tabell 4).

På fryste, arkiverte prøver demonstrerte Xpert Norovirus-testen 98,1 % PPA og 94,6 % NPA for deteksjon av norovirus GI sammenlignet med den sammensatte referansetesten (Tabell 5). Xpert Norovirus-testen demonstrerte 100 % PPA og 96,8 % NPA for deteksjon av norovirus GII (Tabell 6).

Tabell 3. Ytelsen til Xpert Norovirus for GI kontra sammensatt referansetest – ferske prøver

		Sammensatt referansetest		
		POS	NEG	Totalt
Xpert Norovirus	POS	12	4	16
	NEG	0	898	898
	Totalt	12	902	914
		PPA% (95 % CI)	100 % (95 % CI: 73,5–100)	
		NPA% (95 % CI)	99,6 % (95 % CI: 98,9–99,9)	

Tabell 4. Ytelsen til Xpert Norovirus for GII kontra sammensatt referansetest – ferske prøver

		Sammensatt referansetest		
		POS	NEG	Totalt
Xpert Norovirus	POS	64	10	74
	NEG	1	839	840
	Totalt	65	849	914
		PPA% (95 % CI)	98,5 % (95 % CI: 91,7–100)	
		NPA% (95 % CI)	98,8 % (95 % CI: 97,8–99,4)	

Tabell 5. Ytelsen til Xpert Norovirus for GI kontra sammensatt referansetest – fryste prøver

		Sammensatt referansetest		
		POS	NEG	Totalt
Xpert Norovirus	POS	101	21	122
	NEG	2	365	367
	Totalt	103	386	489
		PPA% (95 % CI)	98,1 % (95 % CI: 93,2–99,8)	
		NPA% (95 % CI)	94,6 % (95 % CI: 91,8–96,6)	

Tabell 6. Ytelsen til Xpert Norovirus for GII kontra sammensatt referansetest – fryste prøver

		Sammensatt referansetest		
		POS	NEG	Totalt
Xpert Norovirus	POS	109	12	121
	NEG	0	366	366
	Totalt	109	378	487
		PPA% (95 % CI)	100 % (95 % CI: 96,7–100)	
		NPA% (95 % CI)	96,8 % (95 % CI: 94,5–98,3)	

21 Analytisk ytelse

21.1 Analytisk sensitivitet (deteksjonsgrense)

Studien av deteksjonsgrense (LoD) ble utført for å evaluere den analytiske sensitiviteten til Xpert Norovirus-testen med positive kliniske avføringsprøver som inneholdt norovirus GI.3 eller norovirus GII.4 fortynnet i en poollet negativ avføringsmatriks. LoD er definert som den laveste konsentrasjonen (kopier/ml) per prøve som reproduserbart kan skilles fra negative prøver med 95 % sikkerhet. Replikater på minst 23 ble evaluert ved sju konsentrasjoner for norovirus GI.3 og norovirus GII.4, og LoD-er ble estimert med probitanalyse. De estimerte LoD-ene ble bekreftet ved å teste minst 20 replikatprøver med virus fortynnet til de estimerte LoD-konsentrasjonene.

Punkttestimatene for LoD og bekreftet LoD for hver genogruppe som ble testet, er oppsummert i Tabell 7.

Tabell 7. Deteksjonsgrense for Xpert Norovirus-testen

Norovirus genogruppe/stamme	Deteksjonsgrense (95 % CI)
GI.3	$5,7 \times 10^5$ (kopier/ml)($4,64 \times 10^5 - 6,67 \times 10^5$)
GII.4	$3,0 \times 10^5$ (kopier/ml)($1,25 \times 10^5 - 1,78 \times 10^5$)

21.2 Analytisk spesifisitet (kryssreaktivitet)

Den analytiske spesifisiteten til Xpert Norovirus-testen ble evaluert ved å teste et panel med 68 organismer som besto av 54 bakterier, 1 sopp, 9 virus og 4 parasitter som representerer vanlige gastroenterittpatogener, eller som potensielt opptrer i avføring. Minimum tre replikater av alle bakterie- og soppstammer ble testet ved konsentrasjoner $\geq 10^6$ CFU/ml. Minimum tre replikater av alle virus ble testet ved konsentrasjoner på $\geq 10^5$ TCID50/ml med unntak av to virus innhentet fra kliniske prøver med ukjente konsentrasjoner. Minimum tre replikater av alle parasitter ble testet ved konsentrasjoner $\geq 10^6$ kopier/ml. Alle de testede organismene ble korrekt rapportert som **NORO GI IKKE DETEKTERT (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII IKKE DETEKTERT (NORO GII NOT DETECTED)** av Xpert Norovirus-testen. Den analytiske spesifisiteten var 100 %. Resultatene vises i Tabell 8.

Tabell 8. Analytisk spesifisitet for Xpert Norovirus-testen

Organisme	Stamme-ID	Konsentrasjon
<i>Acinetobacter baumannii</i>	CCUG 3477	$>3,0 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Anaerococcus prevotii</i> ^a	ATCC 9321	$6,7 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Bacterioides fragilis</i> ^a	ATCC 25285	$1,4 \times 10^9$ CFU/ml
<i>Campylobacter coli</i>	ATCC 43478	$1,8 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Campylobacter jejuni</i>	ATCC 33560	$1,3 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Campylobacter lari</i>	ATCC 35221	$3,4 \times 10^7$ CFU/ml
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 33128	$1,5 \times 10^9$ CFU/ml
<i>Clostridium difficile</i> ^a	ATCC 9689	$2,2 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Clostridium sordelli</i> ^a	DSMZ 2141	$2,0 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Eggerthella lenta</i>	ATCC 43055	$>3,0 \times 10^7$ CFU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	ATCC 70021	$1,0 \times 10^9$ CFU/ml
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	ATCC 25788	$1,0 \times 10^9$ CFU/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	$5,4 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Enterococcus faecium</i>	ATCC 9756	$8,2 \times 10^8$ CFU/ml

Organisme	Stamme-ID	Konsentrasjon
<i>Enterococcus gallinarum</i>	ATCC 49573	4,5 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichiacoli O157:H7</i>	ATCC 43888	8,4 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli O26:H11</i>	CDC 033014	7,4 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli O45:H2</i>	CDC 003039	3,3 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli O103:H11</i>	CDC 063008	5,4 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli O11</i>	CDC 201114	6,9 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli O121</i>	CDC 023211	1,4 × 10 ⁹ CFU/ml
<i>Escherichia coli O145</i>	CDC 993311	7,1 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia hermannii</i>	ATCC 33650	1,5 × 10 ⁹ CFU/ml
<i>Fusobacterium necrophorum</i> ^a	ATCC 31647	9,6 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Helicobacter pylori</i>	CCUG 1784	1,5 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 70063	1,2 × 10 ⁹ CFU/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	ATCC 25258	4,0 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	CCUG 3358	1,2 × 10 ⁹ CFU/ml
<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC 4698	1,8 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Morganella morganii</i>	ATCC 49948	1,3 × 10 ⁹ CFU/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ^a	CCUG 7835	1,5 × 10 ⁹ CFU/ml
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	ATCC 51903	3,1 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Prevotella oralis</i> ^a	ATCC 33269	1,2 × 10 ⁹ CFU/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 43071	1,1 × 10 ⁹ CFU/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 49132	1,8 × 10 ⁹ CFU/ml
<i>Providencia alcalifaciens</i>	CCUG 6325	1,8 × 10 ⁹ CFU/ml
<i>Providencia stuartii</i>	ATCC 49809	1,3 × 10 ⁹ CFU/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	6,3 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	ATCC 13525	>3,0 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Pseudomonas putida</i>	ATCC 49128	5,5 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Salmonella agona</i>	ATCC 51957	1,2 × 10 ⁹ CFU/ml
<i>Salmonella bongori</i>	ATCC 43975	1,7 × 10 ⁹ CFU/ml
<i>Salmonella enterica</i>	ATCC 13314	9,2 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Serratia marcescens</i>	ATCC 43862	3,8 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Shigella flexneri</i>	ATCC 12022	8,1 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Shigella sonnei</i>	ATCC 25931	>3,0 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	8,8 × 10 ⁸ CFU/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 14990	>3,0 × 10 ⁷ CFU/ml
<i>Streptococcus agalactiae (GBS)</i>	ATCC 12386	9,6 × 10 ⁸ CFU/ml

Organisme	Stamme-ID	Konsentrasjon
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	ATCC 43078	$7,2 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 19615	$5,5 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Vibrio cholerae</i> ^b	CCUG 9118	$5,2 \times 10^9$ kopier/ml
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	ATCC 17802	$3,8 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Yersinia enterocolitica</i>	ATCC 9610	$7,1 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Adenovirus</i>	Type 31	$3,6 \times 10^5$ TCID50/mL
<i>Adenovirus</i>	Type 40	$2,8 \times 10^7$ TCID50/mL
<i>Adenovirus</i>	Type 41	$4,6 \times 10^7$ TCID50/mL
<i>Astrovirus</i> ^c	--	Ikke relevant ^d
<i>Coxsackievirus</i>	Type B5	$1,4 \times 10^5$ TCID50/mL
<i>Echovirus</i>	11	$3,3 \times 10^9$ TCID50/mL
<i>Parechovirus</i>	Type 6	$1,9 \times 10^7$ TCID50/mL
<i>Rotavirus</i>	Type Wa	$1,0 \times 10^6$ TCID50/mL
<i>Sapovirus</i> ^c	--	Ikke relevant ^e
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	$>3,0 \times 10^7$ CFU/ml
<i>Blastocystis hominis</i> ^b	BT1	$1,0 \times 10^9$ kopier/ml
<i>Cryptosporidium parvum</i> ^b	Iowa	$6,1 \times 10^9$ kopier/ml
<i>Giardia lamblia</i> ^b	Portland-1	$3,05 \times 10^9$ kopier/ml
<i>Entamoeba histolytica</i> ^b	ATCC 30459D	$4,9 \times 10^6$ kopier/ml

a Strengt anaerob bakterie.

b Testet som genomisk DNA.

c Klinisk prøve.

d Konsentrasjonen er ikke kjent for de kliniske prøvene med astrovirus som ble innhentet fra KUL; Ct-verdiene i henhold til KUL-analysen var i området 12–27.

e Konsentrasjonen er ikke kjent for de kliniske prøvene med sapovirus som ble innhentet fra KUL; Ct-verdiene i henhold til KUL-analysen var i området 19–23.

21.3 Analytisk reaktivitet (inkludivitet)

Den analytiske reaktiviteten til Xpert Norovirus-testen ble evaluert mot trettien genotyper som representerer begge norovirus genogruppene (GI og GII). De trettien norovirusstammene som ble evaluert i denne studien, ble testet i nærheten av analysens LoD-konsentrasjon (Tabell 9). Tre replikater ble testet for hver stamme.

Tabell 9. Resultater for analytisk reaktivitet for Xpert Norovirus-testen

Norovirusstamme	Estimert konsentrasjon (kopier/ml) ^a	Resultat	
		GI	GI
GI.1	$9,0 \times 10^6$	POS	NEG
GI.2	$3,7 \times 10^8$	POS	NEG
GI.3	$1,4 \times 10^6$	POS	NEG

Norovirusstamme	Estimert konsentrasjon (kopier/ml) ^a	Resultat	
		GI	GII
GI.4	1,0 × 10 ⁵	POS	NEG
GI.5 ^b	2,5 × 10 ⁵	POS	NEG
GI.6 ^b	2,5 × 10 ⁵	POS	NEG
GI.7 ^b	2,5 × 10 ⁵	POS	NEG
GI.8	3,7 × 10 ⁵	POS	NEG
GI.14	3,0 × 10 ⁶	POS	NEG
GII.1	3,6 × 10 ⁶	NEG	POS
GII.2	1,1 × 10 ⁵	NEG	POS
GII.3 ^b	1,3 × 10 ³	NEG	POS
GII.4 (2006a)	1,2 × 10 ⁵	NEG	POS
GII.4 (2006b)	2,4 × 10 ⁵	NEG	POS
GII.4 (2008)	4,3 × 10 ⁵	NEG	POS
GII.4 (2009) New Orleans	1,7 × 10 ⁵	NEG	POS
GII.4 (2010)	9,6 × 10 ⁴	NEG	POS
GII.4 (2012) Sydney	1,2 × 10 ⁵	NEG	POS
GII.5 ^b	1,3 × 10 ³	NEG	POS
GII.6 ^b	1,3 × 10 ³	NEG	POS
GII.7	8,0 × 10 ⁴	NEG	POS
GII.8 ^b	1,3 × 10 ³	NEG	POS
GII.9 ^b	1,3 × 10 ³	NEG	POS
GII.10 ^b	1,3 × 10 ³	NEG	POS
GII.11	2,6 × 10 ⁵	NEG	POS
GII.12	5,7 × 10 ⁵	NEG	POS
GII.13	6,9 × 10 ⁵	NEG	POS
GII.14	1,5 × 10 ⁵	NEG	POS
GII.15	1,7 × 10 ⁵	NEG	POS
GII.16 ^b	1,3 × 10 ³	NEG	POS
GII.17 ^b	1,3 × 10 ³	NEG	POS

^a En estimert konsentrasjon eller titer ble gitt basert på en Ct-verdi (siden det er så vanskelig å dyrke noroviruspartikler, kan det ikke gis en nøyaktig konsentrasjon). Ct-verdien for hver kliniske prøve i inklusivitetsstudien ble ekstrapolert til titeren innhentet fra LoD-studien for velkarakteriserte GI- og GII-prøver ved hjelp av en standard kurve hos CDC.

^b Nakne RNA-transkript ble brukt for disse stammene, kliniske prøver var ikke tilgjengelig på testtidspunktet.

21.4 Studie av interfererende stoffer

Potensielt interfererende stoffer som kan være til stede i avføring, ble evaluert direkte i forhold til ytelsen til Xpert Norovirus-testen. Potensielt interfererende stoffer inkluderte hemoglobin, mucin, kolesterol, triglyserider og fullblod, pluss ytterligere endogene og eksogene stoffer oppgitt i Tabell 10.

Negative prøver ble testet i replikater på 8 med hvert stoff i en negativ avføringsmatriks for å bestemme effekten på ytelsen til prøveprosesseringskontrollen (SPC). Positive prøver ble testet i replikater på 8 per stoff med ett norovirus GI og ett norovirus GII klinisk isolat i nærheten av LoD.

Alle resultatene ble sammenlignet med positive og negative kontroller preparert i negativ avføringsmatriks. Alle gyldige positive og negative kontrollprøver ble korrekt rapportert med Xpert Norovirus-testen.

Hemming av Xpert Norovirus-testen ble observert ved tilstedeværelse av benzalkoniumklorid (1 % masse-/volumprosent, 0,2 % masse-/volumprosent og 0,04 % masse-/volumprosent). Falskt negative testresultater ble rapportert for norovirus GII-målet ved (1 % masse-/volumprosent) benzalkoniumklorid. Ved tilstedeværelse av bariumsulfat (5 % vektprosent) ble det observert en statistisk signifikant hemmende effekt på norovirus GII Ct i positive prøver i forhold til kontrollen (p-verdi < 0,05). Ingen statistisk signifikant effekt ble observert på norovirus GII Ct i forhold til kontrollen ved tilstedeværelse av bariumsulfat (1 % vektprosent).

Ingen andre potensielt interfererende stoffer ble funnet å være hemmende, og ingen falskt negative resultater ble rapportert for disse stoffene.

Tabell 10. Potensielt interfererende stoffer i Xpert Norovirus

Endogene stoffer		
Stoff	Beskrivelse / aktiv ingrediens	Testet konsentrasjon
Kolesterol	Fettsyrer i avføring / kolesterol	5 % (masse-/volumprosent)
Hemoglobin	Hemoglobin humant	12,5 % (masse-/volumprosent)
Mucin	Renset mucinprotein	5 % (masse-/volumprosent)
Stearinsyre/palmitinsyre (1:1)	Fettsyrer / stearinsyre, palmitinsyre	5 % (masse-/volumprosent)
Triglyserid	Fettsyrer i avføring / triglyseridblanding	5 % (masse-/volumprosent)
Prøvetaking av fullblod	Humant fullblod	10 % (volumprosent)
Eksogene stoffer		
Stoff	Beskrivelse / aktiv ingrediens	Testet konsentrasjon
Paracetamol	Paracetamol	5 % (masse-/volumprosent)
Amoxicillin	Antibiotikum/amoxicillin	5 % (masse-/volumprosent)
Ampicillin	Ampicillin–natrium-salt	152 µmol/l
Aspartam	Aspartam	5 % (masse-/volumprosent)
Bariumsulfat	Kontrastmiddel/bariumsulfat	5 % vektprosent, 1 % vektprosent
Benzalkoniumklorid Kommersiell alkohol	Antiseptiske servietter / benzalkoniumklorid i etanol	1 %, 0,2 %, 0,04 % masse-/volumprosent
Vismut subsalicylat	Vismut (III) subsalicylat (en aktiv ingrediens i Pepto-Bismol)	1 % (masse-/volumprosent)
CaCO ₃	Kalsiumkarbonat	5 % (masse-/volumprosent)
Hydrokortison	Hydrokortison	50 % (masse-/volumprosent)
Ibuprofen	Ibuprofen	5 % (masse-/volumprosent)
Imodium	Loperamid HCl	5 % volumprosent

Endogene stoffer		
Kaopectate	Attapulgitt	5 mg/ml
Metronidazole	Metronidazole	5 % (masse-/volumprosent)
Mycostatin	Nystatin	50 % (masse-/volumprosent)
Naprosyn	Naproxen natrium	2,2 µmol/ml
Novaluzid	Mg(OH) ₂ , Al(OH) ₃ og MgCO ₃	5 % (masse-/volumprosent)
Polymyxin B-sulfat B Bacitrinsink	Polysporin / polymyxin B-sulfat og bacitracinsink	50 % (masse-/volumprosent)
Pursennid	Sennaglykosider	5 % (masse-/volumprosent)
Rexall mineraloljeavføringsmiddel	Mineralolje	50 % (volumprosent)

21.5 Studie av «carry-over»-kontaminasjon

Det ble utført en studie for å demonstrere at selvstendige GeneXpert-patroner til engangsbruk hindrer «carry-over»-kontaminasjon i negative prøver kjørt etter svært høye positive prøver i samme GeneXpert-modul. Studien besto av en negativ prøve prosessert i samme GeneXpert-modul umiddelbart etter en svært høy positiv norovirus GII-prøve. Denne testordningen ble gjentatt 21 ganger mellom to GeneXpert-moduler for totalt 42 kjøring for 20 positive og 22 negative prøver. De 19 positive prøvene ble korrekt rapportert som **NORO GI IKKE DETEKTERT (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII DETEKTERT (NORO GII DETECTED)**, og én positiv prøve ble rapportert som en **FEIL (ERROR)**. Alle de 22 negative prøvene ble korrekt rapportert som **NORO GI IKKE DETEKTERT (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII IKKE DETEKTERT (NORO GII NOT DETECTED)**.

22 Reproduserbarhet

Et panel med 7 prøver med ulike konsentrasjoner av norovirus GI og norovirus GII ble testet to ganger på fem forskjellige dager av to forskjellige operatører, på hvert av tre steder (7 prøver × 2 ganger/dag × 5 dager × 2 operatører × 3 steder). Ett parti Xpert Norovirus-testpatroner ble brukt på hvert av de 3 teststedene. Xpert Norovirus-testen ble utført i henhold til Xpert Norovirus-testprosedyren. Resultatene er oppsummert i Tabell 11.

Tabell 11. Oppsummering av reproduserbarhetsresultater

Prøve-ID	Sted 1	Sted 2	Sted 3	Totalt
Neg	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
GI – høy neg	30,0 % (6/20)	15,0 % (3/20)	30,0 % (6/20)	25,0 % (15/60)
GI – lav pos	100 % (20/20)	85,0 % (17/20)	95,0 % (19/20)	93,3 % (56/60)
GI – mod pos	100 % (19/19)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (59/59) ^a
GII – høy neg	25,0 % (5/20)	30,0 % (6/20)	35,0 % (7/20)	30,0 % (18/60)
GII – lav pos	100 % (20/20)	95,0 % (19/20)	90,0 % (18/20)	95,0 % (57/60)
GII – mod pos	95,0 % (19/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	98,3 % (59/60)

^a Én prøve 2x ubestemmelig.

Reproduserbarheten til Xpert Norovirus-testen ble også evaluert i form av fluorescenssignalet oppgitt i Ct-verdier for hvert mål som ble detektert. Gjennomsnittet, standardavviket (SD) og variasjonskoeffisienten (CV) mellom steder, mellom dager og mellom operatører for hver panelmedlem presenteres i Tabell 12.

Tabell 12. Sammendrag av reproduserbarhetsdata

Prøve	Analysekanal (analytt)	N ^a	Gjennomsnittlig Ct	Mellom steder		Mellom dager		Mellom operatører		Innen analysen		Totalt	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	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 – høy neg	GI	60	39,4	0	0	0,46	1,2	0	0	1,80	4,6	1,86	4,7
GI – lav pos	GI	59	37,9	0,29	0,8	0	0	0,36	1,0	1,03	2,7	1,13	3,0
GI – mod pos ^b	GI	57	34,7	0,09	0,2	0,07	0,2	0	0	0,41	1,2	1,01	1,2
GII – høy neg	GII	54	38,9	0	0	0	0	0,77	2,0	1,77	4,5	1,93	5,0
GII – lav pos	GII	60	37,3	0	0	0	0	0,58	1,6	1,33	3,6	1,45	3,9
GII – mod pos ^b	GII	59	34,3	0,22	0,6	0	0	0	0	0,45	1,3	0,50	1,5

^a Resultater av 60 med Ct-verdier som ikke er null.

^b n = 3 avvikende prøver (2 GI mod pos og 1 GII mod pos) som var mer enn 5 standardavvik fra gjennomsnittet, ble ansett som avvikende og ble fjernet fra analysen.

23 Instrumentsystemets presisjon

En intern presisjonsstudie ble utført for å sammenligne ytelsen til instrumentsystemene GeneXpert Dx og GeneXpert Infinity. Et panel med 7 prøver med ulike konsentrasjoner av norovirus GI og norovirus GII ble testet på 12 forskjellige dager av to operatører. Hver operatør utførte fire kjøringar av hver prøve i panelet per dag på hvert av de to instrumentsystemene (7 prøver × 4 ganger/dag × 12 dager × 2 operatører × 2 instrumentsystemer). Det ble brukt tre partier Xpert Norovirus-testpatroner til studien. Xpert Norovirus-testen ble utført i henhold til Xpert Norovirus-prosedyren. Resultatene er oppsummert i Tabell 13.

Tabell 13. Oppsummering av presisjonsresultatene for instrumentsystemene (Dx kontra Infinity)

Prøve	GeneXpert Dx			Infinity			% totalt samsvar etter prøve
	Op 1	Op 2	Inst	Op 1	Op 2	Inst	
Neg	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (192/192)
GI – høy neg	14,6 % (7/48)	10,4 % (5/48)	12,5 % (12/96)	14,6 % (7/48)	25,0 % (12/48)	19,8 % (19/96)	16,2 % (31/192)
GI – lav pos	100 % (48/48)	97,9 % (47/48)	99,0 % (95/96)	97,9 % (47/48)	97,9 % (47/48)	97,9 % (94/96)	98,4 % (189/192)
GI – mod pos	100 % ^a (47/47)	100 % (48/48)	100 % (95/95)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (191/191)
GII – høy neg	25,0 % (12/48)	29,2 % (14/48)	27,1 % (26/96)	29,2 % (14/48)	31,3 % (15/48)	30,2 % (29/96)	28,7 % (55/192)
GII – lav pos	89,6 % (43/48)	89,6 % (43/48)	89,6 % (86/96)	83,3 % (40/48)	95,7 % (44/46)	87,5 % (84/96)	88,5 % (170/192)

Prøve	GeneXpert Dx			Infinity			% totalt samsvar etter prøve
	Op 1	Op 2	Inst	Op 1	Op 2	Inst	
GII – mod pos	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (48/48)	100 % ^b (47/47)	100 % (95/95)	100 % (191/191)

^a Én GI mod pos-prøve ble ikke testet.

^b Én GII mod pos-prøve var ubestemmelig og ble ikke testet på nytt.

Presisjonen til Xpert Norovirus-testen ble også evaluert i form av fluorescenssignalet oppgitt i Ct-verdier for hvert mål som ble detektert. Gjennomsnittet, standardavviket (SD) og variasjonskoeffisienten (CV) mellom instrumenter, mellom partier, mellom dager, mellom operatører og innen analysen for hvert panelmedlem presenteres i Tabell 14.

Tabell 14. Oppsummering av presisjonsdata

Prøve	Analysekanal (analytt)	N ^a	Gjennomsnittlig Ct	Mellom instrumenter		Mellom partier		Mellom dager		Mellom operatører		Innen analysen		Totalt	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	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 – høy neg	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 – lav pos	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 – mod pos	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 – høy neg	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 – lav pos	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 – mod pos	GII	191	34,3	0	0	0,09	0,2	0	0	0,17	0,5	0,42	1,2	0,46	1,3

^a Resultater av 192 med Ct-verdier som ikke er null.

24 Referanser

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 (se siste versjon, tilgjengelig på <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>).
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (tidligere National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Dokument M29 (se siste versjon, tilgjengelig på <http://shopping.netsuite.com/clsi>). CLSI, Wayne, PA.
19. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
20. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

25 Cepheids hovedkontorer

Konsernhovedkontor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Europeisk hovedkontor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

26 Teknisk assistanse

Innhent følgende informasjon før du kontakter Cepheids tekniske brukerstøtte:

- Produktnavn
- Partinummer
- Instrumentets serienummer
- Feilmeldinger (om det er noen)
- Programvareversjon og, hvis relevant, nummeret på datamaskinens serviceetikett

Kontaktinformasjon

USA


















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

Frankrike

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

Kontaktinformasjon for alle Cepheids kontorer for teknisk brukerstøtte finnes på nettstedet vårt: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

27 Symboltabell

Symbol	Betydning
	Katalognummer
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr
	Må ikke gjenbrukes
	Partikode
	Se bruksanvisningen
	Forsiktig
	Produsent
	Produksjonsland
	Inneholder nok til n tester
	Kontroll
	Utløpsdato
	CE-merking – europeisk samsvar
	Temperaturbegrensning
	Biologiske risikoer
	Advarsel
	Autorisert representant i Sveits
	Importør



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sverige



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



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



28 Revisjonshistorikk

Avsnitt	Beskrivelse av endring
Symboltabell	Lagt til symboler og definisjoner for CH REP og importør i symbolforklaringen. Lagt til informasjon med adresse i Sveits for CH REP og importør.
Revisjonshistorikk	Oppdatert revisjonshistorikktabell.