

Xpert[®] Norovirus

REF GXNOV-CE-10

Instrucțiuni de utilizare

IVD CE

Declarații privind mărci comerciale, brevete și drepturi de autor

Cepheid[®], sigla Cepheid, GeneXpert[®] și Xpert[®] sunt mărci comerciale ale Cepheid, înregistrate în SUA și în alte țări.

Toate celelalte mărci comerciale sunt proprietatea deținătorilor respectivi.

ACHIZIȚIA ACESTUI PRODUS TRANSMITE CUMPĂRĂTORULUI DREPTUL NETRANSFERABIL DE A-L UTILIZA ÎN CONFORMITATE CU ACESTE INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE. NICIUN FEL DE ALTE DREPTURI NU SUNT TRANSMISE ÎN MOD EXPRES, ÎN MOD IMPLICIT SAU PRIN ÎMPIEDICAREA INTENTĂRII UNEI ACȚIUNI. MAI MULT, NICIUN DREPT DE REVÂNZARE NU SE CONFERĂ ÎMPREUNĂ CU ACHIZIȚIA ACESTUI PRODUS.

© 2014-2023 Cepheid.

Consultați Secțiunea 24, Istoricul revizuirilor, pentru o descriere detaliată a modificărilor.

Xpert[®] Norovirus

Utilizare numai pentru diagnosticare *in vitro*.

1 Proprietary Name

Xpert[®] Norovirus

2 Denumire comună sau obișnuită

Xpert Norovirus

3 Utilizare preconizată

Testul Cepheid Xpert[®] Norovirus, efectuat pe sistemul instrumentului GeneXpert[®], este un test de diagnostic calitativ *in vitro* pentru identificarea și diferențierea norovirusului genogrup I și ARN-ului genogrupului II din probele de fecale neformate brute sau neconservate, colectate de la persoane cu simptome de gastroenterită acută. Testul utilizează reacția de polimerază în lanț cu transcripție inversă (RT-PCR) în timp real pentru a detecta ARN-ul norovirusului. Testul Xpert Norovirus este conceput pentru a ajuta la diagnosticarea infecțiilor cu norovirus, atunci când este utilizat împreună cu evaluarea clinică, constatările de laborator și informațiile epidemiologice. Analiza ajută și la detectarea și identificarea infecțiilor cu norovirus în contextul epidemiilor.

4 Rezumat și explicații

Norovirusurile sunt virusuri neîncapsulate cu ARN cu lanț unic, din genul *Norovirus*, familia *Caliciviridae*, care cauzează gastroenterită acută la oameni și alte mamifere. Prototipul norovirusului a fost identificat pentru prima dată drept cauză a epidemiei de gastroenterită în Norwalk, Ohio, în 1968.¹ Se estimează că norovirusul poate fi agentul cauzator în peste 23 milioane de cazuri de gastroenterită în fiecare an în Statele Unite, reprezentând aproximativ 60% din totalul cazurilor de gastroenterită acută.² Norovirusurile pot fi clasificate în cinci genogrupuri diferite, dintre care genogrupul I (GI) și genogrupul II (GII) cauzează majoritatea infecțiilor la om.

Norovirusurile sunt o cauză majoră de gastroenterită la nivel mondial. Acestea afectează toate vârstele și sunt frecvent implicate în epidemii în unitățile comunitare, precum cămine de bătrâni, spitale, grădinițe, închisori și vase de croazieră.³⁻⁶ Simptomele infecției cu norovirus sunt, de obicei, diaree, vărsături, crampe stomacale, greață și febră. Boala este, de obicei, autolimitantă, iar semnele și simptomele pot dura câteva zile. La tineri, vârstnici și persoanele imunocompromise, boala poate pune în pericol viața din cauza deshidratării. Denumirile frecvente asociate cu gastroenterita cauzată de norovirus sunt boala vărsăturilor de iarnă, gripă la stomac, gastroenterită acută nebacteriană și gastroenterită virală. Norovirusul poate fi cultivat numai în sisteme de culturi celulare foarte specializate.⁷⁷ Microscopia cu electroni poate fi utilizată pentru vizualizarea directă a norovirusului în probele de fecale, dar are sensibilitate slabă.⁸⁸

Imunoanalizele enzimactice disponibile pe piață (EIA) s-au dovedit utile în timpul epidemiilor de norovirus. Cu toate acestea, din cauza sensibilității reduse a analizei, EIA disponibile pe piață sunt utile numai când prevalența infecției cu norovirus este ridicată. În plus, ghidurile CDC curente recomandă ca toate rezultatele EIA negative să fie confirmate prin metode moleculare.⁸ EIA disponibile în prezent sunt cunoscute ca având o sensibilitate scăzută (36-80%), comparativ cu metodele RT-PCR, și are o specificitate scăzută până la bună (47-100%) în funcție de mediul de testare.⁹⁻¹⁵ În Europa și Japonia, unde analizele moleculare sunt disponibile pe piață, analizele necesită tehnicieni moleculari instruiți și, prin design, obligă ca testarea să fie efectuată în loturi, ceea ce duce la întârzieri de raportare. Conform ghidurilor CDC curente, se recomandă ca furnizorii de îngrijiri medicale să ia în considerare dezvoltarea și adoptarea de politici ale unității care să permită confirmarea clinică și virusologică a cazurilor suspectate a infecției simptomatice cu norovirus, implementând

totodată măsuri de control prompt pentru reducerea magnitudinii unei potențiale epidemii de norovirus.¹⁶ Analiza Xpert Norovirus oferă un test molecular precis, rapid, la cerere, pentru a facilita confirmarea și inițierea măsurilor de control prompt al norovirusului, indiferent de rata de prevalență.

5 Principiul procedurii

Testul este automat și utilizează reacția de polimerază în lanț cu transcripție inversă (RT-PCR) în timp real pentru a detecta secvențe genice virale specifice, asociate cu norovirusul genogrup I și genogrup II. Probele de fecale sunt colectate de la persoane cu simptome de gastroenterită acută și transportate în laborator, într-un recipient curat. Un tampon este introdus în proba de fecale și apoi amplasat într-o eprubetă care conține reactivul pentru probă. După o centrifugare scurtă, proba eluată este transferată în compartimentul pentru probă al cartușului de unică folosință pentru lichide (cartușul GeneXpert). Cartușul GeneXpert poate fi încărcat pe platforma sistemului instrumentului GeneXpert, care efectuează o procesare automată, fără atingere, a probei și RT-PCR, pentru identificarea și diferențierea norovirusului genogrup I și genogrup II.

Sistemele instrumentului GeneXpert automatizează și integrează prepararea probelor, extracția și amplificarea acidului nucleic și detectarea secvențelor țintă din probele simple sau complexe utilizând analize PCR cu transcripție inversă (RT-PCR) și PCR în timp real. Sistemele constau dintr-un instrument, un computer personal și software preîncărcat pentru execuția analizelor și vizualizarea rezultatelor. Sistemele necesită utilizarea de cartușe de unică folosință GeneXpert care conțin reactivi RT-PCR și PCR și găzduiesc de asemenea procesele RT-PCR și PCR. Deoarece cartușele sunt autonome, contaminarea încrucișată între probe este minimizată. Pentru o descriere completă a sistemelor, consultați *Manualul de utilizare GeneXpert Dx* sau *Manualul de utilizare GeneXpert Infinity* corespunzător.

Testul Xpert Norovirus include reactivi pentru detectarea secvențelor de acid nucleic pentru norovirusul genogrup I și genogrup II din probele de fecale neformate brute sau neconservate, colectate de la persoane cu simptome de gastroenterită acută. Un control al procesării probei (SPC) și un control al verificării sondei (PCC) sunt, de asemenea, incluse în cartuș. SPC este prezent pentru a controla procesarea adecvată a virusurilor țintă și pentru a monitoriza prezența inhibitorilor în reacția PCR. PCC verifică rehidratarea reactivului uscat, umplerea eprubetei PCR în cartuș, integritatea sondei și stabilitatea colorantului.

6 Reactivi și instrumente

6.1 Materiale furnizate

Trusa testului Xpert Norovirus (nr. de catalog GXNOV-CE-10) conține reactivi suficienți pentru procesarea a 10 specimene sau probe de control al calității. Trusa conține următoarele:

Cartușe Xpert Norovirus cu eprubete de reacție integrate	10
<ul style="list-style-type: none"> • Picătura 1, Picătura 2 și Picătura 3 (liofilizate) • Reactiv de eluare • Reactiv de clătire • Reactiv de legare (tiocianat de guanidiniu) 	1 din fiecare pe cartuș 1,5 ml pe cartuș 1,0 ml pe cartuș 2,7 ml pe cartuș
Reactiv pentru probă (tiocianat de guanidiniu)	10 x 2,0 ml pe flacon
CD	1 per trusă
<ul style="list-style-type: none"> • Fișier de definiție a analizei (ADF) • Instrucțiuni de importare a ADF în software-ul • Instrucțiuni de utilizare (Prospect) 	

Notă Fișele cu date de securitate (FDS) sunt disponibile la www.cepheid.com sau www.cepheidinternational.com în fila **ASISTENȚĂ (SUPPORT)**.

Notă Albumina serică bovină (BSA) din picăturile din cadrul acestui produs a fost produsă și fabricată exclusiv din plasma bovină provenită din Statele Unite. Nicio proteină de la animale rumegătoare sau proteină de la alt animal nu a fost oferită ca hrană animalelor; animalele au trecut testarea ante- și post-mortem. În timpul procesării, nu s-a amestecat materialul cu alte materiale de origine animală.

7 Depozitare și manipulare

- A se depozita cartușele testului Xpert Norovirus și reactivii la 2–8 °C.
- Nu utilizați reactivi sau cartușe care au depășit data de expirare.
- Nu deschideți capacul cartușului până când nu sunteți gata să efectuați testul.
- Utilizați cartușul în decurs de 30 de minute după deschiderea capacului.

8 Materiale necesare, dar care nu sunt furnizate

- Sistem GeneXpert Dx sau sistem GeneXpert Infinity (numărul de catalog variază în funcție de configurație): Instrument GeneXpert, computer cu software-ul proprietar GeneXpert versiunea 4.3 sau superioară, scanner portabil pentru coduri de bare și manualul de utilizare.
- Imprimantă: Contactați reprezentantul de vânzări Cepheid pentru a organiza cumpărarea unei imprimante recomandate.
- Mixer centrifugațional
- Pipete de transfer de unică folosință
- Tampon jetabil de unică folosință cu vârf din raion uscat (SDPS-120) sau tampon din raion echivalent, pentru transferul probei de fecale din recipientul pentru probă în flaconul cu reactiv pentru probă
- Recipient pentru probă fără conservanți, curat

9 Materiale disponibile, dar care nu sunt furnizate

- ZeptoMetrix NATtrol™ Rotavirus Stock (nr. de catalog NATROTA-6MC) drept control extern negativ.
- ZeptoMetrix NATtrol™ Norovirus GI Stock și NATtrol™ Norovirus GII Stock (nr. de catalog NATNOVI-6MC și NATNOVII-6MC) drept controale externe pozitive.

10 Atenționări și măsuri de precauție

10.1 Aspecte generale

- Utilizare numai pentru diagnosticare *in vitro*.
- Tratați toate probele biologice, inclusiv cartușele utilizate și reactivii utilizați, ca și cum ar putea să transmită agenți infecțioși. Deoarece este adesea imposibil să se știe care ar putea fi infecțioase, toate probele biologice trebuie tratate folosind măsuri de precauție standard. Îndrumările pentru manipularea probelor sunt disponibile de la Centrele SUA pentru Controlul și Prevenirea Bolilor¹⁹ și de la Institutul de Standarde Clinice și de Laborator (CLSI).²⁰
- Probele biologice, dispozitivele de transfer și cartușele utilizate trebuie să fie considerate că pot să transmită agenți infecțioși care necesită măsuri de precauție standard. Urmați procedurile instituției dumneavoastră privind eliminarea la deșeurii pentru eliminarea corespunzătoare a cartușelor utilizate și a reactivilor neutilizați. Aceste materiale pot prezenta caracteristici specifice deșeurilor chimice periculoase care necesită proceduri de eliminare naționale sau regionale specifice. În cazul în care reglementările naționale sau regionale nu oferă instrucțiuni clare privind eliminarea corespunzătoare, probele biologice și cartușele utilizate trebuie eliminate la deșeurii conform îndrumărilor OMS [Organizația Mondială a Sănătății] privind manipularea și eliminarea deșeurilor medicale. Consultați personalul instituției dumneavoastră responsabil cu eliminarea la deșeurii pentru eliminarea corespunzătoare a cartușelor utilizate și a reactivilor neutilizați.


10.2 Specimen

- Mențineți condiții adecvate de depozitare în timpul transportului specimenului, pentru a asigura integritatea sa (consultați Secțiunea 12. Colectarea, transportul și depozitarea specimenelor). Stabilitatea specimenului în alte condiții de expediere decât cele recomandate nu a fost evaluată.
- Colectarea, depozitarea și transportul corespunzătoare ale probelor sunt esențiale pentru obținerea unor rezultate corecte.

10.3 Analiză/Reactiv

- Nu înlocuiți reactivii testului Xpert Norovirus cu alți reactivi.
- Nu deschideți capacul cartușului testului Xpert Norovirus până când nu sunteți gata să adăugați o probă.
- Nu utilizați un cartuș care a fost scâpat pe jos după ce l-ați scos din trusă sau agitat după ce capacul cartușului a fost deschis. Agitarea sau scăparea cartușului pe jos după deschiderea capacului poate duce la rezultate nedeterminate.
- Nu puneți eticheta cu ID-ul probei pe capacul cartușului sau peste eticheta cu codul de bare.
- Nu utilizați un cartuș dacă acesta pare ud sau dacă sigiliul capacului pare să fi fost rupt.
- Reactivul probei este un lichid limpede, incolor. Nu utilizați reactivul probei dacă este tulbure sau decolorat.
- Nu utilizați un cartuș care are o eprubetă de reacție deteriorată.
- Fiecare cartuș de unică folosință al testului Xpert Norovirus este utilizat pentru a procesa un test. Nu reutilizați cartușele utilizate.
- Trebuie respectate bunele practici de laborator, iar mănușile trebuie schimbate între manipularea fiecărei probe a pacientului, pentru a evita contaminarea probelor sau reactivilor. Curățați cu regularitate suprafețele/zonile de lucru cu înălbitor 10%, apoi ștergeți suprafața din nou cu etanol sau alcool izopropilic 70%, înainte și după procesarea probelor Xpert Norovirus.
- Probele pot conține niveluri ridicate de organisme. Asigurați-vă că recipientele probei nu intră în contact unele cu celelalte. Schimbați mănușile dacă intră în contact direct cu proba și după prelucrarea fiecărei probe, pentru a evita contaminarea altor probe.

11 Pericole chimice^{19,20}

- Pictograma de pericol ONU GHS 
- Cuvânt de semnal: AVERTIZARE
- **Declarații de pericol ONU GHS:**
 - Nociv în caz de înghițire.
 - Provoacă iritarea ușoară a pielii.
 - Provoacă iritarea ochilor.
- Declarații de precauție ONU GHS:
 - **Măsuri de prevenire**
 - Spălați-vă bine după utilizare.
 - **Răspuns**
 - Sunați la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ sau un medic, dacă nu vă simțiți bine.
 - În caz de iritare a pielii: Consultați medicul.
 - ÎN CAZ DE CONTACT CU OCHII: Clătiți cu atenție cu apă, timp de mai multe minute. Scoateți lentilele de contact, dacă există și dacă sunt ușor de scos. Continuați să clătiți.
 - Dacă iritarea ochilor persistă: Consultați medicul.
 - **Depozitare/Eliminare**
 - Eliminați conținutul și/sau recipientul în conformitate cu reglementările locale, regionale, naționale și/sau internaționale.

12 Colectarea, transportul și depozitarea specimenelor

1. Colectați proba de fecale neformate brută sau neconservată într-un recipient fără conservant, curat. Urmați îndrumările instituției pentru colectarea probelor în vederea testării norovirusului.
2. Etichetați recipientul cu proba de fecale cu numele pacientului și identificatorul probei, apoi trimiteți la laborator.
3. A se depozita proba la 2–8 °C. Proba este stabilă timp de până la două zile când este depozitată la 2–8 °C.

13 Procedură

13.1 Pregătirea cartușului

Notă Începeți testul în decurs de 30 de minute de la adăugarea reactivului pentru probă la cartuș.

Pentru adăugarea probei la cartuș:

1. Scoateți cartușul și flaconul reactivului pentru probă din trusă.
2. Înmuiați tamponul în proba de fecale neformată brută sau neconservată. Consultați Figura 1 în ceea ce privește cantitatea corectă de probă de utilizat pentru testul Xpert Norovirus.

Notă Înfășurați tifon steril în jurul tijei tamponului și la gura flaconului, pentru a reduce la minimum riscul de contaminare. Nu acoperiți întregul vârf de fibre al tamponului cu fecale. Consultați Figura 1. O cantitate prea mare de fecale poate avea ca rezultat erori sau rezultate nevalide.



Figura 1. Colectarea probei pe tampon

3. După îndepărtarea capacului de pe flaconul reactivului pentru probă, introduceți tamponul cu proba de fecale în flaconul care conține reactivul pentru probă.
4. Țineți tamponul de tijă, în apropierea muchiei flaconului. Ridicați tamponul câțiva milimetri de pe fundul flaconului și îndoțiți tija peste marginea flaconului pentru a o rupe, lăsând tamponul suficient de scurt pentru a permite acestuia să încapă în flacon și capacului să se închidă bine.
5. Închideți capacul pe flaconul reactivului pentru probă și centrifugați la viteză mare timp de zece secunde.
6. Deschideți capacul cartușului. Utilizând o pipetă de transfer curată (nu este furnizată), transferați integral conținutul flaconului reactivului pentru probă în compartimentul pentru probă al cartușului testului Xpert Norovirus. Consultați Figura 2.
7. Închideți capacul cartușului și începeți testul în decurs de 30 minute.



Figura 2. Cartușul Xpert Norovirus (vizualizare de sus)

13.2 Începerea testului

Notă Înainte de a începe testul, asigurați-vă că fișierul de definire a analizei pentru testul Xpert Norovirus este importat în software. Această secțiune enumeră pașii de bază pentru executarea testului. Pentru instrucțiuni detaliate, consultați *Manualul de utilizare al sistemului GeneXpert Dx* sau *Manualul de utilizare al sistemului GeneXpert Infinity*, în funcție de modelul care este utilizat.

Notă Pașii de urmat pot fi diferiți în cazul în care administratorul sistemului a modificat fluxul de lucru implicit al sistemului.

1. Porniți instrumentul GeneXpert:
 - a) Dacă de utilizează instrumentul GeneXpert Dx, porniți mai întâi instrumentul și apoi porniți computerul. Software-ul GeneXpert Dx se va lansa automat sau poate fi necesar să faceți dublu clic pe pictograma software-ului GeneXpert Dx de pe desktopul Windows®.
 - sau
 - b) Dacă se utilizează instrumentul GeneXpert Infinity, porniți instrumentul. Software-ul GeneXpert se va lansa automat sau poate fi necesar să faceți dublu clic pe pictograma software-ului Xpertise de pe desktopul Windows.®
2. Conectați-vă la Conectați-vă la software folosind numele de utilizator și parola.
3. În fereastra sistemului GeneXpert, faceți clic pe **Creare test (Create Test)** (GeneXpert Dx) sau pe **Comenzi (Orders)** și **Comandă test (Order Test)** (GeneXpert Infinity). Se deschide fereastra Creare test (Create Test)
4. Scanați (sau tastați) identificatorul pacientului (opțional). Dacă tastați ID-ul pacientului, asigurați-vă că ID-ul pacientului este tastat corect. ID-ul pacientului este afișat în partea stângă a ferestrei Vizualizare rezultate (View Results) și este asociat cu rezultatele testului.
5. Scanați (sau tastați) identificatorul probei. Dacă tastați ID-ul probei, asigurați-vă că ID-ul probei este tastat corect. ID-ul probei este afișat în partea stângă a ferestrei Vizualizare rezultate (View Results) și este asociat cu rezultatele testului.
6. Scanați codul de bare al cartușului testului Xpert Norovirus. Utilizând informațiile despre codul de bare, software-ul umple automat casetele pentru următoarele câmpuri: Selectare analiză (Select Assay), ID lot reactiv (Reagent Lot ID), Nr. serie cartuș (Cartridge SN) și Data de expirare (Expiration Date).

Notă Dacă codul de bare al cartușului testului Xpert Norovirus nu poate fi scanat, atunci repetați testul cu un cartuș nou, urmând procedura din secțiunea Procedura de retestare.

7. Faceți clic pe **Începere test (Start Test)** (GeneXpert Dx) sau pe **Trimitere (Submit)** (GeneXpert Infinity). Tastați parola în caseta de dialog care se afișează.
 8. Pentru sistemul GeneXpert Infinity, așezați cartușul pe banda transportoare. Cartușul va fi încărcat automat, testul va fi executat și cartușul utilizat va fi introdus în recipientul pentru deșeuri.
- sau
- Pentru instrumentul GeneXpert Dx:
- a) Deschideți ușa modulului instrumentului cu indicatorul luminos verde care luminează intermitent și încărcați cartușul.
 - b) Închideți ușa. Testul începe și indicatorul luminos verde încetează să lumineze intermitent. Atunci când testul este finalizat, indicatorul luminos se stinge.
 - c) Așteptați până când sistemul eliberează dispozitivul de blocare a ușii înainte de a deschide ușa modulului și de a îndepărta cartușul.
 - d) Cartușele utilizate trebuie eliminate în recipientul corespunzător pentru deșeuri de specimene, în conformitate cu practicile standard ale instituției dumneavoastră.

14 Vizualizarea și tipărirea rezultatelor

Această secțiune enumeră pașii de bază pentru vizualizarea și tipărirea rezultatelor. Pentru instrucțiuni mai detaliate privind modul de vizualizare și de tipărire a rezultatelor, consultați *Manualul de utilizare al sistemului GeneXpert Dx* sau *Manualul de utilizare al sistemului GeneXpert Infinity*.

1. Faceți clic pe pictograma **Vizualizare rezultate (View Results)** pentru a vizualiza rezultatele.
2. La finalizarea testului, faceți clic pe butonul **Raport (Report)** al ferestrei Vizualizare rezultate (View Results) pentru a vizualiza și/sau pentru a genera un fișier de raport PDF.

15 Controlul calității

15.1 Controale ale calității încorporate

Fiecare test include un control al procesării probei (SPC) și un control al verificării sondei (PCC).

- **Controlul procesării probelor (SPC):** Asigură faptul că proba a fost procesată corect. SPC conține Armored RNA® care este inclus în fiecare cartuș pentru a verifica procesarea adecvată a probei. SPC verifică dacă eliberarea ARN-ului din virus a avut loc dacă organismul este prezent și verifică dacă procesarea specimenului este adecvată. În plus, acest control detectează inhibarea asociată specimenului a reacțiilor RT-PCR și PCR. SPC trebuie să fie pozitiv într-o probă negativă și poate fi negativ sau pozitiv într-o probă pozitivă. SPC reușește dacă îndeplinește criteriile de acceptare validate.
- **Controlul verificării sondei (PCC):** Înainte de începerea reacției PCR, sistemul GeneXpert Dx sau GeneXpert Infinity măsoară semnalul de fluorescență de la sonde (SPC, QC1 și QC2, unul pentru fiecare dintre cele două sfere de reactiv) pentru a monitoriza rehidratarea sferei, umplerea eprubetei de reacție, integritatea sondei și stabilitatea colorantului. Verificarea sondei este aprobată dacă satisface criteriile de acceptare alocate.

15.2 Controale externe

- Controale externe: ZeptoMetrix NATrol Rotavirus Stock (nr. de catalog NATROTA-6MC) drept control extern negativ și ZeptoMetrix NATrol Norovirus GI Stock și NATrol Norovirus GII Stock (nr. de catalog NATNOVI-6MC și NATNOVII-6MC) drept controale externe pozitive se pot utiliza în conformitate cu organizațiile de acreditare locale, statale și federale, după caz.

16 Interpretarea rezultatelor

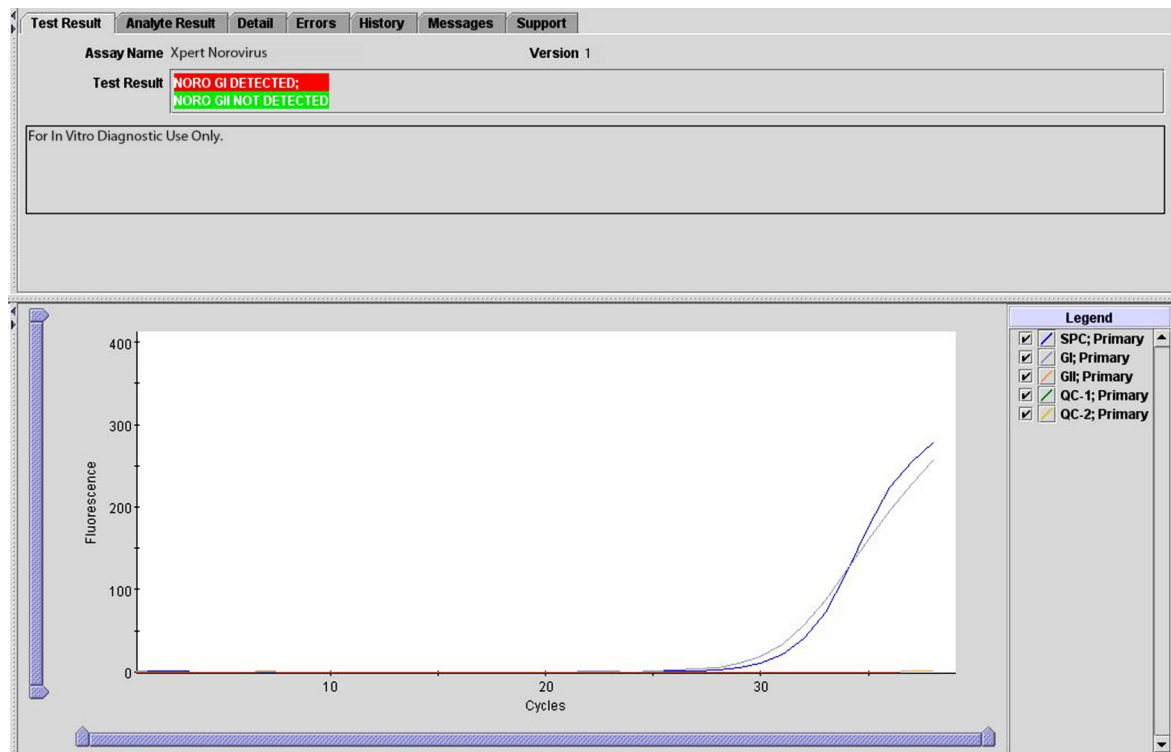
Rezultatele sunt interpretate de sistemele instrumentului GeneXpert pe baza semnalelor de fluorescență măsurate și algoritmilor de calcul încorporați și vor fi afișate în fereastra Vizualizare rezultate (View Results). Rezultatele posibile sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Rezultatele Xpert Norovirus și interpretare

Rezultat	Interpretare
----------	--------------

Rezultat	Interpretare
<p>NORO GI DETECTAT, NORO GII NEDETECTAT (NORO GI DETECTED, NORO GII NOT DETECTED)</p> <p>Consultați Figura 3.</p>	<p>A fost detectată secvența ARN a norovirusului genogrup I (GI).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secvența ARN țintă a norovirusului genogrup I (GI) are o valoare Ct care se încadrează în intervalul valid și un punct final peste setarea pragului. • SPC – NA (nu este cazul) (NA (not applicable)); SPC este ignorat deoarece amplificarea țintei norovirusului poate concura cu acest control. • PCC – REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării prin sondaj au reușit.
<p>NORO GI NEDETECTAT, NORO GII DETECTAT (NORO GI NOT DETECTED, NORO GII DETECTED)</p> <p>Consultați Figura 4.</p>	<p>A fost detectată secvența ARN a norovirusului genogrup II (GII).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secvența ARN țintă a norovirusului genogrup II (GII) are o valoare Ct care se încadrează în intervalul valid și un punct final peste setarea pragului. • SPC – NA (nu este cazul) (NA (not applicable)); SPC este ignorat deoarece amplificarea țintei norovirusului poate concura cu acest control. • PCC – REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării prin sondaj au reușit.
<p>NORO GI DETECTAT, NORO GII DETECTAT (NORO GI DETECTED, NORO GII DETECTED)</p> <p>Consultați Figura 5.</p>	<p>Secvența ARN a norovirusului genogrup I (GI) este detectată și secvența ARN a norovirusului genogrup II (GII) este detectată.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secvența ARN țintă a norovirusului genogrup I (GI) are o valoare Ct care se încadrează în intervalul valid și un punct final peste setarea pragului. • Secvența ARN țintă a norovirusului genogrup II (GII) are o valoare Ct care se încadrează în intervalul valid și un punct final peste setarea pragului. • SPC – NA (nu este cazul) (NA (not applicable)); SPC este ignorat deoarece amplificarea țintei norovirusului poate concura cu acest control. • PCC – REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării prin sondaj au reușit.
<p>NORO GI NEDETECTAT, NORO GII NEDETECTAT (NORO GI NOT DETECTED, NORO GII NOT DETECTED)</p> <p>Consultați Figura 6.</p>	<p>Secvențele ARN țintă ale norovirusului nu sunt detectate.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secvențele ARN țintă ale norovirusului nu sunt detectate. • SPC – REUȘITĂ (PASS); SPC are un Ct în intervalul valid și punctul final peste setarea pragului. • PCC – REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării prin sondaj au reușit.
<p>NEVALID (INVALID)</p> <p>Consultați Figura 7.</p>	<p>Prezența sau absența ARN-ului țintă al norovirusului nu poate fi determinată. Repetați testul conform instrucțiunilor din Secțiunea 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Norovirus GI – INVALID (NEVALID) • Norovirus GII – INVALID (NEVALID) • SPC – FAIL (NEREUȘITĂ); Valoarea Ct SPC nu este în intervalul valid și punctul final este sub setarea pragului. • PCC – REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării prin sondaj au reușit.
<p>EROARE (ERROR)</p>	<p>Prezența sau absența ARN-ului țintă al norovirusului nu poate fi determinată. Repetați testul conform instrucțiunilor din Secțiunea 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Norovirus GI – ERROR (EROARE) • Norovirus GII – ERROR (EROARE) • PCC – NEREUȘITĂ (FAIL)*; una sau mai multe dintre rezultatele verificării sondei au/a eșuat. <p>* Dacă verificarea sondei a reușit, eroarea este cauzată de limita maximă de presiune care depășește intervalul acceptabil.</p>

Rezultat	Interpretare
FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT)	<p>Prezența sau absența ARN-ului țintă al norovirusului nu poate fi determinată. Repetați testul conform instrucțiunilor din Secțiunea 17.2. Un mesaj FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) indică faptul că au fost colectate date insuficiente. De exemplu, operatorul a oprit un test care era în desfășurare sau a apărut o pană de curent.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Norovirus GI – NO RESULT (FĂRĂ REZULTAT) • Norovirus GII – NO RESULT (FĂRĂ REZULTAT) • PCC – NA (nu este cazul) (NA (not applicable))



**Figura 3. Norovirus GI detectat, norovirus GII nedetectat
(Norovirus GI Detected; Norovirus GII Not Detected)**

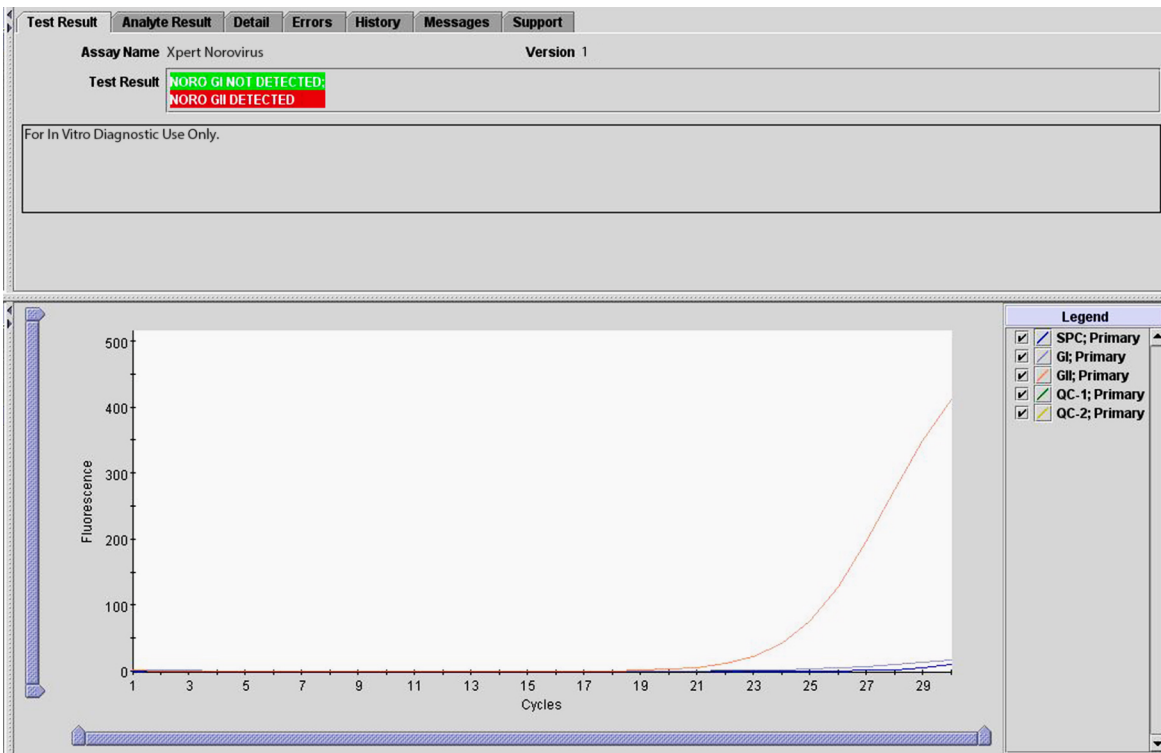


Figura 4. Norovirus GI nedetectat, norovirus GII detectat (Norovirus GI Not Detected; Norovirus GII Detected)

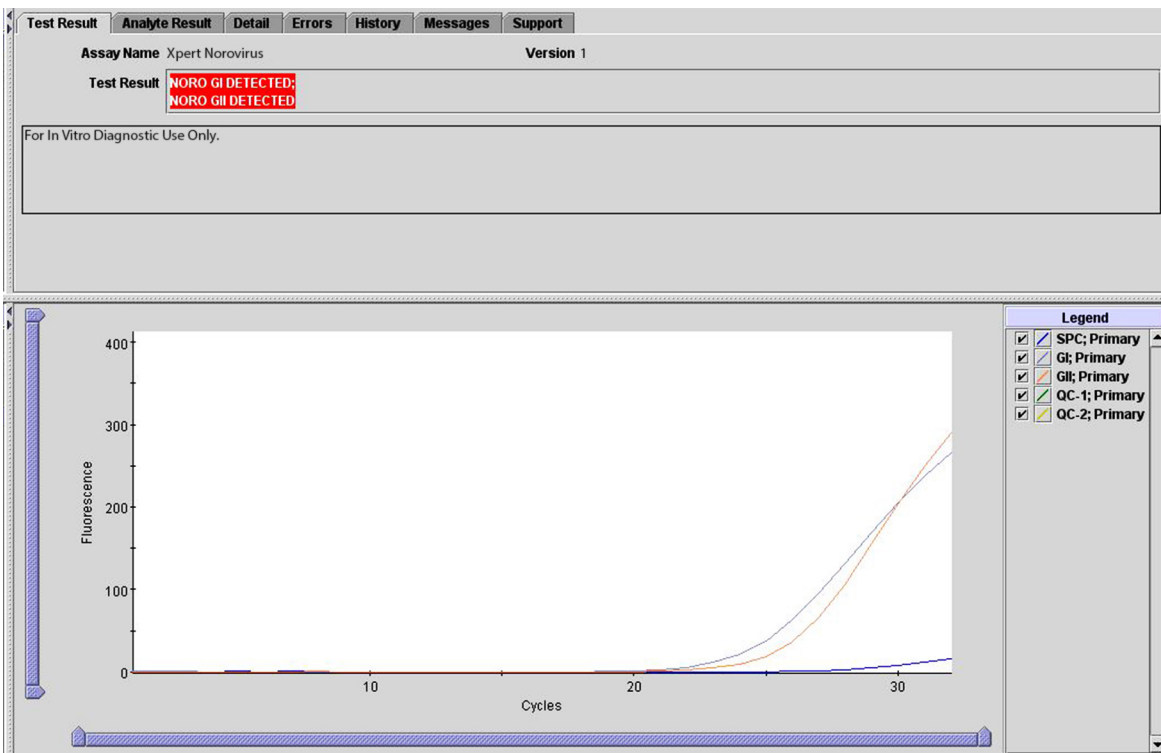


Figura 5. Norovirus GI detectat, norovirus GII detectat (Norovirus GI Detected; Norovirus GII Detected)

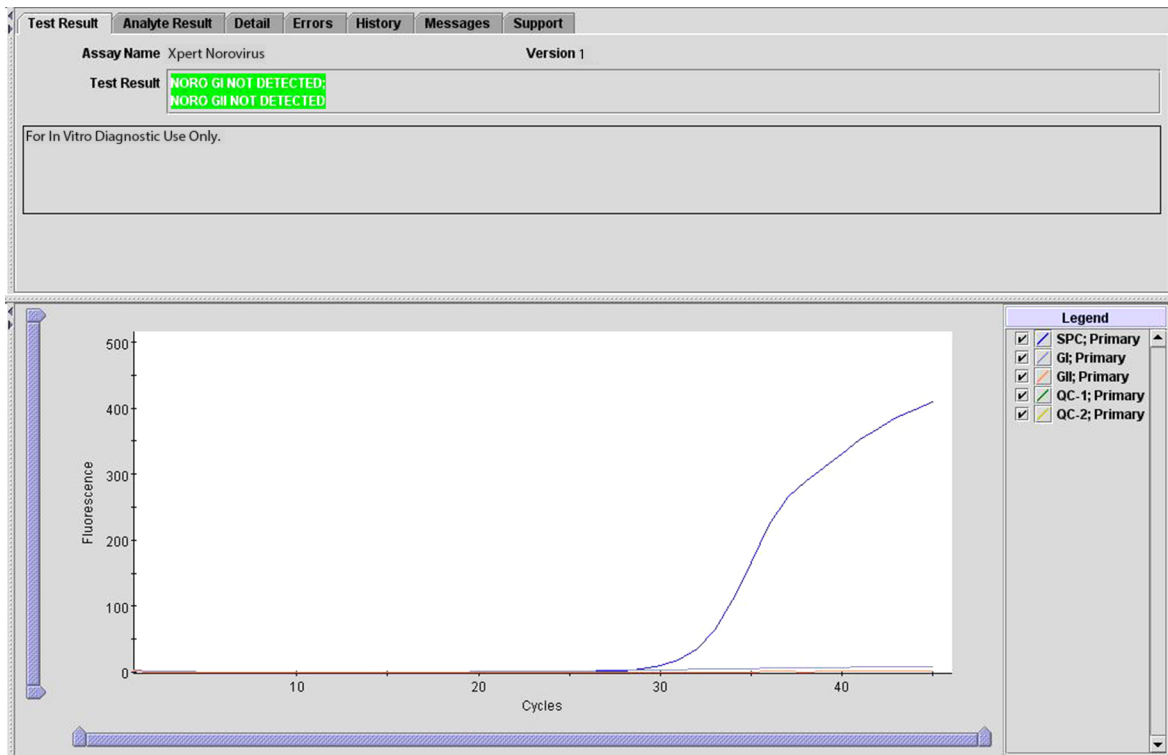


Figura 6. Norovirus GI detectat, norovirus GII not detectat (Norovirus GI Not Detected; Norovirus GII Detected)

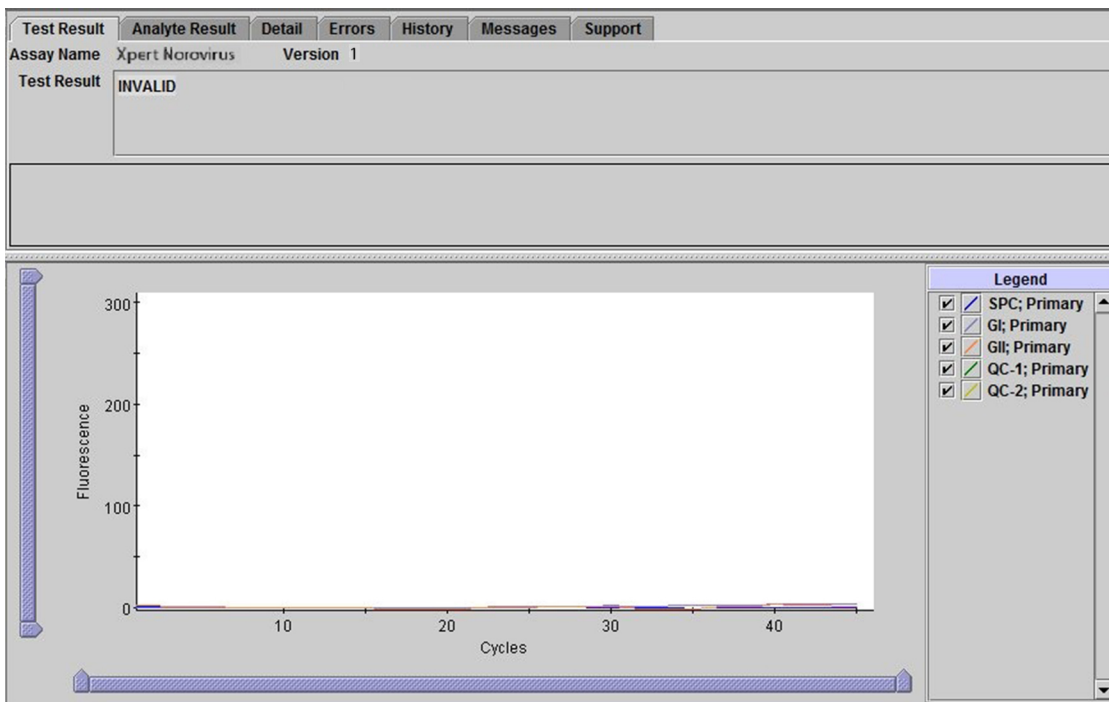


Figura 7. NEVALID (INVALID)

17 Retestări

17.1 Motive pentru repetarea analizei

Dacă apare oricare dintre rezultatele testului menționate mai jos, repetați testul conform instrucțiunilor din Secțiunea 17.2. Procedura de retestare.

- Un rezultat **NEVALID (INVALID)** indică faptul că SPC a eșuat. Proba nu a fost procesată corespunzător, PCR a fost inhibată sau proba nu a fost colectată corespunzător.
- Un rezultat de **EROARE (ERROR)** ar putea fi cauzat, dar fără a se limita la, de un control de verificare a probei (PCC) eșuat sau de faptul că limitele maxime de presiune au fost depășite.
- Un mesaj **FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT)** indică faptul că au fost colectate date insuficiente. De exemplu, operatorul a oprit un test care era în desfășurare sau a apărut o pană de curent.

17.2 Procedura de retestare

Pentru retestarea probelor cu un rezultat **NEVALID (INVALID)**, **EROARE (ERROR)** sau **FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT)**, utilizați un cartuș nou (nu reutilizați același cartuș) și un nou flacon cu reactiv pentru probă.

1. Scoateți cartușul și flaconul reactivului pentru probă din trusa testului Xpert Norovirus.
2. După scoaterea capacului de pe flaconul reactivului pentru probă, înmuiați scurt tamponul în proba de fecale neformate. Consultați Figura 8 în ceea ce privește cantitatea corectă de probă de utilizat pentru testul Xpert Norovirus.

Notă Înfășurați tifon steril în jurul tijei tamponului și la gura flaconului, pentru a reduce la minimum riscul de contaminare. Nu acoperiți întregul vârf de fibre al tamponului cu fecale. Consultați Figura 8. O cantitate prea mare de fecale poate avea ca rezultat erori sau rezultate nevalide.



Figura 8. Colectarea probei pe tampon

3. După îndepărtarea capacului de pe flaconul reactivului pentru probă, introduceți tamponul cu proba de fecale în flaconul care conține reactivul pentru probă.
4. Țineți tamponul de tijă, în apropierea muchiei flaconului. Ridicați tamponul câțiva milimetri de pe fundul flaconului și împingeți tija pe marginea flaconului pentru a o rupe. Aveți grija ca tamponul să fie suficient de scurt pentru a permite capacului să se închidă bine.
5. Închideți capacul pe flaconul reactivului pentru probă și centrifugați la viteză mare timp de zece secunde.
6. Deschideți capacul cartușului. Utilizând o pipetă de transfer curată (nu este furnizată), transferați integral conținutul flaconului reactivului pentru probă în compartimentul pentru probă al cartușului testului Xpert Norovirus. Consultați Figura 2.
7. Închideți capacul cartușului și începeți testul în decurs de 30 minute.

18 Limitări

- Exclusiv pentru diagnostic in vitro. pentru diagnostic in vitro.
- Performanța testului Xpert Norovirus a fost validată utilizând numai procedurile furnizate în acest prospect.
- Modificările aduse acestor proceduri pot altera performanța testului. Rezultatele testului Xpert Norovirus trebuie interpretate împreună cu alte date de laborator și clinice disponibile clinicianului.

- Rezultatele eronate ale testului pot apărea în urma colectării, manipulării sau depozitării inadecvate a probei, încurcării probelor sau din cauza numărului de organisme din probă care este sub limita de detecție a testului. Este necesară respectarea cu atenție a instrucțiunilor din acest prospect pentru a evita rezultatele eronate.
- În cazul probelor de fecale neformate brute sau neconservate, interferența analizei poate fi observată în prezența sulfatului de bariu ($\geq 1\%$ g/g) și clorurii de benzaconiu, la toate concentrațiile testate (1% g/v, 0,2% g/v și 0,04% g/v).
- Mutații sau polimorfismele în regiunile de legare ale amorsei sau probei pot afecta detectarea variantelor de norovirus noi sau necunoscute, rezultând în rezultate fals-negative.
- În eventualitatea unei infecții mixte cu norovirus GI și GII, când titrul unui genogrup este mai mare decât titrul altui genogrup, genogrupul cu titrul mai mare dintre cele două infecții va fi raportat drept detectat; genogrupul cu titru mai mic poate fi raportat ca nedetectat.

19 Valori preconizate

În cadrul studiului clinic cu testul Xpert Norovirus, au fost incluse în total 914 probe de fecale neformate, brute sau neconservate, proaspete, colectate prospectiv, de la șapte centre de studiu. Numărul și procentajul de cazuri pozitive de norovirus GI și norovirus GII, calculate în funcție de grupa de vârstă, sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Prevalența observată a GI și GII în funcție de grupa de vârstă

Vârstă (ani)	Nr. de cazuri GI pozitive	Prevalența observată a GI, %	Nr. de cazuri GII pozitive	Prevalența observată a 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
Total	16/914	1,8	74/914	8,1

20 Caracteristici de performanță

20.1 Performanță clinică

Caracteristicile de performanță ale testului Xpert Norovirus au fost evaluate în șapte instituții din SUA și UE. Probele studiate au constat din probe de fecale neformate brute sau neconservate de la subiecți cu simptome de gastroenterită acută. Performanța testului Xpert Norovirus a fost comparată cu o metodă de testare compusă de referință, efectuată la Centrele pentru Controlul și Prevenția Bolilor (CDC; Atlanta, GA, SUA).

În total au fost testate 1403 probe pentru norovirus GI prin testul Xpert Norovirus și testul compus de referință. Din cele 1403 probe, 914 au fost proaspete, colectate prospectiv, iar 489 au fost probe congelate, arhivate. În total au fost testate 1401 probe pentru norovirus GII prin testul Xpert Norovirus și testul compus de referință. Din cele 1401 probe, 914 au fost proaspete, colectate prospectiv, iar 487 au fost probe congelate, arhivate.

Pe probele proaspete, colectate prospectiv, testul Xpert Norovirus a demonstrat PPA 100% și NPA 99,6% pentru detectarea norovirusului GI, comparativ cu testul compus de referință (Tabelul 3). Testul Xpert Norovirus a demonstrat PPA 98,5% și NPA 98,8% pentru detectarea norovirusului GII (Tabelul 4).

Pe probele congelate, arhivate, testul Xpert Norovirus a demonstrat PPA 98,1% și NPA 94,6% pentru detectarea norovirusului GI, comparativ cu testul compus de referință (Tabelul 5). Testul Xpert Norovirus a demonstrat PPA 100% și NPA 96,8% pentru detectarea norovirusului GII (Tabelul 6).

Tabelul 3. Performanța Xpert Norovirus pentru GI, comparativ cu testul compus de referință – probe proaspete

		Testul compus de referință		
		POZ	NEG	Total
Xpert Norovirus	POZ	12	4	16
	NEG	0	898	898
	Total	12	902	914
		PPA (Î 95%)	100% (Î 95%: 73,5–100)	
		NPA (Î 95%)	99,6% (Î 95%: 98,9–99,9)	

Tabelul 4. Performanța Xpert Norovirus pentru GII, comparativ cu testul compus de referință – probe proaspete

		Testul compus de referință		
		POZ	NEG	Total
Xpert Norovirus	POZ	64	10	74
	NEG	1	839	840
	Total	65	849	914
		PPA (Î 95%)	98,5% (Î 95%: 91,7–100)	
		NPA (Î 95%)	98,8% (Î 95%: 97,8–99,4)	

Tabelul 5. Performanța Xpert Norovirus pentru GI, comparativ cu testul compus de referință – probe congelate

		Testul compus de referință		
		POZ	NEG	Total
Xpert Norovirus	POZ	101	21	122
	NEG	2	365	367
	Total	103	386	489
		PPA (Î 95%)	98,1% (Î 95%: 93,2–99,8)	
		NPA (Î 95%)	94,6% (Î 95%: 91,8–96,6)	

Tabelul 6. Performanța Xpert Norovirus pentru GII, comparativ cu testul compus de referință – probe congelate

		Testul compus de referință		
		POZ	NEG	Total
Xpert Norovirus	POZ	109	12	121
	NEG	0	366	366
	Total	109	378	487
		PPA (Î 95%)	100% (Î 95%: 96,7–100)	
		NPA (Î 95%)	96,8% (Î 95%: 94,5–98,3)	

21 Performanță analitică

21.1 Sensibilitate analitică (limită de detectare)

Studiul privind limita de detecție (LoD) a fost efectuat pentru a evalua sensibilitatea analitică a testului Xpert Norovirus cu probe de fecale pozitive clinic care conțin norovirus GI.3 sau norovirus GII.4 diluat într-o matrice de fecale grupată negativă. LoD este definită drept cea mai joasă concentrație (copii/ml) per probă care poate fi distinsă în mod reproductibil din probele negative, cu o încredere de 95%. Au fost evaluate replicate a cel puțin 23, la șapte concentrații, pentru norovirus GI.3 și norovirus GII.4, iar valorile LoD au fost estimate prin analiza probabilităților. Valorile LoD estimate au fost confirmate prin testarea a cel puțin 20 probe de replicat cu virus diluat la concentrațiile LoD estimate.

Estimările punctuale LoD și LoD confirmate pentru fiecare genogrup testat sunt rezumate în Tabelul 7.

Tabelul 7. Limita de detecție a testului Xpert Norovirus

Genogrup/tulpină norovirus	Limită de detecție (ÎI 95%)
GI.3	$5,7 \times 10^5$ (copii/ml)($4,64 \times 10^5 - 6,67 \times 10^5$)
GII.4	$3,0 \times 10^5$ (copii/ml)($1,25 \times 10^5 - 1,78 \times 10^5$)

21.2 Specificitate analitică (reactivitate încrucișată)

Specificitatea analitică a testului Xpert Norovirus a fost evaluată prin testarea unui set de 68 organisme, constând din 54 bacterii, 1 ciupercă, 9 virusuri și 4 paraziți, reprezentând patogenii frecvenți în gastroenterită sau cei cu potențial de a fi găsiți în scaun. Au fost testate cel puțin trei replicate ale tuturor tulpinilor bacteriene și fungice, la concentrații de $\geq 10^6$ UFC/ml. Au fost testate cel puțin trei replicate ale tuturor virusurilor, la concentrații $\geq 10^5$ TCID50/ml cu excepția a două virusuri obținute din probe clinice cu concentrații necunoscute. Au fost testate cel puțin trei replicate ale tuturor paraziților, la concentrații $\geq 10^6$ copii/ml. Toate organismele testate au fost raportate corect de către testul Xpert Norovirus drept **NORO GI NEDETECTAT (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII NEDETECTAT (NORO GII NOT DETECTED)**. Specificitatea analitică a fost de 100%. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8. Specificitatea analitică a testului Xpert Norovirus

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

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

Organism	Identificator tulpină	Concentrație
<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)	ATCC 12386	9,6 x 10 ⁸ UCF/ml
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	ATCC 43078	7,2 x 10 ⁸ UCF/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 19615	5,5 x 10 ⁸ UCF/ml
<i>Vibrio cholerae</i> ^b	CCUG 9118	5,2 x 10 ⁹ copii/ m L
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	ATCC 17802	3,8 x 10 ⁸ UCF/ml
<i>Yersinia enterocolitica</i>	ATCC 9610	7,1 x 10 ⁸ UCF/ml
<i>Adenovirus</i>	Tip 31	3,6 x 10 ⁵ TCID50/ml
<i>Adenovirus</i>	Tip 40	2,8 x 10 ⁷ TCID50/ml
<i>Adenovirus</i>	Tip 41	4,6 x 10 ⁷ TCID50/ml
<i>Astrovirus</i> ^c	--	Nu este cazul ^d
<i>Coxsackievirus</i>	Tip B5	1,4 x 10 ⁵ TCID50/ml
<i>Ecovirus</i>	11	3,3 x 10 ⁹ TCID50/ml
<i>Parechovirus</i>	Tip 6	1,9 x 10 ⁷ TCID50/ml
<i>Rotavirus</i>	Tip Wa	1,0 x 10 ⁶ TCID50/ml
<i>Sapovirus</i> ^c	--	Nu este cazul ^e
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	>3,0 x 10 ⁷ UCF/ml
<i>Blastocystis hominis</i> ^b	BT1	1,0 x 10 ⁹ copii/ml
<i>Cryptosporidium parvum</i> ^b	Iowa	6,1 x 10 ⁹ copii/ml
<i>Giardia lamblia</i> ^b	Portland-1	3,05 x 10 ⁹ copii/ml
<i>Entamoeba histolytica</i> ^b	ATCC 30459D	4,9 x 10 ⁶ copii/ml

a Bacterii strict anaerobe.

b S-a testat ca ADN genomic.

c Probă clinică.

d Concentrația nu este cunoscută pentru probele clinice de astrovirus care au fost obținute din KUL; valorile Ct conform analizei KUL s-au aflat în intervalul 12-27.

e Concentrația nu este cunoscută pentru probele clinice de sapovirus care au fost obținute din KUL; valorile Ct conform analizei KUL s-au aflat în intervalul 19-23.

21.3 Reactivitate analitică (inclusivitate)

Reactivitatea analitică a testului Xpert Norovirus a fost evaluată comparativ cu treizeci și unu de genotipuri reprezentând ambele genotipuri de norovirus (GI și GII). Cele treizeci și unu de tulpini de norovirus evaluate în acest studiu au fost testate în apropierea concentrației LoD a analizei (Tabelul 9). Au fost testate trei replicare pentru fiecare tulpină.

Tabelul 9. Rezultatele reactivității analitice ale testului Xpert Norovirus

Tulpina de norovirus	Concentrația estimată (copii/ml) ^a	Rezultat	
		GI	GII

Tulpina de norovirus	Concentrația estimată (copii/ml) ^a	Rezultat	
		GI	GII
GI.1	9,0 x 10 ⁶	POZ	NEG
GI.2	3,7 x 10 ⁸	POZ	NEG
GI.3	1,4 x 10 ⁶	POZ	NEG
GI.4	1,0 x 10 ⁵	POZ	NEG
GI.5 ^b	2,5 x 10 ⁵	POZ	NEG
GI.6 ^b	2,5 x 10 ⁵	POZ	NEG
GI.7 ^b	2,5 x 10 ⁵	POZ	NEG
GI.8	3,7 x 10 ⁵	POZ	NEG
GI.14	3,0 x 10 ⁶	POZ	NEG
GII.1	3,6 x 10 ⁶	NEG	POZ
GII.2	1,1 x 10 ⁵	NEG	POZ
GII.3 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POZ
GII.4 (2006a)	1,2 x 10 ⁵	NEG	POZ
GII.4 (2006b)	2,4 x 10 ⁵	NEG	POZ
GII.4 (2008)	4,3 x 10 ⁵	NEG	POZ
GII.4 (2009) New Orleans	1,7 x 10 ⁵	NEG	POZ
GII.4 (2010)	9,6 x 10 ⁴	NEG	POZ
GII.4 (2012) Sydney	1,2 x 10 ⁵	NEG	POZ
GII.5 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POZ
GII.6 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POZ
GII.7	8,0 x 10 ⁴	NEG	POZ
GII.8 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POZ
GII.9 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POZ
GII.10 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POZ
GII.11	2,6 x 10 ⁵	NEG	POZ
GII.12	5,7 x 10 ⁵	NEG	POZ
GII.13	6,9 x 10 ⁵	NEG	POZ
GII.14	1,5 x 10 ⁵	NEG	POZ
GII.15	1,7 x 10 ⁵	NEG	POZ
GII.16 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POZ
GII.17 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POZ

^a S-au furnizat o concentrație estimată sau un titru pe baza valorii Ct (din cauza dificultății asociate particulelor norovirusului de cultură, nu s-a putut furniza concentrația exactă). Valoarea Ct pentru fiecare probă clinică din studiul de inclusivitate a fost extrapolată la titrul obținut din studiul LoD pentru probele GI și GII bine caracterizate, folosind o curbă standard la CDC.

^b Pentru aceste tulpini au fost folosite transcripțiile ARN goale, probele clinice nu au fost disponibile la momentul testării.

21.4 Studiu privind substanțele interferente

Substanțele cu potențial de interferență care pot fi prezente în fecale au fost evaluate direct, în raport cu performanța testului Xpert Norovirus. Substanțele cu potențial de interferență au inclus hemoglobină, mucină, colesterol, trigliceride și sânge integral, plus alte substanțe endogene și exogene enumerate în Tabelul 10.

Probele negative au fost testate în replicare de 8, cu fiecare substanță într-o matrice de fecale negativă, pentru a determina efectul asupra performanței controlului procesării probelor (SPC). Probele pozitive au fost testate în replicare de 8 pentru fiecare substanță, cu un izolat clinic de norovirus GI și unul de norovirus GII, în apropierea LoD.

Toate rezultatele au fost comparate cu controale pozitive și negative, pregătite în matricea de fecale negativă. Toate probele de control pozitive și negative valide au fost raportate corect folosind testul Xpert Norovirus.

Inhibarea testului Xpert Norovirus a fost observată în prezența clorurii de benzalconiu (1% g/v, 0,2% g/v și 0,04% g/v). Rezultatele fals-negative ale testului au fost raportate pentru ținta norovirusului GII la (1% g/v) clorură de benzalconiu. În prezența sulfatului de bariu (5% g/g), un efect inhibitor semnificativ statistic a fost observat în probele Ct pozitive de norovirus GII, comparativ cu controlul (valoarea $p < 0,05$). Nu s-a observat niciun efect semnificativ statistic pe probele Ct de norovirus GII, comparativ cu controlul în prezența sulfatului de bariu (1% g/g).

Nu s-a găsit nicio altă substanță cu potențial de interferență care să exercite activitate inhibitorie și nu s-au raportat rezultate fals-negative pentru aceste substanțe.

Tabelul 10. Substanțe cu potențial de interferență în Xpert Norovirus

Substanțe endogene		
Substanță	Descriere/Ingredient activ	Concentrație testată
Colesterol	Grăsimi fecală/colesterol	5% g/v
Hemoglobină	Hemoglobină umană	12,5% g/v
Mucină	Proteină mucină purificată	5% g/v
Acid steric/acid palmitic (1:1)	Acizi grași/acid steric, acid palmitic	5% g/g
Trigliceride	Amestec de grăsimi fecală/trigliceride	5% g/v
Sânge integral	Sânge integral uman	10% v/v
Substanțe exogene		
Substanță	Descriere/Ingredient activ	Concentrație testată
Acetaminofen	Acetaminofen	5% g/v
Amoxicilină	Antibiotic/amoxicilină	5% g/v
Ampicilină	Ampicilină sare de sodiu	152 μmol/l
Aspartam	Aspartam	5% g/v
Sulfat de bariu	Substanță de contrast/sulfat de bariu	5% g/g, 1% g/g
Clorură de benzalconiu/alcool disponibil pe piață	Șervețele antiseptice/clorură de benzalconiu în etanol	1%, 0,2%, 0,04% g/v
Subsalicilat de bismut	Subsalicilat de bismut (III) (un ingredient activ în Peptobismol)	1% g/v
CaCO ₃	Carbonat de calciu	5% g/v
Hidrocortizon	Hidrocortizon	50% g/v

Substanțe endogene		
Ibuprofen	Ibuprofen	5% g/v
Imodium	Loperamidă HCl	5% v/v
Kaopectat	Atapulgită	5 mg/ml
Metronidazol	Metronidazol	5% g/v
Micostatin	Nistatin	50% g/g
Naprosin	Naproxen sodic	2,2 μmol/ml
Novaluzid	Mg(OH) ₂ , Al(OH) ₃ și MgCO ₃	5% g/v
Polimixină B sulfat zinc bacitracină	Polisporină/polimixină B sulfat și zinc bacitracină	50% g/v
Pursennid	Senaglicozide	5% g/v
Laxativ pe bază de ulei mineral Rexall	Ulei mineral	50% v/v

21.5 Studiu privind contaminarea prin transfer

Un studiu a fost efectuat pentru a demonstra că cartușele GeneXpert de unică folosință autonome împiedică contaminarea prin transfer a probelor negative, dacă este urmată de probe puternic pozitive în același modul GeneXpert. Studiul a constat dintr-o probă negativă, procesată în același modul GeneXpert, urmată imediat de o probă de norovirus GII puternic pozitivă. Această schemă de testare a fost repetată de 21 de ori pe două module GeneXpert pentru un total de 42 de rulări, rezultând 20 de probe pozitive și 22 de probe negative. Toate cele 19 probe pozitive au fost raportate corect drept **NORO GI NEDETECTAT (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII DETECTAT (NORO GII DETECTED)** și o probă pozitivă a fost raportată drept **EROARE (ERROR)**. Toate cele 22 probe negative au fost raportate corect drept **NORO GI NEDETECTAT (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII NEDETECTAT (NORO GII NOT DETECTED)**.

22 Reproducibilitate

Un set de 7 probe cu diverse concentrații de norovirus GI și norovirus GII au fost testate de două ori în cinci zile diferite de către doi operatori diferiți, la fiecare dintre cele trei centre (7 probe x 2 ori/zi x 5 zile x 2 operatori x 3 centre). Un lot de cartușe de testare Xpert Norovirus a fost utilizat la fiecare dintre cele 3 centre de testare. Testul Xpert Norovirus a fost efectuat conform procedurii Xpert Norovirus. Rezultatele sunt rezumate în Tabelul 11.

Tabelul 11. Rezumatul rezultatelor privind reproducibilitatea

ID probă	Centrul 1	Centrul 2	Centrul 3	Generale
Neg.	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
GI - puternic neg.	30,0% (6/20)	15,0% (3/20)	30,0% (6/20)	25,0% (15/60)
GI - slab poz.	100% (20/20)	85,0% (17/20)	95,0% (19/20)	93,3% (56/60)
GI - moderat poz.	100% (19/19)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (59/59) ^a
GII - puternic neg.	25,0% (5/20)	30,0% (6/20)	35,0% (7/20)	30,0% (18/60)
GII - slab poz.	100% (20/20)	95,0% (19/20)	90,0% (18/20)	95,0% (57/60)
GII - moderat poz.	95,0% (19/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	98,3% (59/60)

^a O probă nedeterminată de 2 ori

Reproducibilitatea testului Xpert Norovirus a fost, de asemenea, evaluată în ceea ce privește semnalul de fluorescență exprimat în valori Ct pentru fiecare țintă detectată. Media, abaterea standard (SD) și coeficientul de variație (CV) între centre, între zile și între operatori pentru fiecare membru al setului sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12. Rezumatul datelor de reproductibilitate

Probă	Canal analiză (analit)	N ^a	Ct mediu	Între centre		Între zile		Între operatori		În cadrul aceleiași analize		Total	
				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 - puternic neg.	GI	60	39,4	0	0	0,46	1,2	0	0	1,80	4,6	1,86	4,7
GI - slab poz.	GI	59	37,9	0,29	0,8	0	0	0,36	1,0	1,03	2,7	1,13	3,0
GI - moderat poz. ^b	GI	57	34,7	0,09	0,2	0,07	0,2	0	0	0,41	1,2	1,01	1,2
GII - puternic neg.	GII	54	38,9	0	0	0	0	0,77	2,0	1,77	4,5	1,93	5,0
GII - slab poz.	GII	60	37,3	0	0	0	0	0,58	1,6	1,33	3,6	1,45	3,9
GII - moderat poz. ^b	GII	59	34,3	0,22	0,6	0	0	0	0	0,45	1,3	0,50	1,5

^a Rezultate cu valori Ct diferite de zero din totalul de 60

^b n=3 probe contaminate (2 GI moderat pozitive și 1 GII moderat pozitivă) care au fost de peste 5 ori abaterea standard față de medie au fost considerate contaminate și au fost excluse din analiză.

23 Precizia sistemului instrumentului

Un studiu de precizie a fost efectuat intern pentru a compara performanța sistemelor instrumentelor GeneXpert Dx și GeneXpert Infinity. Un set de 7 probe cu diverse concentrații de norovirus GI și norovirus GII a fost testat în 12 zile diferite, de către doi operatori. Fiecare operator a efectuat patru rulări ale fiecărei probe de set pe zi, pe fiecare dintre cele două sisteme de instrumente (7 probe x 4 ori/zi x 12 zile x 2 operatori x 2 sisteme de instrumente). Pentru studiu au fost utilizate trei loturi de cartușe ale testului Xpert Norovirus. Testul Xpert Norovirus a fost efectuat conform procedurii Xpert Norovirus. Rezultatele sunt rezumate în Tabelul 13.

Tabelul 13. Rezumatul rezultatelor de precizie ale sistemului instrumentului (Dx comparativ cu Infinity)

Probă	GeneXpert Dx			Infinity			% de acord total după probă
	Op 1	Op 2	Instr.	Op 1	Op 2	Instr.	
Neg.	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (96/96)	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (96/96)	100% (192/192)
GI - puternic 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 - slab poz.	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 - moderat poz.	100% ^a (47/47)	100% (48/48)	100% (95/95)	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (96/96)	100% (191/191)
GII - puternic 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 - slab poz.	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)

Probă	GeneXpert Dx			Infinity			% de acord total după probă
	Op 1	Op 2	Instr.	Op 1	Op 2	Instr.	
GII - moderat poz.	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (96/96)	100% (48/48)	100% ^b (47/47)	100% (95/95)	100% (191/191)

^a O probă de GI moderat pozitivă nu a fost testată.

^b O probă de GII moderat pozitivă neconcludentă și retestată.

Precizia testului Xpert Norovirus a fost, de asemenea, evaluată în ceea ce privește semnalul de fluorescență exprimat în valori Ct pentru fiecare țintă detectată. Media, abaterea standard (SD) și coeficientul de variație (CV) între instrumente, între loturi, între zile, între operatori și în cadrul aceleiași analize pentru fiecare membru al grupului sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabelul 14. Rezumatul datelor de precizie

Probă	Canal analiză (analit)	N ^a	Ct mediu	Între instrumente		Între loturi		Între zile		Între operatori		În cadrul aceleiași analize		Total	
				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 - puternic 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 - slab poz.	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 - moderat poz.	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 - puternic 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 - slab poz.	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 - moderat poz.	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 Rezultate cu valori Ct diferite de zero din totalul de 192.

24 Referințe

- 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.
- Mead PS, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(5):607-625.
- 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.
- Johnston CP, et al. Outbreak management and implications of a nosocomial Norovirus outbreak. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(5):534-540.
- 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.
- 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.
- Straub TM, et al. In vitro cell culture infectivity assay for human noroviruses. *Emerg Inf Dis.* 2007; 13(3): 396-403.
- 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 (refer to latest edition, available at <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>).
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (consultați cea mai recentă ediție, disponibilă la <http://shopping.netsuite.com/clsi>). CLSI, Wayne, PA.
19. REGULAMENTUL (CE) NR. 1272/2008 AL PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI AL CONSILIULUI din 16 decembrie 2008 privind clasificarea, etichetarea și ambalarea substanțelor și a amestecurilor, de modificare și de abrogare a Directivelor 67/548/CEE și 1999/45/CE (precum și de modificare a Regulamentului (CE) nr. 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 Locațiile sediului central al Cepheid

Sediul central

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Sediul din Europa

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

26 Asistență tehnică

Înainte de a contacta Asistența tehnică Cepheid, colectați următoarele informații:

- Denumire produs
- Număr lot
- Număr de serie al instrumentului
- Mesaj de eroare (dacă există)
- Versiunea software și, dacă este cazul, numărul etichetei serviciului computerizat

Date de contact

Statele Unite

Telefon: + 1 888 838 3222

E-mail: techsupport@cepheid.com










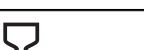







Franța

Telefon: + 33 563 825 319

E-mail: support@cepheideurope.com

Informațiile de contact pentru toate birourile de Asistență tehnică Cepheid sunt disponibile pe site-ul nostru web: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

27 Tabel de simboluri

Simbol	Semnificație
	Număr de catalog
	Dispozitiv medical de diagnosticare <i>in vitro</i>
	A nu se reutiliza
	Cod lot
	Consultați instrucțiunile de utilizare
	Atenționare
	Producător
	Țara de fabricație
	Conține suficient pentru n teste
	Control
	Data expirării
	Marcaj CE – Conformitate europeană
	Limită de temperatură
	Riscuri biologice
	Avertisment
	Reprezentant autorizat în Elveția
	Importator



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Suedia



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



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



28 Istoricul revizuirilor

Secțiunea	Descrierea modificării
Tabel de simboluri	S-au adăugat simbolurile CH REP și importator, precum și definițiile în tabelul cu simboluri. S-au adăugat informațiile pentru CH REP și importator cu adresa din Elveția.
Istoricul revizuirilor	S-a actualizat tabelul Istoricul revizuirilor.