

Xpert[®] Norovirus

REF GXNOV-CE-10

Brugsanvisning

IVD CE

Varemærke, patenter og erklæringer om ophavsret

Cepheid[®], Cepheid-logoet, GeneXpert[®] og Xpert[®] er varemærker tilhørende Cepheid registreret i USA og andre lande.

Alle andre varemærker tilhører deres respektive ejere.

KØBET AF DETTE PRODUKT GIVER KØBEREN DEN IKKE-OVERDRAGELIGE RET TIL AT BRUGE DET I OVERENSSTEMMELSE MED DENNE BRUGSANVISNING. INGEN ANDRE RETTIGHEDER FORMIDLES UDTRYKKELIGT, VED IMPLIKATIONER ELLER VED AFSKÆRELSE (ESTOPPEL). DESUDEN ER DER INGEN RETTIGHEDER TIL VIDERESALG VED KØB AF DETTE PRODUKT.

© 2014-2023 Cepheid.

Se afsnit 24, Revisionshistorik for en beskrivelse af ændringer.

Xpert[®] Norovirus

Kun til *in vitro*-diagnostik.

1 Handelsnavn

Xpert[®] Norovirus

2 Trivialnavn eller alment navn

Xpert Norovirus

3 Tilsigtet brug

Cepheid Xpert[®] Norovirus-testen udført på GeneXpert[®]-instrumentsystemerne er en kvalitativ *in vitro*-diagnostisk test til identifikation og differentiering af norovirus genogruppe I- og genogruppe II-RNA fra rå eller ukonserverede præparater af uformet afføring, der er indsamlet fra personer med symptomer på akut gastroenteritis. Testen benytter automatiseret omvendt transkriptase-polymerasekædereaktion i realtid (RT-PCR) til at påvise norovirus DNA. Xpert Norovirus-testen er beregnet til at hjælpe med diagnosticeringen af norovirusinfektioner, når den anvendes sammen med klinisk vurdering, laboratoriefund og epidemiologiske oplysninger. Assayet hjælper også med påvisning og identifikation af norovirusinfektioner i forbindelse med udbrud.

4 Resumé og forklaring

Norovirusser er uindkapslede virusser med enkeltstretet RNA i genusset *Norovirus*, familien *Caliciviridae*, som forårsager akut gastroenteritis hos mennesker og andre pattedyr. Det oprindelige norovirus blev først identificeret som årsagen til et udbrud af gastroenteritis i Norwalk, Ohio i 1968.¹ Det anslås, at norovirus hvert år i USA kan være årsagen i mere end 23 millioner tilfælde af gastroenteritis, hvilket repræsenterer ca. 60 % af alle tilfælde af akut gastroenteritis.² Norovirusser kan klassificeres i fem forskellige genogrupper af hvilken genogruppe I (GI) og genogruppe II (GI) forårsager hovedparten af infektionerne hos mennesker.

Verden over er norovirusser en hovedårsag til gastroenteritis. De påvirker alle aldre, og er ofte involveret i udbrud i fællesskabsfaciliteter som f.eks. plejehjem, hospitaler, daginstitutioner, fængsler og krydstogtskibe.^{3–6} Symptomerne på norovirusinfektion er normalt diarré, opkastning, mavekramper, kvalme og feber. Sygdommen er normalt selvbeholdende og tegn og symptomer kan vare i flere dage. Hos unge, ældre og immunkompromitterede kan sygdommen være livstruende på grund af dehydrering. Roskildesyge, maveinfluenza, akut ikke-bakteriel gastroenteritis, og viral gastroenteritis er almindelige navne, der er forbundet med norovirus-gastroenteritis. Norovirus kan kun dyrkes i højt specialiserede celledyrkningssystemer.⁷ Elektronmikroskopi kan bruges til at visualisere norovirus direkte i fækale præparater, men har dårlig sensitivitet.⁸

Kommercielt tilgængelige enzymimmunanalyser (EIA'er) har vist sig nyttige i situationer med udbrud af norovirus. Men på grund af lav analysesensitivitet er kommercielt tilgængelige EIA'er kun nyttige, når forekomsten af norovirusinfektionen er høj. Derudover, anbefaler de gældende retningslinjer fra CDC, at alle negative EIA-resultater, bliver bekræftet med molekulære metoder.⁸ Sammenlignet med RT-PCR-metoder er de aktuelt tilgængelige EIA'er kendt for at have lav sensitivitet (36–80 %) og lav til god specificitet (47–100 %) afhængigt af testmiljøet.^{9–15} I Europa og Japan, hvor der findes kommercielt tilgængelige molekulære analyser, kræver analyserne højtuddannede molekulære teknikere og tvinger af design testen til at blive udført i serietilstand, hvilket resulterer i rapporteringsforsinkelser. Under de gældende retningslinjer fra CDC anbefales det, at sundhedsudbydere overvejer at udvikle og indføre institutionelle politikker for at muliggøre klinisk og virologisk bekræftelse af mistænkte tilfælde af symptomatisk norovirusinfektion, mens der implementeres hurtige

kontrolforanstaltninger for at reducere størrelsen af et potentielt udbrud af norovirus.¹⁶ Xpert Norovirus-analysen leverer når det kræves en hurtig og nøjagtig molekylær test til at lette bekræftelsen og indlede kontrolforanstaltninger mod norovirus, uanset prævalensrate.

5 Procedurens princip

Testen er automatiseret og benytter omvendt transcriptase-polymerasekædereaktion i realtid (RT-PCR) til at påvise specifikke virale gensekvenser, der er knyttet til norovirus genogruppe I og genogruppe II. Afføringsprøverne indsamles fra personer med symptomer på akut gastroenteritis, og transporteres til laboratoriet i en ren beholder. Der indsættes en pødepind i afføringsprøven, som derefter anbringes i et rør, der indeholder prøvereagens. Efter kort vortexblanding overføres den eluerede prøve til prøvekammeret i væsekassetten til engangsbrug (GeneXpert-kassetten). GeneXpert-kassetten sættes på GeneXpert-instrumentsystemplatformen, som udfører håndfri, automatiseret prøvebehandling og RT-PCR i realtid til påvisning og differentiering af norovirus genogruppe I og genogruppe II.

GeneXpert-instrumentsystemerne automatiserer og integrerer prøveklargøring, nukleinsyreekstraktion og amplifikation, og påvisning af målsekvenserne i enkle eller komplekse prøver ved hjælp af PCR med omvendt transkriptase (RT-PCR) og PCR-analyser i realtid. Systemerne består af et instrument, en PC og forudinstalleret software til at køre analyserne og vise resultaterne. Systemerne kræver, at der bruges GeneXpert-kassetter til engangsbrug, som indeholder reagenserne til RT-PCR og PCR, og også udfører RT-PCR- og PCR-processerne. Fordi kassetterne er selvstændige, minimeres krydskontaminering mellem prøverne. For en fuld beskrivelse af systemerne henvises til den relevante *Betjeningsvejledning til GeneXpert Dx* eller *Betjeningsvejledning til GeneXpert Infinity-systemet*.

Xpert Norovirus-testen inkluderer reagenser til påvisning af nukleinsyresekvenser for norovirus genogruppe I og genogruppe II fra rå eller ukonserverede præparater af uformet afføring, der er indsamlet fra personer med symptomer på akut gastroenteritis. En prøvebehandlingskontrol (SPC) og en probekontrol (PCC) er også inkluderet i kassetten. SPC er der for at kontrollere, om målvirusserne er tilstrækkeligt behandlet og for at overvåge tilstedeværelsen af potentiel(le) inhibitor(er) i PCR-reaktionen. PCC verificerer rehydrering af tørre reagenser, fyldning af PCR-rør i kassetten, probeintegritet og farvestofstabilitet.

6 Reagenser og instrumenter

6.1 Medfølgende materialer

Xpert Norovirus-testkittet (katalognr. GXNOV-CE-10) indeholder tilstrækkeligt med reagenser til at behandle 10 præparater eller kvalitetskontrolprøver. Kittet indeholder følgende:

Xpert Norovirus-kassetter med integrerede reaktionsrør	10
<ul style="list-style-type: none"> • Perle 1, perle 2 og perle 3 (frysetørrede) • Elueringsreagens • Skyllereagens • Bindingsreagens (guanidiniumthiocyanat) 	1 af hver pr. kassette 1,5 ml pr. kassette 1,0 ml pr. kassette 2,7 ml pr. kassette
Prøvereagens (guanidiniumthiocyanat)	10 x 2,0 ml pr. flaske
CD	1 pr. kit
<ul style="list-style-type: none"> • Analysedefinitionsfil (ADF) • Anvisninger til import af ADF til software • Brugsanvisning (indlægsseddel) 	

Bemærk Sikkerhedsdatablade (SDS) er tilgængelige på www.cepheid.com eller www.cepheidinternational.com under fanebladet **ASSISTANCE (SUPPORT)**.

Bemærk Det bovine serumalbumin (BSA) i perlerne i dette produkt blev produceret og fremstillet udelukkende af bovint plasma fra USA. Intet drøvtyggerprotein eller andet animalsk protein blev fodret til dyrene; dyrene bestod test før og efter slagtning. Under behandlingen var der ingen blanding af materialet med andre animalske materialer.

7 Opbevaring og håndtering

- Opbevar Xpert Norovirus-testkassetterne og -reagenserne ved 2–8 °C.
- Brug ikke reagenser eller kassetter, der har overskredet udløbsdatoen.
- Åbn ikke låget på kassetten, før du er klar til udføre testen.
- Anvend kassetten inden for 30 minutter efter åbning af låget.

8 Materialer, der kræves, men ikke medfølger

- GeneXpert Dx system eller GeneXpert Infinity-systemet (katalognummeret varierer efter konfiguration): GeneXpert instrument, computer med ophavsretligt beskyttet GeneXpert software version 4.3 eller nyere, håndholdt strekkodescanner og betjeningsvejledning.
- Printer: Kontakt salgsrepræsentanten fra Cepheid for at arrangere købet af en anbefalet printer.
- Vortexmixer
- Overførselspipetter til engangsbrug
- Podepind til engangsbrug med tør rayonspids (SDPS-120) eller tilsvarende rayonpodepind til overførsel af afføringspræparatet fra præparatbeholderen til flasken med prøvereagens
- Ren konserveringsfri præparatbeholder

9 Tilgængelige materialer, der ikke medfølger

- ZeptoMetrix NATtrol™ rotavirusbestand (katalognr. NATROTA-6MC) som ekstern negativ kontrol.
- ZeptoMetrix NATtrol™ norovirus GI-bestand og NATtrol™ norovirus GII-bestand (katalognr. NATNOVI-6MC og NATNOVII-6MC) som eksterne positive kontroller.

10 Advarsler og forholdsregler

10.1 Generelle

- Kun til *in vitro*-diagnostik.
- Alle biologiske præparater, herunder brugte kassetter og reagenser, skal behandles som værende i stand til at overføre smitsomme stoffer. Da det ofte er umuligt at vide, hvilke der kan være smitsomme, bør alle biologiske præparater behandles ved hjælp af standardforholdsregler. Retningslinjer for håndtering af præparater er tilgængelige fra de amerikanske centre for sygdomsbekæmpelse og forebyggelse¹⁹ og Clinical and Laboratory Standards Institute.²⁰
- Biologiske præparater, overførselsudstyr og brugte kassetter skal behandles som værende i stand til at overføre smitstoffer, der kræver brug af standardforholdsregler. Overhold institutionens procedurer for miljøaffald vedrørende korrekt bortskaffelse af brugte beholdere og ubrugte reagenser. Dette materiale kan udvise egenskaber svarende til kemisk farligt affald, der skal bortskaffes ifølge specifikke nationale eller regionale procedurer. Hvis nationale eller regionale forordninger ikke indeholder klare retningslinjer for korrekt bortskaffelse, skal biologiske præparater og brugte kassetter bortskaffes ifølge retningslinjer fra WHO [Verdenssundhedsorganisationen] vedrørende håndtering og bortskaffelse af medicinsk affald. Søg vejledning fra personale ansvarligt for miljøaffald på din institution vedrørende bortskaffelse af brugte beholdere og ubrugte reagenser.

10.2 Præparat


- Oprethold korrekte opbevaringsforhold under prøvetransporten for at sikre prøvens integritet (se Afsnit 12. Præparattagning, -transport og -opbevaring). Prøvestabiliteten under andre forsendelsesforhold end dem, der anbefales, er ikke blevet evalueret.
- Korrekt prøveindsamling, opbevaring og transport er afgørende for korrekte resultater.

10.3 Analyse/reagens

- Erstat ikke Xpert Norovirus-testens reagenser med andre reagenser.
- Låget på Xpert Norovirus-testkassetten må ikke åbnes, før du er klar til at tilsætte en prøve.

- Brug ikke en kassette, der har været tabt, efter den er taget ud af kittet, eller som er blevet rystet efter kassettelåget har været åbnet. Hvis kassetten rystes eller tabes efter åbning af låget, kan det give falske eller ubestemmelige resultater.
- Anbring ikke etiketten med prøve-ID på kassettelåget eller på strekkodeetiketten.
- Brug ikke en kassette, hvis den ser ud til at være våd, eller, hvis forseglingen på låget ser ud til at være brudt.
- Prøvereagenset er en klar, farveløs væske. Brug ikke prøvereagenset, hvis det er uklart eller misfarvet.
- Brug ikke en kassette med et beskadiget reaktionsrør.
- Hver Xpert Norovirus-testkassette til engangsbrug anvendes til at behandle ét præparat. Genanvend ikke brugte kassetter.
- For at undgå kontaminering af præparater eller reagenser, skal god laboratoriepraksis følges, og handsker skal skiftes mellem håndtering af hver patientprøve. Rengør arbejdsfladen/områderne regelmæssigt med 10 % blegemiddel, og tør derefter overfladen af igen med 70 % ethanol eller isopropylalkohol før og efter behandling af Xpert Norovirus-prøver.
- Prøverne kan indeholde høje organismeniveauer. Sørg for prøvebeholderne ikke kommer i kontakt med hinanden. Skift handsker, hvis de kommer i direkte kontakt med prøven og efter behandling af hver prøve for at forhindre kontaminering af andre prøver.

11 Kemiske farer^{19,20}

- FN GHS farepiktogram 
- Signalord: ADVARSEL
- **FN GHS faresætninger:**
 - Farlig ved indtagelse.
 - Forårsager mild hudirritation.
 - Forårsager øjenirritation.
- FN GHS P-sætninger:
 - **Forebyggelse**
 - Vask grundigt efter brug.
 - **Handling**
 - I tilfælde af ubehag ring til en GIFTINFORMATION eller en læge.
 - Ved hudirritation: Søg lægehjælp.
 - VED KONTAKT MED ØJNENE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning.
 - Ved vedvarende øjenirritation: Søg lægehjælp.
 - **Opbevaring/bortskaffelse**
 - Bortskaffelse af indholdet af og/eller beholder skal ske i overensstemmelse med lokale, regionale, nationale og/eller internationale krav.

12 Præparattagning, -transport og -opbevaring

1. Indsaml den rå eller ukonserverede prøve af uformet afføring i beholder uden konserveringsmiddel. Følg din institutions retningslinjer for indsamling af prøver til test for norovirus.
2. Mærk beholderen med afføringsprøve med patientens navn og prøve-id og send den til laboratoriet.
3. Opbevar prøven ved 2–8 °C. Når prøven opbevares ved 2–8 °C, er den stabil i op til to dage.

13 Procedure

13.1 Klargøring af kassetten

Bemærk Start testen inden for 30 minutter efter tilsætning af prøvereagenset til kassetten.

Tilsætning af prøven til kassetten:

1. Tag kassetten og flasken med prøvereagens ud af kittet.

2. Dyp en pødepind i den rå eller ukonserverede prøve med uformet afføring. Se Figur 1 for den korrekte mængde præparat, der skal bruges til Xpert Norovirus-testen.

Bemærk Vikl steril gaze om både stilken på pødepinden og munden på flasken for at minimere risikoen for kontaminering. Dæk ikke hele fiberspidsen på pødepinden med afføring. Se Figur 1. For meget afføring kan give fejl eller ugyldige resultater.



Figur 1. Prøveindsamling på pødepind

3. Efter hættens er taget af flasken med prøvereagens, indsættes pødepinden med afføringsprøven i flasken, der indeholder prøvereagenset.
4. Hold pødepinden ved stilken nær kanten af flasken. Løft pødepinden et par millimeter fra bunden af flasken og buk stilken over kanten af flasken for at knække den af, så pødepinden er kort nok til, at den kan passe i flasken og hættens kan lukkes tæt.
5. Luk hættens på flasken med prøvereagens og vortex med høj hastighed i ti sekunder.
6. Åbn kassetelåget. Ved hjælp af en ren pipette (medfølger ikke), overføres alt indholdet af prøvereagensflasken til prøvekompartimentet på Xpert Norovirus-testkassetten. Se Figur 2.
7. Luk kassetelåget og start testen inden for 30 minutter.



Prøvekompartiment
(stor åbning)

Figur 2. Xpert Norovirus-testkassetten (set fra oven)

13.2 Start af testen

Bemærk Inden testen startes, skal du sikre dig, at analysedefinitionsfilen til Xpert Norovirus-testen er importeret til softwaren. Dette afsnit indeholder de basale trin til at køre testen. Du kan finde detaljerede anvisninger i *betjeningsvejledningen til GeneXpert Dx-systemet* eller i *betjeningsvejledningen til GeneXpert Infinity-systemet*, afhængigt af den model, der bruges.

Bemærk De trin, du skal følge kan være nogle andre, hvis systemadministratoren har ændret systemets standardarbejdsgang.

1. Tænd for GeneXpert-instrumentet:
 - a) Hvis du bruger GeneXpert Dx-instrumentet, skal du først tænde instrumentet og dernæst tænde computeren. GeneXpert-softwaren starter automatisk eller kan kræve, at du dobbeltklikker på GeneXpert Dx-softwareikonet på Windows®-skrivebordet.
eller
 - b) Hvis du bruger GeneXpert Infinity-instrumentet, skal du tænde instrumentet. GeneXpert-softwaren starter automatisk eller kan kræve, at du dobbeltklikker på Xpertise-softwareikonet på Windows-skrivebordet.®
2. Log på GeneXpert-instrumentets softwaren ved hjælp af dit brugernavn og din adgangskode.
3. I GeneXpert-systemvinduet skal du klikke på **Opret test (Create Test)** (GeneXpert Dx) eller klikke på **Bestillinger (Orders)** og **Bestil test (Order test)** (GeneXpert Infinity). Vinduet Opret test (Create Test) åbner.

4. Indscan (eller indtast) Patient ID (valgfrit). Hvis du indtaster Patient ID, skal du sørge for, at Patient ID er indtastet korrekt. Patient ID vises i venstre side af vinduet Vis resultater (View Results) og er knyttet til testresultaterne.
5. Scan (eller skriv) prøve-id'et (Sample ID). Hvis du indtaster prøve-id'et (Sample ID), skal du sørge for, at prøve-id'et (Sample ID) er indtastet korrekt. Prøve-ID'et (Sample ID) vises i venstre side af vinduet Vis resultater (View Results), og er knyttet til testresultaterne.
6. Scan strekkoden på Xpert Norovirus-testkassetten. Ved hjælp af strekkodeoplysningerne udfylder softwaren automatisk kasserne for de følgende felter: Vælg analyse (Select Assay), Reagens-parti-ID (Reagent Lot ID), Kasette-SN (Cartridge SN) og Udløbsdato (Expiration Date).

Bemærk Hvis strekkoden på Xpert Norovirus-kassetten ikke kan scannes, skal du gentage testen med en ny kasette ved at følge proceduren i afsnittet Gentestprocedure.

7. Klik på **Start test (Start Test)** (GeneXpert Dx) eller **Send (Submit)** (GeneXpert Infinity). Indtast din adgangskode i den viste dialogboks.
8. På GeneXpert Infinity-systemet, skal du anbringe kassetten på transportbåndet. Kassetten bliver ført ind automatisk, testen kører og den brugte kasette bliver anbragt i affaldsbeholderen.

eller

På GeneXpert Dx-instrumentet:

- a) Åbn instrumentmodullågen med det blinkende grønne lys og indsæt kassetten.
- b) Luk lågen. Testen starter og det grønne lys holder op med at blinke. Når testen er slut, slukker lyset.
- c) Vent, med at åbne modullågen og fjerne kassetten, indtil systemet frigiver dørlåsen.
- d) De brugte kassetter skal bortskaffes i de relevante præparataffaldsbeholdere i henhold til din institutions standardpraksis.

14 Visning og udskrivning af testresultater

I dette afsnit vises de grundlæggende trin til visning og udskrivning af resultater. Du kan finde mere detaljerede anvisninger om, hvordan du får vist og udskriver resultaterne i *betjeningsvejledningen til GeneXpert Dx-systemet* eller i *betjeningsvejledningen til GeneXpert Infinity-systemet*.

1. Klik på ikonet **Vis resultater (View Results)** for at se resultater.
2. Når testen er fuldført, skal du klikke på knappen **Rapport (Report)** i vinduet Vis resultater for at få vist og/eller generere en rapport i PDF-format.

15 Kvalitetskontrol

15.1 Indbyggede kvalitetskontroller

Hver test indeholder en prøvebehandlingskontrol (SPC) og en probekontrol (PCC).

- **Prøvebehandlingskontrol (SPC):** Kontrollerer, at prøven blev behandlet korrekt. SPC'en indeholder Armored RNA®, som er inkluderet i hver kasette for at verificere tilstrækkelig behandling af prøven. Hvis organismen er til stede, bekræfter SPC'en, at RNA fra virussen er blevet frigivet og bekræfter, at prøven er behandlet tilstrækkeligt. Denne kontrol påviser desuden præparatrelateret hæmning af RT-PCR- og PCR-reaktionerne. SPC skal være positiv i en negativ prøve, og kan være negativ eller positiv i en positiv prøve. SPC består, hvis den opfylder de validerede acceptkriterier.
- **Probekontrol (PCC):** Inden starten af PCR-reaktionen måler GeneXpert Dx-systemet eller GeneXpert Infinity-systemet fluorescenssignalet fra proberne (SPC, QC1 og QC2, en for hver af de to reagensperler) for at overvåge perlerehydrering, fyldning af reaktionsrør, probeintegritet og farvestofstabilitet. Probekontrol består, hvis den opfylder de foreskrevne acceptkriterier.

15.2 Eksterne kontroller

- Eksterne kontroller: ZeptoMetrix NATrol rotavirusbestand (katalognr. NATROTA-6MC) som ekstern negativ kontrol og ZeptoMetrix NATrol norovirus GI-bestand og NATrol norovirus GII-bestand (katalognr. NATNOVI-6MC og NATNOVII-6MC) som eksterne positive kontroller kan anvendes i overensstemmelse med lokale, statslige og føderale akkrediteringsorganisationer, som relevant.

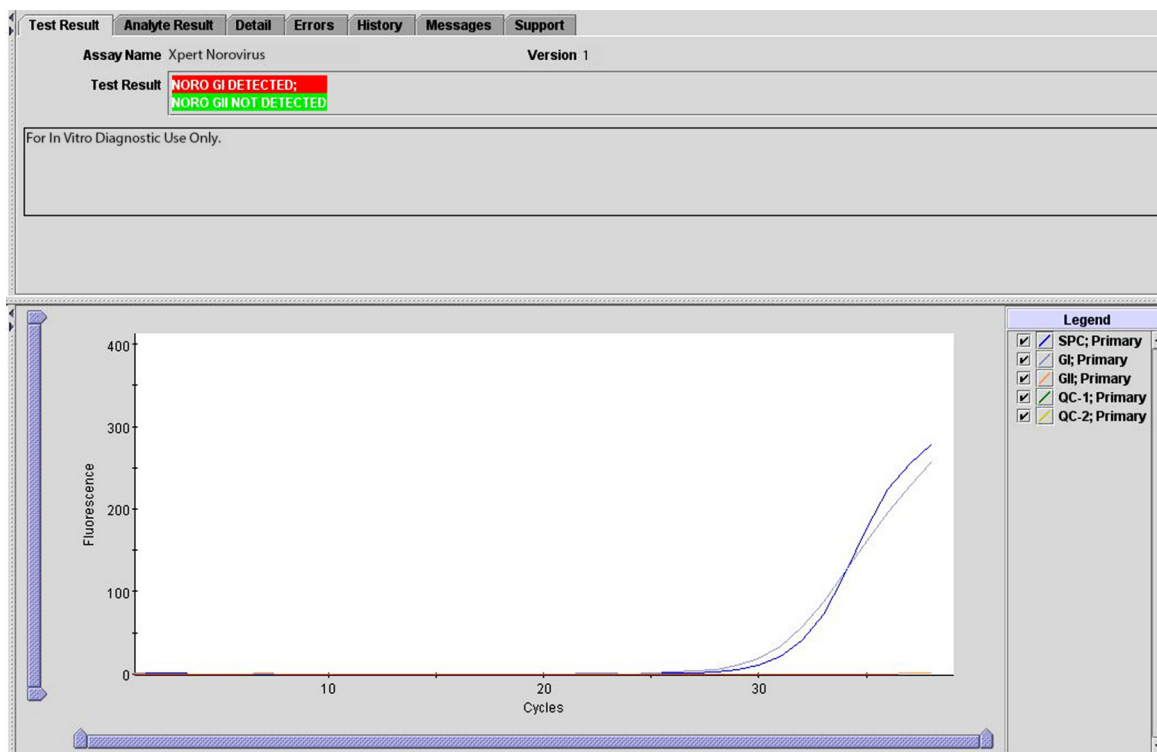
16 Fortolkning af resultater

Resultaterne fortolkes af GeneXpert-instrumentsystemerne fra målte fluorescenssignaler og indlejrede beregningsalgoritmer og vises tydeligt i vinduet Vis resultater (View Results). Mulige resultater vises i Tabel 1.

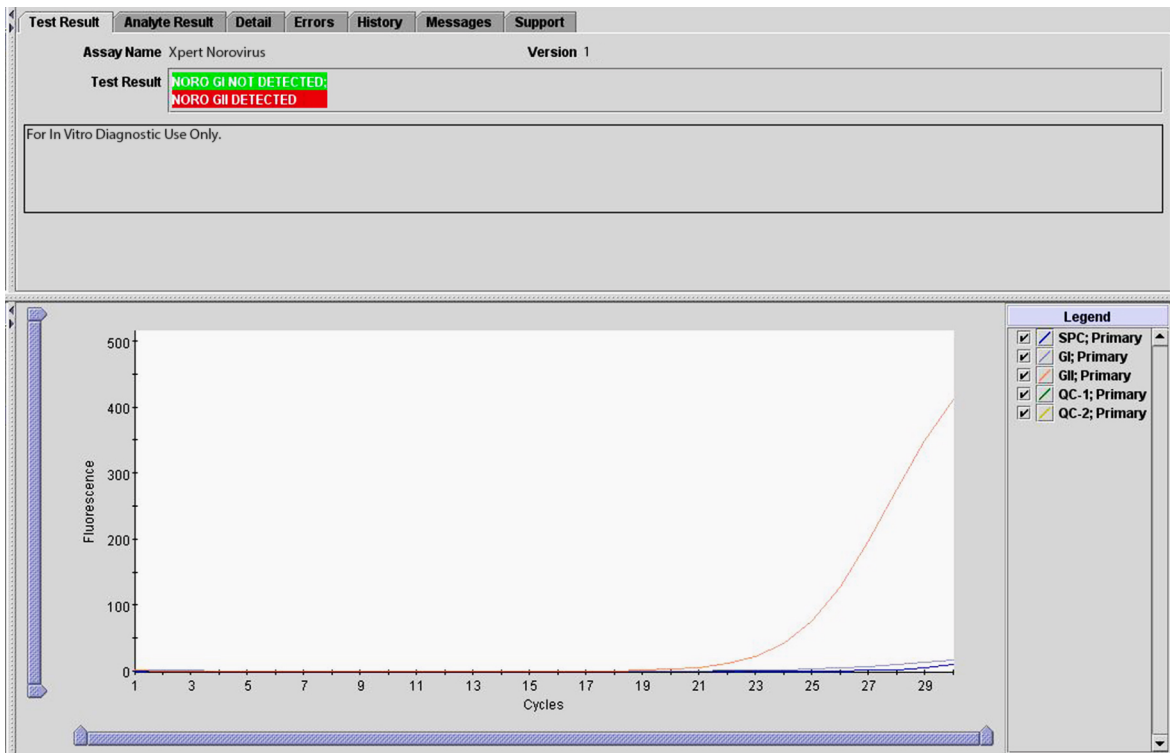
Tabel 1. Xpert Norovirus-resultater og fortolkning

Resultat	Fortolkning
NORO GI PÅVIST,NORO GII IKKE PÅVIST (NORO GI DETECTED,NORO GII NOT DETECTED) Se Figur 3.	RNA-sekvens for norovirus genogruppe I (GI) er påvist. <ul style="list-style-type: none"> • Mål-RNA-sekvensen for norovirus genogruppe I (GI) har en Ct inden for det gyldige område og slutpunkt over tærskelindstillingen. • SPC – Ikke relevant (NA); SPC er ignoreret, da norovirus målampifikation kan konkurrere med denne kontrol. • PCC – BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået.
NORO GI IKKE PÅVIST,NORO GII PÅVIST (NORO GI NOT DETECTED,NORO GII DETECTED) Se Figur 4.	RNA-sekvens for norovirus genogruppe II (GII) er påvist. <ul style="list-style-type: none"> • Mål-RNA-sekvensen for norovirus genogruppe II (GII) har en Ct inden for det gyldige område og slutpunkt over tærskelindstillingen. • SPC – Ikke relevant (NA); SPC er ignoreret, da norovirus målampifikation kan konkurrere med denne kontrol. • PCC – BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået.
NORO GI PÅVIST,NORO GII PÅVIST (NORO GI DETECTED,NORO GII NOT DETECTED) Se Figur 5.	RNA-sekvens for norovirus genogruppe I (GI) er påvist og RNA-sekvens for norovirus genogruppe II (GII) er påvist. <ul style="list-style-type: none"> • Mål-RNA-sekvensen for norovirus genogruppe I (GI) har en Ct inden for det gyldige område og slutpunkt over tærskelindstillingen. • Mål-RNA-sekvensen for norovirus genogruppe II (GII) har en Ct inden for det gyldige område og slutpunkt over tærskelindstillingen. • SPC – Ikke relevant (NA); SPC er ignoreret, da norovirus målampifikation kan konkurrere med denne kontrol. • PCC – BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået.
NORO GI IKKE PÅVIST,NORO GII IKKE PÅVIST (NORO GI NOT DETECTED,NORO GII NOT DETECTED) Se Figur 6.	Mål-RNA-sekvenser for norovirus er ikke påvist. <ul style="list-style-type: none"> • Mål-RNA-sekvenser for norovirus er ikke påvist. • SPC – BESTÅET (PASS); SPC har en Ct inden for det gyldige område og slutpunkt over tærskelindstillingen. • PCC – BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået.
UGYLDIG (INVALID) Se Figur 7.	Tilstedeværelse eller fravær af norovirus mål-RNA-sekvenser kan ikke afgøres. Gentag testen i henhold til anvisningerne i Afsnit 17.2. <ul style="list-style-type: none"> • Norovirus GI – UGYLDIG (INVALID) • Norovirus GII – UGYLDIG (INVALID) • SPC – MISLYKKET (FAIL); SPC's Ct er ikke inden for gyldigt område og slutpunktet er under tærskelindstilling. • PCC – BESTÅET (PASS); alle probekontrolresultater er bestået.
FEJL (ERROR)	Tilstedeværelse eller fravær af norovirus mål-RNA-sekvenser kan ikke afgøres. Gentag testen i henhold til anvisningerne i Afsnit 17.2. <ul style="list-style-type: none"> • Norovirus GI – FEJL (ERROR) • Norovirus GII – FEJL (ERROR) • PCC – MISLYKKET (FAIL)*; en eller flere af probekontrolresultaterne er mislykket. <p>* Hvis probekontrollen er bestået, skyldes fejlen den maksimale trykgrænse, der overskrider det acceptable område.</p>

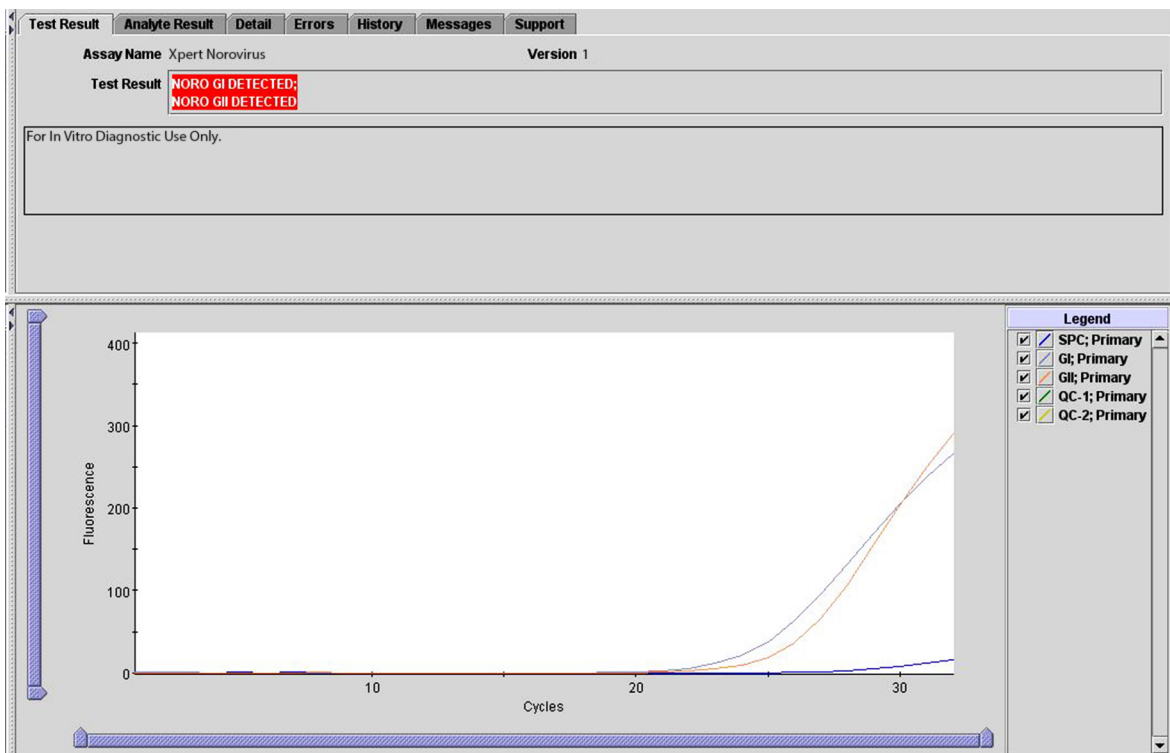
Resultat	Fortolkning
INTET RESULTAT (NO RESULT)	<p>Tilstedeværelse eller fravær af norovirus mål-RNA-sekvenser kan ikke afgøres. Gentag testen i henhold til anvisningerne i Afsnit 17.2. Et INTET RESULTAT (NO RESULT) angiver, at der ikke blev indsamlet tilstrækkelige data. For eksempel at operatøren stoppede en test, der var i gang, eller der opstod en strømafbrydelse.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Norovirus GI – INTET RESULTAT (NO RESULT) • Norovirus GII – INTET RESULTAT (NO RESULT) • PCC – Ikke relevant (NA).



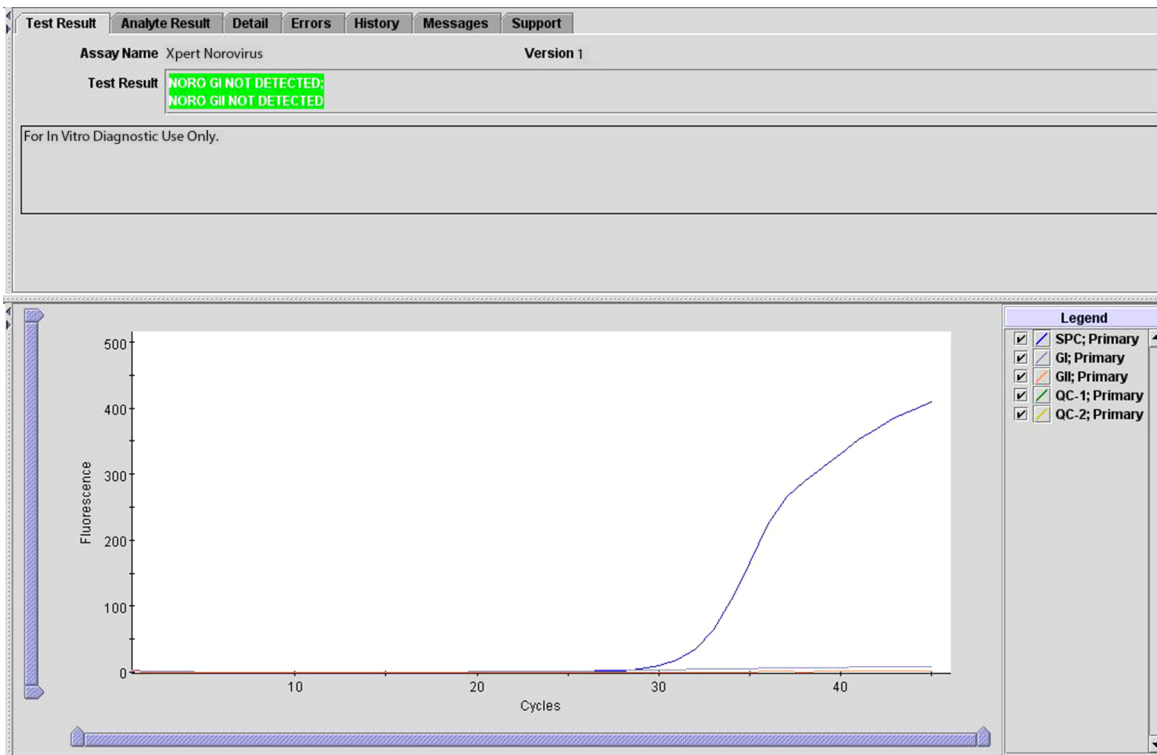
Figur 3. Norovirus GI påvist; norovirus GII ikke påvist



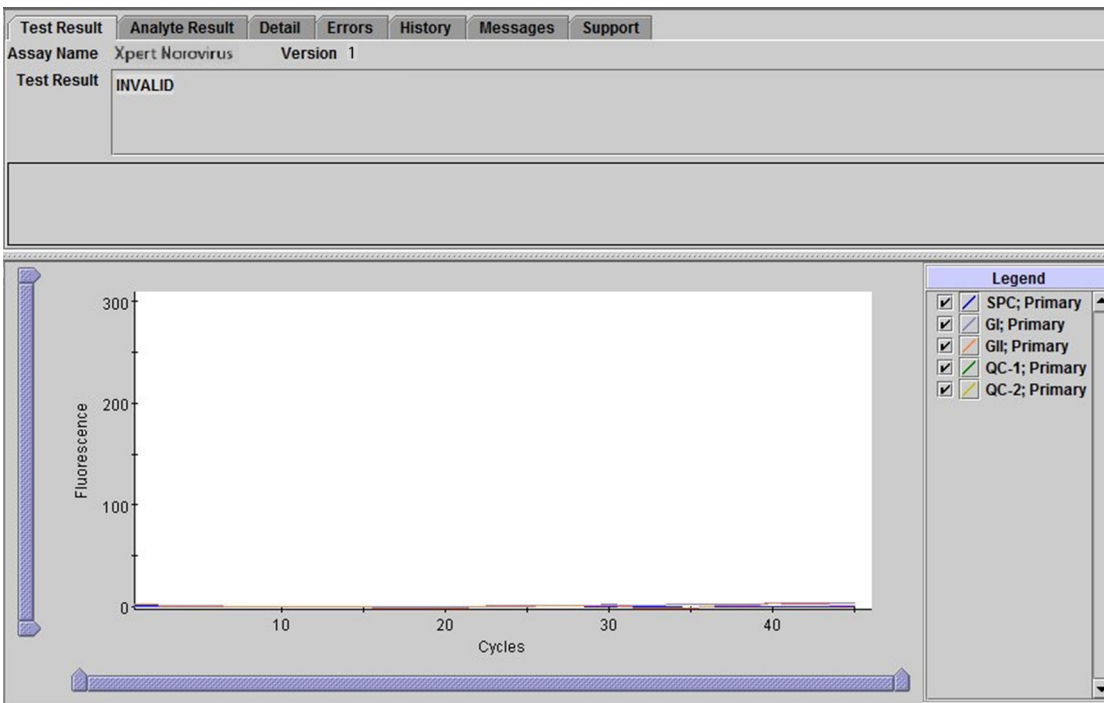
Figur 4. Norovirus GI ikke påvist; norovirus GII påvist



Figur 5. Norovirus GI påvist; norovirus GII påvist



Figur 6. Norovirus GI ikke påvist; norovirus GII ikke påvist



Figur 7. UGYLDIG (INVALID)

17 Gentests

17.1 Grunde til at gentage analysen

Hvis nogen af nedenstående testresultater forekommer, skal testen gentages i henhold til anvisningerne i Afsnit 17.2. Gentestprocedure.

- Resultatet **UGYLDIG (INVALID)** angiver at SPC er mislykket. Prøven blev ikke behandlet korrekt, PCR blev hæmmet eller prøven blev ikke indsamlet korrekt.
- Resultatet **FEJL (ERROR)** kan skyldes, men er ikke begrænset til, probekontrolfejl, eller at de maksimale trykgrænser blev overskredet.
- Et **INTET RESULTAT (NO RESULT)** angiver, at der ikke blev indsamlet tilstrækkelige data. For eksempel at operatøren stoppede en test, der var i gang, eller der opstod en strømafbrydelse.

17.2 Gentestprocedure

Brug en ny kassette (brug ikke kassetten igen) og en ny prøvereagensflaske for at genteste præparater med resultaterne **UGYLDIG (INVALID)**, **FEJL (ERROR)** eller **INTET RESULTAT (NO RESULT)**.

1. Tag kassetten og prøvereagensflasken ud af Xpert Norovirus-testkittet.
2. Dyp en podepind i den rå eller ukonserverede prøve med uformet afføring efter du har taget hættten af flasken med prøvereagens. Se Figur 8 for den korrekte mængde præparat, der skal bruges til Xpert Norovirus-testen.

Bemærk Vikl steril gaze om både stilken på podepinden og munden på flasken for at minimere risikoen for kontaminering. Dæk ikke hele fiberspidsen på podepinden med afføring. Se Figur 8. For meget afføring kan give fejl eller ugyldige resultater.



Figur 8. Prøveindsamling på podepind

3. Efter hættten er taget af flasken med prøvereagens, indsættes podepinden med afføringsprøven i flasken, der indeholder prøvereagenset.
4. Hold podepinden ved stilken nær kanten af flasken. Løft podepinden et par millimeter fra bunden af flasken og skub stilken over kanten af flasken for at knække den. Sørg for, at podepinden er kort nok til, at hættten kan lukkes tæt.
5. Luk hættten på flasken med prøvereagens og vortex med høj hastighed i ti sekunder.
6. Åbn kassettelåget. Ved hjælp af en ren pipette (medfølger ikke), overføres alt indholdet af prøvereagenset til prøvekommeret på Xpert Norovirus-testkassetten. Se Figur 2.
7. Luk kassettelåget og start testen inden for 30 minutter.

18 Begrænsninger

- Kun til in vitro-diagnostisk brug
- Ydeevnen af Xpert Norovirus-testen blev alene valideret ved hjælp af procedurerne i denne indlægsseddel.
- Ændringer af disse procedurer kan ændre testens ydeevne. Resultater fra Xpert Norovirus-testen skal fortolkes sammen med andre laboratorie- og kliniske data, som klinikerer har til rådighed.
- Der kan forekomme fejlagtige testresultater fra forkert indsamling, håndtering eller opbevaring af prøver, prøveombytning eller fordi antallet af organismer i prøven er under testens detektionsgrænse. Det er nødvendigt at overholde anvisningerne i denne indlægsseddel nøje for at undgå fejlagtige resultater.
- Med rå eller ukonserverede afføringsprøver kan der observeres interferens med analysen ved tilstedeværelse af bariumsulfat ($\geq 1\%$ w/w) og benzalkoniumklorid ved alle testede koncentrationer (1 % w/v, 0,2 %, w/v, and 0,04 % w/v).
- Mutationer eller polymorfier i primer- eller probebindingsregionen kan påvirke påvisningen af nye eller ukendte norovirusvarianter, hvilket resulterer i et falsk negativt resultat.
- I tilfælde af en blandet norovirus GI- og GII-infektion, hvor titeren for den ene genogruppe har en højere titer end den anden genogruppe, vil genogruppen med den højeste titer af de to infektioner blive rapporteret som påvist. Genogruppen med den laveste titer kan blive rapporteret som ikke påvist.

19 Forventede værdier

I den kliniske undersøgelse af Xpert Norovirus-testen blev i alt 914 prospektivt indsamlede, friske, rå eller ukonserverede præparater af uformet afføring inkluderet fra syv studiecentre. Antallet og procentdelen af norovirus GI- og norovirus GII-positive tilfælde, beregnet efter aldersgruppe, er vist i Tabel 2.

Tabel 2. Observeret prævalens af GI og GII efter aldersgruppe

Alder (år)	Antal GI-positive	Observeret prævalens i % for GI %	Antal GII-positive	Observeret prævalens i % for 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
Samlet	16/914	1,8	74/914	8,1

20 Ydeevneegenskaber

20.1 Klinisk ydeevne

Xpert Norovirus-testens ydeevneegenskaber blev evalueret ved syv institutioner i USA og EU. Prøverne i undersøgelsen bestod af rå eller ukonserverede præparater af uformet afføring fra personer med symptomer på akut gastroenteritis. Xpert Norovirus-testens ydeevne blev sammenlignet med en sammensat referencetestmetode udført ved Centrene for sygdomsbekæmpelse og forebyggelse (CDC; Atlanta, Georgia, USA).

I alt blev 1403 præparater testet for norovirus GI af Xpert Norovirus-testen og den sammensatte referencetest. Af de 1403 prøver var 914 friske, indsamlet prospektivt, og 489 var nedfrosne, arkiverede præparater. I alt blev 1401 præparater testet for norovirus GII af Xpert Norovirus-testen og den sammensatte referencetest. Af de 1401 prøver var 914 friske, indsamlet prospektivt, og 487 var nedfrosne, arkiverede præparater.

Til påvisning af norovirus GI i friske, prospektivt indsamlede præparater viste Xpert Norovirus-testen 100 % PPA og 99,6 % NPA i forhold til den sammensatte referencetest (Tabel 3). Til påvisning af Norovirus GII viste Xpert Norovirus-testen 98,5 % PPA og 98,8 % NPA (Tabel 4).

Til påvisning af norovirus GI i nedfrosne, arkiverede præparater viste Xpert Norovirus-testen 98,1 % PPA og 94,6 % NPA i forhold til den sammensatte referencetest (Tabel 5). Til påvisning af norovirus GII viste Xpert Norovirus-testen 100 % PPA og 96,8 % NPA (Tabel 6).

Tabel 3. Ydeevnen af Xpert Norovirus for GI vs. sammensat referencetest – friske præparater

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

Tabel 4. Ydeevnen af Xpert Norovirus for GII vs. sammensat referencetest – friske præparater

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

Tabel 5. Ydeevnen af Xpert Norovirus for GI vs. sammensat referencetest – nedfrosne præparater

		Sammensat referencetest		
		POS	NEG	Samlet
Xpert Norovirus	POS	101	21	122
	NEG	2	365	367
	Samlet	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)	

Tabel 6. Ydeevnen af Xpert Norovirus for GII vs. sammensat referencetest – nedfrosne præparater

		Sammensat referencetest		
		POS	NEG	Samlet
Xpert Norovirus	POS	109	12	121
	NEG	0	366	366
	Samlet	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 ydeevne

21.1 Analytisk sensitivitet (detektionsgrænse)

For at evaluere Xpert Norovirus-testens analytiske sensitivitet blev undersøgelsen af detektionsgrænsen (LoD) udført med positive kliniske afføringspræparater, som indeholder norovirus GI.3 eller norovirus GII.4 fortyndet i en samlet negativ afføringsmatrix. LoD er defineret som den laveste koncentration (kopier/ml) pr. prøve, der reproducerbart kan skelnes fra negative prøver med 95 % konfidens. Replikater på mindst 23 blev evalueret ved syv koncentrationer for norovirus GI.3 og norovirus GII.4 og LoD'er blev estimeret ved probitanalyse. De estimerede LoD'er blev bekræftet ved at teste mindst 20 replikate prøver med virus fortyndet til de estimerede LoD-koncentrationer.

Punkttestimaterne af LoD og den bekræftede LoD for hver testet genogruppe er sammenfattet i Tabel 7.

Tabel 7. Xpert Norovirus-testens detektionsgrænse

Genogruppe/stamme af norovirus	Detektionsgrænse (95 % CI)
--------------------------------	----------------------------

Genogruppe/stamme af norovirus	Detektionsgrænse (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 specificitet (krydsreaktivitet)

Xpert Norovirus-testens analytiske specificitet blev evalueret ved at teste et panel på 68 organismer, der består af 54 bakterier, 1 svamp, 9 virusser og 4 parasitter, som repræsenterer almindelige gastroenteritispatogener eller dem, der potentielt forekommer i afføring. Mindst tre replikater af alle bakterie- og svampestammer blev testet ved koncentrationer $\geq 10^6$ CFU/ml. Tre replikater af alle virusser blev testet ved koncentrationer på $\geq 10^5$ TCID50/ml med undtagelse af de to virusser, som blev erhvervet fra kliniske prøver med ukendte koncentrationer. Mindst tre replikater af alle parasitter blev testet ved koncentrationer $\geq 10^6$ kopier/ml. Alle testede organismer blev af Xpert Norovirus-testen korrekt rapporteret som **NORO GI IKKE PÅVIST (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII IKKE PÅVIST (NORO GII NOT DETECTED)**. Den analytiske specificitet var 100 %. Resultaterne vises i Tabel 8.

Tabel 8. Analytisk specificitet af Xpert Norovirus-testen

Organisme	Stamme-ID	Koncentration
<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>Clostridioides difficile</i> ^a	ATCC 9689	$2,2 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Clostridioides 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
<i>Enterococcus gallinarum</i>	ATCC 49573	$4,5 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Escherichia coli</i> O157:H7	ATCC 43888	$8,4 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Escherichia coli</i> O26:H11	CDC 033014	$7,4 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Escherichia coli</i> O45:H2	CDC 003039	$3,3 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Escherichia coli</i> O103:H11	CDC 063008	$5,4 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Escherichia coli</i> O11	CDC 201114	$6,9 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Escherichia coli</i> O121	CDC 023211	$1,4 \times 10^9$ CFU/ml
<i>Escherichia coli</i> O145	CDC 993311	$7,1 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Escherichia hermannii</i>	ATCC 33650	$1,5 \times 10^9$ CFU/ml

Organisme	Stamme-ID	Koncentration
<i>Fusobacterium necrophorum</i> ^a	ATCC 31647	9,6 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Helicobacter pylori</i>	CCUG 1784	1,5 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 70063	1,2 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	ATCC 25258	4,0 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	CCUG 3358	1,2 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC 4698	1,8 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Morganella morganii</i>	ATCC 49948	1,3 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ^a	CCUG 7835	1,5 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	ATCC 51903	3,1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Prevotella oralis</i> ^a	ATCC 33269	1,2 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 43071	1,1 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 49132	1,8 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Providencia alcalifaciens</i>	CCUG 6325	1,8 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Providencia stuartii</i>	ATCC 49809	1,3 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	6,3 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	ATCC 13525	>3,0 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Pseudomonas putida</i>	ATCC 49128	5,5 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Salmonella agona</i>	ATCC 51957	1,2 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Salmonella bongori</i>	ATCC 43975	1,7 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Salmonella enterica</i>	ATCC 13314	9,2 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Serratia marcescens</i>	ATCC 43862	3,8 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Shigella flexneri</i>	ATCC 12022	8,1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Shigella sonnei</i>	ATCC 25931	>3,0 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	8,8 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 14990	>3,0 x 10 ⁷ CFU/ml
<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)	ATCC 12386	9,6 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	ATCC 43078	7,2 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 19615	5,5 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Vibrio cholerae</i> ^b	CCUG 9118	5,2 x 10 ⁹ kopier/ml m L
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	ATCC 17802	3,8 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Yersinia enterocolitica</i>	ATCC 9610	7,1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Adenovirus</i>	Type 31	3,6 x 10 ⁵ TCID50/ml
<i>Adenovirus</i>	Type 40	2,8 x 10 ⁷ TCID50/ml
<i>Adenovirus</i>	Type 41	4,6 x 10 ⁷ TCID50/ml
<i>Astrovirus</i> ^c	--	Ikke relevant ^d

Organisme	Stamme-ID	Koncentration
<i>Coxsackievirus</i>	Type B5	1,4 x 10 ⁵ TCID50/ml
<i>Echovirus</i>	11	3,3 x 10 ⁹ TCID50/ml
<i>Parechovirus</i>	Type 6	1,9 x 10 ⁷ TCID50/ml
<i>Rotavirus</i>	Type Wa	1,0 x 10 ⁶ TCID50/ml
<i>Sapovirus</i> ^c	--	Ikke relevant ^e
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	>3,0 x 10 ⁷ CFU/ml
<i>Blastocystis hominis</i> ^b	BT1	1,0 x 10 ⁹ kopier/ml
<i>Cryptosporidium parvum</i> ^b	Iowa	6,1 x 10 ⁹ kopier/ml
<i>Giardia lamblia</i> ^b	Portland-1	3,05 x 10 ⁹ kopier/ml
<i>Entamoeba histolytica</i> ^b	ATCC 30459D	4,9 x 10 ⁶ kopier/ml

^a Strengt anaerobe bakterier.

^b Testet som genomisk DNA.

^c Klinisk prøve.

^d Koncentrationen er ikke kendt for de kliniske astrovirus-prøver, som blev erhvervet fra KUL; Ct-værdierne var i ifølge KUL-analysen i området 12-27.

^e Koncentrationen er ikke kendt for de kliniske sapovirus-prøver, som blev erhvervet fra KUL; Ct-værdierne var i ifølge KUL-analysen i området 19-23.

21.3 Analytisk reaktivitet (inkludativitet)

Xpert Norovirus-testens analytiske reaktivitet blev evalueret mod enogtredive genotyper, der repræsenterer begge genogrupper af norovirus (GI og GII). De enogtredive stammer, der blev evalueret i denne undersøgelse, blev testet nær analysens LoD-koncentration (Tabel 9). Der blev testet tre replikater for hver stamme.

Tabel 9. Resultater for Xpert Norovirus-testens analytiske reaktivitet

Stamme af norovirus	Estimeret koncentration (kopier/ml) ^a	Resultat	
		GI	GI
GI.1	9,0 x 10 ⁶	POS	NEG
GI.2	3,7 x 10 ⁸	POS	NEG
GI.3	1,4 x 10 ⁶	POS	NEG
GI.4	1,0 x 10 ⁵	POS	NEG
GI.5 ^b	2,5 x 10 ⁵	POS	NEG
GI.6 ^b	2,5 x 10 ⁵	POS	NEG
GI.7 ^b	2,5 x 10 ⁵	POS	NEG
GI.8	3,7 x 10 ⁵	POS	NEG
GI.14	3,0 x 10 ⁶	POS	NEG
GII.1	3,6 x 10 ⁶	NEG	POS
GII.2	1,1 x 10 ⁵	NEG	POS
GII.3 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POS

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

^a En estimeret koncentration eller titer blev givet baseret på en Ct-værdi (på grund af vanskeligheden ved at dyrke noroviruspartikler kan der ikke gives en nøjagtig koncentration). For velkarakteriserede GI- og GII-prøver blev Ct-værdien for hvert klinisk præparat i inklusivtetsundersøgelsen ekstrapoleret til titeren fra LoD-undersøgelse ved hjælp af en standardkurve på CDC.

^b For disse stammer blev der anvendt uindkapslede RNA-transkripter, kliniske prøver var ikke tilgængelige på testtidspunktet.

21.4 Studie vedrørende interfererende stoffer

Potentielt interfererende stoffer, der kan være til stede i afføringen blev evalueret i forhold til ydeevnen af Xpert Norovirus-testen. Potentielt interfererende stoffer omfattede hæmoglobin, mucin, kolesterol, triglycerider og fuldblod samt yderligere endogene og eksogene stoffer, der er anført i Tabel 10.

Negative prøver blev testet i 8 replikater med hvert stof i en negativ afføringsmatrix for at fastslå virkningen på ydeevnen af prøvebehandlingskontrollen (SPC). Positive prøver blev testet i 8 replikater pr. stof med et klinisk isolat af norovirus GI og et af norovirus GII nær LoD.

Alle resultater blev sammenlignet med positive og negative kontroller fremstillet i negativ afføringsprøve. Alle gyldige positive og negative kontrolprøver blev korrekt rapporteret ved hjælp af Xpert Norovirus-testen.

Der blev observeret hæmning af Xpert Norovirus-testen ved tilstedeværelse af benzalkoniumklorid (1 % w/v, 0,2 % w/v og 0,04 % w/v). Der blev rapporteret falsk negative testresultater for norovirus GII-målet med (1 % w/v) benzalkoniumklorid. Ved tilstedeværelse af bariumsulfat (5 % w/w), blev der i forhold til kontrollen observeret en statistisk signifikant hæmmende effekt på Ct for norovirus GII i positive prøver (p-værdi <0,05). Ved tilstedeværelse af bariumsulfat (1 % w/v) blev der ikke iagttaget nogen signifikant effekt på Ct for norovirus GII i forhold til kontrollen.

Ingen andre muligt interfererende stoffer blev fundet at være hæmmende, og der blev ikke rapporteret om falske negativiteter for disse stoffer.

Tabel 10. Muligt interfererende stoffer i Xpert Norovirus

Endogene stoffer		
Stof	Beskrivelse /aktiv ingrediens	Testet koncentration
Kolesterol	Fækalt fedt/kolesterol	5 % (w/v)
Hæmoglobin	Hæmoglobin fra menneske	12,5 % w/v
Mucin	oprenset mucinprotein	5 % (w/v)
Stearinsyre/ palmitinsyre (1:1)	Fedtsyrer/stearinsyre, palmitinsyre	5 % (w/w)
Triglycerider	Fækalt fedt/triglyceridblanding	5 % (w/v)
Indsamling af fuldblod	Humant fuldblod	10 % v/v
Eksogene stoffer		
Stof	Beskrivelse /aktiv ingrediens	Testet koncentration
Acetaminophen	Acetaminophen	5 % (w/v)
Amoxicillin	Antibiotika/amoxicillin	5 % (w/v)
Ampicillin	Ampicillin, natriumsalt	152 µmol/l
Aspartam	Aspartam	5 % (w/v)
Bariumsulfat	Kontrastmedie/bariumsulfat	5 % w/w, 1 % w/w
Benzalkoniumklorid Kommerciel alkohol	Antiseptiske vådservietter/ benzalkoniumklorid i ethanol	1 %, 0,2 %, 0,04 % w/v
Bismuthsubsalicylat	Bismuth(III)-subsalicylat (en aktiv ingrediens i Peptobismol)	1 % w/v
CaCO ₃	Calciumkarbonat	5 % (w/v)
Hydrokortison	Hydrokortison	50 % w/v
Ibuprofen	Ibuprofen	5 % w/v
Imodium	Loperamid HCl	5 % v/v
Kaopectat	Attapulgit	5 mg/ml
Metronidazole	Metronidazole	5 % (w/v)
Mycostatin	Nystatin	50 % w/w
Naprosyn	Naproxennatrium	2,2 µmol/ml
Novaluzid	Mg(OH) ₂ , Al(OH) ₃ og MgCO ₃	5 % (w/v)
Polymyxin B-sulfat Bacitracin-zink	Polysporin/polymyxin B- sulfat og bacitracin-zink	50 % w/v
Pursennid	Sennaglykosider	5 % (w/v)
Rexall mineralolie/sativ	Mineralolie	50 % v/v

21.5 Undersøgelse af overføringskontaminering

Der blev gennemført en undersøgelse for at påvise, at selvstændige GeneXpert-kassetter til engangsbrug forhindrer overføringskontaminering i negative prøver, der køres efter meget høje positive prøver i det samme GeneXpert-modul. Undersøgelsen bestod af en negativ prøve, der blev behandlet i det samme GeneXpert-modul umiddelbart efter en meget positiv norovirus GII-prøve. Denne testordning blev gentaget 21 gange mellem to GeneXpert-moduler for i alt 42 kørsler for 20 positive og 22 negative prøver. Alle 19 positive prøver blev rapporteret korrekt som **NORO GI IKKE PÅVIST (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII PÅVIST (NORO GII DETECTED)** og én prøve blev rapporteret som en **FEJL (ERROR)**. Alle 22 negative prøver blev rapporteret korrekt som **NORO GI IKKE PÅVIST (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII IKKE PÅVIST (NORO GII NOT DETECTED)**.

22 Reproducerbarhed

Et panel på 7 præparater med varierende koncentrationer af norovirus GI og norovirus GII blev testet to gange på fem forskellige dage af to forskellige operatører på hvert af tre steder (7 prøver x 2 gange/dag x 5 dage x 2 operatører x 3 steder). Et parti Xpert Norovirus-testkassetter blev brugt på hvert af de 3 teststeder. Xpert Norovirus-testen blev udført i overensstemmelse med Xpert Norovirus-testproceduren. Resultaterne er sammenfattet i Tabel 11.

Tabel 11. Resumé af reproducerbarhedsresultater

Prøve-ID	Sted 1	Sted 2	Sted 3	Samlet
Neg	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
GI - Høj 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 - Høj 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

Reproducerbarheden af Xpert Norovirus-testen blev også evalueret med hensyn til fluorescenssignalet udtrykt i Ct-værdier for hvert påvist mål. Gennemsnittet, standardafvigelsen (SD) og variationskoefficienten (CV) mellem steder, mellem dage og mellem operatører for hvert panelmedlem vises i Tabel 12.

Tabel 12. Resumé af reproducérbarhedsdata

Prøve	Analysekanal (analyt)	N ^a	Gennemsnitlig Ct	Mellem sted		Mellem dag		Mellem operatør		Inden for analysen		Samlet	
				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 - Høj 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 - Høj 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 med Ct-værdier, der ikke er nul ud af 60

^b n=3 afvigende resultater (2 GI mod. pos. og 1 GII mod. pos.), der var mere end 5 standardafvigelser fra gennemsnittet, blev betragtet som afvigende resultater og blev fjernet fra analysen.

23 Instrumentsystemets præcision

Der blev udført en intern præcisionsundersøgelse for at sammenligne ydeevnen af GeneXpert Dx- og GeneXpert Infinity-instrumentsystemerne. Et panel med 7 prøver med varierende koncentrationer af norovirus GI og norovirus GII blev testet på 12 forskellige dage af to operatører. Hver operatør gennemførte fire kørsler af hver panelprøve pr. dag på hvert af de to instrumentsystemer (7 prøver x 4 gange/dag x 12 dage x 2 operatører x 2 instrumentsystemer). Der blev brugt tre partier Xpert Norovirus-testkassetter til undersøgelsen. Xpert Norovirus-testen blev udført i overensstemmelse med Xpert Norovirus-proceduren. Resultaterne er sammenfattet i Tabel 13.

Tabel 13. Resumé af instrumentsystemernes præcisionsresultater (Dx vs. Infinity)

Prøve	GeneXpert Dx			Infinity			Samlet overensstemmelse i % efter 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 - Høj 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 - Høj 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			Samlet overensstemmelse i % efter 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 blev ikke testet.

^b Én GII mod. pos. prøve ubestemmelig og ikke testet igen.

Præcisionen af Xpert Norovirus-testen blev også evalueret med hensyn til fluorescenssignalet udtrykt i Ct-værdier for hvert registreret mål. Gennemsnittet, standardafvigelsen (SD) og variationskoefficienten (CV) mellem instrumenter, mellem partier, mellem dage, mellem operatører og inden for analyse for hvert panelmedlem er vist i Tabel 14.

Tabel 14. Resumé af præcisionsdata

Prøve	Analysekanal (analyt)	N ^a	Gennemsnitlig Ct	Mellem instrument		Mellem parti		Mellem dag		Mellem operatør		Inden for analysen		Samlet	
				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 - Høj 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 - Høj 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 med Ct-værdier der ikke er nul ud af 192.

24 Referencer

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 (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 (se den seneste udgave, tilgængelig 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 Cepheid hovedsædelokaliteter

Virksomhedshovedsæde

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Hovedsæde i EU

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

26 Teknisk assistance

Før du kontakter Cepheids tekniske support, skal du indsamle følgende oplysninger:

- Produktnavn
- Partinummer
- Instrumentets serienummer
- Fejlmeddelelser (hvis nogen)
- Softwareversion og, hvis det er relevant, computerservicemærkenummer

Indberet alvorlige hændelser relateret til Xpert TV-testen til Cepheid og den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor den alvorlige hændelse forekom.

Kontaktoplysninger

USA


















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

Frankrig

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

Kontaktoplysninger for alle Cepheids tekniske supportkontorer fås på vores hjemmeside: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

27 Symboltabel

Symbol	Betydning
	Katalognummer
	<i>Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik</i>
	Må ikke genbruges
	Batchkode
	Se brugsanvisningen
	Forsigtig
	Fabrikant
	Fremstillingsland
	Indeholder tilstrækkeligt til n tests
	Kontrol
	Udløbsdato
	CE-mærkning – EU-overensstemmelse
	Temperaturbegrænsning
	Biologiske risici
	Advarsel
	Autoriseret repræsentant i Schweiz
	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 Revisionshistorik

Afsnit	Beskrivelse af ændring
Symboltabel	Tilføjede symboler for CH REP og importør samt definitioner i symboltabellen. Tilføjede oplysninger om adresse i Schweiz til CH REP og importør.
Revisionshistorik	Opdaterede tabellen med Revisionshistorik.