

# Xpert<sup>®</sup> Norovirus

**REF** GXNOV-CE-10

Gebruiksaanwijzing

**IVD** CE

**Verklaringen betreffende handelsmerken, octrooien en copyright**

Cepheid<sup>®</sup>, het Cepheid-logo, GeneXpert<sup>®</sup> en Xpert<sup>®</sup> zijn handelsmerken van Cepheid, gedeponeerd in de VS en in andere landen.

Alle overige handelsmerken zijn eigendom van de betreffende eigenaren.

DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT VERLEENT AAN DE KOPER HET NIET-OVERDRAAGBARE RECHT OM HET TE GEBRUIKEN IN OVEREENSTEMMING MET DEZE GEBRUIKSAANWIJZING. GEEN ANDERE RECHTEN WORDEN HIERBIJ OVERGEDRAGEN, HETZIJ UITDRUKKELIJK, OF STILZWIJGEND, OF VIA UITSLUITING. BOVENDIEN WORDEN ER MET DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT GEEN RECHTEN OP WEDERVERKOOP VERLEEND.

© 2014-2023 Cepheid.

Zie paragraaf 24, Revisiegeschiedenis, voor een uitgebreide beschrijving van de wijzigingen.

# Xpert<sup>®</sup> Norovirus

---

*Uitsluitend voor in-vitrodiagnostiek.*

## 1 Proprietary Name

Xpert<sup>®</sup> Norovirus

## 2 Gangbare of gebruikelijke naam

Xpert Norovirus

## 3 Beoogd gebruik

De Cepheid Xpert<sup>®</sup> Norovirus-test die wordt uitgevoerd op GeneXpert<sup>®</sup>-instrumentsystemen is een kwalitatieve in vitro diagnostische test voor de identificatie en differentiatie van norovirus genogroep I- en norovirus genogroep II-RNA van onbewerkte, ongevormde ontlastingsmonsters of onbewerkte ontlastingsmonsters zonder conserveermiddelen die zijn afgenomen bij personen met symptomen van acute gastro-enteritis. De test maakt gebruik van geautomatiseerde real-time reverse-transcriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR) voor de detectie van norovirus-RNA. De Xpert Norovirus-test is bedoeld als diagnostisch hulpmiddel voor het vaststellen van norovirusinfecties wanneer gebruikt in samenhang met klinische beoordeling, laboratoriumbevindingen en epidemiologische informatie. De assay helpt ook bij de detectie en identificatie van norovirusinfecties in het kader van uitbraken.

## 4 Samenvatting en uitleg

Norovirussen zijn niet-omhulde virussen met enkelstrengs RNA in de genus *norovirus*, familie *Caliciviridae* die acute gastro-enteritis veroorzaken bij mensen en andere zoogdieren. Het prototype norovirus werd voor het eerst geïdentificeerd als de oorzaak van een uitbraak van gastro-enteritis in Norwalk, Ohio in 1968.<sup>1</sup> Naar schatting veroorzaakt het norovirus jaarlijks meer dan 23 miljoen gevallen van gastro-enteritis in de Verenigde Staten, en is het verantwoordelijk voor ongeveer 60% van alle gevallen van acute gastro-enteritis.<sup>2</sup> Norovirussen kunnen worden geklassificeerd in 5 verschillende genogroepen waarvan genogroep I (GI) en genogroep II (GII) de meerderheid van de infecties bij mensen veroorzaken.

Norovirussen zijn wereldwijd een belangrijke oorzaak van gastro-enteritis. Ze infecteren mensen van alle leeftijden en zijn vaak betrokken bij uitbraken in besloten gemeenschappen, zoals verpleeghuizen, ziekenhuizen, kinderdagverblijven, gevangnissen en cruiseschepen.<sup>3–6</sup> Symptomen van een infectie met het norovirus zijn meestal diarree, braken, buikkrampen, misselijkheid en koorts. Normaal gesproken is de ziekte zelfbeperkend en kunnen tekenen en symptomen enkele dagen aanhouden. Bij jonge en oude mensen en immuungecompromitteerde personen kan de ziekte levensbedreigend zijn wegens uitdroging. Gangbare namen die worden gebruikt voor gastro-enteritis veroorzaakt door het norovirus zijn winterbraken, buikgriep, acute niet-bacteriële gastro-enteritis en virale gastro-enteritis. Norovirus kan alleen worden gekweekt in zeer gespecialiseerde celkweeksystemen.<sup>7</sup> Met elektronenmicroscopie kan norovirus direct worden gevisualiseerd in ontlastingsmonster, maar dit heeft een gebrekkige gevoeligheid.<sup>8</sup>

Commercieel verkrijgbare Enzyme Immunoassays (EIA's) zijn nuttig gebleken in omstandigheden met een uitbraak van het norovirus. Maar wegens de lage testgevoeligheid zijn commercieel verkrijgbare EIA's alleen bruikbaar bij een hoge infectieprevalentie van het norovirus. Daarnaast wordt in de huidige CDC-richtlijnen aangeraden om alle negatieve EIA-resultaten te bevestigen met moleculaire methoden.<sup>8</sup> De huidige beschikbare EIA's hebben een lage gevoeligheid (36–80%) vergeleken met RT-PCR-methoden en een lage tot goede specificiteit (47–100%) afhankelijk van de testomgeving.<sup>9–15</sup> In Europa en Japan, waar commercieel verkrijgbare moleculaire assays bestaan, is voor het uitvoeren van de assay een hoog-opgeleide moleculair technoloog nodig, waardoor testen noodgedwongen in een partij plaatsvindt, wat zorgt voor vertraging van de uitslag. Onder de huidige CDC-richtlijnen wordt zorginstellingen aangeraden om de ontwikkeling en implementatie te overwegen van instellingsbeleid om klinische en virologische bevestiging van vermoedelijke gevallen van

een symptomatische norovirusinfectie mogelijk te maken en snelle beheersingsmaatregelen te nemen om de omvang van een mogelijke uitbraak van het norovirus te beperken.<sup>16</sup> De Xpert Norovirus Assay biedt een on demand, snelle, nauwkeurige, moleculaire test ter bevestiging van norovirus, zodat snel maatregelen kunnen worden genomen om norovirus te beheersen, onafhankelijk van het prevalentiepercentage.

## 5 Principe van de procedure

De test is geautomatiseerd en maakte gebruik van real-time reverse-transcriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR) voor de detectie van specifieke virale gensequenties die passen bij norovirus genogroep I en genogroep II. De ontlastingsmonsters worden verzameld van personen met symptomen van acute gastro-enteritis en in een schone houder overgebracht naar het laboratorium. Een wattenstaafje wordt in het ontlastingsmonster gestoken en vervolgens in een buisje geplaatst dat monsterreagens bevat. Na kort mengen in een vortexmixer wordt het geëluëerde monster overgebracht naar de monstercamer van de wegwerp-vloeistofcartridge (de GeneXpert-cartridge). De GeneXpert-cartridge wordt geladen op het platform van het GeneXpert-instrumentsysteem, waarop niet-manuele, geautomatiseerde monsterverwerking en realtime RT-PCR voor de identificatie en differentiatie van norovirus genogroep I en genogroep II plaatsvindt.

De GeneXpert-instrumentsystemen automatiseren en integreren monstervoorbereiding, nucleïnezuurextractie en -amplificatie en detectie van de doelsequenties in eenvoudige of complexe monsters met behulp van reverse-transcriptase-PCR (RT-PCR)- en real-time-PCR-assays. De systemen bestaan uit een instrument, een computer en voorgeladen software voor het uitvoeren van assays en het weergeven van de resultaten. De systemen vereisen het gebruik van GeneXpert-wegwerpcartridges voor eenmalig gebruik die de RT-PCR- en PCR-reagentia bevatten en waarin de RT-PCR- en PCR-proces plaatsvinden. Omdat de cartridges op zichzelf staan, wordt kruiscontaminatie tussen monsters tot een minimum beperkt. Een volledige beschrijving van de systemen vindt u in de bedieningshandleiding van het *GeneXpert Dx*- of het *GeneXpert Infinity*-systeem.

De Xpert Norovirus-test bevat onder andere reagentia voor de detectie van nucleïnezuursequenties voor norovirus genogroep I en genogroep II in onbewerkte, ongevormde ontlastingsmonsters of ongevormde ontlastingsmonsters zonder conserveermiddelen die zijn afgenomen bij personen met symptomen van acute gastro-enteritis. Een monsterverwerkingscontrole (sample processing control, SPC) en een probecheckcontrole (probe check control, PCC) zijn eveneens bij de cartridge inbegrepen. De SPC is aanwezig om de adequate verwerking van de doelvirussen en de aanwezigheid van inhibitoren in de PCR-reactie te controleren. De PCC verifieert rehydratie van het droge reagens, vulling van de PCR-buis in de cartridge, integriteit van de probe en kleuringstabiliteit.

## 6 Reagentia en instrumenten

### 6.1 Meegeleverde materialen

De Xpert Norovirus-testkit (catalogusnummer GXNOV-CE-10) bevat voldoende reagentia om 10 monsters of kwaliteitscontrolemonsters te verwerken. De kit bevat het volgende:

<b>Xpert Norovirus-cartridges met geïntegreerde reageerbuisen</b>	<b>10</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bead 1, bead 2 en bead 3 (gevroesdroogd)</li> <li>• Elutiereagens</li> <li>• Spoelreagens</li> <li>• Bindingsreagens (guanidiniumthiocyanaat)</li> </ul>	1 van elk per cartridge 1,5 ml per cartridge 1,0 ml per cartridge 2,7 ml per cartridge
<b>Monsterreagens (guanidiniumthiocyanaat)</b>	<b>10 x 2,0 ml per fles</b>
<b>Cd</b>	<b>1 per kit</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assaydefinitiebestand (ADF)</li> <li>• Instructies voor het importeren van assaydefinitiebestanden in de -software</li> <li>• Gebruiksaanwijzing (bijsluiter)</li> </ul>	

#### Opmerking

Veiligheidsinformatiebladen (safety data sheets, SDS) zijn beschikbaar op [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) of [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) op het tabblad **ONDERSTEUNING (SUPPORT)**.

**Opmerking**

De bovine serumalbumine (BSA) in de beads in dit product is uitsluitend geproduceerd en vervaardigd uit runderplasma afkomstig uit de Verenigde Staten. Er zijn geen eiwitten van herkauwers of andere dierlijke eiwitten aan de dieren gevoerd; de dieren doorstonden aan ante- en postmortale testen. Tijdens de verwerking is er geen materiaal met ander dierlijk materiaal gemengd.

## 7 Opslag en hantering

- Bewaar de Xpert Norovirus-testcartridges en reagentia bij 2–8 °C.
- Gebruik geen reagentia of cartridges waarvan de uiterste gebruiksdatum is verstreken.
- Open het deksel van een cartridge pas als u klaar bent om een test uit te voeren.
- Gebruik de cartridge en binnen 30 minuten na het openen van het deksel.

## 8 Benodigde maar niet-meegeleverde materialen

- Het GeneXpert Dx- of het GeneXpert Infinity-systeem (catalogusnummer verschilt afhankelijk van de configuratie): GeneXpert-instrument, computer met geëigende GeneXpert-software versie 4.3 of hoger, barcode scanner en gebruikershandleiding.
- Printer: Neem contact op met de vertegenwoordiger van Cepheid om de aanschaf van een aanbevolen printer te regelen.
- Vortexmixer
- Disposable transferpipetten
- Disposable wattenstaafje voor eenmalig gebruik met droge viscositeit (SDPS-120) of vergelijkbaar wattenstaafje met viscositeit voor het overbrengen van het ontlastingsmonster van de monsterhouder in de fles met monsterreagens
- Schone monsterhouder zonder conserveermiddelen

## 9 Verkrijgbare maar niet-meegeleverde materialen

- ZepoMetrix NATrol™ Rotavirus Stock (catalogusnummer NATROTA-6MC) als externe negatieve controle.
- ZepoMetrix NATrol™ Norovirus GI Stock en NATrol™ Norovirus GII Stock (catalogusnummer NATNOVI-6MC en NATNOVII-6MC) als externe positieve controles.

## 10 Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

### 10.1 Algemeen

- Uitsluitend voor *in-vitro*diagnostiek.
- Behandel alle biologische monsters, waaronder gebruikte cartridges en reagentia, alsof ze in staat zijn infectieuze agentia over te dragen. Omdat het vaak onmogelijk is om te weten welke monsters mogelijk infectieus zijn, moeten alle biologische monsters worden gehanteerd in overeenstemming met standaard voorzorgsmaatregelen. Richtlijnen voor het hanteren van monsters zijn beschikbaar bij de Amerikaanse (VS) Centers for Disease Control and Prevention<sup>19</sup> en het Clinical and Laboratory Standards Institute.<sup>20</sup>
- Biologische monsters, overbrengingshulpmiddelen en gebruikte cartridges moeten worden beschouwd alsof ze in staat zijn infectieuze agentia over te dragen en vereisen standaard voorzorgsmaatregelen. Volg de procedures van uw instelling inzake milieufval voor de juiste afvoer van gebruikte cartridges en ongebruikte reagentia. Deze materialen kunnen kenmerken vertonen van chemisch gevaarlijk afval dat in uw land of regio op een specifieke wijze moet worden afgevoerd. Als nationale of regionale voorschriften geen duidelijke aanwijzingen geven voor de juiste afvoer, moeten biologische monsters en gebruikte cartridges worden afgevoerd volgens de richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization, WHO) inzake het hanteren en afvoeren van medisch afval. Raadpleeg personeel van uw instelling inzake milieufval voor de juiste afvoer van gebruikte cartridges en ongebruikte reagentia.


## 10.2 Monster

- Handhaaf de juiste opslagcondities tijdens het transport van het monster om de integriteit van het monster te waarborgen (zie Paragraaf 12. Monsternamen en transport en opslag van monsters). De stabiliteit van monsters onder andere dan de aanbevolen transportcondities is nog niet geëvalueerd.
- Correcte monsterafname, -opslag en -transport zijn essentieel voor correcte resultaten.

## 10.3 Assay/reagens

- Vervang geen reagentia van de Xpert Norovirus-test door andere reagentia.
- Open het deksel van een Xpert Norovirus-testcartridge pas als u klaar bent om een monster toe te voegen.
- Gebruik een cartridge die is gevallen nadat deze uit de kit werd gehaald of die is geschud nadat het deksel van de cartridge is geopend niet. Het schudden of laten vallen van de cartridge na het openen van het deksel kan foutieve of niet-bepalende resultaten opleveren.
- Plaats het monsternummerlabel niet op het deksel van de cartridge of op het barcode-etiket van de cartridge.
- Gebruik geen cartridges die er nat uitzien of waarvan de dekselverzegeling lijkt te zijn verbroken.
- Het monsterreagens is een heldere, kleurloze vloeistof. Gebruik het monsterreagens niet als het troebel of verkleurd is.
- Gebruik geen cartridge waarvan de reageerbuis is beschadigd.
- Iedere Xpert Norovirus-testcartridge voor eenmalig gebruik wordt voor het verwerken van slechts één test gebruikt. Cartridges niet hergebruiken.
- Goede laboratoriumpraktijken moeten worden gevolgd en handschoenen moeten worden verwisseld tussen hantering van elk patiëntmonster om besmetting van monsters of reagentia te voorkomen. Maak werkoppervlakken/-gebieden regelmatig schoon met 10% bleekmiddel en veeg het oppervlak nogmaals af met 70% ethanol of isopropylalcohol voor en na het verwerken van Xpert Norovirus-monsters.
- Monsters kunnen een hoog gehalte aan micro-organismen bevatten. Zorg dat monsterhouders niet met elkaar in contact komen. Verwissel handschoenen als ze direct in contact komen met het monster en na het verwerken van elk monster om besmetting van andere monsters te voorkomen.

## 11 Chemische gevaren<sup>19,20</sup>

- VN-GHS-gevaarpictogram 
- Signaalwoord: WAARSCHUWING
- VN-GHS-gevaarszinnen:
  - Schadelijk bij inslikken.
  - Veroorzaakt milde huidirritatie.
  - Veroorzaakt oogirritatie.
- VN-GHS-voorzorgsmaatregelen:
  - **Preventie**
    - Na het werken met dit product grondig wassen.
  - **Respons**
    - Bij onwel voelen een VERGIFTIGINGSCENTRUM (NL) of een ANTIGIFCENTRUM (BE) of een arts raadplegen.
    - Bij huidirritatie: Een arts raadplegen.
    - BIJ CONTACT MET DE OGEN: Voorzichtig afspoelen met water gedurende een aantal minuten. Contactlenzen verwijderen indien aanwezig en dit makkelijk gedaan kan worden. Blijven spoelen.
    - Bij aanhoudende oogirritatie: Een arts raadplegen.
  - **Opslag/Verwijdering**
    - Voer de inhoud en/of container af volgens de plaatselijke, regionale, nationale en/of internationale wet- en regelgeving.

## 12 Monstername en transport en opslag van monsters

1. Verzamel het onbewerkte, ongevormde ontlastingsmonster of ongevormde ontlastingsmonster zonder conserveermiddelen in een schone houder zonder conserveermiddelen. Volg de richtlijnen van uw instelling voor het verzamelen van monsters voor het testen op norovirus.
2. Voorzie de houder met het ontlastingsmonster van een etiket met de naam van de patiënt (Patient's Name) en het monsternummer (Sample ID) en stuur het naar het laboratorium.
3. Bewaar het monster bij 2–8 °C. Het monster is maximaal 2 dagen stabiel wanneer het wordt bewaard bij 2–8 °C.

## 13 Procedure

### 13.1 De cartridge gereedmaken

**Opmerking** Start de test binnen 30 minuten na toevoeging van het monsterreagens aan de cartridge.

Het monster aanbrengen in de testcartridge:

1. Haal de cartridge en monsterreagensfles uit de kit.
2. Doop een wattenstaafje in het onbewerkte, ongevormde ontlastingsmonster of ongevormde ontlastingsmonster zonder conserveermiddelen. Zie Afbeelding 1 voor de juiste hoeveelheid monster die moet worden gebruikt voor de Xpert Norovirus-test.

**Opmerking** Wikkel een steriel gaas om zowel de steel van het wattenstaafje als de opening van de fles om het risico op besmetting zo klein mogelijk te houden. Bedek niet de hele viscose tip van het wattenstaafje met ontlasting. Zie Afbeelding 1. Te veel ontlasting kan leiden tot fouten of ongeldige resultaten.



**Afbeelding 1. Verzamelen van monster op wattenstaafje**

3. Verwijder de dop van de monsterreagensfles en steek vervolgens het wattenstaafje met ontlastingsmonster in de fles met het monsterreagens.
4. Houd het wattenstaafje aan de steel vast bij de rand van de fles. Til het wattenstaafje een paar millimeter van de bodem van de fles en buig de steel over de rand van de fles om hem af te breken, waarbij het resterende deel van het wattenstaafje kort genoeg moet zijn om in de fles te passen en waarna de dop stevig moet kunnen sluiten.
5. Sluit de dop van de monsterreagensfles en meng gedurende 10 seconden op hoge snelheid in de vortexmixer.
6. Open het deksel van de cartridge. Gebruik een schoon transferpipet (niet meegeleverd) om de hele inhoud van de monsterreagensfles over te brengen naar de monsterkamer van de Xpert Norovirus-testcartridge. Zie Afbeelding 2.
7. Sluit het deksel van de cartridge en start de test binnen 30 minuten.



Afbeelding 2. Xpert Norovirus Cartridge (bovenaanzicht)

## 13.2 De test starten

**Opmerking** Zorg er voordat u de test start voor dat het assaydefinitiebestand voor de Xpert Norovirus-test is geïmporteerd in de software. Deze paragraaf geeft de elementaire stappen aan voor het uitvoeren van de test. Uitgebreide instructies vindt u in de bedieningshandleiding bij het *GeneXpert Dx-systeem (GeneXpert Dx System Operator Manual)* of de bedieningshandleiding bij het *GeneXpert Infinity-systeem (GeneXpert Infinity System Operator Manual)* afhankelijk van het gebruikte model.

**Opmerking** De door u te volgen stappen kunnen hiervan verschillen als de systeembeheerder de standaard workflow van het systeem heeft veranderd.

1. Zet het GeneXpert-instrument aan:
  - a) Bij gebruik van het GeneXpert Dx-instrument zet u het instrument eerst aan en daarna de computer. De GeneXpert-software start automatisch of anders moet u dubbelklikken op het pictogram GeneXpert Dx op het Windows®-bureaublad.  
of
  - b) als u het GeneXpert Infinity-instrument gebruikt: schakel het instrument in. De GeneXpert-software start automatisch of anders moet u dubbelklikken op het pictogram Xpertise op het Windows®-bureaublad.
2. Log in op de software met uw gebruikersnaam en wachtwoord.
3. In het GeneXpert-systeemvenster klikt u op **Test aanmaken (Create Test)** (GeneXpert Dx) of **Bestellingen (Orders) en Test bestellen (Order Test)** (GeneXpert Infinity). Het venster Test aanmaken (Create Test) verschijnt.
4. Scan (of typ) het patiëntnummer (Patient ID) (optioneel). Als u typt, dient u erop te letten dat u het patiëntnummer (Patient ID) correct typt. Het patiëntnummer (Patient ID) wordt weergegeven aan de linkerzijde van het venster Resultaten weergeven (View Results) en wordt geassocieerd met de testresultaten.
5. Scan of typ het monsternummer in. Als u typt, dient u erop te letten dat u het monsternummer (Sample ID) correct typt. Het monsternummer (Sample ID) wordt weergegeven aan de linkerzijde van het venster Resultaten weergeven (View Results) en wordt geassocieerd met de testresultaten.
6. Scan de barcode van de Xpert Norovirus-testcartridge. De software maakt gebruik van de barcode-informatie om de vakken voor de volgende velden automatisch in te vullen: Selecteer assay (Select Assay), Reagenspartijnummer (Reagent Lot ID), Serienummer van de cartridge (Cartridge SN) en Vervaldatum (Expiration Date).

**Opmerking** Als het niet lukt om de barcode van de Xpert Norovirus-testcartridge te scannen, herhaal de test dan met een nieuwe cartridge volgens de procedure in het gedeelte Hertest.

7. Klik op **Test starten (Start Test)** (GeneXpert Dx) of **Verzenden (Submit)** (GeneXpert Infinity). In het dialoogvenster dat verschijnt, typt u uw wachtwoord.
8. Voor het GeneXpert Infinity-systeem: plaats de cartridge op de transportband. De cartridge wordt automatisch geladen, de test wordt uitgevoerd en de gebruikte cartridge wordt in de afvalcontainer geplaatst.

of

Voor het GeneXpert Dx-instrument:



- a) Open de instrumentmoduledeur met het groene knipperlicht en laad de cartridge.
- b) Sluit de deur. De test start en het groene lichtje houdt op met knipperen. Als de test is afgelopen, gaat het licht uit.
- c) Wacht tot het systeem de deur ontgrendelt, voor u de moduledeur opent en de cartridge uitneemt.
- d) De gebruikte cartridges moeten worden afgevoerd in de daarvoor bestemde bakken voor monsterafval in overeenstemming met de standaardpraktijken van uw instelling.

## 14 Resultaten weergeven en afdrukken

Deze paragraaf omvat de elementaire stappen voor het weergeven en afdrukken van resultaten. Uitgebreide instructies voor het weergeven en afdrukken van de resultaten vindt u in de *GeneXpert Dx System Operator Manual* (bedieningshandleiding bij het GeneXpert Dx-systeem) of de *GeneXpert Infinity System Operator Manual* (bedieningshandleiding bij het GeneXpert Infinity-systeem).

1. Klik op het pictogram **Resultaten weergeven (View Results)** om de resultaten te bekijken.
2. Na voltooiën van de test klikt u op de knop **Verslag (Report)** in het venster Resultaten weergeven (View Results) om resultaten te bekijken en/of een pdf-bestand van het verslag te genereren.

## 15 Kwaliteitscontrole

### 15.1 Ingebouwde kwaliteitscontroles

Elke test bevat een monsterverwerkingscontrole (sample processing control, SPC) en een probecheckcontrole (probe check control, PCC).

- **Monsterverwerkingscontrole (sample processing control, SPC):** Waarborgt dat het monster correct is verwerkt. De SPC bevat Armored RNA® dat in elke cartridge is opgenomen om de adequate verwerking van het monster te verifiëren. De SPC verifieert of vrijgave van RNA uit virussen heeft plaatsgevonden als het organisme aanwezig is en verifieert dat de verwerking van het monster adequaat is. Daarnaast detecteert deze controle remming van de RT-PCR- en PCR-reacties in verband met het monster. De SPC moet positief zijn in een negatief monster en kan negatief of positief zijn in een positief monster. De SPC slaagt als deze voldoet aan de gevalideerde acceptatiecriteria.
- **Probecheckcontrole (PCC):** Vóór begin van de PCR-reactie meet het GeneXpert Dx-systeem of het GeneXpert Infinity-systeem het fluorescentiesignaal afkomstig van de probes (SPC, QC1 en QC2, een voor elke van de twee reagensbeads) om rehydratatie van de beads, het vullen van de reageerbuis, probe-integriteit en kleurstofstabiliteit te controleren. De probecontrole slaagt als aan de toegewezen acceptatiecriteria wordt voldaan.

### 15.2

- Externe controles: ZeptoMetrix NATtrol Rotavirus Stock (catalogusnummer NATROTA-6MC) als externe negatieve controle en ZeptoMetrix NATtrol Norovirus GI Stock en NATtrol Norovirus GII Stock (catalogusnummer NATNOVI-6MC en NATNOVII-6MC) als externe positieve controles kunnen worden gebruikt in overeenstemming met lokale, regionale en federale accrediteringsorganisaties, voor zover van toepassing.

## 16 Interpretatie van de resultaten

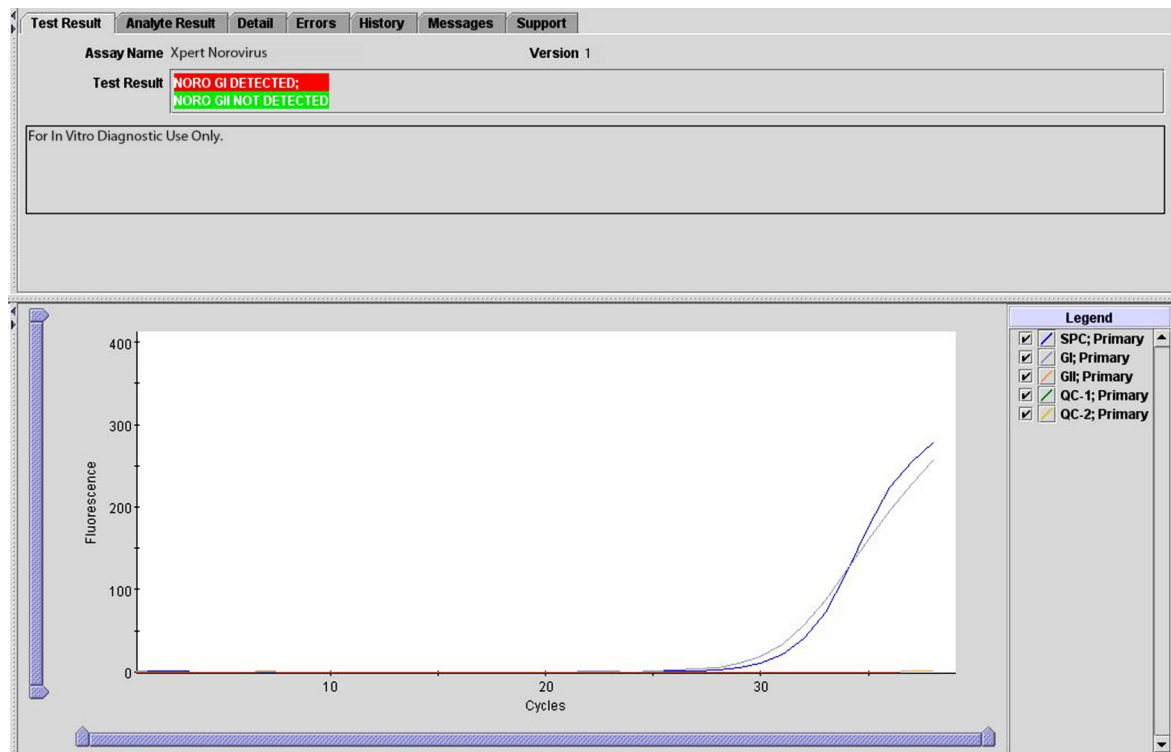
De resultaten worden geïnterpreteerd door de GeneXpert-instrumentsystemen van gemeten fluorescerende signalen en ingeboude berekeningsalgoritmen en worden weergegeven in het venster Resultaten weergeven (View Results). Mogelijke resultaten zijn weergegeven in Tabel 1.

**Tabel 1. Resultaten en interpretatie Xpert Norovirus**

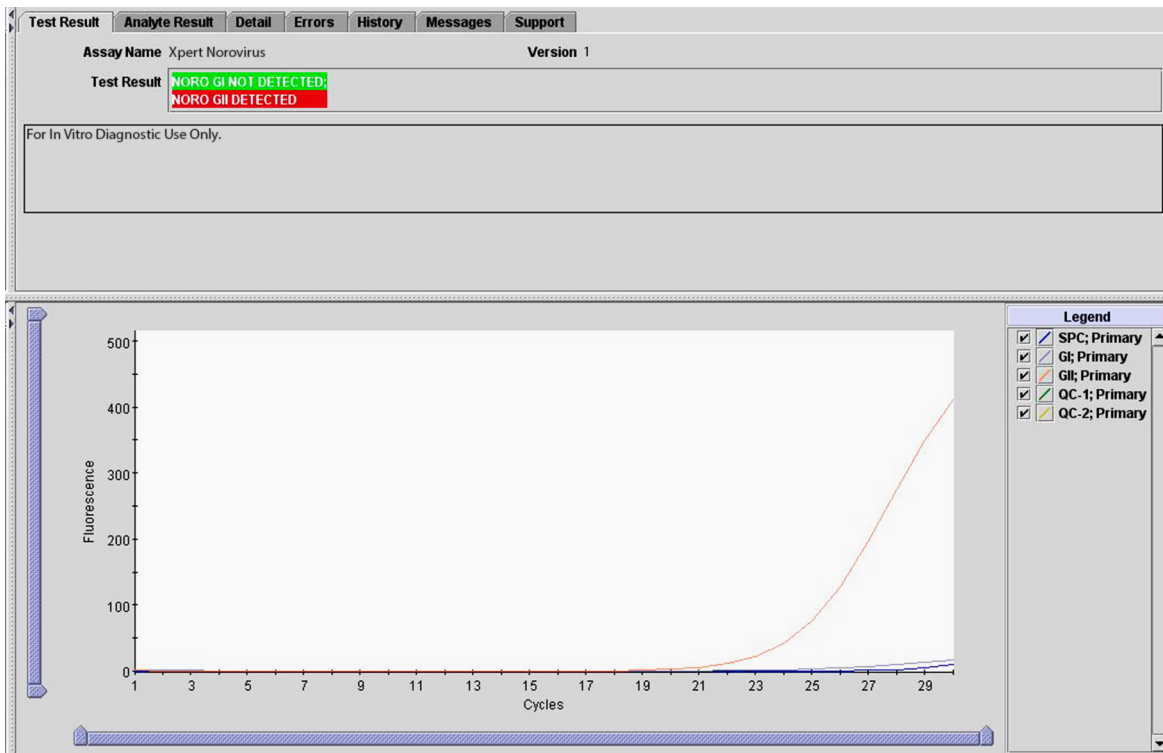
Resultaat	Interpretatie
-----------	---------------

Resultaat	Interpretatie
<b>NORO GI GEDETECTEERD (NORO GI DETECTED), NORO GII NIET GEDETECTEERD (NORO GII NOT DETECTED)</b> Zie Afbeelding 3.	RNA-sequentie van norovirus genogroep I (GI) is gedetecteerd. <ul style="list-style-type: none"> <li>Doel-RNA-sequentie van norovirus genogroep I (GI) heeft een Ct binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling.</li> <li>SPC – n.v.t. (niet van toepassing; NA, not applicable); SPC wordt genegeerd omdat de norovirus-doelamplificatie kan concurreren met deze controle.</li> <li>PCC – GESLAAGD (PASS); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.</li> </ul>
<b>NORO GI NIET GEDETECTEERD (NORO GI NOT DETECTED), NORO GII GEDETECTEERD (NORO GII DETECTED)</b> Zie Afbeelding 4.	RNA-sequentie van norovirus genogroep II (GII) is gedetecteerd. <ul style="list-style-type: none"> <li>Doel-RNA-sequentie van norovirus genogroep II (GII) heeft een Ct binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling.</li> <li>SPC – n.v.t. (niet van toepassing; NA, not applicable); SPC wordt genegeerd omdat de norovirus-doelamplificatie kan concurreren met deze controle.</li> <li>PCC – GESLAAGD (PASS); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.</li> </ul>
<b>NORO GI GEDETECTEERD (NORO GI DETECTED), NORO GII GEDETECTEERD (NORO GII DETECTED)</b> Zie Afbeelding 5.	RNA-sequentie van norovirus genogroep I (GI) is gedetecteerd en RNA-sequentie van norovirus genogroep II (GII) is gedetecteerd. <ul style="list-style-type: none"> <li>Doel-RNA-sequentie van norovirus genogroep I (GI) heeft een Ct binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling.</li> <li>Doel-RNA-sequentie van norovirus genogroep II (GII) heeft een Ct binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelinstelling.</li> <li>SPC – n.v.t. (niet van toepassing; NA, not applicable); SPC wordt genegeerd omdat de norovirus-doelamplificatie kan concurreren met deze controle.</li> <li>PCC – GESLAAGD (PASS); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.</li> </ul>
<b>NORO GI NIET GEDETECTEERD (NORO GI NOT DETECTED), NORO GII NIET GEDETECTEERD (NORO GII NOT DETECTED)</b> Zie Afbeelding 6.	Doel-RNA-sequenties van norovirus zijn niet gedetecteerd. <ul style="list-style-type: none"> <li>Doel-RNA-sequenties van norovirus zijn niet gedetecteerd.</li> <li>SPC – GESLAAGD (PASS); SPC heeft een Ct binnen het geldige bereik en eindpunt boven de drempelinstelling van het eindpunt.</li> <li>PCC – GESLAAGD (PASS); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.</li> </ul>
<b>ONGELDIG (INVALID)</b> Zie Afbeelding 7.	De aanwezigheid of afwezigheid van norovirus-doel-RNA-sequenties kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de instructies in Paragraaf 17.2. <ul style="list-style-type: none"> <li>Norovirus GI – ONGELDIG (INVALID)</li> <li>Norovirus GII – ONGELDIG (INVALID)</li> <li>SPC – MISLUKT (FAIL); Ct van SPC ligt niet binnen het geldige bereik en eindpunt onder de drempelinstelling.</li> <li>PCC – GESLAAGD (PASS); alle probecontroleresultaten zijn geslaagd.</li> </ul>
<b>FOUT (ERROR)</b>	De aanwezigheid of afwezigheid van norovirus-doel-RNA-sequenties kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de instructies in Paragraaf 17.2. <ul style="list-style-type: none"> <li>Norovirus GI – FOUT (ERROR)</li> <li>Norovirus GII – FOUT (ERROR)</li> <li>PCC – MISLUKT (FAIL)*; één of meerdere probecontroleresultaten mislukt.</li> </ul> <p>* Als de probecheck is geslaagd, wordt de fout veroorzaakt doordat de maximale druklimiet het aanvaardbare bereik heeft overschreden.</p>

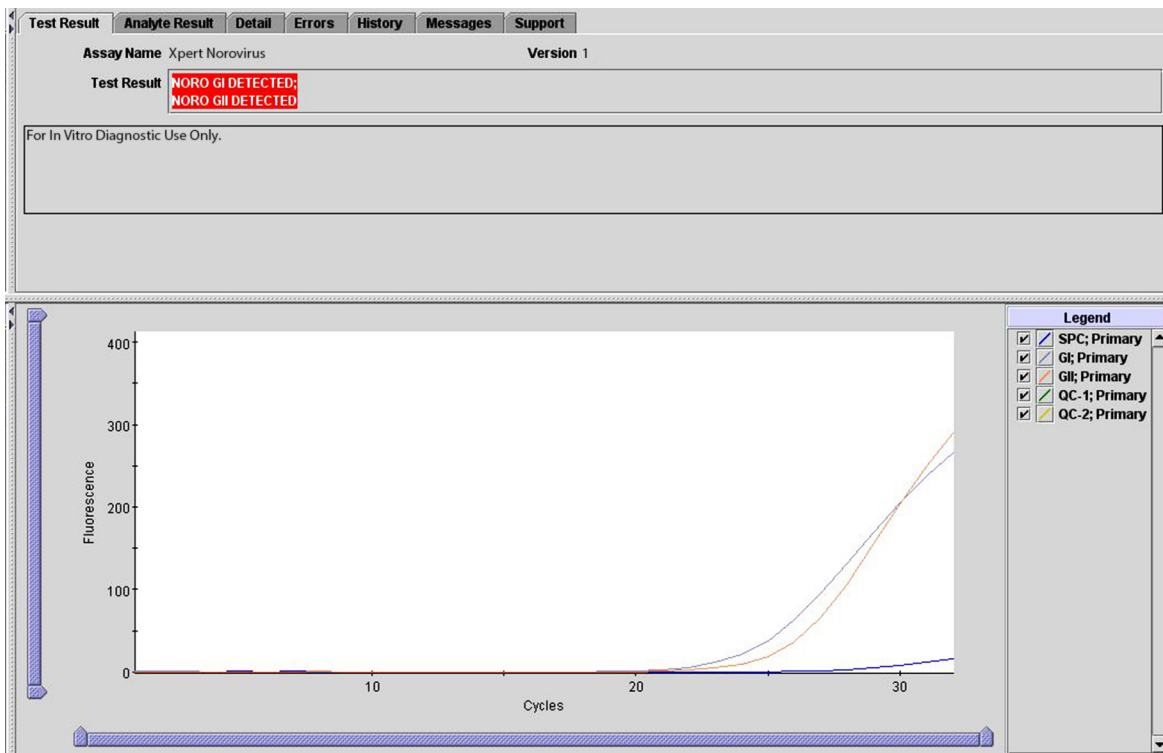
Resultaat	Interpretatie
<b>GEEN RESULTAAT (NO RESULT)</b>	<p>De aanwezigheid of afwezigheid van norovirus-doel-RNA-sequenties kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de instructies in Paragraaf 17.2. Het resultaat <b>GEEN RESULTAAT (NO RESULT)</b> betekent dat er te weinig gegevens zijn verzameld. De operator is bijvoorbeeld gestopt met een test die aan de gang was, of er was een stroomuitval.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Norovirus GI – GEEN RESULTAAT (NO RESULT)</li> <li>Norovirus GII – GEEN RESULTAAT (NO RESULT)</li> <li>PCC – n.v.t. (niet van toepassing; NA, not applicable)</li> </ul>



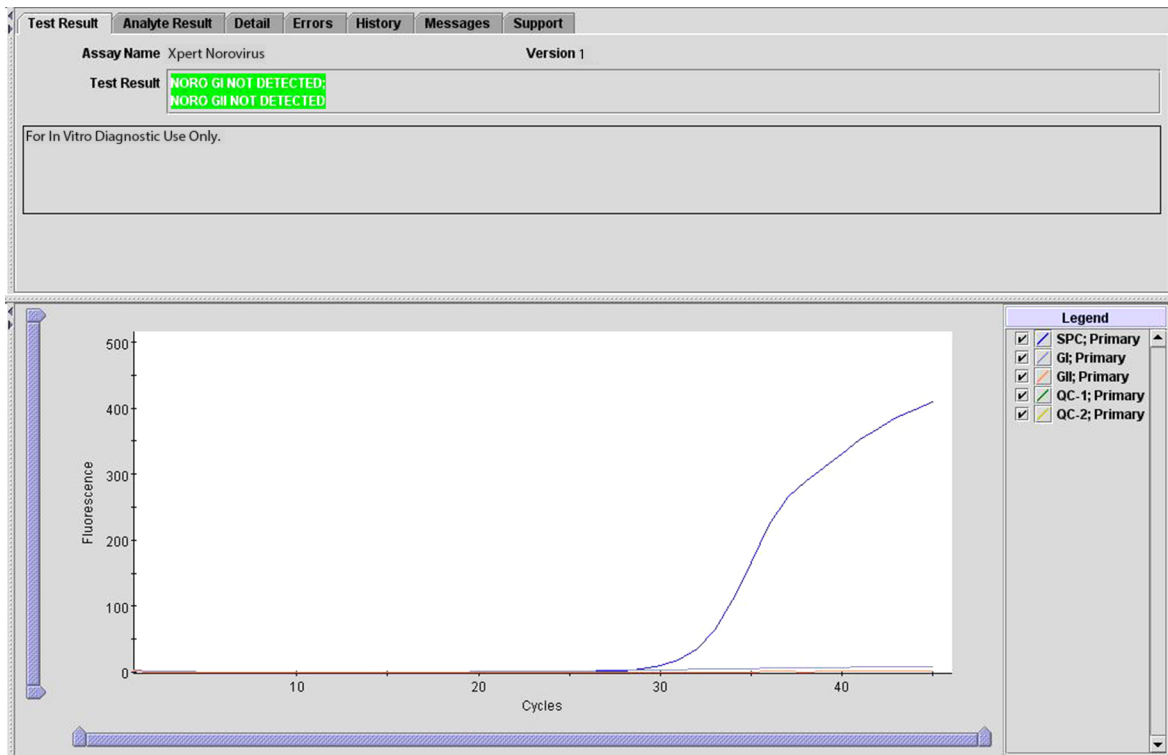
Afbeelding 3. Norovirus GI gedetecteerd (Norovirus GI Detected), norovirus GII niet gedetecteerd (Norovirus GII Not Detected)



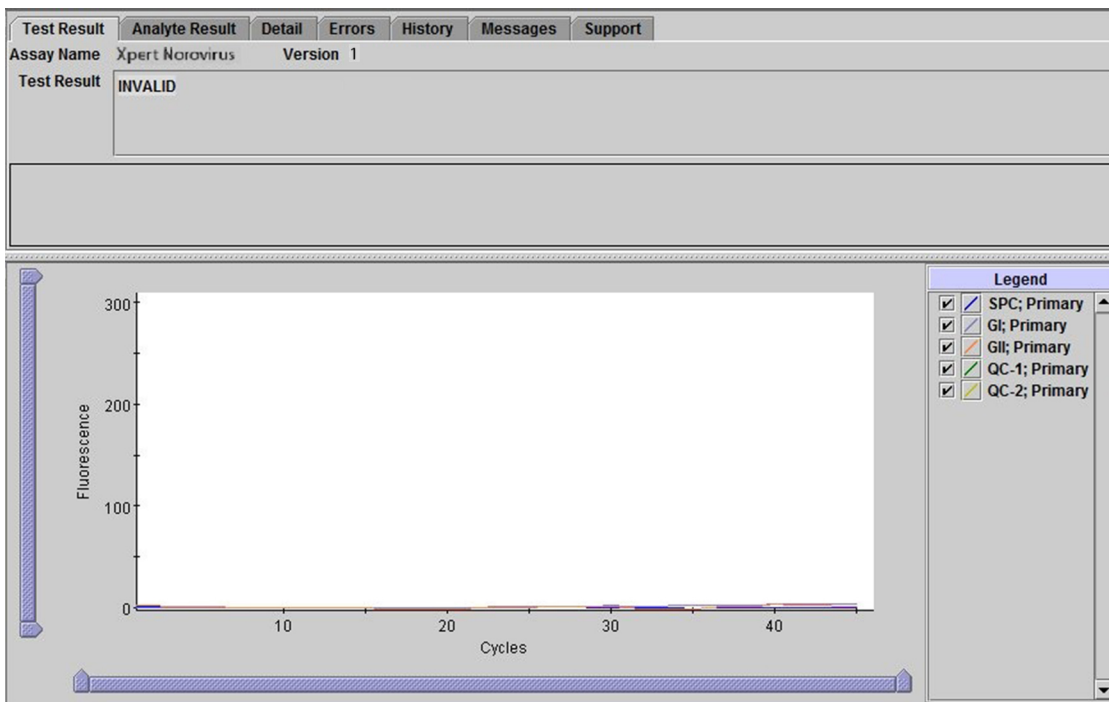
Afbeelding 4. Norovirus GI niet gedetecteerd (Norovirus GI Not Detected), norovirus GII gedetecteerd (Norovirus GII Detected)



Afbeelding 5. Norovirus GI gedetecteerd (Norovirus GI Detected), norovirus GII gedetecteerd (Norovirus GII Detected)



**Afbeelding 6. Norovirus GI niet gedetecteerd (Norovirus GI Not Detected), norovirus GII niet gedetecteerd (Norovirus GII Not Detected)**



**Afbeelding 7. ONGELDIG (INVALID)**

## 17 Hertests

### 17.1 Redenen om de assay te herhalen

Als één van de hieronder genoemde testresultaten optreedt, herhaalt u de test volgens de instructies in Paragraaf 17.2. Hertestprocedure.

- Het resultaat **ONGELDIG (INVALID)** betekent dat de SPC is mislukt. Het monster is niet naar behoren verwerkt, PCR wordt geremd of het monster is niet juist afgenomen.
- Het resultaat **FOUT (ERROR)** kan onder andere het gevolg zijn van een mislukte probecheckcontrole of de overschrijding van de maximale druklimieten.
- Het resultaat **GEEN RESULTAAT (NO RESULT)** betekent dat er te weinig gegevens zijn verzameld. De operator is bijvoorbeeld gestopt met een test die aan de gang was, of er was een stroomuitval.

### 17.2 Hertestprocedure

Gebruik een nieuwe cartridge (hergebruik de cartridge niet) en een nieuwe monsterreagensfles voor het hertesten van monsters met een resultaat dat **ONGELDIG (INVALID)**, **FOUT (ERROR)** of **GEEN RESULTAAT (NO RESULT)** is.

1. Haal de cartridge en monsterreagensfles uit de Xpert Norovirus-testkit.
2. Haal de dop van de monsterreagensfles en doop vervolgens een wattenstaafje kort in het ongevormde ontlastingsmonster. Zie Afbeelding 8 voor de juiste hoeveelheid monster die moet worden gebruikt voor de Xpert Norovirus-test.

#### Opmerking

Wikkel een steriel gaas om zowel de steel van het wattenstaafje als de opening van de fles om het risico op besmetting zo klein mogelijk te houden. Bedek niet de hele viscoze tip van het wattenstaafje met ontlasting. Zie Afbeelding 8. Te veel ontlasting kan leiden tot fouten of ongeldige resultaten.



Afbeelding 8. Verzamelen van monster op wattenstaafje

3. Verwijder de dop van de monsterreagensfles en steek vervolgens het wattenstaafje met ontlastingsmonster in de fles met het monsterreagens.
4. Houd het wattenstaafje aan de steel vast bij de rand van de fles. Til het wattenstaafje een paar millimeter van de bodem van de fles en buig de steel over de rand van de fles om hem af te breken. Zorg dat het wattenstaafje kort genoeg is om de dop stevig te kunnen sluiten.
5. Sluit de dop van de monsterreagensfles en meng gedurende 10 seconden op hoge snelheid in de vortexmixer.
6. Open het deksel van de cartridge. Gebruik een schoon transferpipet (niet meegeleverd) om de hele inhoud van de monsterreagensfles over te brengen naar de monstercamer van de Xpert Norovirus-testcartridge. Zie Afbeelding 2.
7. Sluit het deksel van de cartridge en start de test binnen 30 minuten.

## 18 Beperkingen

- Uitsluitend voor gebruik bij in vitro-diagnostiek.
- De prestaties van de Xpert Norovirus-test zijn uitsluitend gevalideerd met gebruik van de procedures vermeld in de bijsluiters in de verpakking.

- Modificaties van deze procedures kunnen de prestaties van de test wijzigen. De verkregen resultaten van de Xpert Norovirus-test moeten worden geïnterpreteerd in samenhang met andere laboratoriumuitslagen en klinische gegevens waarover de clinicus beschikt.
- Foutieve testresultaten kunnen ontstaan door onjuiste verzameling, hantering of opslag van monsters, verwisseling van monsters, of doordat het aantal organismen in het monster onder de aantoonbaarheidsgrens van de test ligt. Het is noodzakelijk dat de instructies in deze bijsluiters nauwgezet worden nageleefd om foutieve resultaten te voorkomen.
- Bij onbewerkte, ongevormde ontlastingsmonsters of ongevormde ontlastingsmonsters zonder conserveermiddelen kunnen assaystoringen optreden in de aanwezigheid van bariumsulfaat ( $\geq 1\%$  gewichtspercentage) en benzalkoniumchloride in alle geteste concentraties (1% gewichtsvolume, 0,2% gewichtsvolume, 0,04% gewichtsvolume).
- Mutaties of polymorfismen in de primer- of probe-bindingsgebieden kunnen van invloed zijn op de detectie van nieuwe of onbekende varianten van het norovirus en tot fout-negatieve resultaten leiden.
- In het geval van een gemengde infectie met norovirus GI en GII waarbij de 1 genogroep een hogere titer heeft dan de andere genogroep, zal de genogroep met de hoogste titer van de twee infecties worden gerapporteerd als gedetecteerd; de genogroep met de lagere titer wordt mogelijk gerapporteerd als niet gedetecteerd.

## 19 Verwachte waarden

In het klinische onderzoek met de Xpert Norovirus-test werden in totaal 914 prospectief afgenomen, verse, onbewerkte ontlastingsmonsters of ontlastingsmonsters zonder conserveermiddelen opgenomen uit 7 onderzoekscentra. Het aantal en percentage positieve gevallen van norovirus GI en norovirus GII, berekend naar leeftijdsgroep, wordt weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2. Waargenomen prevalentie van GI en GII per leeftijdsgroep

Leeftijd (jaar)	Aantal positieve gevallen van GI	Percentage waargenomen prevalentie van GI	Aantal positieve gevallen van GII	Percentage waargenomen prevalentie van 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
Totaal	16/914	1,8	74/914	8,1

## 20 Prestatiekenmerken

### 20.1 Klinische prestaties

Prestatiekenmerken van de Xpert Norovirus-test werden door 7 instellingen in de V.S. en de E.U. geëvalueerd. De onderzoeksmonsters bestonden uit onbewerkte, ongevormde ontlastingsmonsters of ongevormde ontlastingsmonsters zonder conserveermiddelen van proefpersonen met symptomen van acute gastro-enteritis. De prestatie van de Xpert Norovirus-test werd vergeleken met een samengestelde referentietestmethode die werd uitgevoerd bij het Centers for Disease Control and Prevention (CDC; Atlanta, GA, VS).

In totaal werden 1403 monsters getest op norovirus GI door de Xpert Norovirus-test en de samengestelde referentietest. Van de 1403 monsters waren er 914 vers, prospectief afgenomen en 489 ingevroren gearchiveerde monsters. In totaal werden 1401 monsters getest op norovirus GII door de Xpert Norovirus-test en de samengestelde referentietest. Van de 1401 monsters waren er 914 vers, prospectief afgenomen en 487 ingevroren gearchiveerde monsters.

Bij verse, prospectief afgenomen monsters toonde de Xpert Norovirus-test een percentage positieve overeenstemming (PPA) van 100% en een percentage negatieve overeenstemming (NPA) van 99,6% voor detectie van norovirus GI vergeleken met de samengestelde referentietest (Tabel 3). De Xpert Norovirus-test toonde een percentage positieve overeenstemming (PPA) van 98,5% en een percentage negatieve overeenstemming (NPA) van 98,8% voor detectie van norovirus GII (Tabel 4).

Bij bevroren, gearhiveerde monsters toonde de Xpert Norovirus-test een percentage positieve overeenstemming (PPA) van 98,1% en een percentage negatieve overeenstemming (NPA) van 94,6% voor detectie van norovirus GI vergeleken met de samengestelde referentietest (Tabel 5). De Xpert Norovirus-test toonde een percentage positieve overeenstemming (PPA) van 100% en een percentage negatieve overeenstemming (NPA) van 96,8% voor detectie van norovirus GII (Tabel 6).

**Tabel 3. Prestaties van Xpert Norovirus voor GI vs. samengestelde referentietest – verse monsters**

		Samengestelde referentietest		
		POS	NEG	Totaal
Xpert Norovirus	POS	12	4	16
	NEG	0	898	898
	Totaal	12	902	914
		PPA (95%-BI)	100% (95%-BI: 73,5–100)	
		NPA (95%-BI)	99,6% (95%-BI: 98,9–99,9)	

**Tabel 4. Prestaties van Xpert Norovirus voor GII vs. samengestelde referentietest – verse monsters**

		Samengestelde referentietest		
		POS	NEG	Totaal
Xpert Norovirus	POS	64	10	74
	NEG	1	839	840
	Totaal	65	849	914
		PPA (95%-BI)	98,5% (95%-BI: 91,7–100)	
		NPA (95%-BI)	98,8% (95%-BI: 97,8–99,4)	

**Tabel 5. Prestaties van Xpert Norovirus voor GI vs. samengestelde referentietest – bevroren monsters**

		Samengestelde referentietest		
		POS	NEG	Totaal
Xpert Norovirus	POS	101	21	122
	NEG	2	365	367
	Totaal	103	386	489
		PPA (95%-BI)	98,1% (95%-BI: 93,2–99,8)	
		NPA (95%-BI)	94,6% (95%-BI: 91,8–96,6)	

**Tabel 6. Prestaties van Xpert Norovirus voor GII vs. samengestelde referentietest – bevroren monsters**

		Samengestelde referentietest		
		POS	NEG	Totaal



		Samengestelde referentietest		
		POS	NEG	Totaal
Xpert Norovirus	POS	109	12	121
	NEG	0	366	366
	Totaal	109	378	487
		PPA (95%-BI)	100% (95%-BI: 96,7–100)	
		NPA (95%-BI)	96,8% (95%-BI: 94,5–98,3)	

## 21 Analytische prestaties

### 21.1 Analytische gevoeligheid (aantoonbaarheidsgrens)

De het onderzoek naar de aantoonbaarheidsgrens (LoD, Limit of Detection) is uitgevoerd om de analytische gevoeligheid van de Xpert Norovirus-test te evalueren met positieve klinische ontlastingsmonsters met norovirus GI.3 of norovirus GII.4 verdund in een gepoolde negatieve ontlastingsmatrix. De LoD wordt gedefinieerd als de laagste concentratie (kopieën/ml) per monster die met 95% betrouwbaarheid reproduceerbaar kunnen worden onderscheiden van negatieve monsters. Replicaties van minimaal 23 werden geëvalueerd in 7 concentraties voor norovirus GI.3 en norovirus GII.4 en LoD's werden geschat met probitanalyse. De geschatte LoD's werden bevestigd door het testen van ten minste 20 replicatiemonsters met virus dat was verdund tot de geschatte LoD-concentraties.

De LoD-puntschattingen en bevestigde LoD voor elke geteste genogroep worden weergegeven in Tabel 7.

Tabel 7. Aantoonbaarheidsgrens van de Xpert Norovirus-test

Norovirus Genogroep/stam	Aantoonbaarheidsgrens (95%-BI)
GI.3	$5,7 \times 10^5$ (kopieën/ml)( $4,64 \times 10^5$ – $6,67 \times 10^5$ )
GII.4	$3,0 \times 10^5$ (kopieën/ml)( $1,25 \times 10^5$ – $1,78 \times 10^5$ )

### 21.2 Analytische specificiteit (kruisreactiviteit)

De analytische specificiteit van de Xpert Norovirus-test werd geëvalueerd door het testen van een paneel van 68 micro-organismen, bestaande uit 54 bacteriën, 1 schimmel, 9 virussen en 4 parasieten die een afspiegeling zijn van veel voorkomende pathogenen die gastro-enteritis veroorzaken of pathogenen die mogelijk in ontlasting worden gevonden. Er werden ten minste 3 replicaties van alle bacterie- en schimmelstammen getest in concentraties van  $\geq 10^6$  kve/ml. Er zijn ten minste drie replicaties van alle virussen zijn getest in concentraties van  $\geq 10^5$  TCID50/ml met uitzondering van twee virussen die zijn verkregen uit klinische monsters met onbekende concentraties. Er zijn ten minste drie replicaties van alle parasieten zijn getest in concentraties van  $\geq 10^6$  kopieën/ml. Alle geteste micro-organismen werden door de Xpert Norovirus-test correct gerapporteerd als **NORO GI NIET GEDETECTEERD (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII NIET GEDETECTEERD (NORO GII NOT DETECTED)**. De analytische specificiteit was 100%. De resultaten zijn weergegeven in Tabel 8.

Tabel 8. Analytische specificiteit van de Xpert Norovirus-test

Organisme	Stam-ID	Concentratie
<i>Acinetobacter baumannii</i>	CCUG 3477	$>3,0 \times 10^8$ kve/ml
<i>Anaerococcus prevotii</i> <sup>a</sup>	ATCC 9321	$6,7 \times 10^8$ kve/ml
<i>Bacterioides fragilis</i> <sup>a</sup>	ATCC 25285	$1,4 \times 10^9$ kve/ml
<i>Campylobacter coli</i>	ATCC 43478	$1,8 \times 10^8$ kve/ml

Organisme	Stam-ID	Concentratie
<i>Campylobacter jejuni</i>	ATCC 33560	1,3 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Campylobacter lari</i>	ATCC 35221	3,4 x 10 <sup>7</sup> kve/ml
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 33128	1,5 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Clostridioides difficile</i> <sup>a</sup>	ATCC 9689	2,2 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Paeniclostridium sordellii</i> <sup>a</sup>	DSMZ 2141	2,0 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Eggerthella lenta</i>	ATCC 43055	>3,0 x 10 <sup>7</sup> kve/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	ATCC 70021	1,0 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	ATCC 25788	1,0 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	5,4 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Enterococcus faecium</i>	ATCC 9756	8,2 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Enterococcus gallinarum</i>	ATCC 49573	4,5 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Escherichiacoli</i> O157:H7	ATCC 43888	8,4 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Escherichia coli</i> O26:H11	CDC 033014	7,4 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Escherichia coli</i> O45:H2	CDC 003039	3,3 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Escherichia coli</i> O103:H11	CDC 063008	5,4 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Escherichia coli</i> O11	CDC 201114	6,9 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Escherichia coli</i> O121	CDC 023211	1,4 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Escherichia coli</i> O145	CDC 993311	7,1 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Escherichia hermannii</i>	ATCC 33650	1,5 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Fusobacterium necrophorum</i> <sup>a</sup>	ATCC 31647	9,6 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Helicobacter pylori</i>	CCUG 1784	1,5 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 70063	1,2 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	ATCC 25258	4,0 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	CCUG 3358	1,2 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC 4698	1,8 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Morganella morganii</i>	ATCC 49948	1,3 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <sup>a</sup>	CCUG 7835	1,5 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	ATCC 51903	3,1 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Prevotella oralis</i> <sup>a</sup>	ATCC 33269	1,2 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 43071	1,1 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 49132	1,8 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Providencia alcalifaciens</i>	CCUG 6325	1,8 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Providencia stuartii</i>	ATCC 49809	1,3 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	6,3 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	ATCC 13525	>3,0 x 10 <sup>8</sup> kve/ml

Organisme	Stam-ID	Concentratie
<i>Pseudomonas putida</i>	ATCC 49128	5,5 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Salmonella agona</i>	ATCC 51957	1,2 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Salmonella bongori</i>	ATCC 43975	1,7 x 10 <sup>9</sup> kve/ml
<i>Salmonella enterica</i>	ATCC 13314	9,2 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Serratia marcescens</i>	ATCC 43862	3,8 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Shigella flexneri</i>	ATCC 12022	8,1 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Shigella sonnei</i>	ATCC 25931	>3,0 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	8,8 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 14990	>3,0 x 10 <sup>7</sup> kve/ml
<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)	ATCC 12386	9,6 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	ATCC 43078	7,2 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 19615	5,5 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Vibrio cholerae</i> <sup>b</sup>	CCUG 9118	5,2 x 10 <sup>9</sup> kopieën/ml
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	ATCC 17802	3,8 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Yersinia enterocolitica</i>	ATCC 9610	7,1 x 10 <sup>8</sup> kve/ml
<i>Adenovirus</i>	Type 31	3,6 x 10 <sup>5</sup> TCID50/ml
<i>Adenovirus</i>	Type 40	2,8 x 10 <sup>7</sup> TCID50/ml
<i>Adenovirus</i>	Type 41	4,6 x 10 <sup>7</sup> TCID50/ml
<i>Astrovirus</i> <sup>c</sup>	--	Niet van toepassing <sup>d</sup>
<i>Coxsackievirus</i>	Type B5	1,4 x 10 <sup>5</sup> TCID50/ml
<i>Echovirus</i>	11	3,3 x 10 <sup>9</sup> TCID50/ml
<i>Parechovirus</i>	Type 6	1,9 x 10 <sup>7</sup> TCID50/ml
<i>Rotavirus</i>	Type Wa	1,0 x 10 <sup>6</sup> TCID50/ml
<i>Sapovirus</i> <sup>c</sup>	--	Niet van toepassing <sup>e</sup>
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	>3,0 x 10 <sup>7</sup> kve/ml
<i>Blastocystis hominis</i> <sup>b</sup>	BT1	1,0 x 10 <sup>9</sup> kopieën/ml
<i>Cryptosporidium parvum</i> <sup>b</sup>	Iowa	6,1 x 10 <sup>9</sup> kopieën/ml
<i>Giardia lamblia</i> <sup>b</sup>	Portland-1	3,05 x 10 <sup>9</sup> kopieën/ml
<i>Entamoeba histolytica</i> <sup>b</sup>	ATCC 30459D	4,9 x 10 <sup>6</sup> kopieën/ml

<sup>a</sup> Volledig anaërobe bacteriën.

<sup>b</sup> Getest als genomisch DNA.

<sup>c</sup> Klinisch monster.

<sup>d</sup> De concentratie van de klinische astrovirusmonsters die werden verkregen van KUL is niet bekend; de Ct-waarden volgens de KUL-assay vielen in het bereik van 12-27.

<sup>e</sup> De concentratie van de klinische sapovirusmonsters die werden verkregen van KUL is niet bekend; de Ct-waarden volgens de KUL-assay vielen in het bereik van 19-23.

### 21.3 Analytische reactiviteit (inclusiviteit)

De analytische reactiviteit van de Xpert Norovirus-test werd geëvalueerd ten opzichte van 31 genotypes die beide genogroepen van het norovirus vertegenwoordigen (GI en GII). De 31 beoordeelde norovirus-stammen die in dit onderzoek werden geëvalueerd werden getest nabij de LoD-concentratie van de assay (Tabel 9). Voor elke stam zijn drie replicaties getest.

Tabel 9. Analytische reactiviteitsresultaten van de Xpert Norovirus-test

Norovirus-stam	Geschatte concentratie (kopieën/ml) <sup>a</sup>	Resultaat	
		GI	GII
GI.1	9,0 x 10 <sup>6</sup>	POS	NEG
GI.2	3,7 x 10 <sup>8</sup>	POS	NEG
GI.3	1,4 x 10 <sup>6</sup>	POS	NEG
GI.4	1,0 x 10 <sup>5</sup>	POS	NEG
GI.5 <sup>b</sup>	2,5 x 10 <sup>5</sup>	POS	NEG
GI.6 <sup>b</sup>	2,5 x 10 <sup>5</sup>	POS	NEG
GI.7 <sup>b</sup>	2,5 x 10 <sup>5</sup>	POS	NEG
GI.8	3,7 x 10 <sup>5</sup>	POS	NEG
GI.14	3,0 x 10 <sup>6</sup>	POS	NEG
GII.1	3,6 x 10 <sup>6</sup>	NEG	POS
GII.2	1,1 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POS
GII.3 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POS
GII.4 (2006a)	1,2 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POS
GII.4 (2006b)	2,4 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POS
GII.4 (2008)	4,3 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POS
GII.4 (2009) New Orleans	1,7 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POS
GII.4 (2010)	9,6 x 10 <sup>4</sup>	NEG	POS
GII.4 (2012) Sydney	1,2 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POS
GII.5 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POS
GII.6 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POS
GII.7	8,0 x 10 <sup>4</sup>	NEG	POS
GII.8 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POS
GII.9 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POS
GII.10 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POS
GII.11	2,6 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POS
GII.12	5,7 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POS
GII.13	6,9 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POS
GII.14	1,5 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POS

Norovirus-stam	Geschatte concentratie (kopieën/ml) <sup>a</sup>	Resultaat	
		GI	GII
GII.15	1,7 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POS
GII.16 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POS
GII.17 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POS

<sup>a</sup> Een geschatte concentratie of titer werd gegeven op basis van een Ct-waarde (omdat het kweken van norovirusdeeltjes lastig is, kan geen exacte concentratie worden gegeven). De Ct-waarde van elk monster in het inclusiviteitsonderzoek werd geëxtrapoleerd naar de titer die is verkregen uit het LoD-onderzoek voor goed gekarakteriseerde GI- en GII-monsters met behulp van een standaardcurve van het CDC.

<sup>b</sup> Voor deze stammen werden kale RNA-transcripties gebruikt, op het moment van testen waren geen klinische monsters beschikbaar.

## 21.4 Onderzoek naar storende stoffen

Potentieel storende stoffen die aanwezig kunnen zijn in ontlasting werden direct beoordeeld ten opzichte van de prestaties van de Xpert Norovirus-test. Potentieel storende stoffen zijn onder andere hemoglobine, mucine, cholesterol, triglyceriden en volbloed, plus aanvullende endogene en exogene stoffen die staan opgesomd in Tabel 10.

Negatieve monsters zijn getest in replicaties van 8 met elke stof in een negatieve ontlastingsmatrix om het effect op de prestaties van de monsterverwerkingscontrole (sample processing control, SPC) te bepalen. Positieve monsters werden getest in replicaties van 8 per stof met 1 norovirus GI en 1 norovirus GII klinisch isolaat rond de LoD.

Alle resultaten werden vergeleken met positieve en negatieve controles bereid in een negatieve ontlastingsmatrix. Alle geldige positieve en negatieve controlemonsters werden correct gerapporteerd bij gebruik van de Xpert Norovirus-tets.

Remming van de Xpert Norovirus-test werd waargenomen in aanwezigheid van benzalkoniumchloride (1% gewichtsvolume, 0,2% gewichtsvolume en 0,04% gewichtsvolume). Fout-negatieve resultaten werden gerapporteerd voor het norovirus GII-doel bij (1% gewichtsvolume) benzalkoniumchloride. In de aanwezigheid van bariumsulfaat (5% gewichtsvolume) werd een statistische significant remmend effect waargenomen op het norovirus GII-Ct in positieve monsters in vergelijking met de controle (p-waarde <0,05). Er werd geen statistisch significant effect waargenomen op het norovirus GII-Ct in vergelijking met de controle in de aanwezigheid van bariumsulfaat (1% gewichtspersent).

Er zijn geen andere potentieel storende stoffen gevonden met een remmende werking en er zijn geen fout-negatieve resultaten gerapporteerd voor deze stoffen.

**Tabel 10. Potentieel storende stoffen in Xpert Norovirus**

Endogene stoffen		
Stof	Beschrijving/actief bestanddeel	Geteste concentratie
Cholesterol	Fecaal vet/cholesterol	5% gewichtsvolume
Hemoglobine	Humaan hemoglobine	12,5% gewichtsvolume
Mucine	gezuiverd mucine-eiwit	5% gewichtsvolume
Sterisch zuur/ palmitinezuur (1:1)	Vetzuren/ sterisch zuur, palmitine	5% gewichtspersentage
Triglyceriden	Fecaal vet/triglyceridemengsel	5% gewichtsvolume
Volbloed	Humaan volbloed	10% volumepercent
Exogene stoffen		
Stof	Beschrijving/actief bestanddeel	Geteste concentratie
Paracetamol	Paracetamol	5% gewichtsvolume
Amoxicilline	Antibioticum/amoxicilline	5% gewichtsvolume
Ampicilline	Ampicilline-natriumzout	152 µmol/l

Endogene stoffen		
Aspartaam	Aspartaam	5% gewichtsvolume
Bariumsulfaat	Contrastmiddel/bariumsulfaat	5% gewichtsvolume, 1% gewichtsvolume
Benzalkoniumchloride Commerciële alcohol	Antiseptische doekjes/ benzalkoniumchloride in ethanol	1 %, 0,2 %, 0,04 % gewichtsvolume
Bismutsalicylaat	Bismut (III)-salicylaat	1% gewichtsvolume
CaCO <sub>3</sub>	Calciumcarbonaat	5% gewichtsvolume
Hydrocortison	Hydrocortison	50% gewichtsvolume
Ibuprofen	Ibuprofen	5% gewichtsvolume
Imodium	Loperamide HCl	5% volumeprocent
Kaopectaat	Attapulgiat	5 mg/ml
Metronidazol	Metronidazol	5% gewichtsvolume
Mycostatine	Nystatine	50% gewichtpercentage
Naprosyne	Naproxennatrium	2,2 µmol/ml
Novaluzide	Mg(OH) <sub>2</sub> , Al(OH) <sub>3</sub> en MgCO <sub>3</sub>	5% gewichtsvolume
Polymyxine B-sulfaat zinkbacitrine	Polysporine/Polymyxine B-sulfaat en zinkbacitrine	50% gewichtsvolume
Pursennid	Sennaglycosiden	5% gewichtsvolume
Rexall minerale olie laxemiddel	Minerale olie	50% volumeprocent

## 21.5 Onderzoek naar carry-overbesmetting

Een onderzoek werd uitgevoerd om aan te tonen dat op zichzelf staande GeneXpert-cartridges voor eenmalig gebruik carry-overbesmetting in runs met negatieve monsters gevolgd door zeer sterk positieve monsters in dezelfde GeneXpert-module. In het onderzoek werd een negatief monster verwerkt in dezelfde GeneXpert-module, direct gevolgd door een zeer sterk positief norovirus GII-monster. Dit testschema werd 21 keer herhaald op twee GeneXpert-modules voor in totaal 42 runs, wat resulteerde in 20 positieve en 22 negatieve monsters. Alle 19 positieve monsters werden correct gerapporteerd als **NORO GI NIET GEDETECTEERD (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII GEDETECTEERD (NORO GII DETECTED)** en één positief monster werd gemeld als een **FOUT (ERROR)**. Alle 22 negatieve monsters werden correct gerapporteerd als **NORO GI NIET GEDETECTEERD (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII NIET GEDETECTEERD (NORO GII NOT DETECTED)**.

## 22 Reproduceerbaarheid

Een paneel van 7 monsters met wisselende concentraties norovirus GI en morovirus GII werd 2 keer per dag getest op 5 verschillende dagen door 2 verschillende gebruikers in elk van de 3 locaties (7 monsters x 2 keer/dag x 5 dagen x 2 gebruikers x 3 locaties). Op elk van de 3 testlocaties werd 1 partij Xpert Norovirus-testcartridges gebruikt. De Xpert Norovirus-test werd uitgevoerd volgens de Xpert Norovirus-testprocedure. De resultaten worden samengevat in Tabel 11.

Tabel 11. Samenvatting van reproduceerbare resultaten

Monsternummer (Sample ID)	Locatie 1	Locatie 2	Locatie 3	Totaal
Neg	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
GI - hoog neg	30,0% (6/20)	15,0% (3/20)	30,0% (6/20)	25,0% (15/60)
GI - laag pos	100% (20/20)	85,0% (17/20)	95,0% (19/20)	93,3% (56/60)

Monsternummer (Sample ID)	Locatie 1	Locatie 2	Locatie 3	Totaal
GI - matig pos	100% (19/19)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (59/59) <sup>a</sup>
GII - hoog neg	25,0% (5/20)	30,0% (6/20)	35,0% (7/20)	30,0% (18/60)
GII - laag pos	100% (20/20)	95,0% (19/20)	90,0% (18/20)	95,0% (57/60)
GII - matig pos	95,0% (19/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	98,3% (59/60)

<sup>a</sup> Eén monster 2x onbepaald

De reproduceerbaarheid van de Xpert Norovirus-test werd ook geëvalueerd in termen van het fluorescentiesignaal uitgedrukt in Ct-waarden voor elk gedetecteerd doel. Het gemiddelde, de standaarddeviatie (SD) en de variatiecoëfficiënt (CV) tussen locaties, tussen dagen en tussen gebruikers voor elk panellid worden weergegeven in Tabel 12.

Tabel 12. Samenvatting van reproduceerbaarheidsgegevens

Monster	Assay-kanaal (analyt)	N <sup>a</sup>	Gemiddelde Ct	Tussen locaties		Tussen dagen		Tussen gebruikers		Binnen-assay		Totaal	
				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 - hoog neg	GI	60	39,4	0	0	0,46	1,2	0	0	1,80	4,6	1,86	4,7
GI - laag pos	GI	59	37,9	0,29	0,8	0	0	0,36	1,0	1,03	2,7	1,13	3,0
GI - matig pos <sup>b</sup>	GI	57	34,7	0,09	0,2	0,07	0,2	0	0	0,41	1,2	1,01	1,2
GII - hoog neg	GII	54	38,9	0	0	0	0	0,77	2,0	1,77	4,5	1,93	5,0
GII - laag pos	GII	60	37,3	0	0	0	0	0,58	1,6	1,33	3,6	1,45	3,9
GII - matig pos <sup>b</sup>	GII	59	34,3	0,22	0,6	0	0	0	0	0,45	1,3	0,50	1,5

<sup>a</sup> Resultaten met niet-nul Ct-waarden van 60

<sup>b</sup> n=3 monsters waren een uitschieter (2 GI matig pos en 1 GII matig pos). Monsters die meer dan 5 standaarddeviaties afweken van het gemiddelde werden beschouwd als uitschieters en werden uit de analyse verwijderd.

## 23 Precisie instrumentsysteem

Een intern precisieonderzoek werd uitgevoerd om de prestaties van de GeneXpert Dx- en GeneXpert Infinity-systemen te vergelijken. Een paneel van 7 monsters met wisselende concentraties van norovirus GI en norovirus GII werden op 12 verschillende dagen getest door 2 gebruikers. Elke gebruiker voerde 4 runs uit voor elk paneel monsters per dag op de 2 instrumentsystemen (7 monsters x 4 keer/dag x 12 dagen x 2 gebruikers x 2 instrumentsystemen). Voor het onderzoek werden 3 partijen norovirus-testcartridges gebruikt. De Xpert Norovirus-test werd uitgevoerd volgens de Xpert Norovirus-procedure. De resultaten worden samengevat in Tabel 13.

Tabel 13. Samenvatting van preciseresultaten van het instrumentsysteem (Dx vs. Infinity)

Monster	GeneXpert Dx			Infinity			% totale overeenkomst volgens monster
	Gebruiker 1	Gebruiker 2	Inst	Gebruiker 1	Gebruiker 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 - hoog 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 - laag 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 - matig pos	100% <sup>a</sup> (47/47)	100% (48/48)	100% (95/95)	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (96/96)	100% (191/191)
GII - hoog 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 - laag 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)



Monster	GeneXpert Dx			Infinity			% totale overeenkomst volgens monster
	Gebruiker 1	Gebruiker 2	Inst	Gebruiker 1	Gebruiker 2	Inst	
GII - matig pos	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (96/96)	100% (48/48)	100% <sup>b</sup> (47/47)	100% (95/95)	100% (191/191)

<sup>a</sup> Eén GI matig pos monster is niet getest.

<sup>b</sup> Eén GII matig pos monster was onbepaald en niet opnieuw getest.

De precisie van de Xpert Norovirus-test werd ook geëvalueerd in termen van het fluorescentiesignaal uitgedrukt in Ct-waarden voor elk gedetecteerd doel. Het gemiddelde, de standaarddeviatie (SD) en de variatiecoëfficiënt (CV) tussen instrumenten, tussen partijen, tussen dagen, tussen gebruikers en binnen assays voor elk panellid worden weergegeven in Tabel 14.

**Tabel 14. Samenvatting van precisiegegevens**

Monster	Assay-kanaal (analyt)	N <sup>a</sup>	Gemiddelde Ct	Tussen instrumenten		Tussen partijen		Tussen dagen		Tussen gebruikers		Binnen-assay		Totaal	
				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 - hoog 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 - laag 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 - matig 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 - hoog 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 - laag 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 - matig 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

<sup>a</sup> Resultaten met niet-nul Ct-waarden van 192.

## 24 Verwijzingen

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 (zie de meest recente versie op <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>).
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (voorheen National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (zie de meest recente versie op <http://shopping.netsuite.com/clsi>). CLSI, Wayne, PA.
19. REGELGEVING (EG) nr. 1272/2008 VAN HET EUROPESE PARLEMENT EN DE RAAD van 16 december 2008 aangaande de klassificatie, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels, ter wijziging en intrekking van de Lijst van Veiligheidsaanbevelingen, Richtlijnen 67/548/EEG en 1999/45/EC (wijziging regelgeving (EG) 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 Locaties Cepheid-hoofdkantoren

### Bedrijfshoofdkantoor

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

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

### Europees hoofdkantoor

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

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

## 26 Technische ondersteuning

Zorg dat u onderstaande informatie bij de hand hebt voordat u contact opneemt met de technische ondersteuning van Cepheid:

- Productnaam
- Lot nummer
- Serienummer van het instrument
- Eventuele foutberichten
- Softwareversie en, indien van toepassing, computerservicetagnummer

### Contactgegevens

#### Verenigde Staten


















Telefoon: + 1 888 838 3222  
E-mail: [techsupport@cepheid.com](mailto:techsupport@cepheid.com)

#### Frankrijk

Telefoon: + 33 563 825 319  
E-mail: [support@cepheideurope.com](mailto:support@cepheideurope.com)

Contactgegevens voor alle locaties voor technische ondersteuning van Cepheid zijn beschikbaar op onze website:  
[www.cepheid.com/en/CustomerSupport](http://www.cepheid.com/en/CustomerSupport).

## 27 Tabel van symbolen

Symbol	Betekenis
	Catalogusnummer
	Hulpmiddel voor <i>in-vitro</i> diagnostiek
	Niet opnieuw gebruiken
	Batchcode
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing
	Let op
	Fabrikant
	Land van fabricage
	Bevat voldoende voor $n$ tests
	Controle
	Vervaldatum
	CE-markering – Europese conformiteit
	Temperatuurbeperring
	Biologische risico's
	Waarschuwing
	Gemachtigd vertegenwoordiger in Zwitserland
	Importeur



Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna  
Zweden



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



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



## 28 Revisiegeschiedenis

Rubriek	Beschrijving van wijziging
Tabel van symbolen	Symbolen en definities CH REP en Importeur toegevoegd aan tabel met symbolen. Informatie met adres in Zwitserland CH REP en Importeur toegevoegd.
Revisiegeschiedenis	Tabel Revisiegeschiedenis bijgewerkt.