

Xpert[®] Norovirus

REF GXNOV-CE-10

Kasutusjuhend

IVD CE

Kaubamärke, patente ja autoriõigusi puudutavad avaldused

Cepheid[®], Cepheidi logo, GeneXpert[®] ja Xpert[®] on Cepheidi USA-s ja teistes maades registreeritud kaubamärgid.

Kõik muud kaubamärgid kuuluvad vastavatele omanikele.

TOOTE OSTMISEL SAAB OSTJA LOOVUTAMATU ÕIGUSE SEDA TOODET KASUTADA VASTAVALT KÄESOLEVALE KASUTUSJUHENDILE. OSTJA EI SAA OTSESELT, KAUDSELT EGA ESTOPPELI DOKTRIINI KOHASELT ÜHTEGI MUUD ÕIGUST. LISAKS SELLELE EI SAA OSTJA MINGEID ÕIGUSI TOOTE EDASIMÜÜGIKS.

© 2014-2023 Cepheid.

Muudatuste üksikasjalikku kirjeldust vt jaotisest 24, Redaktsioonialalugu.

Xpert[®] Norovirus

Ainult *in vitro* diagnostiliseks kasutamiseks.

1 Proprietary Name

Xpert[®] Norovirus

2 Levinud või tavapärase nimetus

Xpert Norovirus

3 Sihtstarve

Cepheid Xpert[®] Norovirus test, käivitatud GeneXpert[®] instrumendisüsteemil, on kvalitatiivne *in vitro* diagnostiline test noroviiruse genotüübirühma I ja genotüübirühma II RNA identifitseerimiseks ja eristamiseks kasutades töötlemata ja konserveerimata lahtise väljaheite proove mis on kogutud ägeda gastroenteriidi sümptomitega isikutelt. Test kasutab automaatset reaalaaja pöördtranskriptaasi polümeraasi ahelreaktsiooni (RT-PCR) noroviiruse RNA tuvastamiseks. Xpert Norovirus testi eesmärk on abistada noroviiruse infektsioonide diagnoosimisel koos kliinilise hinnanguga, laboritulemustega ja epidemioloogilise teabega. Analüüs aitab ka noroviiruse infektsioonide tuvastamisel ja identifitseerimisel haiguspuhangute raames.

4 Kokkuvõtte ja selgitus

Noroviirused on üheaheelised RNA, kapslita viirused perekonnas *Norovirus*, sugukond *Caliciviridaemia* võivad põhjustada inimestel ja teistel imetajatel ägedat gastroenteriiti. Noroviiruse prototüüp tuvastati esmaselt gastroenteriidi puhangu põhjusena Norwalk, Ohios aastal 1968.¹ Hinnanguliselt on noroviirus üle 23 miljoni gastroenteriidi juhtumite nakkusetekitaja igal aastal Ameerika Ühendriikides, moodustades ligikaudu 60% kõigist ägedatest gastroenteriidi juhtumitest.² Noroviiruseid võib jagada viide genotüübirühma, mille hulgast genotüübirühm I (GI) ja genotüübirühm II (GII) põhjustavad enamiku nakkuseid inimestel.

Noroviirused on gastroenteriidi peamine põhjus kogu maailmas. Need mõjutavad kõiki vanuseid, ja on tihti põhjuseks puhangutes ühisrajatistes nagu õenduskodudes, haiglates, lasteaedades, vanglates ja kruusilaevaldel.^{3–6} Noroviiruse nakkuse sümptomid on tavaliselt kõhulahtisus, oksendamine, kõhukrambid, iiveldus ja palavik. Haigus on tavaliselt piiratud nakkusega ning tunnused ja sümptomid võivad olla mitmepäevased. Noortel, eakatel, ja pärstid immuunsusega isikutel võib haigus osutada eluohtlikuks vedelikupuuduse tõttu. Viirusliku gastroenteriidiga seotud levinud nimed on talvine oksendamishaigus, kõhugriip, äge mitte-bakteriaalne gastroenteriit, ja viraalne gastroenteriit. Noroviirus nõuab kultiveerimiseks väga spetsialiseeritud raku söötesüsteeme.⁷ Elektronmikroskoopiaga saab väljaheiteproovides leiduvat noroviirust otseselt visualiseerida kuid tundlikkus on madal.⁸

Noroviiruse puhangutes on osutunud soodsaks turul kättesaadav ensüümimmunosorptsioonmeetod (EIA). Siiski, analüüsi madala tundlikkuse tõttu on turul kättesaadavad EIAD kasulikud ainult noroviiruse infektsiooni kõrge levimuse korral. Lisaks, CDC praegused suunised soovivad kõiki negatiivseid EIA tulemusi kinnitada molekulaarsete meetodite teel.⁸ Olemasolevatel EIA testidel on madal tundlikkus (36–80%) võrreldes RT-PCR meetoditega ja madal kuni hea spetsiifilisus (47–100%) olenevalt testimiskeskonnast.^{9–15} Euroopas ja Jaapanis on molekulaarsed testid turul saadaval kuid nõuavad kõrgelt kvalifitseeritud tehnikuid, ja on kujundatud perioodiliseks töötlemisprotsessiks, mis põhjustab aruandluse viivitust. CDC praeguste suuniste kohaselt peaksid tervishoiupakkujad kaaluma ja arendama rajatise strateegiaid võimaldamaks kliinilist ja virooloogilist kinnitamist kahtlustavate noroviiruse infektsioonide suhtes, samal ajal võttes kiireid meetmeid tõenäolise noroviiruse haiguspuhangu ulatuse pärssimiseks.¹⁶ Levimismääradele vaatamata pakub Xpert Norovirus analüüs käepärast, kiiret ja täpset molekulaarset testi, hõlbustamaks kinnitust ja koheset noroviiruse kontrollimeetmete algatamist.

5 Protseduuri põhimõte

See on automatiseeritud test mis kasutab reaalaaja pöördtranskriptsiooni polümeraasi ahelreaktsiooni (RT-PCR) geenotüübiringhuga I ja genotüübiringhuga II seotud spetsiifiliste viraalsete geenijärjestuste tuvastamiseks. Väljaheite proovid kogutakse ägeda gastroenteriidi sümptomitega isikutelt ja transporditakse laborisse puhtas mahutis. Väljaheiteproovi kastetakse tampoos mis on järgnevalt proovireagendiga katsutisse paigutatud. Lühiajalise keeristamise järgselt viiakse elueeritud proov üle ühekordselt kasutatavasse vedelikukassetti (GeneXpert kassetti). GeneXperti kasset laaditakse GeneXpert instrumendisüsteemi platvormile; seade teostab automaatse kätevaba töötlemise ja reaalaaja RT-PCRi noroviiruse I geenotüübiringhuga ja noroviiruse II geenotüübiringhuga tuvastamiseks ja eristamiseks.

Instrumendisüsteemid GeneXpert automatiseerivad ja integreerivad proovide ettevalmistust, nukleiinhapete ekstraheerimist ja kordistamist ning sihtjärjestuse tuvastamist lihtsate ja keerukate proovide puhul, kasutades reaalaaja polümeraasi pöördtranskriptsiooni (RT-PCR) ja ahelreaktsiooni analüüsi. Süsteemid koosnevad instrumendist, personaalarvutist ja eellaaditud tarkvarast testide analüüsimiseks ja tulemuste vaatamiseks. Süsteemid vajavad ühekordselt kasutatavaid GeneXperti kassette, mis sisaldavad RT-PCR ja PCR reagente ning milles toimuvad RT-PCR-i ja PCR-i protsessid. Kuna kassetid on iseseisvad, on proovide vaheline ristsaastumine minimeeritud. Süsteemide täieliku kirjelduse leiate asjakohasest *GeneXpert Dx operaatorijuhendist* või *GeneXpert Infinity operaatorijuhendist*.

Xpert Norovirus test sisaldab reagente noroviiruse geenotüübiringhuga I ja genotüübiringhuga II nukleiinhapete järjestuse tuvastamiseks töötlemata või konserveerimata lahja väljaheite proovidest ägeda gastroenteriidi sümptomitega isikutelt. Kassett sisaldab ka proovi töötlemise kontrolli (SPC) ja sondikontrolli kontrolli (PCC). SPC on lisatud sihtviiruste piisava töötlemise kontrollimiseks ja PCR-i reaktsioonis inhibiitorite olemasolu jälgimiseks. PCC verifitseerib kuiva reagenti rehüdratsiooni, kasseti PCR-i katsuti täitmist, sondi terviklikkust ja värvaine stabiilsust.

6 Reagendid ja instrumendid

6.1 Komplekti kuuluvad materjalid

Testi Xpert Norovirus komplekt (kataloogi nr. GXNOV-CE-10) sisaldab piisavalt reagente 10 proovi või kvaliteedikontrolli proovi töötlemiseks. Komplekt sisaldab järgmist.

Xpert Norovirus kassetid integreeritud reaktsioonikatsutitega	10
<ul style="list-style-type: none"> Kuulike 1, kuulike 2 ja kuulike 3 (külmkuivatatud) Elueerimisreagent Loputusreagent Sidumisreagent (guanidiiniumtiotsüanaat) 	1 kasseti kohta 1,5 ml kasseti kohta 1,0 ml kasseti kohta 2,7 ml kasseti kohta
Proovireagent (guanidiiniumtiotsüanaat)	10 x 2,0 ml pudelis
CD-plaat	1 tk komplektis
<ul style="list-style-type: none"> Analüüsi definitsioonifail (ADF) Juhised ADF-i importimiseks tarkvarasse Kasutusjuhend (pakendi infoleht) 	

Märkus Ohutuskaardid (SDS) on saadaval aadressil www.cepheid.com või www.cepheidinternational.com, vahekaardil **TUGI (SUPPORT)**.

Märkus Toote kuulikestes sisalduv veise seerumi albumiin (BSA) on saadud ja toodetud ainult Ameerika Ühendriikidest pärit veiseplasmast. Loomadele ei söödetud mäletsejavalku ega muud loomset valku; loomad läbisid tapmise eel- ja järeltestimise. Töötlemise ajal ei segatud materjali teiste loomsete materjalidega.

7 Hoiustamine ja käsitlemine

- Hoiustage Xpert Norovirus testikassette ja reagente temperatuuril 2–8°C.
- Ärge kasutage reagente või kassette, mille aegumistähtpäev on möödunud.
- Ärge avage kasseti kaant enne, kui olete valmis testi sooritama.
- Kasutage kassett 30 minuti jooksul pärast kasseti kaane avamist.

8 Vajalikud materjalid, mis ei kuulu komplekti

- Süsteem GeneXpert Dx või süsteem GeneXpert Infinity (kataloognumber sõltub konfiguratsioonist): GeneXpert instrument, arvuti GeneXpert firmasisese tarkvaraversiooniga 4,3 või uuem, käeshoitav vöötkoodilugeja and operaatori kasutusjuhend.
- Printer: Võtke ühendust Cepheid müügiesindajaga soovitatud printeri ostmiseks.
- Keerissegur
- Ühekordselt kasutatavad ülekandepipetid
- Ühekordselt kasutatavad rayon-otsaga tampoonid (SDPS-120) või samaväärsed rayonist tampoonid väljaheiteproovi ülekandmiseks proovimahutist proovireagendi pudelisse.
- Puhas säilitusainetevaba proovi mahuti

9 Saadaolevad materjalid mis ei kuulu komplekti

- ZeptoMetrix NATrol™ rotaviiruse varud (catalog nr. NATROTA-6MC) negatiivse välimise kontrollina.
- ZeptoMetrix NATrol™ noroviiruse GI varud ja NATrol™ noroviiruse GII varud (catalog nr. NATNOVI-6MC ja NATNOVII-6MC) positiivse välimise kontrollina.

10 Hoiatused ja ettevaatusabinõud

10.1 Üldine

- Ainult *in vitro* diagnostiliseks kasutamiseks.
- Käideldge kõiki bioloogilisi proove ja ka kasutatud kassette ja reagente nakkusetekitajate edastajatena. Kuna sageli pole võimalik teada, milline proov võib olla nakkuslik, tuleb kõiki bioloogilisi proove käidelda standardseid ettevaatusabinõusid järgides. Proovide käitlemise suunised on saadaval USA-s asutuses Centers for Disease Control and Prevention¹⁹ ning Clinical and Laboratory Standards Institute.²⁰
- Bioloogilisi proove, ülekandeseadmeid ja kasutatud kassette tuleb pidada nakkuslike materjalide võimalikeks levitajateks, mis nõuavad standardseid ettevaatusabinõusid. Järgige asutuse keskkonnajäätmete protseduure kasutatud kassettide ja kasutamata reagentide nõuetekohase kõrvaldamise kohta. Nendel materjalidel võib olla ohtlikele keemilistele jätmetele iseloomulikke omadusi, mille tõttu tuleb kohaldada riiklike või piirkonna käitlusprotseduure. Kui riiklikud või piirkonna määrused ei anna selget suunist nõuetekohase kõrvaldamise kohta, tuleb bioloogilised proovid ja kasutatud kassetid kõrvaldada vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) meditsiiniliste jätmete käitlemise ja kõrvaldamise juhiste. Konsulteerige asutuse keskkonnajäätmete personaliga kasutatud kassettide ja kasutamata reagentide nõuetekohase kõrvaldamise kohta.

10.2 Proov


- Proovide transportimisel tagada nõuetekohased hoiustamistingimused proovi terviklikkuse tagamiseks (vt Jaotis 12. Proovide kogumine, transport ja hoiustamine). Proovi stabiilsust ei ole hinnatud teistsugustes transporditingimustes peale soovitatute.
- Õigete tulemuste saamiseks on oluline proovide asjakohane võtmine, hoiustamine ja transportimine.

10.3 Analüüs/reagent

- Ärge asendage Xpert Norovirus testi reagente teiste reagentidega.
- Ärge avage Xpert Norovirus testi kasseti kaant enne kui olete valmis proovi lisama.
- Ärge kasutage kassetti, mis pärast komplektist eemaldamist on kukkunud või mida pärast kasseti kaane avamist on raputatud. Kasseti raputamine või kukutamine pärast kaane avamist võib põhjustada vääraid või määramata tulemusi.
- Ärge paigutage proovi ID etiketti kasseti kaanele ega vöötkoodi etiketile.
- Ärge kasutage kassetti, kui see on nähtavalt märg või kui kaane tihend on purunenud.
- Proovi reagent on selge, värvitu vedelik. Ärge kasutage kui reagent on hägune või esineb värvimuutus.
- Ärge kasutage kassetti, mille reaktsioonikatsuti on kahjustatud.

- Testi Xpert Norovirus ühekordselt kasutatavat kasseti võib kasutada ainult ühe testi töötlemiseks. Ärge kasutage kasseti korduvalt.
- Järgige häid laboritavasid ja proovide või reagentide saastumise vältimiseks tuleb kindaid vahetada iga patsiendiproovi käsitlemise vahel. Puhastage tööpindu regulaarselt 10% valgendiga ja pühkige pind uuesti 70% etanooliga või isopropüülalkohooliga enne ja pärast Xpert Norovirus proovide töötlemist.
- Proovid võivad sisaldada suures koguses mikroorganisme. Veenduge, et proovimahutid ei puutuks üksteisega kokku. Vahetage kindaid mis on otseselt prooviga kokku puutunud ja ka iga proovi töötlemisjärgselt, vältimaks teiste proovide saastumist.

11 Keemilised ohud^{19,20}

- UN GHS ohupiktogramm 
- Märksõna: HOIATUS
- UN GHS ohulaused:
 - Allaneelamisel kahjulik.
 - Põhjustab kerget nahaärritust.
 - Põhjustab silmade ärritust.
- UN GHS hoiatuslaused:
 - **Ennetamine**
 - Pärast käitlemist pesta hoolega.
 - **Reaktsioon**
 - Halva enesetunde korral võtta ühendust MÜRGIKUSTEABEKESKUSE või arstiga.
 - Nahaärrituse korral: Pöörduda arsti poole.
 - SILMA SATTUMISE KORRAL: Loputada mitme minuti jooksul ettevaatlikult veega. Eemaldada kontaktläätsed, kui neid kasutatakse ja kui neid on kerge eemaldada. Loputada veel kord.
 - Kui silmade ärritus ei möödu: Pöörduda arsti poole.
 - **Hoiustamine/Kõrvaldamine**
 - Kõrvaldage sisu ja/või mahuti vastavalt kohalikele, piirkondlikele, riiklikele ja/või rahvusvahelistele määrustele.

12 Proovide kogumine, transport ja hoiustamine

1. Koguge töötlemata või konserveerimata lahtise väljaheite proov säilistusaineta mahutisse. Jälgige oma asutuse suuniseid noroviiruse testiproovide kogumiseks.
2. Sildistage väljaheite mahuti patsiendi nime ja proovi IDga ja saatke laborisse.
3. Hoiustage proovi temperatuuril 2–8 °C. Hoiustatud proov on stabiilne kahe päeva ulatuses temperatuuril 2–8 °C.

13 Protseduur

13.1 Kasseti ettevalmistamine

Märkus Alustage testimist 30 minuti jooksul pärast proovi lisamist kasseti.

Proovi lisamiseks testikasseti tehke järgmist.

1. Eemaldage kasset ja proovireagendi pudel testikomplektist.
2. Kastke tampoon töötlemata või konserveerimata lahtise väljaheite proovi. VtJoonis 1 korrektset proovikogu Xpert Norovirus testi jaoks.

Märkus Mähkige tampooni vars ja pudeli suu steriilse marliga saastumisohu minimeerimiseks. Ärge katke kogu tampooni kiust otsa väljaheitega. Vt Joonis 1. Liiga suur kogu väljaheidet võib vigu või kehtetuid tulemusi tekitada.



Joonis 1. Tampooniga proovi kogumine

3. Pärast reagentipudeli korki eemaldamist sisestage väljaheitega tampoon proovireagenti pudelisse.
4. Hoidke tampooni varrest pudeli ääre ligidal. Tõstke tampoon mõni millimeeter pudeli põhjast ja painutage vars pudeli serva vastu selle murdmiseks, nii et lühikesem tampoon pudelisse mahuks ja korki saaks tihedalt sulgeda.
5. Sulgege proovi reagentipudeli kork ja keeristage seguril suurel kiirusel kümme sekundit.
6. Avage kasseti kaas. Puhast ülekandepipetti kasutades (ei kaasne komplektis), kandke üle terve pudelikogus proovireagenti Xpert Norovirus testikasseti proovikambrisse. Vt Joonis 2.
7. Sulgege kassetti kaas ja alustage testi 30 minuti jooksul.



Joonis 2. Xpert Norovirus kasset (vaade ülalt)

13.2 Testi alustamine

Märkus Enne testi alustamist veenduge et analüüsi definitsioonifail testile Xpert Norovirus on tarkvarasse imporditud. Selles jaotises on loetletud testi analüüsimise põhisammud. Vt süsteemi GeneXpert Dx operaatorijuhendit või süsteemi GeneXpert Infinity operaatorijuhendit äpsete juhiste suhtes, olenevalt kasutatavast mudelist.

Märkus Järgitavad sammud võivad olla erinevad, kui süsteemid administraator muutis süsteemi vaike töövoogu.

1. Lülitage instrument GeneXpert sisse.
 - a) Kui kasutate instrumenti GeneXpert Dx, lülitage esmalt sisse instrument ja seejärel arvuti. GeneXpert Dx tarkvara käivitub automaatselt; kui ei käivitu, topeltklõpsake GeneXpert Dx tarkvara ikoonit Windows® töölaual. või
 - b) Kui kasutate instrumenti GeneXpert Infinity, käivitage instrument. Tarkvara GeneXpert käivitub automaatselt; kui ei käivitu, topeltklõpsake Xpertise tarkvara ikooni Windowsi töölaual.®
2. Logige sisse tarkvarasse kasutades oma nime ja parooli.
3. Süsteemi GeneXpert aknas klõpsake **Testi loomine (Create Test)** (GeneXpert Dx) või **Korraldused (Orders)** ja **Esita testikorraldus (Order Test)** (GeneXpert Infinity). Avaneb aken Testi loomine (Create Test)

4. Skannige (või tippige) patsiendi ID (Patient ID) (valikuline). Kui tipite Patsiendi ID (Patient ID) sisse, veenduge, et Patsiendi ID (Patient ID) on sisestatud õigesti. Patsiendi ID (Patient ID) kuvatakse akna Tulemuste vaatamine (View Results) vasakul poolel ja on seotud testi tulemustega.
5. Skannige või tippige sisse Proovi ID (Sample ID). Kui tipite Proovi ID (Sample ID) sisse, veenduge, et Proovi ID (Sample ID) on sisestatud õigesti. Proovi ID (Sample ID) kuvatakse akna Tulemuste vaatamine (View Results) vasakul poolel ja on seotud testi tulemustega.
6. Skannige Xpert Norovirus testikasseti vöötkood. Vöötkoodi teabe abil täidab tarkvara automaatselt järgmiste väljade ruudud: Analüüsi valimine (Select Assay), Reagendi partii ID (Reagent Lot ID), Kasseti SN (Cartridge SN) ja Aegumistähtpäev (Expiration Date).

Märkus Kui Xpert Norovirus testikasseti vöötkood ei skanni, kordake test uue kassetiga, jaotuses Kordustestimise protseduur (Retest Procedure section).

7. Klõpsake **Alusta testi (Start Test)** (GeneXpert Dx) või **Edasta (Submit)** GeneXpert (Infinity). Tippige kuvatavas dialoogiboksi oma parool.
8. Süsteemi GeneXpert Infinity korral asetage kassett konveierilindile. Kassett laaditakse automaatselt, test käivitatakse ja kasutatud kassett väljutatakse jäätmekonteinerisse.
või
Instrumendi GeneXpert Dx korral tehke järgmist.
 - a) Avage vilkuv roheline tulega instrumendimooduli luuk ja laadige kassett.
 - b) Sulgege luuk. Test käivitub ja roheline tuli ei vilgu enam. Kui test on lõppenud, lülitub tuli välja.
 - c) Enne mooduli luugi avamist ja kasseti eemaldamist oodake, kuni süsteem avab luugi lukust.
 - d) Pange kasutatud kassetid vastavasse proovi jäätmekonteinerisse järgides asutuse tavapraktikat.

14 Tulemuste vaatamine ja printimine

Selles jaotises on loetletud tulemuste vaatamise ja printimise põhisammud. Täpsemaid juhiseid tulemuste kuvamise ja printimise kohta vt *süsteemi GeneXpert Dx operaatorijuhendist* või *süsteemi GeneXpert Infinity operaatorijuhendist*.

1. Tulemuste vaatamiseks klõpsake ikooni **Tulemuste vaatamine (View Results)**
2. Pärast testi lõpuleviimist klõpsake aknas Tulemuste vaatamine (View Results) nuppu **Aruanne (Report)**, et kuvada ja/või genereerida aruande PDF-fail.

15 Kvaliteedikontroll

15.1 Sisseehitatud kvaliteedikontroll

Iga test sisaldab proovi töötlemise kontrolli (SPC) ja sondikontrolli kontrolli (PCC).

- **Proovi töötlemise kontroll (SPC):** tagab proovi nõuetekohase töötlemise. SPC sisaldab Armored RNA® kontrolli, mis on lisatud igasse kasseti proovi nõuetekohase töötlemise kontrollimiseks. SPC verifitseerib mikroorganismi olemasolul kas RNA on viirustest vabanenud ning kontrollib kas proovi töötlemine vastab nõuetele. Lisaks tuvastab see kontroll proovidega seotud RT-PCR-i ja PCR-i reaktsiooni inhibitsiooni. SPC peab negatiivse proovi korral olema positiivne, positiivse proovi korral võib see aga olla negatiivne või positiivne. SPC kinnitab nõuetekohasust, kui vastuvõtukriteeriumid on täidetud.
- **Sondikontrolli kontroll (PCC):** enne PCR-reaktsiooni käivitamist mõõdab GeneXpert DX süsteem või GeneXpert Infinity süsteem sondide fluorestsensi signaali (SPC, QC1, QC2, üks iga kahe reagendikuulike suhtes) et jälgida kuulikeste rehüdratsiooni, reaktsioonikatsuti täitmist, sondi terviklikkust ja värvaine stabiilsust. Sondikontroll õnnestub, kui tulemus vastab määratud kriteeriumidele.

15.2 Välised kontrollid:

- Välised kontrollid: Välise negatiivse kontrollina võib kasutada ZeptoMetrix NATtrol rotaviiruse varusid (catalog # NATROTA-6MC); ZeptoMetrix NATtrol noroviiruse GI varusid ja NATtrol noroviiruse GII varusid (catalog # NATNOVI-6MC ja NATNOVII-6MC) võib kasutada välise positiivse kontrollina, kohalike, riiklike, ja föderaalsete akrediteerimisorganisatsioonide nõuete kohaselt, vastavalt vajadusele.

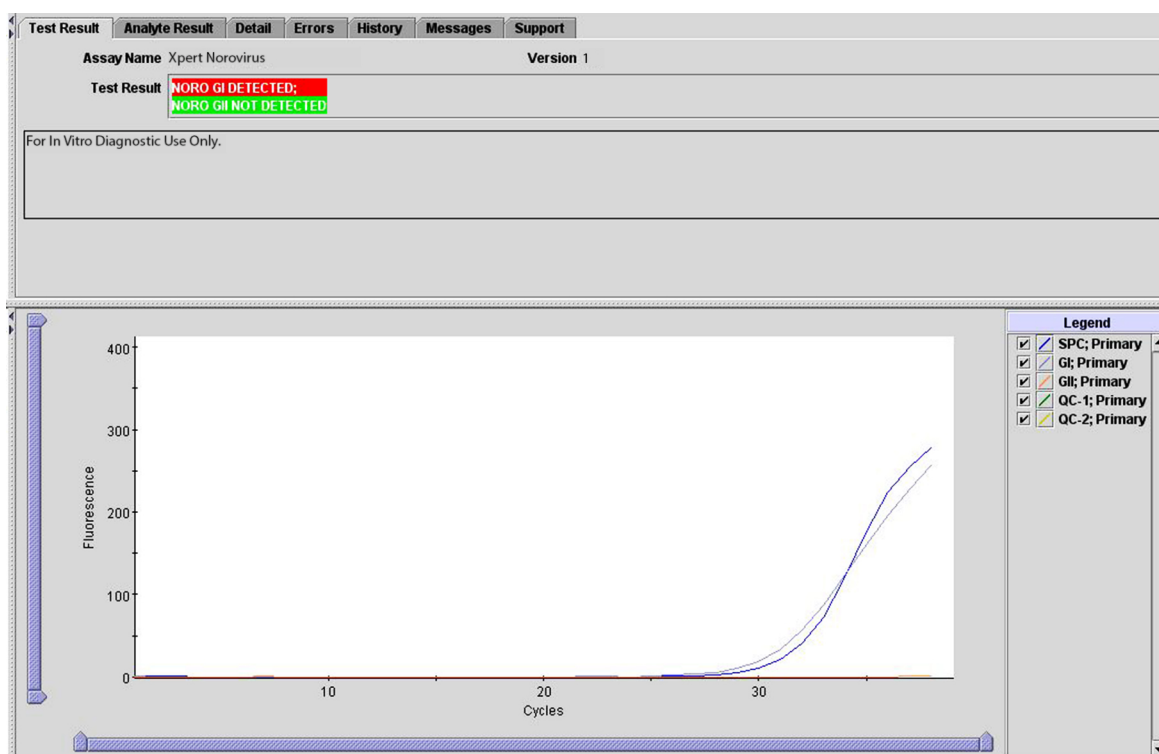
16 Tulemuste tõlgendamine

Tulemused tõlgendatakse GeneXpert instrumendisüsteemiga mõõdetud fluorestsentsiaalide ja sisseehitatud arvutusalgortimide põhjal ja esitatakse aknas Tulemuste vaatamine (View Results). Võimalikke tulemusi loetleb Tabel 1.

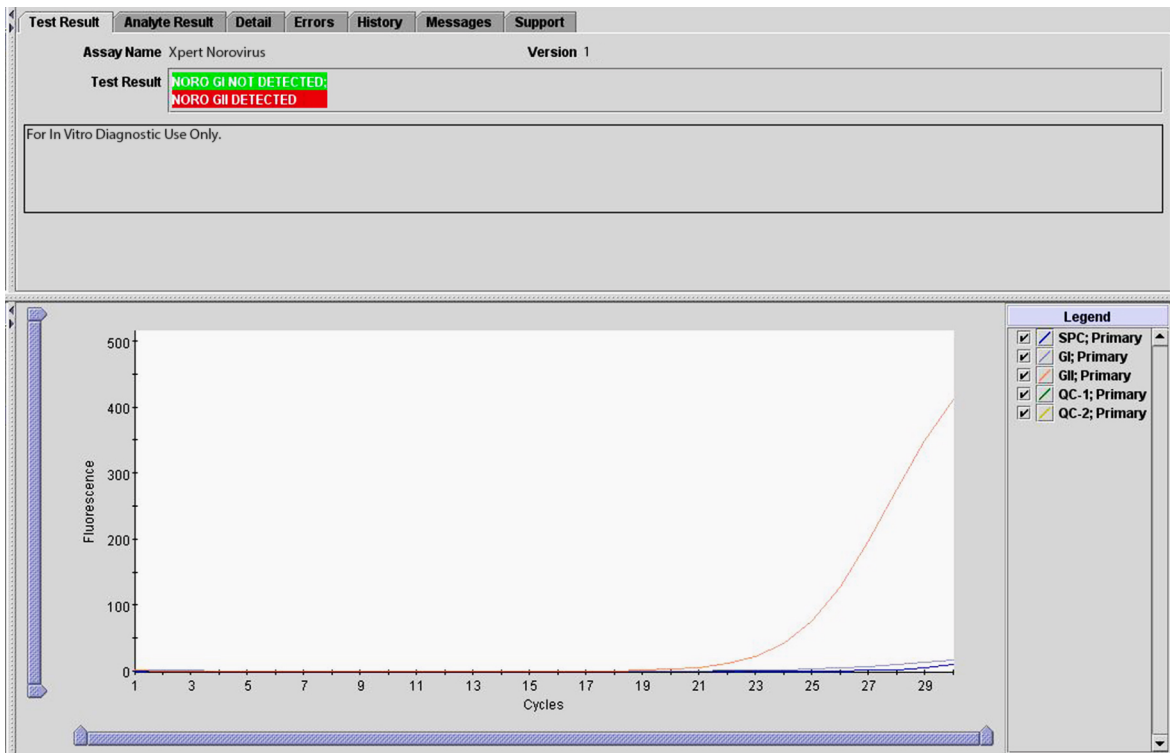
Tabel 1. Xpert Norovirus tulemused ja tõlgendamine

Tulemus	Tõlgendamine
NORO GI TUVASTATUD (NORO GI DETECTED), NORO GII MITTE TUVASTATUD (NORO GII NOT DETECTED) Vt Joonis 3.	Tuvastati noroviiruse geenotüübirühma I (GI) RNA järjestus. <ul style="list-style-type: none"> Noroviiruse geenotüübirühm I (GI) siht-RNA järjestuse Ct on kehtivas vahemikus ja lõpp-punkt ületab läve sätte. SPC – Ei kohaldu (NA (not applicable)); SPC-d ignoreeritakse, sest noroviiruse sihtmärgi kordistus võib selle kontrolliga konkureerida. PCC–LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.
NORO GI MITTE TUVASTATUD (NORO GI NOT DETECTED), NORO GII TUVASTATUD (NORO GII DETECTED) Vt Joonis 4.	Tuvastati noroviiruse geenotüübirühma II (GII) RNA järjestus. <ul style="list-style-type: none"> Noroviiruse geenotüübirühm II (GII) siht-RNA järjestuse Ct on kehtivas vahemikus ja lõpp-punkt ületab seatud läve. SPC – Ei kohaldu (NA (not applicable)); SPC-d ignoreeritakse, sest noroviiruse sihtmärgi kordistus võib selle kontrolliga konkureerida. PCC–LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.
NORO GI TUVASTATUD (NORO GI DETECTED), NORO GII TUVASTATUD (NORO GII DETECTED) Vt Joonis 5.	Noroviiruse geenotüübirühma I (GI) RNA tuvastati ja noroviiruse geenirühma II (GII) järjestus tuvastati. <ul style="list-style-type: none"> Noroviiruse geenotüübirühm I (GI) siht-RNA järjestuse Ct on kehtivas vahemikus ja lõpp-punkt ületab läve sätte. Noroviiruse geenotüübirühm II (GII) siht-RNA järjestuse Ct on kehtivas vahemikus ja lõpp-punkt ületab seatud läve. SPC – Ei kohaldu (NA (not applicable)); SPC-d ignoreeritakse, sest noroviiruse sihtmärgi kordistus võib selle kontrolliga konkureerida. PCC–LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.
NORO GI MITTE TUVASTATUD (NORO GI NOT DETECTED), NORO GII MITTE TUVASTATUD (NORO GII NOT DETECTED) Vt Joonis 6.	Noroviiruse RNA sihtjärjestusi ei tuvastatud. <ul style="list-style-type: none"> Noroviiruse RNA sihtjärjestusi ei tuvastatud. SPC # LÄBITUD (PASS); SPC Ct on kehtivas vahemikus ja lõpp-punkt ületab seatud läve. PCC–LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.
KEHTETU (INVALID) Vt Joonis 7.	Noroviiruse RNA sihtjärjestuse olemasolu või puudumist ei õnnestunud kindlaks teha. Korrake testi vastavalt juhiste, vt Jaotis 17.2. <ul style="list-style-type: none"> Noroviirus GI – KEHTETU (INVALID) Noroviirus GII – KEHTETU (INVALID) SPC – NURJUNUD (FAIL); SPC Ct ei ole kehtivas vahemikus ja lõpp-punkt on läve seadest madalam. PCC–LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.

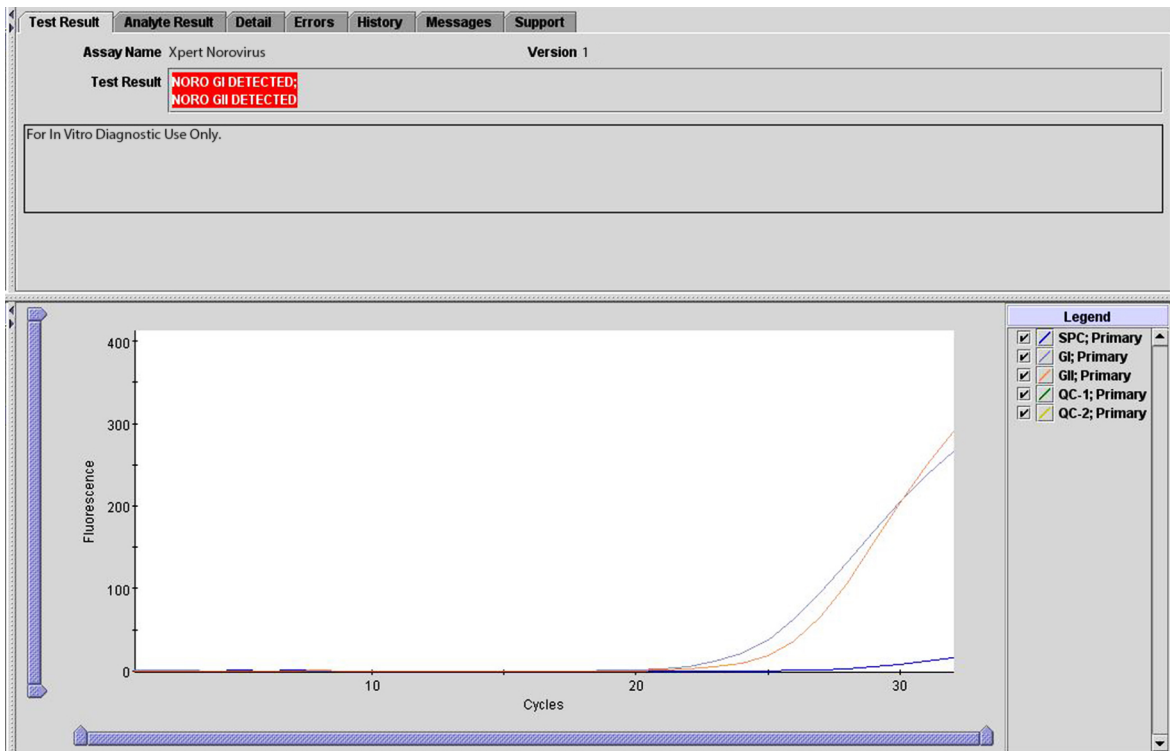
Tulemus	Tõlgendamine
VIGA (ERROR)	<p>Noroviiruse RNA sihtjärjestuse olemasolu või puudumist ei õnnestunud kindlaks teha. Korrake testi vastavalt juhiste, vt Jaotis 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Noroviirus GI – VIGA (ERROR) Noroviirus GII – VIGA (ERROR) PCC – NURJUNUD (FAIL)*; üks või rohkem sondikontrolli tulemustest nurjus. <p>*Kui sondikontroll läbis, on vea põhjustanud lubatud vahemikku ületav maksimaalne rõhupiirang.</p>
TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)	<p>Noroviiruse RNA sihtjärjestuse olemasolu või puudumist ei õnnestunud kindlaks teha. Korrake testi vastavalt juhiste, vt Jaotis 17.2. Näit TULEMUS PUUDUB (NO RESULT) tähendab, et kogutud andmete hulk oli ebapiisav. Näiteks peatas operaator poolelioleva testi või tekkis elektrikatkkestus.</p> <ul style="list-style-type: none"> Noroviirus GI – TULEMUS PUUDUB (NO RESULT) Noroviirus GII – TULEMUS PUUDUB (NO RESULT) PCC – ei kohaldu (NA (not applicable))



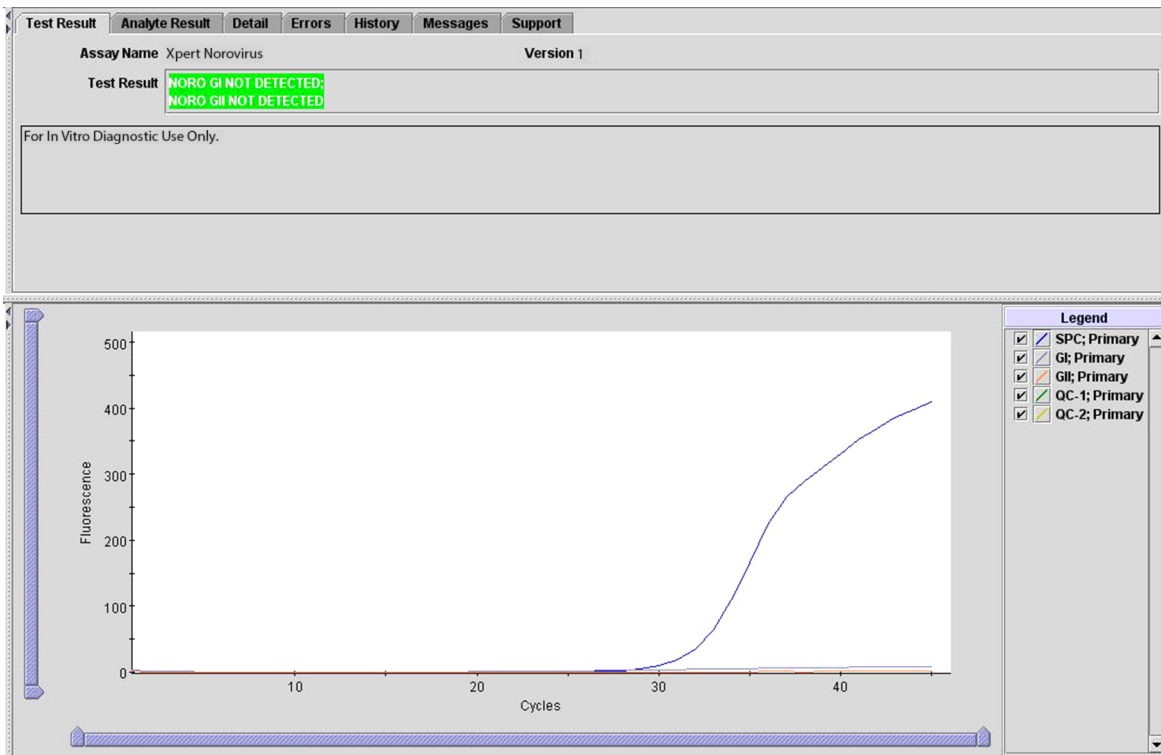
Joonis 3. Noroviirus GI tuvastatud; Noroviirus GII mitte tuvastatud



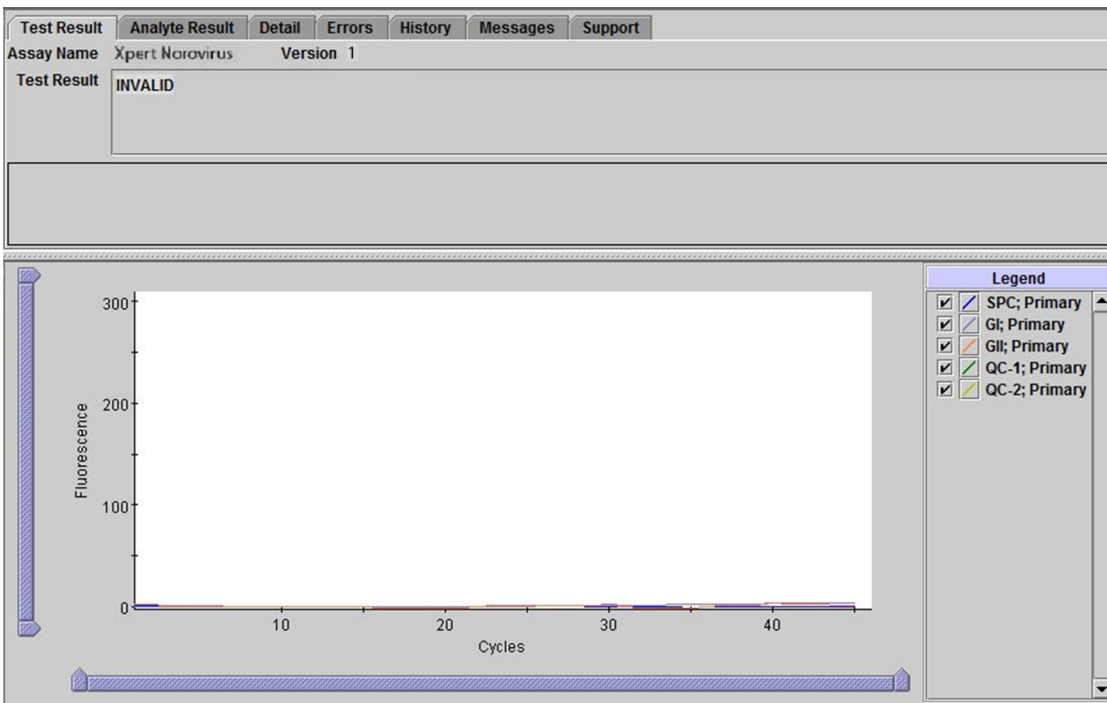
Joonis 4. Noroviirus GI mitte tuvastatud; Noroviirus GII tuvastatud



Joonis 5. Noroviirus GI tuvastatud; noroviirus GII tuvastatud



Joonis 6. Noroviirus GI mitte tuvastatud; Noroviirus GIi mitte tuvastatud



Joonis 7. KEHTETU (INVALID)

17 Kordustestimised

17.1 Analüüsi kordamise põhjused

Mõne allpool loetletud testitulemuse esinemisel korrake testi vastavalt Jaotis 17.2. Kordustestimise protseduur.

- Tulemus **KEHTETU (INVALID)** näitab, et SPC on nurjunud. Proovi pole töödeldud nõuetekohaselt, PCR on inhibeeritud või proovi pole kogutud nõuetekohaselt.
- **VIGA (ERROR)** tulemuse põhjuseks võib olla muu hulgas, kuid mitte ainult, sondikontrolli kontrolli (PCC) nurjumine või maksimaalsete rõhupiiride ületamine.
- Näit **TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)** tähendab, et kogutud andmete hulk oli ebapiisav. Näiteks peatas operaator poolelioleva testi või tekkis elektrikatkestus.

17.2 Kordustestimise protseduur

Proovid mille tulemused olid **KEHTETU (INVALID)**, **VIGA (ERROR)**, või **TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)**, kordustestimiseks kasutage uut kasseti (ärge kasutage samat kasseti uuesti) ja uut proovireagendi pudelit.

1. Eemaldage kasset ja proovireagendi pudel Xpert Norovirus testikomplektist.
2. Eemaldage proovireagendi pudeli kork ja kastke tampoon korraks lahtisesse väljaheite proovi. VtJoonis 8 korrektset proovikogu Xpert Norovirus testi jaoks.

Märkus Mähkige tampooni vars ja pudeli suu steriilse marliga saastumisohu minimeerimiseks. Ärge katke kogu tampooni kiust otsa väljaheitega. Vt Joonis 8. Liiga suur kogu väljaheidet võib vigu või kehtetuid tulemusi tekitada.



Joonis 8. Tampooniga proovi kogumine

3. Pärast reagendipudeli korki eemaldamist sisestage väljaheitega tampoon proovireagendi pudelisse.
4. Hoidke tampooni varrest pudeli ääre ligidal. Tõstke tampoon pudeli põhjast mõni millimeeter ülespoole, lükates varre pudeli serva vastu selle murdmiseks. Veenduge at vars on piisavalt lühike pudeli korki tihedalt sulgemiseks.
5. Sulgege proovi reagendipudeli kork ja keeristage seguril suurel kiirusel kümme sekundit.
6. Avage kasseti kaas. Puhast ülekandepipetti kasutades (ei kaasne komplektis), kandke üle terve kogus proovireagenti Xpert Norovirus testikasseti proovikambrisse. Vt Joonis 2.
7. Sulgege kasseti kaas ja alustage testi 30 minuti jooksul.

18 Piirangud

- Ainult in vitro diagnostiliseks kasutamiseks.
- Testi Xpert Norovirus toimivust kinnitatakse ainult käesoleval pakendi infolehel kirjeldatud protseduuride abil.
- Protseduuride muutmine võib testi toimivust muuta. Testi Xpert Norovirus tulemusi tuleb tõlgendada koos muude labori- ja kliiniliste andmetega, mis on kliinistile kättesaadavad.
- Väärade testitulemusi võib põhjustada vale proovide kogumine, käsitsemine või hoiustamine, proovide segunemine, või proovi tuvastuspiirist madalam mikroorganismikogu. Väärade testitulemuste vältimiseks tuleb käesoleva pakendi infolehe juhiseid hoolikalt järgida.

- Töödeldamata või konserveerimata lahtise väljaheite proovidega võib esineda analüüsihäire baariumsulfaadi ($\geq 1\%$ kaal/kaal) ja bensalkoniumkloriidi kõikide kontsentratsioonide (1% kaal/maht, 0,2% kaal/maht, ja 0,04% kaal/maht) olemasolul.
- Mutatsioonid või polümorfismid praimerite või sondide siduvusaladel võivad mõjutada uute või tundmatute noroviirusvariantide tuvastamist ja põhjustada väärtulemusi.
- Juhul, kui esineb noroviirus GI ja noroviirus GII segarühma infektsioon kus ühe genotüübirühma tiiter on kõrgem kui teise genotüübirühma tiiter, teatatakse tuvastatuna kahest kõrgeim infektsioon; madalma tiitriga genotüübirühma võib teatada avastamata.

19 Oodatavad väärtused

Xpert Norovirus testi kliinilises uuringus koguti prospektiivsel 914 värsket, töötlemata või konserveerimata lahtise väljaheite proove seitsmest uuringukeskusest. Noroviirus GI ja Noroviirus GII vanuserühma järgi arvatud positiivsed juhtumid vt Tabel 2.

Tabel 2. GI ja GII täheldatud levimus vanuserühma kohaselt

Vanus (aastates)	Nr. GI positiivsed	GI täheldatud levimuse %	Nr. GII positiivsed	GII täheldatud levimuse %
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
Kokku	16/914	1,8	74/914	8,1

20 Toimivusnäitajad

20.1 Kliiniline toimivus

Xpert Norovirus testi toimivusnäitajaid evalveeriti seitsmes USA ja EL asutuses. Uuringu proovid koosnesid töötlemata või konserveerimata lahtise väljaheite proovidest ägeda gastroenteriidi sümptomitega uuritavatelt. Xpert Norovirus testi toimivust võrreldi komposiit-võrdluskatse meetodiga Haigustõrje- ja Haiguste Ennetuskeskuses (CDC; Atlanta, GA, USA).

Xpert Norovirus testiga ja komposiit-võrdluskatsega analüüsiti kokku 1403 proovi Norovirus GI tuvastamiseks. 1403 proovist olid 914 värsked, prospektiivselt kogutud, ja 489 olid arhiveeritud külmutatud proovid. Xpert Norovirus testiga ja komposiit-võrdluskatsega analüüsiti kokku 1401 proovi Norovirus GII tuvastamiseks. 1401 proovist olid 914 värsked, prospektiivselt kogutud, ja 487 olid arhiveeritud külmutatud proovid.

Värsket, prospektiivselt kogutud proovidega näitas Xpert Norovirus test 100% PPA ja 99,6% NPA noroviirus GI tuvastamisel, võrreldes komposiit-võrdluskatsega (Tabel 3). Noroviirus GII tuvastamisel näitas Xpert Norovirus test 98,5% PPA ja 98,8% NPA (Tabel 4.)

Külmutatud, arhiveeritud proovidega näitas Xpert Norovirus test 98,1 % PPA ja 94,6% NPA noroviirus GI tuvastamisel, võrreldes komposiit-võrdluskatsega (Tabel 5). Noroviirus GII tuvastamisel näitas Xpert Norovirus test 100% PPA ja 96,8% NPA (Tabel 6)

Tabel 3. Xpert Norovirus toimivus GI suhtes vs. komposiit-võrdluskatse - värsked proovid

	Komposiit-võrdluskatse		
	POS	NEG	Kokku

		Komposiit-võrdluskatse		
		POS	NEG	Kokku
Xpert Norovirus	POS	12	4	16
	NEG	0	898	898
	Kokku	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. Xpert Norovirus toimivus GI suhtes vs. komposiit-võrdluskatse - värsked proovid

		Komposiit-võrdluskatse		
		POS	NEG	Kokku
Xpert Norovirus	POS	64	10	74
	NEG	1	839	840
	Kokku	65	849	914
		PPA (95% CI)	98,5% (95% CI: 91,7) –	
		NPA (95% CI)	98,8% (95% CI: 97,8–99,4) –	

Tabel 5. Xpert Norovirus toimivus GI suhtes vs. komposiit-võrdluskatse - külmutatud proovid

		Komposiit-võrdluskatse		
		POS	NEG	Kokku
Xpert Norovirus	POS	101	21	122
	NEG	2	365	367
	Kokku	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. Xpert Norovirus toimivus GI suhtes vs. komposiit-võrdluskatse - külmutatud proovid

		Komposiit-võrdluskatse		
		POS	NEG	Kokku
Xpert Norovirus	POS	109	12	121
	NEG	0	366	366
	Kokku	109	378	487
		PPA (95% CI)	100% (95% CI: 73,5–100) 96,7–	
		NPA (95% CI)	96,8% (95% CI: 94,5–98,3) –	

21 Analüütiline toimivus

21.1 Analüütiline tundlikkus (tuvastuspiir)

Xpert Norovirus testi analüütilist tundlikkust avalveerimaks sooritati LoD uuring, kasutades kliiniliselt positiivseid väljaheite proove, mis sisaldasid noroviiruse GI.3 või noroviiruse GII.4 lahjendeid negatiivses väljaheite koondmaatriksis. LoD määratlus on iga proovi madalaim kontsentratsioon (koopiat/ml) mida saab negatiivsetest proovidest reprodutseeritavalt eristada 95% usaldusmääraga. Evalveeriti vähemalt 23 replikaati noroviiruse GI.3 ja noroviiruse GII.4 seitsmes kontsentratsioonis ja tuvastuspiirid kalkuleeriti probiitanalüüsiga. Hinnangulised tuvastuspiirid kinnitati testides vähemalt 20 proovireplikaati lahjendatud viirusega hinnangulise LoD kontsentratsioonis.

Iga testitud genotüübirühma LoD punkthinnang ja kinnitatud LoD kokkuvõte vt Tabel 7.

Tabel 7. Testi Xpert Norovirus tuvastuspiir

Noroviiruse genotüübirühm/tüvi	Tuvastuspiir (95% CI (usaldusvahemik))
GI.3	5,7 x 10 ⁵ (koopiat/ml)(4,64 x 10 ⁵ –6,67 x 10 ⁵)
II.4	3,0 x 10 ⁵ (koopiat/ml)(1,25 x 10 ⁵ –1,78 x 10 ⁵)

21.2 Analüütiline spetsiifilisus (Ristreageerivus)

Xpert Norovirus testi analüütilist spetsiifilisust evalveeriti testides 68 mikroorganismiga paneeli mille koostiosad olid 54 bakteriumit, 1 seen, 9 viirust ja 4 parasiiti, mis esitasid levinenud gastroenteriidi patogeene või väljaheites potentsiaalselt esinevad patogeene. Vähemalt kolm replikaati kõigist bakterite ja seente tüvedest testiti kontsentratsioonidel $\geq 10^6$ CFU (kolooniat moodustav ühik)/ml. Kõigist viirustest testiti kolme replikaati kontsentratsioonidel $\geq 10^5$ TCID (koekultuuri nakatav doos) 50/ml väljaarvatud kahest teadmata kontsentratsiooniga kliiniliste proovide viirustest. Vähemalt kolm replikaati kõigist parasiitidest testiti kontsentratsioonidel $\geq 10^6$ koopiat/ml. Xpert Norovirus test tuvastas kõik testitud mikroorganismid õigesti: **NORO GI MITTE TUVASTATUD (NORO GI NOT DETECTED); NORO GII MITTE TUVASTATUD (NORO GII NOT DETECTED)** Analüütiline spetsiifilisus oli 100%. Tabel 8 sisaldab tulemusi.

Tabel 8. Xpert Norovirus testi analüütiline spetsiifilisus

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

Mikroorganism	Tüve ID	Kontsentratsioonid
<i>Enterococcus gallinarum</i>	ATCC 49573	4,5 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichiacoli O157:H7</i>	ATCC 43888	8,4 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli O26:H11</i>	CDC 033014	7,4 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli O45:H2</i>	CDC 003039	3,3 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli O103:H11</i>	CDC 063008	5,4 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli O11</i>	CDC 201114	6,9 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli O121</i>	CDC 023211	1,4 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Escherichia coli O145</i>	CDC 993311	7,1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia hermannii</i>	ATCC 33650	1,5 x 10 ⁹ CFU/ml
<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 (GBS)</i>	ATCC 12386	9,6 x 10 ⁸ CFU/ml

Mikroorganism	Tüve ID	Kontsentratsioonid
<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 koopiat/ml
<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>	Tüüp 31	3,6 x 10 ⁵ TCID/ml
<i>Adenovirus</i>	Tüüp 40	2,8 x 10 ⁷ TCID
<i>Adenovirus</i>	Tüüp 41	4,6 x 10 ⁷ TCID
<i>Astrovirus</i> ^c	--	Ei kohaldu ^d
<i>Coxsackievirus</i>	Tüüp B5	1,4 x 10 ⁵ TCID
<i>Ehhoviirus</i>	11	3,3 x 10 ⁹ TCID
<i>Parechovirus</i>	Tüüp 6	1,9 x 10 ⁷ TCID
<i>Rotavirus</i>	Tüüp Wa	1,0 x 10 ⁶ TCID
<i>Sapovirus</i> ^c	--	Ei kohaldu ^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 koopiat/ml
<i>Cryptosporidium parvum</i> ^b	Iowa	6,1 x 10 ⁹ koopiat/ml
<i>Giardia lamblia</i> ^b	Portland-1	3,05 x 10 ⁹ koopiat/ml
<i>Entamoeba histolytica</i> ^b	ATCC 30459D	4,9 x 10 ⁶ koopiat/ml

a Üksnes anaeroobsed bakterid.

b Testitud nagu genoomne DNA.

c Kliiniline proov.

d KUL-analüüsitud astroviruse kliiniliste proovide kontsentratsioon ei ole teada; KUL-analüüsitud Ct väärtused olid vahemikus 12-27.

e KUL-analüüsitud sapoviruse kliiniliste proovide kontsentratsioon ei ole teada; KUL-analüüsitud Ct väärtused olid vahemikus 19-23.

21.3 Analüütiline reaktsioonivõime (kaasavus)

Xpert Norovirus testi analüütilist reaktsioonivõimet evalveeriti kolmekümne ühe genotüübiga mis esindasid mõlemat noroviruse genotüübigrühma (GI ja GII). Selle uuringu kolmekümne ühte evalveeritavat noroviruse tüve testiti analüüsi tuvastuspiirilähesel (LoD) kontsentratsioonil (Tabel 9). Iga tüve kohta testiti kolme replikaati.

Tabel 9. Xpert Norovirus testi analüütilise reaktsioonivõime tulemused

Noroviruse tüvi	Hinnanguline kontsentratsioon (koopiad/ml) ^a	Tulemus	
		GI	GI I
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

Noroviiruse tüvi	Hinnanguline kontsentratsioon (koopiad/ml) ^a	Tulemus	
		GI	GII
GI.4	1,0 x 10 ⁵	POS	NEG
Testiaegsete kliiniliste proovide puudumisel kasutati nendel tüvedel 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
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 Esitati Ct (lävetsükli) väärtusele põhinev hinnanguline kontsentratsioon ehk tiiter (täpset kontsentratsiooni ei ole võimalik esitada noroviiruse osakeste kultiveerimisraskuste põhjusel). Kaasavusuuringu iga kliinilise proovi Ct-väärtus ekstrapoleeriti CDC hästi iseloomustatud GI ja GII proovide tuvastuspiiri (Lod) standardkõveraga uuringus saadud tiitriga.

^b kapsli RNA transkriptsioone.

21.4 Segavate ainete uuring

Xpert Norovirus testi toimivust uuriti otseselt väljaheite potentsiaalsete segavate ainete olemasolu suhtes. Potentsiaalsete segavate ainete hulka kuulusid hemoglobiin, mutsiin, kolesterool, triglütseriidid ja täisveri, koos teiste endogeensete ja eksogeensete ainetega loetletud järgnevatel tabelites. Tabel 10

Negatiivseid proove testiti 8. replikaadis iga negatiivse väljaheitemaatriksis oleva aine mõju määramiseks proovide töötlemise kontrolli (SPC) toimivusele. Positiivseid proove testiti 8. replikaadis iga aine suhtes ühe noroviiruse GI ja ühe noroviiruse GII kliinilise isolaadiga LoD läheduses.

Kõiki tulemusi võrreldi negatiivses väljaheitemaatriksis valmistatud positiivsete ja negatiivsete kontrollidega. Kõik kinnitatud positiivsed ja negatiivsed proovikontrollid tuvastati korrektselt Xpert Norovirus testi kasutades.

Xpert Norovirus testi inhibeerimist täheldati bensalkooniumkloriidi olemasolul (1% kaal/maht, 0,2% kaal/maht, ja 0,04% kaal/maht). Vale-negatiivseid testitulemusi tuvastati noroviiruse GII sihtmärgil bensalkooniumkloriidi (1% kaal/maht) olemasolul. Baariumsulfaadi (5% kaal/kaal) olemasolul täheldati statistiliselt olulist inhibeerimismõju noroviiruse GII Ct lävel positiivsetes proovides võrreldes kontrolliga (p-väärtus <0,05). Statistiliselt olulist mõju ei täheldatud noroviiruse GII Ct lävel kontrolliga võrreldes bariumsulfaadi olemasolul (1% kaal/kaal).

Teisi potentsiaalselt segavaid inhibeerivaid aineid ja nende ainete valenegatiivseid tulemusi ei tuvastatud.

Tabel 10. Potentsiaalselt segavad ained Xpert Norovirus analüüsis

Endogeensed ained		
Aine	Kirjeldus/toimeaine	Testitud kontsentratsioon
Kolesterool	Väljaheite rasv/kolesterool	5% kaal/maht
Hemoglobiin	Inimese hemoglobiin	12,5% kaal/maht
Mutsiin	Puhastatud mutsiini valk	5% kaal/maht
Steariinhape/palmitiinhape (1:1)	Rasvhapped/ steariinhape, palmitiinhape	5% kaal/kaal
Triglütseriid	Väljaheite rasva/triglütseriidi segu	5% kaal/maht
Täisveri	Inimese täisveri	10% maht/maht
Eksogeensed ained		
Aine	Kirjeldus/toimeaine	Testitud kontsentratsioon
Atsetaminofeen	Atsetaminofeen	5% kaal/maht
Amoksitsilliin	Antibiootikum/amoksitsilliin	5% kaal/maht
Ampitsilliin	Ampitsilliin Naatriumsool	152 µmol/l
Aspartaam	Aspartaam	5% kaal/maht
Bariumsulfaat	Kontrastaine/bariumsulfaat	5 % kaal/kaal, 1% kaal/kaal
Bensalkooniumkloriid Kommertsalkohol	Antiseptilised rätikud/ bensalkooniumkloriid etanoolis	1 %, 0,2 %, 0.04 % kaal/maht
Vismuti subsalitsülaad	Vismut (III) subsalitsülaad (Peptobismoli üks toimeaine)	1% kaal/maht
CaCO ₃	Kaltsiumkarbonaat	5% kaal/maht
Hüdrokortisoon	Hüdrokortisoon	50% kaal/maht
Ibuprofeen	Ibuprofeen	5% kaal/maht
Imoodium	Loperamiid HCl	5% (maht/maht)
Kaopektaat	Atapulgiit	5 mg/ml
Metronidasool	Metronidasool	5% kaal/maht

Endogeensed ained		
Mükostatiin	Nüstatiin	50% kaal/kaal
Naprosüün	Naprokseennaatrium	2,2 µmol/ml
Novaluzid	Mg(OH) ₂ Al(OH) ₃ ja MgCO ₃	5% kaal/maht
Polümüksiin b sulfaat Batsitriini tsink	Polüsporiin / polümüksiin b sulfaat ja Batsitratsiin tsink	50% kaal/maht
Pursenniid	Sennaglükosiidid	5% kaal/maht
Rexall lahustav mineraalõli	Mineraalõli	50% (maht/maht)

21.5 Saastumise ülekandumise uuring

Tehti uuring eesmärgiga demonstreerida, et ühekordselt kasutatavad iseseisvad GeneXpert-kassetid ennetavad ristasaastumist negatiivsetes proovides kui samas GeneXpert moodulis on eelnevalt töödeldud kõrgelt positiivseid proove. Uuring koosnes samas GeneXpert moodulis töödeldud negatiivsest proovist, kohe järgnevalt kõrgelt positiivse Norovirus GII prooviga. Seda testimisskeemi korrati 21 korda kahe GeneXpert moodulil vahel, kokku 42 käivitust, saades tulemuseks 20 positiivset ja 22 negatiivset proovi. Kõik 19 positiivsed proovid tuvastati õigesti: **NORO GI MITTE TUVASTATUD (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII TUVASTATUD (NORO GII DETECTED)** ja üks positiivne proov tuvastati nagu **VIGA (ERROR)**. Kõik 22 negatiivset proovi tuvastati õigesti: **NORO GI MITTE TUVASTATUD (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII MITTE TUVASTATUD (NORO GII NOT DETECTED)**.

22 Reprodutseeritavus

Testiti erineva kontsentratsiooniga noroviruse GI ja noroviruse GII 7. proovi paneeli kaks korda viiel erineval päeval kahe erineva operatori poolt, kolmes tegevuskohas (7 proovi x 2 korda/päevas x 5 päeva x 2 operatort x 3 tegevuskohta). Ühte partiidi Xpert Norovirus testikassette kasutati igas 3 testivas laboris. Xpert Norovirus test sooritati Xpert Norovirus testi protseduuri kohaselt. Tulemuste kokkuvõtet vt Tabel 11.

Tabel 11. Reprodutseeritavuse tulemuste kokkuvõte

Proovi ID	Labor 1	Labor 2	Labor 3	Üldine
Neg	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
GI - Kõrge Neg	30,0% (6/20)	15,0% (3/20)	30,0% (6/20)	25,0% (15/60)
GI - Madal Pos	100% (20/20)	85,0% (17/20)	95,0% (19/20)	93,3% (56/60)
GI - Kesk. Pos	100% (19/19)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (59/59) ^a
GII - Kõrge Neg	25,0% (5/20)	30,0% (6/20)	35,0% (7/20)	30,0% (18/60)
GII - Madal Pos	100% (20/20)	95,0% (19/20)	90,0% (18/20)	95,0% (57/60)
GII - Kesk. Pos	95,0% (19/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	98,3% (59/60)

^a Üks proov 2x määratu

Testi Xpert Norovirus reprodutseeritavust hinnati ka fluorestsentssignaali järgi, väljendatuna iga tuvastatud sihtmärgi Ct väärtusena. Paneeli kõigi liikmete keskmised, standardhälbed (SD) ja variatsioonikoeffitsiendid (CV) on laborite, päevade, partiide ja operatritevahelise võrdlusena esitatud Tabel 12.

Tabel 12. Reprodutseeritavusandmete kokkuvõte

Proov	Analüüsi kanal (analüüt)	N ^a	Keskmine Ct	Laborite vahel		Päevade vahel		Operaatorite vahel		Analüüsi sisene		Kokku	
				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 - Kõrge Neg	GI	60	39,4	0	0	0,46	1,2	0	0	1,80	4,6	1,86	4,7
GI - Madal Pos	GI	59	37,9	0,29	0,8	0	0	0,36	1,0	1,03	2,7	1,13	3,0
GI - Kesk. 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 - Kõrge Neg	GII	54	38,9	0	0	0	0	0,77	2,0	1,77	4,5	1,93	5,0
GII - Madal Pos	GII	60	37,3	0	0	0	0	0,58	1,6	1,33	3,6	1,45	3,9
GII - Kesk. Pos ^b	GII	59	34,3	0,22	0,6	0	0	0	0	0,45	1,3	0,50	1,5

^a Tulemust 60-st mille Ct väärtus pole null.

^b n=3 proovi võõrtulemused (2 GI Kesk. Pos ja 1 GII Kesk. Pos) mis olid suuremad kui 5-kordne standardhälve üle keskmise peeti võõrtulemusteks ja kõrvaldati analüüsist.

23 Instrumendi süsteemi täpsus

Teostati ettevõttesisene uuring võrreldamaks GeneXpert Dx ja GeneXpert Infinity instrumendisüsteemide toimivust. Kaks operaatorit testisid 12 erineval päeval 7 erineva kontsentratsiooniga noroviirus GI ja noroviirus GII prooviga paneeli. Iga operaator käivitas igat proovi paneeli neli korda päevas mõlemal instrumendisüsteemil (7 proovi x 4 korda päevas x 12 päeva x 2 operaatorit x 2 instrumendisüsteemi). Uuringu jaoks kasutati kolme partiid Xpert Norovirus proovikassette. Xpert Norovirus test sooritati Xpert Norovirus protseduuri kohaselt. Tulemuste kokkuvõtet vt Tabel 13.

Tabel 13. Instrumendisüsteemi täpsuse tulemuste kokkuvõte (Dx vs. Infinity).

Proov	GeneXpert Dx			Infinity			Üldühilduvuse % proovide kaupa
	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 - Kõrge 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 - Madal 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 - Kesk. Pos	100% ^a (47/47)	100% (48/48)	100% (95/95)	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (96/96)	100% (191/191)
GII - Kõrge 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 - Madal 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)

Proov	GeneXpert Dx			Infinity			Üldühilduvuse % proovide kaupa
	Op 1	Op 2	Inst	Op 1	Op 2	Inst	
GII - Kesk. Pos	100% (48/48)	100% (48/48)	100% (96/96)	100% (48/48)	100% ^b (47/47)	100% (95/95)	100% (191/191)

^a Ühte GI Kesk. Pos proovi ei testitud.

^b Üks GII Kesk. Pos proov määratu ja mitte uuesti testitud.

Testi Xpert Norovirus täpsust hinnati ka fluoretsentssignaali järgi, väljendatuna iga tuvastatud sihtmärgi Ct väärtusena. Paneeli kõigi liikmete keskmine, standardhälbed (SD) ja variatsioonikoefitsiendid (CV) on instrumentide-, partiide-, päevade-, operaatorite- ja testidevahelise võrdlusena esitatud Tabel 14.

Tabel 14. Täpsusandmete kokkuvõte

Proov	Analüüsi kanal (analüüt)	N ^a	Keskmine Ct	Instrumentide vahel		Partiide vahel		Päevade vahel		Operaatorite vahel		Analüüsi sisene		Kokku	
				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 - Kõrge 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 - Madal 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 - Kesk. 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 - Kõrge 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 - Madal 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 - Kesk. 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 tulemusi 192-st, mille Ct väärtus pole null.

24 Viited

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 (refer to latest edition, available at <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 Cepheidi peakontorite aadressid

Ettevõtte peakontor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Euroopa peakontor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

26 Tehniline abi

Enne Cepheidi tehnilise toe poole pöördumist koguge järgmine teave.

- Toote nimetus
- Partii number
- Instrumendi seerianumber
- Veateated (olemasolu korral)
- Tarkvaraversioon ja olemasolu korral arvutihoolduse sildi number

Kontaktandmed

USA


















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

Prantsusmaa

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

Kõigi Cepheidi tehnilise toe kontorite kontaktandmed on saadaval meie veebisaidil www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

27 Sümbolite tabel

Sümbol	Tähendus
	Katalooginumber
	<i>In vitro</i> diagnostiline meditsiiniseade
	Korduvalt mitte kasutada
	Partii kood
	Juhinduge kasutusjuhendist
	Ettevaatust!
	Tootja
	Tootmisriik
	Sisaldab piisavalt <i>n</i> testi jaoks
	Kontroll
	Aegumiskuupäev
	CE-märgis – vastavus Euroopa nõuetele
	Temperatuuripiirang
	Bioloogilised ohud
	Hoiatus
	Volitatud esindaja Šveitsis
	Importija



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Rootsi



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



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



28 Redaktsioonijalugu

Jaotis	Muudatuse kirjeldus
Sümbolite tabel	Lisati CH REP ja importija sümbolid ja definitsioonid sümbolite tabelisse. Lisati CH REP ja importija teave koos Šveitsi aadressiga.
Redaktsioonijalugu	Uuendati redaktsioonijaloo tabelit.