

Xpert[®] Norovirus

REF GXNOV-CE-10

Bruksanvisning

IVD CE

Varumärken, patent och copyright-uttalanden

Cepheid[®], Cepheid-logotypen, GeneXpert[®], och Xpert[®] är varumärken som tillhör Cepheid, registrerade i USA och andra länder.

Alla andra varumärken tillhör respektive ägare.

KÖPET AV DENNA PRODUKT ÖVERFÖR DEN ICKE-ÖVERFÖRBARA RÄTTIGHETEN TILL KÖPAREN ATT ANVÄNDA PRODUKTEN I ENLIGHET MED DENNA BRUKSANVISNING. INGA ANDRA RÄTTIGHETER ÄR UTTRYCKLIGEN ÖVERFÖRDA, UNDERFÖRSTÅDDA ELLER VIA ESTOPPEL. DESSUTOM MEDFÖLJER INGA RÄTTIGHETER FÖR ÅTERFÖRSÄLJNING VID KÖPET AV DENNA PRODUKT.

© 2014–2023 Cepheid.

Se avsnitt 24 Revisionshistorik för en detaljerad beskrivning av ändringar.

Xpert[®] Norovirus

Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.

1 Proprietary Name

Xpert[®] Norovirus

2 Allmänt namn

Xpert Norovirus

3 Avsedd användning

Cepheid Xpert[®] Norovirus-testen utförd på GeneXpert[®]-instrumentsystemen, är en kvalitativ *in vitro*-diagnostisk test för identifieringen och differentieringen av norovirus genogrupp I- och genogrupp II-RNA från färsk eller obehandlad flytande eller mjuka avföringsprov insamlade från individer med symtom på gastroenterit. Testet använder automatiserad omvänd transkriptaspolymeraskedjereaktion (RT-PCR) i realtid för att detektera norovirus RNA. Xpert Norovirus-testen är avsedd att hjälpa till vid diagnosen av norovirusinfektion när den används tillsammans med klinisk utvärdering, laboratoriefynd och epidemiologisk information. Assayen hjälper också till vid detektionen och identifieringen av norovirusinfektioner vid utbrott.

4 Sammanfattning och förklaring

Norovirus är enkelsträngade RNA, icke-inkapslade virus i genuset *Norovirus*, familjen *Caliciviridae*, vilken orsakar akut gastroenterit hos människor och andra däggdjur. Norovirusprototypen identifierades först som orsaken till ett utbrott av gastroenterit i Norwalk, Ohio 1968.¹ Det uppskattas att norovirus är etiologiskt agens i över 23 miljoner fall av gastroenterit varje år i USA, vilket utgör cirka 60 % av alla fall med akut gastroenterit.² Norovirus kan klassificeras i fem olika genogrupper av vilka genogrupp I (GI) och genogrupp II (GII) orsakar majoriteten av infektioner hos människor.

Norovirus är en huvudsak till gastroenterit i hela världen. De drabbar alla åldrar och är ofta involverade i utbrott på kommersiella inrättningar, t.ex. äldreboende, sjukhus, daghem, fängelser och kryssningsfartyg.³⁻⁶ Symtom på norovirusinfektion är vanligtvis diarré, kräkningar, magkramp, illamående och feber. Sjukdomen är normalt självbegränsande men tecken och symtom kan föreligga under flera dagar. Hos de yngsta, äldre och immunkomprometterade kan sjukdomen bli livshotande på grund av dehydrering. Vanliga namn som förknippas med gastroenterit orsakad av norovirus är vinterkräksjukan, maginfluensa, akut icke-bakteriell gastroenterit och virusgastroenterit. Norovirus kan endast odlas i mycket specialiserade cellodlingssystem.⁷ Elektronmikroskopi kan användas för att direkt visualisera norovirus i fekala prov men har dålig sensitivitet.⁸

Kommersiellt tillgängliga enzymimmunoassayer (EIS:er) har visat sig vara användbara i situationer med norovirusutbrott. Emellertid är kommersiellt tillgängliga EIA:er endast användbara när prevalensen av norovirusinfektion är hög på grund av låg assaysensitivitet. Dessutom rekommenderar aktuella CDC-riktlinjer att alla negativa EIA-resultat ska bekräftas med molekylära metoder.⁸ De idag tillgängliga EIA:erna är kända för att ha låg sensitivitet (36–80 %) jämfört med RT-PCR-metoderna och låg till bra specificitet (47 %–100 %) beroende på analyseringsmiljön.⁹⁻¹⁵ I Europa och Japan, där kommersiellt tillgängliga molekylärtester finns, kräver testerna molekylära tekniker med hög utbildning och enligt design, tvingar analyseringen att utföras i ett parti-läge, vilket resulterar i fördröjningar i rapporteringen. Under aktuella CDC-riktlinjer rekommenderas sjukvårdspersonal att beakta utvecklingen och godkännandet av inrättningens rutiner att möjliggöra klinisk och virologisk verifiering av misstänkta fall av symtomatisk norovirusinfektion under samtidig genomförande av snabba kontrollåtgärder för att reducera storleken av ett potentiellt norovirusutbrott.¹⁶ Xpert Norovirus-testen ger en on-demand, snabb, noggrann molekylärtest för att underlätta verifiering och initiering av snabba kontrollåtgärder av norovirus, oavsett prevalensfrekvens.

5 Metodens princip

Testet är automatiserat och använder omvänd transkriptaspolymeraskedjereaktion (RT-PCR) i realtid för att detektera specifika virusgensekvenser förknippade med norovirus genogrupp I och genogrupp II. Avföringsprov insamlas från individer med symtom på akut gastroenterit och transporteras till laboratoriet i en ren behållare. En svabb förs in i avföringsprovet och placeras sedan i ett rör innehållande provreagens. Efter en kort vortexing överförs det eluerade provet till den kasserbara vätskekassetten provkammaren (GeneXpert-kassetten). GeneXpert-kassetten laddas upp på GeneXpert-instrumentsystemets plattform, som utför automatiserad provbearbetning, utan manuell hjälp, samt RT-PCR i realtid för identifieringen och differentieringen av norovirus genogrupp I och genogrupp II..

GeneXpert-instrumentsystemen automatiserar och integrerar provförberedelse, nukleinsyraextraktion och -amplifiering, samt detektion av målsekvenser i enkla eller komplexa prov med omvänt transkriptas-PCR (RT-PCR) och realtids-PCR-tester. Systemen består av ett instrument, en personator och förladdad mjukvara för att köra tester och granska resultaten. Systemen kräver användning av kasserbara GeneXpert-kassetter för engångsbruk som rymmer RT-PCR- och PCR-reagenserna och som står för RT-PCR- samt PCR-processerna. På grund av att kassetterna är fristående är korskontaminering mellan prov minimerad. För en fullständig beskrivning av systemen, se tillämplig *GeneXpert Dx-användarmanual* eller *GeneXpert Infinity-användarmanual*.

Xpert Norovirus-testen omfattar reagenser för detektionen av nukleinsyrasekvenser för norovirus genogrupp I och genogrupp II från färsk eller obehandlade flytande eller mjuka avföringsprov insamlade från individer med symtom på akut gastroenterit. En provbearbetningskontroll (SPC) och en probe check kontroll (PCC) är också inkluderade i kassetten. SPC ingår för att kontrollera tillfredsställande bearbetning av målvirus och för att övervaka förekomsten av hämmare i PCR-reaktionen. PCC verifierar rehydrering av torr reagens, PCR-rörets fyllning i kassetten, probens integritet och färgstabilitet.

6 Reagenser och instrument

6.1 Material som tillhandahålls

Xpert Norovirus-testkitet (katalognr GXNOV-CE-10) innehåller tillräckligt med reagenser för att bearbeta 10 prov eller kvalitetskontrollprov. Kitet innehåller följande:

Xpert Norovirus-testkassetter med integrerade reaktionsrör	10
<ul style="list-style-type: none"> • Kula 1, kula 2 och kula 3 (frostorkade) • Elueringsreagens • Sköljreagens • Bindande reagens (guanidintiocyanat) 	1 av varje per kasset 1,5 ml per kasset 1,0 ml per kasset 2,7 ml per kasset
Provreagens (guanidintiocyanat)	10 x 2,0 ml per flaska
CD	1 per kit
<ul style="list-style-type: none"> • Assay Definition File (ADF) • Anvisningar om hur man importerar ADF in i -mjukvaran • Bruksanvisning (bruksanvisning) 	

Anm Säkerhetsdatabladet (SDS) finns tillgängliga på www.cepheid.com eller www.cepheidinternational.com under fliken **SUPPORT**.

Anm Bovint serumalbumin (BSA) i kulorna inuti denna produkt producerades och tillverkades enbart från bovin plasma insamlad i USA. Inget protein från idisslare eller annat djurprotein gavs till djuren. Djuren testades och godkändes före och efter döden. Under bearbetning blandades inte materialet med andra djurmaterial.

7 Förvaring och hantering

- Förvara Xpert Norovirus-testkassetterna och reagenserna vid 2–8°C.
- Använd inte reagenser eller kassetter som har passerat utgångsdatumet.
- Öppna inte ett kassetlock förrän du är klar att genomföra testningen.
- Använd kassetten inom 30 minuter efter öppnandet av kassetlocket.

8 Nödvändiga material som inte tillhandahålls

- GeneXpert Dx-system eller GeneXpert Infinity-systemet (katalognummer varierar med konfiguration): GeneXpert-instrument, dator med proprietär GeneXpert-mjukvara version 4.3 eller senare, handhållen streckkodskanner och användarmanual.
- Skrivare: Kontakta Cepheid försäljningsrepresentant för att arrangera inköpet av en rekommenderad skrivare.
- Vortexblandare
- Kasserbara transferpipetter
- Kasserbar torr svabb med rayonspets för engångsbruk (SDPS-120) eller likvärdig rayonsvabb för överföring av avföringsprov från provbehållaren till flaskan med provreagens
- Ren provbehållare utan konserveringsmedel

9 Tillgängliga material som inte tillhandahålls

- ZeptoMetrix NATrol™ rotavirusstam (katalog nr NATROTA-6MC) som extern negativ kontroll.
- ZeptoMetrix NATrol™ norovirus GI-stam och NATrol™ norovirus GII-stam (katalog nr NATNOVI-6MC och NATNOVII-6MC) som externa positiva kontroller.

10 Varningar och försiktighetsåtgärder

10.1 Allmänt

- Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.
- Behandla alla biologiska prov, inklusive använda kassetter och reagenser, som om de kan överföra smittsubstanten. På grund av att det ofta är omöjligt att veta vilket som kan vara smittsamt ska alla biologiska prov behandlas med sedvanliga försiktighetsåtgärder. Riktlinjer för provhantering finns tillgängliga hos U.S. Centers for Disease Control and Prevention¹⁹ och Clinical and Laboratory Standards Institute.²⁰
- Biologiska prov, överföringsanordningar och använda kassetter bör anses kunna överföra smittsubstanter som kräver sedvanliga försiktighetsåtgärder. Följ din institutions rutiner för miljöavfall för korrekt bortskaffande av använda kassetter och oanvända reagenser. Dessa material kan uppvisa egenskaper som kemiskt farligt avfall som kräver specifika nationella eller regionala bortskaffningsförfaranden. Om nationella eller regionala föreskrifter inte ger tydliga riktlinjer för korrekt bortskaffande ska biologiska prov och använda kassetter kasseras enligt WHO:s (Världshälsoorganisationens) föreskrifter om hantering och bortskaffande av medicinskt avfall. Kontakta din institutions miljöavdelning gällande korrekt avyttrande av använda kassetter och oanvända reagenser.

10.2 Prov


- Upprätthåll korrekta förvaringsförhållanden under provtransport för att säkerställa provets integritet (se Avsnitt 12. Provinsamling, transport och förvaring). Provstabilitet under andra transportförhållanden än dem som rekommenderas, har inte utvärderats.
- Korrekt provinsamling, lagring och transport är avgörande för korrekta resultat.

10.3 Assay/reagens

- Ersätt inte Xpert Norovirus-testreagenser med andra reagenser.
- Öppna inte Xpert Norovirus-testens kassetlock förrän du är klar att tillsätta ett prov.
- Använd inte en kasset som har tappats efter uttagning från kitet eller skakats efter det att kassetlocket har öppnats. Om kassetten skakas eller tappas efter öppnandet av locket kan falska eller icke-specifika resultat erhållas.
- Placera inte provets ID-etikett på kassetlocket eller på streckkodsetiketten.
- Använd inte en kasset om den verkar våt eller om lockförseglingen verkar vara bruten.
- Provreagensen är en klar, färglös vätska. Använd inte provreagensen om den är grumlig eller missfärgad.
- Använd inte en kasset som har ett skadat reaktionsrör.

- Varje Xpert Norovirus-testkassett för engångsbruk används för att bearbeta en test. Återanvänd inte använda kassetter.
- För att undvika kontaminering av prov eller reagenser rekommenderas god laboratoriesed och byte av handskar mellan hanteringen av varje patientprov. Rengör arbetsytan/-områdena regelbundet med 10 % blekmedel och torka sedan av ytan igen med 70 % etanol eller isopropylalkohol före och efter bearbetning av Xpert Norovirus-prov.
- Prov kan innehålla höga nivåer av organismer. Säkerställ att provbehållarna inte kommer i kontakt med varandra. Byt handskar om de kommer i direkt kontakt med provet och efter bearbetningen av varje prov för att undvika kontaminering av andra prov.

11 Kemiskt farliga ämnen^{19,20}

- FN GHS faropiktogram 
- Signalord: VARNING
- **FN GHS riskuttalande:**
 - Skadligt vid förtäring.
 - Orsakar mild hudirritation.
 - Orsakar ögonirritation.
- FN GHS skyddsangivelser:
 - **Förebyggande**
 - Tvätta grundligt efter användning.
 - **Svar**
 - Vid obehag, kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRAL eller läkare.
 - Vid hudirritation: Sök läkarhjälp.
 - VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja.
 - Vid bestående ögonirritation: Sök läkarhjälp.
 - **Förvaring/kassering**
 - Avyttra innehållet och/eller behållaren i enlighet med lokala, regionala, nationella och/eller internationella förordningar.

12 Provinsamling, transport och förvaring

1. Insamla det obearbetade eller färska flytande eller mjuka avföringsprovet i en ren behållare utan konserveringsmedel. Följ inrättningens riktlinjer för insamling av prov för analysering av norovirus.
2. Märk behållaren med avföringsprovet med patientnamn och prov-ID och skicka till laboratoriet.
3. Förvara provet vid 2–8 °C. Provet är stabilt i upp till två dagar när det förvaras vid 2–8 °C.

13 Metod

13.1 Förbereda kassetten

Anm Starta testen inom 30 minuter från det att provreagensen tillsatts till kassetten.

Hur man adderar prov till kassetten:

1. Avlägsna kassetten och flaskan med provreagens från kitet.
2. Doppa en svabb i det obearbetade eller färska flytande eller mjuka avföringsprovet. Se Figur 1 för den korrekta mängden prov som ska användas för Xpert Norovirus-testen.

Anm Linda steril gasvåg runt både svabbs skaft och öppningen på flaskan för att minimera risken för kontaminering. Täck inte hela svabbfiberspetsen med avföring. Se Figur 1. För mycket avföring kan leda till fel eller ogiltiga resultat.



Figur 1. Provinsamling på svabb

- Efter borttagning av locket från flaskan med provreagens, för in svabben med avföringsprovet i flaskan innehållande provreagensen.
- Håll i svabbens skaft nära flaskans kant. Lyft svabben några millimetrar från flaskbotten och böj skaftet över flaskans kant för att bryta av det och lämna en tillräckligt kort svabb för att kunna passa in svabben i flaskan och stänga locket ordentligt.
- Stäng locket på flaskan med provreagensen och vortexa vid hög hastighet i tio sekunder.
- Öppna kassetts lock. Med användning av en ren transferpipett (tillhandahålls inte), överför hela innehållet av flaskan med provreagensen till Xpert Norovirus-testkassetts provkammare. Se Figur 2.
- Stäng kassetlocket och starta testen inom 30 minuter.



Figur 2. Xpert Norovirus-kassett (vy från ovan)

13.2 Starta testen

Anm Innan du startar testen ska du försäkra dig om att assay definition file (ADF) för Xpert Norovirus-testen importerats in i mjukvaran. Detta avsnitt anger de grundläggande stegen för att köra testen. För detaljerade anvisningar, se *GeneXpert Dx-systemets användarmanual* eller *GeneXpert Infinity-systemets användarmanual*, beroende på vilken modell som används.

Anm De steg som du följer kan skilja sig åt om systemadministratören har ändrat systemets standardarbetsflöde.

- Sätt på GeneXpert-instrumenten:
 - Om du använder GeneXpert Dx-instrumentet, sätt först på instrumentet och sedan datorn. GeneXpert-mjukvaran startar automatiskt eller kan kräva en dubbelklickning på GeneXpert Dx-mjukvarans ikon på Windows®-skrivbordet eller
 - Om du använder GeneXpert Infinity-instrumentet, starta instrumentet. GeneXpert-mjukvaran startar automatiskt eller kan kräva en dubbelklickning på Xpertise-mjukvarans ikon på Windows-arbetsbordet.®
- GeneXpert-instrumentsystem Logga in till -mjukvaran med hjälp av ditt användarnamn och lösenord.

3. I GeneXpert-systemets fönster, klicka på **Skapa test (Create Test)** (GeneXpert Dx) eller **Beställningar (Orders)** och **Beställa test (Order Test)** (GeneXpert Infinity). Fönstret Skapa test (Create Test) öppnas.
4. Skanna (eller skriv in) Patient-ID (Patient ID) (valfritt). Om du skriver in Patient-ID (Patient ID), se till att du skriver in det rätt. Patient-ID (Patient ID) visas på den vänstra sidan i fönstret Granska resultat (View Results) och är förknippat med testresultatet.
5. Skanna eller skriv in Prov-ID (Sample ID). Om du skriver in Prov-ID (Sample ID), se till att du skriver in det rätt. Prov-ID (Sample ID) visas på den vänstra sidan i fönstret Granska resultat (View Results) och är förknippat med testresultaten.
6. Skanna streckkoden på Xpert Norovirus-testkassetten. Mjukvaran fyller automatiskt i rutorna i de följande fälten med hjälp av streckodsinformation: Välj assay (Select Assay), reagenslot-ID (Reagent Lot ID), kassetten serienummer (Cartridge SN) och utgångsdatumet (Expiration Date).

Anm Om streckkoden på Xpert Norovirus-kassetten inte skannas, upprepa testen med en ny kassett och följ proceduren i avsnittet Omtestningsmetod.

7. Klicka på **Starta test (Start Test)** (GeneXpert Dx) eller **Skicka (Submit)** (GeneXpert Infinity). Skriv in ditt lösenord i dialogrutan som visas.
8. För GeneXpert Infinity-systemet ska kassetten placeras på transportbandet. Kassetten kommer automatiskt att laddas, testen kommer att köras och den använda kassetten kommer att placeras i avfallsbehållaren.
eller
För GeneXpert Dx-instrumentet:
 - a) Öppna instrumentmodulens dörr med den blinkande gröna lampan och ladda kassetten.
 - b) Stäng dörren. Testet startas och den gröna lampan slutar att blinka. När testen är klar slutar lampan att lysa.
 - c) Vänta tills systemet frigör dörregeln innan du öppnar moduldörren och tar ut kassetten.
 - d) De använda kassetterna ska kasseras i lämpliga avfallsbehållare för prov enligt din institutions standardpraxis.

14 Granska och skriva ut resultat

Detta avsnitt anger de grundläggande stegen för att granska och skriva ut resultat. För flera detaljerade anvisningar om hur man granskar och skriver ut resultat, se *GeneXpert Dx-systemets användarmanual* eller *GeneXpert Infinity-systemets användarmanual*.

1. Klicka på ikonen **Granska resultat (View Results)** för att visa resultaten.
2. Klicka på knappen **Rapport (Report)** i fönstret Granska resultat (View Results) efter att testen har slutförts för att visa och/eller generera en rapportfil i PDF-format.

15 Kvalitetskontroll

15.1 Inbyggda kvalitetskontroller

Varje test inkluderar en sample processing control (SPC) och en probe check kontroll (PCC).

- **Provbearbetningskontroll (sample processing control, SPC):** Säkerställer att provet bearbetades korrekt. SPC innehåller Armored RNA® som ingår i varje kassett för att verifiera tillfredsställande bearbetning av provet. SPC verifierar att RNA har avgivits från viruset om organismen finns i provet och verifierar att probbearbetningen är tillfredsställande. Dessutom detekterar denna kontroll provassocierad inhibering av RT-PCR- och PCR-reaktioner. SPC ska vara positivt i ett negativt prov och kan vara negativt eller positivt i ett positivt prov. SPC godkänns om det uppfyller validerade acceptanskriterier.
- **Probe check kontroll (PCC):** Före start av PCR-reaktionen, mäter GeneXpert Dx-systemet eller GeneXpert Infinity-systemet fluorescenssignalen från proberna (SPC, QC1 och QC2, en för var och en av de båda reagenskolorna) för att övervaka rehydreringen av kulan, fyllningen av reaktionsröret, probeintegriteten och färgstabiliteten. Probekontrollen godkänns om den uppfyller de tilldelade acceptanskriterierna.

15.2 Externa kontroller

- Externa kontroller: ZeptoMetrix NATrol rotavirus-stam (katalog nr NATROTA-6MC) som extern negativ kontroll och ZeptoMetrix NATrol norovirus GI-stam och NATrol norovirus GII-stam (katalog nr NATNOVI-6MC och

NATNOVII-6MC) är externa positiva kontroller som kan användas enligt lokala, statliga och kommunala godkända organisationer, som tillämpligt.

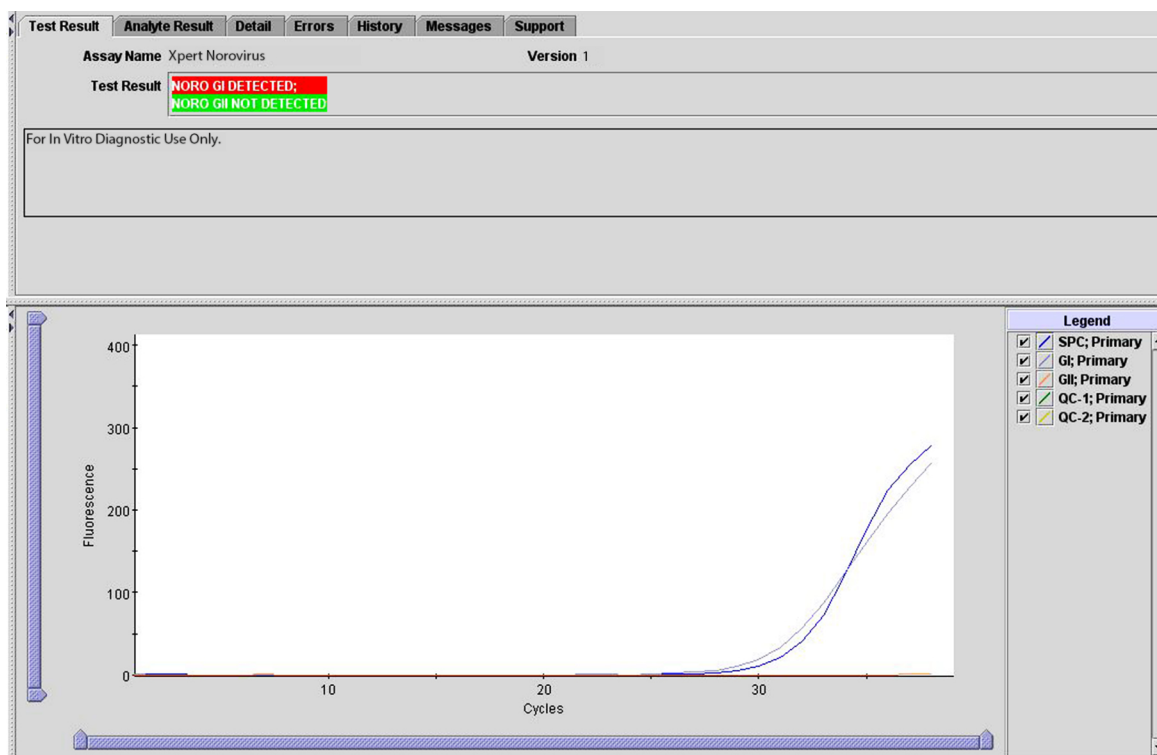
16 Tolkning av resultat

Resultaten tolkades av GeneXpert-instrumentsystemfrån uppmätta fluorescenssignaler och inneslutna beräkningsalgoritmer och kommer att visas i fönstret Granska resultat (View Results). Möjliga resultat visas i Tabell 1.

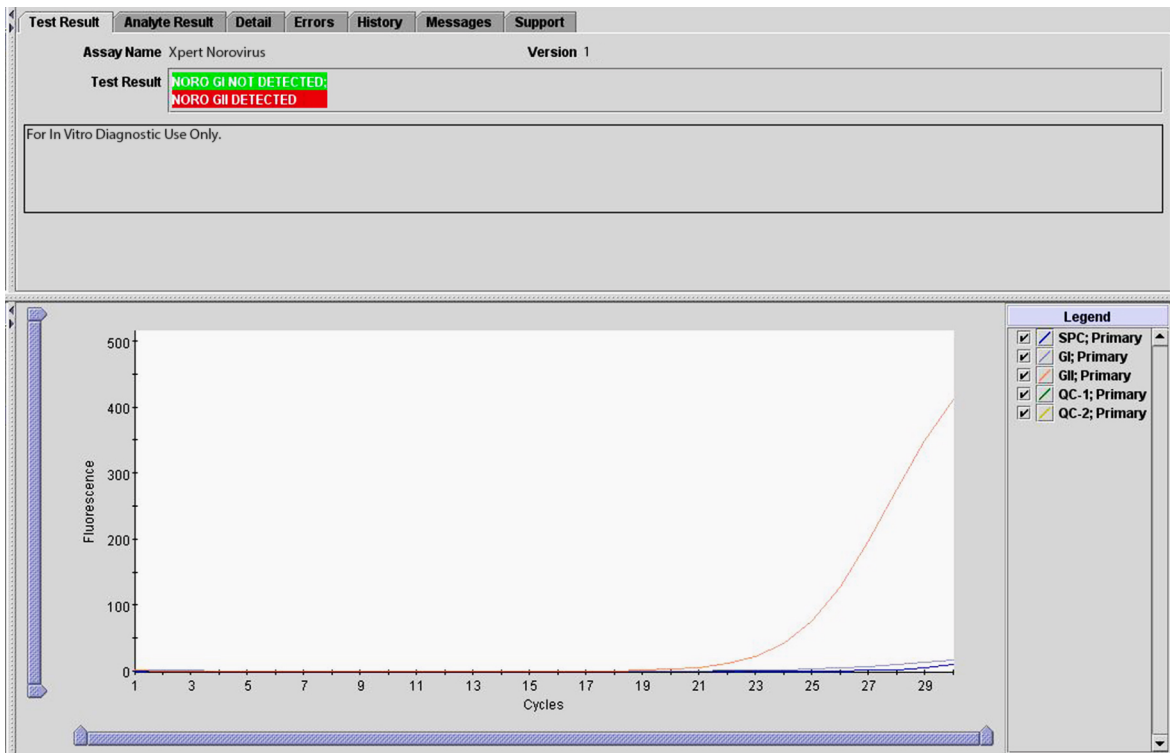
Tabell 1. Xpert Norovirus-testens resultat och tolkning

Resultat	Tolkning
NORO GI DETEKTERAD (NORO GI DETECTED), NORO GII INTE DETEKTERAD (NORO GII NOT DETECTED) Se Figur 3.	Norovirus genogrupp I (GI) RNA-sekvens är detekterad. <ul style="list-style-type: none"> Norovirus genogrupp I (GI)-målets RNA-sekvens har en Ct inom giltigt intervall och slutpunkt ovanför tröskelinställningen. SPC – Inte tillämpligt (NA); SPC ignoreras eftersom norovirus-målets amplifiering kan konkurrera med denna kontroll. PCC – GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.
NORO GI INTE DETEKTERAD (NORO GI NOT DETECTED), NORO GII DETEKTERAD (NORO GII DETECTED) Se Figur 4.	Norovirus genogrupp II (GII) RNA-sekvens är detekterad. <ul style="list-style-type: none"> Norovirus genogrupp II (GII)-målets RNA-sekvens har en Ct inom giltigt intervall och slutpunkt ovanför tröskelinställningen. SPC – Inte tillämpligt (NA); SPC ignoreras eftersom norovirus-målets amplifiering kan konkurrera med denna kontroll. PCC – GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.
NORO GI DETEKTERAD (NORO GI DETECTED), NORO GII DETEKTERAD (NORO GII DETECTED) Se Figur 5.	Norovirus genogrupp I (GI) RNA-sekvens är detekterad och Norovirus genogrupp II (GII) RNA-sekvens är detekterad. <ul style="list-style-type: none"> Norovirus genogrupp I (GI)-målets RNA-sekvens har en Ct inom giltigt intervall och slutpunkt ovanför tröskelinställningen. Norovirus genogrupp II (GII)-målets RNA-sekvens har en Ct inom giltigt intervall och slutpunkt ovanför tröskelinställningen. SPC – Inte tillämpligt (NA); SPC ignoreras eftersom norovirus-målets amplifiering kan konkurrera med denna kontroll. PCC – GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.
NORO GI INTE DETEKTERAD (NORO GI NOT DETECTED), NORO GII INTE DETEKTERAD (NORO GII NOT DETECTED) Se Figur 6.	Norovirus-målets RNA-sekvenser är inte detekterade. <ul style="list-style-type: none"> Norovirus-målets RNA-sekvenser är inte detekterade. SPC – GODKÄND (PASS); SPC har en Ct inom giltigt intervall och en slutpunkt över tröskelinställningen. PCC – GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.
OGILTIG (INVALID) Se Figur 7.	Närvaro eller frånvaro av norovirusmålets RNA-sekvenser kan inte fastställas. Upprepa testen enligt instruktionerna i Avsnitt 17.2. <ul style="list-style-type: none"> Norovirus GI – OGILTIGT (INVALID) Norovirus GII – OGILTIGT (INVALID) SPC – INTE GODKÄND (FAIL); SPC Ct ligger inte inom giltigt intervall och slutpunkten ligger under tröskelinställningen. PCC – GODKÄND (PASS); alla probekontrollresultat är godkända.

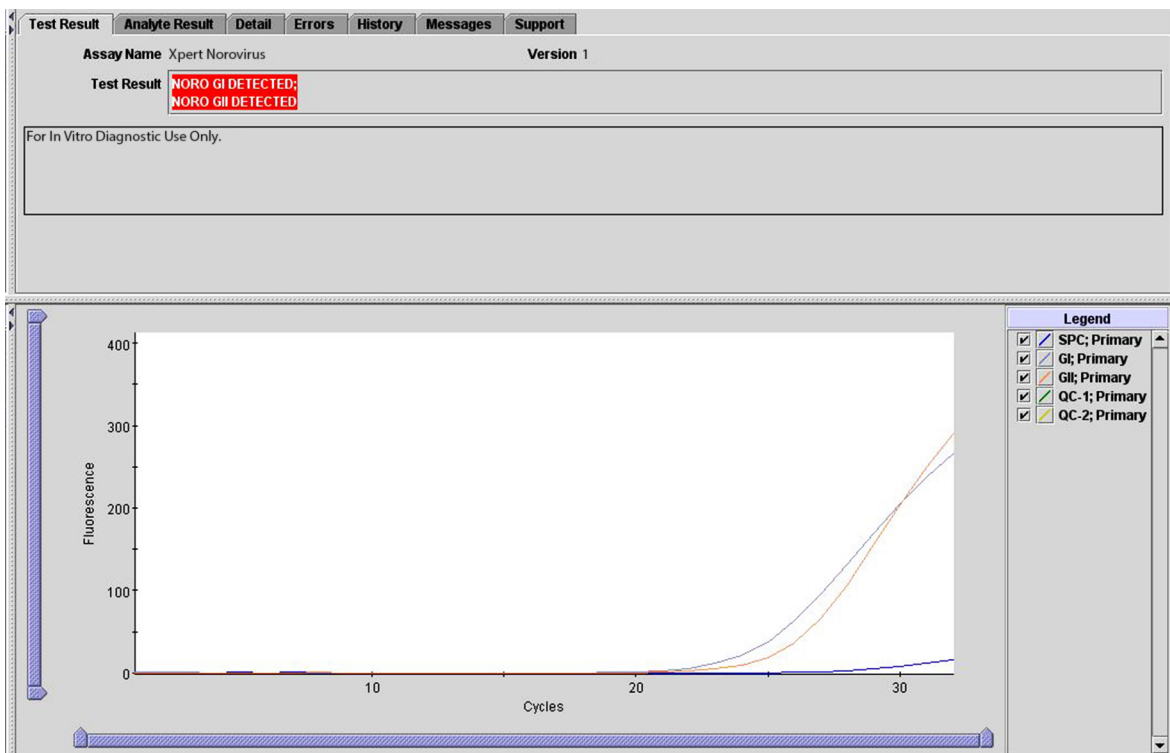
Resultat	Tolkning
FEL (ERROR)	<p>Närvaro eller frånvaro av norovirusmålets RNA-sekvenser kan inte fastställas. Upprepa testen enligt instruktionerna i Avsnitt 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Norovirus GI – FEL (ERROR) Norovirus GII – FEL (ERROR) PCC – EJ GODKÄND (FAIL)*; en eller flera av probekontrollerna är ej godkända. <p>* Om probekontrollen godkänns, orsakas felet av att den maximala tryckgränsen överskrider det acceptabla intervallet.</p>
INGET RESULTAT (NO RESULT)	<p>Närvaro eller frånvaro av norovirusmålets RNA-sekvenser kan inte fastställas. Upprepa testen enligt instruktionerna i Avsnitt 17.2. Ett INGET RESULTAT (NO RESULT) tyder på att otillräckligt med data insamlades. Användaren stoppade till exempel en pågående test eller ett strömavbrott uppstod.</p> <ul style="list-style-type: none"> Norovirus GI – INGET RESULTAT (NO RESULT) Norovirus GII – INGET RESULTAT (NO RESULT) PCC – Inte tillämplig (NA).



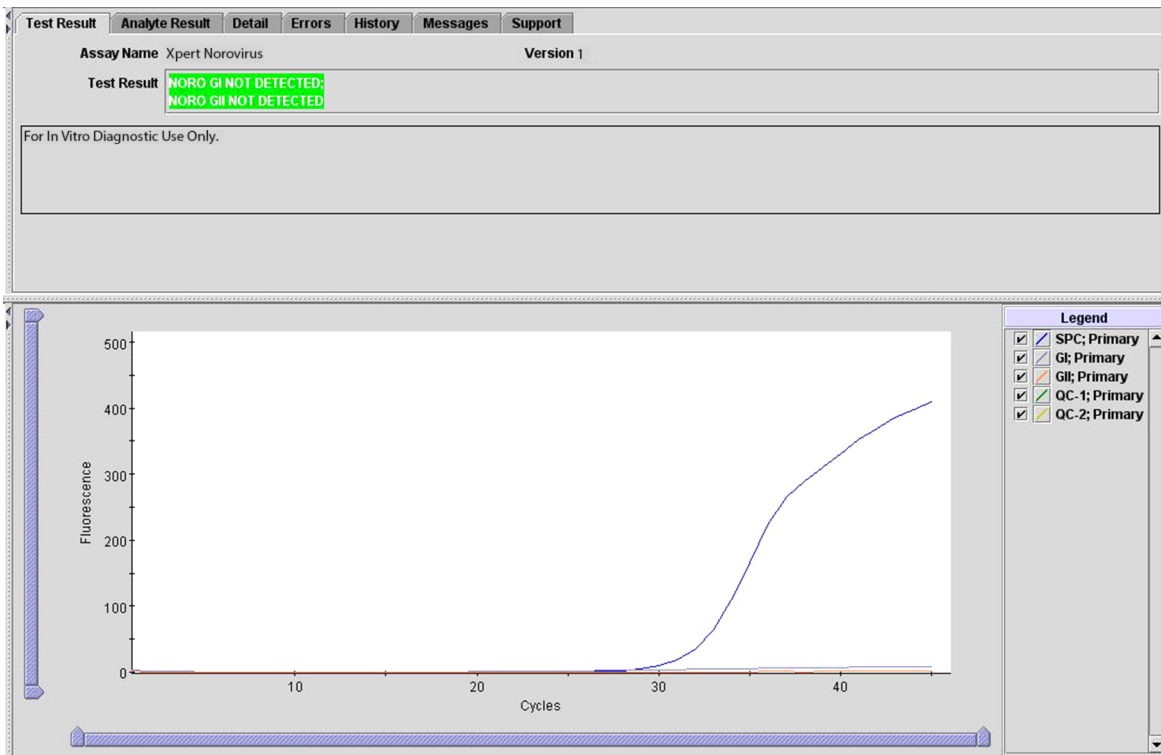
Figur 3. Norovirus GI detekterat; Norovirus GII inte detekterat



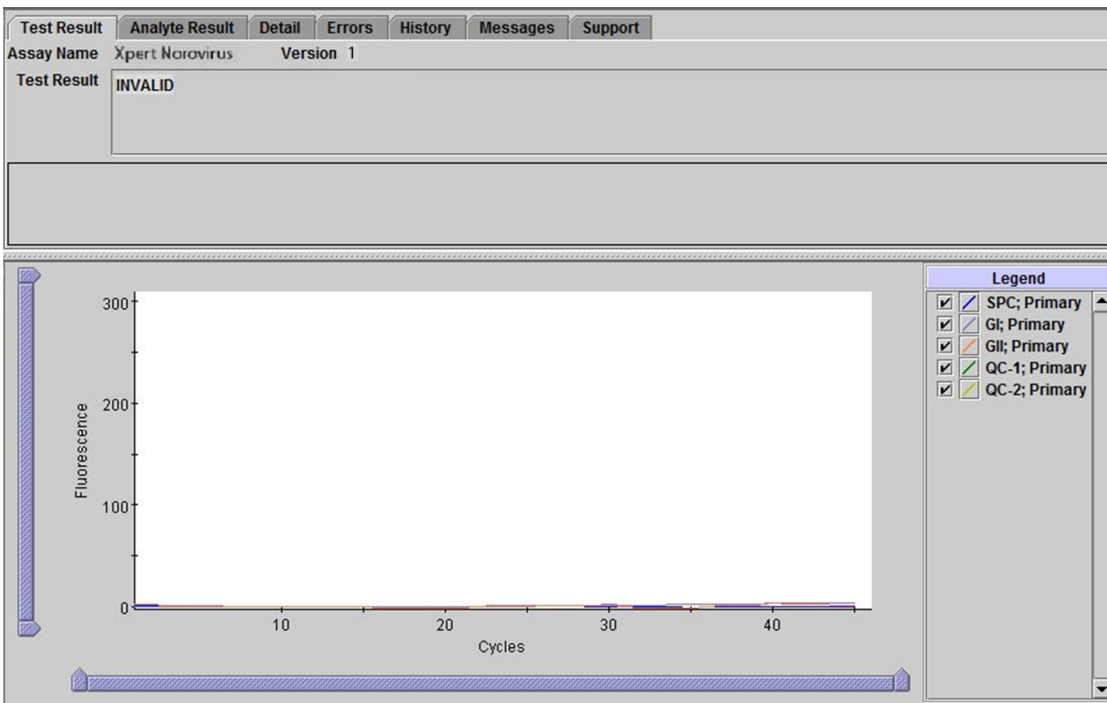
Figur 4. Norovirus GI inte detekterat; Norovirus GII detekterat



Figur 5. Norovirus GI detekterat; Norovirus GII detekterat



Figur 6. Norovirus GI inte detekterat; Norovirus GIi inte detekterat



Figur 7. OGILTIG (INVALID)

17 Omtestningar

17.1 Anledningar till att upprepa testen

Om något av nedanstående testresultat uppstår, gör om testen enligt anvisningarna i Avsnitt 17.2. Omtestningsmetod.

- Ett **OGILTIGT (INVALID)** resultat tyder på att SPC inte godkändes. Provet bearbetades inte korrekt, PCR inhiberades, eller provet insamlades inte korrekt.
- Ett **FEL (ERROR)**-resultat kan föreligga på grund av, men inte begränsat till, probe check kontroll-fel eller att maximala tryckgränser överskreds.
- Ett **INGET RESULTAT (NO RESULT)** tyder på att otillräckligt med data insamlades. Till exempel, användaren stoppade ett pågående test eller ett strömavbrott uppstod.

17.2 Omtestningsmetod

För att göra om testen för resultaten **OGILTIGT (INVALID)**, **FEL (ERROR)**, eller **INGET RESULTAT (NO RESULT)** använd en ny kassett (återanvänd inte kassetten) och en ny flaska med provreagens.

1. Avlägsna kassetten och flaskan med provreagens från Xpert Norovirus-testkitet.
2. Efter borttagning av locket från flaskan med provreagensen, doppa en svabb kortvarigt i den flytande eller mjuka avföringsprovet. Se Figur 8 för den korrekta mängden prov som ska användas för Xpert Norovirus-testen.

Anm Linda steril gasväv runt både svabbs skaft och öppningen på flaskan för att minimera risken för kontaminering. Täck inte hela svabbfiberspetsen med avföring. Se Figur 8. För mycket avföring kan leda till fel eller ogiltiga resultat.



Figur 8. Provinsamling på svabb

3. Efter borttagning av locket från flaskan med provreagens, för in svabben med avföringsprovet i flaskan innehållande provreagensen.
4. Håll i svabbs skaft nära flaskans kant. Lyft svabben några millimeter från flaskbotten och tryck skaftet mot flaskans kant för att bryta av det. Säkerställ att svabben är tillräckligt kort för att medge att locket kan sättas på ordentligt.
5. Stäng locket på flaskan med provreagensen och vortexa vid hög hastighet i tio sekunder.
6. Öppna kassetts lock. Med användning av en ren transferpipett (tillhandahålls inte), överför hela innehållet av provreagensen till Xpert Norovirus-testkassetts provkammare. Se Figur 2.
7. Stäng kassetlocket och starta testen inom 30 minuter.

18 Begränsningar

- Endast för in vitro-diagnostiskt bruk.
- Prestandan hos Xpert Norovirus-testen validerades med användning endast av metoderna i denna bruksanvisning.
- Modifiering av dessa metoder kan ändra testens prestanda. Resultat från Xpert Norovirus-testen ska tolkas tillsammans med andra laboratorieresultat och kliniska uppgifter som är tillgängliga för klinikern.
- Felaktiga testresultat kan uppstå från oriktig provinsamling, hantering och förvaring, provförväxling, eller på grund av att antal organismer ligger under analysens detektionsgräns. Försiktig följsamhet av instruktionerna i denna bruksanvisning är nödvändig för att undvika felaktiga resultat.

- Med färskas eller obehandlade flytande eller mjuka avföringsprov, kan test-interferens ses i närvaro av bariumsulfat (≥ 1 % w/w) och bensalkoniumklorid vid alla analyserade koncentrationer (1 % w/v, 0,2 %, w/v och 0,04 % w/v).
- Mutationer eller polymorfismer i primer- eller probebindande regioner kan påverka detektering av nya eller okända norovirus-varianter vilket resulterar i ett falskt negativt resultat.
- I händelsen av en blandinfektion med norovirus GI och GII där titern av en genogrupp är högre än titern i den andra genogruppen, kommer den genogrupp med den högsta titern av de två infektionerna att rapporteras som detekterad; genogruppen med den lägre titern kan rapporteras som inte detekterad.

19 Förväntade värden

I Xpert Norovirus-testens kliniska studie inkluderades sammanlagt 914 prospektivt insamlade färskas eller obehandlade flytande eller mjuka avföringsprov från sju studiecentra. Antalet och procent norovirus GI- och norovirus GII-positiva fall beräknade per åldersgrupp visas i Tabell 2.

Tabell 2. Observerad prevalens av GI och GII enligt åldersgrupp

Ålder (år)	Antal GI-positiva	GI-observerad prevalens %	Antal GII-positiva	GII-observerad prevalens %
0–1	0/8	0	0/8	0
>1–5	1/6	16,7	0/6	0
>5–12	0/10	0	1/10	10,0
>12–21	0/29	0	3/29	10,3
>21–65	9/520	1,7	35/520	6,7
>65	6/341	1,8	35/341	10,3
Total	16/914	1,8	74/914	8,1

20 Prestanda och egenskaper

20.1 Klinisk prestanda

Xpert Norovirus-testens prestanda och egenskaper utvärderades vid sju institutioner i USA och EU. Studieproven bestod av färskas eller obehandlade flytande eller mjuka avföringsprov från individer med symptom på akut gastroenterit. Xpert Norovirus-testens prestanda jämfördes med en kompositreferenstestmetod utförd vid Centers for Disease Control and Prevention (CDC; Atlanta, GA, USA).

Totalt testades 1 403 prov för norovirus-GI med Xpert Norovirus-testen och kompositreferenstesten. Av de 1 403 proven var 914 färskas, prospektivt insamlade och 489 var frysta, lagrade prov. Totalt testades 1 401 prov för norovirus-GII med Xpert Norovirus-testen och kompositreferenstesten. Av de 1 401 proven var 914 färskas, prospektivt insamlade och 487 var frysta, lagrade prov.

Med färskas, prospektivt insamlade prov visade Xpert Norovirus-testen 100 % PPA (positiv procentuell överensstämmelse) och 99,6 % NPA (negativ procentuell överensstämmelse) för detektering av norovirus-GI, jämfört med kompositreferenstestmetoden (Tabell 3). Xpert Norovirus-testen visade 98,5 % PPA och 98,8 % NPA för detektering av norovirus GII (Tabell 4).

Med färskas, lagrade prov visade Xpert Norovirus-testen 98,1 % PPA och 94,6 % NPA för detektering av norovirus-GI, jämfört med kompositreferenstestmetoden (Tabell 5). Xpert Norovirus-testen visade 100 % PPA och 96,8 % NPA för detektering av norovirus GII (Tabell 6).

Tabell 3. Xpert Norovirus-testens prestanda för GI kontra kompositreferenstest – färskas prov

	Kompositreferenstest		
	POS	NEG	Total

		Kompositreferenstest		
		POS	NEG	Total
Xpert Norovirus	POS	12	4	16
	NEG	0	898	898
	Total	12	902	914
		PPA % (95 % KI)	100 % (95 % KI: 73,5–100)	
		NPA % (95 % KI)	99,6 % (95 % KI: 98,9–99,9)	

Tabell 4. Xpert Norovirus-testens prestanda för GII kontra kompositreferensmetod – färskprov

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

Tabell 5. Xpert Norovirus-testens prestanda för GI kontra kompositreferensmetod – frysta prov

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

Tabell 6. Xpert Norovirus-testens prestanda för GIII kontra kompositreferensmetod – frysta prov

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

21 Analytisk prestanda

21.1 Analytisk sensitivitet (detektionsgräns)

Detektionsgräns (LoD)-studien genomfördes för att utvärdera Xpert Norovirus-testens analytiska sensitivitet med positiva kliniska avföringsprov innehållande norovirus GI.3 eller norovirus GII.4 i en utspädd poolad negativ avföringsmatris. LoD definierades som den lägsta koncentrationen (kopior/ml) per prov som kan vara reproducerbart åtskild från negativa prov med 95 % konfidens. Replikat om minst 23 utvärderades vid sju koncentrationer för norovirus GI.3 och norovirus GII.4 och LoD:er uppskattades med probit-analys. Uppskattade detektionsgränser bekräftades genom analysering av minst 20 replikatprov med virus spädda till uppskattade LoD-koncentrationer.

LoD-punktuppskattningar och bekräftade LoD för varje testad genogrupp sammanfattas i Tabell 7.

Tabell 7. Detektionsgräns för Xpert Norovirus-testen

Norovirus genogrupp/stam	Detektionsgräns (95 % KI)
GI.3	5,7 x 10 ⁵ (kopior/ml) (4,64 x 10 ⁵ –6,67 x 10 ⁵)
GII.4	3,0 x 10 ⁵ (kopior/ml) (1,25 x 10 ⁵ –1,78 x 10 ⁵)

21.2 Analytisk specificitet (korsreaktivitet)

Den analytiska specificiteten av Xpert Norovirus-testen utvärderades genom analysering av en panel med 68 organismer, bestående av 54 bakterier, 1 svamp, 9 virus och 4 parasiter vilka representerade vanliga gastroenteritpatogener eller de som potentiellt påträffas i avföring. Minst tre replikat av alla bakteriella och fungala stammar testades vid koncentrationer $\geq 10^6$ CFU/ml. Minst tre replikat av alla virus testades vid koncentrationer på $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml med undantag för två virus erhållna från kliniska prov med okända koncentrationer. Minst tre replikat av alla parasiter testades vid koncentrationer $\geq 10^6$ kopior/ml. Alla testade organismer rapporterades korrekt som **NORO GI INTE DETEKTERAD (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII INTE DETEKTERAD (NORO GII NOT DETECTED)** av Xpert Norovirus-testen. Den analytiska specificiteten var 100 %. Resultaten visas i Tabell 8.

Tabell 8. Analytisk specificitet av Xpert Norovirus-testen

Organism	Stam-ID	Koncentration
<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>Clostridium 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

Organism	Stam-ID	Koncentration
<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 jensonii</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

Organism	Stam-ID	Koncentration
<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 kopior/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>	Typ 31	3,6 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml
<i>Adenovirus</i>	Typ 40	2,8 x 10 ⁷ TCID /ml
<i>Adenovirus</i>	Typ 41	4,6 x 10 ⁷ TCID /ml
<i>Astrovirus</i> ^c	--	Inte tillämplig ^d
<i>Coxsackievirus</i>	Typ B5	1,4 x 10 ⁵ TCID /ml
<i>Echovirus</i>	11	3,3 x 10 ⁹ TCID /ml
<i>Parechovirus</i>	Typ 6	1,9 x 10 ⁷ TCID /ml
<i>Rotavirus</i>	Type Wa	1,0 x 10 ⁶ TCID /ml
<i>Sapovirus</i> ^c	--	Inte tillämplig ^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 kopior/ml
<i>Cryptosporidium parvum</i> ^b	Iowa	6,1 x 10 ⁹ kopior/ml
<i>Giardia lamblia</i> ^b	Portland-1	3,05 x 10 ⁹ kopior/ml
<i>Entamoeba histolytica</i> ^b	ATCC 30459D	4,9 x 10 ⁶ kopior/ml

a Strikt anaerob bakterie.

b Testad som genomiskt DNA.

c CKliniskt prov.

d Koncentrationen är inte känd för kliniska Astrovirus-prov som erhöles från KUL; Ct-värden enligt KUL-testen låg i intervallet 12–27.

e Koncentrationen är inte känd för de kliniska Sapovirus-proven som erhöles från KUL; Ct-värden enligt KUL-testen låg i intervallet 19–23.

21.3 Analytisk reaktivitet (inkludativitet)

Xpert Norovirus-testens analytiska reaktivitet utvärderades mot trettioen genotyper representerande båda norovirus-genogrupperna (GI och GII). Trettioen norovirusstammar utvärderade i denna studie analyserades nära testens LoD-koncentration (Tabell 9). Tre replikat testades för varje stam.

Tabell 9. Xpert Norovirus-testens analytiska reaktivitetsresultat

Norovirus-stam	En uppskattad koncentration (kopior/ml) ^a	Resultat	
		GI	GII
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

Norovirus-stam	En uppskattad koncentration (kopior/ml) ^a	Resultat	
		GI	GII
GI.4	1,0 x 10 ⁵	POS	NEG
GI.5 ^b	2,5 x 10 ⁵	POS	NEG
GI.6 ^b	2,5 x 10 ⁵	POS	NEG
GI.7 ^b	2,5 x 10 ⁵	POS	NEG
GI.8	3,7 x 10 ⁵	POS	NEG
GI.14	3,0 x 10 ⁶	POS	NEG
GII.1	3,6 x 10 ⁶	NEG	POS
GII.2	1,1 x 10 ⁵	NEG	POS
GII.3 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POS
GII.4 (2006a)	1,2 x 10 ⁵	NEG	POS
GII.4 (2006b)	2,4 x 10 ⁵	NEG	POS
GII.4 (2008)	4,3 x 10 ⁵	NEG	POS
GII.4 (2009) New Orleans	1,7 x 10 ⁵	NEG	POS
GII.4 (2010)	9,6 x 10 ⁴	NEG	POS
GII.4 (2012) Sydney	1,2 x 10 ⁵	NEG	POS
GII.5 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POS
GII.6 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POS
GII.7	8,0 x 10 ⁴	NEG	POS
GII.8 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POS
GII.9 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POS
GII.10 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POS
GII.11	2,6 x 10 ⁵	NEG	POS
GII.12	5,7 x 10 ⁵	NEG	POS
GII.13	6,9 x 10 ⁵	NEG	POS
GII.14	1,5 x 10 ⁵	NEG	POS
GII.15	1,7 x 10 ⁵	NEG	POS
GII.16 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POS
GII.17 ^b	1,3 x 10 ³	NEG	POS

^a En uppskattad koncentration eller titer erhålls baserat på ett CT-värde (på grund av svårigheten att odla noroviruspartiklar kan inte en exakt koncentration tillhandahållas). Ct-värdet för varje kliniskt prov i inklusivitetsstudien extrapolerades till titern som erhöles från LoD-studien för välkända GI- och GII-prov med användning av en standardkurva vid CDC.

^b Nakna RNA-transkript användes för dessa stammar, kliniska prov fanns inte tillgängliga vid tiden för analysering.

21.4 Studie av interfererande substanser

Potentiellt interfererande substanser som kan förekomma i avföring utvärderades direkt i relation till Xpert Norovirus-testens prestanda. Potentiellt interfererande substanser omfattade hemoglobin, mucin, kolesterol, triglycerider och helblod, plus ytterligare endogena och exogena substanser listade i Tabell 10.

Negativa prov testades i replikat om 8 med varje substans i en negativ avföringsmatris för att fastställa effekten på prestandan för sample processing control (SPC). Positiva prov testades i replikat om 8 per substans med ett kliniskt isolat för norovirus GI och ett för norovirus GII nära detektionsgränsen.

Alla resultat jämfördes med positiva och negativa kontroller förberedda i negativ avföringsmatris. Alla giltiga positiva och negativa kontrollprov rapporterades korrekt med användning av Xpert Norovirus-testen.

Inhibering av Xpert Norovirus-testen sågs vid förekomst av bensalkoniumklorid (1 % w/v, 0,2 % w/v och 0,04 % w/v). Falskt negativa testresultat rapporterades för norovirus GII-mål med (1 % w/v) bensalkoniumklorid. I närvaron av bariumsulfat (5 % w/w) sågs en statistiskt signifikant hämmande effekt på norovirus GII Ct i positiva prov i förhållande till kontrollen (p-värde <0.05). Ingen statistiskt signifikant effekt sågs på norovirus GII Ct i förhållande till kontrollen i närvaro av bariumsulfat (1 % w/v).

Inga andra potentiellt interfererande substanser befanns vara hämmande och inga falskt negativa rapporterades för dessa substanser.

Tabell 10. Potentiellt interfererande substanser i Xpert Norovirus-testen

Endogena substanser		
Substans	Beskrivning/aktiv ingrediens	Koncentration som testats
Kolesterol	Fekalt fett/kolesterol	5 % w/v
Hemoglobin	Hemoglobin humant	12,5 % w/v
Mucin	renat mucin-protein	5 % w/v
Stearinsyra/palmetinsyra (1:1)	Fettsyror/stearinsyra, palmetinsyra	5 % w/w
Triglycerider	Fekalt fett/triglyceridblandning	5 % w/v
Helblod	Humant helblod	10 % v/v
Exogena substanser		
Substans	Beskrivning/aktiv ingrediens	Koncentration som testats
Acetaminofen (paracetamol)	Acetaminofen (paracetamol)	5 % w/v
Amoxicillin	Antibiotika/amoxicillin	5 % w/v
Ampicillin	Ampicillin-natriumsalt	152 µmol/l
Aspartam	Aspartam	5 % w/v
Bariumsulfat	Kontrastmedel/bariumsulfat	5 % w/w, 1 % w/w
Bensalkoniumklorid kommersiell alkohol	Antiseptiska våtservietter/ bensalkoniumklorid i etanol	1 %, 0,2 %, 0,04 % w/v
Bismutsubsalcylat	Bismut (III)-subsalcylat (en aktiv ingrediens i Peptobismol)	1 % w/v
CaCO ₃	Kalciumkarbonat	5 % w/v
Hydrokortison	Hydrokortison	50 % w/v
Ibuprofen	Ibuprofen	5 % w/v
Imodium	Loperamid HCl	5 % v/v
Kaopectate	Attapulgit	5 mg/ml

Endogena substanser		
Metronidazol	Metronidazol	5 % w/v
Mycostatin	Nystatin	50 % w/w
Naprosyn	Naproxen-natrium	2,2 µmol/ml
Novalucid	Mg(OH) ₂ , Al(OH) ₃ och MgCO ₃	5 % w/v
Polymyxin B-sulfat Bacittrin-zink	Polysporin/Polymyxin B-sulfat och Bacitracin-zink	50 % w/v
Pursennid	Sennaglykosider	5 % w/v
Rexall mineralolja, laxativ	Mineralolja	50 % v/v

21.5 Studie av överföringskontaminering

En studie genomfördes för att visa att fristående GeneXpert-kassetter för engångsbruk förhindrar överföringskontaminering i körning av negativa prov efter körning av mycket högt positivt prov i samma GeneXpert-modul. Studien bestod av ett negativt prov som bearbetats i samma GeneXpert-modul omedelbart följt av en körning med ett högt positivt norovirus GII-prov. Detta testschema upprepades 21 gånger mellan två GeneXpert-moduler för sammanlagt 42 körningar för 20 positiva och 22 negativa prov. Alla 19 positiva prov rapporterades korrekt som **NORO GI INTE DETEKTERAD (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII DETEKTERAD (NORO GII DETECTED)** och ett positivt prov rapporterades som ett **FEL (ERROR)**. Alla 22 negativa prov rapporterades korrekt som **NORO GI INTE DETEKTERAD (NORO GI NOT DETECTED)**; **NORO GII INTE DETEKTERAD (NORO GII NOT DETECTED)**.

22 Reproducerbarhet

En panel med 7 prov med olika koncentrationer av norovirus GI och norovirus GII testades två gånger på fem olika dagar av två olika operatörer, vid var och en av tre platser (7 prov x 2 gånger/dag x 5 dagar x 2 operatörer x 3 platser). En lot av Xpert Norovirus-testkassetter användes vid var och en av de 3 testplatserna. Xpert Norovirus-testen genomfördes enligt Xpert Norovirus-metoden. Resultaten sammanfattas i Tabell 11.

Tabell 11. Sammanfattning av resultat för reproducerbarhet

Prov-ID	Plats 1	Plats 2	Plats 3	Sammanlagt
Neg	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
GI – hög neg	30,0 % (6/20)	15,0 % (3/20)	30,0 % (6/20)	25,0 % (15/60)
GI – låg pos	100 % (20/20)	85,0 % (17/20)	95,0 % (19/20)	93,3 % (56/60)
GI – måttl pos	100 % (19/19)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (59/59) ^a
GII – hög neg	25,0 % (5/20)	30,0 % (6/20)	35,0 % (7/20)	30,0 % (18/60)
GII – låg pos	100 % (20/20)	95,0 % (19/20)	90,0 % (18/20)	95,0 % (57/60)
GII – måttl pos	95,0 % (19/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	98,3 % (59/60)

^a Ett prov 2x obestämt

Xpert Norovirus-testens reproducerbarhet utvärderades också beträffande fluorescenssignalen uttryckt i Ct-värden för varje detekterat mål. Medelvärde, standardavvikelsen (SD) och variationskoefficienten (CV) mellan platser, mellan dagar och mellan operatörer för varje panelmedlem visas i Tabell 12.

Tabell 12. Sammanfattning av reproducerbarhetsdata

Prov	Assay-kanal (analyt)	N ^a	Genomsnittlig cykel-tröskel (Ct)	Mellan platser		Mellan dagar		Mellan operatörer		Inom test		Total	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Neg	SPC	60	31,9	0,17	0,5	0,06	0,2	0,06	0,2	0,26	0,8	0,32	1,0
GI – hög neg	GI	60	39,4	0	0	0,46	1,2	0	0	1,80	4,6	1,86	4,7
GI – låg pos	GI	59	37,9	0,29	0,8	0	0	0,36	1,0	1,03	2,7	1,13	3,0
GI – måttl 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 – hög neg	GII	54	38,9	0	0	0	0	0,77	2,0	1,77	4,5	1,93	5,0
GII – låg pos	GII	60	37,3	0	0	0	0	0,58	1,6	1,33	3,6	1,45	3,9
GII – måttl pos ^b	GII	59	34,3	0,22	0,6	0	0	0	0	0,45	1,3	0,50	1,5

^a Resultat med Ct värden som inte är noll av 60

^b n=3 provavvikelser (2 GI måttl pos och 1 GII måttl pos) som låg mer än 5 standardavvikelser från medelvärdet betraktades som avvikelser och togs bort från analysen.

23 Instrumentsystemets precision

En intern precisionsstudie utfördes för att jämföra prestandan för instrumentsystemen GeneXpert Dx och GeneXpert Infinity. En panel med 7 prov med olika koncentrationer av norovirus GI och norovirus GII analyserades på 12 olika dagar av två operatörer. Varje operatör utförde fyra körningar för varje panelprov per dag på var och en av de två instrumentsystemen (7 prov x 4 gånger/dag x 12 dagar x 2 operatörer x 2 instrumentsystem). Tre loter av Xpert Norovirus-testkassetterna användes för studien. Xpert Norovirus-testen genomfördes enligt Xpert Norovirus-metoden. Resultaten sammanfattas i Tabell 13.

Tabell 13. Sammanfattning av instrumentsystemens precisionsresultat (Dx kontra Infinity)

Prov	GeneXpert Dx			Infinity			% total överensstämmelse per prov
	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 – hög 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 – låg 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 – måttl pos	100 % ^a (47/47)	100 % (48/48)	100 % (95/95)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (191/191)
GII – hög 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 – låg 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)

Prov	GeneXpert Dx			Infinity			% total överensstämmelse per prov
	Op 1	Op 2	Inst	Op 1	Op 2	Inst	
GII – måttl pos	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (48/48)	100 % ^b (47/47)	100 % (95/95)	100 % (191/191)

^a Ett GI måttl pos prov testades inte.

^b Ett GII måttl pos var obestämt och omtestades inte.

Xpert Norovirus-testens precision utvärderades också beträffande fluorescenssignalen uttryckt i Ct-värden för varje detekterat mål. Medelvärde, standardavvikelsen (SD) och variationskoefficienten (CV) mellan instrument, mellan loter, mellan dagar, mellan operatörer och inom-tester för varje panelmedlem visas i Tabell 14.

Tabell 14. Sammanfattning av precisionsdata

Prov	Assay-kanal (analyt)	N ^a	Genomsnittlig cykel-tröskel (Ct)	Mellan-instrument		Mellan loter		Mellan dagar		Mellan operatörer		Inom test		Total	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Neg	SPC	192	31,8	0	0	0,44	1,4	0	0	0,08	0,2	0,39	1,2	0,59	1,9
GI – hög 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 – låg 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 – måttl 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 – hög 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 – låg 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 – måttl 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 Resultat med Ct värden som inte är noll av 192.

24 Referenser

1. Kapikian AZ, et al. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* 1972;10(5):1075-1081.
2. Mead PS, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(5):607-625.
3. Kaplan JE, et al. An outbreak of acute nonbacterial gastroenteritis in a nursing home: demonstration of person-to-person transmission by temporal clustering of cases. *Am J Epidemiol* 1982; 116(6):940-948.
4. Johnston CP, et al. Outbreak management and implications of a nosocomial Norovirus outbreak. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(5):534-540.
5. Corwin AL, et al. Shipboard impact of a probable Norwalk virus outbreak from coastal Japan. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61(6):898-903.
6. Leshem E, et al. Effects and Clinical Significance of GII.4 Sydney Norovirus, United States, 2012-2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(8):1231-1238.
7. Straub TM, et al. In vitro cell culture infectivity assay for human noroviruses. *Emerg Inf Dis.* 2007; 13(3): 396-403.
8. CDC. Updated Norovirus Outbreak Management and Disease Prevention Guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2011; 60(No. RR-3):1-15.
9. Okitsu-Negishi S, et al. Detection of norovirus antigens from recombinant virus-like particles and stool samples by a commercial norovirus enzyme-linked immunosorbent assay kit. *J Clin Microbiol* 2006;44(10):3784-3786.
10. Burton-MacLeod JA, et al. Evaluation and comparison of two commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits for detection of antigenically diverse human noroviruses in stool samples. *J Clin Microbiol* 2004;42(6):2587-2595.

11. Dimitriadis A, et al. Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for detection of norovirus in outbreak specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(9):615-618.
12. Richards AF, et al. Evaluation of a commercial ELISA for detecting Norwalk-like virus antigen in faeces. *J Clin Virol* 2003;26(1):109-115.
13. Morillo SG, et al. Norovirus 3rd generation kit: an improvement for rapid diagnosis of sporadic gastroenteritis cases and valuable for outbreak detection. *J Virol Methods* 2011;173(1):13-16.
14. Wilhelmi de Cal I, et al. Evaluation of two commercial enzyme immunoassays for the detection of norovirus in faecal samples from hospitalised children with sporadic acute gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(3):341-343.
15. Costantini V, et al. Diagnostic accuracy and analytical sensitivity of IDEIA Norovirus assay for routine screening of human norovirus. *J Clin Microbiol* 2010;48(8):2770-2778.
16. MacCannell T, et al. Guideline for the prevention and control of Norovirus Gastroenteritis outbreaks in healthcare settings. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32(10):939-969.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (se den senaste utgåvan). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (tidigare National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Dokument M29 (se den senaste utgåvan, tillgänglig på <http://shopping.netsuite.com/clsi>). CLSI, Wayne, PA.
19. REGULATION (EG) 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/EEG and 1999/45/EG (amending Regulation (EG) 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 Platser för Cepheid-huvudkontor

Huvudkontor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Europeiska huvudkontor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

26 Teknisk assistans

Innan du kontaktar Cepheid teknisk support, samla in följande information:

- Produktnamn
- Lotnummer
- Instrumentets serienummer
- Felmeddelanden (om några)
- Mjukvaruversion och, om tillämpligt, datorns service tag-nummer

Kontaktinformation

USA


















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

Frankrike

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

Kontaktinformation till alla Cepheid-kontor med teknisk support finns tillgänglig på vår hemsida: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

27 Tabell med symboler

Symbol	Betydelse
	Katalognummer
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medicinteknisk produkt
	Får ej återanvändas
	Batchkod
	Se bruksanvisningen
	Försiktighet
	Tillverkare
	Tillverkningsland
	Innehåller tillräckligt för n tester
	Kontroll
	Utgångsdatum
	CE-märkning – europeisk överensstämmelse
	Temperaturbegränsning
	Biologiska risker
	Varning
	Auktoriserad representant i Schweiz
	Importör



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sverige



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



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



28 Revisionshistorik

Avsnitt	Beskrivning av ändringen
Tabell med symboler	CH REP- och importörsymboler lades till samt definitioner i symboltabellen. CH REP och importörsymboler lades till med adress i Schweiz.
Revisionshistorik	Uppdaterade tabell om revisionshistorik.