

Xpert[®] EV

REF GXEV-100N-10

For Information Only - Not a Controlled Copy

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®] and Xpert[®] are trademarks of Cepheid.

Windows[®] is a trademark of Microsoft Corporation.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THIS PACKAGE INSERT. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

Copyright © 2007-2023 Cepheid. All rights reserved.

Varumärken, patent och copyright-uttalanden

Cepheid[®], Cepheid-logotypen, GeneXpert[®] och Xpert[®] är varumärken som tillhör Cepheid.

Windows[®] är ett varumärke som tillhör Microsoft Corporation.

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 ÄR INGA RÄTTIGHETER FÖR ÅTERFÖRSÄLJNING HÄNVISADE TILL KÖPET AV DENNA PRODUKT.

Copyright © 2007-2023 Cepheid. Med ensamrätt.

For Information Only - Not a Controlled Copy

Xpert[®] EV

För *in vitro*-diagnostisk användning.



1 Egendomsskyddat namn

Xpert[®] EV

2 Allmänt namn

Xpert EV-assay

3 Avsedd användning

Cepheid[®] Xpert EV-assayen är en omvänd transkriptionspolymeraskedjereaktion (RT-PCR) som använder GeneXpert[®] Dx-systemet för den sannolika kvalitativa detektionen av RNA-enterovirus (EV) i prov från cerebrospinalvätska (CSF) hos individer med tecken och symtom på meningit. Detta test i kombination med andra laboratorieresultat och klinisk information kan användas som hjälp vid laboratoriediagnosen av enterovirusinfektion hos patienter med en klinisk misstanke på meningit eller meningoencefalit. Assayens prestanda och egenskaper har inte fastställts för immunkomprometterade eller immunsupprimerade patienter.

Försiktighet



Resultaten som erhålls med Xpert EV-assayen ska endast användas som ett tillägg till kliniska observationer och annan information som är tillgänglig för läkaren. Positiva Xpert EV-resultat utesluter inte andra orsaker till meningit, omfattande bakterier, mykobakterier, andra virus (t.ex., herpesfamiljens virus, arbovirus, påssjukevirus, m.m.), och svamp.

4 Sammanfattning och förklaring

Cepheid[®] Xpert EV-assayen är en omvänd transkriptionspolymeraskedjereaktions (RT-PCR)-assay som används för att detektera RNA-enterovirus i prov från cerebrospinalvätska (CSF). Enterovirus klassificeras taxonomiskt som virus bestående av poliovirus, coxsackievirus, echovirus och enterovirus.³ Enterovirus orsakar ett brett spektrum av infektioner och sprids oftast via direkt kontakt med luftvägssekret från en infekterad person.¹ De vanliga symtomen är feber, svår huvudvärk, stel nacke, ljusskygg, dåsighet eller förvirring, samt illamående och kräkningar. Hos småbarn omfattar symtomen feber, oro eller irritabilitet, svårighet att vakna eller ingen aptit.¹ Medan många infektioner antingen är asymtomatiska eller resulterar i lättare febersjukdomar leder de ofta till sjukhusvård, speciellt hos småbarn och äldre barn. Cirka 90 % av virala meningitfall orsakas av enterovirus;² och enterovirus är den vanligaste orsaken till meningit i USA med uppskattade sjukvårdsinläggningar på 30 000 till 50 000 varje år.³ Enteroviral meningit läker vanligtvis ut av sig själv inom 7–10 dagar. Dock kan icke-virala orsaker till meningit, t.ex. bakteriell meningit bli allvarliga och resultera i handikapp eller dödsfall om de inte behandlas omedelbart. Därför ska meningit tas på allvar.¹

Ett enterovirustest tillsammans med klinisk observation och annan klinisk information kan hjälpa läkaren att identifiera patienter med enteroviral meningit och vara till nytta vid patienthanteringen.⁴

5 Metodens princip

GeneXpert Dx-systemen automatiserar och integrerar provrening, nukleinsyraamplifiering och detektion av målsekvens i enkla eller komplexa prov med realtids-PCR-assayer och RT-PCR-assayer. Systemen består av ett instrument, en persondator och förpackad mjukvara för körning av test på insamlade prov och granskning av resultaten. Systemet kräver användning av Xperts kasserbara GeneXpert[®]-kassetter för engångsbruk som rymmer PCR-reagenser och som står för PCR-processen. På grund av att kassetterna är fristående är korskontamination mellan prov eliminerad. För en fullständig beskrivning av systemet, se *GeneXpert[®] Dx-systemets användarmanual*.

Xpert EV-assayen är avsedd att detektera RNA-enterovirus (EV) (enterovirus-genomets 5' otolkade område [untranslated region, UTR] mellan nukleotid 452 och 596) i CSF-prov. Assayen omfattar reagenser, primrar och prober för samtidig detektion av nukleinsyra från mål-EV och sample processing control (SPC)/intern kontroll (IC). Assayen omfattar SPC/IC för att verifiera tillfredsställande bearbetning av målviruset och övervakar förekomsten av hämmare i RT-PCR-assayen för att undvika ett falskt negativt resultat. (Observera att i GeneXpert® Dx-systemets mjukvara är CIC namnet för SPC/IC.) Assayen omfattar också en probe check kontroll för att verifiera rehydrering av reagens, probens integritet och reaktionsrörets fyllning i kassetten.

För att köra ett test överförs CSF-provet och fyra reagenser in i utsedda kammare på Xpert EV-kassetten. GeneXpert Dx-systemet utför provförberedelse genom lysning av viruset och SPC (inkapslat RNA-pseudovirus), binder RNA:et till infångad matris och eluerar RNA:et. RNA blandas med torra RT-reagenser och överförs in i reaktionsröret för förberedelse av cDNA. cDNA blandas därefter med torra PCR-reagenser och överförs in i reaktionsröret för realtids-PCR och detektion. EV-primrar och probe amplifierar och detekterar en konsensusregion av enterovirusets 5' otolkade område (untranslated region, UTR). Testet tar cirka 2,5 timmar.

6 Reagenser

6.1 Material som tillhandahålls



Xpert EV-assaykitet (GXEV-100N-10) innehåller tillräckligt med reagenser för att bearbeta 10 prov. Kitet innehåller följande:

Xpert EV-kassetter med integrerade reaktionsrör	10 kassetter/kit
• Kula 1, kula 2, kula 3, kula 4, kula 5 (frostorkade)	1 av varje per kassett
Bindande reagens (etanol) (1)	10 × 1 ml
Tvättreagens (2)	10 × 3,2 ml
Elueringsreagens (3)	10 × 2,0 ml
Lysisreagens (guanidintiocyanat) (4)	10 × 300 µl
CD	1 per kit
• Assay Definition File (ADF)	
• Anvisningar om hur man importerar ADF in i GeneXpert-mjukvaran	
• Bruksanvisning (bruksanvisning)	

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

Obs! 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 EV-kassetter och reagenser vid 2–28 °C.
- Öppna inte en kassett förrän du är klar att genomföra testningen.
- Använd kassetten och reagenserna inom 30 minuter efter öppnandet av förpackningen.
- Använd inte kassetter eller reagenser som har passerat utgångsdatumet.
- Använd inte några reagenser som blivit grumliga eller missfärgade.




8 Nödvändiga material som inte tillhandahålls

- GeneXpert Dx-systemet (katalognummer varierar med konfiguration): GeneXpert-instrument, dator, streckkodsskanner och användarmanual
- Skrivare: Om en skrivare behövs kan en Cepheid-försäljningsrepresentant kontaktas för att ordna inköp av en rekommenderad skrivare.
- 200 µl pipett
- Sterila 200 µl pipettspetsar

9 Varningar och försiktighetsåtgärder

- Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.
- Ersätt inte Xpert EV-reagenser med andra reagenser.
- Öppna inte kassetlocket till Xpert EV förutom när du tillsätter prov och reagenser.
- Använd inte en Xpert EV-kassett som har tappats eller skakats efter tillsats av prov och reagenser.
- Ladda inte en kassett som har ett skadat reaktionsrör.
- Öppna inte använda Xpert EV-kassetter.
-  • Återanvänd inte använda Xpert EV-kassetter.
- Frys inte ned eller tina upp prov mer än två gånger.
- Använd inte prov som har centrifugerats.
-  • Lysisreagens innehåller guanidiniocyanat som kan bilda mycket reaktiva föreningar när det kombineras med blekmedel. Om vätska innehållande denna reagens spills, rengör området med laboratoriets rengöringsmedel och vatten.
-  • Behandla alla biologiska prov, inklusive använda kassetter, som om de kan överföra smittämnen. Alla biologiska prov ska hanteras med användning av vanliga försiktighetsåtgärder. Riktlinjer för provhantering finns tillgängliga hos U.S. Centers for Disease Control and Prevention⁵ och Clinical and Laboratory Standards Institute.⁶
- 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 farligt medicinskt avfall.

10 Kemiskt farliga ämnen^{7,8}

- FN GHS faropiktogram:   
- Signalord: FARA
- **FN GHS riskuttalande**
 - Mycket brandfarlig vätska och ånga
 - Skadligt vid förtäring
 - Orsakar hudirritation
 - Orsakar allvarlig ögonirritation
 - Skadlig vid inandning
 - Kan orsaka dåsighet eller yrsel
 - Misstänks kunna orsaka genetiska defekter
 - Giftig för vattenlevande organismer
 - Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer
- **FN GHS skyddsangivelser**
 - **Förebyggande**
 - Inhämta särskilda instruktioner före användning.
 - Använd inte produkten innan du har läst och förstått säkerhetsanvisningarna.
 - Undvik inandning av dimma, ånga, och/eller spray.
 - Tvätta grundligt efter användning.
 - Ät inte, drick inte och rök inte när du använder produkten.
 - Använd endast utomhus eller i ett välventilerat utrymme.
 - Undvik utsläpp till miljön.
 - Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd.
 - Använd föreskriven personlig skyddsutrustning.

- **Svar**
 - VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att han eller hon vilar i en ställning som underlättar andningen.
 - Vid obehag, kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRAL eller läkare.
 - VID HUDKONTAKT: Tvätta med mycket tvål och vatten.
 - Nedstänkta kläder tas av och tvättas innan de används igen.
 - Särskild behandling, se kompletterande information om första hjälpen.
 - 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.
 - VID FÖRTÄRING: Vid obehag, kontakta omedelbart GIFTINFORMATIONSCENTRAL eller läkare.
 - Skölj munnen.
 - Vid exponering eller misstanke om exponering: Sök läkarhjälp.
- **Förvaring/kassering**
 - Förvara på en välventilerad plats. Förvara behållaren väl tillsluten.
 - Förvaras inlåst.
 - Avyttra innehållet och/eller behållaren i enlighet med lokala, regionala, nationella och/eller internationella förordningar.

11 Provinsamling, transport och förvaring

Samla in CSF i en steril behållare och transportera till laboratoriet enligt institutionens standardmetoder. Bevara prov vid 2–8 °C till testutförande eller frys ned prov om testet kommer att utföras efter 72 timmar från insamlingen. Frys inte ned eller tina upp prov mer än två gånger. Centrifugering av provet rekommenderas inte.

12 Metod

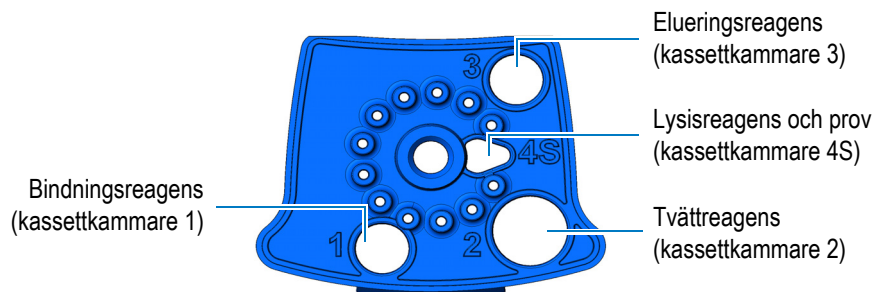
12.1 Förbereda kassetten

Hur man adderar provet och reagenser till kassetten (Figur 1):

1. Ta ut en kassett och reagenserna från förpackningen.
2. Öppna ampullen med bindningsreagensen (1) genom att vrida och bryta av korken.
3. För in spetsen på ampullen med bindningsreagensen (1) i kassettkammare 1 och kläm ut hela innehållet i ampullen så att den töms.
4. Öppna ampullen med tvättreagensen (2) genom att vrida och bryta av korken.
5. För in spetsen på ampullen med tvättreagensen (2) i kassettkammare 2 och kläm ut hela innehållet i ampullen så att den töms.
6. Öppna ampullen med elueringsreagensen (3) genom att vrida och bryta av korken.
7. För in spetsen på ampullen med elueringsreagensen (3) i kassettkammare 3 och kläm ut hela innehållet i ampullen så att den töms.
8. Med användning av pipetten på 200 µl, sätt till 140 µl lysisreagens (4) till kassettkammare 4S. Kassera flaskan med lysisreagensen (4).
9. Med användning av pipetten på 200 µl, sätt till 140 µl prov till kassettkammare 4S. För att förhindra att stora luftbubblor bildas, se till att hålla pipettspetsen överst på kammaren och dispensera provet sakta.
10. Stäng locket till kassetten.

Viktigt

Se till att ladda kassetten in i GeneXpert Dx-instrumentet och starta testet inom 30 minuter efter tillsats av reagenser.



Figur 1. Xpert EV-kassetten (vy ovanifrån)

12.2 Starta testet

Obs! Innan du börjar testet se till att Xpert EV-assayens definition är importerad in i mjukvaran (se instruktionerna som bifogas med assay-CD:n). Om du inte har Xpert EV-assayens CD, kontakta Cepheid teknisk support.

Detta avsnitt anger de grundläggande stegen i att köra testet. För detaljerade instruktioner, se *GeneXpert Dx-systemets användarmanual*.

1. Sätt på datorn och sätt sedan på GeneXpert Dx-instrumentet.
2. Dubbelklicka på genvägsikonen för GeneXpert Dx-mjukvaran på Windows®-skrivbord.
3. Logga in på GeneXpert Dx-systemets mjukvara med användning av ditt användarnamn och lösenord.
4. I GeneXpert Dx-systemfönstret, klicka på **Skapa test (Create Test)**. Dialogrutan Skanna kassetten streckkod (Scan Cartridge Barcode) visas.
5. Skanna streckkoden på Xpert EV-kassetten. Fönstret Skapa test (Create Test) visas. Mjukvaran fyller automatiskt i följande rutor med hjälp av streckkodsinformation: Välj assay (Select Assay), reagenslot-ID (Reagent Lot ID), kassetten serienummer (Cartridge S/N), utgångsdatumet (Expiration Date).
6. Skanna eller skriv in Prov-ID (Sample ID) i rutan för Prov-ID (Sample ID). Se till att du skriver in det korrekta Prov-ID (Sample ID):et. Prov-ID (Sample ID) förknippas med testresultaten och visas i fönstret Granska resultat (View Results) och alla rapporterna.
7. Klicka på **Starta test (Start Test)**. Skriv in ditt lösenord i den visade dialogrutan.
8. Öppna instrumentmodulens dörr med den blinkande gröna lampan och ladda kassetten.
9. Stäng moduldörren. Säkerställ att den gröna lampan lyser stadigt.
10. När testet är klart slutar instrumentmodulens lampa att lysa.
11. Vänta tills systemet frigör dörregeln innan du öppnar moduldörren och tar ut kassetten.
12. Följ laboratoriets säkerhetsriktlinjer för kassering av kassetten.

13 Granska och skriva ut resultat

För detaljerade instruktioner om hur man granskar och skriver ut resultaten, se *GeneXpert Dx-systemets användarhandbok*.

14 Kvalitetskontroll

CONTROL

Kraven på kvalitetskontroll måste utföras i enlighet med lokala, statliga och/eller federala bestämmelser eller ackrediteringskrav och ditt laboratoriums rutinmetoder för kvalitetskontroll.

Varje test omfattar två interna kontroller för att validera assayen: Sample processing control/internkontroll och probekontroll. Testprov kontrolleras enligt följande metoder:

- Sample processing control/intern kontroll (SPC/IC)** – SPC/IC är ett inkapslat RNA-pseudovirus i form av en torr kula och som inkluderas i varje kasset. SPC/IC verifierar tillfredsställande lys av mål-EV och probearbetning och detekterar assayinterferens.
 Den blandas med provet för att kontrollera tillfredsställande probearbetning och för att övervaka RT-PCR-assayens integritet. SPC/IC godkänns om det uppfyller de validerade acceptanskriterierna. Observera att i GeneXpert Dx-systemets mjukvara är CIC namnet för SPC/IC.
- Probekontroll** – Före start av PCR-reaktionen utför systemet en probekontroll på både EV-målet och SPC/IC för att verifiera reagenskulans rehydrering och fyllningen av reaktionsröret. Varje probekontroll betraktas som godkänd om den uppfyller de validerade acceptanskriterierna.
- Externa kontroller** – Externa kontroller måste användas för utbildning, testning av färdighet och extern QC av GeneXpert Dx-systemet. Externa kontroller ska användas i enlighet med riktlinjer från lokala, statliga och federala godkända organisationer, i förekommande fall. Externa kontroller kan förberedas genom spädning av Cocksackievirus A9 stam Bozek eller Cocksackievirus A6 stam C.G. (Gdula) med känd negativ patient-CSF eller syntetisk CSF (t.ex. SeraCare Life Sciences Inc. katalognummer HSP-515) till cirka 10–1 000 TCID₅₀/ml som ger ett EV C_i-intervall på 32–35 för Xpert EV-assayen.

15 Tolkning av resultat

Resultaten är tillgängliga i GeneXpert Dx-systemets fönster Granska resultat (View Results). Möjliga resultat beskrivs i detta avsnitt.

Obs! I GeneXpert Dx-systemets fönster Granska resultat (View Results) visas SPC/IC som CIC i kolumnen Analytnamn.

Försiktighet



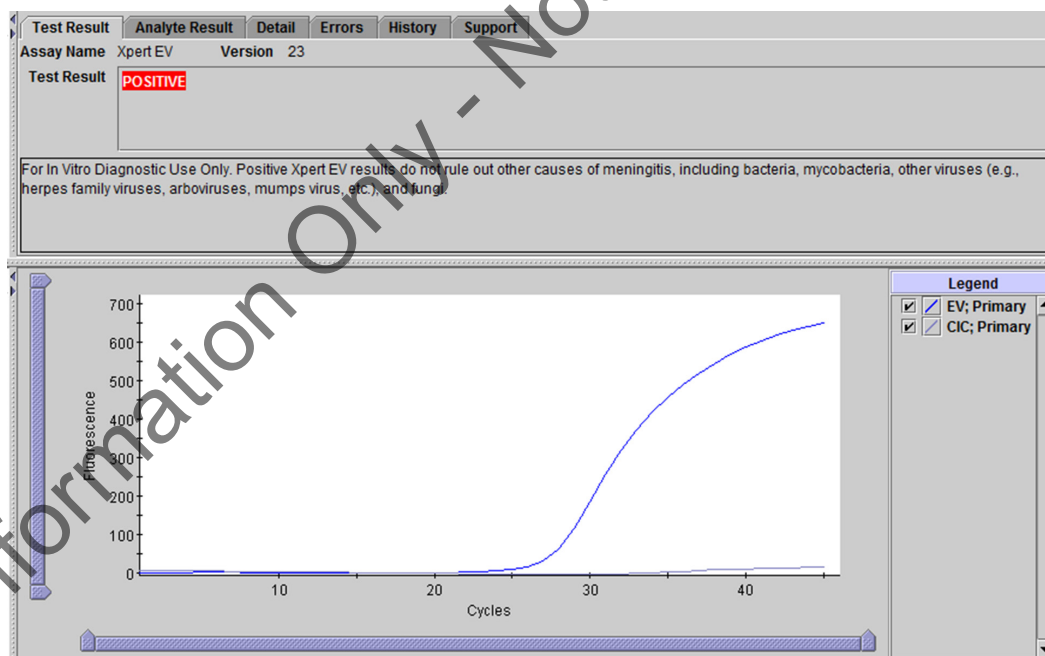
De erhållna resultaten med Xpert EV-assayen ska endast användas som ett tillägg till klinisk observation och annan information som är tillgänglig för läkaren. Positiva Xpert EV-resultat utesluter inte andra orsaker till meningit, omfattande bakterier, mykobakterier, andra virus (t.ex. herpesfamiljens virus, arbovirus, påssjukevirus, m.m.), och svamp.

Tabell 1. Xpert EV-resultat och -tolkningar

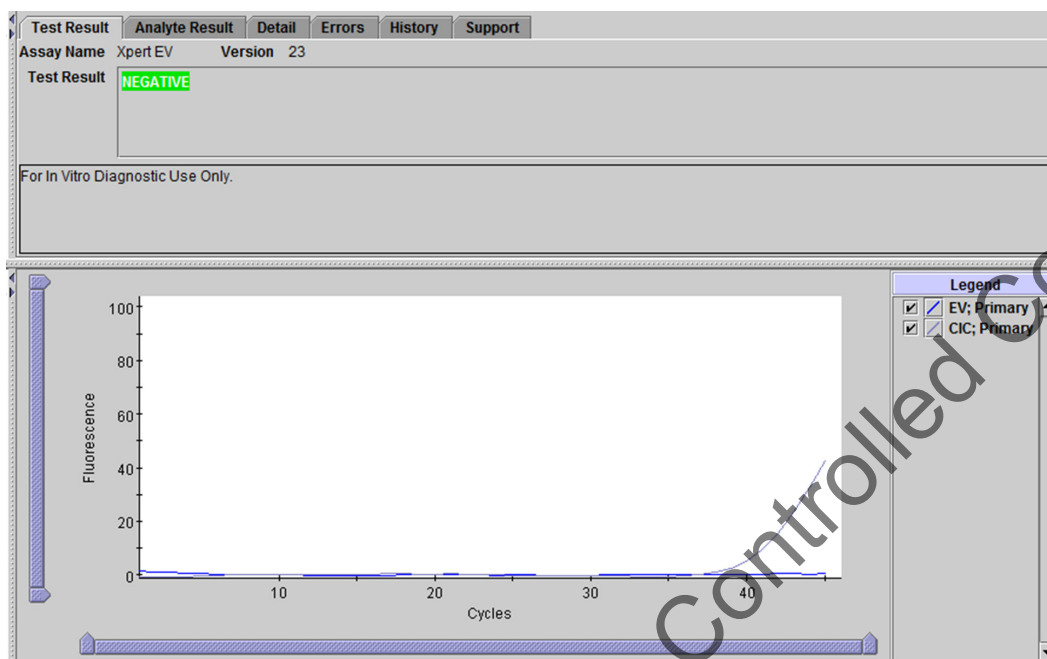
Resultat	Tolkning
POSITIV (POSITIVE) Figur 2	EV-målets nukleinsyra är detekterad (GeneXpert Dx-systemen – fönstret Granska resultat (View Results)). Observera att SPC/IC visas som CIC.): • EV – POS • CIC (SPC/IC) – Ej tillämplig (NA) (när EV-titern är hög kan RT-PCR för SPC vara undertryckt.) • Probekontroll – GODKÄND (PASS) • Positiva Xpert EV-resultat utesluter inte andra orsaker till meningit, omfattande bakterier, mykobakterier, andra virus (t.ex. herpesfamiljens virus, arbovirus, påssjukevirus, m.m.), och svamp.
NEGATIV (NEGATIVE) Figur 3	EV-målets nukleinsyra detekteras inte, men SPC uppfyller acceptanskriterierna (GeneXpert Dx system – fönstret Granska resultat (View Results)). Observera att SPC/IC visas som CIC.): • EV – NEG • CIC (SPC/IC) – GODKÄND (PASS) • Probekontroll – GODKÄND (PASS) • Negativa Xpert EV-resultat utesluter inte enterovirus som orsak till meningit men att enterovirus inte detekterades.

Tabell 1. Xpert EV-resultat och -tolkningar (fortsättning)

Resultat	Tolkning
OGILTIG (INVALID) Figur 4	Förekomsten eller frånvaron av EV-målets nukleinsyra kan inte fastställas, upprepa testet med extra prov. SPC/IC uppfyller inte acceptanskriterierna, provet bearbetades inte korrekt, eller PCR hämmades (GeneXpert Dx system – fönstret Granska resultat (View Results)). Observera att SPC/IC visas som CIC.): <ul style="list-style-type: none"> • EV – OGILTIG (INVALID) • CIC (SPC/IC) – EJ GODKÄND (FAIL) • Probekontroll – GODKÄND (PASS)
FEL (ERROR)	Förekomsten eller frånvaron av EV-målets nukleinsyra kan inte fastställas, upprepa testet med extra prov. Probe check kontroll misslyckades sannolikt på grund av att reaktionsröret inte fyllts korrekt, ett detekterat problem med probens integritet, eller att assayen avbröts: <ul style="list-style-type: none"> • EV – INGET RESULTAT (NO RESULT) • CIC (SPC/IC) – INGET RESULTAT (NO RESULT) • Probekontroll – EJ GODKÄND (FAIL)
INGET RESULTAT (NO RESULT)	Förekomsten eller frånvaron av EV-målets nukleinsyra kan inte fastställas, upprepa testet med extra prov. Otillräckligt med data har samlats in för att ge ett testresultat (till exempel kan detta ske om operatören stoppat ett pågående test): <ul style="list-style-type: none"> • EV – INGET RESULTAT (NO RESULT) • CIC (SPC/IC) – INGET RESULTAT (NO RESULT) • Probekontroll – EJ TILLÄMPLIG (NA)



Figur 2. Xpert EV positivt resultat
(GeneXpert® Dx-system – fönstret Granska resultat (View Results). Observera att SPC/IC visas som CIC.)



Figur 3. Negativt resultat
(GeneXpert® Dx-system – fönstret Granska resultat (View Results). Observera att SPC/IC visas som CIC.)



Figur 4. Xpert EV ogiltigt resultat
(GeneXpert® Dx-system – fönstret Granska resultat (View Results). Observera att SPC/IC visas som CIC.)

16 Anledningar till att upprepa assayen

16.1 Anledningar till att upprepa testet

Upprepa assayen med färskt prov om följande resultat genereras:

- Ett **OGILTIGT (INVALID)** resultat tyder på att SPC/IC-kontrollerna inte godkändes. Provet bearbetades inte korrekt eller PCR inhiberades.
- Ett **FEL (ERROR)**-resultat anger att probe check kontrollen misslyckades och analysen avbröts möjligen på grund av att ett reaktionsrör inte fyllts korrekt, ett integritetsproblem med reagensproben detekterades eller att maximala tryckgränserna överskreds.
- Ett **INGET RESULTAT (NO RESULT)** tyder på att otillräckligt med data insamlades. Till exempel, användaren stoppade ett test som kördes.

17 Begränsningar

- Resultat från Xpert EV-assayen ska tolkas tillsammans med andra laboratorieresultat och kliniska uppgifter som är tillgängliga för klinikern. Ett Xpert EV-assay positivt resultat utesluter inte närvaron av en annan patogen som bakterier i CSF. Som med alla molekylära assayer är falskt positiva resultat möjliga. Ovanliga händelser av samtidigt blandade bakteriella/virala meningiter har rapporterats i litteraturen.^{9, 10, 11} Xpert EV-assayens prestanda validerades med användning av metoder tillhandahållna i denna bruksanvisning och endast med Cepheid GeneXpert Dx-systemet. Modifiering av dessa metoder ska inte utföras eftersom de kan ändra testets prestanda.
- Xpert EV-assayen är endast för detektion av enterovirus. Negativa testresultat utesluter inte förekomsten av enterovirus. Detta test utesluter inte risken av herpesinducerad meningit eller fungal meningit. Ytterligare testning krävs för att utesluta dessa infektioner.
- Felaktiga testresultat kan uppstå vid felaktig provinsamling, underlåtenhet att följa den rekommenderade provinsamlingsmetoden, hanterings- och förvaringsmetoder, tekniskt fel, sammanblandning av prov eller på grund av att antalet organismer i provet är för lågt för att detekteras av testet. Noggrann följsamhet av instruktionerna i denna bruksanvisning är nödvändig för att undvika felaktiga resultat.
- Mutationer eller polymorfismer i primer- eller probebindande regioner kan påverka detektering av nya eller okända varianter och leda till ett falskt negativt resultat.

Försiktighet



Som med andra diagnostiska metoder, ska de erhållna resultaten med Xpert EV-assayen endast användas som ett tillägg till klinisk observation och annan information som är tillgänglig för läkaren. Positiva Xpert EV-resultat utesluter inte andra orsaker till meningit, omfattande bakterier, mykobakterier, andra virus (t.ex. herpesfamiljens virus, arbovirus, passjukevirus, m.m.), och svamp.

18 Interfererande substanser

Studier genomfördes med potentiellt interfererande substanser som kan påträffas i CSF. Substanser som testades var vita blodceller, protein, helblod och hemoglobin. LPK-innehållet testades med leukocyter (K562 human leukemiceller) spetsade till CSF.

För att rikta in sig på potentiell störning från blodiga punktioner testades humana CSF-prov kontaminerade med olika grader (upp till 125 000 EPK/mm³) av blod.

Koncentrationsintervallen och de interfererande substanser funna i normal CSF anges i Tabell 2. Också de potentiella intervallen i CSF under meningit är angivna. Varje substans spetsades till nivåer som kunde påträffas hos normala patienter och patienter med meningit.

Alla test utfördes med CSF spetsat med enterovirus serotyp CVA9 vid 80 TCID₅₀/ml (~3x LOD).

Tabell 2. Prov med potentiellt interfererande endogena substanser testade i Xpert EV

Substans	Koncentrationsintervall i normal CSF	Potentiellt koncentrationsintervall i CSF (under meningit)	Prov testat med Xpert EV	Koncentrationer som testades
LPK	0–5 celler/mm ³	5–5 000 celler/mm ³	K562-celler	Celler/mm ³ : 0, 3,57, 35,7, 357, 7 140

Tabell 2. Prov med potentiellt interfererande endogena substanser testade i Xpert EV (fortsättning)

Substans	Koncentrationsintervall i normal CSF	Potentiellt koncentrationsintervall i CSF (under meningit)	Prov testat med Xpert EV	Koncentrationer som testades
CSF-proteiner	13–40 mg/dl	15–217 mg/dl	BSA: IgG (1:1 kvot)	Proteinkoncentration mg/dl 0, 30, 300, 1 071
Blod	Ingen	Ej tillämplig	14 blodiga punktioner med human CSF	0 % till cirka 2,5 % v/v blod
Hemoglobin	12–18 g/dl EPK	Ej tillämpligt med undantag för blodiga punktioner	Hemoglobin (järnpulver) spetsat till CSF	Hb g/dl 0, 0,36, 0,71, 2,14, 3,6 [Representerar cirka v/v blod respektive CSF: 0 %, 2,5 %, 5 %, 15 %, 25 %]

Som anges i Tabell 3, erhålls positiva enterovirusresultat även när de potentiellt interfererande substanserna med de högsta nivåerna introducerades i assayen.

Tabell 3. Resultat från studie med potentiellt interfererande endogena substanser testade i Xpert EV

Interfererande substans	Koncentration	EV C _t
Ingen (kontroll n = 8)	Ej tillämplig	36,1
Protein (n = 4)	1 071 mg/dl	38,2
LPK (n = 4)	7 140 celler/mm ³	37,2
Blodig punktion, prov 1	2,5 % v/v blod	35,9
Blodig punktion, prov 2	2,5 % v/v blod	35,0
Blodig punktion, prov 3	2,5 % v/v blod	35,3
Hemoglobin (n = 4)	3,6 g/dl	36,9

19 Prestanda och egenskaper

19.1 Klinisk prestanda

Xpert EV-assayens prestanda och egenskaper fastställdes i en undersökande multicenterstudie vid sex institutioner.

För att värvas till prövningen måste patienten genomgå en lumbalpunktion på grund av symtom på meningit och en EV-test och/eller viral odlingstest ordinerad av läkaren. Patienten måste ha tillräckligt med extra CSF-volym (större än eller lika med 0,5 ml) och ha undertecknat ett informerat samtycke. Patientproven exkluderades om CSF för nukleinsyratestning hade centrifugerats eller om Xpert EV-assayen och assayerna för fastställande av den kliniska sanningen inte utfördes av provet inom samma nedfrysnings-/upptiningscykel. Patienternas anamnes beaktade också: kliniska tecken och symtom: dagar sedan debut av symtom; högsta temperatur; kontakthistorik; EPK, LPK och differentialräkning i CSF; glukos och totalprotein i CSF; bakteriell odling och gramfärgning av CSF; blodglukos och viral odling från andra prov, om tillgängliga.

Patienten diagnosticerades enligt definition med en EV-meningit (klinisk diagnos) om följande kriterier uppfylldes: kliniska bevis förenliga med meningit, laboratorieresultat för gramfärgning av CSF, bakteriell odling av CSF, glukos i CSF, förhållande mellan blod/glukos i CSF, total proteinkoncentration i CSF, leukocytantal i CSF och antingen detektion av ett EV-genom i CSF och/eller positiv EV-odling i CSF.

Initialt skickades 475 patienter för värvning. Fyrtyo patienter uppfyllde inte studiens inklusionskriterier och eliminerades följaktligen från analysen och kvarlämnade 434 analyserbara individer av vilka 255 hade resultat från alla ovan beskrivna test.

Sammanlagt värvades 199 lämpliga prospektiva patienter där 133 patienter hade 6 laboratorieresultat för utvärderingen av den ”kliniska sanningen”. Xpert EV-analysens kliniska sensitivitet och specificitet visas i Tabell 4.

Tabell 4. Prospektiva kliniska prov utvärderade gentemot ”klinisk diagnos”

Klinisk diagnos ^a			
Xpert EV	+		-
	+	26	3
	-	1	103
Sammanlagt		27	106

Klinisk sensitivitet: 96,3 % (26/27); 95 % KI 81,0–99,9 %
 Klinisk specificitet: 97,2 % (103/106); 95 % KI 91,9–99,4 %

Sammanlagt värvades 235 lämpliga retrospektiva patienter där 122 patienter hade 6 laboratorieresultat för utvärderingen av den ”kliniska sanningen”. Xpert EV-analysens kliniska sensitivitet och specificitet visas i Tabell 5.

Tabell 5. Lagrade prospektivt insamlade kliniska prov utvärderade gentemot ”klinisk diagnos”

Klinisk diagnos ^a			
Xpert EV	+		-
	+	23	3
	-	0	96
Sammanlagt		23	99

Klinisk sensitivitet: 100 % (23/23); 95 % KI 85,2–100 %
 Klinisk specificitet: 97,0 % (96/99); 95 % KI 91,4–99,4 %

- a. Patienten diagnosticerades enligt definition med en EV-meningit (klinisk diagnos) om följande kriterier uppfylldes: kliniska bevis förenliga med meningit, laboratorieresultat för gramfärgning av CSF, bakteriell odling av CSF, glukos i CSF, förhållande mellan blod/glukos i CSF, total protein koncentration i CSF, leukocytantal i CSF och detektion av ett EV-genom i CSF eller positiv EV-odling i CSF.

Alla 133 prospektiva och alla 122 lagrade prospektiva insamlade kliniska proven grupperades var och en efter ålder. Klinisk sensitivitet och specificitet för varje åldersgrupp visas i Tabell 6.

Tabell 6. Xpert EV-assayens kliniska prestanda jämfört med ”klinisk diagnos” enligt ålder

Ålder	Prospektiva kliniska prov		Lagrade prospektiva insamlade kliniska prov	
	Klinisk sensitivitet	Klinisk specificitet	Klinisk sensitivitet	Klinisk specificitet
Neonatala (yngre än 2 månader)	100,0 % (14/14)	96,0 % (24/25)	100,0 % (4/4)	90,0 % (18/20)
Pediatriiska (2 månader till 17 år)	92,3 % (12/13)	97,2 % (69/71)	100,0 % (14/14)	98,1 % (51/52)
Vuxna (18 år och äldre)	(0/0)	100,0 % (10/10)	100,0 % (5/5)	100,0 % (27/27)
Sammanlagt	96,3 % (26/27)	97,2 % (103/106)	100 % (23/23)	97,0 % (96/99)

Virala odlingar utfördes hos 73,7 % (320/434) av lämpliga prov. De resterande hade otillräcklig CSF för odling. CSF-prov från 263 individer med tillräcklig extra volym skickades till ett utvalt centrallaboratorium för viral odling. Dessutom utfördes virala odlingar av 114 patientprov vid studieplatserna. Av dessa 114 individer utfördes 57 virala odlingar på både studieplatsen och centrallaboratoriet. Femtiosex av 57 individer hade överensstämmande odlingsresultat, en individ hade avvikande lokalt och centralt odlingsresultat.

Centrallaboratoriet använde Super E-Mix Shell Vials (glas som placerades i plaströr) för viral odling och cellerna färgades med pan-enterovirusantikropp. Cellerna som var positiva för pan-enterovirusantikroppen färgades ytterligare med indirekt immunofluorescensantikropp för identifiering av enterovirus. Varje studieplats använde sin egen standardmetod för viral odling. Av de 199 lämpliga prospektiva proven hade 131 virala odlingsresultat. Det fanns inga avvikande resultat jämfört med studieplatserna och centrallaboratoriets virala odlingsresultat. De positiva och negativa överensstämmelserna mellan Xpert EV och viral odling visas i Tabell 7.

Tabell 7. Prospektiva kliniska prov utvärderade gentemot viral odling

Viral odling			
		+	-
Xpert EV	+	8	13
	-	0	110
Sammanlagt		8	123

Positiv överensstämmelse: 100,0 % (8/8) 95 % KI 63,1–100,0 %

Negativ överensstämmelse: 89,4 % (110/123) KI 82,65–94,3 %

Av de 235 lämpliga retrospektiva proven hade 211 virala odlingsresultat. De positiva och negativa överensstämmelserna mellan Xpert EV och viral odling visas i Tabell 8.

Tabell 8. Lagrade prospektiva insamlade kliniska prov utvärderade gentemot viral odling

Viral odling			
		+	-
Xpert EV	+	22	35
	-	1	153
Sammanlagt		23	188

Positiv överensstämmelse: 95,7 % (22/23) 95 % KI 78,1–99,9 %

Negativ överensstämmelse: 81,4 % (153/188) 95 % KI 75,1–86,7 %

De 434 lämpliga patienterna grupperades efter ålder och kön. Antalet och procentuellt positiva fall beräknades och visas i Tabell 9.

Tabell 9. Förväntade värden för Xpert EV i populationen med förenliga tecken och symtom på meningit

Åldersintervall (år)	Kön	Xpert EV-resultat		Total
		Positiva n (%)	Negativa (%)	
<1	M	34 (29,3)	82 (70,7)	116
	F	26 (28,3)	66 (71,7)	92
1–5	M	8 (25,0)	24 (75,0)	32
	F	3 (11,1)	24 (88,9)	27
6–10	M	3 (31,4)	24 (68,6)	35
	F	3 (17,6)	14 (82,4)	17

Tabell 9. Förväntade värden för Xpert EV i populationen med förenliga tecken och symtom på meningit (fortsättning)

Åldersintervall (år)	Kön	Xpert EV-resultat		Total
		Positiva n (%)	Negativa (%)	
11–15	M	8 (33,3)	16 (66,7)	24
	F	3 (15,0)	17 (85,0)	20
16–21	M	3 (20,0)	12 (80,0)	15
	F	3 (25,0)	9 (75,0)	12
>21	M	2 (10,0)	18 (90,0)	20
	F	3 (12,5)	21 (87,5)	24
Total		107 (24,7)	327 (75,3)	434

19.2 Analytisk reaktivitet/enterovirus serotypbestämning

Sammanlagt testades 60 serotyper av enterovirus med Xpert EV-assayen. Spädningar av de virala lagerproven kördes i replikat på 3 för varje serotyp vid den förväntade LoD:en. Spädningar utfördes i poolat EV-negativt humant prov. Den uppskattade analytiska sensitiviteten visas nedan i Tabell 10.

Sextio serotyper testades och den uppskattade TCID₅₀/ml vid vilken dessa serotyper kan detekteras visas i Tabell 10.

Tabell 10. Uppskattad analytisk sensitivitet

Arter	Serotyp	Uppskattad TCID ₅₀ /ml
A	Coxsackie A3	5,01
A	Coxsackie A5	12,59
A	Coxsackie A6	12,59
A	Coxsackie A7	3,33
A	Coxsackie A10	2,81
A	Coxsackie A12	19,95
A	Coxsackie A14	0,10
A	Coxsackie A16	0,002
A	EV 71	0,16
B	Coxsackie A9	20,00
B	Coxsackie B1	4,00
B	Coxsackie B2	0,20
B	Coxsackie B3	0,028
B	Coxsackie B4	0,40
B	Coxsackie B5	0,04
B	Coxsackie B6	0,01
B	Echo 1	0,10
B	Echo 2	0,032
B	Echo 3	200,00
B	Echo 4	0,00032
B	Echo 5	0,032
B	Echo 6	200,00
B	Echo 7	2,00

Tabell 10. Uppskattad analytisk sensitivitet (fortsättning)

Arter	Serotyp	Uppskattad TCID ₅₀ /ml
B	Echo 8	0,10
B	Echo 9	2,00
B	Echo 11	40,00
B	Echo 12	1,58
B	Echo 13	0,01
B	Echo 14	0,0005
B	Echo 15	0,0032
B	Echo 16	0,0005
B	Echo 17	0,05
B	Echo 18	0,0002
B	Echo 19	2,51
B	Echo 20	0,032
B	Echo 21	1,00
B	Echo 24	0,02
B	Echo 25	0,50
B	Echo 26	0,032
B	Echo 27	0,00032
B	Echo 29	5,01
B	Echo 30	0,01
B	Echo 31	0,0032
B	Echo 32	0,10
B	Echo 33	0,05
B	EV 69	0,0002
C	Coxsackie A11	0,11
C	Coxsackie A13	13,27
C	Coxsackie A15	0,0032
C	Coxsackie A17	1,58
C	Coxsackie A18	0,02
C	Coxsackie A19	0,03
C	Coxsackie A20	0,002
C	Coxsackie A21	0,03
C	Coxsackie A22	0,02
C	Coxsackie A24	0,10
D	EV 68	199,53
D	EV 70	2,00
Poliovirus	Poliovirus 1 ^a	2,00
Poliovirus	Poliovirus 2 ^a	0,40
Poliovirus	Poliovirus 3 ^a	20,00



a. VARNING! Vid arbete med poliovirus, säkerställ att tillämpliga inneslutningsmetoder för biosäkerhet följs.

20 Analytisk specificitet

Primer- och probesekvenser som används i Xpert EV-assayen detekterar inte nukleinsyra som extraherats från följande organismer kända för att orsaka meningitliknande symtom: EBV, HSV-1, HSV-2, HHV-6, HHV-7, AdV-2, mässling, påssjuka, parainfluensa 1–3, influensa A, influensa B, VZV, CMV, Streptococcus grupp B, *Haemophilus influenzae* B, *H. influenzae* icke-B, *Escherichia coli*, *Neisseria meningitides*, *Citrobacter freundii* och *Citrobacter koseri*, inte heller genererade Xpert EV-assayen några detekterbara amplikoner när ”hela organismer” av de listade patogenerna bearbetades genom Xpert EV-kassetten. Tabellen nedan presenterar de testade organismerna och koncentrationerna för varje testad organism.

Hela organismer testades avseende specificitet med Xpert EV-assayen och koncentrationerna för de testade organismerna visas i Tabell 11.

Tabell 11. Analytisk specificitet för Xpert EV-assayen

Organism	Antal organismer/test
HHV-6	3,1 x 10 ⁶ partiklar
HHV-7	1,4 x 10 ⁷ partiklar
CMV	700 TCID ₅₀
EBV	140 TCID ₅₀
HSV-1	1,4 x 10 ⁵ TCID ₅₀
HSV-2	1,4 x 10 ⁵ TCID ₅₀
AdV-2	1,4 x 10 ¹² TCID ₅₀
Mässling	700 TCID ₅₀
Påssjuka	1,4 x 10 ⁴ TCID ₅₀
Parainfluensa 1	1,4 x 10 ³ TCID ₅₀
Parainfluensa 2	7 x 10 ³ TCID ₅₀
Parainfluensa 3	1,4 x 10 ⁴ TCID ₅₀
Influensa A	3,5 x 10 ⁴ TCID ₅₀
Influensa B	3,5 x 10 ⁴ TCID ₅₀
VZV	14 TCID ₅₀
Streptococcus grupp B	7 x 10 ⁶ celler
<i>H. influenzae</i> B	7 x 10 ⁶ celler
<i>H. influenzae</i> icke-B	7 x 10 ⁵ celler
<i>E. coli</i>	7 x 10 ⁶ celler
<i>N. meningitides</i>	7 x 10 ⁶ celler
<i>C. freundii</i>	7 x 10 ⁶ celler
<i>C. koseri</i>	7 x 10 ⁶ celler

21 Analytisk sensitivitet

Den analytiska sensitiviteten, eller detektionsgränsen (LoD) definieras som den lägsta koncentrationen, eller mängden av ett analyt som genom en laboratorieanalys har visat sig vara reproducerbart åtskild från ett negativt prov vid en 95 % konfidensnivå. Spädningar utfördes i poolat EV-negativt humant prov. För statistiskt konfidensfastställande av LoD kördes replikat på 20 tillsammans med 20 EV-negativa prov. De körda proven var coxsackievirus A6 (CVA6), coxsackievirus A9 (CVA9), coxsackievirus A17 (CVA17), enterovirus 70 (EV70) och poliovirus 1 (PV1). Inte alla 63 serotyperna kördes i statistiskt signifikant antal eftersom primer- och probesekvensställen är bevarade tvärs över alla serotyper och amplikonlängden är den samma för alla serotyper. Så det förväntades att amplifieringseffektiviteten är den samma för alla serotyper. De fem angivna serotyperna ovan valdes för att representera varje typ av enterovirus, CVA6 (A), CVA9 (B), CVA17 (C), EV70 (D) och PV1 (poliovirus).

LoD för de fem (5) serotyperna, en från varje enterovirustyp, visas i Tabell 12.

Tabell 12. Detektionsgräns för fem (5) serotyper

Serotyp	Detektionsgräns (TCID ₅₀ /ml)
CVA9	80,0
EV70	1,3
PV1	4,0
CVA17	1,0
CVA6	33,0

22 Reproducerbarhet

Reproducerbarhet utvärderades i en blindad multicenterstudie med användning av en precisionspanel bestående av fyra prov. Tre platser testade varje panel tre gånger per dag under 10 testdagar, för totalt 90 resultat per panelprov. Precisionspanelen bestod av ett negativt prov och tre positiva prov, var och en med en specifik EV-serotyp spetsad till syntetisk CSF vid en koncentration nära detektionsgränsen.

Procentuell överensstämmelse, genomsnittliga Ct-värden för varje koncentration, förknippade standardavvikelserna, procentuell variationskoefficient för mellan dagar och mellan platser för reproducerbarhetsmulticenterstudien visas i Tabell 13.

Tabell 13. Sammanfattning av de första resultaten från reproducerbarhetsstudien

Antal prov som klassificerats korrekt				Medel- värde EV Ct	Mellan dagar		Mellan platser		Total	
Serotyp (TCID ₅₀ /ml)	Plats 1	Plats 2	Plats 3		SD	% CV	SD	% CV	SD	% CV
Negativ	30/30	30/30	30/30							
CVA6 (134)	30/30	30/30	29/29 ^a	35,0	0,343	0,98 %	0,175	0,50 %	1,101	3,15 %
CVA9 (320)	30/30	30/30	30/30	34,4	0	0,00 %	0	0,00 %	0,61	1,77 %
CVA17 (3)	30/30	30/30	29/29 ^a	33,8	0	0,00 %	0	0,00 %	0,414	1,22 %
Total överensstäm- melse	120/120	120/120	118/118							
Procentuell överensstäm- melse	100,00 %	100,00 %	100,00 %							

a. Två prov gav inga GeneXpert-resultat.

För att ytterligare stressa systemet utfördes en andra studie. En intern reproducerbarhetsstudie genomfördes under fyra olika dagar på flera GeneXpert-instrument (31) och ICORE-moduler (121). Två representativa hela virusstyper (dvs., Coxsackievirus CVA9 och Enterovirus EV70) spetsades till human negativ CSF för att skapa simulerade prov vid både 2 x LoD och 4 x LoD. Det negativa provet testades 20 gånger medan de två positiva proven testades vid två koncentrationer fem (5) gånger per dag. Av det totala antalet testade prov fanns två prov med "Ogiltig" (Invalid) och tre prov med "Inget resultat" (No Result) enligt kontrolldefinitioner i instrumentmjukvaran. Av 157 rapporterbara resultat klassificerades 155 korrekt.

Överensstämmelsenivån, genomsnittliga Ct-värden för varje koncentration, de förknippade standardavvikelserna och procentuell variationskoefficient för varje dag visas i Tabell 14.

Tabell 14. Sammanfattning av resultaten från den andra reproducerbarhetsstudien

Prov-ID		Total överensstämmelse – C _t Resultat					Procentuell total överensstämmelse
		Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Alla dagar	
Negativ	Total överensstämmelse	20/20	18/18 ^a	20/20	20/20	78/78	100 %
	Medelvärde	Ej tillämplig	Ej tillämplig	Ej tillämplig	Ej tillämplig	Ej tillämplig	
	SD	Ej tillämplig	Ej tillämplig	Ej tillämplig	Ej tillämplig	Ej tillämplig	
	% CV	Ej tillämplig	Ej tillämplig	Ej tillämplig	Ej tillämplig	Ej tillämplig	
CA9 2X LoD	Total överensstämmelse	4/5 ^b	5/5	4/5 ^b	5/5	18/20	90 %
	Medelvärde	36,65	36,54	36,53	36,54	36,56	
	SD	0,56	0,46	0,21	0,69	0,48	
	% CV	1,53 %	1,26 %	0,57 %	1,89 %	1,31 %	
CA9 4X LoD	Total överensstämmelse	5/5	5/5	5/5	4/4 ^c	19/19	100 %
	Medelvärde	34,98	35,56	35,52	35,03	35,28	
	SD	0,53	0,67	0,7	0,3	0,6	
	% CV	1,52 %	1,88 %	1,97 %	0,86 %	1,70 %	
EV70 2X LoD	Total överensstämmelse	5/5	5/5	5/5 ^d	5/5	20/20	100 %
	Medelvärde	37,38	37,3	37,55	36,88	37,2	
	SD	1,78	0,74	2,01	0,81	1,3	
	% CV	4,76 %	1,98 %	5,35 %	2,20 %	3,49 %	
EV70 4X LoD	Total överensstämmelse	5/5	5/5	5/5	5/5	20/20	100 %
	Medelvärde	36,50	36,60	36,12	35,94	36,29	
	SD	0,58	0,97	0,29	0,84	0,72	
	% CV	1,59 %	2,65 %	0,80 %	2,34 %	1,98 %	
Antal använda instrument		10	11	10	10	31	
Antal använda moduler		40	41	41	40	121	

a. Totala körningar = 21, 2 – Inget resultat (No Result), 1 – Ogiltig (Invalid)

b. Totala körningar = 5, 1 negativt (negative) istället för positivt (positive) resultat

c. Totala körningar = 5, 1 – Ogiltig (Invalid)

d. Totala körningar = 6, 1 – Inget resultat (No Result)

23 Referenser

1. Viral (“Aseptic”) Meningitis. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases: Respiratory and Enteric Viruses Branch. http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/enterovirus/viral_meningitis.htm (accessed April 11, 2006).
2. Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol.* 2000; 20(3): 277-92.
3. Romero JR, Rotbart HA. Enteroviruses. In: Murray PR, Baron EJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology.* 8th edition. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2003: 1427-1438.
4. Robinson CC, Willis M, Meagher A, et al. Impact of rapid polymerase chain reaction results on management of pediatric patients with enteroviral meningitis. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2002; 21: 283-6.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
6. 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).
7. 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 1907/2007).
8. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
9. Wright HT, McAllister RM, Ward R. “Mixed” Meningitis: Report of a Case with Isolation of Haemophilus Influenzae Type B and ECHO Virus Type 9 from the Cerebrospinal Fluid. *New England Journal of Medicine.* 1962; 267: 142-144.
10. Sferra TJ, Pacini DL. Simultaneous recovery of bacteria and viral pathogens from cerebrospinal fluid. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 1988; 7: 552-556.
11. Dronkert ML, Ketel AG, de Groot R. Simultaneous occurrence of group B Streptococcus and echovirus 20. *European Journal of Pediatrics.* 1996; 155: 915.

24 Platser för Cepheid-huvudkontor

Huvudkontor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Förenta staterna
Telefon: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Europeiska huvudkontor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Frankrike
Telefon: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

25 Teknisk assistans

Innan kontakt med Cepheid teknisk support, samla in följande information:

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






















Kontaktinformation

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

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

Kontaktinformation för alla Cepheids tekniska supportkontor finns tillgänglig på vår webbplats:
www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

26 Tabell med symboler

Symbol	Betydelse
	Katalognummer
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medicinteknisk produkt
	Får ej återanvändas
	Satskod
	Se bruksanvisningen
	Försiktighet
	Tillverkare
	Tillverkningsland
	Innehåller tillräckligt för <n> tester
	Kontroll
	Utgångsdatum
	CE-märkning – Europeisk överensstämmelse
	Temperaturbegränsning
	Biologiska risker
	Får endast användas på läkarordination
	Brandfarliga vätskor
	Varning
	Aspirationsrisk
	Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen
	Auktoriserad representant i Schwei
	Importör



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Tel.: +1 408.541.4191
Fax: +1 408.541.4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Frankrike
Tel.: +33 563 825 300
Fax: +33 563 825 301
E-post: support@cepheideurope.com



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



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



For Information Only - Not a Controlled Copy