

April 2022

Bruksanvisning for QIAstat-Dx[®] Meningitis/Encephalitis (ME) Panel (håndbok)



Versjon 1

Til *in vitro*-diagnostisk bruk



691611



QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, TYSKLAND



1126985NB

Innhold

Tiltent bruk.....	4
Sammendrag og forklaring	6
Beskrivelse av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge	6
Patogeninformasjon	8
Prosedyreprinsipp	10
Beskrivelse av prosessen.....	10
Prøvetaking og innlasting i kassetten.....	11
Prøveklargjøring, amplifikasjon av nukleinsyre og påvisning.....	12
Materialer som medfølger.....	13
Settets innhold.....	13
Materiale som er nødvendig, men som ikke medfølger.....	14
Advarsler og forholdsregler.....	15
Sikkerhetsinformasjon.....	15
Laboratorieforholdsregler.....	17
Håndtering og oppbevaring av reagenser	18
Håndtering, oppbevaring og klargjøring av prøver.....	18
Prosedyre	19
Intern kontroll.....	19
Protokoll: prøver av cerebrospinalvæske.....	19
Tolkning av resultater	29
Vise resultater	29

Vise amplifikasjonskurver.....	31
Tolkning av resultater	40
Tolkning av intern kontroll.....	40
Kvalitetskontroll.....	41
Begrensninger	41
Ytelseegenskaper.....	43
Klinisk ytelse	43
Analytisk ytelse.....	47
Vedlegg A: Installere analysedefinisjonsfilen	72
Vedlegg B: Ordliste	74
Vedlegg C: Garantifraskrivelse.....	75
Referanser.....	76
Symboler	77
Bruksanvisning (håndbok), revisjonshistorikk	79

Tiltenkt bruk

QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel («QIAstat-Dx ME Panel») er en kvalitativ multiplex nukleinsyrebasert *in vitro*-diagnostisk test beregnet på bruk med QIAstat-Dx System. QIAstat-Dx ME Panel kan utføre samtidig påvisning og identifisering av flere nukleinsyrer fra bakterier, virus og gjærsopper i prøver av cerebrospinalvæske (Cerebro Spinal Fluid, CSF) tatt med lumbalpunksjon fra personer med tegn og/eller symptomer på meningitt og/eller encefalitt.

Følgende organismer kan identifiseres og differensieres med QIAstat-Dx ME Panel: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* (innkapslet), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, herpes simplex-virus 1, herpes simplex-virus 2, humant herpesvirus 6, enterovirus, humant parechovirus, varicella-zoster-virus og *Cryptococcus neoformans/gattii* *.

QIAstat-Dx ME Panel skal brukes som et hjelpemiddel i diagnostiseringen av spesifikke agenser for meningitt og/eller encefalitt, og resultater må brukes sammen med andre kliniske data, epidemiologiske data og laboratoriedata. Resultater fra QIAstat-Dx ME Panel skal ikke brukes som eneste grunnlag for diagnose, behandling eller andre pasientbehandlingsbeslutninger. Positive resultater utelukker ikke koinfeksjon med organismer som ikke inngår i QIAstat-Dx ME Panel. Agenset eller agensene som er påvist, er kanskje ikke den definitive årsaken til sykdommen. Negative resultater utelukker ikke infeksjon i sentralnervesystemet (Central Nervous System, CNS).

Ikke alle agenser for CNS-infeksjon påvises av denne testen, og sensitivitet i klinisk bruk kan avvike fra det som står beskrevet i pakningsvedlegget.

* *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii* differensieres ikke.

QIAstat-Dx ME Panel er ikke beregnet på testing av prøver tatt fra inneliggende medisinske CNS-enheter.

QIAstat-Dx ME Panel er beregnet brukt i forbindelse med standardbehandling (f.eks. kultur for organismegjenfinning, serotyping og/eller antimikrobiell følsomhetstesting).

QIAstat-Dx ME Panel er beregnet til *in vitro*-diagnostisk bruk kun av laboratorieteknikere.

Sammendrag og forklaring

Beskrivelse av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er en plastenhet til engangsbruk som gjør at det kan utføres helautomatiserte molekylanalyser for påvisning og identifisering av nukleinsyrer fra flere agenser direkte fra cerebrospinalvæskeprøver. De viktigste egenskapene ved QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er kompatibilitet med en væskeprøvetype, hermetisk forsegling av de forhåndsinnlastede reagensene som kreves for testing, og selvstendig drift. Alle trinnene for prøveklargjøring og analysetesting utføres inne i kassetten.

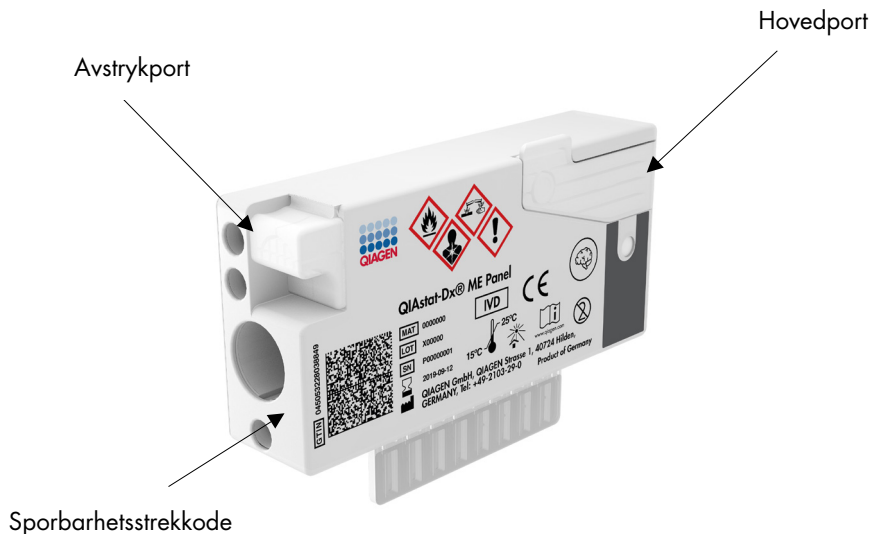
Alle reagensene som trengs for fullstendig gjennomføring av en testkjøring, er forhåndsinnlastet og forseglet i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Brukeren behøver ikke å komme i kontakt med og/eller manipulere noen reagenser. Under testen håndteres reagenser inne i kassetten i den analytiske modulen til QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ved pneumatisk drevne mikrovæsker, og kommer ikke i direkte kontakt med aktuatorene. QIAstat-Dx Analyzer 1.0 inneholder luftfiltre for både innkommende og utgående luft, noe som trykker miljøet ytterligere. Etter testing forblir kassetten hermetisk lukket til enhver tid, noe som øker sikkerheten ved kassering betydelig.

Inne i kassetten utføres flere trinn automatisk i rekkefølge, ved bruk av pneumatisk trykk som overfører prøver og væsker via overføringskammeret til bestemmelsesstedene.

Etter at QIAstat-Dx ME Panel Cartridge med prøven er ført inn i QIAstat-Dx Analyzer 1.0, skjer følgende analysetrinn automatisk:

- Resuspensjon av intern kontroll
- Cellelysing med mekaniske og kjemiske metoder
- Membranbasert rensing av nukleinsyrer
- Blanding av den rensede nukleinsyren med lyofiliserte masterblandingsreagenser
- Overføring av definerte alikvoter med eluat/masterblanding til ulike reaksjonskammere
- Utføring av multiplex real-time RT-PCR-testing inne i hvert reaksjonskammer.

Merk: En økning i fluorescens, som indikerer at målanalytten er påvist, påvises direkte i hvert reaksjonskammer.



Figur 1. Oppsettet av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge og dens funksjoner.

Merk: Avstrykporten brukes ikke for QIAstat-Dx ME Panel-analysen.

Patogeninformasjon

Meningitt og encefalitt er potensielt svært ødeleggende tilstander og kan være assosiert med betydelig morbiditet og dødelighet.(1) Meningitt er hjernehinnebetennelse, en betennelse i de to innerste hjernehindene. Encefalitt er hjernebetennelse, en betennelsesreaksjon i selve hjernevevet. Meningoencefalitt er betennelse som affiserer både selve hjernen og dens hinner. Alle disse tilstandene kan være forårsaket av bakterier, virus eller sopp, og encefalitt er oftere assosiert med en viral etiologi.(2) Kliniske presentasjoner er vanligvis uspesifikke, da pasienter ofte opplever hodepine, endret mental status, og ved meningitt, får nakkestivhet. Tidlig diagnostisering er avgjørende, siden symptomene kan oppstå plutselig og eskalere til hjerneskade, hørselstap og/eller tap av taleevnen, blindhet og til og med dødsfall. Siden behandlingen er forskjellig avhengig av årsaken til sykdommen, er identifisering av et spesifikt agens nødvendig for å tilpasse behandlingen deretter.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge gjør det mulig med påvisning av 15 bakterielle, virale og fungale målpatogener som forårsaker tegn og/eller symptomer på meningitt og/eller encefalitt. Testing krever et lite prøvevolum og minimal håndteringstid, og resultatene er tilgjengelige på mindre enn 80 minutter.

Patogener som kan påvises og identifiseres med QIAstat-Dx ME Panel, er angitt i tabell 1.

Tabell 1. Patogener som påvises av QIAstat-Dx ME Panel

Patogen	Klassifisering (genomtype)
<i>Escherichia coli</i> K1	Bakterie (DNA)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Bakterie (DNA)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Bakterie (DNA)
<i>Neisseria meningitidis</i> (innkapslet)	Bakterie (DNA)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Bakterie (DNA)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bakterie (DNA)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bakterie (DNA)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bakterie (DNA)
Herpes simplex-virus 1	Herpesvirus (DNA)
Herpes simplex-virus 2	Herpesvirus (DNA)
Humant herpesvirus 6	Herpesvirus (DNA)
Enterovirus	Picornavirus (RNA)
Humant parechovirus	Picornavirus (RNA)
Varicella-Zoster-virus	Herpesvirus (DNA)
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i>	Gjærsopp (DNA)

Prøvetaking og innlasting i kassetten

Prøvetaking og påfølgende innlasting i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge skal utføres av personell som har fått opplæring i sikker håndtering av biologiske prøver.

Følgende trinn er involvert og må utføres av brukeren:

1. Det må tas en prøve av cerebrospinalvæske (Cerebral Spinal Fluid, CSF).
2. Prøveinformasjonen skrives manuelt på, eller en prøveetikett festes på, toppen av en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
3. CSF-prøven lastes manuelt inn i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

200 µl prøve overføres til hovedporten på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ved bruk av én av de medfølgende overføringspipettene. Bruk alternative sterile og graderte pipetter hvis alle seks pipettene som følger med settet, er brukt.

Merk: Under innlasting av en cerebrospinalvæskeprøve utfører brukeren en visuell kontroll av prøveinspeksjonsvinduet (se bilde nedenfor) for å bekrefte at væskeprøven er lastet inn (figur 3).



Figur 3. Prøveinspeksjonsvindu (blå pil).

4. Prøvestrekkoden og QR-koden til QIAstat-Dx ME Panel Cartridge skannes i QIAstat-Dx Analyzer 1.0.
5. QIAstat-Dx ME Panel Cartridge føres inn i QIAstat-Dx Analyzer 1.0.
6. Testen startes på QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Prøveklargjøring, amplifikasjon av nukleinsyre og påvisning

Ekstraksjon, amplifikasjon og påvisning av nukleinsyrer i prøven utføres automatisk av QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

1. Prøven homogeniseres og celler lyses i lyseringskammeret i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, som inkluderer en rotor som dreier i høy hastighet.
2. Nukleinsyrer renses fra den lyserte prøven via binding til en silikamembran i renseskammeret i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, med kaotropiske salter og alkohol til stede.
3. De rensede nukleinsyrene elueres fra membranen i renseskammeret, og blandes med den lyofiliserte PCR-kjemien i tørrkjemikammeret i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
4. Blandingen av prøve og PCR-reagenser dispensereres inn i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge PCR-kamre, som inneholder lyofiliserte, analysespesifikke primere og prober.
5. QIAstat-Dx Analyzer 1.0 oppretter optimale temperaturprofiler for å utføre effektiv multiplex real-time RT-PCR og utfører fluorescensmålinger i sanntid for å generere amplifikasjonskurver.
6. QIAstat-Dx Analyzer 1.0-programvare tolker de resulterende dataene og prosesskontrollene, og leverer en testrapport.

Materialer som medfølger

Settets innhold

QIAstat-Dx ME Panel	
Katalognr.	691611
Antall tester	6
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge*	6
Transfer pipettes (Overføringspipetter)†	6

* 6 individuelt emballerte kassetter som inneholder alle reagenser som trengs for prøveklargjøring og multiplex real-time RT-PCR pluss intern kontroll.

† 6 individuelt emballerte overføringspipetter for å dispensere væskeprøve til QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Materiale som er nødvendig, men som ikke medfølger

QIAstat-Dx ME Panel er beregnet brukt sammen med QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Pass på at følgende er tilgjengelig før du starter en test:

- QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (minst én driftsmodul og én analytisk modul) med programvareversjon 1.4 eller nyere
- *Bruksanvisning for QIAstat-Dx Analyzer 1.0* (for bruk med programvareversjon 1.4 eller nyere)
- Nyeste QIAstat-Dx analysedefinisjonsfilprogramvare for QIAstat-Dx ME Panel installert i driftsmodulen.

Advarsler og forholdsregler

Til *in vitro*-diagnostisk bruk.

QIAstat-Dx ME Panel skal brukes av laboratorieteknikere som har fått opplæring i bruk av QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Sikkerhetsinformasjon

Bruk alltid egnet laboratoriefrakk, engangshansker og vernebriller ved arbeid med kjemikalier. Beskytt huden, øynene og slimhinnene, og bytt hansker ofte når du håndterer prøver. Mer informasjon finnes i de aktuelle sikkerhetsdatabladene (Safety Data Sheet, SDS-ene). Disse er tilgjengelige på nett i PDF-format på www.qiagen.com/safety, der du kan finne, vise og skrive ut sikkerhetsdatablader for hvert QIAGEN-sett og hver settkomponent.

Håndter alle prøver, brukte kassetter og overføringspipetter som om de kunne overføre smittefarlige stoffer. Overhold alltid sikkerhetsforholdsregler som beskrevet i relevante retningslinjer, som Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI) *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guidelines (M29)*, eller andre egnede dokumenter.

Følg institusjonens sikkerhetsprosedyrer for håndtering av biologiske prøver. Kasser prøver, QIAstat-Dx ME Panel Cartridges og overføringspipetter i samsvar med relevante bestemmelser.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridges er et lukket engangsinstrument som inneholder alle reagenser som kreves for prøveklargjøring og multiplex real-time RT-PCR på QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Ikke bruk en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge som ser skadet ut, eller som lekker væske. Kasser brukte eller skadede kassetter i samsvar med alle nasjonale, regionale og lokale lover og helse- og sikkerhetsforskrifter.

Laboratorieforholdsregler

For å beskytte mot mulig kontaminering av prøven og arbeidsområdet bør det benyttes standardprosedyrer for laboratoriesikkerhet og rengjøring, inkludert følgende forholdsregler:

- Prøver bør behandles i et biosikkerhetsskap eller på en lignende ren overflate for å ivareta sikkerheten for brukeren. Hvis det ikke brukes biosikkerhetsskap, bør det brukes dødluftboks (f.eks. AirClean PCR-arbeidsstasjon), sprutbeskyttelse (f.eks. Bel-Art Scienceware Splash Shields) eller ansiktsbeskyttelse under prøveklargjøring.
- Et biosikkerhetsskap som brukes til å utføre CSF-patogentesting (f.eks. kultur), skal ikke brukes til prøveklargjøring eller lasting av kassetter.
- Før det behandles prøver, skal arbeidsområdet rengjøres grundig med et egnet rengjøringsmiddel, som nylig klargjort 10 % blekemiddelløsning eller et lignende desinfeksjonsmiddel. For å unngå rester og potensiell skade på prøven eller interferens fra desinfeksjonsmidler skal desinfiserte overflater tørkes over med vann.
- Prøver og kassetter skal håndteres enkeltvis.
- Bruk rene hansker når materialer skal tas ut av bulkemballasjeposer, og forsegl bulkemballasjeposer igjen når de ikke er i bruk.
- Bytt hansker, og rengjør arbeidsområdet mellom hver prøve.
- Kast brukte kassetter i en egnet beholder for biologisk farlig avfall umiddelbart etter at kjøringen er fullført.
- Unngå unødvendig håndtering av kassetter etter testkjøringer.
- Unngå å skade kassetten.
- Bruk rene hansker når materialer skal tas ut av bulkemballasjebokser, og lukk bulkemballasjen når den ikke er i bruk.

Håndtering og oppbevaring av reagenser

Oppbevar QIAstat-Dx ME Panel Cartridges i et tørt, rent lagringsområde ved romtemperatur (15–25 °C). Ikke fjern QIAstat-Dx ME Panel Cartridges eller overføringspipettene fra den individuelle emballasjen før faktisk bruk. Under disse forholdene kan QIAstat-Dx ME Panel Cartridges oppbevares til utløpsdatoen som er trykt på den individuelle emballasjen. Utløpsdatoen er også inkludert i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge-strekkoden og leses av QIAstat-Dx Analyser 1.0 når kassetten settes inn i instrumentet for å kjøre en test.

Håndtering, oppbevaring og klargjøring av prøver

CSF-prøver skal tas og håndteres ifølge anbefalte prosedyrer.

Anbefalte oppbevaringsforhold for cerebrospinalvæske er romtemperatur (15–25 °C) i opptil 12 timer.

Prosedyre

Intern kontroll

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge inkluderer en intern kontroll for hele prosessen, som er titrert *Schizosaccharomyces pombe*, en gjærsopp (sopp) som er inkludert i kassetten i tørket form og som rehydreres når prøven lastes inn. Dette intern kontroll-materialet verifiserer alle trinnene i analyseprosessen, herunder prøvehomogenisering, lysing av virale og cellulære strukturer (ved hjelp av kjemisk og mekanisk disrupsjon), nukleinsyrerensning, revers transkripsjon og real-time PCR.

Et positivt signal for den interne kontrollen angir at alle behandlingstrinnene som QIAstat-Dx ME Panel Cartridge utførte, var vellykkede.

Et negativt signal for den interne kontrollen negerer ikke eventuelle positive resultater for påviste og identifiserte mål, men det ugyldiggjør alle negative resultater i analysen. Derfor skal testen gjentas hvis signalet for den interne kontrollen er negativt.

Protokoll: prøver av cerebrospinalvæske

Prøvetaking, -transport og -oppbevaring

CSF-prøver skal tas via lumbalpunksjon og skal ikke sentrifugeres.

Laste en prøve inn i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

1. Rengjør arbeidsområdet grundig med nylig klargjort 10 % blekemiddelløsning (eller et egnet desinfeksjonsmiddel), og tørk deretter over med vann.
2. Åpne emballasjen på en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge med rivehakkene på sidene av emballasjen (figur 4).

VIKTIG: Etter at emballasjen er åpnet, skal prøven føres inn i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge og lastes inn i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 innen 120 minutter.



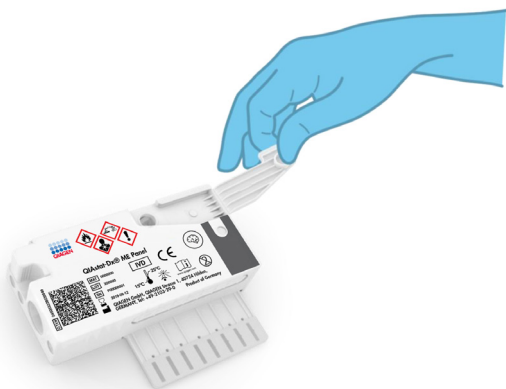
Figur 4. Åpne QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

3. Fjern QIAstat-Dx ME Panel Cartridge fra emballasjen, og sett den slik at strekkoden på etiketten vender mot deg.
4. Skriv prøveinformasjonen manuelt, eller plasser en prøveinformasjonsetikett på toppen av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Pass på at etiketten er riktig plassert, og ikke blokkerer lokkåpningen (figur 5).



Figur 5. Plassering av prøveinformasjon på toppen av QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.

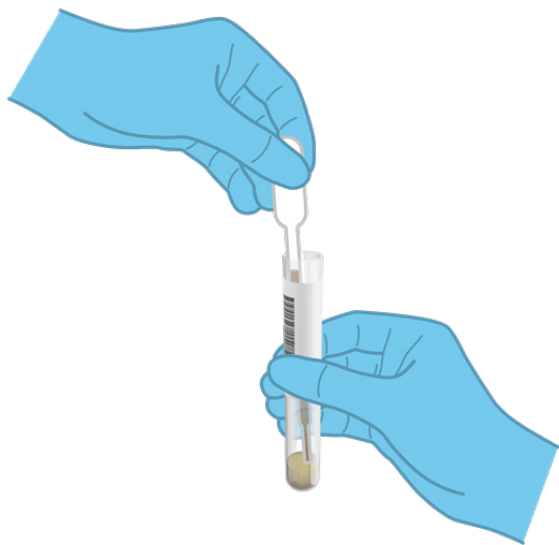
5. Åpne prøvelokket på hovedporten foran på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (figur 6).



Figur 6. Åpne prøvelokket på hovedporten.

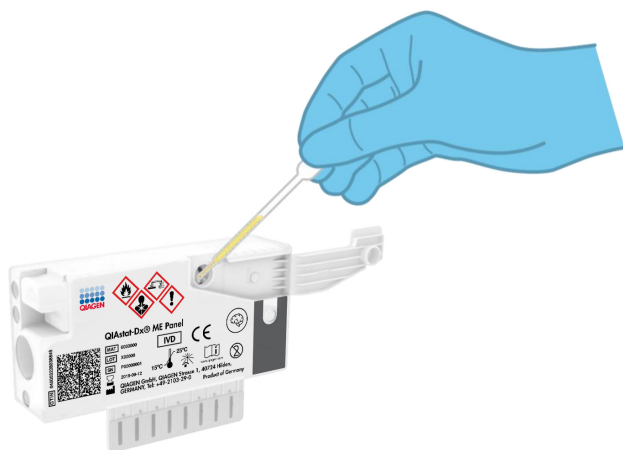
6. Åpne røret med prøven som skal testes. Bruk den medfølgende overføringspipetten til å trekke opp væske til den andre påfyllingsstreken på pipetten (dvs. 200 μ l) (figur 7).

VIKTIG: Ikke trekk luft inn i pipetten. Hvis luft trekkes inn i pipetten, må du forsiktig støte prøvevæsken i pipetten tilbake ut i prøverøret og trekke opp væske igjen.



Figur 7. Trekke opp prøve i den medfølgende overføringspipetten.

7. Overfør forsiktig 200 μ l prøve i hovedporten på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ved bruk av den medfølgende overføringspipetten til engangsbruk (figur 8).



Figur 8. Overføre prøve til hovedport på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

8. Lukk lokket på hovedporten godt til det klikker (figur 9).



Figur 9. Lukke lokket på hovedporten.

9. Bekreft visuelt at prøven er lastet inn ved å sjekke prøveinspeksjonsvinduet på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (figur 10).

VIKTIG: Når prøven er plassert inne i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, må kassetten lastes inn i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 innen 90 minutter.



Figur 10. Prøveinspeksjonsvindu (blå pil).

Starte QIAstat-Dx Analyzer 1.0

1. Slå på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ved å trykke på knappen **Av/på** på forsiden av instrumentet.

Merk: Strømbryteren på baksiden av den analytiske modulen må stå i "I"-posisjon. QIAstat-Dx Analyzer 1.0-statusindikatorene blir blå.

2. Vent til skjermbildet Main (Startside) vises og statusindikatorene for QIAstat-Dx Analyzer 1.0 blir grønne og slutter å blinke.

3. Logg på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ved å angi brukernavn og passord.

Merk: Skjermbildet Login (Logg på) vises hvis User Access Control (Brukertilgangskontroll) er aktivert. Hvis User Access Control (Brukertilgangskontroll) er deaktivert, kreves ikke brukernavn/passord, og skjermbildet Main (Startside) vises.

4. Hvis analysedefinisjonsfilens programvare ikke er installert på QIAstat-Dx Analyzer 1.0, skal du følge installasjonsanvisningen før du kjører testen (mer informasjon i Vedlegg A: Installere analysedefinisjonsfilen, side 72).

Kjøre en test

1. Trykk på knappen Run Test (Kjør test) øverst i høyre hjørne på berøringskjermen på QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

2. Når du blir bedt om det, skanner du prøve-ID-strekkoden på CSF-røret som inneholder prøven, eller skanner strekkodeetiketten med prøveinformasjon på toppen av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (se trinn 3), ved hjelp av den integrerte frontstrekkodeleseren på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (figur 11).

Merk: Det er også mulig å angi prøve-ID ved bruk av det virtuelle tastaturet på berøringskjermen ved å velge feltet Sample ID (Prøve-ID).

Merk: Avhengig av den valgte systemkonfigurasjonen kan det hende du også må legge inn pasient-ID på dette tidspunktet.

Merk: Instruksjoner fra QIAstat-Dx Analyzer 1.0 vises i linjen Instruksjoner nederst på berøringskjermen.



Figur 11. Skanne prøve-ID-strekkode.

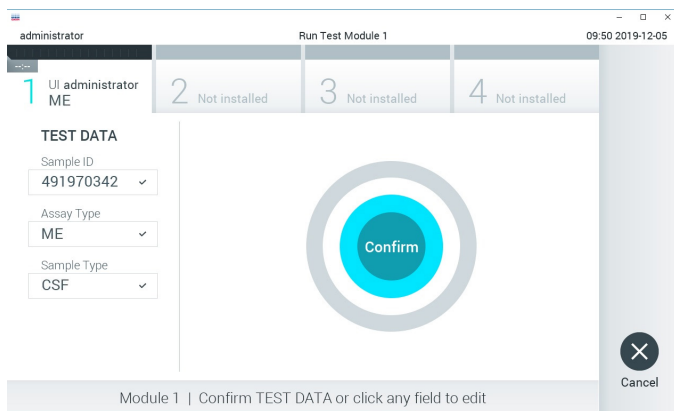
3. Når du blir bedt om det, skanner du strekkoden på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge som skal brukes (figur 12). QIAstat-Dx Analyzer 1.0 gjenkjenner automatisk analysen som skal kjøres, basert på kassettenes strekkode.

Merk: QIAstat-Dx Analyzer 1.0 godtar ikke QIAstat-Dx ME Panel Cartridges med passerte utløpsdatoer, tidligere brukte kassetter eller kassetter for analyser som ikke er installert i enheten. En feilmelding vises i disse tilfellene, og QIAstat-Dx ME Panel Cartridge støtes ut. Se *bruksanvisningen for QIAstat-Dx Analyzer 1.0* for mer informasjon om hvordan du installerer analyser.



Figur 12. Skanne QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge-strekkode.

4. Skjermbildet Confirm (Bekreft) vises. Gjennomgå de innlagte dataene, og gjør eventuelle nødvendige endringer ved å velge de aktuelle feltene på berørings skjermen og redigere informasjonen.
5. Trykk på Confirm (Bekreft) når alle de viste dataene er riktige. Velg om nødvendig det aktuelle feltet for å redigere innholdet, eller trykk på Cancel (Avbryt) for å avbryte testen (figur 13).



Figur 13. Bekrefte dataopptøring.

6. Påse at begge prøvelokkene på avstrykporten og hovedporten på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er godt lukket. Når kassetinnsetningsporten på toppen av QIAstat-Dx Analyzer 1.0 åpnes automatisk, setter du inn QIAstat-Dx ME Panel Cartridge med strekkoden mot venstre og reaksjonskamrene nedover (figur 14).

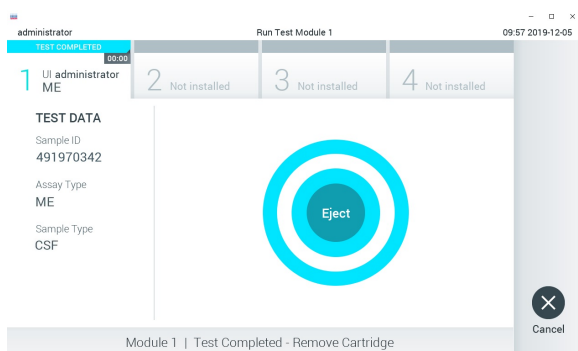
Merk: Du trenger ikke å skyve QIAstat-Dx ME Panel Cartridge inn i QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Plasser den riktig inn i kassetinnsetningsporten, og QIAstat-Dx Analyzer 1.0 vil automatisk flytte kassetten til den analytiske modulen.

Merk: Avstrykporten brukes ikke for QIAstat-Dx ME Panel-analysen.


9. Når testkjøringen er fullført, vises skjermbildet **Eject (Støt ut)** (figur 15), og **modulstatuslinjen** viser testresultatet som ett av følgende alternativer:

- **TEST COMPLETED** (Test fullført): Testen ble fullført.
- **TEST FAILED** (Test mislyktes): Det oppsto en feil under testen.
- **TEST CANCELED** (Test avbrutt): Brukeren avbrøt testen.

VIKTIG: Hvis testen mislykkes, må du kontakte teknisk serviceavdeling.



Figur 15. Skjermvisningen Eject (Støt ut).

10. Trykk på  Eject (Støt ut) på berøringsskjermen for å fjerne QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, og kasser den som biologisk farlig avfall i samsvar med alle nasjonale, regionale og lokale lover og helse- og sikkerhetsforskrifter. QIAstat-Dx ME Panel Cartridge skal fjernes når kassetinnsetningsporten åpner seg og støter ut kassetten. Hvis kassetten ikke fjernes innen 30 sekunder, flyttes den automatisk tilbake i QIAstat-Dx Analyzer 1.0, og lokket på kassetinnsetningsporten lukkes. Hvis dette skjer, trykker du på Eject (Støt ut) for å åpne lokket på kassetinnsetningsporten igjen, og deretter fjerner du kassetten.

VIKTIG: Brukte QIAstat-Dx ME Panel Cartridges må kasseres. Det er ikke mulig å gjenbruke kassetter til tester der utførelsen var startet, men siden avbrutt av operatøren, eller der det ble registrert en feil.

11. Etter at QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er støtt ut, vises skjermbildet Summary (Sammendrag) for resultater. For å starte prosessen med å kjøre en ny test trykker du på Run Test (Kjør test).

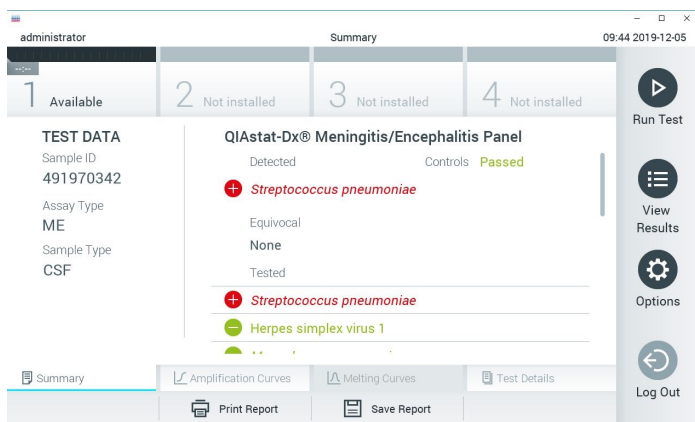
Merk: Mer informasjon om bruk av QIAstat-Dx Analyzer 1.0 finnes i *bruksanvisningen for QIAstat-Dx Analyzer 1.0*.

Tolkning av resultater

MERK: Bilder med QIAstat-Dx Analyzer 1.0-skjermbilder i denne delen er ment som eksempler og representerer ikke de spesifikke patogenresultatene gitt for QIAstat-Dx ME Panel.

Vise resultater



QIAstat-Dx Analyzer 1.0 tolker og lagrer testresultatene automatisk. Etter at QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er støtt ut, vises skjermbildet Summary (Sammendrag) for resultater automatisk (figur 16).



Figur 16. Eksempel på skjermbildet Summary (Sammendrag) for resultater som viser Test Data (Testdata) i det venstre panelet og Test Summary (Testsammendrag) i hovedpanelet.

Hoveddelen av skjermbildet inneholde følgende lister og bruker fargekoding og symboler til å angi resultatene:

- Den første listen, under overskriften **Detected** (Påvist), inneholder alle patogener som ble påvist og identifisert i prøven, og som vises etter et **+**-tegn og er farget rødt.

- Den andre listen, under overskriften **Equivocal** (Tvetydig), brukes ikke. Tvetydige resultater gjelder ikke for QIAstat-Dx ME Panel, og derfor vil listen **Equivocal** (Tvetydig) alltid være tom.
- Den tredje listen, under overskriften **Tested** (Testet), inneholder alle patogener som ble testet i prøven. Patogener som ble påvist og identifisert i prøven, vises etter et -tegn og er farget rødt. Patogener som ble testet, men ikke påvist, vises etter et -tegn og er farget grønt. Ugyldige patogener vises også i denne listen.

Merk: Patogenene som ble påvist og identifisert i prøven, vises i både listen **Detected** (Påvist) og **Tested** (Testet).

Hvis testen ikke ble fullført, vises meldingen **Failed** (Mislykket) etterfulgt av den spesifikke feilkoden.

Følgende Test Data (Testdata) vises på venstre side av skjermen:


- Sample ID (Prøve-ID)
- Patient ID (Pasient-ID) (hvis tilgjengelig)
- Assay Type (Analysetype)
- Sample Type (Prøvetype)

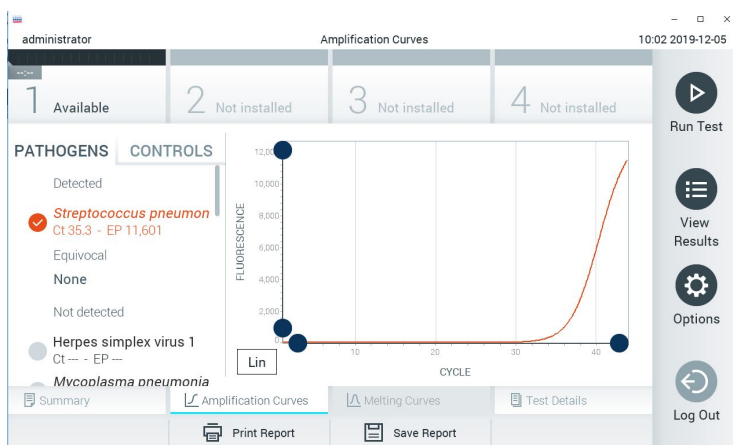
Ytterligere data om analysen er tilgjengelige, avhengig av operatørens tilgangsrettigheter, via fanene nederst på skjermen (f.eks. amplifikasjonsplott og testdetaljer).

En rapport med analysedataene kan eksporteres til en ekstern USB-lagringseenhet. Sett USB-lagringseenheten inn i en av USB-portene på QIAstat-Dx Analyzer 1.0, og trykk på Save Report (Lagre rapport) i den nederste linjen på skjermen. Denne rapporten kan senere eksporteres når som helst ved å velge testen i listen View Results (Vis resultater).

Rapporten kan også sendes til skriveren ved å trykke på Print Report (Skriv ut rapport) i den nederste linjen på skjermen.

Vise amplifikasjonskurver

Hvis du vil vise testamplifikasjonskurver for påviste patogener, trykker du på fanen  Amplification Curves (Amplifikasjonskurver) (figur 17).



Figur 17. Skjermbildet Amplification Curves (Amplifikasjonskurver) (fanen PATHOGENS (Patogener)).

Detaljer om de testede patogenene og kontrollene vises til venstre, og amplifikasjonskurvene vises i midten.

Merk: Hvis User Access Control (Brukertilgangskontroll) er aktivert på QIAstat-Dx Analyzer 1.0, er skjermbildet Amplification Curves (Amplifikasjonskurver) bare tilgjengelig for operatører med tilgangsrettigheter.

Trykk på fanen PATHOGENS (Patogener) på venstre side for å vise plottene som svarer til de testede patogenene. Trykk på patogenets navn for å velge hvilke patogener som skal vises i amplifikasjonsplottet. Det er mulig å velge enkeltpatogener, flere eller ingen patogener. Hvert patogen i den valgte listen vil bli tildelt en farge som tilsvarer amplifikasjonskurven knyttet til patogenet. Bortvalgte patogener vises i grått.

De tilhørende verdiene for C_T - og endepunktsfluorescens (EP) vises under hvert patogennavn.

Trykk på fanen CONTROLS (Kontroller) på venstre side for å se kontrollene i amplifikasjonsplottet. Trykk på sirkelen ved siden av kontrollnavnet for å velge eller velge det bort (figur 18).




Figur 18. Skjermbildet Amplification Curves (Amplifikasjonskurver) (fanen CONTROLS (Kontroller)).

Amplifikasjonsplottet viser datakurven for de valgte patogenene eller kontrollene. For å bytte mellom logaritmisk eller lineær skala for Y-aksen, trykker du på knappen Lin (Lineær) eller Log (Logaritmisk) nederst i venstre hjørne på plottet.

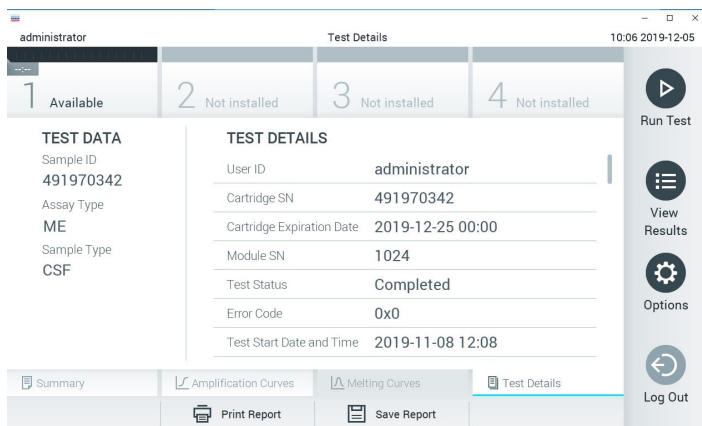
Skalaen for X-aksen og Y-aksen kan justeres ved bruk av de ● blå velgerne på hver akse. Trykk på og hold inne en blå velger og flytt den til ønsket sted på aksene. Flytt en blå velger til aksens origo for å gå tilbake til standardverdiene.

Vise testdetaljer

Trykk på  Test Details (Testdetaljer) i fanemenylinjen nederst på berøringsskjermen for å se resultatene mer detaljert. Bla nedover for å se hele rapporten.


Følgende Test Details (Testdetaljer) vises i midten av skjermen (figur 19):

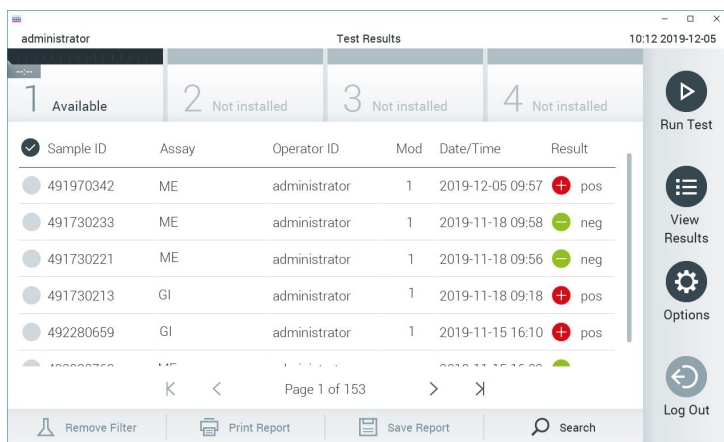
- User ID (Bruker-ID)
- Cartridge SN (Kassetts serienummer)
- Cartridge expiration date (Kassetts utløpsdato)
- Module SN (Modulens serienummer)
- Test status (Teststatus) (Completed (Fullført), Failed (Mislykket) eller Canceled by operator (Avbrutt av operatør))
- Error Code (Feilkode) (hvis aktuelt)
- Test Start Date and Time (Testens startdato og -tidspunkt)
- Test execution time (Testens utførelsestid)
- Assay Name (Analysenavn)
- Test ID (Test-ID)
- Test Result (Testresultat):
 - **Positive** (Positiv) (hvis minst ett meningitt-/encefalittpatogen påvises/identifiseres)
 - **Negative** (Negativ) (hvis intet meningitt-/encefalittpatogen påvises)
 - **Failed** (Mislykket) (det oppsto en feil eller testen ble avbrutt av brukeren)
- Liste over analytter testet i analysen, med C_T- og endepunktsfluorescens ved et positivt signal
- Intern kontroll, med C_T- og endepunktsfluorescens



Figur 19. Eksempel på skærmbilde som viser Test Data (Testdata) i det venstre panelet og Test Details (Testdetaljer) i hovedpanelet.

Bla i resultater fra tidligere tester

Hvis du vil vise resultater fra tidligere tester som er lagret i resultatlisten, trykker du på  View Results (Vis resultater) i hovedmenylinjen (figur 20).



Figur 20. Eksempel på skærmbildet View Results (Vis resultater).

Følgende informasjon er tilgjengelig for hver utført test (figur 21):

- Sample ID (Prøve-ID)
- Assay (Analyse) (navn på testanalyse som er «ME» for meningitt-/encefalittpanel)
- Operator ID (Operatør-ID)
- Mod (Analytisk modul som testen ble utført på)
- Date/Time (Dato/klokkeslett) (dato og klokkeslett da testen ble avsluttet)
- Result (Resultat) (utfall av testen: positiv [pos], negativ [neg], failed [fail] (mislykket) eller successful [suc] (vellykket))

Merk: Hvis User Access Control (Brukertilgangskontroll) er aktivert på QIAstat-Dx Analyzer 1.0, skjules dataene som brukeren ikke har tilgangsrettigheter til, med stjerner.

Velg ett eller flere testresultater ved å trykke på den grå sirkelen til venstre for prøve-ID-en. En hake vises ved siden av de valgte resultatene. Velg bort testresultater ved å trykke på denne haken. Hele resultatlisten kan velges ved å trykke på hakesirkelen i øverste rad (figur 21).

Sample ID	Assay	Operator ID	Mod	Date/Time	Result
491970342	ME	administrator	1	2019-12-05 09:57	pos
491730233	ME	administrator	1	2019-11-18 09:58	neg
491730221	ME	administrator	1	2019-11-18 09:56	neg
491730213	GI	administrator	1	2019-11-18 09:18	pos
492280659	GI	administrator	1	2019-11-15 16:10	pos






Figur 21. Eksempel på valg av Test Results (Testresultater) i skjermbildet View Results (Vis resultater).

Trykk hvor som helst i testraden for å vise resultatet for en gitt test.

Trykk på en kolonneoverskrift (f.eks. **Sample ID** (Prøve-ID)) for å sortere listen i stigende eller synkende rekkefølge i henhold til den parameteren. Listen kan bare sorteres etter én kolonne av gangen.

Kolonnen **Result** (Resultat) viser utfallet av hver test (tabell 2).

Tabell 2. Beskrivelse av testresultatene i skjermbildet View Results (Vis resultater)

Utfall	Resultat	Beskrivelse	Handling
Positive (Positiv)	 pos	Minst ett patogen er positivt	Se skjermbildet Summary Result (Oppsummering av resultater) eller Result Printout (Resultatutskrift) for patogenspesifikke resultater.
Positive with warning (Positiv med advarsel)	 pos*	Minst ett patogen er positivt, men den interne kontrollen mislyktes	Se skjermbildet Summary Result (Oppsummering av resultater) eller Result Printout (Resultatutskrift) for patogenspesifikke resultater.
Negative (Negativ)	 neg	Ingen analytter ble påvist	Se skjermbildet Summary Result (Oppsummering av resultater) eller Result Printout (Resultatutskrift) for patogenspesifikke resultater.
Failed (Mislykket)	 fail	Testen mislyktes fordi det oppsto en feil, testen ble avbrutt av brukeren, eller ingen patogener ble påvist og den interne kontrollen mislyktes.	Gjenta testen med en ny kassett. Godta resultatene av den gjentatte testen. Hvis feilen vedvarer, må du kontakte QIAGENs tekniske serviceavdeling for å få videre instruksjoner.
Successful (Vellykket)	 Suc	Testen er enten positiv eller negativ, men brukeren har ikke tilgangstilheter til å vise testresultatene.	Logg inn fra en brukerprofil med rettigheter til å vise resultatene.

Trykk på Save Report (Lagre rapport) for å lagre rapporten(e) for de(t) valgte resultatet/resultatene i PDF-format til en ekstern USB-lagringseenhet.

Velg rapporttype: List of Tests (Liste over tester) eller Test Reports (Testrapporter).

Trykk på Search (Søk) for å søke i testresultatene etter Sample ID (Prøve-ID), Assay (Analyse) og Operator ID (Operatør-ID). Angi søkestrengen med det virtuelle tastaturet, og trykk på Enter for å starte søket. Bare registreringene som inneholder søketeksten, vises i søkeresultatene.

Hvis resultatlisten er filtrert, vil søket bare gjelde den filtrerte listen.

Trykk og hold på en kolonneoverskrift for å påføre et filter basert på den parameteren. For noen parametere, f.eks. Sample ID (Prøve-ID), vises det virtuelle tastaturet slik at du kan angi søkestrengen for filteret.

For andre parametere, f.eks. Assay (Analyse), åpnes en dialogboks med en liste over analyser som er lagret i registeret. Velg en eller flere analyser for å filtrere testene som ble utført med de valgte analysene.






Symbolet  til venstre for en kolonneoverskrift viser at kolonnens filter er aktivt.

Du kan fjerne et filter ved å trykke på Remove Filter (Fjern filter) i undermenylinjen.

Eksportere resultater til en USB-stasjon

Fra en fane i skjermbildet View Results (Vis resultater) velger du Save Report (Lagre rapport) for å eksportere og lagre en kopi av testresultatene i PDF-format til en USB-stasjon (figur 22 til figur 24). USB-porten er plassert foran på QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Tolkningen av resultatene i PDF-filen er angitt i tabellen nedenfor.

Tabell 3. Tolkning av testresultater i PDF-rapporter

	Utfall	Symbol	Beskrivelse
Patogenresultat	Detected (Påvist)		Patogen påvist
	Not Detected (Ikke påvist)	Ikke noe symbol	Patogen ikke påvist
	Invalid (Ugyldig)	Ikke noe symbol	Den interne kontrollen mislyktes. Det er et <u>ikke</u> gyldig resultat for dette målet, og prøven må testes på nytt
Teststatus	Completed (Fullført)		Testen ble fullført, og den interne kontrollen og/eller ett eller flere mål ble påvist
	Failed (Mislykket)		Testen mislyktes
Interne kontroller	Passed (Bestått)		Den interne kontrollen besto
	Failed (Mislykket)		Den interne kontrollen mislyktes



QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel



www.qiagen.com

TEST REPORT

Patient ID Sample ID m30-3x Test Time 2021-12-08 09:53

Detected **Enterovirus**
 Human herpes virus 6

User administrator Test Status Completed
Internal Controls Passed

RESULT DETAILS

Ct / EP

Viruses	Detected	Enterovirus	19.5 / 651,083
	Not detected	Herpes simplex virus 1	- / -
	Not detected	Herpes simplex virus 2	- / -
	Not detected	Human parechovirus	- / -
	Detected	Human herpes virus 6	32.8 / 450,326
	Not detected	Varicella zoster virus	- / -
Bacteria	Not detected	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- / -
	Not detected	<i>Neisseria meningitidis</i>	- / -
	Not detected	<i>Streptococcus agalactiae</i>	- / -
	Not detected	<i>Listeria monocytogenes</i>	- / -
	Not detected	<i>Haemophilus influenzae</i>	- / -
	Not detected	<i>Escherichia coli K1</i>	- / -
	Not detected	<i>Streptococcus pyogenes</i>	- / -
	Not detected	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	- / -
Fungi & Yeast	Not detected	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	- / -
Controls	Detected	IC	31.8 / 368,769

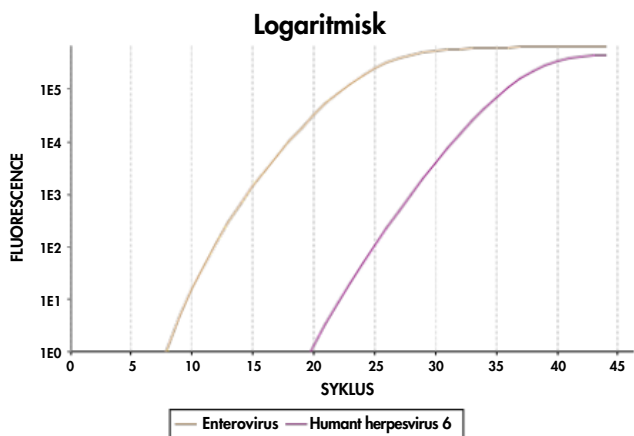
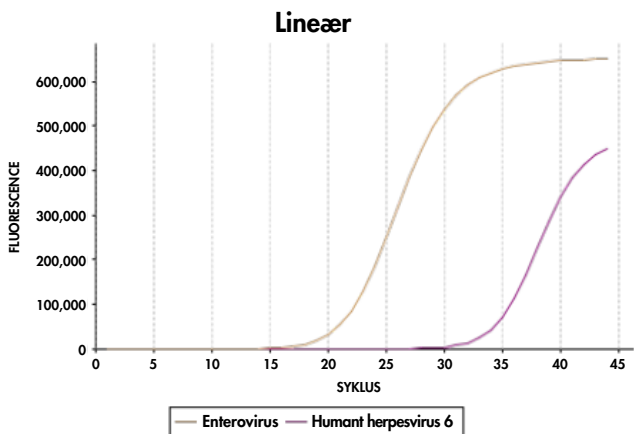
Figur 22. Prøvestrapport

TEST DETAILS

Assay ME Cartridge SN 512900123 SN Operational module 20719052
v1.1 Cartridge LOT 210290 SN Analytical module 10221072
Sample CSF Expiration Date 2022-03-09 SW Version 1.4.0 build 5

Error None

Figur 23. Prøvestrapport som viser detaljer om testen



Figur 24. Prøvetestrapport som viser analysedata.

Skrive ut resultat

Pass på at en skriver er koblet til QIAstat-Dx Analyzer 1.0, og at riktig driver er installert. Trykk på **Print Report** (Skriv ut rapport) for å sende en kopi av PDF-testresultatene til skriveren.

Tolkning av resultater

Et resultat for en meningitt-/encefalittorganisme tolkes som **Positive** (Positiv) når den tilsvarende PCR-analysen er positiv.

Tolkning av intern kontroll

Interne kontrollresultater skal tolkes ifølge tabell 4.

Tabell 4. Tolkning av interne kontrollresultater

Kontrollresultat	Forklaring	Handling
Passed (Bestått)	Den interne kontrollen amplifisert	Kjøringen ble fullført. Alle resultater er gyldige og kan rapporteres. Påviste patogener rapporteres som positive , og ikke-påviste patogener rapporteres som negative .
Failed (Mislykket)	Den interne kontrollen mislyktes	Positivt påviste patogener rapporteres, men alle negative resultater (testede, men ikke påviste patogener) er ugyldige. Gjenta testingen ved hjelp av en ny QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.

Kvalitetskontroll

I henhold til QIAGENs ISO-sertifiserte kvalitetsstyringssystem, testes hvert parti med QIAstat-Dx ME Panel mot forhåndsbestemte spesifikasjoner for å sikre konsekvent produktkvalitet.

Begrensninger

- Resultater fra QIAstat-Dx ME Panel skal ikke brukes som eneste grunnlag for diagnose, behandling eller andre pasientbehandlingsbeslutninger.
- Positive resultater utelukker ikke koinfeksjon med organismer som ikke inngår i QIAstat-Dx ME Panel. Agenset eller agensene som er påvist, er kanskje ikke den definitive årsaken til sykdommen. Negative resultater utelukker ikke infeksjon i sentralnervesystemet (Central Nervous System, CNS), ettersom ikke alle potensielle etiologiske agenser påvises av denne analysen, og patogener som QIAstat-Dx ME Panel retter seg mot, kan være til stede ved lavere konsentrasjoner under systemets deteksjonsgrenser.
- Ikke alle agenser for CNS-infeksjon påvises av denne testen, og sensitivitet i klinisk bruk kan avvike fra det som står beskrevet i pakningsvedlegget.
- QIAstat-Dx ME Panel er ikke beregnet på testing av prøver tatt fra inneliggende medisinske CNS-enheter.
- Et negativt resultat med ME Panel utelukker ikke syndromets smittefarlige art. Negative resultater kan komme av en rekke faktorer og kombinasjoner av disse, inkludert feil håndtering av prøver, variasjon i nukleinsyresekvensene analysen retter seg mot, infeksjon av organismer som ikke er inkludert i analysen, organismenivåer av inkluderte organismer som er under analysens deteksjonsgrense, samt bruk av visse legemidler, terapier eller agenser.
- QIAstat-Dx ME Panel er ikke beregnet på testing av andre prøver enn de som er beskrevet i denne bruksanvisningen. Testens ytelsesegenskaper er kun etablert med CSF.
- QIAstat-Dx ME Panel er beregnet brukt i forbindelse med standardbehandling (f.eks. kultur for organismegjenfinning, serotyping og/eller antimikrobiell følsomhetstesting). Resultatene fra QIAstat-Dx ME Panel må tolkes av kvalifisert helsepersonale i sammenheng med alle relevante kliniske, laboratoriemessige og epidemiologiske funn.

- QIAstat-Dx ME Panel kan bare brukes sammen med QIAstat-Dx Analyzer 1.0.*
- QIAstat-Dx ME Panel er en kvalitativ analyse og gir ikke en kvantitativ verdi for påviste organismer.
- Bakterielle, virale og fungale nukleinsyrer kan vedvare in vivo, selv om organismen ikke er levedyktig eller smittefarlig. Påvisning av en målmarkør betyr ikke at den tilhørende organismen er den kausative agensen for infeksjonen eller de kliniske symptomene.
- Påvisning av bakterielle, virale og fungale nukleinsyrer avhenger av at prøvene er riktig tatt, håndtert, transportert, oppbevart og lastet inn i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Feil operasjoner for noen av de ovennevnte prosessene kan gi feilaktige resultater, inkludert falske positive eller falske negative resultater.
- Analysens sensitivitet og spesifisitet for de spesifikke organismene og for alle organismene kombinert, er iboende ytelsesparametere for en gitt analyse, og varierer ikke avhengig av prevalens. Til sammenligning er både de negative og positive prediktive verdiene av et testresultat avhengig av sykdommens/organismens prevalens. Merk at en høyere prevalens fremmer den positive prediktive verdien til et testresultat, mens en lavere prevalens fremmer den negative prediktive verdien til et testresultat.
- Utilsiktet kontaminering av cerebrospinalvæskeprøven med *Propionibacterium acnes* – en vanlig symbiotisk organisme i hudfloraen – kan generere et uventet signal (lavt positivt) for *Mycoplasma pneumoniae*-målet i QIAstat-Dx ME Panel. Standard prøvehåndtering av cerebrospinalvæske skal forhindre en slik potensiell kontaminering.
- Resultater oppnådd under koinfeksjonsstudie i den analytiske verifiseringen viser en potensiell hemming av HSV1-deteksjon når *S. pneumoniae* er til stede i samme prøve. Siden denne effekten ble observert selv ved lave konsentrasjoner av *S. pneumoniae*, bør negative resultater for HSV1 i *S. pneumoniae*-positive prøver tolkes med forsiktighet. Den motsatte effekten (hemming av *S. pneumoniae* når HSV1 er til stede i samme prøve) ble ikke observert ved høyeste testede konsentrasjon av HSV1 (1,00E+05 TCID₅₀/ml).

* DiagCORE Analyzer-instrumenter som kjører QIAstat-Dx-programvareversjon 1.4 eller nyere kan brukes som et alternativ til QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Ytelsesegenskaper

Klinisk ytelse

Ytelsesegenskapene til QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel ble vurdert av en retrospektiv observasjonsstudie av klinisk ytelse, som inkluderte testing av 585 kvalifiserte restprøver av cerebrospinalvæske (Cerebrospinal Fluid, CSF) tatt ved lumbalpunksjon fra pasienter med tegn og symptomer på meningitt og/eller encefalitt, ved bruk av QIAstat-Dx ME Panel ved 3 kliniske teststeder i Europa (tabell 5).

Tabell 5. Antall deltakere per klinisk teststed

Steder	Antall kvalifiserte prøver
Tyskland	200
Frankrike	194
Denmark	191
Totalt	585

Tabell 6 gir et sammendrag av demografisk informasjon for prøver inkludert i studien.

Tabell 6. Sammendrag av demografisk informasjon for den kliniske ytelsesstudien

Variabel	Undergruppe	N	%
Aldersgruppe	<2 år	9	1,55
	2–17 år	24	4,15
	18–64 år	319	55,09
	65+ år	212	36,61
	N.S.	15	2,60
Kjønn	Kvinne	282	48,70
	Mann	282	48,70
	N.S.	15	2,60

Ytelsen til QIAstat-Dx ME Panel ble evaluert ved å sammenligne testresultatet for QIAstat-Dx ME Panel med FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel. Der det var uoverensstemmelse mellom metodene, ble uoverensstemmelsen løst ved å vurdere testresultatet for stedets standardbehandling (RT-PCR eller dyrking).

Av de 585 kvalifiserte kliniske prøvene ga 579 et evaluerbart resultat. Konstruerte prøver (n = 367) ble inkludert for å vurdere ytelsen til patogener med lav prevalens (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, enterovirus, herpes simplex-virus 1 og humant parechovirus) samt for *Mycoplasma pneumoniae* og *Streptococcus pyogenes*. For hvert patogen som ble konstruert, ble de valgte stammene tilsatt negativ klinisk matriks i minst 10 forskjellige prøver eller pooler av negativ CSF. Etter klargjøring av de konstruerte prøvene ble de randomisert og blindet, og deretter ble de sendt til hvert av de kliniske testsentrene innenfor standard arbeidsflyt. Tabell 7 viser prøvene som inngår i ytelsesberegningen.

Tabell 7. Fordeling av analyserte kliniske og konstruerte prøver

Variabel	Undergruppe	N	%	
Prøvetype	Klinisk	579	61,20	
	Konstruert	367	38,80	
		<i>Neisseria meningitidis</i>	65	6,87
		<i>Streptococcus agalactiae</i>	61	6,45
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	61	6,45
		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	61	6,45
		Enterovirus	60	6,34
		Humant parechovirus	59	6,24

Positivt prosentvis samsvar (Positive Percent Agreement, PPA) ble beregnet som $100 \% \times (TP/(TP+FN))$. Sant positiv (True Positive, TP) indikerer at både QIAstat-Dx ME Panel og referanse-/komparatormetoden hadde et positivt resultat for den spesifikke analytten, og falskt negativ (FN) indikerer at QIAstat-Dx-resultatet var negativt mens komparatorresultatet var positivt. Negativt prosentvis samsvar (Negative Percent Agreement, NPA) ble beregnet som $100 \% \times (TN/(TN+FP))$. Sant negativ (True Negative, TN) indikerer at både QIAstat-Dx ME

Panel og referanse-/komparatormetoden hadde negative resultater, og en falskt positiv (FP) indikerer at QIAstat-Dx ME Panel-resultatet var positivt mens komparatorresultatet var negativt. Nøyaktig binomialt tosidig 95 % konfidensintervall ble beregnet. Tabell 8 viser den totale ytelsen (PPA og NPA) for alle patogener i QIAstat-Dx ME Panel og summerer resultater for kliniske og konstruerte prøver. Tabell 8 viser PPA- og NPA-resultatene for QIAstat-Dx ME Panel. For PPA spesifiserer hvert mål om ytelsesberegningen er basert på kliniske prøver, konstruerte prøver eller en kombinasjon av begge. NPA rapporteres kun basert på kliniske prøver.

Tabell 8. Vurdering av kriterier for klinisk ytelse for sensitivitet og spesifisitet – etter at uoverensstemmelser er løst ved hjelp av standardbehandlingstest

Patogentype	Mål	Testkilde	PPA			NPA		
			TP/(TP+FN)	%	95 % CI	TN/(TN+FP)	%	95 % CI
Alle	Totalt	Klinisk	140/147	95,24	90,50– 97,67 %	7381/7386	99,93 %	99,84– 99,97 %
Bakterier	<i>Escherichia coli</i> K1	Klinisk	1/1	100,00%	20,65– 100,00 %	579/579	100,00%	99,34– 100,00 %
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Klinisk	4/4	100,00%	51,01– 100,00 %	573/575	99,65%	98,74– 99,90 %
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Klinisk	1/1	100,00%	20,65– 100,00 %	578/578	100,00%	99,34– 100,00 %
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Konstruert	61/61	100,00%	94,08– 100,00 %	I/R	I/R	I/R
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Kombinert	66/66	100,00%	94,5– 100,00 %	578/578	100,00%	99,34– 100,00 %
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Kombinert	63/64	98,44%	91,67– 99,72 %	576/576	100,00%	99,34– 100,00 %
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Klinisk	16/16	100,00%	80,64– 100,00 %	563/563	100,00%	99,32– 100,00 %
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Konstruert	61/61	100,00%	94,08– 100,00 %	I/R	I/R	I/R
Bakterier totalt sett	Klinisk	26/26	100,00%	87,13– 100,00 %	3447/3449	99,94%	99,79– 99,98 %	

Forts. på neste side

Tabell 8. (forts. fra forrige side)

Patogentype	Mål	Testkilde	PPA			NPA		
			TP/(TP+FN)	%	95 % CI	TN/(TN+FP)	%	95 % CI
Virus	Enterovirus	Kombinert	66/69	95,65%	87,98– 98,51 %	570/570	100,00%	99,33– 100,00 %
	Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	Klinisk	20/20	100,00%	83,89– 100,00 %	561/561	100,00%	99,32– 100,00 %
	Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	Klinisk	23/25	92,00%	75,03– 97,78 %	555/555	100,00%	99,31– 100,00 %
	Humant parechovirus (HPeV)	Konstruert	59/59	100,00%	93,89– 100,00 %	579/579	100,00%	99,34– 100,00 %
	Humant herpesvirus 6 (HHV-6)	Klinisk	10/11	90,91%	62,26– 98,38 %	568/569	99,82%	99,01– 99,97 %
	Varicella zoster-virus	Klinisk	52/55	94,55%	85,15– 98,13 %	523/525	99,62%	98,62– 99,90 %
	Virus totalt sett	Klinisk	113/120	94,17%	88,45– 97,15 %	3356/3359	99,91%	99,74– 99,97 %
Gjærsopp	<i>Cryptococcus gattii</i>/ <i>Cryptococcus neoformans</i>	Klinisk	1/1	100,00%	20,65– 100,00 %	5578/5781	100,00%	99,34– 100,00 %

Det var elleve (11) kassetter (av 596 kassettkjøringer) som ikke ga gyldig resultat, noe som ga en suksessrate på 98,16 % for kassettkjøring.

Konklusjon

QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel viste solide kliniske ytelsesegenskaper som et hjelpemiddel i diagnostiseringen av spesifikke agenser for meningitt og/eller encefalitt, og resultater må brukes sammen med andre kliniske data, epidemiologiske data og laboratoriedata.

Analytisk ytelse

Sensitivitet (deteksjonsgrense)

Den analytiske sensitiviteten eller deteksjonsgrensen (Limit of Detection, LoD) er definert som den laveste konsentrasjonen der $\geq 95\%$ av testede prøver ga et positivt resultat.

LoD for hvert patogen for QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel ble vurdert ved å analysere fortyndinger av analytiske prøver klargjort fra stamløsninger fra kommersielle leverandører (ZeptoMetrix® og ATCC®).

LoD-konsentrasjonen ble bestemt for totalt 40 patogenstammer. LoD for QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel ble bestemt per analytt ved hjelp av utvalgte stammer som representerer individuelle patogener som er mulige å påvise med QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel. Alle prøvefortynninger ble fremstilt ved bruk av negativ klinisk CSF. For å bekrefte den etablerte LoD-konsentrasjonen var den nødvendige deteksjonsraten for alle replikater $\geq 95\%$.

Minst 4 forskjellige kassetter og minst 3 forskjellige QIAstat-Dx Analyser ble brukt for LoD-bestemmelse for hvert patogen.

Individuelle LoD-verdier for hvert QIAstat-Dx ME Panel-mål vises i tabell 9.

Tabell 9. Resultater for deteksjonsgrense

Patogen	Stamme	Leverandør	Enheter	LoD
HSV1	HF	ATCC	TCID ₅₀ /ml	2,81E+02
HSV1	Macintyre	ZeptoMetrix	TCID ₅₀ /ml	3,38E+02
HSV2	G	ATCC	TCID ₅₀ /ml	2,81E+01
HSV2	HSV-2. (Stamme: MS)	ZeptoMetrix	U/ml	1,26E+01
<i>Escherichia coli</i> K1	Stamme C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	CFU/ml	3,48E+02
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	CFU/ml	7,86E+02
<i>Haemophilus influenzae</i>	type b (innkapslet)	ATCC	CFU/ml	3,16E+02
<i>Haemophilus influenzae</i>	Type e [stamme AMC 36-A-7]	ATCC	CFU/ml	2,54E+03

Forts. på neste side

Tabell 9 (forts. fra forrige side)

Patogen	Stamme	Leverandør	Enheter	LoD
<i>Listeria monocytogenes</i>	Type 1/2b	ZeptoMetrix	CFU/ml	5,89E+02
<i>Listeria monocytogenes</i>	Type 4b. Stamme Li 2	ATCC	CFU/ml	6,64E+03
<i>Neisseria meningitidis</i> (innkapslet)	Serotype B. M2092	ATCC	CFU/ml	8,28E-02
<i>Neisseria meningitidis</i> (innkapslet)	Serotype Y. M-112 [BO-6]	ATCC	CFU/ml	1,33E+01
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	CFU/ml	1,75E+03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 gruppe B	ATCC	CFU/ml	3,38E+03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	CFU/ml	7,14E+02
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotype 1. NCTC 7465	ATCC	CFU/ml	6,22E-01
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotype M1	ZeptoMetrix	CFU/ml	1,80E+03
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	CFU/ml	9,10E+01
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	CFU/ml	9,48E+01
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	CFU/ml	9,99E+01
Cytomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	TCID ₅₀ /ml	2,45E+00
Cytomegalovirus	Davis	ATCC	TCID ₅₀ /ml	1,00E+01
Enterovirus A	Coxsackievirus A16	ZeptoMetrix	TCID ₅₀ /ml	3,79E+00
Enterovirus A	A6, species A. Stamme Gdula	ATCC	TCID ₅₀ /ml	1,60E+02
Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix	TCID ₅₀ /ml	8,91E+01
Enterovirus B	Coxsackievirus A9, art B	ZeptoMetrix	TCID ₅₀ /ml	4,36E+01
Enterovirus C	Coxsackievirus A17, species C. Stamme G-12	ATCC	TCID ₅₀ /ml	1,58E+01
Enterovirus C	Coxsackievirus A24. Stamme DN-19	ATCC	TCID ₅₀ /ml	4,99E+00

Forts. på neste side

Tabell 9 (forts. fra forrige side)

Patogen	Stamme	Leverandør	Enheter	LoD
Enterovirus D	EV 70, species D, stamme J670/71	ATCC	TCID ₅₀ /ml	4,99E+01
Enterovirus D	Enterovirus D68. Stamme US/MO/14-18947	ATCC	TCID ₅₀ /ml	5,06E+02
HHV6	HHV-6A. (Stamme: GS) lysat	ZeptoMetrix	kopier/ml	3,13E+04
HHV6	HHV-6B. (Stamme: Z29)	ZeptoMetrix	kopier/ml	7,29E+04
HPeV	Serotype 1. Stamme Harris	ZeptoMetrix	TCID ₅₀ /ml	1,07E+03
HPeV	Serotype 3	ZeptoMetrix	TCID ₅₀ /ml	3,38E+01
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	kopier/ml	1,71E+02
VZV	Oka	ATCC	TCID ₅₀ /ml	5,00E-02
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotype D stamme WM629, type VNIV	ATCC	CFU/ml	2,21E+03
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>C. neoformans</i> H99	ATCC	CFU/ml	1,64E+02
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotype B stamme R272, type VGIIb	ATCC	CFU/ml	1,32E+04
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	CFU/ml	2,60E+03

Inklusivitet (analytisk reaktivitet)

Inklusivitetsstudien (analytisk reaktivitet) utvidet listen over patogenstammer som ble testet under studien av deteksjonsgrensen (LoD – Limit of Detection) for QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis for å bekrefte reaktiviteten til deteksjonssystemet i nærvær av forskjellige stammer av samme organismer i en konsentrasjon nær den respektive deteksjonsgrensen.

Forskjellige klinisk relevante stammer for hver målorganisme for QIAstat-Dx ME Panel (inklusivitetsstammer) som representerte undertyper, stammer og serotyper av forskjellig temporal og geografisk diversitet for hver analytt, ble inkludert i studien. Analytisk reaktivitet (inklusivitet) ble utført i to trinn:

- *In vitro*-testing: analytiske prøver for hvert mål inkludert i QIAstat-Dx ME Panel ble testet for å vurdere analysens reaktivitet. En samling av 178 prøver som er representative for relevante stammer, subtyper, serotyper og genotyper for de forskjellige organismene (f.eks. en rekke forskjellige meningitt-/encefalittstammer isolert fra hele verden og i forskjellige kalenderår), ble inkludert i studien.
- *In silico*-analyse: Det ble utført en *in silico*-analyse for å lage prediksjoner for analysens reaktivitet for alle primer-probe-oligonukleotidsekvenser som var inkludert i panelet, mot offentlig tilgjengelige sekvensdatabaser, for å oppdage enhver mulig kryssreaksjon eller uventet påvisning av et hvilket som helst primersett. I tillegg ble stammer som ikke var tilgjengelige for *in vitro* testing, inkludert i *in silico*-analysen for å bekrefte den predikerte inklusiviteten for de forskjellige stammene av de samme organismene.

Tabell 10. Klinisk relevante stammer/subtyper påvist per patogen

Patogen	Klinisk relevante stammer/subtyper påvist
<i>Neisseria meningitidis</i> (innkapslet)	Innkapslede serotyper (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)
<i>Cryptococcus gattii</i>/ <i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotype A (<i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i>), serotype D (<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>), serotype B og C (<i>C. gattii</i> inkludert alle VGI, VGII, VGIII, VGIV molekylære typer)
Humant parechovirus	Alle humant parechovirus A-stammer med tilgjengelig 5'-UTR-sekvens (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 og 19), inkludert ekkovirus 22 (HPeV 1) og ekkovirus 23 (HPeV 2). Selv om det var polyproteinsekvenser for HPeV A-stammene 9, 10, 11, 12, 13 og 15, var ingen 5'-UTR-sekvens tilgjengelig
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotyper 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
Humant herpesvirus 6	HHV6a og HHV6b
<i>Haemophilus influenzae</i>	Alle innkapslede serotyper (a, b, c, d, e, f) og uinnkapslede stammer (ikke-typbare, NTHi) inkludert var. <i>H. aegyptus</i>
Enterovirus	Coxsackievirus A (CV-A1 til CV-A24), coxsackievirus B (CV-B1 til CV-B6), ekkovirus (E-1 til E-33), enterovirus A (EV-A71, EV-A76, EV-A89 til EV-A92, EV-A119, EV-A120), enterovirus B (EV-B69, EV-B73 til EV-B75, EV-B79, EV-B80 til EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), enterovirus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, EV-C116 til EV-C118), enterovirus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), poliovirus (PV-1 til PV-3)
<i>Escherichia coli</i> K1	K1-stammer

Stammer testet for inklusivitet er beskrevet i tabell 11.

Tabell 11. Stammer testet for inklusivitet

Patogen	Stamme/serotype	Leverandør
<i>Escherichia coli</i> K1	Stamme C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC
	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC
	Stamme Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC
	NCDC Bi 7509-41 Serotype O7:K1(L):NM	ATCC
	NCDC F 11119-41	ATCC
	O-2, U9-41 *	BEI Resources
	O-16, F1119-41 *	BEI Resources
	Z136 CTX-M-15	ZeptoMetrix
	Sc15 O2:K1:H6	NCTC
	Stamme H61; O45:K1:H10	NCTC
<i>Haemophilus influenzae</i>	type b (innkapslet)	ATCC
	Type e [stamme AMC 36-A-7]	ATCC
	Ikke typbar [stamme Rd KW20]	ATCC
	Ikke typbar [stamme 180-a]	ATCC
	Type a [stamme AMC 36-A-3]	ATCC
	Type b [stamme Rab]	ATCC
	Type c [stamme C 9007]	ATCC
	Type d [stamme AMC 36-A-6]	ATCC
	Type f [stamme GA-1264]	ATCC
	L-378	ATCC
<i>Listeria monocytogenes</i>	Type 1/2b	ZeptoMetrix
	Type 4b. Stamme Li 2	ATCC
	Type 1/2a. Stamme 2011L-2676	ATCC
	Type 1/2a. Stamme Li 20	ATCC
	Type 4b	ZeptoMetrix

Forts. på neste side

Tabell 11 (forts. fra forrige side)

Patogen	Stamme/serotype	Leverandør
<i>Escherichia coli</i> K1	Serotype 4b. Stamme 1071/53 [LMG 21264, NCTC 10527]	ATCC
	Li 23. Serotype 4a	ATCC
	FSL J2-064	BEI Resources
	Gibson	ATCC
	EGDe	ATCC
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC
	M129	ZeptoMetrix
	FH-stamme av Eaton-agens [NCTC 10119]	ATCC
	UTMB-10P	ATCC
	MAC	ATCC
<i>Neisseria meningitidis</i> (innkapslet)	Serotype B. M2092 [CIP 104218, L. Cunningham]	ATCC
	Serotype Y. M-112 [BO-6]	ATCC
	Serogruppe A, M1027 [NCTC10025]	ATCC
	Serogruppe C, M1628	ATCC
	Serotype D. M158 [37A]	ATCC
	Sekvens med variant ctrA-gen	IDT
	W135	ATCC
	MC58	ATCC
	79 Eur. Serogruppe B	ATCC
Serotype B. M997 [S-3250-L]	ATCC	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix
	G19 gruppe B	ATCC
	Serotype III. Typestamme D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC
	Type III-ST283	ATCC
	MNZ929	BEI Resources

Forts. på neste side

Tabell 11 (forts. fra forrige side)

Patogen	Stamme/serotype	Leverandør
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Typestamme H36B - type Ib	ATCC
	CDC SS700 [A909; 5541], type 1c	ATCC
	3139 [CNCTC 1/82] Serotype IV	ATCC
	Z023	ZeptoMetrix
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix
	Serotype 1. NCTC 7465	ATCC
	Serotype 4. TIGR4 [JNR.7/87]	ATCC
	Serotype 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC
	Serotype 11A. Type 43	ATCC
	Serotype 14. VH14	ATCC
	Serotype 19A. Hungary 19A-6 [HUN663]	ATCC
	Z319; 12F	Zeptomatrix
	<i>Diplococcus pneumoniae</i> ; Type 3. Stamme [CIP 104225]	ATCC
	DCC1476 [Sweden 15A-25]	ATCC
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotype M1	ZeptoMetrix
	Bruno [CIP 104226]	ATCC
	Z018; Serotype M58	ZeptoMetrix
	Serotype M1. MGAS 5005	ATCC
	Lancefields gruppe A/C203 S	ATCC
	NCTC 8709 (Type 6 glossy)	ATCC
	Gruppe a, type 12. Typestamme T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC
	Gruppe a, type 14	ATCC
	Gruppe a, type 23	ATCC
	C203 – type 3	ATCC

Forts. på neste side

Tabell 11 (forts. fra forrige side)

Patogen	Stamme/serotype	Leverandør
Enterovirus A	Coxsackievirus A16	ZeptoMetrix
	A6, species A, stamme Gdula	ATCC
	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC
	Enterovirus 71. Stamme H	ATCC
	Species A, serotype EV-A71 (2003-isolat)	ZeptoMetrix
	Tainan/4643/1998	BEI Resources
	A2 Fl [Fleetwood]	ATCC
	A7 – 275/58	ATCC
	A12 – Texas 12	ATCC
	EV-A71. Stamme BrCr	ATCC
Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix
	Coxsackievirus A9, art B	ZeptoMetrix
	Species B, serotype CV-B1, stamme Conn-5	ATCC
	Species B, serotype CV-B2. Stamme Ohio-1	ATCC
	Coxsackievirus B4	ZeptoMetrix
	Echovirus 6	ZeptoMetrix
	Echovirus 9	ZeptoMetrix
	Coxsackievirus B3	ZeptoMetrix
	Echovirus 18	NCPV
Species B, serotype E-11	ATCC	
Enterovirus C	Coxsackievirus A17, species C. Stamme G-12	ATCC
	Coxsackievirus A24. Stamme DN-19	ATCC
	Coxsackievirus A21. Stamme Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC
	A11 – Belgium-1	ATCC
	A13 – Flores	ATCC

Forts. på neste side

Tabell 11 (forts. fra forrige side)

Patogen	Leverandør	Katalog-ID	Stamme/serotype
Enterovirus C	ATCC	VR-182*	A22 – Chulman
	ATCC	VR-178*	A20 – IH Pool 35
	ATCC	VR-176*	A18 – G-13
	NCTC	0812075v	CV-A21. Stamme H06452 472
	NCTC	0812074v	CV-A21. Stamme H06418 508
Enterovirus D	ATCC	VR-836	EV 70, species D, stamme J670/71
	ATCC	VR-1823	Enterovirus D68. Stamme US/MO/14-18947
	ZeptoMetrix	0810237CF	Enterovirus 68. 2007-isolat
	ATCC	VR-1824	Enterovirus D68. Stamme US/IL/14-18952
	ATCC	VR-1197	D68. Stamme F02-3607 Corn
	ZeptoMetrix	0810302CF*	Type 68 Major Group (09/2014-isolat 2)
	ATCC	VR-1825	Enterovirus D68. Stamme US/KY/14-18953
	ATCC	VR-1826	Enterovirus D68. Stamme Fermon
	BEI Resources	NR-49130	Enterovirus D68. US/MO/14-18949
BEI Resources	NR-51998	Enterovirus D68. USA/2018-23089	
Herpes simplex-virus 1	ATCC	VR-260	HF
	ZeptoMetrix	0810005CF	Macintyre
	ATCC	VR-733	F
	ATCC	VR-1493*	KOS
	ATCC	VR-1778*	ATCC-2011-1
	ATCC	VR-1789*	ATCC-2011-9
	NCPV	0104151v	17+
	NCTC	1806145v	P5A
	NCTC	1806147v	P6
ZeptoMetrix	0810201CF*	Isolat 20	

Forts. på neste side

Tabell 11 (forts. fra forrige side)

Patogen	Stamme/serotype	Leverandør
Herpes simplex-virus 2	G	ATCC
	HSV-2. (Stamme: MS)	ZeptoMetrix
	ATCC-2011-2	ATCC
	131596	NCPV
	HG52	NCPV
	Isolat 1	ZeptoMetrix
	132349 ACV-res	NCPV
	Isolat 11	Zeptomatrix
	Isolat 15	Zeptomatrix
	Isolat 20	Zeptomatrix
Humant herpesvirus 6	HHV-6A. (Stamme: GS)	ZeptoMetrix
	HHV-6B. (Stamme: Z29)	ZeptoMetrix
	6B – stamme SF	ATCC
	6B – stamme HST	NCPV
	Humant β -lymfotropisk virus, stamme GS	ATCC
	6A – stamme U1102	NCPV
Humant parechovirus	Serotype 1. Stamme Harris	ZeptoMetrix
	Serotype 3	ZeptoMetrix
	Serotype 2. Stamme Williamson	ZeptoMetrix
	Serotype 4	ZeptoMetrix
	Serotype 5	ZeptoMetrix
	Serotype 6	ZeptoMetrix
	Type 3. Stamme US/MO-KC/2014/001	ATCC
	Parechovirus A3. Stamme US/MO-KC/2012/006	ATCC

Forts. på neste side

Tabell 11 (forts. fra forrige side)

Patogen	Stamme/serotype	Leverandør
Varicella-Zoster-virus	Ellen	ZeptoMetrix
	Oka	ATCC
	Isolat A	ZeptoMetrix
	Isolat B	ZeptoMetrix
	Stamme 275	ZeptoMetrix
	Webster	ATCC
	Stamme 82	ZeptoMetrix
	Isolat D	ZeptoMetrix
	Stamme 9939	ZeptoMetrix
	Stamme 1700	ZeptoMetrix
Cryptococcus neoformans	Serotype D stamme WM629, type VNIV	ATCC
	H99	ATCC
	Stamme, CBS 132	ATCC
	Serotype A-stamme WM148, type VNI	ATCC
	M2092	ATCC
	Serotype AD-stamme WM628, type VNIII	ATCC
	Serotype A	ZeptoMetrix
	NIH9hi90	BEI Resources
	NIH306	BEI Resources
Var grubiiYL99α	BEI Resources	
Cryptococcus gattii	Serotype B stamme R272, type VGIIb	ATCC
	A6MR38	ATCC
	Serotype B-stamme WM179, type VGI	ATCC
	Serotype B-stamme WM161, type VGIII	ATCC
	Serotype C-stamme WM779, type VGIV	ATCC
	A1M R265	ATCC
	110 [CBS 883]	ATCC
	AIR265	BEI Resources
	Alg166	BEI Resources
	Alg254	BEI Resources

Alle inklusivetsstammer som ble testet som del av studien, ble påvist av panelet med unntak av seks stammer. Disse er beskrevet i tabell 12.

Tabell 12. Inklusivetsstammer som ikke ble påvist med QIAstat-Dx ME Panel

Patogen	Stamme/serotype
Herpes simplex-virus 1	ATCC-2011-1
<i>Escherichia coli</i> K1	NCDC Bi 7509-41 Serotype O7:K1 (L):NM
<i>Escherichia coli</i> K1	Z136 CTX-M-15
Enterovirus C	CV-A21. Stamme H06452 472
Enterovirus C	CV-A21. Stamme H06418 508
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Serotype III. Typestamme D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]

Eksklusivitet

Studien av analytisk spesifisitet ble utført med *in vitro*-testing og *in silico*-analyse for å vurdere den potensielle kryssreaktiviteten og eksklusiviteten til QIAstat-Dx ME Panel. Organismer på panelet ble testet for å vurdere potensialet for kryssreaktivitet innenfor panelet, og organismer utenfor panelet ble testet for å evaluere kryssreaktivitet med organismer som ikke dekkes av panelinnholdet.

Resultater fra *in silico*-testing

Resultatet av *in silico*-analysen utført for alle primer/probe-design inkludert i QIAstat-Dx Meningitis Encephalitis Panel pekte på 6 potensielle kryssreaksjoner med mål utenfor panelet (oppført i tabell 13)

Tabell 13. Potensielle kryssreaksjoner fra *in silico*-analysen

Organismer utenfor panel	Organismer på panel
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> *	<i>S. pneumoniae</i>
<i>Listeria innocua</i> *	<i>L. monocytogenes</i>
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	<i>H. influenzae</i>
<i>Cryptococcus amyloletus</i>	
<i>Cryptococcus depauperatus</i> *	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
<i>Cryptococcus wingfieldii</i>	

**in silico* kryssreaktiv risiko ble ikke bekreftet ved *in vitro*-testing.

Alle organismene i tabell 13 ble testet i studien av analytisk spesifisitet *in vitro*.

Resultater fra *in vitro*-testing

For å vise den analytiske spesifisitetstypelsen til QIAstat-Dx Meningitis Panel for patogener som kan være til stede i den kliniske prøven, men som ikke dekkes av panelinnholdet, ble et utvalg av potensielle kryssreaktive patogener testet (testing utenfor panel). I tillegg ble spesifisiteten og fravær av kryssreaktivitet med patogener som inngår i QIAstat-Dx Meningitis Panel, evaluert ved høy titer (testing på panel).

Prøvene ble klargjort ved å tilsette potensielt kryssreaktive organismer i kunstig CSF-matrise ved 10^5 TCID₅₀/ml for virale mål og 10^6 CFU/ml for bakterie- og soppmaal, eller høyeste mulige konsentrasjon basert på organismestammen.

Alle testede stammer for eksklusivitet er beskrevet i tabell 14. For patogener merket med * ble det brukt enten kvantitativt syntetisk DNA eller inaktivert materiale.

Tabell 14. Patogener testet for eksklusivitet

Patogen	Stamme	Leverandør	Katalog-ID
<i>Escherichia coli</i> K1	Stamme C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	700973
<i>Haemophilus influenzae</i>	Type e [stamme AMC 36-A-7]	ATCC	8142
<i>Listeria monocytogenes</i>	Type 4b. Stamme Li 2	ATCC	19115
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	801579
<i>Neisseria meningitidis</i>	Serotype Y. M-112 [BO-6]	ATCC	35561
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	801439
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	Zeptomatrix	801545
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotype M1	Zeptomatrix	804351
Enterovirus A	A6, species A. Stamme Gdula	ATCC	VR-1801
Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix	0810019CF
Enterovirus C	Coxsackievirus A17, species C. Stamme G-12	ATCC	VR-1023
Enterovirus D	Enterovirus D68. Stamme US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823

Forts. på neste side

Tabell 14 (forts. fra forrige side)

Patogen	Stamme	Leverandør	Katalog-ID
Herpes simplex-virus 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF
Herpes simplex-virus 2	HSV-2. (Stamme: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF
Humant herpesvirus 6	HHV-6B. (Stamme: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF
Humant parechovirus	Serotype 3	ZeptoMetrix	0810147CF
Varicella-Zoster-virus	Ellen	ZeptoMetrix	0810171CF
<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC	MYA-4567
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotype B stamme R272, type VGIIb	ATCC	MYA-4094
Adenovirus A12	Huie	ATCC	VR-863
Adenovirus C2	Adenoid 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC	VR-846
Adenovirus D20	A.A	ATCC	VR-1090
Adenovirus E4	RI-67	ATCC	VR-1572
Adenovirus F41	Tak	ZeptoMetrix	0810085CF
BK polyomavirus	I/R	ATCC	VR-837
Coronavirus 229E	229E	ATCC	VR-740
Coronavirus NL63	NL63 (Amsterdam I)	BEI Resources	NR-470
Coronavirus OC43	OC43	ATCC	VR-1558
Denguevirus (Type 2)*	New Guinea C	ZeptoMetrix	0810089CFHI
Epstein-Barr-virus	B95-8	ZeptoMetrix	0810008CF
Hepatitt B-virus (HBV)*	I/R	ZeptoMetrix	0810031C
Hepatitt C-virus (HCV)*	I/R	ZeptoMetrix	0810032C
Humant herpesvirus 7	SB	ZeptoMetrix	0810071CF
Humant herpesvirus 8	I/R	ZeptoMetrix	0810104CF
Humant immunsviktivirus*	Kvantitativt syntetisk humant immunsviktivirus 1 (HIV-1)-RNA	ATCC	VR-3245SD
Humant rhinovirus A1b	2060	ATCC	VR-1559
Humant rhinovirus A16	11757	ATCC	VR-283
Humant rhinovirus B3	FEB	ATCC	VR-483
Humant rhinovirus B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC	VR-1193
JC polyomavirus	MAD-4	ATCC	VR-1583

Forts. på neste side

Tabell 14 (forts. fra forrige side)

Patogen	Stamme	Leverandør	Katalog-ID
Meslingvirus	Edmonston	ATCC	VR-24
Kusmavirus	Jones	ATCC	VR-1438
Vestnilvirus*	1986	ZeptoMetrix	VR-32745D
Parainfluenzavirus 2	Greer	ATCC	VR-92
Parainfluenzavirus 4	I/R	ZeptoMetrix	0810060CF
Parvovirus B19	B19	ZeptoMetrix	0810064C
Respiratorisk syncytialvirus	A2	ATCC	VR-1540
Rotavirus	RRV (rhesus rotavirus)	ZeptoMetrix	0810530CF
Rubellavirus	I/R	ZeptoMetrix	0810048CF
St. Louis-encefalittvirus*	Parton	ZeptoMetrix	0810080CFHI
<i>Candida glabrata</i>	CBS 138	ATCC	2001
<i>Candida krusei</i>	I/R	ATCC	14243
<i>Candida lusitanae</i>	Z010	ZeptoMetrix	801603
<i>Candida metapsilosis</i>	MCO429	ATCC	96143
<i>Candida orthopsilosis</i>	MCO471	ATCC	96140
<i>Candida viswanathii</i>	PK 233 [NCYC 997, pK233]	ATCC	20336
<i>Candida parapsilosis</i>	CBS 604	ATCC	22019
<i>Candida tropicalis</i>	Vitek #8935	ATCC	750
<i>Cryptococcus albidus</i>	AmMS 228	ATCC	66030
<i>Cryptococcus amyloletus</i>	NRRY Y-7784	ATCC	56469
<i>Cryptococcus laurentii</i>	CBS 139	ATCC	18803
<i>Cryptococcus uniguttulatus</i>	AmMS 234	ATCC	66033
<i>Cryptococcus adeliensis</i> = <i>Cryptococcus adeliae</i> = <i>Naganishia adeliensis</i>	<i>Cryptococcus adeliae</i>	ATCC	201412
<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i>	<i>Cryptococcus laurentii</i> var. <i>flavescens</i> (Saito) Lodder et Kreger-van Rij	ATCC	10668
Influenza A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC	VR-1893
Influenza A H1N1-2009	A/California/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC	VR-1895

Forts. på neste side

Tabell 14 (forts. fra forrige side)

Patogen	Stamme	Leverandør	Katalog-ID
Influenza A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC	VR-810
Influenza B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC	VR-1784
<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	OTU 26	Collection Belga	CBS 71 18
<i>Cryptococcus depauperatus</i> = <i>Aspergillus depauperatus</i> = <i>Filobasidiella depauperata</i>	K [ARSEF 2058, CBS 7842]	ATCC	64866
<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC	22179
<i>Naegleria fowleri</i> *	Genomisk DNA fra <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC	30174D
<i>Toxoplasma gondii</i>	Haplogruppe 2	ATCC	50611
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Z014	ZeptoMetrix	801716
<i>Candida albicans</i>	CBS 562	ATCC	18804
<i>Candida dubliniensis</i>	Z145	ZeptoMetrix	801915
<i>Bacillus cereus</i>	Z091	ZeptoMetrix	801823
<i>Citrobacter freundii</i>	[ATCC 13316, NCTC 9750]	ATCC	8090
<i>Corynebacterium striatum</i>	CDC F6683	ATCC	43751
<i>Corynebacterium urealyticus</i>	3 [Garcia-stamme]	ATCC	43044
<i>Cronobacter (Enterobacter) sakazakii</i>	CDC 4562-70	ATCC	29544
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Z052	ZeptoMetrix	801518
<i>Enterobacter cloacae</i>	CDC 442-68	ATCC	13047
<i>Escherichia coli</i> (ikke-K1)	2003-3055	ATCC	BAA-2212
<i>Escherichia fergusonii</i>	Z302	ZeptoMetrix	804113
<i>Escherichia hermannii</i>	CDC 980-72	ZeptoMetrix	804068
<i>Escherichia vulneris</i>	CDC 875-72	ATCC	33821
<i>Haemophilus ducreyi</i>	CF101	ATCC	33940
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	NCTC 10659	ATCC	33390
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	536 [NCTC 8479]	ATCC	10014

Forts. på neste side

Tabell 14 (forts. fra forrige side)

Patogen	Stamme	Leverandør	Katalog-ID
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	NCTC 7857	ATCC	33392
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 9633 [NCDC 298-53, NCDC 410-68]	ATCC	13883
<i>Listeria innocua</i>	SLCC 3379	ATCC	33090
<i>Listeria ivanovii</i>	Li 1979	ATCC	19119
<i>Morganella morganii</i>	AM-15	ATCC	25830
<i>Streptococcus salivarius</i>	C699	ATCC	13419
<i>Streptococcus sanguinis</i>	DSS-10	ATCC	10556
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	CDC-SS-1757	ATCC	BAA-960
<i>Mycoplasma genitalium</i>	M30	ATCC	49895
<i>Neisseria lactamica</i>	NCDC A7515	ATCC	23970
<i>Neisseria mucosa</i>	AmMS 138	ATCC	49233
<i>Neisseria sicca</i>	AMC 14-D-1	ATCC	9913
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Z017	ZepetoMetrix	801482
<i>Pantoea agglomerans</i>	Enterobacter agglomerans	ATCC	27155
<i>Propionibacterium acnes</i>	NCTC 737	ATCC	6919
<i>Proteus mirabilis</i>	LRA 08 01 73 [API SA, DSM 6674]	ATCC	7002
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PRD-10 [CIP 103467, NCIB 10421, PCI 812]	ATCC	15442
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC	9763
<i>Salmonella bongori</i>	CIP 82.33	ATCC	43975
<i>Salmonella enterica</i>	CDC K-1891 [ATCC 25928]	ATCC	13076
<i>Serratia marcescens</i>	PCI 1107	ATCC	14756
<i>Shigella boydii</i>	CDC C-123	ATCC	12033
<i>Shigella flexneri</i>	Z046	ZepetoMetrix	801757
<i>Shigella sonnei</i>	AMC 43-GG9	ATCC	9290
<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209	ATCC	CRM-6538
<i>Staphylococcus capitis</i>	PRA 360 677	ATCC	35661

Forts. på neste side

Tabell 14 (forts. fra forrige side)

Patogen	Stamme	Leverandør	Katalog-ID
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	FDA-stamme PCI 1200	ATCC	12228
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	SM 131	ATCC	29970
<i>Staphylococcus hominis</i>	Z031	ZeptoMetrix	801727
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	LRA 260.05.79	ATCC	49576
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	NCTC 7292	ATCC	15305
<i>Streptococcus anginosus</i>	NCTC 10713	ATCC	33397
<i>Streptococcus bovis</i>	Z167	ZeptoMetrix	804015
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Grupperingsstamme C74	ATCC	12388
<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix	801895
<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix	804293
<i>Streptococcus mitis (figurinus)</i>	Klinisk isolat	ZeptoMetrix	801695
<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC	35668

Alle testede organismer/virus viste negative resultater i alle tre replikater som ble testet (ingen uventede positive signaler påvist), bortsett fra patogenene vist i tabellen nedenfor. Patogener som viser kryssreaktivitet med panelet, og den laveste konsentrasjonen der kryssreaktivitet er påvist, er oppført i tabell 15.

Tabell 15. Prøver som viste kryssreaktivitet med panelet

QIAstat-Dx Meningitis-mål	Potensielt kryssreaktiv organisme [†]	Spesifisert kryssreaktiv konsentrasjon i IFU
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i> *	≥1,00E+04 CFU/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	≥1,00E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	≥1,00E+03 CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	≥1,00E+01 CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i>	≥4,00E+03 CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	≥1,00E+01 CFU/ml

* *Propionibacterium acnes* ble ikke predikert til å kryss reagere med *Mycoplasma pneumoniae*.

[†] *in silico*-predikert kryssreaktivitet for *Listeria innocua* med *Listeria monocytogenes*-analysen og *Cryptococcus depauperatus* med *Cryptococcus neoformans/gattii*-analysen ble ikke bekreftet *in vitro*

Koinfeksjoner

Kombinerte prøver som inneholdt en blanding av to forskjellige mål tilsatt ved lav og høy konsentrasjon i artifiell cerebrospinalvæske, ble testet. Bakterie-, virus- og gjærsoppmaal ble inkludert, og organismer som ble påvist i samme reaksjonskammer, ble valgt for prøveklargjøring og testing. Utvalg og kombinasjoner av mål som ble testet, var basert på klinisk relevans. Tre replikater ble testet per prøve.

Et sammendrag av de endelige koinfeksjonsblandningene der høyprosentanalytten (High Percentage Analyte, HPA) ikke hemmer lavprosentanalytten (Low Percentage Analyte, LPA), er vist i tabell 16.

Tabell 16. Koinfeksjonsblandinger der konsentrasjon av HPA ikke hemmer LPA

LPA			HPA*		
Patogen	Konsentrasjon	Enheter	Patogen	Konsentrasjon	Enheter
<i>Escherichia coli</i> K1	3,30E+02	CFU/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06	CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02	CFU/ml	<i>Escherichia coli</i> K1	1,00E+06	CFU/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,84E+02	CFU/ml	HSV1	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02	TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+03	CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02	CFU/ml	HSV2	1,00E+02	TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E+01	TCID ₅₀ /ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06	CFU/ml
HHV6	9,39E+04	CFU/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06	CFU/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03	CFU/ml	HHV6	1,00E+05	kopier/ml
HSV1 [†]	2,67E+02	TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+02	CFU/ml

Forts. på neste side

Tabell 16. (forts. fra forrige side)

LPA			HPA*		
Patogen	Konsentrasjon	Enheter	Patogen	Konsentrasjon	Enheter
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02	CFU/ml	HSV1	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02	CFU/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06	CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02	CFU/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06	CFU/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03	CFU/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06	CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02	CFU/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06	CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	6,63E+03	CFU/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06	CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02	CFU/ml	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,00E+05	CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01	CFU/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06	CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02	CFU/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06	CFU/ml
VZV	1,62E+02	CFU/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06	CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01	CFU/ml	VZV	1,00E+05	CFU/ml
Enterovirus	4,80E+02	TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06	CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E+03	CFU/ml	Enterovirus	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml
Parechovirus	1,01E+02	CFU/ml	Enterovirus	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml
Enterovirus	4,80E+02	CFU/ml	Parechovirus	1,00E+05	CFU/ml
HHV6	9,39E+04	kopier/ml	HSV1	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02	TCID ₅₀ /ml	HHV6	1,00E+05	kopier/ml
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E+03	CFU/ml	HSV2	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml

* Laveste konsentrasjon som ikke hemmer LPA

† HPA-konsentrasjonen (*S. pneumoniae*) som ikke hemmer LPA (HSV1), ble identifisert som 1,00E+02 CFU/ml. Denne konsentrasjonen er imidlertid under analysens LoD for *S. pneumoniae* (7,14E+02 CFU/ml), og et frafall av HPA ble observert. (Merk: sammenlignbar påvisning ble vist da *S. pneumoniae* ble testet ved 6,78E+02 CFU/ml og HSV1 ble testet ved 1,00E+05 TCID₅₀/ml. Det kan derfor virke som om høye konsentrasjoner av HSV1 ikke interfererer med påvisning av *S. pneumoniae*, men at *S. pneumoniae* interfererer med påvisning av HSV1).

Interfererende stoffer

Effekten av potensielt interfererende stoffer på detekterbarheten til QIAstat-Dx ME Panel-organismene ble evaluert. Stoffene som ble testet i studien (31), inkluderte endogene stoffer og eksogene stoffer som ofte finnes og/eller introduseres i CSF-prøver under prøvetaking.

Alle målorganismer for QIAstat-Dx ME Panel ble testet ved 3 x LoD i kunstig CSF-matrise, og testing ble utført i triplikat. Potensielt interfererende stoffer ble tilsatt i prøvene på et nivå predikert til å være over konsentrasjonen av stoffet som sannsynligvis finnes i en CSF-prøve.

Tabell 17. Sammendrag over interfererende stoffer som ble testet

Navn	Testet konsentrasjon	Interferens
Endogene stoffer		
Humant blod	10 % (v/v)	Nei
gDNA	20 µg/ml	Ja
gDNA	2 µg/ml	Nei
D(+)-glukose	10 mg/ml	Nei
L-laktat (Na)	2,2 mg/ml	Nei
Immunglobulin G (humant)	20 mg/ml	Nei
Albumin (humant)	30 mg/ml	Nei
Mononukleære celler i perifert blod	10 000 celler/µl	Nei
Eksogene stoffer		
Klorheksidin	0,4 % (w/v)	Nei
Etanol	7 % (v/v)	Nei
Blekemiddel	1 % (v/v)	Ja
Blekemiddel	0,1 % (v/v)	Ja
Blekemiddel	0,01 % (v/v)	Nei
Aciklovir	69 µg/ml	Nei
Amfotericin B	5,1 µg/ml	Nei

Forts. på neste side

Tabell 17 (forts. fra forrige side)

Navn	Testkonsentrasjon	Interferent
Ampicillin	210 µg/ml	Nei
Ceftriaxon (αCSF)	840 µg/ml	Nei
Ceftriaxon (PBS)	840 µg/ml	Nei
Cefotaxim	645 µg/ml	Nei
Ganciklovir	25 µg/ml	Nei
Gentamicin	30 µg/ml	Nei
Meropenem	339 µg/ml	Nei
Vankomycin	180 µg/ml	Nei
Vorikonazol	11 µg/ml	Nei
Oseltamivir	0,399 µg/ml	Nei
Ikke-målmikroorganismer		
Epstein-Barr-virus	1E+05 kopier/ml	Nei
Influenza A H1N1-2009	1E+05 CEID50/ml	Nei
<i>Cutibacterium acnes</i>	1E+06 CFU/ml	Nei
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1E+06 CFU/ml	Nei
<i>Escherichia coli</i> (ikke-K1)	1E+06 CFU/ml	Nei
<i>Staphylococcus aureus</i>	1E+06 CFU/ml	Nei
Meslingvirus	1E+05 TCID ₅₀ /ml	Nei

Merk: Eventuelle løsemidler eller buffere som ble brukt i klargjøringen av interfererende stoffer, ble også testet for mulig interferens, men ingen ble funnet.

Alle potensielt interfererende endogene og eksogene stoffer er blitt evaluert, og de er bekreftet å ikke interferere med noen av panelmålanalysene ved konsentrasjoner som potensielt kan finnes i kliniske prøver. Dette med unntak av blekemiddel og gDNA, der interferens ble observert, og den laveste konsentrasjonen av stoffet som forårsaket interferens, er således blitt fastsatt.

Medriving

En medrivingsstudie ble utført for å evaluere den potensielle forekomsten av krysskontaminering mellom påfølgende kjøring når QIAstat-Dx Meningitis Encephalitis Panel brukes på QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Patogene cerebrospinalvæskeprøver med vekslende høyt positive (10^5 - 10^6 organisme/ml) og negative prøver, ble kjørt på to QIAstat-Dx Analyzer 1.0-instrumenter. Det ble ikke observert noen medriving mellom prøver for QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel, noe som viser at systemkonstruksjonen og anbefalt prøvebehandlings- og testpraksis er effektiv for å forhindre uventede resultater på grunn av medriving eller krysskontaminering mellom prøver.

Repeterbarhet og reproducerbarhet

Reproducerbarhet ble vurdert i en multisenterstudie der både negative og positive prøver ble testet på to forskjellige studiesteder med varierende arbeidsflytvariabler, for eksempel steder, dager, instrumenter, operatører og kassettpartier, som kunne ha en innvirkning på systemets presisjon. Negative prøver besto av artifiisiell cerebrospinalvæske. Positive kombinerte prøver besto av artifiisiell cerebrospinalvæske tilsatt et representativt panel med patogener som dekket alle typer som QIAstat-Dx ME Panel retter seg mot (dvs. DNA-virus, RNA-virus, gram (+)-bakterie, gram (-)-bakterie og gjærsopp), ved deteksjonsgrensen ($1 \times \text{LoD}$) og ved $3 \times \text{LoD}$. For hvert sted ble testing utført over 5 ikke-påfølgende dager per blanding med 9 replikater per dag per blanding (totalt 45 replikater per mål, konsentrasjon og sted), minst 9 forskjellige QIAstat-Dx Analyser per sted, og minst 3 operatører på hver testdag.

Reproducerbarhetstesting ble designet for å evaluere de kritiske variablene som kan virke inn på ytelsen til QIAstat-Dx ME Panel innenfor rammen av rutinemessig og tiltenkt bruk.

For repeterbarhetsstudien ble det samme prøvepanelet testet på et enkelt sted. Repeterbarhetstesting ble designet for å evaluere presisjonen til en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge under like (innenfor laboratoriet) forhold. Repeterbarhetsstudien ble vurdert med de samme prøvene som ble brukt for reproducerbarhetstesting ved sted 1.

Tabell 18. Andel av korrekte repeterbarhetsresultater

Grupperingsvariabel(-variabler)		Andel		Tosidig 95 % konfidensgrense	
<i>Cryptococcus neoformans/ gattii</i>	1x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3x LoD	61/61	100,00%	94,13%	100,00%
Enterovirus	1x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3x LoD	61/61	100,00%	94,13%	100,00%
<i>Listeria monocytogenes</i>	1x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3x LoD	61/61	100,00%	94,13%	100,00%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3x LoD	61/61	100,00%	94,13%	100,00%
Negativ	Negativ	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3x LoD	61/61	100,00%	94,13%	100,00%
Varicella zoster-virus	1x LoD	51/60	85,00%	73,43%	92,90%
	3x LoD	60/61	98,36%	91,20%	99,96%

Tabell 19. Andel korrekte reproduserbarhetsresultater

Grupperingsvariabel(-variabler)			Andel		Tosidig 95 % konfidensgrense	
Mål	Konsentrasjon	Sted	Fraksjon	Prosent	Nedre	Øvre
<i>Cryptococcus neoformans/ gattii</i>	1 x LoD	1	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		2	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3 x LoD	1	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		2	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Enterovirus	1 x LoD	1	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		2	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3 x LoD	1	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		2	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Forts. på neste side

Tabell 19 (forts. fra forrige side)

Grupperingsvariabel (-variabler)		Andel			Tosidig 95 % konfidensgrense	
Mål	Konsentrasjon	Sted	Fraksjon	Prosent	Nedre	Øvre
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x LoD	1	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		2	44/45	97,78%	88,23%	99,94%
		Alle	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
	3 x LoD	1	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		2	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 x LoD	1	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		2	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3 x LoD	1	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		2	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Negativ	Negativ	1	44/44	100,00%	91,96%	100,00%
		2	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		Alle	89/89	100,00%	95,94%	100,00%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x LoD	1	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		2	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3 x LoD	1	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		2	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Varicella zoster-virus</i>	1 x LoD	1	39/45	86,67%	73,21%	94,95%
		2	38/45	84,44%	70,54%	93,51%
		Alle	77/90	85,56%	76,57%	92,08%
	3 x LoD	1	44/45	97,78%	88,23%	99,94%
		2	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		Alle	89/90	98,89%	93,96%	99,97%

Konklusjonen er at reproduserbarhet og repeterbarhet for alle tester utført med QIAstat-Dx Meningitis Panel, er blitt oppfylt.

Vedlegg A: Installere analysedefinisjonsfilen

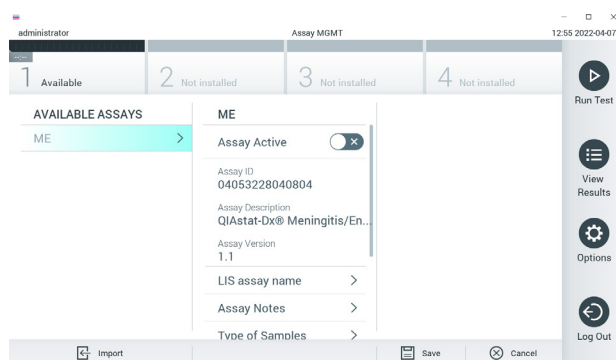
Analysedefinisjonsfilen for QIAstat-Dx ME Panel må installeres på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 før testing med QIAstat-Dx ME Panel Cartridges.

Merk: Når en ny versjon av QIAstat-Dx ME Panel-analysen utgis, må den nye QIAstat-Dx ME Panel-analysedefinisjonsfilen installeres før testing.

Merk: Analysedefinisjonsfiler er tilgjengelige på www.qiagen.com. Analysedefinisjonsfilen (.asy-filtype) må lagres på en USB-stasjon før installasjon på QIAstat-Dx Analyzer 1.0. USB-stasjonen må være formatert med et FAT32-filsystem.

Utfør følgende trinn for å importere analyser til QIAstat-Dx Analyzer 1.0:

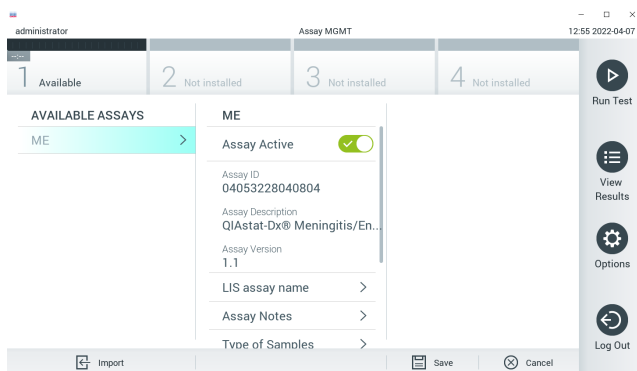
1. Sett inn USB-lagringsenheten med analysedefinisjonsfilen i én av USB-portene på QIAstat-Dx Analyzer 1.0.
2. Trykk på knappen Options (Alternativer), og velg deretter Assay Management (Analyseadministrasjon). Skjermbildet Assay Management (Analyseadministrasjon) vises i innholdsområdet på skjermen (figur 25).



Figur 25. Skjermbildet Assay Management (Analyseadministrasjon).

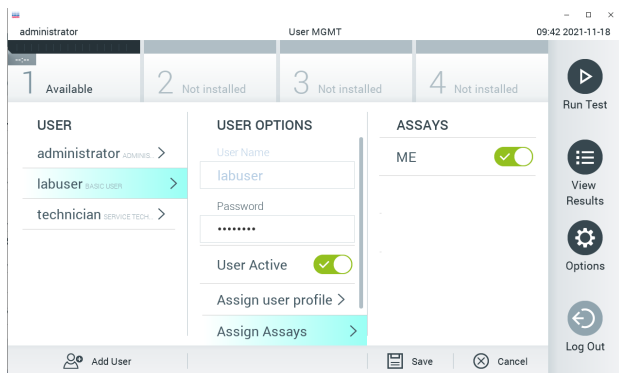
3. Trykk på ikonet Import (Importer) nederst til venstre på skjermen.

4. Velg filen som tilsvarende analysen som skal importeres, fra USB-stasjonen.
5. En dialogboks vises og ber deg bekrefte opplasting av filen.
6. Hvis en tidligere versjon av QIAstat-Dx ME Panel er installert, vises det en dialogboks om at den gjeldende versjonen overskrives med den nye. Trykk på **Yes (Ja)** for å overskrive.
7. Analysen blir aktiv ved å velge Assay Active (Analyse aktiv) (figur 26).



Figur 26. Aktivere analysen.

8. Tilordne den aktive analysen til brukeren ved å trykke på knappen Options (Alternativer) og deretter på knappen User Management (Brukeradministrasjon). Velg brukeren som skal kunne kjøre analysen. Velg deretter Assign Assays (Tilordne analyser) fra **User Options** (Brukeralternativer). Aktiver analysen, og trykk på knappen **Save** (Lagre) (figur 27).



Figur 27. Tilordne den aktive analysen.

Vedlegg B: Ordliste

Amplifikasjonskurve: Grafisk gjengivelse av multiplex real-time RT-PCR-amplifikasjonsdata.

Analytisk modul (AM): QIAstat-Dx Analyzer 1.0-hovedmaskinvaremodulen, ansvarlig for å utføre tester på QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridges. Den kontrolleres av driftsmodulen. Flere analytiske moduler kan kobles til én driftsmodul.

QIAstat-Dx Analyzer 1.0: QIAstat-Dx Analyzer 1.0 består av en driftsmodul og en analytisk modul. Driftsmodulen inkluderer elementer som sikrer tilkobling til den analytiske modulen og muliggjør brukerinteraksjon med QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Den analytiske modulen inneholder maskinvaren og programvaren for prøvetesting og -analyse.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge: Selvstendig plastinstrument til engangsbruk med alle forhåndsinnlastede reagenser som kreves for fullstendig utførelse av helautomatiserte molekylanalyser for påvisning av meningitt-/encefalittpatogener.

IFU: Instructions for use (Bruksanvisning).

Hovedport: I QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, innløp for væskeprøver i transportmedium.

Nukleinsyrer: Biopolymerer, eller små biomolekyler som består av nukleotider, som er monomerer laget av tre komponenter: et 5-karbonsukker, en fosfatgruppe og en nitrogenbase.

Driftsmodul (Operational Module, OM): Den dedikerte maskinvaren til QIAstat-Dx Analyzer 1.0, som har brukergrensesnittet for 1–4 analytiske moduler (AM).

PCR: Polymerase Chain Reaction (Polymerasekjedereaksjon)

RT: Revers transkripsjon.

Bruker: En person som bruker QIAstat-Dx Analyzer 1.0 / QIAstat-Dx ME Panel Cartridge på den tiltenkte måten.

Vedlegg C: Garantifraskrivelse








UNNTATT SOM BESKREVET I QIAGENS SALGSVILKÅR FOR QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, PÅTAR QIAGEN SEG IKKE NOE ANSVAR OVERHODET OG FRASKRIVER SEG ENHVER UTTRYKT ELLER UNDERFORSTÅTT GARANTI SOM GJELDER BRUK AV QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, INKLUDERT ANSVAR ELLER GARANTIER FOR SALGBARHET, FORMÅLSTJENLIGHET ELLER BRUDD PÅ PATENT, OPPHAVSRETT ELLER ANNEN INTELLEKTUELL EIENDOMSRETT NOE STED I VERDEN.








Referanser

1. Meningitis and Encephalitis Fact Sheet. <https://www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/meningitis-and-encephalitis-fact-sheet>
2. Meningitis. <https://www.cdc.gov/meningitis/index.html>

Symboler

Følgende tabell beskriver symbolene som kan opptre på merkingen eller i dette dokumentet.

 <N>	Inneholder reagenser som er tilstrekkelige til <N> reaksjoner
	Siste forbruksdato
IVD	<i>In vitro</i> -diagnostisk medisinsk enhet
CE	CE-merking for samsvar med EU-regelverk
REF	Katalognummer
LOT	Partinummer
MAT	Materialnummer (dvs. komponentmerking)
Rn	R står for revisjon av håndboken, og n er revisjonsnummeret
	Temperaturbegrensning
	Produsent
	Se bruksanvisningen
	Forsiktig
SN	Serienummer
	Må ikke gjenbrukes

	Må beskyttes mot sollys
	Må ikke brukes hvis emballasjen er skadet
	Globalt artikkelnummer
	Brannfarlig, brannfare
	Etsende, fare for kjemisk forbrenning
	Helsefare, fare for sensibilisering, kreftfremkallende egenskaper
	Fare for skade

Bruksanvisning (håndbok), revisjonshistorikk

Dato	Endringer
Revisjon 1 Januar 2022	Første versjon.
Revisjon 2 April 2022	Oppdaterte bilder for å gjenspeile ADF programvareversjon 1.1 Oppdatering av avsnittet Klinisk ytelse.

Begrenset lisensavtale for QIAstat-Dx ME Panel

Bruk av dette produktet innebærer at enhver kjøper eller bruker av produktet samtykker i følgende vilkår:

1. Produktet kan bare brukes i samsvar med protokollene som leveres med produktet og denne håndboken, og skal bare brukes med komponenter som er inkludert i settet. QIAGEN gir ingen lisens når det gjelder noen av QIAGENS åndsprodukter til å bruke eller innlemme komponenter i dette settet sammen med andre komponenter som ikke er inkludert i dette settet, med unntak av det som er beskrevet i protokollene som leveres med produktet, denne håndboken og andre protokoller som er tilgjengelige på www.qiagen.com. Noen av disse ytterligere protokollene er utarbeidet av QIAGEN-brukere for QIAGEN-brukere. Disse protokollene er ikke blitt grundig testet eller optimalisert av QIAGEN. QIAGEN garanterer ikke for dem og gir heller ingen garanti for at de ikke krenker rettighetene til tredjeparter.
2. QIAGEN gir ingen garanti for at dette settet og/eller bruk av det ikke krenker rettighetene til tredjeparter, bortsett fra uttrykkelig oppgitte lisenser.
3. Dette settet og komponentene i det er lisensiert for engangsbruk og kan ikke brukes flere ganger, modifiseres eller selges på nytt.
4. QIAGEN frasier seg spesifikt andre lisenser, uttrykt eller underforstått, bortsett fra de som er uttrykkelig oppgitt.
5. Kjøperen og brukeren av settet samtykker i at de ikke skal gjøre eller la noen andre gjøre noe som kan resultere i eller fremme handlinger som er forbudt ovenfor. QIAGEN kan håndheve forbud i denne begrensede lisensavtalen i en hvilken som helst domstol, og skal få tilbake alle sine etterforsknings- og domstolskostnader, inkludert advokathonorarer, knyttet til enhver handling som iverksettes for å håndheve denne begrensede lisensavtalen eller eventuell intellektuell eiendomsrett forbundet med settet og/eller komponentene.

Oppdaterte lisensvilkår er tilgjengelige på www.qiagen.com.

Varemerker: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (QIAGEN-gruppen); AirClean (AirClean Systems, Inc.); Bel-Art Scienceaware® (Bel-Art Products); Clinical and Laboratory Standards Institute® (Clinical Laboratory and Standards Institute, Inc.). Registrerte navn, varemerker, osv. som brukes i dette dokumentet skal ikke anses som ubeskyttet av loven selv om de ikke er spesielt merket som sådan.

HB-3002-003 R2 04/2022 © 2022 QIAGEN. Med enerett.

Bestilling www.qiagen.com/shop | Teknisk støtte support.qiagen.com | Nettside www.qiagen.com