

April 2022

Bruksanvisning för QIAstat-Dx[®] Meningitis/Encephalitis (ME) Panel (Handbok)



Version 1

För in vitro-diagnostisk användning

IVD

CE

REF

691611



QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, TYSKLAND

R2 MAT

1126985SV

Innehåll

Avsedd användning	4
Sammanfattning och förklaring	6
Beskrivning av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge	6
Information om patogen	8
Princip för proceduren	10
Beskrivning av processen	10
Provtagning och inmatning i kassetten	11
Provberedning, amplifiering av nukleinsyror och detektion	12
Material som medföljer	13
Kitinnehåll	13
Material som behövs men inte medföljer	14
Varningar och försiktighetsåtgärder	15
Säkerhetsinformation	15
Försiktighetsåtgärder för laboratorier	17
Förvaring och hantering av reagenser	18
Hantering, förvaring och beredning av prover	18
Procedur	19
Intern kontroll	19
Protokoll: prover med cerebrospinalvätska	19
Avläsning av resultat	29
Visa resultat	29

Visa förstärkningsgrafer.....	31
Tolkning av resultat.....	41
Tolkning av intern kontroll.....	41
Kvalitetskontroll.....	42
Begränsningar.....	42
Prestandaegenskaper.....	44
Klinisk prestanda.....	44
Analytisk prestanda.....	48
Bilaga A: Installera analysdefinitionsfilen.....	73
Bilaga B: Ordlista.....	76
Bilaga C: Garantifriskrivning.....	77
Referenser.....	78
Symboler.....	79
Revisionshistorik för bruksanvisningen (Handbok).....	81

Avsedd användning

QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel ("QIAstat-Dx ME Panel") är ett kvalitativt nukleinsyrabaserat multiplex-test för *in vitro*-diagnostik avsett för användning med QIAstat-Dx System. QIAstat-Dx ME Panel kan simultant detektera och identifiera flera bakteriella, virala och jästbaserade nukleinsyror i prover med cerebrospinalvätska (Cerebrospinal Fluid, CSF) som erhållits via lumbalpunktion från individer med tecken och/eller symtom på meningit och/eller encefalit.

Följande organismer kan identifieras och differentieras med QIAstat-Dx ME Panel: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* (inkapslad), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, Herpes simplex-virus 1, Herpes simplex-virus 2, Human herpesvirus 6, Enterovirus, Human parechovirus, Varicella-zoster-virus och *Cryptococcus neoformans/gattii* *.

QIAstat-Dx ME Panel är indikerad som ett hjälpmedel vid diagnos av specifika meningit och/eller encefalitorganismer och resultaten måste användas tillsammans med andra kliniska data, epidemiologiska data och laboratoriedata. Resultat från QIAstat-Dx ME Panel bör inte användas som den enda grunden för diagnos, behandling eller andra patientvårdsbeslut. Positiva resultat innebär inte att korsinfektion med organismer som inte ingår i QIAstat-Dx ME Panel inte kan förekomma. De detekterade organismerna behöver inte vara sjukdomens definitiva orsak. Negativa resultat utesluter inte infektion i centrala nervsystemet (Central Nervous System, CNS).

* *Cryptococcus neoformans* och *Cryptococcus gattii* differentieras inte.

Alla organismer som associeras med CNS-infektion detekteras inte med det här testet och känsligheten vid klinisk användning kan avvika från den som beskrivs på bipacksedeln.

QIAstat-Dx ME Panel är inte avsedd för testning av prover som tagits från medicintekniska enheter i centrala nervsystemet.

QIAstat-Dx ME Panel är avsedd för användning tillsammans med god vårdpraxis (t.ex. för organismsamling, serotypning och/eller testning av antimikrobiell benägenhet).

QIAstat-Dx ME Panel är endast avsedd för *in vitro*-diagnostisk användning av laboratoriepersonal.

Sammanfattning och förklaring

Beskrivning av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge är en engångsenhet av plast som kan användas i helautomatiska molekylanalyser för detektion och identifiering av nukleinsyror från flera organismer, direkt från CSF-prover. De huvudsakliga funktionerna för QIAstat-Dx ME Panel Cartridge inkluderar kompatibilitet med flytande prover, hermetisk inneslutning av laddade reagenser för testning och helt självständig drift. Alla steg för provberedning och analystest utförs i kassetten.

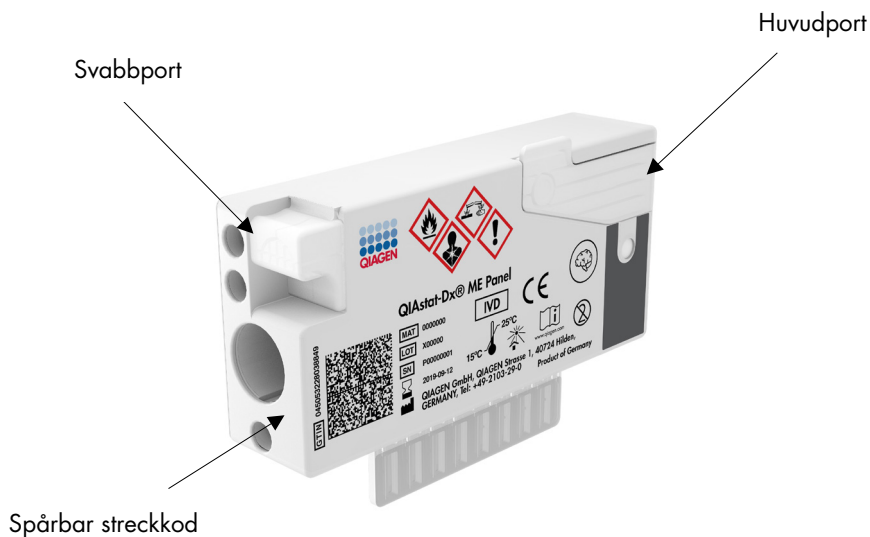
Alla reagenser som krävs för en fullständig testkörning laddas i förväg och ingår i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Användaren behöver inte komma i kontakt med och/eller hantera några reagenser. Under testets gång hanteras reagenserna i kassetten i den analytiska enheten i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 av lufttrycksdrivna mikrovätskor och kommer aldrig i direktkontakt med manövreringsorganen. QIAstat-Dx Analyzer 1.0 innehåller luftfilter för såväl ingående som utgående luft, vilket skyddar miljön ytterligare. Efter testet förblir kassetten hermetiskt tillsluten vid alla tidpunkter, vilket gör den enklare att bortskaffa.

Inuti kassetten utförs flera steg automatiskt i sekvens med hjälp av lufttryck för att överföra prover och vätskor via överföringskammaren till deras avsedda mål.

Efter att QIAstat-Dx ME Panel Cartridge som innehåller provet har förts in i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 utförs följande analyssteg automatiskt:

- Återsuspendering av intern kontroll
- Mekanisk och kemisk cellysning
- Membranbaserad nukleinsyrening
- Blandning av renade nukleinsyror med lyofiliserade masterblandningsreagenser
- Överföring av definierade alikvoter med eluat-/masterblandning i olika reaktionskammare
- Utförande av multiplex real-time RT-PCR-test inom varje reaktionskammare.

OBS! En fluorescensökning som indikerar detektion av målanalyt kan detekteras direkt i varje reaktionskammare.



Figur 1. Utformningen av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge och dess funktioner.

OBS! Svabbporten används inte för QIAstat-Dx ME Panel-analysen.

Information om patogen

Meningit och encefalit är potentiellt förödande tillstånd och kan vara förknippat med betydande sjuklighet och dödlighet.(1) Meningit definieras som inflammation i hjärnhinnan, encefalit definieras som inflammation i hjärnans parenkym och meningoencefalit definieras som inflammation på båda ställena. Alla dessa tillstånd kan orsakas av bakterier, virus eller svampar, där encefalit är vanligare förknippat med en viral etiologi.(2) De kliniska manifestationerna är vanligtvis ospecifika, då patienter ofta upplever huvudvärk, förändrad mental status och, i fallet med meningit, nackstyvhet. Tidig diagnos är avgörande, eftersom symtom kan dyka upp plötsligt och eskalera till hjärnskador, hörsel- och/eller talförlust, blindhet eller till och med dödsfall. Eftersom behandlingen skiljer sig åt beroende på orsaken till sjukdomen är identifiering av en specifik orsakande organism nödvändigt, så att behandlingen kan anpassas därefter.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge möjliggör detektion av 15 bakteriella, virala och svampbaserade patogenmål som orsakar tecken och/eller symtom på meningit och/eller encefalit. Testen kräver en liten provvolym och minimal hanteringstid för operatören. Resultaten är tillgängliga på mindre än 80 minuter.

Patogen som kan detekteras och identifieras med QIAstat-Dx ME Panel anges i tabell 1.

Tabell 1. Patogen som detekteras med QIAstat-Dx ME Panel

Patogen	Klassifikation (genomtyp)
<i>Escherichia coli</i> K1	Bakterie (DNA)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Bakterie (DNA)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Bakterie (DNA)
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapslad)	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	Pikornavirus (RNA)
Humant parechovirus	Pikornavirus (RNA)
Varicella-Zoster-virus	Herpesvirus (DNA)
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i>	Jäst (DNA)

Provtagning och inmatning i kassetten

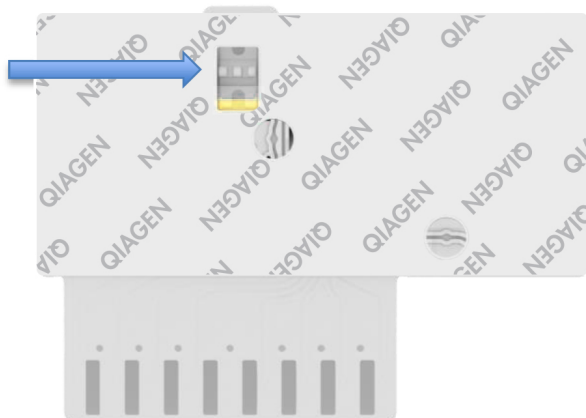
Provtagningen och inmatningen av proverna i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge bör utföras av personal som är utbildad i säker hantering av biologiska prover.

Följande steg ingår och måste utföras av laboranten:

1. Ett prov med cerebrospinalvätska (Cerebrospinal Fluid, CSF) samlas in.
2. Provinformationen skrivs antingen manuellt eller också fästs en provetikett på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
3. CSF-provet laddas manuellt i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

200 µl prov överförs till huvudporten på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge med en av de medföljande överföringspipetterna. Använd alternativa sterila och graderade pipetter ifall alla sex pipetter som medföljer kitet har använts.

OBS! Vid laddning av ett CSF-prov utförs en visuell kontroll i provinspektionsfönstret (se bilden nedan) för att bekräfta att det flytande provet har laddats (figur 3).



Figur 3. Provinspektionsfönster (blå pil).

4. Provstreckkoden och QR-koden på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge skannas i QIAstat-Dx Analyzer 1.0.
5. The QIAstat-Dx ME Panel Cartridge förs in i QIAstat-Dx Analyzer 1.0.
6. Testet startas på QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Provberedning, amplifiering av nukleinsyror och detektion

Utvinning, amplifiering och detektion av nukleinsyror i provet utförs automatiskt av QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

1. Provet homogeniseras och cellerna lyseras i lyseringskammaren i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, som innehåller en rotor som roterar med hög hastighet.
2. Nukleinsyrorna renas från det lyserade provet genom att bindas till ett silikamembran i reningskammaren i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, som även innehåller kaotropiska salter och alkohol.
3. De renade nukleinsyrorna elueras från membranet i reningskammaren och blandas med lyofiliserade PCR-kemikalier i torrkemikaliekammaren i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
4. Blandningen av prov och PCR-reagenser tillsätts i PCR-kammare i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, som innehåller lyofiliserade, metodspecifika primrar och sökfragment.
5. QIAstat-Dx Analyzer 1.0 skapar optimala temperaturprofiler för att utföra effektiv real-time RT-PCR och utför fluorescensmätningar i realtid för att skapa förstärkningsgrafer.
6. Programvaran för QIAstat-Dx Analyzer 1.0 tolkar de data som genereras av testet och levererar en testrapport.

Material som medföljer

Kitinnehåll

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

* 6 individuellt förpackade kassetter som innehåller alla reagenser som behövs för provberedning och multiplex real-time RT-PCR samt internkontroll.

† 6 individuellt förpackade överföringspipetter för dispensering av flytande prov i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Material som behövs men inte medföljer

QIAstat-Dx ME Panel har utformats för användning med QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Innan du påbörjar ett test bör du kontrollera att du har följande:

- QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (minst en driftsenhet och en analytisk enhet) med programvaruversion 1.4 eller senare
- *Bruksanvisning för QIAstat-Dx Analyzer 1.0* (för användning med programvaruversion 1.4 eller senare)
- Den senaste analysdefinitionsfilprogramvaran för QIAstat-Dx ME Panel som är installerad på driftsenheten.

Varningar och försiktighetsåtgärder

För in vitro-diagnostisk användning.

QIAstat-Dx ME Panel ska användas av laboratoriepersonal som har utbildats i användning av QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Säkerhetsinformation

Använd alltid laboratorierock, engångshandskar och skyddsglasögon vid hantering av kemikalier. Skydda hud, ögon och slemhinnor och byt handskar ofta vid hantering av prover. Ytterligare information finns i tillämpliga säkerhetsdatablad (Safety Data Sheet, SDS). Dessa är tillgängliga online i PDF-format på www.qiagen.com/safety där du kan hitta, granska och skriva ut säkerhetsdatablad för alla kit och kitkomponenter från QIAGEN.

Hantera alla prover, begagnade kassetter och överföringspipetter som om de kunde överföra smittfarliga ämnen. Följ alltid de säkerhetsåtgärder som föreskrivs i motsvarande säkerhetsföreskrifter, till exempel Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI) *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline (M29)*, eller annan lämplig dokumentation.

Följ din institutions säkerhetsrutiner för hantering av biologiska prover. Bortskaffa prover, QIAstat-Dx ME Panel Cartridge och överföringspipetter enligt gällande föreskrifter.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge är en stängd enhet för engångsbruk som innehåller alla reagenser som behövs för provberedning och multiplex real-time RT-PCR i QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Använd inte en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge vars utgångsdatum har passerat, eller som verkar skadad eller läcker. Bortskaffa begagnade eller skadade kassetter i enlighet med alla nationella och lokala hälso- och säkerhetsföreskrifter och lagar.

Följ standardprocedurer för laboratorier för renhållning och dekontaminering av alla arbetsytor. Det finns riktlinjer i publikationer som *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* från Centers for Disease Control and Prevention och National Institutes of Health (www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/biosfty.htm).

Följande information om risker och försiktighetsåtgärder gäller komponenter till QIAstat-Dx ME Panel.



Innehåller: etanol; guanidinhydroklorid, guanidintiocyanat, isopropanol, proteinas K, t-oktylfenoxipolyetoxietanol. Fara! Mycket brandfarlig vätska och ånga. Skadligt vid förtäring eller inandning. Kan vara skadligt vid hudkontakt. Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon. Kan orsaka allergi- eller astmasymptom eller andningssvårigheter vid inandning. Kan göra att man blir dåsig eller omtöcknad. Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra. Frätande för luftvägarna. Får inte utsättas för värme/gnistor/öppen låga/heta ytor. Rökning förbjuden. Inandas inte damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd. Använd andningsskydd. VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om detta går lätt att göra. Fortsätt att skölja. Vid exponering eller oro: Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. För personen till frisk luft och placera i ett läge där det är bekvämt att andas.

Försiktighetsåtgärder för laboratorier

För att skydda mot eventuell kontaminering av provet och arbetsområdet bör vanliga säkerhets- och rengöringsprocedurer för laboratorier användas, inklusive följande försiktighetsåtgärder:

- Prover bör behandlas i ett biosäkerhetsskåp eller på en liknande ren yta för att säkerställa att användaren är skyddad. Om ett biosäkerhetsskåp inte används bör en "dead air box" (t.ex. En AirClean PCR-arbetsstation), ett stänkskydd (t.ex. Bel-Art Scienceware Splash Shields) eller ett ansiktsskydd användas när proverna förbereds.
- Ett biosäkerhetsskåp som används för att utföra CSF-patogentester (t.ex. odling) ska inte användas för provberedning eller laddning av kassetter.
- Före bearbetning av prover, rengör arbetsområdet noggrant med ett lämpligt rengöringsmedel, exempelvis nyberett 10 % blekmedel eller liknande desinfektionsmedel. Torka av desinficerade ytor med vatten för att undvika att rester ansamlas, eventuell skada på provet eller störningar från desinfektionsmedel.
- Prover och kassetter bör behandlas var för sig och ej samtidigt.
- Använd rena handskar för att avlägsna material från bulkförpackningspåsar och återförslut bulkförpackningspåsar när de inte används.
- Byt handskar och rengör arbetsområdet mellan varje prov.
- Kassera använda kassetter i en lämplig behållare för biologiskt farliga ämnen omedelbart efter att körningen har slutförts.
- Undvik överdriven hantering av kassetter efter testkörningar.
- Undvik att skada kassetten.
- Använd rena handskar för att avlägsna material från bulkförpackningslådor och återförslut bulkförpackningarna när de inte används.

Förvaring och hantering av reagenser

Förvara QIAstat-Dx ME Panel Cartridge i ett torrt, rent förvaringsutrymme i rumstemperatur (15–25 °C). Avlägsna inte QIAstat-Dx ME Panel Cartridge eller överföringspipetterna från deras individuella förpackning förrän de ska användas. Under dessa förutsättningar kan QIAstat-Dx ME Panel Cartridge förvaras tills utgångsdatumet som står tryckt på de individuella förpackningarna. Utgångsdatumet ingår dessutom i streckkoden till QIAstat-Dx ME Panel Cartridge och kan läsas av QIAstat-Dx Analyzer 1.0 när kassetten förs in i instrumentet inför testkörning.

Hantering, förvaring och beredning av prover

CSF-prover ska tas och hanteras enligt rekommenderade förfaranden.

Rekommenderade förvaringsförhållanden för CSF-prover är i rumstemperatur (15–25 °C) i upp till 12 timmar.

Procedur

Intern kontroll

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge inkluderar en intern kontroll för hela processen, som är titrerade *Schizosaccharomyces pombe*, en jäst (svamp) som ingår i kassetten i torkad form och rehydreras vid provladdning. Detta interna kontrollmaterial verifierar alla steg i analysprocessen, inklusive provhomogenisering, lysering av virala och cellulära strukturer (genom kemisk och mekanisk sönderdelning), rening av nukleinsyror, omvänd transkription och real-time PCR.

En positiv signal för den interna kontrollen indikerar att alla processteg som har utförts av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge har lyckats.

En negativ signal för den interna kontrollen påverkar inte positiva resultat för påträffade och identifierade mål, men den ogiltiggör alla negativa resultat i analysen. Därför bör testet upprepas om den interna kontrollsignalen är negativ.

Protokoll: prover med cerebrospinalvätska

Provtagning, transport och förvaring

CSF-proverna bör tas via lumbalpunktion och ska inte centrifugeras.

Ladda ett prov på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

1. Rengör arbetsområdet noggrant med nyberett 10 % blekmedel (eller lämpligt desinfektionsmedel). Skölj därefter med vatten.
2. Öppna förpackningen till QIAstat-Dx ME Panel Cartridge med hjälp av rivskärorna på förpackningens sidor (figur 4).

VIKTIGT: När förpackningen är öppen ska provet laddas i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge och laddas i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 inom 120 minuter.



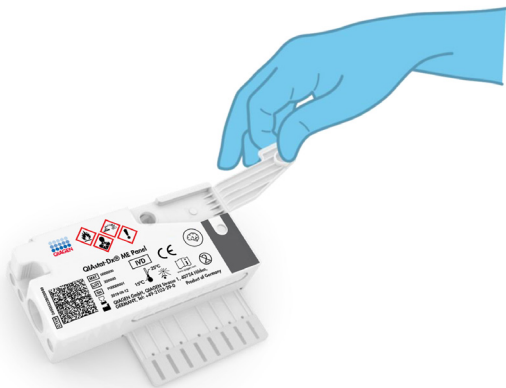
Figur 4. Öppna QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

3. Avlägsna QIAstat-Dx ME Panel Cartridge från förpackningen och placera den så att streckkoden på etiketten är riktad mot dig.
4. Skriv provinformation manuellt eller fäst en provinformationsetikett på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Kontrollera att etiketten är korrekt fastsatt och inte förhindrar att locket öppnas (figur 5).



Figur 5. Provinformationsplacering på QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.

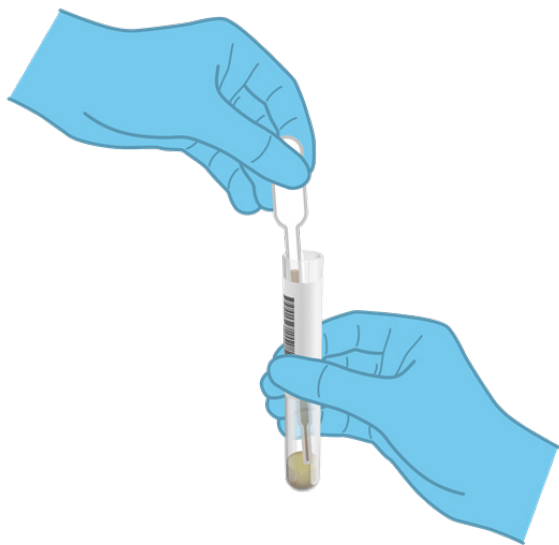
5. Öppna huvudportens provlock på framsidan av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (figur 6).



Figur 6. Öppna huvudportens provlock.

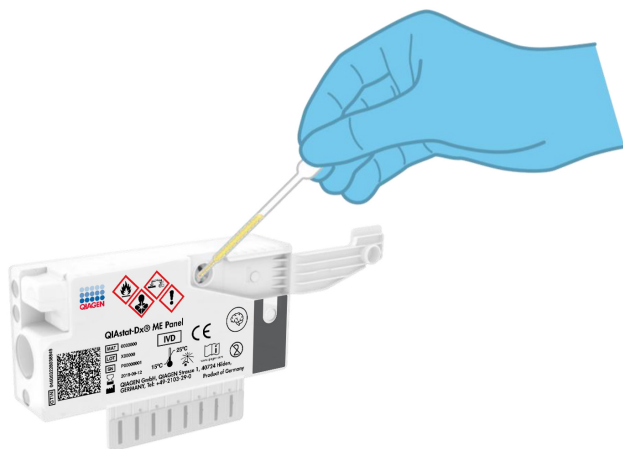
6. Öppna provröret med provet som ska testas. Använd den medföljande överföringspipetten för att dra upp vätska till pipettens andra markeringslinje (dvs. 200 µl) (figur 7).

VIKTIGT: Dra inte in luft i pipetten. Om luft dras upp i pipetten ska du försiktigt återföra provvätskan i pipetten till provröret och sedan dra upp vätska på nytt.



Figur 7. Dra upp prov i den medföljande överföringspipetten.

7. Överför försiktigt 200 μ l av provet till huvudporten på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge med hjälp av den medföljande överföringspipetten för engångsbruk (figur 8).



Figur 8. Överföra prov till huvudporten på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Starta QIAstat-Dx Analyzer 1.0

1. Slå PÅ QIAstat-Dx Analyzer 1.0 genom att trycka på knappen **On/Off** (På/Av) på framsidan av instrumentet.
OBS! Strömbrytaren på den analytiska enhetens baksida måste vara i "I"-läget. Statuslamporna på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 börjar lysa blått.
2. Vänta tills huvudskärmen visas och statuslamporna för QIAstat-Dx Analyzer 1.0 lyser med grönt fast sken.
3. Logga in på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 med användarnamn och lösenord.
OBS! Skärmen Login (Inloggning) visas om User Access Control (användaråtkomstkontroll) har aktiverats. Om User Access Control (Användaråtkomstkontroll) inte har aktiverats kommer du inte att behöva ange namn/lösenord och huvudskärmen visas.
4. Om programvaran för analysdefinitionsfilen inte har installerats på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ska du följa installationsanvisningarna innan du kör testet (se Bilaga A: Installera analysdefinitionsfilen på sidan 73 för mer information).

Köra ett test

1. Tryck på knappen Run Test (Kör test) längst upp till höger på pekskärmen på QIAstat-Dx Analyzer 1.0.
2. När du uppmanas till det ska du skanna streckkoden med prov-ID på CSF-provröret med provet eller skanna provinformationsstreckkoden som finns överst på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (se steg 3) med den inbyggda främre streckkodsläsaren på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (Figur 11).
OBS! Det går även att ange prov-ID med det virtuella skrivbordet på pekskärmen genom att trycka på fältet Sample ID (Prov-ID).
OBS! Beroende på den valda systemkonfigurationen kan du behöva ange patient-ID vid denna tidpunkt.
OBS! Anvisningar från QIAstat-Dx Analyzer 1.0 visas i Instructions Bar (Instruktionslist) längst ner på pekskärmen.



Figur 11. Skanna streckkoden med prov-ID.

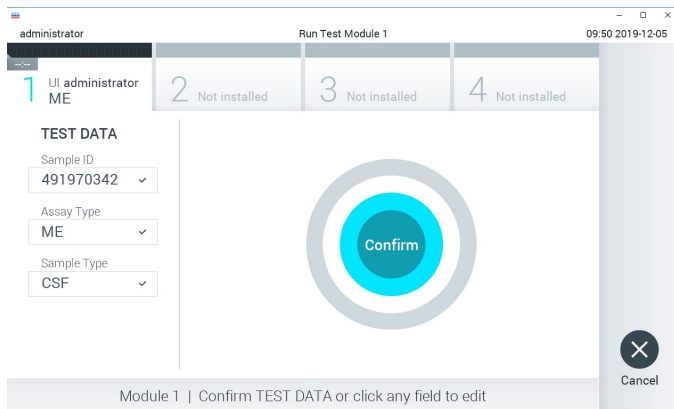
3. När du uppmanas till det ska du skanna streckkoden för den QIAstat-Dx ME Panel Cartridge som ska användas (figur 12). QIAstat-Dx Analyzer 1.0 känner automatiskt av vilken analys som ska köras baserat på kassettenns streckkod.

OBS! QIAstat-Dx Analyzer 1.0 accepterar inte en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge med passerat utgångsdatum, begagnade kassetter eller kassetter för metoder som inte har installerats på enheten. I dessa fall visas ett felmeddelande och QIAstat-Dx ME Panel Cartridge kommer att avvisas. Se *bruksanvisningen för QIAstat-Dx Analyzer 1.0* för mer information om analysinstallation.



Figur 12. Skanna streckkod för QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.

4. Skärmen Confirm (Bekräfta) visas. Granska inmatade data och utför alla nödvändiga ändringar genom trycka på motsvarande fält på pekskärmen och redigera informationen.
5. Tryck på Confirm (Bekräfta) när alla visade data stämmer. Vid behov kan du trycka på motsvarande fält för att redigera dess innehåll eller trycka på Cancel (Avbryt) för att avbryta testet (figur 13).



Figur 13. Bekräfta inmatning av provdata.

6. Kontrollera att båda provlocken på svabbporten och huvudporten på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge är stängda. När kassettingångsporten överst på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 öppnas automatiskt för du in QIAstat-Dx ME Panel Cartridge med streckkoden vänd åt vänster och reaktionskamrarna vända nedåt (figur 14).

OBS! Du behöver inte skjuta in QIAstat-Dx ME Panel Cartridge i QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Placera den korrekt i kassettingångsporten så kommer QIAstat-Dx Analyzer 1.0 automatiskt att föra in kassetten i den analytiska enheten.

OBS! Svabbporten används inte för QIAstat-Dx ME Panel-analysen.



Figur 14. Förä in QIAstat-Dx ME Panel Cartridge i QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

7. När QIAstat-Dx ME Panel Cartridge detekteras stänger QIAstat-Dx Analyzer 1.0 automatiskt locket på kassettingångsporten och startar testkörningen. Laboranten behöver inte göra något annat för att starta körningen.

OBS! QIAstat-Dx Analyzer 1.0 accepterar ingen annan QIAstat-Dx ME Panel Cartridge än den som användes och skannades under testkonfigurationen. Om någon annan kassett matas in kommer ett fel att uppstå och kassetten kommer att matas ut automatiskt.

OBS! Fram till denna tidpunkt är det möjligt att avbryta körningen genom att trycka på knappen Cancel (avbryt) i det nedre högra hörnet på pekskärmen.

OBS! Beroende på systemkonfigurationen kan laboranten behöva ange sitt lösenord på nytt för att starta testkörningen.

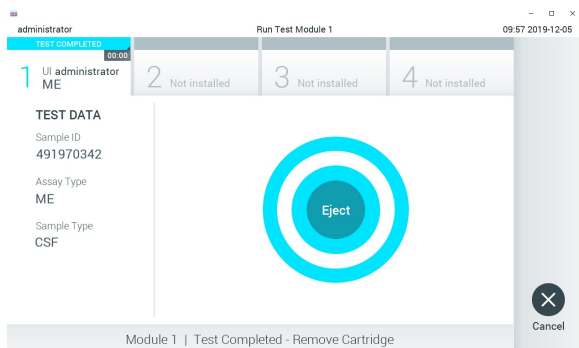
OBS! Luckan till kassettingångsporten kommer att stängas automatiskt efter 30 sekunder om det inte finns någon QIAstat-Dx ME Panel Cartridge i porten. Om detta sker ska du upprepa rutinen från steg 18.

8. Medan testet körs, visas kvarvarande körningstid på pekskärmen.


9. När testet har slutförts visas skärmen Eject (Mata ut) (figur 15) och statusfältet **Module** (Enhet) visar testresultaten som något av följande alternativ:

- **TEST COMPLETED** (SLUTFÖRT TEST): Testet har slutförts utan fel.
- **TEST FAILED** (MISSLYCKAT TEST): Ett fel uppstod under testkörningen.
- **TEST CANCELLED** (AVBRUTET TEST): Användaren avbröt testet.

VIKTIGT: Om testet misslyckas, kontakta teknisk support.



Figur 15. Skärmen Eject (Mata ut).

10. Tryck på  Eject (Mata ut) på pekskärmen för att ta ut QIAstat-Dx ME Panel Cartridge och bortskaffa den i enlighet med alla nationella och lokala hälso- och säkerhetsföreskrifter och lagar. QIAstat-Dx ME Panel Cartridge bör avlägsnas när kassettingångsporten öppnas och kassetten matas ut. Om kassetten inte avlägsnas inom 30 sekunder kommer den automatiskt att flyttas tillbaka in i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 och luckan till kassettingångsporten kommer att stängas. Om detta sker trycker du på Eject (Mata ut) för att öppna luckan till kassettingångsporten och ta bort kassetten.

VIKTIGT: Begagnade QIAstat-Dx ME Panel Cartridge måste kasseras. Det är inte möjligt att återanvända kassetter för test som har påbörjats men därefter avbrutits av operatören, eller där fel påträffades.

11. När QIAstat-Dx ME Panel Cartridge har matats ut visas skärmen Results Summary (Resultatsammanfattning). Tryck på Run Test (kör test) för att påbörja en ny testkörning.

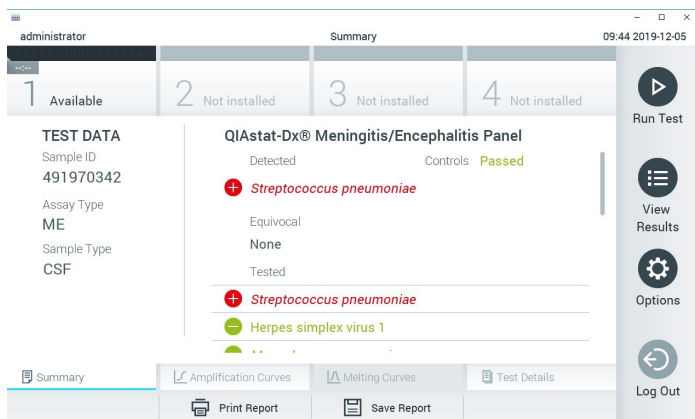
OBS! Se *bruksanvisningen för QIAstat-Dx Analyzer 1.0* för mer information om hur du använder QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Avläsning av resultat

OBS! Bilderna på QIAstat-Dx Analyzer 1.0-skärmen i det här avsnittet är avsedda som exempel och representerar inte nödvändigtvis de specifika patogenresultat som tillhandahålls för QIAstat-Dx ME Panel.

Visa resultat



QIAstat-Dx Analyzer 1.0 tolkar och sparar testresultat automatiskt. Efter utmatning av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge visas skärmen Results Summary (Resultatsammanfattning) automatiskt (figur 16).



Figur 16. Exempel på skärmen Results Summary (Resultatsammanfattning) som visar Test Data (Testdata) på vänster panel och Test Summary (Testsammanfattning) i huvudpanelen.

Huvuddelen av skärmen visar följande listor och använder färgkodning och symboler för att indikera resultat:

- Den första listan, under rubriken **Detected** (Detekterade), inkluderar alla detekterade och identifierade patogen i provet. Dessa markeras med ett rött **+**-tecken.

- Den andra listan under rubriken **Equivocal** (Tvetydiga) används inte. Tvetydiga resultat tillämpas inte för QIAstat-Dx ME Panel, därför kommer listan **Equivocal** (Tvetydiga) alltid att vara tom.
- Den tredje listan, under rubriken **Tested** (Testade), inkluderar alla patogen som har testats i provet. Detekterade och identifierade patogen i provet föregås av ikonen  och är röda. Patogen som har testats men ej detekterats föregås av ikonen  och är gröna. Ogiltiga patogen visas också i den här listan.

OBS! Detekterade och identifierade patogen i provet visas både i listan **Detected** (Detekterade) och i listan **Tested** (Testade).

Om ett test inte slutfördes korrekt visas meddelandet **Failed** (Misslyckat test) följt av en specifik felkod.

Följande testdata visas på skärmens vänstra sida:


- Sample ID (Prov-ID)
- Patient-ID (om tillämbart)
- Assay Type (Analystyp)
- Sample Type (Provtyp)

Mer information om analysen finns tillgängligt beroende på operatörens åtkomsträttigheter, via flikarna längst ner på skärmen (t.ex. förstärkningsdiagram och testinformation).

En rapport med analysdata kan exporteras till ett externt USB-minne. Sätt in USB-minnet i en av USB-portarna på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 och tryck på Save Report (Spara rapport) längst ner på skärmen. Rapporten kan exporteras senare genom att välja testet från listan View Result (Visa resultat).

Rapporten kan också skickas till skrivaren genom att trycka på Print Report (Skriv ut rapport) längst ner på skärmen.

Visa förstärkningsgrafer

För att visa testförstärkningsgrafer för de detekterade patogenen trycker du på fliken  Amplification Curves (Förstärkningsgrafer) (figur 17).



Figur 17. Skärmen Amplification Curves (Förstärkningsgrafer) (fliken PATHOGENS (patogen)).

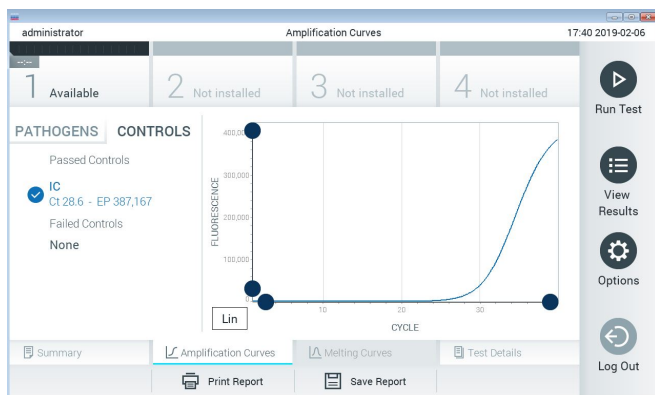
Information om testade patogen och kontroller visas till vänster och förstärkningsgraferna visas i mitten.

OBS! Om User Access Control (Användaråtkomstkontroll) har aktiverats på QIAstat-Dx Analyser 1.0 är skärmen Amplification Curves (Förstärkningsgrafer) endast tillgänglig för operatörer med åtkomstbehörighet.

Tryck på fliken PATHOGENS (Patogen) till vänster för att visa de diagram som motsvarar de testade patogenen. Tryck på patogenens namn för att välja vilka patogen som ska visas i förstärkningsdiagrammet. Det går att välja enstaka, flera eller inga patogen. Varje patogen i vällistan kommer att tilldelas en färg som motsvarar förstärkningsgrafan som associeras med den patogenen. Patogen som ej har valts visas i grått.

Motsvarande C_T-värden och värden för slutpunktsfluorescens (Endpoint Fluorescence, EP) visas under varje patogennamn.

Tryck på fliken CONTROLS (Kontroller) till vänster för att visa kontrollerna för förstärkningsdiagrammet. Tryck på cirkeln intill kontrollens namn för att markera eller avmarkera den (figur 18).




Figur 18. Skärmen Amplification Curves (Förstärkningsgrafer) (fliken CONTROLS (kontroller)).

Förstärkningsdiagrammet visar datakurvan för valda patogen och kontroller. För att välja mellan logaritmisk eller linjär skala för y-axeln trycker du på knappen Lin (Linjär) eller Log (Logaritmisk) i diagrammets nedre vänstra hörn.

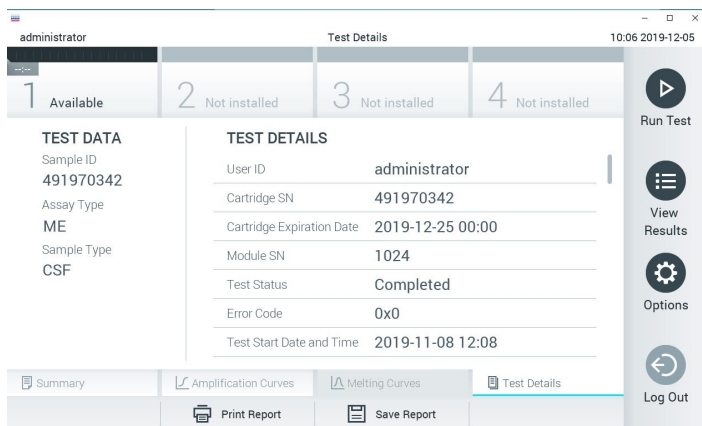
X- och Y-axelns skala kan justeras med de ● blå reglagen för varje axel. Tryck på och håll kvar ett blått reglage och flytta det till önskad plats på axeln. Flytta det blå reglaget till origo för att återgå till standardvärden.

Visa testinformation

Tryck på  Test Details (Testinformation) i flikmenylisten längst ner på pekskärmen för att granska resultaten mer ingående. Bläddra neråt för att se hela rapporten.


Följande Test Details (Testinformation) visas mitt på skärmen (figur 19):

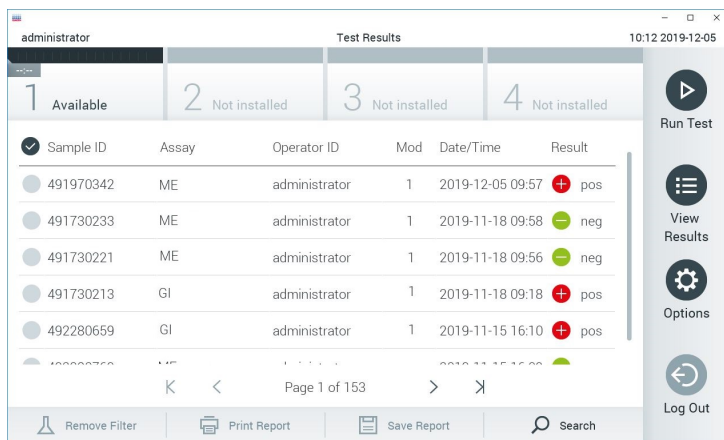
- User ID (Laborant-ID)
- Cartridge SN (Kassetts serienummer)
- Cartridge expiration date (Kassetts utgångsdatum)
- Module SN (Enhetens serienummer)
- Test status (Completed, Failed, Canceled by operator) (Teststatus (Slutförd, Misslyckades, Avbröts av operatören))
- Error Code (Felkod) (om tillämpligt)
- Test start date and time (Startdatum och -tid för test)
- Test execution time (Testets körningstid)
- Assay Name (Analysnamn)
- Test-ID
- Test Result (Testresultat):
 - **Positive** (Positivt) (minst ett meningit-/encefalitpatogen har detekterats/identifierats)
 - **Negative** (Negativt) (inget meningit-/encefalitpatogen har detekterats)
 - **Failed** (Misslyckat test) (ett fel har uppstått eller så har testet avbrutits av användaren)
- List of analytes (Lista över analyter) som har testats i analysen med C_T och slutpunktfluorescens i fall med positiv signal
- Internal Control (Intern kontroll) med C_T och slutpunktsfluorescens



Figur 19. Exempelskärm som visar Test Data (Testdata) på vänster panel och Test Details (Testinformation) i huvudpanelen.

Läs resultat från föregående test

För att visa resultat från föregående tester som har sparats i resultatarkivet trycker du på  View Results (Visa resultat) från Main Menu (Huvudmeny)-fältet (figur 20).



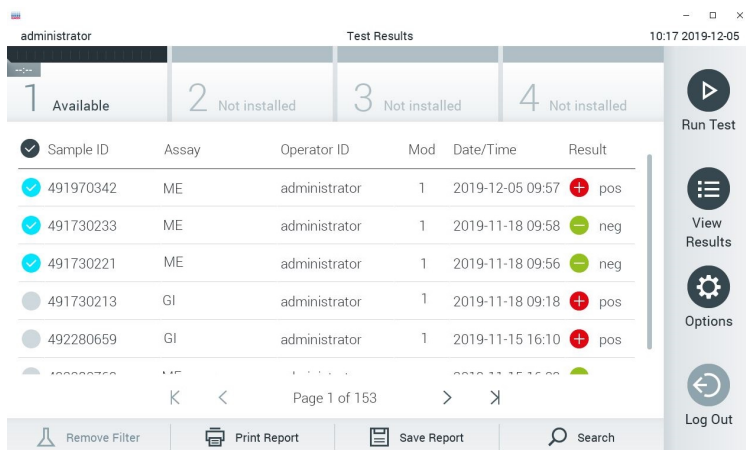
Figur 20. Exempel på skärmen View Results (Visa resultat).

Följande information är tillgänglig för varje genomfört test (figur 21):

- Sample ID (Prov-ID)
- Assay (Analyt) (namn på testanalys, d.v.s. "ME" för Meningitis/Encephalitis Panel)
- Operator ID (Laborant-ID)
- Mod (Enhet) (Analytisk enhet som testet utfördes på)
- Date/Time (Datum/tid) (datum och tid då testet slutfördes)
- Result (Resultat) (Testets utfall: positive (positivt) [pos], negative (negativt) [neg], failed (misslyckades) [fail] eller successful (lyckades) [suc])

OBS! När User Access Control (användaråtkomstkontroll) har aktiverats på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 döljs data som användaren inte har behörighet att visa med asterisker.

Välj ett eller flera testresultat genom att klicka på den grå cirkeln till vänster om dess prov-ID. En bocksymbol visas intill det valda resultatet. Avmarkera testresultaten genom att trycka på bocksymbolen. Hela resultatlistan kan väljas genom att klicka på krysscirkeln i den övre raden (figur 21).



1 Available	2 Not installed	3 Not installed	4 Not installed		
<input checked="" type="checkbox"/> Sample ID	Assay	Operator ID	Mod	Date/Time	Result
<input checked="" type="checkbox"/> 491970342	ME	administrator	1	2019-12-05 09:57	<input checked="" type="checkbox"/> pos
<input checked="" type="checkbox"/> 491730233	ME	administrator	1	2019-11-18 09:58	<input checked="" type="checkbox"/> neg
<input checked="" type="checkbox"/> 491730221	ME	administrator	1	2019-11-18 09:56	<input checked="" type="checkbox"/> neg
<input type="checkbox"/> 491730213	GI	administrator	1	2019-11-18 09:18	<input type="checkbox"/> pos
<input type="checkbox"/> 492280659	GI	administrator	1	2019-11-15 16:10	<input type="checkbox"/> pos
<input type="checkbox"/> 492280659	ME	administrator	1	2019-11-15 16:10	<input type="checkbox"/> pos






Figur 21. Exempel på val av Testresultat på skärmen View Results (Visa resultat).

Tryck var som helst i testraden för att visa resultat för ett specifikt test.

Tryck på en kolumnrubrik (t.ex. Sample ID (prov-ID)) för att sortera listan i stigande eller fallande ordning enligt den aktuella parametern. Listan kan endast sorteras enligt en kolumn i taget.

Kolumnen **Result** (Resultat) visar utfallet för varje test (tabell 2).

Tabell 2. Beskrivningar av testresultaten på skärmen View Results (Visa resultat)

Resultat	Resultat	Beskrivning	Åtgärd
Positive (Positivt)	 pos	Minst en patogen är positiv	Se skärmen Results Summary (Resultatsammanfattning) eller skärmen Result Printout (Resultatutskrift) för patogenspecifika resultat.
Positive with warning (Positivt med varning)	 pos*	Minst en patogen är positiv, men den interna kontrollen misslyckades	Se skärmen Results Summary (Resultatsammanfattning) eller skärmen Result Printout (Resultatutskrift) för patogenspecifika resultat.
Negative (Negativt)	 neg	Inga analyser har detekterats	Se skärmen Results Summary (Resultatsammanfattning) eller skärmen Result Printout (Resultatutskrift) för patogenspecifika resultat.
Failed (Misslyckat test)	 fail	Testet misslyckades på grund av att ett fel uppstod, på grund av att testet avbröts av användaren eller på grund av att inga patogener detekterades och den interna kontrollen misslyckades.	Upprepa testet med en ny kassett. Acceptera resultatet för det upprepade testet. Kontakta QIAGENs tekniska service för ytterligare instruktioner om felet kvarstår.
Successful (Lyckad)	 Suc	Testet är antingen positivt eller negativt men laboranten har inte åtkomstbehörighet för att visa testresultaten.	Logga in med en användarprofil som har behörighet att visa resultaten.

Tryck på Save Report (Spara rapporten) för att spara rapporter för de valda resultaten i PDF-format på ett externt USB-minne.

Välj rapporttyp: List of Tests (Lista över test) eller Test Reports (Testrapporter).

Tryck på Search (Sök) för att söka efter testresultat baserat på Sample ID (Prov-ID), Assay (Analys) och Operator ID (Användar-ID). Ange söksträngen med det virtuella skrivbordet och tryck på Enter (Retur) för att påbörja sökningen. Sökresultaten kommer endast att visa poster som innehåller söktexten.

Om resultatfilen har filtrerats kommer sökningen endast att tillämpas på den filtrerade listan.

Tryck på och håll kvar en kolumnrubrik för att tillämpa ett filter enligt den parametern. För vissa parametrar, t.ex. Sample ID (Prov-ID) kommer det virtuella tangentbordet att visas så att söksträngen för filtret kan anges.

För andra parametrar, till exempel Assay (Analys), kommer en dialogruta att öppnas med en lista över de analyser som lagras i arkivet. Välj en eller flera analyser för att endast filtrera de test som utfördes med de valda analyserna.






Symbolen  till vänster om en kolumnrubrik indikerar att kolumnens filter är aktivt.

Du kan ta bort ett filter genom att trycka på knappen Remove Filter (Ta bort filter) i undermenyfältet.

Exportera resultat till ett USB-minne

Välj Save Report (Spara rapport) från valfri flik på skärmen View Results (Visa resultat) för att exportera och spara en kopia av testresultatet i PDF-format på ett USB-minne (figur 22 till figur 24). USB-porten sitter på framsidan av QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Tolkning av resultaten i PDF-filen visas i tabellen nedan.

Tabell 3. Tolkning av testresultat i PDF-rapporter.

	Resultat	Symbol	Beskrivning
Patogenresultat	Detected (Detekterad)		Patogen detekterad
	Not Detected (Ej detekterad)	Ingen symbol	Patogen ej detekterad
Teststatus	Invalid (Ogiltigt)	Ingen symbol	Den interna kontrollen misslyckades. Det finns <u>ingen</u> giltigt resultat för detta mål och provet bör testas igen.
	Completed (Slutfört)		Testet har slutförts och den interna kontrollen och/eller ett eller flera mål detekterades.
Interna kontroller	Failed (Misslyckat test)		Testet misslyckades.
	Passed (Godkänd)		Den interna kontrollen godkändes
	Failed (Misslyckat test)		Den interna kontrollen misslyckades



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

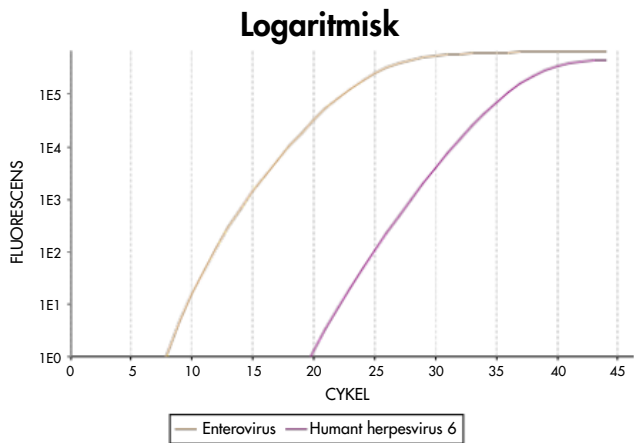
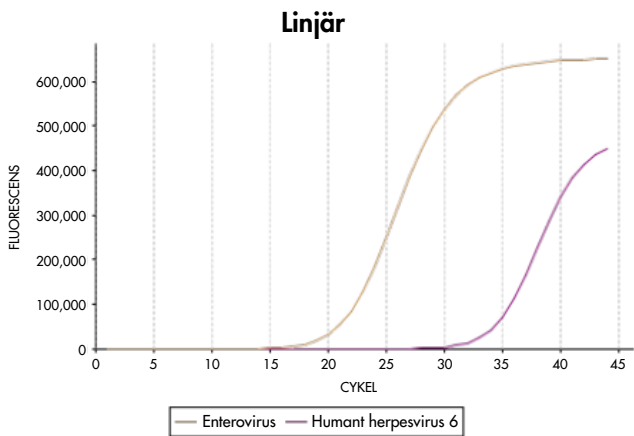
Figur 22. Provestrapport

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. Provestrapport med information om testet



Figur 24. Provtestrapport med analysdata.

Skriva ut resultat

Kontrollera att en skrivare har anslutits till QIAstat-Dx Analyzer 1.0 och att rätt drivrutin har installerats. Välj Print Report (Skriv ut rapport) för att skriva ut en kopia av PDF-testresultaten på skrivaren.

Tolkning av resultat

Ett resultat för en meningit-/encefalitorganism tolkas som **Positive** (Positivt) när motsvarande PCR-analys är positiv.

Tolkning av intern kontroll

Resultat för intern kontroll ska tolkas enligt tabell 4.

Tabell 4. Tolkning av resultat för intern kontroll

Kontrollresultat	Förklaring	Åtgärd
Passed (Godkänd)	Den interna kontrollen förstärktes korrekt	Körningen har slutförts. Alla resultat är giltiga och kan rapporteras. Detekterade patogen har rapporterats som positiva och ej påträffade patogen rapporteras som negativa .
Failed (Misslyckat test)	Den interna kontrollen misslyckades	Positiva påträffade patogen har rapporterats men alla negativa resultat (testade men påträffade inte patogen) är ogiltiga. Upprepa testet med en ny QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.

Kvalitetskontroll

För att säkerställa en enhetlig produktkvalitet testas varje lot QIAstat-Dx ME Panel med fastlagda testkriterier enligt QIAGENs ISO-certifierade kvalitetshanteringssystem.

Begränsningar

- Resultat från QIAstat-Dx ME Panel bör inte användas som den enda grunden för diagnos, behandling eller andra patientvårdsbeslut.
- Positiva resultat innebär inte att korsinfektion med organismer som inte ingår i QIAstat-Dx ME Panel inte kan förekomma. De detekterade organismerna behöver inte vara sjukdomens definitiva orsak. Negativa resultat utesluter inte infektion i centrala nervsystemet (Central Nervous System, CNS), eftersom alla potentiella etiologiska organismer inte detekteras med denna analys. De patogener som QIAstat-Dx ME Panel riktar in sig på kan dessutom förekomma i lägre koncentrationer under detektionsgränsen för systemet.
- Alla organismer som associeras med CNS-infektion detekteras inte med det här testet och känsligheten vid klinisk användning kan avvika från den som beskrivs på bipacksedeln.
- QIAstat-Dx ME Panel är inte avsedd för testning av prover som tagits från medicintekniska enheter i centrala nervsystemet.
- Ett negativt resultat med ME Panel innebär inte att syndromet inte kan vara en infektion. Negativa analysresultat kan bero på flera faktorer och deras kombinationer, inklusive misstag vid provhantering, variation hos nukleinsyrasekvenserna som analysen fokuserar på, infektion på grund av organismer som inte ingår i analysen, organismnivåer hos inkluderade organismer som ligger under detektionsgränsen för analysen samt användning av vissa mediciner, behandlingar eller ämnen.
- QIAstat-Dx ME Panel är inte avsedd för testning av andra prover än de som beskrivs i den här bruksanvisningen. Testprestandaegenskaperna har endast bestämts med CSF.
- QIAstat-Dx ME Panel är avsedd för användning tillsammans med god vårdpraxis (t.ex. för organisminsamling, serotypning och/eller testning av antimikrobiell benägenhet). Resultaten från QIAstat-Dx ME Panel måste tolkas av utbildad vårdpersonal tillsammans med all relevant klinisk information, laboratorieresultat och epidemiologisk bakgrund.

- The QIAstat-Dx ME Panel kan endast användas med QIAstat-Dx Analyzer 1.0. *
- QIAstat-Dx ME Panel är en kvalitativ analys som inte ger något kvantitativt värde för detekterade organismer.
- Bakteriella, virala och svampbaserade nukleinsyror kan förekomma in vivo, även om organismen inte är livskraftig eller smittsam. Detektion av en målmarkör betyder inte att motsvarande organism har orsakat infektionen eller de kliniska symtomen.
- Detektion av bakteriella, virala eller svampbaserade nukleinsyror beror på korrekt provtagning, hantering, transport, förvaring och laddning av prov i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Felaktig användning av något av de ovanstående förfarandena kan leda till felaktiga resultat, inklusive falska positiva eller falska negativa resultat.
- Analysens känslighet och specificitet för de specifika organismerna eller för alla organismer i kombination är inneboende prestandaparametrar för en viss analys och varierar inte beroende på prevalens. Å andra sidan beror såväl positiva som negativa predikativa värden för ett testresultat på sjukdomens/organismens prevalens. Observera att en högre prevalens ökar sannolikheten för det positiva predikativa värdet för ett testresultat medan lägre prevalens ökar sannolikheten för det negativa predikativa värdet för ett testresultat.
- Oavsiktlig kontaminering av CSF-provet med *Propionibacterium acnes* – en vanlig opportunistisk hudfloraorganism – kan generera en oväntad signal (lågpositiv) för *Mycoplasma pneumoniae*-mål i QIAstat-Dx ME Panel. Standardhantering av CSF-prover bör förhindra denna potentiella kontaminering.
- Resultat som erhöles under saminfektionsstudien i den analytiska verifieringen visar på en potentiell hämning av HSV1-detektion när *S.pneumoniae* förekommer i samma prov. Eftersom den här effekten observerades även vid låga koncentrationer av *S.pneumoniae* bör negativa resultat för HSV1 i prover positiva för *S.pneumoniae* tolkas med försiktighet. Motsatt effekt (hämning av *S.pneumoniae* när HSV1 förekommer i samma prov) observerades inte vid den högsta testade koncentrationen av HSV1 (1,00E+05 TCID₅₀/ml).

* DiagCORE Analyzer-instrument som kör QIAstat-Dx-programversion 1.4 eller senare kan användas som alternativ till QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Prestandaegenskaper

Klinisk prestanda

Prestandaegenskaperna för QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel utvärderades i en retrospektiv klinisk prestandaobservationsstudie vilken innefattade testning av 585 kvalificerade kvarvarande prover med cerebrospinalvätska (CSF) som erhållits med lumbarpunktur från patienter med tecken och symptom på meningit och/eller encefalit med hjälp av QIAstat-Dx ME Panel vid 3 kliniska testplatser i Europa (Tabell 5).

Tabell 5. Antal deltagare per klinisk testplats

Platser	Antal kvalificerade prov
Tyskland	200
Frankrike	194
Danmark	191
Totalt	585

Tabell 6 ger en sammanfattning av demografisk information för prover som ingick i studien.

Tabell 6. Sammanfattning av demografin för den kliniska prestandastudien

Variable (Varierande)	Subgroup (Delgrupp)	N	%
Age Group (Åldersgrupp)	< 2 år	9	1,55
	2–17 år	24	4,15
	18–64 år	319	55,09
	Över 65 år	212	36,61
	N.S.	15	2,60
Kön	Kvinnor	282	48,70
	Män	282	48,70
	N.S.	15	2,60

Prestandan för QIAstat-Dx ME Panel utvärderades genom att jämföra testresultaten för QIAstat-Dx ME Panel mot FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel. I de fall metoderna inte var samstämmiga löstes avvikelserna genom att bedöma testresultat från vårdpraxis på platsen (RT-PCR eller odling).

Av 585 kvalificerade prov producerade 579 ett utvärderingsbart resultat. Konstruerade prov (n=367) inkluderades för att utvärdera prestanda för patogen med låg prevalens (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, Enterovirus, Herpes Simplex-virus 1 och Humant Parechovirus) samt för *Mycoplasma pneumoniae* och *Streptococcus pyogenes*. För varje patogen som konstruerades, spetsades de valda stammarna i en negativ klinisk matris i minst 10 olika prover eller pooler med negativ CSF. Efter beredning randomiserades och blindades de artificiella provena och skickades sedan till var och en av de kliniska testplatserna inom ramen för standardarbetsflödet. Tabell 7 visar de prover som inkluderats i prestandaberäkningen.

Tabell 7. Distribution för analyserade och konstruerade kliniska prover

Variable (Varierande)	Subgroup (Delgrupp)	N	%
Sample Type (Provtyp)	Kliniskt	579	61,20
	Konstruerat	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

Positiv överensstämmelse i procent (Positive Percent Agreement, PPA) beräknades som $100\% \times (TP/(TP+FN))$. Sanna positiva värden (True Positive, TP) indikerar att både QIAstat-Dx ME Panel och referens-/jämförelsemetoden gav ett positivt resultat för den specifika analyten och falska negativa resultat (False Negative, FN) indikerar att QIAstat-Dx gav ett negativt resultat medan jämförelseresultatet var positivt. Negativ överensstämmelse i procent (Negative Percent Agreement, NPA) beräknades som $100\% \times (TN/(TN+FP))$. Sanna negativa värden (True Negative, TN)

indikerar att både QIAstat-Dx ME Panel och referens-/jämförelsemetoden gav ett negativt resultat och falska positiva resultat (False Positive, FP) indikerar att QIAstat-Dx ME Panel gav positiva resultat medan jämförelseresultatet var negativt. Det exakta binomiala tvåsidiga 95 % konfidensintervallet beräknades. Tabell 8 visar övergripande prestanda (PPA och NPA) för alla patogen i QIAstat-Dx ME Panel när kliniska och konstruerade prover läggs ihop. Tabell 8 listar PPA- och NPA-resultat för QIAstat-Dx ME Panel. För PPA anger varje mål om prestandaberäkningen baseras på kliniska prover, konstruerade prover eller en kombination. NPA rapporteras endast baserat på kliniska prover.

Tabell 8. Bedömning av acceptanskriterier för klinisk prestanda avseende känslighet och specificitet – efter oförenlighetsanalys av SoC-testet

Patogentyp	Mål	Testningskälla	PPA			NPA		
			TP/ (TP+FN)	%	95 % KI	TN/ (TN+FP)	%	95 % KI
Alla	Total	Kliniskt	140/147	95,24	90,50%- 97,67 %	7381/7386	99,93%	99,84%- 99,97%
Bakterier	<i>Escherichia coli K1</i>	Kliniskt	1/1	100,00%	20,65%- 100,00%	579/579	100,00%	99,34%- 100,00%
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Kliniskt	4/4	100,00%	51,01%- 100,00%	573/575	99,65%	98,74%- 99,90%
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Kliniskt	1/1	100,00%	20,65%- 100,00%	578/578	100,00%	99,34%- 100,00%
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Konstruerat	61/61	100,00%	94,08%- 100,00%	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Kombinerat	66/66	100,00%	94,5%- 100,00%	578/578	100,00%	99,34%- 100,00%
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Kombinerat	63/64	98,44%	91,67%- 99,72%	576/576	100,00%	99,34%- 100,00%
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Kliniskt	16/16	100,00%	80,64%- 100,00%	563/563	100,00%	99,32%- 100,00%
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Konstruerat	61/61	100,00%	94,08%- 100,00%	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
	Bakterier överlag	Kliniskt	26/26	100,00%	87,13%- 100,00%	3447/3449	99,94%	99,79%- 99,98%

Fortsätter på nästa sida

Tabell 8. (fortsätter från föregående sida)

Patogentyp	Mål	Testningskälla	PPA			NPA		
			TP/ (TP+FN)	%	95 % KI	TN/ (TN+FP)	%	95 % KI
Virus	Enterovirus	Kombinerat	66/69	95,65%	87,98%- 98,51%	570/570	100,00%	99,33%- 100,00%
	Herpes Simplex-virus 1 (HSV-1)	Kliniskt	20/20	100,00%	83,89%- 100,00%	561/561	100,00%	99,32%- 100,00%
	Herpes Simplex-virus 2 (HSV-2)	Kliniskt	23/25	92,00%	75,03%- 97,78%	555/555	100,00%	99,31%- 100,00%
	Humant Parechovirus (HPeV)	Konstruerat	59/59	100,00%	93,89%- 100,00%	579/579	100,00%	99,34%- 100,00%
	Humant herpesvirus 6 (HHV-6)	Kliniskt	10/11	90,91%	62,26%- 98,38%	568/569	99,82%	99,01%- 99,97%
	Varicella-zostervirus	Kliniskt	52/55	94,55%	85,15%- 98,13%	523/525	99,62%	98,62%- 99,90%
	Virus överlag	Kliniskt	113/120	94,17%	88,45%- 97,15%	3356/3359	99,91%	99,74%- 99,97%
Jäst	<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i>	Kliniskt	1/1	100,00%	20,65%- 100,00%	5578/5781	100,00%	99,34%- 100,00%

Elva (11) kassetter (av 596 kassettkörningar) gav inte ett giltigt resultat, vilket gav en precisionsfrekvens på 98,16 % för kassettkörningen.

Slutsats

QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel uppvisade robusta kliniska prestandaegenskaper som ett hjälpmedel vid diagnos av specifika meningit- och/eller encefalitorganismer och resultaten måste användas tillsammans med andra kliniska data, epidemiologiska data och laboratoriedata.

Analytisk prestanda

Känslighet (Detektionsgräns)

Den analytiska sensitiviteten eller detektionsgränsen (Limit of Detection, LoD) definieras som den lägsta koncentrationen vid vilken ≥ 95 % av testade prov ger ett positivt resultat.

LoD för varje QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel-patogen bedömdes genom att analysera spädningar av analytiska prover som beretts från stammar erhållna från kommersiella leverantörer (ZeptoMetrix® och ATCC®).

LoD-koncentrationen bestämdes för totalt 40 patogenstammar. LoD för QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel bestämdes per analyt med utvalda stammar som representerade enskilda patogen som kan detekteras med QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel. Alla provspädningar bereddades med negativ klinisk CSF. För att bekräfta den fastställda LoD-koncentrationen var den nödvändiga detektionsnivån för alla replikat ≥ 95 % .

Minst fyra olika kassettloter och minst tre olika QIAstat-Dx Analyzers användes för LoD-bestämning för varje patogen.

Individuella LoD-värden för varje QIAstat-Dx ME Panel-mål visas i Tabell 9.

Tabell 9. Resultat för detektionsgräns

Patogen	Stam	Leverantör	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. (Stam: MS)	ZeptoMetrix	U/ml	1,26E+01
<i>Escherichia coli</i> K1	Stam 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>	typ b (cap)	ATCC	CFU/ml	3,16E+02
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ e [stam AMC 36-A-7]	ATCC	CFU/ml	2,54E+03

Fortsätter på nästa sida

Tabell 9 (fortsättning från föregående sida)

Patogen	Stam	Leverantör	Enheter	LoD
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 1/2b	ZeptoMetrix	CFU/ml	5,89E+02
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 4b. Stam Li 2	ATCC	CFU/ml	6,64E+03
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapslad)	Serotyp B. M2092	ATCC	CFU/ml	8,28E-02
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapslad)	Serotyp 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 grupp B	ATCC	CFU/ml	3,38E+03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	CFU/ml	7,14E+02
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotyp 1. NCTC 7465	ATCC	CFU/ml	6,22E-01
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotyp 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, art A. Stam 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, art C. Stam G-12	ATCC	TCID ₅₀ /ml	1,58E+01
Enterovirus C	Coxsackievirus A24. Stam DN-19	ATCC	TCID ₅₀ /ml	4,99E+00

Fortsätter på nästa sida

Tabell 9 (fortsättning från föregående sida)

Patogen	Stam	Leverantör	Enheter	LoD
Enterovirus D	EV 70, art D, stam J670/71	ATCC	TCID ₅₀ /ml	4,99E+01
Enterovirus D	Enterovirus D68. Stam US/MO/14-18947	ATCC	TCID ₅₀ /ml	5,06E+02
HHV6	HHV-6A. (Stam: GS) Lysat	ZeptoMetrix	cp/ml	3,13E+04
HHV6	HHV-6B. (Stam: Z29)	ZeptoMetrix	cp/ml	7,29E+04
HPeV	Serotyp 1. Stam Harris	ZeptoMetrix	TCID ₅₀ /ml	1,07E+03
HPeV	Serotyp 3	ZeptoMetrix	TCID ₅₀ /ml	3,38E+01
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	cp/ml	1,71E+02
VZV	Oka	ATCC	TCID ₅₀ /ml	5,00E-02
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotyp D stam WM629, typ 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>	Serotyp B stam R272, typ 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) utökade listan med testade patogenstammar under QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis detektionsgränsstudien (Limit of Detection, LoD) för att bekräfta reaktivitet för detektionssystemet vid förekomst av olika stammar av samma organismer vid en koncentration nära respektive detektionsgräns.

En mängd olika kliniskt relevanta stammar av varje målorganism för QIAstat-Dx ME Panel (inklusivitetsstammar), vilka representerade organismundertyper, stammar och serotyper av olika tidsmässig och geografisk mångfald för varje analyt, inkluderades i studien. Analytisk reaktivitet (inklusivitet) testades i två steg:

- *In vitro*-testning: analytiska prover för varje mål inkluderat i QIAstat-Dx ME Panel testades för att bedöma analysens reaktivitet. En samling med 178 prover representativa för relevanta stammar, undertyper, serotyper och genotyper för de olika organismerna (dvs. ett intervall med olika meningit/encefalitstammar som isolerats från runtom i världen och under olika kalenderår) inkluderades i studien.
- *In silico*-analys: *in silico*-analys utfördes för att bedöma analysreaktivitet för alla primer-sökfragment-oligonukleotidsekvenser som ingick i panelen mot offentligt tillgängliga sekvensdatabaser för att identifiera eventuella möjliga korsreaktioner eller oväntad detektion av primeruppsättningar. Dessutom inkluderades stammar som inte var tillgängliga för *in vitro*-testning i *in silico*-analysen för att bekräfta den förutspådda inklusiviteten för olika stammar av samma organismer.

Tabell 10. Kliniskt relevanta stammar/undertyper detekterade per patogen

Patogen	Kliniskt relevanta stammar/undertyper detekterade
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapslad)	Inkapslade 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>	Serotyp A (<i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i>), serotyp D (<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>), serotyper B och C (<i>C. gattii</i> inklusive alla VGI-, VGII-, VGIII-, VGIV-molekylärtyper)
Humant parechovirus	Alla humana Parechovirus A-stammar med tillgänglig 5'-UTR-sekvens (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 och 19), inklusive echovirus 22 (HPeV 1) och echovirus 23 (HPeV 2). Även om det fanns polyproteinsekvenser för HPeV A-stammar 9, 10, 11, 12, 13 och 15, fanns ingen 5'-UTR-sekvens tillgänglig
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotyper 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
Humant herpesvirus 6	HHV6a och HHV6b
<i>Haemophilus influenzae</i>	Alla inkapslade serotyper (a, b, c, d, e, f) och ej inkapslade stammar (icke typbara, NTHi) inklusive var. <i>H. aegyptus</i>
Enterovirus	Coxsackievirus A (CV-A1 till och med CV-A24), coxsackievirus B (CV-B1 till och med CV-B6), Echovirus (E-1 till och med E-33), Enterovirus A (EV-A71, EV-A76, EV-A89 till och med EV-A92, EV-A119, EV-A120), Enterovirus B (EV-B69, EV-B73 till och med EV-B75, EV-B79, EV-B80 till och med 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 till och med EV-C118), Enterovirus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), Poliovirus (PV-1 till och med PV-3)
<i>Escherichia coli</i> K1	K1-stammar

Stammar som testats för inklusivitet finns i Tabell 11.

Tabell 11. Stammar testade för inklusivitet

Patogen	Stam/serotyp	Leverantör
<i>Escherichia coli</i> K1	Stam C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC
	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC
	Stam Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC
	NCDC Bi 7509-41 Serotyp 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
	Stam H61; O45:K1:H10	NCTC
<i>Haemophilus influenzae</i>	typ b (cap)	ATCC
	Typ e [stam AMC 36-A-7]	ATCC
	Ej typbar [stam Rd KW20]	ATCC
	Ej typbar [stam 180-a]	ATCC
	Typ a [stam AMC 36-A-3]	ATCC
	Typ b [stam Rab]	ATCC
	Typ c [stam C 9007]	ATCC
	Typ d [stam AMC 36-A-6]	ATCC
	Typ f [stam GA-1264]	ATCC
	L-378	ATCC
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 1/2b	ZeptoMetrix
	Typ 4b. Stam Li 2	ATCC
	Typ 1/2a. Stam 2011L-2676	ATCC
	Typ 1/2a. Stam Li 20	ATCC
	Typ 4b	ZeptoMetrix

Fortsätter på nästa sida

Tabell 11 (fortsättning från föregående sida)

Patogen	Stam/serotyp	Leverantör
<i>Escherichia coli</i> K1	serotyp 4b. Stam 1071/53 [LMG 21264, NCTC 10527]	ATCC
	Li 23. Serotyp 4a	ATCC
	FSL J2-064	BEI Resources
	Gibson	ATCC
	EGDe	ATCC
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC
	M129	ZeptoMetrix
	FH-sträng from Eaton-agent [NCTC 10119]	ATCC
	UTMB-10P	ATCC
	MAC	ATCC
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapslad)	Serotyp B. M2092 [CIP 104218, L. Cunningham]	ATCC
	Serotyp Y. M-112 [BO-6]	ATCC
	Serogrupp A, M1027 [NCTC10025]	ATCC
	Serogrupp C, M1628	ATCC
	Serotyp D. M158 [37A]	ATCC
	sekvens med ctrA-genvariant	IDT
	W135	ATCC
	MC58	ATCC
	79 Eur. Serogrupp B	ATCC
Serotyp B. M997 [S-3250-L]	ATCC	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix
	G19 grupp B	ATCC
	Serotyp III. Typstam D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC
	typ III-ST283	ATCC
	MNZ929	BEI Resources

Fortsätter på nästa sida

Tabell 11 (fortsättning från föregående sida)

Patogen	Stam/serotyp	Leverantör
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Typstam H36B - typ Ib	ATCC
	CDC SS700 [A909; 5541], typ 1c	ATCC
	3139 [CNCTC 1/82] Serotyp IV	ATCC
	Z023	ZeptoMetrix
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix
	Serotyp 1. NCTC 7465	ATCC
	Serotyp 4. TIGR4 [JNR.7/87]	ATCC
	Serotyp 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC
	Serotyp 11A. Typ 43	ATCC
	Serotyp 14. VH14	ATCC
	Serotyp 19A. Ungern 19A-6 [HUN663]	ATCC
	Z319; 12F	Zeptomatrix
	<i>Diplococcus pneumoniae</i> ; Typ 3. Stam [CIP 104225]	ATCC
	DCC1476 [Sverige 15A-25]	ATCC
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotyp M1	ZeptoMetrix
	Bruno [CIP 104226]	ATCC
	Z018; Serotyp M58	ZeptoMetrix
	Serotyp M1. MGAS 5005	ATCC
	Lancefields grupp A/C203 S	ATCC
	NCTC 8709 (Typ 6 glansig)	ATCC
	Grupp α, typ 12. Typstam T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC
	Grupp α, typ 14	ATCC
	Grupp α, typ 23	ATCC
	C203 -Typ 3	ATCC

Fortsätter på nästa sida

Tabell 11 (fortsättning från föregående sida)

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

Fortsätter på nästa sida

Tabell 11 (fortsättning från föregående sida)

Patogen	Leverantör	Katalog-ID	Stam/serotyp
Enterovirus C	ATCC	VR-182*	A22 - Chulman
	ATCC	VR-178*	A20 - IH Pool 35
	ATCC	VR-176*	A18 - G-13
	NCTC	0812075v	CV-A21. Stam H06452 472
	NCTC	0812074v	CV-A21. Stam H06418 508
Enterovirus D	ATCC	VR-836	EV 70, art D, stam J670/71
	ATCC	VR-1823	Enterovirus D68. Stam US/MO/14-18947
	ZeptoMetrix	0810237CF	Enterovirus 68. 2007 Isolat
	ATCC	VR-1824	Enterovirus D68. Stam US/IL/14-18952
	ATCC	VR-1197	D68. Stam F02-3607 Corn
	ZeptoMetrix	0810302CF*	Typ 68 Huvudgrupp (09/2014 Isolat 2)
	ATCC	VR-1825	Enterovirus D68. Stam US/KY/14-18953
	ATCC	VR-1826	Enterovirus D68. Stam Fermon
	BEI-resurser	NR-49130	Enterovirus D68. US/MO/14-18949
BEI-resurser	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	

Fortsätter på nästa sida

Tabell 11 (fortsättning från föregående sida)

Patogen	Stam/serotyp	Leverantör
Herpes simplex-virus 2	G	ATCC
	HSV-2. (Stam: 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. (Stam: GS)	ZeptoMetrix
	HHV-6B. (Stam: Z29)	ZeptoMetrix
	6B – stam SF	ATCC
	6B – stam HST	NCPV
	Human β -lymfotropisk virusstam GS	ATCC
	6A – stam U1102	NCPV
Humant parechovirus	Serotyp 1. Stam Harris	ZeptoMetrix
	Serotyp 3	ZeptoMetrix
	Serotyp 2. Stam Williamson	ZeptoMetrix
	Serotyp 4	ZeptoMetrix
	Serotyp 5	ZeptoMetrix
	Serotyp 6	ZeptoMetrix
	typ 3. Stam US/MO-KC/2014/001	ATCC
	Parechovirus A3. Stam US/MO-KC/2012/006	ATCC

Fortsätter på nästa sida

Tabell 11 (fortsättning från föregående sida)

Patogen	Stam/serotyp	Leverantör
Varicella-Zoster-virus	Ellen	ZeptoMetrix
	Oka	ATCC
	Isolat A	ZeptoMetrix
	Isolat B	ZeptoMetrix
	Stam 275	ZeptoMetrix
	Webster	ATCC
	Stam 82	ZeptoMetrix
	Isolat D	ZeptoMetrix
	Stam 9939	ZeptoMetrix
	Stam 1700	ZeptoMetrix
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotyp D stam WM629, typ VNIV	ATCC
	H99	ATCC
	Stam, CBS 132	ATCC
	Serotyp A stam WM148, typ VNI	ATCC
	M2092	ATCC
	Serotyp AD stam WM628, typ VNIII	ATCC
	Serotyp A	ZeptoMetrix
	NIH9hi90	BEI Resources
	NIH306	BEI Resources
	Var grubiiYL99α	BEI Resources
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotyp B stam R272, typ VGIIb	ATCC
	A6MR38	ATCC
	Serotyp B stam WM179, typ VGI	ATCC
	Serotyp B stam WM161, typ VGIII	ATCC
	Serotyp C stam WM779, typ VGIV	ATCC
	A1M R265	ATCC
	110 [CBS 883]	ATCC
	AIR265	BEI Resources
	Alg166	BEI Resources
	Alg254	BEI Resources

Alla förutom sex av de inklusivitetsstammar som testades som en del av studien detekterades av panelen. Dessa visas i Tabell 12.

Tabell 12. Inklusivitetsstammar som inte detekteras med QIAstat-Dx ME Panel

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

Exklusivitet

Den analytiska specificitetsstudien utfördes genom *in vitro*-testning och *in silico*-analys för att bedöma potentiell korsreaktivitet och exklusivitet för QIAstat-Dx ME Panel. Organismer från panelen testades för att bedöma potentialen för korsreaktivitet inom panelen och organismer utanför panelen testades för att bedöma korsreaktivitet med organismer som inte täcks av panelinnehållet.

In silico-testresultat

Resultatet av den *in silico*-analys som utfördes för alla primer/sökfragment-designer som ingår i QIAstat-Dx Meningitis Encephalitis Panel pekade på 6 potentiella korsreaktioner med mål utanför panelen (listas i Tabell 13)

Tabell 13. Potentiella korsreaktioner från *in silico*-analys

Organism utanför panelen	Signal inom panelen
<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/gatti</i>
<i>Cryptococcus wingfieldii</i>	

**in silico* korsreaktivitet bekräftades inte med *in vitro*-testning.

Alla organismer i Tabell 13 testades i den *in vitro*-analytiska specificitetsstudien.

In vitro-testresultat

För att demonstrera QIAstat-Dx Meningitis Panel-prestandan rörande analytisk specificitet för patogener som kan finnas i det kliniska provet men inte täcks av panelinnehållet testades ett urval av potentiellt korsreaktiva patogener (testning utanför panelen). Dessutom har specificiteten och frånvaron av korsreaktivitet med patogener inkluderade i QIAstat-Dx Meningitis Panel utvärderats vid höga titrar (testning inom panelen).

Proverna bereddes genom att spetsa potentiellt korsreaktiva organismer i en artificiell CSF-matris vid 10^5 TCID₅₀/ml för virala mål och 10^6 CFU/ml för bakteriella mål och svampmål, eller den högsta möjliga koncentration baserat på organismstammen.

Alla stammar som testats för exklusivitet finns i Tabell 14. För patogener markerade med * användes antingen kvantitativt syntetiskt DNA eller inaktiverat material.

Tabell 14. patogen som testats för exklusivitet

Patogen	Stam	Leverantör	Katalog-ID
<i>Escherichia coli</i> K1	Stam C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	700973
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ e [stam AMC 36-A-7]	ATCC	8142
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 4b. Stam Li 2	ATCC	19115
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	801579
<i>Neisseria meningitidis</i>	Serotyp 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; Serotyp M1	Zeptomatrix	804351
Enterovirus A	A6, art A. Stam Gdula	ATCC	VR-1801
Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix	0810019CF
Enterovirus C	Coxsackievirus A17, art C. Stam G-12	ATCC	VR-1023
Enterovirus D	Enterovirus D68. Stam US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823

Fortsätter på nästa sida

Tabell 14 (fortsättning från föregående sida)

Patogen	Stam	Leverantör	Katalog-ID
Herpes simplex-virus 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF
Herpes simplex-virus 2	HSV-2. (Stam: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF
Humant herpesvirus 6	HHV-6B. (Stam: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF
Humant parechovirus	Serotyp 3	ZeptoMetrix	0810147CF
Varicella-Zoster-virus	Ellen	ZeptoMetrix	0810171CF
<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC	MYA-4567
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotyp B stam R272, typ 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	Ej tillämpligt	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 (typ 2)*	Nya Guinea C	ZeptoMetrix	0810089CFHI
Epstein-Barr-virus	B95-8	ZeptoMetrix	0810008CF
Hepatit B-virus (HBV)*	Ej tillämpligt	ZeptoMetrix	0810031C
Hepatit C-virus (HCV)*	Ej tillämpligt	ZeptoMetrix	0810032C
Humant herpesvirus 7	SB	ZeptoMetrix	0810071CF
Humant herpesvirus 8	Ej tillämpligt	ZeptoMetrix	0810104CF
Humant immunbristvirus*	Kvantitativt, syntetiskt humant immunbristvirus 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

Fortsätter på nästa sida

Tabell 14 (fortsättning från föregående sida)

Patogen	Stam	Leverantör	Katalog-ID
Mässlingvirus	Edmonston	ATCC	VR-24
Pässjuevirus	Jones	ATCC	VR-1438
West Nile-virus*	1986	ZeptoMetrix	VR-3274SD
Parainfluensavirus 2	Greer	ATCC	VR-92
Parainfluensavirus 4	Ej tillämpligt	ZeptoMetrix	0810060CF
Parvovirus B19	B19	ZeptoMetrix	0810064C
Respiratoriskt syncytialvirus	A2	ATCC	VR-1540
Rotavirus	RRV (Rhesus Rotavirus)	ZeptoMetrix	0810530CF
Rubellavirus	Ej tillämpligt	ZeptoMetrix	0810048CF
St. Louis-encefalitvirus*	Parton	ZeptoMetrix	0810080CFHI
<i>Candida glabrata</i>	CBS 138	ATCC	2001
<i>Candida krusei</i>	Ej tillämpligt	ATCC	14243
<i>Candida lusitanae</i>	ZO10	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
Influensa A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC	VR-1893
Influensa A H1N1-2009	A/Kalifornien/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC	VR-1895

Fortsätter på nästa sida

Tabell 14 (fortsättning från föregående sida)

Patogen	Stam	Leverantör	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 7118
<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> *	Genomiskt DNA från <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC	30174D
<i>Toxoplasma gondii</i>	Haplogrupp 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-stam]	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> (icke-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

Fortsätter på nästa sida

Tabell 14 (fortsättning från föregående sida)

Patogen	Stam	Leverantör	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	ZeptoMetrix	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	ZeptoMetrix	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

Fortsätter på nästa sida

Tabell 14 (fortsättning från föregående sida)

Patogen	Stam	Leverantör	Katalog-ID
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	FDA-stam 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>	Grupperingsstam C74	ATCC	12388
<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix	801895
<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix	804293
<i>Streptococcus mitis (figurinus)</i>	Kliniskt isolat	ZeptoMetrix	801695
<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC	35668

Alla testade organismer/virus uppvisade negativa resultat i alla tre testade replikat (inga oväntade positiva signaler detekterades), förutom för de patogen som visas i tabellen nedan. Patogen som uppvisar korsreaktivitet med panelen samt den lägsta koncentration där korsreaktivitet detekteras listas i Tabell 15.

Tabell 15. Prover med korsreaktivitet med panelen

QIAstat-Dx Meningitis-mål	Potentiellt korsreaktiv organism [†]	Hävdad korsreaktivitetskoncentration i bruksanvisningen
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Propionibacterium acnes*	≥1,00E+04 CFU/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Mycoplasma genitalium	≥1,00E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	Haemophilus haemolyticus	≥1,00E+03 CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	Cryptococcus wingfieldii = Tsuchiyaea wingfieldii	≥1,00E+01 CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	Cryptococcus flavescens = Papiliotrema flavescens	≥4,00E+03 CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	Cryptococcus amylolentus	≥1,00E+01 CFU/ml

* *Propionibacterium acnes* förväntades inte korsreagera med *Mycoplasma pneumoniae*.

† Den *in silico*-förväntade korsreaktiviteten för *Listeria innocua* med *Listeria monocytogenes*-analysen och *Cryptococcus deauperatus* med *Cryptococcus neoformans/gattii*-analysen bekräftades inte *in vitro*

Korsinfektioner

Kombinerade prover innehållande en blandning av två olika mål spetsade in i artificiell CSF i låga och höga koncentrationer testades. Bakterie-, virus- och jästmål inkluderades och organismer som detekterades i samma reaktionskammare valdes ut för provberedning och testning. Urval och kombinationer av testade mål baserades på klinisk relevans. Tre replikat testades per prov.

En sammanfattning av de slutliga korsinfektionsblandningarna där analyten med högt procentvärde (High Percentage Analyte, HPA) inte hämmar analyten med lågt procentvärde (Low Percentage Analyte, LPA) visas i Tabell 16.

Tabell 16. Korsinfektionsblandningar där koncentrationen av HPA inte hämmar LPA

LPA			HPA*		
Patogen	Koncentration	Enheter	Patogen	Koncentration	Enheter
<i>Escherichia coli K1</i>	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 K1</i>	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	cp/ml
HSV1 [†]	2,67E+02	TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+02	CFU/ml

Fortsätter på nästa sida

Tabell 16. (fortsätter från föregående sida)

LPA			HPA*		
Patogen	Koncentration	Enheter	Patogen	Koncentration	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
<i>Enterovirus</i>	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	cp/ml	HSV1	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02	TCID ₅₀ /ml	HHV6	1,00E+05	cp/ml
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E+03	CFU/ml	HSV2	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml

* Lägsta koncentration som inte hämmar LPA

† Den HPA-koncentration (*S. pneumoniae*) som inte hämmar LPA (HSV1) identifierades som 1,00E+02 CFU/ml. Denna koncentration är dock under analysens fastställda LoD för *S. pneumoniae* (7,14E+02 CFU/ml) och ett avtagande av HPA observerades. (Obs! Jämförbar detektion uppvissades när *S. pneumoniae* testades med 6,78E+02 CFU/ml och HSV1 testades med 1,00E+05 TCID₅₀/ml. Därmed verkar det som att höga koncentrationer av HSV1 inte interfererar med *S. pneumoniae*-detektion, men att *S. pneumoniae* interfererar med HSV1-detektion).

Interfererande ämnen

Effekten av potentiellt interfererande ämnen på detekterbarheten för QIAstat-Dx ME Panel-organismer bedömdes. De ämnen som testades i studien (31) inkluderade endogena såväl som exogena ämnen som vanligtvis påträffas i och/eller introduceras i CSF-prover under provtagning.

Alla målorganismer i QIAstat-Dx ME Panel testades vid 3x LoD i en artificiell CSF-matris och testningen utfördes i tre omgångar. Potentiellt interfererande ämnen spetsades i proverna vid nivåer som förutsades vara ovan den sannolika koncentration dessa ämnen skulle påträffas i CSF-provet.

Tabell 17. Sammanfattning av testade interfererande ämnen

Namn	Testad koncentration	Interferens
Endogena substanser		
Humant blod	10% (v/v)	Nej
gDNA	20 µg/ml	Ja
gDNA	2 µg/ml	Nej
D(+)-Glukos	10 mg/ml	Nej
L-laktat (Na)	2,2 mg/ml	Nej
Immunglobulin G (humant)	20 mg/ml	Nej
Albumin (humant)	30 mg/ml	Nej
Mononukleära celler i perifert blod	10 000 celler/µl	Nej
Exogena substanser		
Klorhexidin	0,4% w/v	Nej
Etanol	7% (v/v)	Nej
Klorin	1% (v/v)	Ja
Klorin	0,1% (v/v)	Ja
Klorin	0,01% (v/v)	Nej
Aciklovir	69 µg/ml	Nej
Amfotericin B	5,1 µg/ml	Nej

Fortsätter på nästa sida

Tabell 17 (fortsättning från föregående sida)

Namn	Testkoncentration	Interferent
Ampicillin	210 µg/ml	Nej
Ceftriaxon (αCSF)	840 µg/ml	Nej
Ceftriaxon (PBS)	840 µg/ml	Nej
Cefotaxim	645 µg/ml	Nej
Ganciklovir	25 µg/ml	Nej
Gentamicin	30 µg/ml	Nej
Meropenem	339 µg/ml	Nej
Vankomycin	180 µg/ml	Nej
Vorikonazol	11 µg/ml	Nej
Oseltamivir	0,399 µg/ml	Nej
Icke-målorganismer		
Epstein-Barr-virus	1E+05 cp/ml	Nej
Influenza A H1N1-2009	1E+05 CEID50/ml	Nej
<i>Cutibacterium acnes</i>	1E+06 CFU/ml	Nej
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1E+06 CFU/ml	Nej
<i>Escherichia coli</i> (icke-K1)	1E+06 CFU/ml	Nej
<i>Staphylococcus aureus</i>	1E+06 CFU/ml	Nej
Mässlingvirus	1E+05 TCID ₅₀ /ml	Nej

OBS! Alla lösningsmedel eller buffertar som användes i beredningen av de interfererande ämnena testades även de för möjlig interferens, ingen påträffades.

Alla potentiellt interfererande endogena och exogena ämnen har utvärderats och bekräftats inte interferera med någon av panelmätningarna vid koncentrationer som potentiellt hittas i kliniska prover. Detta gäller med undantag för blekmedel och gDNA, där interferens observerades och den lägsta koncentrationen av ämnet som orsakar interferens därmed har fastställts.

Överföring (carryover)

En överföringsstudie (carryover) utfördes för att utvärdera den potentiella förekomsten av korskontaminering mellan direktföljande körningar med QIAstat-Dx Meningitis Encephalitis Panel på QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Patogena CSF-prover med alternerande högpositiva (10^5 - 10^6 organism/ml) och negativa prover testades på två QIAstat-Dx Analyzer 1.0-instrument. Ingen carryover mellan proverna observerades i QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel, vilket demonstrerar att systemets design och rekommenderade provhanterings- och testningsförfaranden är effektiva i att förhindra oväntade resultat på grund av carryover eller korskontaminering mellan prover.

Repeterbarhet och reproducerbarhet

För reproducerbarhetsutvärderingen följdes ett schema för flera anläggningar genom testning av både negativa och positiva prover på två olika studieplatser med varierande arbetsflödesvariabler, såsom plats, dagar, instrument, operatörer och kassetlotter, vilka skulle kunna ha en inverkan på systemets precision. Negativa prover bestod av artificiell CSF. Positiva kombinerade prover bestod av artificiell CSF spetsad med en representativ panel av patogener som täckte alla måltyper för QIAstat-Dx ME Panel (dvs. DNA-virus, RNA-virus, gram (+) bakterier, gram (-) bakterier och jäst) vid detektionsgränsen ($1 \times \text{LoD}$) och vid $3 \times \text{LoD}$. För varje plats utfördes testning under 5 ej på varandra följande dagar per blandning med 9 replikat per dag per blandning (för totalt 45 replikat per mål, koncentration och plats), minst 9 olika QIAstat-Dx Analyzers per plats och minst 3 operatörer under varje testdag.

Reproducerbarhetstestning utformades för att utvärdera de kritiska variabler som kan påverka prestandan hos QIAstat-Dx ME Panel i samband med dess rutin och avsedda användning.

För repeterbarhetsstudien testades samma provpanel enligt ett schema för en enskild anläggning. Repeterbarhetstestning utformades för att utvärdera precisionen hos en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge under likvärdiga förhållanden (mellan olika laboratorier). Reproducerbarhetsstudien utvärderades med samma prover som användes för reproducerbarhetstestning vid plats 1.

Tabell 18. Andel korrekta repeterbarhetsresultat

Gruppering av variabler		Proportion		Tvåsidigt 95 % konfidensintervall	
<i>Cryptococcus neoformans/ gattii</i>	1 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3 x LoD	61/61	100,00%	94,13%	100,00%
Enterovirus	1 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3 x LoD	61/61	100,00%	94,13%	100,00%
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3 x LoD	61/61	100,00%	94,13%	100,00%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3 x LoD	61/61	100,00%	94,13%	100,00%
Negative (Negativt)	Negative (Negativt)	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3 x LoD	61/61	100,00%	94,13%	100,00%
Varicella-zostervirus	1 x LoD	51/60	85,00%	73,43%	92,90%
	3 x LoD	60/61	98,36%	91,20%	99,96%

Tabell 19. Andel korrekta reproducerbarhetsresultat

Gruppering av variabler		Proportion			Tvåsidigt 95 % konfidensintervall	
Mål	Koncentration	Plats	Fraktion	Procentandel	Lägre	Övre
<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%
		Alla	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%
		Alla	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%
		Alla	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%
		Alla	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Fortsätter på nästa sida

Tabell 19 (fortsättning från föregående sida)

Gruppering av variabler		Proportion			Tvåsidigt 95 % konfidensintervall	
Mål	Koncentration	Plats	Fraktion	Procentandel	Lägre	Övre
<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%
		Alla	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%
		Alla	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%
		Alla	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%
		Alla	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Negative (Negativt)	Negative (Negativt)	1	44/44	100,00%	91,96%	100,00%
		2	45/45	100,00%	92,13%	100,00%
		Alla	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%
		Alla	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%
		Alla	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Varicella-zostervirus	1 x LoD	1	39/45	86,67%	73,21%	94,95%
		2	38/45	84,44%	70,54%	93,51%
		Alla	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%
		Alla	89/90	98,89%	93,96%	99,97%

Sammanfattningsvis har reproducerbarheten och repeterbarheten för testerna som utfördes med QIAstat-Dx Meningitis Panel uppfyllts.

Bilaga A: Installera analysdefinitionsfilen

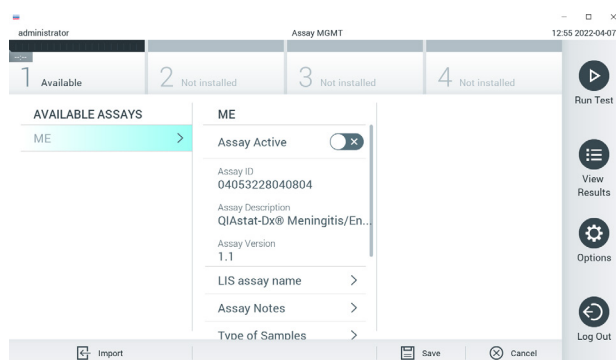
Analysdefinitionsfilen för QIAstat-Dx ME Panel måste installeras på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 inför test med QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

OBS! När en ny version av QIAstat-Dx ME Panel-analysen lanseras måste den nya analysdefinitionsfilen för QIAstat-Dx ME Panel installeras innan tester körs.

OBS! Analysdefinitionsfiler finns tillgängliga på www.qiagen.com. Analysdefinitionsfilen (filtyp .asy) måste sparas på ett USB-minne innan den installeras på QIAstat-Dx Analyzer 1.0. USB-minnet måste formateras med filsystemet FAT32.

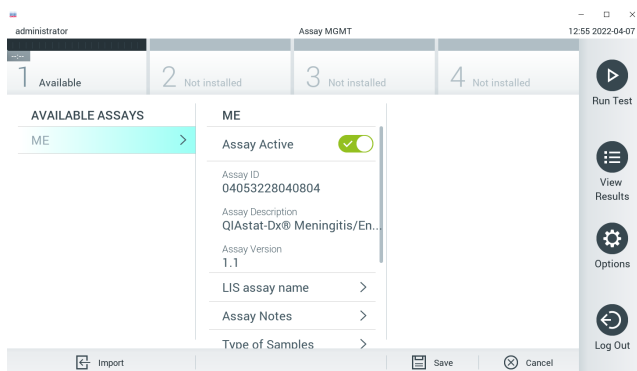
För att importera analyser till QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ska du fortsätta med följande steg:

1. Sätt in USB-minnet med analysdefinitionsfilen i en av USB-portarna på QIAstat-Dx Analyzer 1.0.
2. Tryck på knappen Options (Alternativ) och därefter på Assay Management (Analyshantering). Skärmen Assay Management (Analyshantering) visas i skärmens innehållsområde (figur 25).



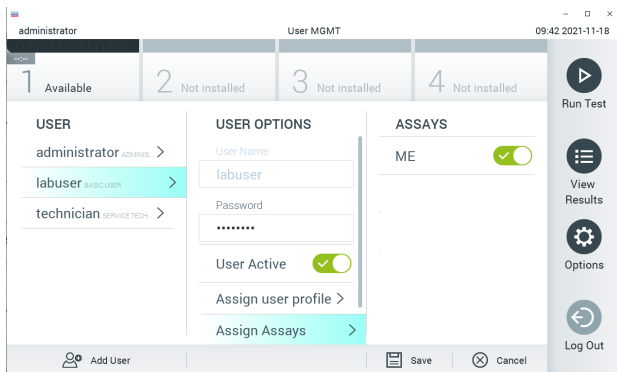
Figur 25. Skärmen Assay Management (Analyshantering).

3. Tryck på ikonen Import (Importera) längst ner till vänster på skärmen.
4. Välj filen som motsvarar analysen och importera den från USB-minnet.
5. En dialogruta visas som bekräftar filöverföringen.
6. Om en tidigare version av QIAstat-Dx ME Panel har installerats visas en dialogruta för att åsidosätta den nuvarande versionen till förmån för den nya. Tryck på **Yes** (Ja) för att bekräfta.
7. Analysen blir aktiv när du väljer Assay Active (Analys aktiv) (figur 26).



Figur 26. Aktivera analysen.

8. Tilldela den aktiva analysen till användaren genom att trycka på knappen Options (Alternativ) och därefter på knappen User Management (Användarhantering). Välj den användare som ska tillåtas köra analysen. Välj sedan Assign Assays (Tilldela analyser) från **User Options** (Användaralternativ). Aktivera analysen och tryck på knappen Save (Spara) (figur 27).



Figur 27. Tilldela den aktiva analysen.

Bilaga B: Ordlista

Förstärkningsgraf: Ett diagram som visar amplifieringsdata för multiplex real-time RT-PCR.

Analytisk enhet (Analytical Module, AM): Huvudenheten för QIAstat-Dx Analyzer 1.0, som utför test på QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge. Den styrs av driftsenheten. Flera analysenheter kan anslutas till en driftsenhet.

QIAstat-Dx Analyzer 1.0: QIAstat-Dx Analyzer 1.0 består av en driftsenhet och en analytisk enhet. Driftsenheten innehåller delar som ansluter till den analytiska enheten och låter laboranten interagera med QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Den analytiska enheten innehåller maskin- och programvara för provtest och analys.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge: En fristående engångsenhet i plast med på förhand laddade reagenser för en fullständig körning av helautomatiska molekylära analyser för detektion av meningit-/encefalitpatogen.

IFU: Instructions For Use (Bruksanvisning).

Huvudport: Inlopp i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge för flytande prover i transportmedium.

Nukleinsyror: Biopolymerer eller små biomolekyler som består av nukleotider. Dessa är monomerer som består av tre komponenter: ett 5-kolsockerart, en fosfatgrupp och en kvävebas.

Driftsenhet (Operational Module (OM)): Den dedikerade maskinvaran för QIAstat-Dx Analyzer 1.0 som tillhandahåller användargränssnittet för en till fyra analytiska enheter (Analytical Module, AM).

PCR: Polymerase Chain Reaction (Polymeraskedjereaktion)

RT: Reverse Transcription (Omvänd transkription)

Användare: En person som använder QIAstat-Dx Analyzer 1.0/QIAstat-Dx ME Panel Cartridge på avsett vis.

Bilaga C: Garantifriskrivning.













MED UNDANTAG FÖR DET SOM UTTRYCKS I FÖRSÄJNINGSVILLKOREN FÖR QIAstat-Dx ME Panel Cartridge TAR QIAGEN INGET ANSVAR UNDER NÅGON OMSTÄNDIGHET OCH BEVILJAR INGEN UTTRYCKLIG ELLER INFÖRSTÅDD GARANTI I FÖRHÅLLANDE TILL ANVÄNDNING AV QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, INKLUSIVE SKADESTÅNDSANSVAR ELLER GARANTIER I FÖRHÅLLANDE TILL SÄLJBARHET, LÄMPLIGHET FÖR ETT VISST SYFTE ELLER ÖVERTRÄDELSE AV PATENT, UPPHOVSRÄTT ELLER NÅGON ANNAN IMMATERIELL EGENDOM, OAVSETT VAR I VÄRLDEN DETTA SKER.









Referenser

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

I nedanstående tabell beskrivs de symboler som kan förekomma i märkningen eller i detta dokument.

	Innehåller tillräckligt med reagenser för <N> reaktioner
	Utgångsdatum
	In vitro-diagnostisk medicinteknisk enhet
	CE-märkning för europeiskt godkännande
	Katalognummer
	Lotnummer
	Materialnummer (dvs. komponentetikett)
Rn	R betyder revidering av handboken och n är revisionsnumret
	Temperaturbegränsning
	Tillverkare
	Läs bruksanvisningen
	lakttag försiktighet
	Serienummer

	Får ej återanvändas
	Utsätt inte för direkt solljus
	Använd inte om paketet är skadat
	GS-artikelnummer
	Brandfarligt, risk för brand
	Frätande, risk för kemisk brännskada
	Hälsorisk, risk för allergi, karcinogena egenskaper
	Risk för skada

Revisionshistorik för bruksanvisningen (Handbok)

Datum	Ändringar
Revision 1 Januari 2022	Startversion.
Revision 2 April 2022	Uppdaterade bilder för att återspegla ADF-programvaruversionen 1.1 Uppdatering av avsnittet Klinisk prestanda.

Begränsat licensavtal för QIAstat-Dx ME Panel

Användning av denna produkt innebär att köpare eller användare av produkten godkänner följande villkor:

1. Produkten får endast användas i enlighet med de protokoll som medföljer produkten och denna handbok och får endast användas med komponenterna som ingår i satsen. QIAGEN ger ingen licens för någon av sina immateriella tillgångar för att använda eller inkludera komponenterna i detta kit med komponenter som inte ingår i detta kit, förutom vad som beskrivs i de protokoll som medföljer produkten, den här handboken och ytterligare protokoll som finns på www.qiagen.com. Vissa av de här ytterligare protokollen har tillhandahållits av QIAGEN-användare för andra QIAGEN-användare. Dessa protokoll har inte testats noggrant eller optimerats av QIAGEN. QIAGEN garanterar inte att de inte kränker tredje parts rättigheter.
2. Förutom de uttryckligen angivna licenserna kan QIAGEN inte garantera att detta kit och/eller dess användning inte kränker oberoende tredje parts rättigheter.
3. Satsen och dess komponenter är licensierade för engångsbruk och får inte återanvändas, förbättras eller säljas vidare.
4. QIAGEN avsäger sig specifikt ansvar för alla andra licenser, uttryckliga eller underförstådda, förutom de uttryckligen angivna.
5. Inköparen och användaren av denna sats samtycker till att inte vidta eller tillåta att någon annan vidtar några steg som kan leda till eller underlätta några åtgärder som är förbjudna enligt ovan. QIAGEN kan kräva upphävande av detta begränsade licensavtal i domstol och ska ersättas för alla undersöknings- och rättegångskostnader, inklusive advokatkostnader, vid eventuell åtgärd för att upprätthålla detta begränsade licensavtal eller någon av företagets immateriella rättigheter avseende satsen och/eller någon av dess komponenter.

För uppdaterade licensvillkor, se www.qiagen.com.

Varumärken: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (QIAGEN Group); AirClean (AirClean Systems, Inc.); Bel-Art Scienceware® (Bel-Art Products); Clinical and Laboratory Standards Institute® (Clinical Laboratory and Standards Institute, Inc.). Registrerade namn, varumärken osv. som används i det här dokumentet ska inte anses som oskyddade enligt lag även om de inte uttryckligen anges som skyddade.

HB-3002-003 R2 04/2022 © 2022 QIAGEN, med ensamrätt.

Beställning www.qiagen.com/shop | Teknisk support support.qiagen.com | Webbplats www.qiagen.com