



Júl 2025

QIAstat-Dx[®] Súhrn bezpečnosti a výkonnosti panela pre meningitídu/encefalitídu (ME)



Verzia 1



Na diagnostické použitie in vitro

Na použitie s analyzátorom QIAstat-Dx Analyzer 1.0 a analyzátorom
QIAstat-Dx Analyzer 2.0



691612



QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, NEMECKO

R1

Súhrn parametrov bezpečnosti a výkonu

Účelom tohto súhrnu parametrov bezpečnosti a výkonu (SSP) je poskytnúť verejnosti prístup k aktuálnemu súhrnu hlavných aspektov bezpečnosti a výkonu pomôcky.

Účelom SSP nie je nahradiť návod na použitie ako hlavný dokument na zaistenie bezpečného používania pomôcky, ani nie je určený na poskytovanie diagnostických alebo terapeutických návrhov určeným používateľom.

Nasledujúce informácie sú určené pre profesionálnych používateľov.

Revízia dokumentu: 01

Dátum vydania: júl 2025

Referenčné číslo výrobcu pre SSP: HB-3697-SPR

1. Identifikácia pomôcky a všeobecné informácie	
1.1 Obchodné názvy pomôcky	QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel
1.2 Meno a adresa výrobcu	QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Nemecko
1.3 Jediné registračné číslo výrobcu (SRN)	DE-MF-000004949
1. 4 Základné UDI-DI	4053228RMEQSTA000000001ML
1.5 Popis/text Európskej nomenklatúry zdravotníckych pomôcok (EMDN)	W0105070505 Infekcie meningitídy/encefalitídy – multiplexné NA činidlá
1.6 Trieda rizika pomôcky	Trieda C
1.7 Rok vydania prvého certifikátu podľa nariadenia (EÚ) 2017/746 vzťahujúceho sa na pomôcku	2025
1.8 Prípadný splnomocnený zástupca, názov a SRN	Nevzťahuje sa
1.9 Notifikovaná osoba a jediné identifikačné číslo (SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH, Tillystrase 2 90431 Nürnberg, NEMECKO 0197
2. Zamýšľaný účel a ďalšie indikácie	
2.1 Zamýšľaný účel	Panel QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) je kvalitatívny multiplexný diagnostický real-time PCR test in vitro na báze nukleovej kyseliny určený na použitie s analyzátormi QIAstat-Dx Analyzer 1.0 a QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Panel QIAstat-Dx ME dokáže naraz detegovať a identifikovať niekoľko bakteriálnych, vírusových a hubových nukleových kyselín zo vzoriek mozgovomiechového moku odobratých lumbálnou punkciou od jednotlivcov s príznakmi a/alebo symptómami meningitídy a/alebo encefalitídy.

	Pomocou panela QIAstat-Dx ME sa identifikujú a diferencujú* tieto organizmy: <i>Escherichia coli</i> K1, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená), <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, cytomegalovírus, vírus herpes simplex 1, vírus herpes simplex 2, ľudský herpetický vírus 6, enterovírus, ľudský parechovírus, vírus varicella-zoster a <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>.* Panel QIAstat-Dx ME je indikovaný ako pomôcka pri diagnostike konkrétnych číniel meningitídy a/alebo encefalitídy a výsledky sa musia použiť spolu ostatnými klinickými, epidemiologickými a laboratórnymi údajmi. Výsledky z panela QIAstat-Dx ME nemajú slúžiť ako jediný základ pre diagnózu, liečbu alebo iné rozhodnutia týkajúce sa liečby pacienta. Pozitívne výsledky nevylučujú ko-infekciu s organizmami, ktoré nie sú zahrnuté v paneli QIAstat-Dx ME. Týmto testom nie sú detegovaní všetci pôvodcovia infekcie CNS. Zistené číidlo alebo číidlá nemusia byť konečnou príčinou ochorenia. Negatívne výsledky nebránia infekcii centrálneho nervového systému (CNS). Panel QIAstat-Dx ME nie je určený na testovanie vzoriek odobratých zo zdravotníckych pomôcok zavedených v CNS. Panel QIAstat-Dx ME je určený na použitie v spojení so štandardnou starostlivosťou (napr. kultúra na regeneráciu organizmu, na sérotypizáciu a testovanie antimikrobiálnej citlivosti). Panel QIAstat-Dx ME je určený na diagnostické použitie in vitro len laboratórnymi odborníkmi. *<i>Cryptococcus neoformans</i> a <i>Cryptococcus gattii</i> nie sú diferencované.
2.2 Indikácie a cieľová populácia	Panel QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) je real-time PCR test na detekciu niekoľkých bakteriálnych, vírusových a hubových nukleových kyselín zo vzoriek mozgovomiechového moku odobratých lumbálnou punkciou od jednotlivcov s príznakmi a/alebo symptómami meningitídy a/alebo encefalitídy. Panel QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) je určený na diagnostické použitie in vitro.

2.3 Označenie, či ide o pomôcku na testovanie v blízkosti pacienta a/alebo sprievodnú diagnostiku	Pomôcka nie je určená na testovanie v blízkosti pacienta. Pomôcka nie je sprievodnou diagnostikou.
2.4 Obmedzenia a/alebo kontraindikácie	• Výsledky z panela QIAstat-Dx ME nemajú slúžiť ako jediný základ pre diagnózu, liečbu alebo iné rozhodnutia týkajúce sa liečby pacienta. • Pozitívne výsledky nevylučujú ko-infekciu s organizmami, ktoré nie sú zahrnuté v paneli QIAstat-Dx ME. Zistené činiteľ alebo činiteľ nemusia byť konečnou príčinou ochorenia. • Nie všetky činiteľ infekcie CNS sú týmto testom detegované a citlivosť v klinickom použití sa môže líšiť od citlivosti opísanej v príbalovom letáku. • Panel QIAstat-Dx ME nie je určený na testovanie vzoriek odobratých zo zdravotníckych pomôcok zavedených v CNS. • Negatívny výsledok panela QIAstat-Dx ME nevylučuje infekčnú povahu syndrómu. Výsledky negatívnych testov môžu pochádzať z viacerých faktorov a ich kombinácií vrátane chýb pri manipulácii so vzorkami, variácií v sekvenciách nukleových kyselín, na ktoré sa test zameriava, infekcií organizmami nezahrnutými v teste, úrovniach zahrnutých organizmov, ktoré sú pod hranicou detekcie pre test a použitie určitých liekov, terapií alebo činiteľ. • Panel QIAstat-Dx ME nie je určený na testovanie iných vzoriek ako tých, ktoré sú opísané v tomto návode na použitie. Charakteristiky výkonnosti testu boli stanovené len s mozgovomiechovým mokom. • Panel QIAstat-Dx ME je určený na použitie v spojení so štandardnou starostlivosťou (napr. kultúra na regeneráciu organizmu, na sérotypizáciu a testovanie antimikrobiálnej citlivosti). Výsledky panela QIAstat-Dx ME musí interpretovať vyškolený zdravotnícky pracovník v kontexte všetkých relevantných klinických, laboratórnych a epidemiologických nálezov.

	- Panel QIAstat-Dx ME možno používať len s analyzátorami QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0.* * Ako alternatíva k prístrojom QIAstat-Dx Analyzer 1.0 môžu byť použité prístroje DiagCORE Analyzer fungujúce so softvérom QIAstat-Dx verzie 1.4 alebo 1.5. - Panel QIAstat-Dx ME je kvalitatívny test a neposkytuje kvantitatívnu hodnotu pre detegované organizmy. - Bakteriálne, vírusové a hubové nukleové kyseliny môžu pretrvávať <i>in vivo</i>, aj keď organizmus nie je životaschopný alebo infekčný. Detekcia cieľového markera neznamená, že zodpovedajúci organizmus je pôvodcom infekcie alebo klinických symptómov. - Detekcia bakteriálnych, vírusových a hubových nukleových kyselín závisí od správneho odberu vzoriek, manipulácie, prepravy, skladovania a plnenia do kazety QIAstat-Dx ME Panel. Nesprávne vykonanie niektorého z vyššie uvedených postupov môže byť dôvodom nesprávnych výsledkov vrátane falošne pozitívnych alebo falošne negatívnych výsledkov. - Citlivosť a špecifickosť testu pre špecifické organizmy a pre všetky kombinované organizmy sú vlastnými výkonnostnými parametrami daného testu a nelíšia sa v závislosti od prevalencie. Naproti tomu negatívne aj pozitívne prediktívne hodnoty výsledku testu závisia od prevalencie ochorenia/organizmu. Upozorňujeme, že vyššia prevalencia uprednostňuje pozitívnu prediktívnu hodnotu výsledku testu, zatiaľ čo nižšia prevalencia uprednostňuje negatívnu prediktívnu hodnotu výsledku testu. - Náhodná kontaminácia vzorky mozgovomiechového moku baktériou <i>Propionibacterium acnes</i>, čo je bežný komenzálny kožný mikroorganizmus, môže generovať neočakávaný signál (s nízkou pozitivitou) pre cieľ <i>Mycoplasma pneumoniae</i> v paneli QIAstat-Dx ME. Štandardná manipulácia so vzorkou mozgovomiechového moku musí predísť tejto potenciálnej kontaminácii. - Výsledky získané počas štúdie ko-infekcie v analytickom overení vykazujú potenciálnu inhibíciu detekcie HSV1, keď sa v tej istej vzorke nachádza vírus <i>S. pneumoniae</i>. Keďže tento efekt bol pozorovaný aj pri nízkych koncentráciách
--	--

	vírusu <i>S. pneumoniae</i>, negatívne výsledky detekcie HSV1 vo vzorkách pozitívnych na <i>S. pneumoniae</i> je potrebné interpretovať opatrne. Opačný efekt (inhibícia <i>S. pneumoniae</i>, keď je v tej istej vzorke prítomný vírus HSV1) nebol pozorovaný pri najvyššej testovanej koncentrácii vírusu HSV1 (1,00 E + 05 TCID₅₀/ml). • Vzhľadom na citlivosť detekcie patogénov pomocou panela QIAstat-Dx ME a v rámci prevencie kontaminácie vzorky je dôležité dodržiavať štandardné mikrobiologické laboratórne postupy. Klinický laboratórny personál môže byť zdrojom patogénov (napr. <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i> atď.), ktoré je možné detegovať panelom QIAstat-Dx ME. • Ku kontaminácii vzorky môže dôjsť počas jej odberu, prepravy alebo testovania. Odporúča sa dodržať najlepšie postupy pri manipulácii so vzorkou a testovaní, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie, ktoré môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Ďalšie preventívne opatrenia môžu zahŕňať ďalšie osobné ochranné prostriedky, ako napríklad rúško, najmä pri výskyte príznakov alebo symptómov respiračnej infekcie. • Budú detegované iba kmene <i>E. coli</i>, ktoré majú kapsulárny antigén K1. Ostatné kmene/sérotypy <i>E. coli</i> nebudú detegované. • Budú detegované iba opuzdrené kmene <i>N. meningitidis</i>. Nezapuzdrená <i>N. meningitidis</i> nebude detegovaná.
3. Opis pomôcky	
3.1 Opis pomôcky vrátane podmienok používania pomôcky	a) Všeobecný opis pomôcky vrátane jej zamýšľaného účelu a určených používateľov Kazeta k panelu QIAstat-Dx ME je jednorazová plastová pomôcka, ktorá umožňuje vykonanie úplne automatických molekulárnych testov na detekciu a identifikáciu nukleových kyselín z niekoľkých činidiel priamo zo vzoriek mozgovomiechového moku. Medzi hlavné vlastnosti kazety k panelu QIAstat-Dx ME patrí kompatibilita so vzorkou tekutiny, hermetické uzavretie vopred naplnených reagentov potrebných na testovanie a skutočne jednoduché použitie. Všetky kroky počas prípravy vzoriek a testovania sa vykonávajú v kazete.

	Všetky čidlá potrebné na úplné vykonanie testu sú predplnené a obsiahnuté v kazete k panelu QIAstat-Dx ME. Používateľ nemusí prísť do styku so žiadnymi čidlami resp. S nimi manipulovať. Počas testu sa s reagentami manipuluje v kazete v analytickom module analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 pomocou pneumatically ovládaných mikrofluidík a nedochádza k priamemu kontaktu s mechanizmom. Analyzátor QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 obsahuje vzduchové filtre pre privádzaný aj odvádzaný vzduch, čím chráni životné prostredie. Po testovaní je kazeta stále hermeticky uzavretá, čo výrazne zlepšuje jej bezpečnú likvidáciu. Vo vnútri kazety sa automaticky vykoná niekoľko krokov za použitia pneumatického tlaku na prenos vzoriek a tekutín cez prenosovú komoru do určených miest. Panel QIAstat-Dx ME je určený na použitie s mozgovomiechovým mokom. So všetkými vzorkami je potrebné zaobchádzať ako s potenciálne nebezpečným materiálom. Vzorku mozgovomiechového moku je potrebné odobrať lumbálnou punkciou a nesmie sa centrifugovať alebo riediť. Vzorky mozgovomiechového moku sa majú odberať a spracúvať podľa odporúčaných postupov. Panel QIAstat-Dx ME je určený na diagnostické použitie in vitro len laboratórnymi odborníkmi. b) Opis princípu testovacej metódy alebo princípov fungovania prístroja Po vložení kazety QIAstat-Dx ME Panel so vzorkou do analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 sa automaticky vykonávajú nasledujúce kroky testu: • resuspendovanie internej kontroly, • rozklad bunky použitím mechanických a chemických prostriedkov, • membránová purifikácia nukleovej kyseliny, • zmiešanie purifikovanej nukleovej kyseliny s lyofilizovanými reagentami prvej zmesi,
--	--

	• prenos určených alikvotných častí eluátu/prvotnej zmesi do jednotlivých reakčných komôr, • vykonanie multiplexného overenia real-time RT-PCR v každej reakčnej komore. Poznámka: Zvýšená fluorescencia indikujúca detekciu cieľového analytu, sa zisťuje priamo v každej reakčnej komore.		
3.2 V prípade, že pomôcka je súprava, popis komponentov (vrátane regulačného stavu komponentov, napríklad IVD, zdravotníckych pomôcok a akýchkoľvek základných UDI-DI)	Súprava obsahuje: • 6 jednotlivo zabalených kaziet obsahujúcich všetky reagentie potrebné na prípravu vzorky a multiplexný real-time RT-PCR plus internú kontrolu, • 6 jednotlivo zabalených prenosových pipiet na dávkovanie vzorky tekutiny do kazety k panelu QIAstat-Dx ME. Obsah súpravy sa nepredáva samostatne. Panel QIAstat-Dx ME 2 spĺňa definíciu in vitro diagnostickej pomôcky (IVDR článok 2 ods. 2), pretože je určený na detekciu a identifikáciu patogénov spojených s meningitídou/encefalitídou, a preto poskytuje informácie o fyziologickom stave. Trieda rizika C (príloha VIII pravidlo 3 písm. c)		
3.3 Odkaz na predchádzajúcu generáciu (generácie) alebo varianty, ak existujú, a popis rozdielov	Rozdiel medzi predmetnou pomôckou, t. j. panelom QIAstat-Dx ME (IVDR), a predchádzajúcou verziou: Panel QIAstat-Dx ME (IVDD) je uvedený v tabuľke nižšie.		
	Skladovanie vzoriek a manipulácia s nimi	Panel QIAstat-Dx ME (IVDR) (kat. č. 691612) Ak nie je možné okamžité testovanie, odporúčané podmienky skladovania	Panel QIAstat-Dx ME (IVDD) (kat. č. 691611) Odporúčaná podmienka pre mozgovomiechový mok je izbová teplota (15 °C – 25 °C)

		mozgovomiecho vého moku sú: • Izbová teplota (15 – 25 °C) najviac 24 hodín • V chladničke (2 – 8 °C) najviac 7 dní	počas maximálne 12 hodín.
	Diferenciácia cieľa	Panel deteguje a hlási cytomegalovírus (CMV).	Panel nehlási cytomegalovírus (CMV).
	Inkluzivita	Inkluzivita niektorých cieľov bola vylepšená, aby pokryla širší rozsah genetickej variability. Všetky testované kmene boli detegované.	Inkluzivita niektorých cieľov bola obmedzená kvôli menšiemu počtu pokrytých kmeňov. Päť kmeňov je hlásených ako nezistených.
3.4 Opis príslušenstva, ktoré sa má používať v kombinácii s pomôckou	Nevzťahuje sa.		
3.5 Opis akýchkoľvek iných pomôcok a produktov, ktoré sú určené na použitie v kombinácii s pomôckou	Panel QIAstat-Dx ME je navrhnutý pre použitie s analyzátorom QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Upozorňujeme, že návod na použitie súpravy QIAGEN a súbor definície testu (ADF) pre panel QIAstat-Dx ME sú k dispozícii na adrese www.qiagen.com .		

4. Odkaz na všetky použité harmonizované normy a CS	
Uplatňujú sa 4 harmonizované normy a spoločné špecifikácie (CS)	Harmonizované normy: • EN ISO 13485:2016 + AC:2018 + A11:2021 Zdravotnícke pomôcky. Systémy manažérstva kvality. Požiadavky na regulačné účely (ISO 13485:2016) • EN ISO 14971:2019+A11:2021 Zdravotnícke pomôcky. Aplikácia manažmentu rizika pri zdravotníckych pomôckach • EN ISO 15223-1:2021 Zdravotnícke pomôcky. Symboly používané na štítkoch zdravotníckych pomôcok, označovanie a poskytované informácie. Časť 1: Všeobecné požiadavky • ISO 20916:2024 Diagnostické zdravotnícke pomôcky <i>in vitro</i>. Štúdie klinickej výkonnosti s použitím vzoriek od účastníkov. Správna skúšobná prax (ISO 20916:2019) Európska komisia nestanovila žiadne spoločné špecifikácie platné pre panel QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME).
5. Riziká a varovania	
5.1 Reziduálne riziká a nežiaduce účinky	Riziká boli čo najviac zmiernené a považujú sa za prijateľné. Použitie pomôcky bolo vyhodnotené ako bezpečné. Nevyskytujú sa žiadne nežiaduce účinky.
5.2 Varovania a preventívne opatrenia	Vezmite na vedomie, že môžete byť požiadaní, aby ste si naštudovali miestne nariadenia pre nahlasovanie vážnych incidentov, ktoré vznikli v súvislosti s pomôckou, výrobcovi a regulačnému orgánu, ku ktorému používateľ a/alebo pacient prináleží. • Panel QIAstat-Dx ME je určený na diagnostické použitie <i>in vitro</i>. • Panel QIAstat-Dx ME majú používať laboratórni odborníci vyškolení na používanie analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Bezpečnostné informácie • Počas práce s chemikáliami noste vždy vhodný laboratórny plášť, jednorazové rukavice a ochranné okuliare. Ďalšie informácie nájdete v príslušných kartách bezpečnostných údajov (KBÚ). Tieto materiály sú k dispozícii on-line v praktickom a kompaktnom formáte PDF na adrese www.qiagen.com/safety. Na tejto

	adrese môžete vyhľadať, zobrazit' a vytlačiť kartu bezpečnostných údajov (KBÚ) pre každú súpravu QIAGEN a jej súčasti. • Dodržiavajte štandardné laboratórne postupy na udržanie čistoty pracovného priestoru a bez kontaminácie. Usmernenia sú spracované v publikáciách, ako sú <i>Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories</i> (Biologická bezpečnosť v mikrobiologických a biomedicínskych laboratóriách) od Európskeho centra pre kontrolu a prevenciu chorôb. (www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety). • Vzorky sú potenciálne infekčné. Dodržiavajte bezpečnostné postupy svojej inštitúcie pre manipuláciu s biologickými vzorkami. Odpad vzoriek a testov likvidujte podľa miestnych bezpečnostných postupov. • Vždy používajte vhodné osobné ochranné pomôcky a dodržiavajte bezpečnostné postupy svojej inštitúcie pre manipuláciu s biologickými vzorkami. So všetkými vzorkami, kazetami a pipetami manipulujte s vedomím, že môžu prenášať infekčné agensy. • So všetkými vzorkami, kazetami a pipetami manipulujte s vedomím, že môžu prenášať infekčné agensy. Zásadne dodržiavajte bezpečnostné opatrenia, ako je uvedené v príslušných pokynoch, ako je napríklad <i>Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline</i> (M29) (Ochrana pracovníkov laboratórií pred pracovnými infekciami; Schválené usmernenie) (M29) od Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI) alebo iné vhodné dokumenty poskytované miestnymi úradmi. • Kazeta k panelu QIAstat-Dx ME je uzavreté zariadenie na jednorazové použitie, ktoré obsahuje všetky činidlá potrebné na prípravu vzorky a multiplexný real-time RT-PCR v analyzátore QIAstat-Dx Analyzer 1.0 a QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Nepoužívajte kazetu k panelu QIAstat-Dx ME, ktorá je po dátume expirácie, je zjavne poškodená alebo z ktorej uniká tekutina.
--	---

- Vzorky, použité alebo poškodené kazety a prenosové pipety zlikvidujte v súlade so všetkými národnými, štátnymi a miestnymi zdravotnými a bezpečnostnými predpismi a zákonmi.

Núdzové informácie

CHEMTREC

Mimo USA a Kanady +1 703-527-3887

Pre komponenty panela QIAstat-Dx ME platia nasledujúce výstražné a bezpečnostné upozornenia.



Obsahuje: etanol; hydrochlorid guanidínu; tiokyanát guanidínu; izopropanol; proteínázu K; t-oktylfenoxypolyethoxyethanol. Nebezpečenstvo! Veľmi horľavá kvapalina a výpary. Škodlivé po požití alebo vdýchnutí. Môže byť škodlivý pri kontakte s pokožkou. Spôsobuje vážne poleptanie kože a poškodenie očí. Pri vdýchnutí môže vyvolať alergiu alebo príznaky astmy alebo dýchacie ťažkosti. Môže spôsobovať ospalosť alebo závrat. Škodlivý pre vodné organizmy, s dlhodobými účinkami. Pri kontakte s kyselinami uvoľňuje vysoko toxický plyn. Leptavý pre dýchacie cesty. Uchovávať mimo dosahu tepla/iskier/otvoreného ohňa/horúcich povrchov. Nefajčite. Vyhnite sa vdychovaniu prachu/dymu/plynu/oparu/pár/aerosólov. Noste ochranné rukavice/ochranný odev/ochranné okuliare/ochranu tváre. Používajte respiračnú ochranu. **PO ZASIAHNUTÍ OČÍ:** Opatrne niekoľko minút oplachujte vodou. Ak používate kontaktné šošovky a ak je to možné, odstráňte ich. Pokračujte vo vyplachovaní. Po expozícii alebo podozrení z nej: Okamžite volajte **NÁRODNÉ TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÉ CENTRUM** alebo lekára. Vypláchnite ústa. Nevyvolávajte zvracanie. Premiestnite osobu na čerstvý vzduch a nechajte ju pohodlne dýchať. Kontaminovaný odev pred ďalším použitím vyperte. Skladujte na dobre vetranom mieste. Nádobu uchovávať tesne uzavretú. Obsah/obal zlikvidujte v schválenom zariadení v súlade s miestnymi, regionálnymi, národnými a medzinárodnými predpismi.

Laboratórne preventívne opatrenia

Na ochranu pred možnou kontamináciou vzorky a pracovného prostredia sa musia dodržiavať štandardné laboratórne a čistiace postupy vrátane týchto preventívnych opatrení:

- Vzorky sa musia spracovať v biologicky bezpečnej skrini alebo na podobnom čistom povrchu, ktorý zabezpečí ochranu používateľa. Ak sa biologicky bezpečná skriňa nepoužíva, je potrebné pri príprave vzoriek použiť nevetranú skriňu (napr. pracovná stanica AirClean PCR), ochranu pred striekaním (napr. ochrany pred striekaním Bel-Art Scienceware) alebo tvárový štít.
- Biologicky bezpečná skriňa, ktorá sa používa na testovanie patogénov (napr. kultúra), sa nesmie použiť na prípravu vzorky alebo naloženie kazety.
- Pred spracovaním vzoriek dôkladne vyčistite pracovný priestor vhodným čistiacim prostriedkom, ako napríklad čerstvo pripravené 10 % bielidlo alebo podobný dezinfekčný prípravok. Aby ste predišli vytvoreniu usadenín a potenciálnemu poškodeniu vzorky alebo pôsobeniu dezinfekčných prípravkov, dezinfikované povrchy umyte vodou.
- So vzorkami a kazetami je potrebné manipulovať naraz.
- Na vybratie materiálov z veľkoobjemových obalov používajte rukavice a obaly znova zatvorte, keď ich už nepoužívate.
- Medzi každou vzorkou si vymeňte rukavice a pracovný priestor vyčistite.
- Použité kazety zlikvidujte do vhodnej nádoby na biologický odpad po dokončení cyklu.
- S kazetami po testovacích cykloch zbytočne nemanipulujte.
- Zabráňte poškodeniu kazety (prečítajte si bezpečnostné informácie pre manipuláciu s poškodenými kazetami).
- Na vybratie materiálov z veľkoobjemových obalov použite rukavice a keď ich nepoužívate, znova ich zatvorte.

	Kvôli citlivosti detekcie patogénov panela QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis a v rámci prevencie kontaminácie vzorky je dôležité dodržiavať štandardné mikrobiologické laboratórne postupy. Klinický laboratórny personál môže byť zdrojom patogénov (napr. <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, HSV-1 atď.), ktoré je možné detegovať panelom QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis. Ku kontaminácii vzorky môže dôjsť počas jej odberu, prepravy alebo testovania. Odporúča sa dodržať najlepšie postupy pri manipulácii so vzorkou a testovaní, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie, ktoré môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Ďalšie preventívne opatrenia môžu zahŕňať ďalšie osobné ochranné prostriedky, ako napríklad rúško, najmä pri výskyte príznakov alebo symptómov respiračnej infekcie alebo bolesti/oparu pri aktívnom herpese. Bezpečnostné opatrenia súvisiace s podávaním správ o verejnom zdraví Štátne a miestne orgány verejného zdravotníctva zverejnili usmernenia pre oznamovanie chorôb podliehajúcich hláseniu vo svojich jurisdikciách (napr. podľa Úradného vestníka Európskej únie zo 6. 7. 2018 L 170/1, zoznam zahŕňa <i>listeriózu</i>, ako aj invazívne ochorenia spôsobené <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> a <i>Streptococcus pneumoniae</i>) s cieľom určiť potrebné opatrenia na overenie výsledkov v záujme identifikovania a sledovania ohnísk nákazy a na epidemiologické vyšetrovania. Laboratóriá nesú zodpovednosť za dodržiavanie štátnych a miestnych predpisov upravujúcich odosielanie klinického materiálu alebo izolátov v prípade pozitívnych vzoriek do štátnych verejných zdravotníckych laboratórií.
5.3 Ďalšie relevantné aspekty bezpečnosti vrátane súhrnu akýchkoľvek bezpečnostných nápravných opatrení (FSCA vrátane FSN), ak je to relevantné	Nevzťahuje sa.

6. Súhrn hodnotenia výkonnosti a sledovania výkonnosti po uvedení na trh (post)	
6.1 Súhrn vedeckej platnosti pomôcky	Infekcie centrálneho nervového systému (CNS), ktoré sa prejavujú ako meningitída alebo encefalitída, sú kritické zdravotné stavy s potenciálne závažnými následkami. Meningitída zahŕňa zápal mozgových blán obklopujúcich mozog a miechu, zatiaľ čo encefalitída je charakterizovaná zápalom mozgového parenchýmu, často sprevádzaným zmeneným duševným stavom a inými neurologickými príznakmi. Infekčná meningitída sa spája s vysokou úmrtnosťou a dlhodobými komplikáciami vrátane neurologických deficitov a kognitívneho poškodenia. Hoci sa môže vyskytnúť parazitárna aj neinfekčná meningitída, najčastejšími príčinami meningitídy sú baktérie, vírusy a huby. Hlavnými bakteriálnymi etiológiami sú celkovo <i>N. meningitidis</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>S. pneumoniae</i> a <i>S. agalactiae</i>. U novorodencov sa často pozorujú aj <i>L. monocytogenes</i>, <i>S. agalactiae</i> a <i>E. coli</i>. Vírusová meningitída má klinický obraz podobný bakteriálnej meningitíde s bežnými príznakmi, ako sú horúčka, stuhnutý krk, bolesť hlavy, fotofóbia a zmenený duševný stav. Vírusová meningitída má však v porovnaní s inými typmi meningitídy výrazne nižšiu úmrtnosť, u imunokompetentných pacientov nemá následky a liečba je vo väčšine prípadov obmedzená na podporné opatrenia. Najčastejšími príčinami vírusovej meningitídy sú enterovírusy, HSV-1, HSV-2 a VZV, hoci iné vírusové pôvodce meningitídy môžu zahŕňať vírus mumpsu, západonílsky vírus, CMV a HIV. Dominantnou základnou príčinou hubovej meningitídy je <i>Cryptococcus</i>, po ktorom nasledujú <i>Coccidioides</i>, <i>Histoplasma</i> a <i>Candida</i>. <i>C. neoformans</i>. Infekcie CNS postihujú väčšinou imunokompromitovaných jedincov, zatiaľ čo infekcia <i>C. gattii</i> sa vyskytuje aj u zdanelo imunokompetentných jedincov. Meningitídu možno klasifikovať ako akútnu (< 5 dní), subakútnu (5 – 30 dní) alebo chronickú (> 30 dní). Bakteriálna meningitída má často akútny priebeh s rýchlym nástupom príznakov. V takom prípade je nevyhnutná urgentná lekárska pomoc. Subakútna alebo chronická meningitída je zvyčajne spôsobená vírusmi, hubami alebo mykobaktériami. Pokiaľ ide o encefalitídu, vírusy predstavujú najčastejšiu príčinu, hoci tento stav môže byť spojený aj s bakteriálnou alebo hubovou meningitídou so sekundárnymi encefalitickými príznakmi alebo s neinfekčnými príčinami (napr. autoimunitné

	ochorenie, encefalitída neznámeho pôvodu). Z viac ako 40 vírusov spojených s encefalitídou sú najčastejšími príčinami HSV (HSV-1 a HSV-2), VZV, enterovírus a kliešťová encefalitída. Medzi ďalšie herpesvírusy, ktoré môžu byť zodpovedné za encefalitídu, patria HHV-6, CMV, EBV a zriedkavo HHV-7 alebo HHV-8. Medzi menej časté patogény spôsobujúce encefalitídu patria určité huby (napr. <i>C. neoformans</i>, <i>Candida</i> spp.) a parazity (napr. <i>Plasmodium</i> spp.). Vzhľadom na vysokú úmrtnosť pri niektorých typoch meningitídy a encefalitídy je dôležité začať liečbu a absolvovať diagnostické kroky súčasne. Rozlišovanie medzi bakteriálnymi, vírusovými alebo inými príčinami je dôležité, aby sa zabezpečila potrebná úprava liečby a aby sa predišlo zbytočnému používaniu antibiotík. Diagnóza lekára musí byť podložená historickými informáciami (napr. trvanie príznakov, cestovanie a krajina pôvodu), ako aj pochopením vhodného diagnostického testovania na základe pravdepodobnej základnej príčiny. Odbor vzoriek mozgovomiechového moku lumbálnou punkciou zohráva ústrednú úlohu v diagnostike meningitídy a možno ho použiť na posúdenie fyzikálnych, cytologických, biochemických, mikrobiologických a imunologických parametrov. Základné charakteristiky mozgovomiechového moku, ako sú vzhľad, otvárací tlak, počet bielych krviniek a hladiny bielkovín a glukózy, poskytujú informácie o tom, či má meningitída pacienta bakteriálnu, vírusovú alebo hubovú pôvod. Presnejšiu etiológiu možno určiť kultiváciou mozgovomiechového moku, farbením podľa Grama (na baktérie), testovaním antigénov alebo molekulárnymi nástrojmi, ako aj špecifickejšími testami (napr. farbenie atramentom, testovanie protilátok proti burgdorferi). Molekulárne nástroje, ktoré sa zameriavajú na genetický materiál z patogénov, ako napríklad PCR, sú preukázateľne rýchle, lacné a účinné pri identifikácii rôznych príčin infekčnej meningitídy, ako sú baktérie, vírusy alebo huby. PCR mozgovomiechového moku je najlepšou voľbou pre určité vírusy, ako sú HSV-2, enterovírusy, HPeV, VZV a CMV, zatiaľ čo sérológia mozgovomiechového moku je preferovanou možnosťou pre iné (napr. západonílsky vírus, vírus encefalitídy La Crosse a vírus mumpsu). Podobne ako pri meningitíde, molekulárne hodnotenie vzoriek mozgovomiechového moku je ústredným nástrojom v etiologickej diagnostike encefalitídy.
--	---

	PCR analýza na detekciu HSV, VZV a enterovírusu je povinná a môžu byť potrebné ďalšie virologické štúdie na základe epidemického kontextu, geografickej oblasti, ročného obdobia a charakteristik pacienta (napr. imunosupresia). U imunokompromitovaných pacientov sa môže pozorovať iba minimálna pleocytóza v mozgovomiechovom moku, čo robí iné diagnostické metódy vrátane PCR obzvlášť dôležitými. Syndrémové testovanie (t. j. testovanie viacerých patogénov súčasne) je umožnené zavedením multiplexných PCR panelov, ktoré sú komerčne dostupné a dokážu detegovať bežné zdroje infekcií CNS. Panel QIAstat-Dx ME, pomôcka spojená s touto správou, dokáže detegovať 16 patogénov: 7 vírusov (CMV, HSV [HSV-1 a HSV-2], HHV-6, enterovírus, HPeV a VZV), 8 baktérií (<i>E. coli</i> K1, <i>H. influenzae</i>, <i>L. monocytogenes</i>, <i>N. meningitidis</i>, <i>S. agalactiae</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>M. pneumoniae</i>, <i>S. pyogenes</i>) a 1 hubu (<i>C. neoformans/gattii</i>). Všetky majú veľmi dobre preukázanú úlohu ako pôvodcovia infekcií CNS a predstavujú niektoré z najčastejších príčin meningitídy a encefalitídy. Záverom možno povedať, že infekčná meningitída a encefalitída sú závažné stavy, ktoré si často vyžadujú identifikáciu základnej príčiny, aby sa pacientovi zabezpečila správna liečba. Panel QIAstat-Dx ME sa zameriava na 16 patogénov, z ktorých každý môže viesť k rozvoju meningitídy alebo encefalitídy.
6.2 Súhrn údajov o výkonnosti ekvivalentnej pomôcky, ak je to relevantné	Nevzťahuje sa
6.3 Súhrn údajov o výkonnosti z vykonaných štúdií pomôcky pred udelením označenia CE	Pozri prílohu 01 (analytická), príloha 02 (klinická) – vyňaté z návodu na použitie
6.4 Súhrn údajov o výkonnosti z iných zdrojov, ak je to relevantné	Nevzťahuje sa

6.5 Celkový súhrn parametrov výkonnosti a bezpečnosti	Celková výkonnosť a bezpečnosť panela QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) je založená na: Vedecká validita Posúdenie vedeckej validity na základe systematického prehľadu literatúry, posúdenia dostupných/získaných/nových údajov relevantných pre panel QIAstat-Dx ME a jeho zamýšľaný účel preukázalo vedeckú platnosť panelu QIAstat-Dx ME pre jeho zamýšľané použitie. Analytická výkonnosť Hodnotenie týchto štúdií ukázalo, že analytická výkonnosť testu QIAstat-Dx ME je primeraná jeho účelu použitia. Klinická účinnosť Klinický výkon bol preukázaný na základe štúdie s ukazovateľmi klinického výkonu [pozitívna percentuálna zhoda (PPA), negatívna percentuálna zhoda (NPA)]. Bolo vykonané hodnotenie literatúry s cieľom identifikovať publikácie hodnotiace klinický výkon pomôcky, ktoré potvrdili prijateľný výkon panela QIAstat-Dx ME pre jeho zamýšľané použitie v porovnaní s najmodernejším stavom medicíny. Posúdenie vedeckej validity, analytickej výkonnosti a klinickej výkonnosti umožňuje vytvoriť klinický dôkaz o paneli QIAstat-Dx ME. Posúdenie pomeru prínosu a rizika založené na systematickom prehľade literatúry a databázy, aktivitách hodnotenia rizík (hodnotenie zdravotného rizika, hodnotenie rizika produktu a výrobného procesu), vykonaných aktivitách v oblasti bdlosti a skúsenostiach získaných z rutinného diagnostického testovania podporili priaznivý pomer prínosu a rizika pre panel QIAstat-Dx ME.
---	---

6.6 Prebiehajúce alebo plánované sledovanie výkonnosti po uvedení na trh	Na základe zhromaždených dôkazov sa dospelo k záveru, že panel QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) je bezpečný a účinný na jeho účel použitia a nie sú prítomné žiadne neprijateľné reziduálne riziká. Uskutoční sa však dodatočná štúdia doby použiteľnosti, aby sa otestovala horná hranica (25 ± 2 °C) predpokladaného tvrdenia o skladovaní pri izbovej teplote (15 – 25 °C) a aby sa podporila aktuálna doba použiteľnosti 9 mesiacov.
7. Metrologická nadväznosť priradených hodnôt	
7.1 Vysvetlenie mernej jednotky, ak je to relevantné	Nevzťahuje sa.
7.2 Identifikácia použitých referenčných materiálov a/alebo referenčných meracích postupov vyššieho rádu používaných výrobcom na kalibráciu pomôcky	Nevzťahuje sa.
8. Odporúčaný profil a školenie pre používateľov	
8.1 Odporúčaný profil a školenie pre používateľov	Panel QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) je kvalitatívny multiplexný diagnostický real-time PCR test <i>in vitro</i> na báze nukleovej kyseliny určený na použitie s analyzátormi QIAstat-Dx Analyzer 1.0 a QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Panel QIAstat-Dx ME dokáže naraz detegovať a identifikovať niekoľko bakteriálnych, vírusových a hubových nukleových kyselín zo vzoriek mozgovomiechového moku odobratých lumbálnou punkciou od jednotlivcov s príznakmi a/alebo symptómami meningitídy a/alebo encefalitídy. Panel QIAstat-Dx ME je určený na diagnostické použitie <i>in vitro</i> len laboratórnymi odborníkmi.

História revízií

Číslo revízie SSP	Dátum vydania	Popis zmeny	Revízia validovaná notifikovanou osobou
01	Júl 2025	1. revízia	☐ Áno Jazyk validácie: angličtina ☒ Nie (platí len pre triedu C (IVDR, článok 48 ods. 7), pre ktorú ešte SSP nie je validovaný notifikovanou osobou)

Príloha

Príloha 1: Analytická výkonnosť

Nižšie uvedená analytická výkonnosť bola preukázaná pomocou analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Analyzátor QIAstat-Dx Analyzer 2.0 používa rovnaké analytické moduly ako analyzátor QIAstat-Dx Analyzer 1.0, preto výkonnosť nie je ovplyvnená analyzátorom QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Hranica detekcie

Hranica detekcie (Limit of Detection, LoD) je definovaná ako najnižšia koncentrácia, pri ktorej $\geq 95\%$ testovaných vzoriek vytvára pozitívny signál.

Hranica detekcie pre každý patogén panela QIAstat-Dx ME bola vyhodnotená analyzovaním roztokov analytických vzoriek pripravených zo zásob získaných od komerčných dodávateľov (ZeptoMetrix® a ATCC®).

Koncentrácia hranice detekcie sa určila pre celkovo 40 kmeňov patogénov. Hranica detekcie panela QIAstat-Dx ME sa určila na analyt pomocou vybraných kmeňov reprezentujúcich jednotlivé patogény, ktoré je možné detegovať pomocou panela QIAstat-Dx ME. Všetky riedenia vzoriek boli pripravené s použitím umelého mozgovomiechového moku. Na potvrdenie stanovenej koncentrácie hranice detekcie bola potrebná miera detekcie všetkých replikátov $\geq 95\%$. Na posúdenie ekvivalencie sa vykonalo dodatočné testovanie vzoriek pripravených s použitím negatívneho klinického mozgovomiechového moku.

Na určenie hranice detekcie pre každý patogén sa použili minimálne 4 rôzne šarže kaziet a minimálne 3 rôzne analyzátory QIAstat-Dx.

Jednotlivé hodnoty hranice detekcie pre každý cieľ panela QIAstat-Dx ME sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Výsledky limitu detekcie

Patogén	Kmeň	Dodávateľ	Koncentrácia LoD*	Jednotky	Miera detekcie
HSV1	HF	ATCC	2,81E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV1	Macintyre	ZeptoMetrix	3,38E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV2	G	ATCC	2,81E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV2	HSV-2. (Kmeň: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	TCID ₅₀ /ml	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Kmeň C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	3,48E+02	CFU/ml	30/30
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	7,86E+02	CFU/ml	30/30
<i>Haemophilus influenzae</i>	typ b (opuzdrený)	ATCC	3,16E+02	CFU/ml	32/32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ e [kmeň AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 4b. Kmeň Li 2	ATCC	2,10E+04**	CFU/ml	20/20
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená)	Sérotyp B. M2092	ATCC	8,28E-02	CFU/ml	31/32
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená)	Sérotyp Y. M-112 [BO-6]	ATCC	1,33E+01	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	1,75E+03	CFU/ml	31/31
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 skupina B	ATCC	3,38E+03	CFU/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	7,14E+02	CFU/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sérotyp 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E-01	CFU/ml	29/29
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; sérotyp M1	ZeptoMetrix	1,80E+03	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	9,10E+01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	9,48E+01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	9,99E+01	CCU/ml	30/30
Cytomegalovírus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Cytomegalovírus	Davis	ATCC	1,00E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30

Patogén	Kmeň	Dodávateľ	Koncentrácia LoD*	Jednotky	Miera detekcie
Enterovírus A	Coxsackievírus A16	ZeptoMetrix	3,79E+00	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovírus A	A6, druh A. Kmeň Gdula	ATCC	1,60E+02	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovírus B	Coxsackievírus B5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovírus B	Coxsackievírus A9, druh B	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID ₅₀ /ml	28/29
Enterovírus C	Coxsackievírus A17, druh C, kmeň G-12	ATCC	1,58E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovírus C	Coxsackievírus A24. Kmeň DN-19	ATCC	4,99E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovírus D	EV 70, druh D, kmeň J670/71	ATCC	4,99E+01	TCID ₅₀ /ml	30/31
Enterovírus D	Enterovírus D68. Kmeň US/MO/14-18947	ATCC	5,06E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HHV-6	HHV-6A. (Kmeň: GS) Lyzát	ZeptoMetrix	3,13E+04	cp/ml	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Kmeň: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E+04	cp/ml	30/30
HPeV	Sérotyp 1. Kmeň Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	TCID ₅₀ /ml	31/31
HPeV	Sérotyp 3	ZeptoMetrix	3,38E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	1,71E+03	cp/ml	30/30
VZV	Oka	ATCC	5,00E-02	TCID ₅₀ /ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sérotyp D kmeň WM629, typ VNIV	ATCC	2,21E+03	CFU/ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>C. neoformans</i> H99	ATCC	1,64E+02	CFU/ml	31/31
<i>Cryptococcus gattii</i>	Sérotyp B kmeň R272, typ VGIIb	ATCC	1,32E+04	CFU/ml	30/30
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E+03	CFU/ml	29/29

*Je hlásená najvyššia úroveň LoD.

** Najvyššia LoD bola dosiahnutá v umelom mozgovomiechovom moku.

Inkluzivita (analytická reaktivita)

Štúdia inkluzivity (analytickej reaktivity) rozšírila zoznam kmeňov patogénov testovaných počas štúdie limitu detekcie (LoD) panela QIAstat-Dx ME na potvrdenie reaktivity detekčného systému za prítomnosti rôznych kmeňov rovnakých organizmov pri koncentrácii, ktorá sa približovala príslušnému limitu detekcie alebo ho prekračovala.

Do štúdie boli zahrnuté rozmanité klinicky relevantné kmene každého testovaného organizmu panela QIAstat-Dx ME (kmene inkluzivity) predstavujúce podtypy organizmov, kmene a sérotypy s rôznou časovou a geografickou rozmanitosťou každého analytu. Analytická reaktivita (inkluzivita) bola vykonaná v dvoch krokoch:

- Testovanie in vitro: analytické vzorky každého cieľa zahrnutého v paneli QIAstat-Dx ME sa testovali s cieľom vyhodnotiť reaktivitu testu. Do štúdie bola zahrnutá skupina 187 vzoriek predstavujúcich príslušné kmene, podtypy, sérotypy a genotypy rôznych organizmov (napr. rad rôznych kmeňov meningitídy/encefalitídy izolovaných z celého sveta a v rôznych kalendárnych rokoch)(tabuľka 2). Pomocou panela boli detegované všetky kmene inkluzivity testované v rámci štúdie.
- Analýza in silico: na vytvorenie predpovedí reaktivity testu všetkých sekvencií oligonukleotidov sondy primerov zahrnutých v paneli v porovnaní s verejne dostupnými databázami sekvencií na detekciu novej reakcie alebo neočakávanej detekcie sady primerov sa vykonala analýza in silico. Okrem toho boli do analýzy in silico zahrnuté kmene, ktoré neboli dostupné na testovanie in vitro, aby sa potvrdila predpovedaná inkluzivita rôznych kmeňov rovnakých organizmov (tabuľka 3). Analýza in silico potvrdila inkluzivitu (žiadne kritické vzorce s negatívnym vplyvom) pre všetky existujúce kmene cieľových kmeňov panelu QIAstat-Dx ME vrátane všetkých relevantných podtypov definovaných organizmom na paneli.

Na základe analýzy in vitro a in silico sú primery a sondy panela QIAstat-Dx ME inkluzívne pre klinicky prevalentné a relevantné kmene každého patogénu. Pomocou panela boli detegované všetky kmene inkluzivity testované v rámci štúdie. Inkluzivita bola potvrdená analýzou in silico (žiadne kritické vzorce s negatívnym vplyvom) pre všetky existujúce kmene cieľov panela QIAstat-Dx ME.

Tabuľka 2. Výsledky testov inkluzivity in vitro všetkých patogénov testovaných pomocou panelového testu QIAstat-Dx ME. Kmene zvýraznené tučným písmom boli testované v štúdiách LoD.

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
<i>Escherichia coli</i> K1	Kmeň C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	700973	1 ×
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	11775	1 ×
<i>Escherichia coli</i> K1	Sc15 02:K1:H6	ATCC	11101	1 ×
<i>Escherichia coli</i> K1	O-16, F1119-41. Sérotyp O15:K1:H-	Zdroje BEI	NR-17674	0,3 ×
<i>Escherichia coli</i> K1	O-2, U9-41	Zdroje BEI	NR-17666	1 ×
<i>Escherichia coli</i> K1	Kmeň Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9007	1 ×
<i>Escherichia coli</i> K1	Kmeň H61; O45:K1:H10	NCTC	9045	0,3 ×
<i>Escherichia coli</i> K1	O,1285; O18:H7:K1	ZeptoMetrix	0804140	1 ×
<i>Escherichia coli</i> K1	NCDC F 11119-41	ATCC	23511	3 ×
<i>Escherichia coli</i> K1	O7:K1:H-	CCUG	28	3 ×
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ e [kmeň AMC 36-A-7]	ATCC	8142	1 ×
<i>Haemophilus influenzae</i>	typ b (opuzdrený)	ATCC	10211	1 ×
<i>Haemophilus influenzae</i>	L-378	ATCC	49766	0,1 ×
<i>Haemophilus influenzae</i>	Bez priradenia typu [kmeň Rd [KW20]	ATCC	51907	0,3 ×
<i>Haemophilus influenzae</i>	Bez priradenia typu [kmeň 180-a]	ATCC	11116	1 ×
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ a [kmeň AMC 36-A-3]	ATCC	9006	0,1 ×
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ d [kmeň AMC 36-A-6]	ATCC	9008	0,3 ×
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ f [kmeň GA-1264]	ATCC	700223	1 ×
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ c [kmeň C 9007]	ATCC	49699	0,1 ×
<i>Haemophilus influenzae</i>	Kmeň Rab	ATCC	31512	0,3 ×

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
Listeria monocytogenes	Typ 4b. Kmeň Li 2	ATCC	19115	1 ×
Listeria monocytogenes	Typ ½b	ZeptoMetrix	0801534	1 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 4b	ZeptoMetrix	0804339	1 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	FSL J2-064	Zdroje BEI	NR-13237	1 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gibson	ATCC	7644	1 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	1071/53. Sérotyp 4b	ATCC	13932	3 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 1/2a. Kmeň 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	Sérotyp 4a	ZeptoMetrix	0801508	1 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	Sérotyp 1/2a	ATCC	19111	0,3 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	Li 23. Sérotyp 4a	ATCC	19114	1 ×
Neisseria meningitidis (opuzdrená)	Sérotyp Y. M-112 [BO-6]	ATCC	35561	1 ×
Neisseria meningitidis (opuzdrená)	Sérotyp B. M2092	ATCC	13090	1 ×
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená)	79 Eur. Séroskupina B	ATCC	23255	0,3 ×
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená)	Séroskupina C, M1628	ATCC	13102	0,3 ×
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená)	sekvencia s génom variantu <i>ctrA</i>	IDT	gBlock	0,1 ×
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená)	Sérotyp B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1 ×

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená)	Sérotyp D. M158 [37A]	ATCC	13113	1 ×
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená)	W135	ATCC	43744	0,1 ×
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená)	Séroskopina A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3 ×
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 skupina B	ATCC	13813	1 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	0801545	1 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	MNZ929	Zdroje BEI	NR-43898	0,3 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	M-732. Sérotyp III	ATCC	31475	0,1 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V/R. Sérotyp V	ATCC	BAA-611	0,1 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Sérotyp III. Typizujúci kmeň D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82] sérotyp IV	ATCC	49446	0,3 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Typizujúci kmeň H36B – typ Ib	ATCC	12401	0,1 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	D136C(3). Lancefieldova skupina B Typ III	CCUG	29782	0,3 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CDC SS700 [A909; 5541], typ 1c	ATCC	27591	0,1 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	0801439	1 ×

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
Streptococcus pneumoniae	Sérotyp 1. NCTC 7465	ATCC	33400	1 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Švédsko 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Diplococcus pneumoniae</i> ; typ 3. Kmeň [CIP 104225]	ATCC	6303	1 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sérotyp 19A. Maďarsko 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sérotyp 11A. Typ 43	ATCC	10343	0,3 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Z319; sérotyp 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sérotyp 14. VH14	ATCC	700672	1 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sérotyp 5. SPN1439-106 [Kolumbia 5-19]	ATCC	BAA-341	1 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sérotyp 5. SPN1439-106 [Kolumbia 5-19]	ATCC	BAA-341	1 ×
Streptococcus pyogenes	Z472; sérotyp M1	ZeptoMetrix	0804351	1 ×
Streptococcus pyogenes	Bruno [CIP 104226]	ATCC	19615	1 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 – typ 3	ATCC	12384	0,3 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Skupina a, typ 14	ATCC	12972	1 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Skupina a, typ 23	ATCC	8133	0,3 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018; sérotyp M58	ZeptoMetrix	0801512	10 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Lancefieldova skupina A / C203 S	ATCC	14289	0,1 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Skupina a, typ 12. Typizujúci kmeň T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8709 (typ 6 lesklý)	ATCC	12203	0,1 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Sérotyp M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100 ×

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	0801579	1 ×
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	29085	1 ×
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	FH kmeň Eaton Agent [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1 ×
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	UTMB-10P	ATCC	49894	0,3 ×
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MAC	ATCC	15492	0,1 ×
Enterovírus	A6, druh A. kmeň Gdula	ATCC	VR-1801	1 ×
Enterovírus	Coxsackievírus A16	ZeptoMetrix	0810107CF	1 ×
Enterovírus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1 ×
Enterovírus	A2 FI [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0,3 ×
Enterovírus	A12 – Texas 12	ATCC	VR-170	1 ×
Enterovírus	Druh A, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1 ×
Enterovírus	Druh A, sérotyp EV-A71 (izolát 2003)	ZeptoMetrix	0810236CF	1 ×
Enterovírus	Tainan/4643/1998	Zdroje BEI	NR-471	0,1 ×
Enterovírus	Enterovírus 71. Kmeň H	ATCC	VR-1432	0,3 ×
Enterovírus	A7 – 275/58	ATCC	VR-673	0,3 ×
Enterovírus	Coxsackievírus A9, druh B	ZeptoMetrix	0810017CF	1 ×
Enterovírus	Coxsackievírus B5	ZeptoMetrix	0810019CF	1 ×
Enterovírus	Druh B, echovírus 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3 ×
Enterovírus	Druh B, sérotyp CV-B1, kmeň Conn-5	ATCC	VR-28	1 ×
Enterovírus	Druh B, echovírus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3 ×
Enterovírus	Druh B, Coxsackievírus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3 ×
Enterovírus	Echovírus 18. Kmeň H07218 472	NCTC	0901047v	3 ×
Enterovírus	Coxsackievírus B4	ZeptoMetrix	0810075CF	1 ×
Enterovírus	Druh B, sérotyp E-11	ATCC	VR-41	3 ×
Enterovírus	Druh B, sérotyp CV-B2. Kmeň Ohio-1	ATCC	VR-29	1 ×

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
Enterovírus	Coxsackievírus A17, druh C. kmeň G-12	ATCC	VR-1023	1 ×
Enterovírus	Druh C, Coxsackievírus A24. Kmeň DN-19	ATCC	VR-583	1 ×
Enterovírus	Druh C, Coxsackievírus A21. Kmeň Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3 ×
Enterovírus	Druh C, A11-Belgicko-1	ATCC	VR-169	0,1 ×
Enterovírus	Druh C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10 ×
Enterovírus	Druh C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1 ×
Enterovírus	Druhy C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3 ×
Enterovírus	Druh C, CV-A21. Kmeň H06452 472	NCTC	0812075v	0,3 ×
Enterovírus	Druh C, CV-A21. Kmeň H06418 508	NCTC	0812074v	0,3 ×
Enterovírus	Druh C, A20 IH35	IDT	gBlock	1 ×
Enterovírus	Druh D, enterovírus D68. Kmeň US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823	1 ×
Enterovírus	EV 70, druh D, kmeň J670/71	ATCC	VR-836	1 ×
Enterovírus	Druh D, enterovírus D68. USA/2018-23089	Zdroje BEI	NR-51998	1 ×
Enterovírus	Druh D, D68. Kmeň F02-3607 Corn	ATCC	VR-1197	0,3 ×
Enterovírus	Druh D, typ 68. Izolát z roku 2007	ZeptoMetrix	0810237CF	1 ×
Enterovírus	Druh D, enterovírus D68. Kmeň US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3 ×
Enterovírus	Druh D, enterovírus D68. Kmeň Fermon	ATCC	VR-1826	1 ×
Enterovírus	Druh D, typ 68 hlavná skupina (09/2014 izolát 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1 ×
Enterovírus	Druh D, enterovírus D68. US/MO/14-18949	Zdroje BEI	NR-49130	0,3 ×
Enterovírus	Druh D, enterovírus D68. Kmeň US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1 ×
Cryptococcus gattii	Sérotyp B kmeň R272, typ VGIIb	ATCC	MYA-4094	1 ×

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
Cryptococcus gattii	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	MYA-4877	1 ×
<i>Cryptococcus gattii</i>	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1 ×
<i>Cryptococcus gattii</i>	R265	Zdroje BEI	NR-50184	0,1 ×
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg166	Zdroje BEI	NR-50195	0,01 ×
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg254	Zdroje BEI	NR-50198	0,01 ×
<i>Cryptococcus gattii</i>	Sérotyp C kmeň WM779, typ VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3 ×
<i>Cryptococcus gattii</i>	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01 ×
<i>Cryptococcus gattii</i>	Sérotyp B kmeň WM161, typ VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1 ×
<i>Cryptococcus gattii</i>	Sérotyp B, kmeň WM179, typ VGI	ATCC	MYA-4560	0,01 ×
Cryptococcus neoformans	Sérotyp D kmeň WM629, typ VNIV	ATCC	MYA-4567	1 ×
Cryptococcus neoformans	C. neoformans H99	ATCC	208821	1 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	var. Grubii. Kmeň D	ATCC	13690	3 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH9hi90	Zdroje BEI	NR-50335	0,3 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var grubiiYL99α	Zdroje BEI	NR-48776	0,1 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sérotyp AD kmeň WM628, typ VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sérotyp A	ZeptoMetrix	0801803	0,1 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	Zdroje BEI	NR-50332	0,1 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	typ kmeň, CBS 132	ATCC	32045	0,3 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sérotyp A, kmeň WM148, typ VNI	ATCC	MYA-4564	0,1 ×
Virus herpes simplex 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF	1 ×
Virus herpes simplex 1	HF	ATCC	VR-260	1 ×

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
Vírus herpes simplex 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3 ×
Vírus herpes simplex 1	KOS	ATCC	VR-1493	1 ×
Vírus herpes simplex 1	Izolát 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3 ×
Vírus herpes simplex 1	F	ATCC	VR-733	1 ×
Vírus herpes simplex 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1 ×
Vírus herpes simplex 1	P6	NCTC	1806147v	3 ×
Vírus herpes simplex 1	17+	NCTC	0104151v	1 ×
Vírus herpes simplex 1	P5A	NCTC	1806145v	1 ×
Vírus herpes simplex 2	HSV-2. (Kmeň: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF	1 ×
Vírus herpes simplex 2	G	ATCC	VR-734	1 ×
Vírus herpes simplex 2	Izolát 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1 ×
Vírus herpes simplex 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1 ×
Vírus herpes simplex 2	Izolát 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3 ×
Vírus herpes simplex 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1 ×
Vírus herpes simplex 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1 ×
Vírus herpes simplex 2	Izolát 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3 ×
Vírus herpes simplex 2	131596	NCTC	0406272v	0,3 ×
Vírus herpes simplex 2	Izolát 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	0,3 ×

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
Cytomegalovírus	Davis	ATCC	VR-807	1 ×
Cytomegalovírus	AD-169	ZeptoMetrix	0810003CF	1 ×
Cytomegalovírus	Towne	ATCC	VR-977	0,1 ×
Cytomegalovírus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3 ×
Cytomegalovírus	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1 ×
Cytomegalovírus	Toledo	NCTC	0302162v	0,3 ×
Cytomegalovírus	Merlin	ATCC	VR-1590	0,1 ×
Ľudský herpetický vírus 6	HHV-6B. (Kmeň: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF	1 ×
Ľudský herpetický vírus 6	HHV-6A. (Kmeň: GS) lyzát	ZeptoMetrix	0810529CF	1 ×
Ľudský herpetický vírus 6	6a. Kmeň U1102	NCTC	0003121v	0,3 ×
Ľudský herpetický vírus 6	6B – kmeň SF	ATCC	VR-1480	0,3 ×
Ľudský herpetický vírus 6	6B – kmeň HST	NCTC	0006111v	1 ×
Ľudský herpetický vírus 6	Ľudský β-lymfotropný vírus kmeň GS	ATCC	VR-2225	0,3 ×
Ľudský parechovírus	Sérotyp 1. Kmeň Harris	ZeptoMetrix	0810145CF	1 ×
Ľudský parechovírus	Sérotyp 3	ZeptoMetrix	0810147CF	1 ×
Ľudský parechovírus	Sérotyp 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1 ×
Ľudský parechovírus	Sérotyp 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1 ×
Ľudský parechovírus	typ 3. Kmeň US/MO- KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3 ×
Ľudský parechovírus	Parechovírus A3. Kmeň US/ MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1 ×
Ľudský parechovírus	Sérotyp 2. Kmeň Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1 ×
Ľudský parechovírus	Sérotyp 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1 ×

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
Vírus varicella zoster	Ellen	ZeptoMetrix	0810171CF	1 ×
Vírus varicella zoster	Oka	ATCC	VR-1832	1 ×
Vírus varicella zoster	Webster	ATCC	VR-916	10 ×
Vírus varicella zoster	Izolát A	ZeptoMetrix	0810172CF	10 ×
Vírus varicella zoster	Izolát B	ZeptoMetrix	0810173CF	1 ×
Vírus varicella zoster	Kmeň 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10 ×
Vírus varicella zoster	Kmeň 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1 ×
Vírus varicella zoster	Kmeň 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1 ×
Vírus varicella zoster	Kmeň 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1 ×
Vírus varicella zoster	Izolát D	ZeptoMetrix	0810175CF	1 ×

Tabuľka 3. Výsledky testov inkluzivity in silico.

Patogén	Zistené klinicky relevantné kmene/podtypy
<i>S. pneumoniae</i>	Žiadna biologická podklasifikácia – detegované všetky genomické sekvencie dostupné v databázach
HSV1	Žiadna biologická podklasifikácia – detegované všetky genomické sekvencie dostupné v databázach
<i>M. pneumoniae</i>	Žiadna biologická podklasifikácia – detegované všetky genomické sekvencie dostupné v databázach
<i>N. meningitidis</i>	Opuzdrené sérotypy (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)
<i>C. neoformans/gattii</i>	Sérotyp A (<i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i>), sérotyp D (<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>), sérotypy B a C (<i>C. gattii</i> vrátane všetkých molekulárnych typov VGI, VGII, VGIII, VGIV)
<i>S. agalactiae</i>	Žiadna biologická podklasifikácia – detegované všetky genomické sekvencie dostupné v databázach
CMV	Žiadna biologická podklasifikácia – detegované všetky genomické sekvencie dostupné v databázach

Patogén	Zistené klinicky relevantné kmene/podtypy
HPeV	Všetky kmene ľudského parechovírusu A s dostupnou sekvenciou 5'-UTR (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 a 19), vrátane echovírusu 22 (HPeV 1) a echovírusu 23 (HPeV 2). Aj keď existovali sekvencie polyproteínov pre kmene vírusu HPeV A 9, 10, 11, 12, 13 a 15, nebola dostupná žiadna sekvencia 5'-UTR
<i>L. monocytogenes</i>	Sérotypy 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
HHV-6	HHV-6a a HHV-6b
<i>H. influenzae</i>	Všetky opuzdrené sérotypy (a, b, c, d, e, f) a neopuzdrené kmene (netypovateľné, NTHi) vrátane var. <i>H. aegyptius</i>
HSV2	Žiadna biologická podklasifikácia – detegované všetky genomické sekvencie dostupné v databázach
HEV	Coxsackievírus A (CV-A1 až CV-A24), coxsackievírus B (CV-B1 až CV-B6), echovírus (E-1 až E-33), enterovírus A (EV-A71, EV-A76, EV-A89 až EV-A92, EV-A119, EV-A120), enterovírus B (EV-B69, EV-B73 až EV-B75, EV-B79, EV-B80 až EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), enterovírus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, EV-C116 až EV-C118), enterovírus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), poliovírus (PV-1 až PV-3)
<i>S. pyogenes</i>	Žiadna biologická podklasifikácia – detegované všetky genomické sekvencie dostupné v databázach
<i>E. coli</i> K1	Kmene K1
VZV	Žiadna biologická podklasifikácia – detegované všetky genomické sekvencie dostupné v databázach
	Žiadna biologická podklasifikácia – detegované všetky genomické sekvencie dostupné v databázach

Exkluzivita (analytická špecifita)

Štúdia analytickej špecifity bola vykonaná pomocou testovania in vitro a analýzy in silico s cieľom vyhodnotiť potenciálnu krížovej reaktivity a exkluzivitu panela QIAstat-Dx ME. Organizmy v paneli sa testovali s cieľom vyhodnotiť potenciál krížovej reaktivity v paneli a organizmy mimo panela sa testovali, aby sa vyhodnotila krížová reaktivita s organizmami, ktoré neboli súčasťou obsahu panela (panelová exkluzivita). Organizmy mimo panelu boli vybrané, pretože sú klinicky relevantné (kolonizujú centrálny nervový systém alebo spôsobujú príznaky meningitídy a/alebo encefalitídy), sú bežnou kožnou flórou alebo laboratórnymi kontaminantmi, sú geneticky podobné analytom na paneli alebo sú to mikroorganizmy, ktorými mohla byť infikovaná veľká časť populácie.

Výsledky testovania in silico

Výsledok analýzy in silico vykonanej pre všetky vzorky primerov/sond zahrnuté v paneli QIAstat-Dx ME upozornil na 6 potenciálnych krížových reakcií s cieľmi mimo panela (sú uvedené v tabuľke 4).

Tabuľka 4. Potenciálne krížové reakcie z analýzy in silico.

Organizmus mimo panela	Signál na paneli
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> *	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Listeria innocua</i> *	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Cryptococcus amyloletus</i>	
<i>Cryptococcus depauperatus</i> *	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
<i>Cryptococcus wingfieldii</i>	

* Riziko skříženej reaktivity in silico sa testovaním in vitro nepotvrdilo.

Výsledky testovania in vitro

V rámci demonštrácie presnosti analytickej špecificity panelu QIAstat-Dx pre patogény, ktoré môžu byť prítomné v klinickej vzorke, ale nie sú súčasťou obsahu panelu, sa testoval výber potenciálnych patogénov s krížovou reaktivitou (testovanie mimo panela). Okrem toho sa pri vysokých titroch (testovanie na paneli) hodnotila špecificita a absencia krížovej reaktivity s patogénmi, ktoré sú súčasťou panela QIAstat-Dx ME.

Vzorky (20 kmeňov na paneli a 109 mimo panela) sa pripravili pridaním organizmov s potenciálnou krížovou reaktivitou do umelej matrice mozgovomiechového moku pri koncentrácii 10⁵ TCID₅₀/ml pre vírusové ciele a 10⁵ CFU/ml pre hubové ciele a 10⁶ CFU/ml pre bakteriálne ciele alebo pri najvyššej možnej koncentrácii na základe zásoby organizmov.

Všetky kmene testované na exkluzivitu sú opísané v tabuľke 5a a tabuľke 5b.

Tabuľka 5a. Zoznam patogénov testovaných na paneli s analytickou špecifickosťou (exkluzivitou)

Typ	Patogén	Kmeň	Zdroj
Baktérie	<i>Escherichia coli</i> K1	Kmeň C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ e [kmeň AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 4b. Kmeň Li 2	ATCC 19115
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix 0801579
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Sérotyp Y. M-112 [BO-6]	ATCC 35561
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	Zeptomatrix 0801439
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	Zeptomatrix 0801545
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; sérotyp M1	Zeptomatrix 0804351
Vírus	Cytomegalovírus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovírus A	A6, druh A. kmeň Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovírus B	Coxsackievírus B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enterovírus C	Coxsackievírus A17, druh C. kmeň G-12	ATCC VR-1023
	Enterovírus D	Enterovírus D68. Kmeň US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	Vírus herpes simplex 1	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Vírus herpes simplex 2	HSV-2. (Kmeň: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Ľudský herpetický vírus 6	HHV-6B. (Kmeň: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Ľudský parechovírus	Sérotyp 3	ZeptoMetrix 0810147CF
Huby (kvasinky)	Vírus varicella zoster	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Sérotyp B kmeň R272, typ VGIIb	ATCC MYA-4094

Tabuľka 5b. Zoznam testovaných patogénov s analytickou špecifickosťou (exkluzivitou) mimo panelu

Typ	Patogén	Kmeň	Zdroj
Baktérie	<i>Bacillus cereus</i>	Z091	ZeptoMetrix 0801823
	<i>Citrobacter freundii</i>	[ATCC 13316, NCTC 9750]	ATCC 8090
	<i>Corynebacterium striatum</i>	CDC F6683	ATCC 43751
	<i>Corynebacterium urealyticus</i>	3 [kmeň Garcia]	ATCC 43044
	<i>Cronobacter (Enterobacter) sakazakii</i>	CDC 4562-70	ATCC 29544
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Z052	ZeptoMetrix 0801518
	<i>Enterobacter cloacae</i>	CDC 442-68	ATCC 13047
	<i>Escherichia coli</i> (non-K1)	2003-3055	ATCC BAA-2212
	<i>Escherichia fergusonii</i>	Z302	ZeptoMetrix 0804113
	<i>Escherichia hermannii</i>	CDC 980-72	ZeptoMetrix 0804068
	<i>Escherichia vulneris</i>	CDC 875-72	ATCC 33821
	<i>Haemophilus ducreyi</i> **	DCC1476 [Švédsko 15A-25]	ATCC BAA-661
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	NCTC 10659	ATCC 33390
	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	536 [NCTC 8479]	ATCC 10014
	<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 0801482

Typ	Patogén	Kmeň	Zdroj
	<i>Pantoea agglomerans</i> = <i>Enterobacter agglomerans</i>	Beijerinck	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>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 0801757
	<i>Shigella sonnei</i>	AMC 43-GG9	ATCC 9290
	<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209	ATCC CRM6538
	<i>Staphylococcus capitis</i>	PRA 360 677	ATCC 35661
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	FDA kmeň PCI 1200	ATCC 12228
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	SM 131	ATCC 29970
	<i>Staphylococcus hominis</i>	Z031	ZeptoMetrix 0801727
	<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 0804015
	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Kmeň zoskupenia C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	<i>Streptococcus mitis</i> (tigurinus)	Klinický izolát	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668
Vírus	Adenovírus A12	Huie	ATCC VR-863
	Adenovírus C2	Adenoid 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
	Adenovírus D20	A.A	ATCC VR-1090
	Adenovírus E4	RI-67	ATCC VR-1572

Typ	Patogén	Kmeň	Zdroj
	Adenovírus F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	Polyomavírus BK	Nevzťahuje sa	ATCC VR-837
	Koronavírus 229E	229E	ATCC VR-740
	Koronavírus NL63	NL63 (Amsterdam I)	Zdroje BEI NR-470
	Koronavírus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Vírus Dengue (typ 2)*	Nová Guinea C	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Vírus Epstein-Barrovej	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF
	Vírus hepatitídy B (HBV)*	Nevzťahuje sa	ZeptoMetrix 0810031C
	Vírus hepatitídy C (HCV)*	Nevzťahuje sa	ZeptoMetrix 0810032C
	Ľudský herpetický vírus 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Ľudský herpetický vírus 8	Nevzťahuje sa	ZeptoMetrix 0810104CF
	Vírus ľudskej imunodeficiencie*	Kvantitatívna syntetická RNA vírusu ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV-1)	ATCC VR-3245SD
	Ľudský rinovírus A1b	2060	ATCC VR-1559
	Ľudský rinovírus A16	11757	ATCC VR-283
	Ľudský rinovírus B3	FEB	ATCC VR-483
	Ľudský rinovírus B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	Chrípka A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Chrípka A H1N1-2009	A/Kalifornia/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Chrípka A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Chrípka B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	Polyomavírus JC	MAD-4	ATCC VR-1583
	Vírus osýpok	Edmonston	ATCC VR-24
	Vírus mumps	Jones	ATCC VR-1438
	Západonílsky vírus*	1986	ATCC VR-3274SD
	Vírus parainfluenza 2	Greer	ATCC VR-92
	Vírus parainfluenza 4	Nevzťahuje sa	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvovírus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C

Typ	Patogén	Kmeň	Zdroj
Huby (kvasinky)	Respiračný syncytiálny vírus	A2	ATCC VR-1540
	Rotavírus	RRV (rotavírus rhesus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Vírus rubeoly	Nevzťahuje sa	ZeptoMetrix 0810048CF
	Vírus encefalitídy St. Louis*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI
	<i>Candida albicans</i>	CBS 562	ATCC 18804
	<i>Candida dubliniensis</i>	Z145	ZeptoMetrix 0801915
	<i>Candida glabrata</i>	CBS 138	ATCC 2001
	<i>Candida krusei</i>	Nevzťahuje sa	ATCC 14243
	<i>Candida lusitanae</i>	Z010	ZeptoMetrix 0801603
	<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>	Vítek č. 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>	TAE85 [CBS8351]	ATCC 201412
Huby	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> **	<i>Cryptococcus laurentii</i> var. fl avescens (Saito) Lodder et Kr egervan Rij	ATCC 10668
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	OTU 26	Kolekcia Belga CBS 7118
	<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC 22179
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC 9763
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Z014	ZeptoMetrix 0801716
Huby	<i>Cryptococcus depauperatus</i> = <i>Aspergillus depauperatus</i> = <i>Filobasidiella depauperata</i>	K [ARSEF 2058, CBS 7842]	ATCC 64866

Typ	Patogén	Kmeň	Zdroj
Parazit	<i>Naegleria fowleri</i> *	Genómová DNA z <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC 30174D
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Haploskupina 2	ATCC 50611

* Kvantitatívna syntetická DNA alebo inaktívovaný materiál použitý z dôvodu klasifikácie patogénu v skupine nebezpečnosti III.

** Najvyššia možná koncentrácia z dôvodu obmedzení zásob.

Všetky patogény v paneli vykazovali špecifickú detekciu a všetky testované patogény mimo panela vykazovali negatívny výsledok a nebola pozorovaná žiadna krížová reaktivita v rámci panela QIAstat-Dx ME, okrem patogénov uvedených v tabuľke nižšie (tabuľka 6). Patogény vykazujúce skríženú reaktivitu s panelom a najnižšia koncentrácia, pri ktorej je skrížená reaktivita zistená, sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6. Vzorky vykazujúce skríženú reaktivitu s panelom QIAstat-Dx ME

Cieľ panela QIAstat-Dx ME	Organizmus s potenciálnou krížovou reaktivitou	Krížovo reaktívna koncentrácia uvedená v návode na použitie
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	$\geq 1,00E+04$ cfu/ml
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	$\geq 1,00E+06$ ccu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	$\geq 1,00E+03$ cfu/ml
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	$\geq 1,00E+01$ cfu/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papillotrema flavescens</i>	$\geq 4,00E+03$ cfu/ml
	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	$\geq 1,00E+01$ cfu/ml

Koinfekcie

Testovali sa kombinované vzorky obsahujúce zmes dvoch rôznych cieľov pridaných pri nízkej a vysokej koncentrácii do umelého CSF. Výber patogénov baktérií, vírusov a kvasiniek a kombinácií testovaných cieľov bol založený na klinickej relevantnosti. Na každú vzorku sa testovali tri replikáty.

Testovanie koinfekcií preukázalo, že ak sú v jednej vzorke súčasne prítomné aspoň dva patogény z panela QIAstat-Dx ME s rôznymi koncentráciami, test dokáže detegovať všetky ciele. Súhrn finálnych zmesí koinfekcie, v ktorých vysoko pozitívny analyt neinhibuje nízko pozitívny analyt, je uvedený v tabuľke 7.

Tabuľka 7. Zmesi testované na koinfekciu, kde koncentrácia vysoko pozitívneho analytu neinhibuje nízko pozitívny analyt.

Nízko pozitívny analyt		Vysoko pozitívny analyt	
Patogén	Koncentrácia	Patogén	Koncentrácia
<i>Escherichia coli</i> K1	3,30E+02 cfu/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	<i>Escherichia coli</i> K1	1,00E+06 cfu/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,84E+02 cfu/ml	HSV1	1,00E+04 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
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 cfu/ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+02 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	Cytomegalovírus	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
Cytomegalovírus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/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 cp/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 cfu/ml	VZV	1,00E+06 cp/ml
Enterovírus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E+03 cfu/ml	Enterovírus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml

Nízko pozitívny analyt		Vysoko pozitívny analyt	
Patogén	Koncentrácia	Patogén	Koncentrácia
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Cytomegalovírus	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
Cytomegalovírus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Enterovírus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
Enterovírus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E+03 cfu/ml	HSV2	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,00E+06 cfu/ml

Reprodukovateľnosť

Na hodnotenie reprodukovateľnosti sa dodržal postup multicentrickej schémy, pričom sa testovali negatívne aj pozitívne vzorky v troch rôznych miestach konania štúdie s rôznymi premennými pracovného postupu, ako napríklad miesta, dni, prístroje, obsluha a šarže kaziet, ktoré by mohli ovplyvniť presnosť systému. Negatívne vzorky pozostávajúce z umelého mozgovomiechového moku. Pozitívne kombinované vzorky obsahovali umelý mozgovomiechový mok s pridaným reprezentatívnym panelom patogénov, ktorý zahŕňal všetky typy organizmov, na ktoré je panel QIAstat-Dx ME zacielený (t. j. RNA vírus, gram (+) baktérie, gram (-) baktérie a kvasinky) na limite detekcie ($1 \times \text{LoD}$) a $3 \times \text{LoD}$. Na každom pracovisku prebiehalo testovanie počas 5 nie za sebou nasledujúcich dní na zmes s 6 replikátmi na deň na zmes (čo viedlo k celkovo 90 replikátom na cieľ, koncentráciu a pracovisko), s minimálne 9 rôznymi analyzátorami QIAstat-Dx na pracovisko a minimálne 3 operátormi počas každého dňa testovania.

Testovanie reprodukovateľnosti bolo navrhnuté na vyhodnotenie kritických premenných, ktoré môžu vplyvať na výkonnosť panela QIAstat-Dx ME v kontexte jeho postupu a zamýšľaného použitia.

Tabuľka 8 sumarizuje výsledky pre koncentrácie $3 \times \text{LoD}$ a $1 \times \text{LoD}$, kde sa pozorovala miera detekcie pre všetky ciele 100 % a ≥ 98 %. Všetky negatívne vzorky mali negatívny výsledok v 100 % prípadov.

Tabuľka 8. Podiel skutočne pozitívnych výsledkov reprodukovateľnosti pri 1 × LoD a 3 × LoD.

Premenné zoskupenia		Podiel			Dvojstranný 95 % limit spoľahlivosti	
Cieľ	Koncentrácia	Centrum	Frakcia	Percentuálna hodnota	Dolná	Horná
Cryptococcus neoformans/gattii	1 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Enterovirus	1 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Escherichia coli K1	1 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Virus herpes simplex 2	1 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Premenné zoskupenia		Podiel			Dvojstranný 95 % limit spoľahlivosti	
Cieľ	Koncentrácia	Centrum	Frakcia	Percentuálna hodnota	Dolná	Horná
<i>Listeria monocytogenes</i>	3 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	1 × LoD	1	29/30	96,67 %	82,78 %	99,92 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	89/90	98,89 %	93,96 %	99,97 %
	3 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 × LoD	1	29/30	96,67 %	82,78 %	99,92 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	89/90	98,89 %	93,96 %	99,97 %
	3 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Opakovateľnosť

V štúdií opakovateľnosti sa testoval rovnaký panel vzoriek podľa schémy jedného centra. Testovanie opakovateľnosti bolo navrhnuté tak, aby sa vyhodnotila presnosť kazety panela QIAstat-Dx ME za rovnakých podmienok (v laboratóriu). Štúdiá opakovateľnosti sa vyhodnotila s rovnakými vzorkami použitými na testovanie reprodukovateľnosti pomocou centra 1.

Tabuľka 9 sumarizuje výsledky pre koncentrácie 3 × LoD a 1 × LoD, kde sa pozorovala miera detekcie pre všetky ciele ≥98 % a ≥93 %. Všetky negatívne vzorky mali negatívny výsledok v 100 % prípadov.

Tabuľka 9. Podiel skutočne pozitívnych výsledkov opakovateľnosti pri 1 × LoD a 3 × LoD.

Premenné zoskupenia	Podiel		Dvojstranný 95 % limit spoľahlivosti		
	Koncentrácia	Frakcia	Percentuálna hodnota	Dolná	Horná
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1 × LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
	3 × LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
Enterovirus	1 × LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 × LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
<i>Escherichia coli</i> K1	1 × LoD	56/60	93,33 %	83,80 %	98,15 %
	3 × LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
Virus herpes simplex 2	1 × LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 × LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 × LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 × LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 × LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 × LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 × LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
	3 × LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %

Prenos

Uskutočnila sa štúdia prenosu s cieľom vyhodnotiť potenciálny výskyt krížovej kontaminácie medzi po sebe idúcimi cyklami pri použití panela QIAstat-Dx ME na prístroji QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Patogénne vzorky CSF so striedavými vysokopozitívnymi (104 – 106 organizmov/ml) a negatívnymi vzorkami na dvoch prístrojoch v QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Nebol pozorovaný žiadny prenos medzi vzorkami v paneli QIAstat-Dx ME, čo znamená, že dizajn systému a odporúčaná manipulácia so vzorkami a testovacie postupy sú účinné pri predchádzaní neočakávaným výsledkom spôsobeným prenosom alebo skríženou kontamináciou medzi vzorkami.

Interferujúce látky (analytická špecificita)

Vyhodnotil sa vplyv potenciálnych interferujúcich látok na detegovateľnosť organizmov panela QIAstat-Dx ME. Látky testované v štúdiu zahŕňali endogénne, ale aj exogénne látky, ktoré sú bežne prítomné a/alebo sa dostanú do vzoriek mozgovomiechového moku počas odberu vzoriek.

Všetky cieľové organizmy panela QIAstat-Dx ME sa testovali pri $3 \times \text{LoD}$ v matici s umelým mozgovomiechovým mocom a testovanie prebehlo v troch opakovaniach. Potenciálne interferujúce látky sa pridali do vzoriek na úrovni, o ktorej sa predpokladá, že je vyššia ako koncentrácia látky, ktorá sa pravdepodobne nachádza vo vzorke mozgovomiechového moku.

Pri všetkých potenciálne interferujúcich endogénnych a exogénnych látkach sa vyhodnotilo a potvrdilo, že nenarúšajú žiadne cieľové testy panela pri koncentráciách, ktoré sa potenciálne môžu nachádzať v klinických vzorkách. Výnimkou je bielidlo a gDNA, kde bola pozorovaná interferencia a bola stanovená najnižšia koncentrácia látky, ktorá spôsobuje interferenciu.

Výsledky testovania interferujúcich látok sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10. Zhrnutie výsledkov testovania interferujúcich látok.

Testovaná látka	Testovaná koncentrácia	Výsledok
Endogénne látky		
Ľudská krv	10 % (v/v)	Žiadna interferencia
gDNA	20 µg/ml	Interferencia
	2,0 µg/ml	Žiadna interferencia
Glukóza D(+)	10 mg/ml	Žiadna interferencia
L-laktát (Na)	2,2 mg/ml	Žiadna interferencia
Imunoglobulín G (ľudský)	20 mg/ml	Žiadna interferencia
Albumín (ľudský)	30 mg/ml	Žiadna interferencia
Jednojadrové bunky z periférnej krvi	10.000 buniek/µl	Žiadna interferencia
Exogénne látky		
Chlorhexidín	0,4 % (w/v)	Žiadna interferencia
Etanol	7 % (v/v)	Žiadna interferencia
	1 % (v/v)	Interferencia
Bielidlo	0,1 % (v/v)	Interferencia
	0,01 % (v/v)	Žiadna interferencia
Acyklovir	69 µg/ml	Žiadna interferencia
Amfotericín B	5,1 µg/ml	Žiadna interferencia
Ampicilín	210 µg/ml	Žiadna interferencia
Ceftriaxón	840 µg/ml	Žiadna interferencia
Cefotaxím	645 µg/ml	Žiadna interferencia
Ganciklovir	25 µg/ml	Žiadna interferencia
Gentamicín	30 µg/ml	Žiadna interferencia
Meropeném	339 µg/ml	Žiadna interferencia
Vankomycín	180 µg/ml	Žiadna interferencia
Vorikonazol	11 µg/ml	Žiadna interferencia
Oseltamivir	0,399 µg/ml	Žiadna interferencia
Necieľové mikroorganizmy		
Vírus Epstein-Barovej	1,00E+05 cp/ml	Žiadna interferencia
Chrípka A H1N1-2009	1,00E+05 CEID ₅₀ /ml	Žiadna interferencia
Cutibacterium acnes	1,00E+06 CFU/ml	Žiadna interferencia

Testovaná látka	Testovaná koncentrácia	Výsledok
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06 CFU/ml	Žiadna interferencia
<i>Escherichia coli</i> (non-K1)	1,00E+06 CFU/ml	Žiadna interferencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,00E+06 CFU/ml	Žiadna interferencia
Vírus osýpok	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	Žiadna interferencia

Poznámka: Všetky rozpúšťadlá alebo pufre použité pri príprave interferujúcich látok boli testované aj na možnú interferenciu, pričom sa žiadna nezistila.

Príloha 2: Klinická výkonnosť

Nižšie uvedená klinická výkonnosť bola preukázaná pomocou analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0. QIAstat-Dx Analyzer 2.0 používa rovnaké analytické moduly ako QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Preto výkon nie je ovplyvnený prístrojom QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Výkonnostné charakteristiky panela QIAstat-Dx ME boli hodnotené multicentrickou, observačnou, prospektívnou a retrospektívnou štúdiou klinickej výkonnosti, ktorá testovala čerstvé a zmrazené vzorky zvyškov mozgovomiechového mok získané lumbálnou punkciou od pacientov s prejavmi a príznakmi meningitídy a/alebo encefalitídy. Štúdia sa uskutočnila na 13 pracoviskách v rôznych geografických oblastiach: desať (10) pracovísk v USA a tri (3) pracoviská v Európe.

Od marca 2022 do marca 2023 bolo do klinickej štúdie zaradených celkovo 1 737 prospektívnych vzoriek reziduálneho mozgovomiechového moku. Z nich bolo 205 stiahnutých. Najčastejším dôvodom stiahnutia vzorky bola nespôsobilosť. Niektoré prospektívne vzorky navyše nemohli byť zahrnuté do analýzy zhody z dôvodu chýbajúcich údajov. Konečný súbor údajov pozostával z 1 526 prospektívnych vzoriek, z ktorých 553 (36,2 %) bolo pred testovaním zmrazených a 973 (63,8 %) bolo testovaných čerstvých (tabuľka 11).

Tabuľka 11. Demografické zhrnutie pre prospektívne vzorky pre klinické hodnotenie panela QIAstat-Dx ME

Skupina vzoriek	Premenná	Podskupina	N	%
Prospektívne (čerstvé)	Veková skupina	<1 rok	136	14,0
		1 – 17 rokov	87	8,9
		18 – 44 rokov	284	29,2
		45 – 64 rokov	267	27,4
		65 – 84 rokov	187	19,2
		≥85 rokov	11	1,1
		Neznáme	1	0,1
	Pohlavie	Ženské	498	51,2
		Mužské	475	48,8
Prospektívne zmrazené	Veková skupina	<1 rok	27	4,9
		1 – 17 rokov	41	7,4
		18 – 44 rokov	133	24,1
		45 – 64 rokov	175	31,6
		65 – 84 rokov	156	28,2
		≥85 rokov	20	3,6
		Neznáme	1	0,2
	Pohlavie	Ženské	271	49,0
		Mužské	281	50,8
Nie je k dispozícií		1	0,2	

Vzorky zvyškového mozgovomiechového moku boli testované pomocou panela QIAstat-Dx ME a dvoch typov porovnávacích metód (molekulárny porovnávací test schválený FDA/s označením CE a dva validované koncové body PCR, po ktorých nasledovalo obojsmerné sekvenovanie (BDS) pre vybrané ciele). Všetky ciele boli porovnané molekulárnou metódou schválenou FDA/s označením CE, s výnimkou *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* a *Mycoplasma pneumoniae*, ktoré boli porovnané s dvoma validovanými PCR s koncovými bodmi, po ktorých nasledovalo obojsmerné sekvenovanie pre vybrané ciele (tabuľka 12). Štandard testovania bol na každom pracovisku iný, ale zahŕňal bakteriálnu kultúru, PCR, molekulárne/CE označené metódy schválené FDA a skrining a kultiváciu antigénu *Cryptococcus*. Získali sa výsledky štandardnej kultivácie, aby bolo možné posúdiť klinickú citlivosť a špecifickosť a aby boli v prípadoch nezhodných výsledkov vyšetrené. Testovanie diskordancie sa uskutočnilo aj s použitím laboratórne vyvinutých jednoduchých PCR testov, po ktorých nasledovalo obojsmerné sekvenovanie pre vybrané ciele.

Všetky vzorky boli testované v porovnaní s molekulárnym komparátorom schváleným FDA/s označením CE, avšak počet vzoriek testovaných oproti pri každej súprave dvoch validovaných koncových PCR, po ktorých nasledovalo obojsmerné sekvenovanie pre vybrané ciele, bol nižší kvôli obmedzeniam objemu mozgovomiechového moku. Celkovo bolo hodnotených 1 524 prospektívne odobratých vzoriek, ktoré sa porovnávali s molekulárnym komparátorom schváleným FDA. Celkovo bolo hodnotených 1 372 prospektívne odobratých vzoriek, ktoré sa porovnávali s validovaným koncovým bodom x 2 PCR pre *Mycoplasma pneumoniae*, po ktorom nasledovalo BDS. Celkovo bolo hodnotených 1 373 prospektívne odobratých vzoriek, ktoré sa porovnávali s validovaným koncovým bodom x 2 PCR pre *Streptococcus pneumoniae*, po ktorom nasledovalo BDS. Celkovo bolo hodnotených 1 291 prospektívne odobratých vzoriek, ktoré sa porovnávali s validovaným koncovým bodom x 2 PCR pre *Streptococcus pyogenes*, po ktorom nasledovalo BDS.

Tabuľka 12. Porovnávacie metódy na klinické hodnotenie panela QIAstat-Dx ME

Ciele	Porovnávacia metóda
<i>Escherichia coli</i> K1	Molekulárny test schválený FDA/s označením CE
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Validovaný koncový bod x2 PCR, po ktorom nasledovalo BDS
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Ľudský herpetický vírus 6	
Enterovírus	Molekulárny test schválený FDA/s označením CE
Ľudský parechovírus	
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferencovaný)	
Cytomegalovírus	
Vírus herpes simplex 1	
Vírus herpes simplex 2	
Vírus varicella zoster	

Niekoľko analytov v paneli QIAstat-Dx ME malo nízku prevalenciu a počas prospektívnej štúdie sa nevyskytli v dostatočne veľkom počte na to, aby sa adekvátne preukázal klinický výkon. Na doplnenie výsledkov prospektívnej klinickej štúdie sa vykonalo vyhodnotenie zmrazených archivovaných pozitívnych retrospektívnych vzoriek. Vzorky vybrané na testovanie mali predtým pozitívny výsledok testu na jeden z cieľov panela QIAstat-Dx ME s použitím metódy štandardnej klinickej laboratórnej starostlivosti. Testovanie archivovaných vzoriek bolo skombinované s testovaním prospektívnych vzoriek na klinických pracoviskách, aby sa zabezpečilo zaslepenie. Do štúdie bolo zaradených celkovo 195 retrospektívnych archivovaných vzoriek. Z analýzy bolo vylúčených päťdesiatpäť (55) archivovaných vzoriek. V analýze bolo použitých celkovo 140 vyhodnotiteľných archivovaných vzoriek na podporu hodnotenia výkonnosti panela QIAstat-Dx ME. Tabuľka 13 ponúka súhrn demografických informácií o archivovaných vzorkách.

Tabuľka 13. Demografický súhrn hodnotiteľných archivovaných vzoriek pre klinické hodnotenie panela QIAstat-Dx ME

Skupina vzoriek	Premenná	Podskupina	N	%
Archivované	Veková skupina	<1 rok	13	9,3
		1 – 17 rokov	14	10,0
		18 – 44 rokov	34	24,3
		45 – 64 rokov	32	22,9
		65 – 84 rokov	39	27,9
		≥85 rokov	8	5,7
	Pohlavie	Ženské	78	55,7
		Mužské	62	44,3

Celkovo sa v klinickej štúdii hodnotilo 1 666 vzoriek (1 526 prospektívne zhromaždených a 140 vopred vybraných archivovaných vzoriek).

Vypočítala sa citlivosť alebo pozitívna percentuálna zhoda (PPA) a špecifickosť alebo negatívna percentuálna zhoda (NPA) pre prospektívne a retrospektívne klinické štúdie v kombinácii.

Klinická citlivosť alebo pozitívna percentuálna zhoda boli vypočítané ako 100 % x (TP/[TP + FN]). Skutočne pozitívny výsledok (TP) znamená, že panel QIAstat-Dx ME aj komparátor majú pozitívny výsledok pre konkrétny patogén. Falošne negatívny výsledok (FN) znamená, že výsledok testu QIAstat-Dx je negatívny, zatiaľ čo výsledok komparátora je pre konkrétny patogén pozitívny. Špecifickosť alebo negatívna percentuálna zhoda

(NPA) boli vypočítané ako $100 \% \times (TN/(TN + FP))$. Skutočne negatívny výsledok (TN) znamená, že panel QIAstat-Dx aj komparátor majú negatívne výsledky pre konkrétny patogén. Falošne pozitívny výsledok (FP) znamená, že výsledok panela QIAstat-Dx je pozitívny pre konkrétny patogén, ale výsledok komparátora je negatívny. Boli vypočítané obojstranné 95 % intervaly spoľahlivosti.

Pozitívna percentuálna zhoda a negatívna percentuálna zhoda panela QIAstat-Dx ME s porovnávacími metódami pre klinické vzorky (prospektívne a archivované) sú uvedené podľa analytu v tabuľke 14.

Tabuľka 14. Výkonnosť klinických vzoriek panela QIAstat-Dx ME

Patogén	Pozitívna percentuálna zhoda			Negatívna percentuálna zhoda		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Celkovo						
Celkovo	222/260	85,4 %	80,6 % – 89,2 %	25 712/25 736	99,9 %	99,9 % – 99,9 %
Baktérie						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/6	66,7 %	30,0 % – 90,3 %	1 658/1 658	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/11	90,9 %	62,3 % – 98,4 %	1 650/1 653	99,8 %	99,5 % – 99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0 %	37,6 % – 96,4 %	1 659/1 659	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	Nevzťahuje sa	Nevzťahuje sa	1 482/1 482	100,0 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená)	4/4	100,0 %	51,0 % – 100,0 %	1 659/1 660	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0 %	75,8 % – 100,0 %	1 652/1 652	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0 %	75,8 % – 100,0 %	1 463/1 469	99,6 %	99,1 % – 99,8 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	Nevzťahuje sa	Nevzťahuje sa	1 401/1 401	100,0 %	99,7 % – 100,0 %
Baktérie celkovo	46/50	92,0 %	81,2 % – 96,8 %	12 624/12 634	99,9 %	99,9 % – 100,0 %

Patogén	Pozitívna percentuálna zhoda			Negatívna percentuálna zhoda		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Vírus						
Cytomegalovírus (CMV)	3/5	60,0 %	23,1 % – 88,2 %	1 656/1 659	99,8 %	99,5 % – 99,9 %
Enterovírus (EV)	31/33	93,9 %	80,4 % – 98,3 %	1 630/1 631	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Vírus herpes simplex 1 (HSV-1)	10/12	83,3 %	55,2 % – 95,3 %	1 652/1 652	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
Vírus herpes simplex 2 (HSV-2)	29/36	80,6 %	65,0 % – 90,2 %	1 627/1 628	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Ľudský parechovírus (HPeV)	4/8	50,0 %	21,5 % – 78,5 %	1 655/1 656	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Ľudský herpetický vírus 6 (HHV-6)	25/30	83,3 %	66,4 % – 92,7 %	1 628/1 634	99,6 %	99,2 % – 99,8 %
Vírus varicella zoster	62/71	87,3 %	77,6 % – 93,2 %	1 593/1 593	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
Vírus celkovo	164/195	84,1 %	78,3 % – 88,6 %	11 441/11 453	99,9 %	99,8 % – 99,9 %
Huby a kvasinky						
<i>Cryptococcus gattii</i>/<i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferencovaný)	12/15	80,0 %	54,8 % – 93,0 %	1 647/1 649	99,9 %	99,6 % – 100,0 %
Huby a kvasinky celkovo	12/15	80,0 %	54,8 % – 93,0 %	1 647/1 649	99,9 %	99,6 % – 100,0 %

Testovanie rozlíšenia sa vykonalo na vzorkách, pri ktorých sa vyskytla nezhoda medzi výsledkami panela QIAstat-Dx ME a porovnávacej metódy, ak zostal dostatočný objem pre vzorky. Metóda rozlíšenia spočívala v porovnaní s výsledkami štandardných testov alebo v použití laboratórne vyvinutých jednorazových PCR testov, po ktorých nasledovalo obojsmerné sekvenovanie pre vybrané ciele.

Pozitívna percentuálna zhoda a negatívna percentuálna zhoda panela QIAstat-Dx ME s komparátorom po vyriešení nezrovnalostí je prezentovaná podľa analytu v tabuľke 15.

Tabuľka 15. Výkonnosť klinických vzoriek panela QIAstat-Dx ME po vyriešení nezrovnalostí.

Patogén	Pozitívna percentuálna zhoda			Negatívna percentuálna zhoda		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Baktérie						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/4	100,0 %	51,0 % – 100,0 %	1 660/1 660	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/10	100,0 %	72,2 % – 100,0 %	1 651/1 654	99,8 %	99,5 % – 99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0 %	37,6 % – 96,4 %	1 659/1 659	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	Nevzťahuje sa	Nevzťahuje sa	1 482/1 482	100,0 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená)	4/4	100,0 %	51,0 % – 100,0 %	1 659/1 660	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0 %	75,8 % – 100,0 %	1 652/1 652	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0 %	75,8 % – 100,0 %	1 463/1 469	99,6 %	99,1 % – 99,8 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	Nevzťahuje sa	Nevzťahuje sa	1 401/1 401	100,0 %	99,7 % – 100,0 %
Vírus						
Cytomegalovírus (CMV)	3/3	100,0 %	43,9 % – 100,0 %	1 658/1 661	99,8 %	99,5 % – 99,9 %
Enterovírus (EV)	31/31	100,0 %	89,0 % – 100,0 %	1 632/1 633	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Vírus herpes simplex 1 (HSV-1)	10/10	100,0 %	72,2 % – 100,0 %	1 654/1 654	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
Vírus herpes simplex 2 (HSV-2)	29/31	93,5 %	79,3 % – 98,2 %	1 632/1 633	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Ľudský parechovírus (HPeV)	4/6	66,7 %	30,0 % – 90,3 %	1 657/1 658	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Ľudský herpetický vírus 6 (HHV-6)	26/28	92,9 %	77,4 % – 98,0 %	1 631/1 636	99,7 %	99,3 % – 99,9 %
Vírus varicella zoster	62/66	93,9 %	85,4 % – 97,6 %	1 598/1 598	100,0 %	99,8 % – 100,0 %

Patogén	Pozitívna percentuálna zhoda			Negatívna percentuálna zhoda		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Huby a kvasinky						
<i>Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans</i> (nediferencovaný)	12/12	100,0 %	75,8 % – 100,0 %	1 650/1 652	99,9 %	99,6 % – 100,0 %
Celkovo	223/234	95,3 %	91,8 % – 97,4 %	25 739/25 762	99,9 %	99,9 % – 99,9 %

Klinická citlivosť a špecificita stanovená oproti kultivácii

Miera citlivosti a špecificity bola vypočítaná iba pre bakteriálne a hubové analyty, pre ktoré boli k dispozícii výsledky kultivácie mozgovomiechového moku ako štandard starostlivosti pre klinické prospektívne a archivované vzorky. Tieto údaje boli použité v ďalších výpočtoch výkonnosti uvedených v tabuľke 16.

Tabuľka 16. Porovnanie bakteriálnych alebo hubových kultúr z hľadiska diagnostickej citlivosti a špecifickosti pre všetky klinické vzorky.

Patogén	Citlivosť (v porovnaní s kultúrou)			Špecifickosť (v porovnaní s kultúrou)		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Baktérie						
<i>Escherichia coli</i> K1 ^a	2/3	66,7 %	20,8 % – 93,9 %	1 125/1 126	99,9 %	99,5 % – 100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i> ^b	4/4	100,0 %	51,0 % – 100,0 %	1 122/1 125	99,7 %	99,2 % – 99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i> ^c	3/4	75,0 %	30,1 % – 95,4 %	1 125/1 125	100,0 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	Nevzťahuje sa	Nevzťahuje sa	1 129/1 129	100,0 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená) ^d	2/2	100,0 %	34,2 % – 100,0 %	1 124/1 127	99,7 %	99,2 % – 99,9 %
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^e	2/2	100,0 %	34,2 % – 100,0 %	1 126/1 127	99,9 %	99,5 % – 100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^f	3/3	100,0 %	43,9 % – 100,0 %	1 118/1 126	99,3 %	98,6 % – 99,6 %
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^g	0/0	Nevzťahuje sa	Nevzťahuje sa	1 128/1 129	99,9 %	99,5 % – 100,0 %

Patogén	Citlivosť (v porovnaní s kultúrou)			Špecifickosť (v porovnaní s kultúrou)		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
	Huby a kvasinky					
<i>Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans</i> (nerozlíšené)^h	3/3	100,0 %	43,9 % – 100,0 %	155/157	98,7 %	95,5 % – 99,6 %

^a Jedna falošne negatívna vzorka *Escherichia coli* K1 bola tiež testovaná molekulárnym testom schváleným FDA/s označením CE a tiež mala negatívny výsledok. Nezostal žiadny objem na ďalšie testovanie vzorky pomocou validovaného PCR/BDS. Jedna falošne pozitívna vzorka *Escherichia coli* K1 bola hlásená ako pozitívna pomocou molekulárneho testu schváleného FDA/s označením CE.

^b Tri vzorky mali falošne pozitívne výsledky na *Haemophilus influenzae*, dve vzorky mali negatívne výsledky pri molekulárnom teste schválenom FDA/s označením CE a PCR/BDS. Jedna vzorka mala pozitívny výsledok molekulárneho testu schváleného FDA/s označením CE.

^c Jeden falošne negatívny výsledok testu *Listeria monocytogenes* s SoC LDT testom bol pozitívny, ale s validovaným PCR/BDS testom bol výsledok negatívny.

^d V porovnaní s kultiváciou sa vyskytli 3 falošne pozitívne vzorky *Neisseria meningitidis* [opuzdrená], jedna vzorka mala negatívny výsledok pri použití SoC LDT, molekulárnej metódy schválenej FDA/s označením CE a validovaného testu PCR/BDS. Jeden vzorka mala pozitívny výsledok s molekulárnou metódou schválenou FDA/s označením CE a Soc LDT, avšak nezostal žiadny objem na dokončenie validovaného testu PCR/BDS. Zvyšná vzorka mala pozitívny test na bakteriálnu kultúru, ale bola identifikovaná iba ako gramnegatívne diplokoky. Molekulárna metóda schválená FDA/s označením CE preukázala pozitívny výsledok na tento patogén, avšak nezostal žiadny objem na vykonanie validovaného testu PCR/BDS.

^e Pri porovnaní s bakteriálnou kultúrou sa vyskytla jedna falošne pozitívna vzorka. Táto vzorka mala pozitívny výsledok s molekulárnou metódou schválenou FDA/s označením CE, preto sa testovanie PCR/BDS nevykonalo.

^f V porovnaní s bakteriálnou kultúrou bolo osem falošne pozitívnych výsledkov. Pre dve vzorky nebol k dispozícii žiadny výsledok porovnávacieho PCR/BDS. Testovanie piatich vzoriek pomocou validovanej porovnávacej metódy PCR/BDS prinieslo negatívne výsledky a jedna vzorka bola pri použití validovanej porovnávacej metódy PCR/BDS pozitívna.

^g Pri porovnaní s bakteriálnou kultúrou sa vyskytol jeden falošne pozitívny výsledok, vzorka bola testovaná validovaným porovnávacím testom PCR/BDS, ale výsledok bol nejednoznačný.

^h Vyskytli sa dve falošne pozitívne vzorky, jedna vzorka, ktorá bola negatívna na kultiváciu húb, bola tiež testovaná molekulárnym testom schváleným FDA/s označením CE a priniesla pozitívny výsledok. Testovanie kryptokokového antigénu nebolo v čase odberu tejto vzorky vykonané. Druhá falošne pozitívna vzorka mala negatívny výsledok pri testovaní molekulárnym testom schváleným FDA/s označením CE a bola tiež negatívna pri SoC antigénovom teste na kryptokoky.

Súhrn koinfekcie

Spomedzi 1 667 nestiahnutých vzoriek s platným výsledkom QIAstat-Dx malo 245 vzoriek (14,7 %) pozitívne výsledky pre aspoň jeden analyt, zatiaľ čo zvyšných 1 422 (85,3 %) bolo negatívnych. Celkovo 6 pozitívnych vzoriek vykazovalo viacnásobné detekcie. Každá viacnásobná detekcia obsahovala dva organizmy a sú zhrnuté v tabuľke 17.

Tabuľka 17. Kombinácie koinfekcií určené panelom QIAstat-Dx ME.

Výsledok QIAstat-Dx ME	Počet vzoriek
Vírus herpes simplex 2 (HSV-2) + ľudský herpesvírus 6 (HHV-6)	2
Ľudský herpesvírus 6 (HHV-6) + <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferencované)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i> + ľudský herpesvírus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + ľudský herpesvírus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + vírus Varicella zoster	1

Miera úspešnosti panelových testov QIAstat-Dx ME

Celkovo 26 z 977 (2,7 %) prospektívnych čerstvých vzoriek, 7 z 555 (1,3 %) prospektívnych zmrazených vzoriek a 3 zo 176 (1,7 %) archivovaných vzoriek neprešlo počiatočnými testami. Všetky vzorky okrem 5 (3 prospektívne čerstvé a 2 prospektívne zmrazené) boli opätovne testované a po opätovnom testovaní boli úspešné, čo viedlo k konečnej miere úspešnosti 99,7 % pre prospektívne čerstvé, 99,6 % pre prospektívne zmrazené a 100,0 % pre archivované vzorky.

Testovanie umelo vytvorených vzoriek

Pre všetky cieľové skupiny v paneli bolo potrebné testovanie umelo vytvorených vzoriek, pretože z prospektívnych aj archivovaných odberov nebol získaný dostatočný počet pozitívnych vzoriek. Umelé vzorky boli pripravené pridaním piatich rôznych kvantifikovaných kmeňov vyjadrujúcich genetickú diverzitu každého patogénu. Pre každý patogén bola vyrobená koncentrácia LoD v $2 \times$ (najmenej 50 %) a $5 \times$ LoD bola pridaná do skríňovaných individuálnych vzoriek negatívneho mozgovomiechového moku. Umelo vytvorené vzorky boli testované spolu s negatívnymi vzorkami zaslepeným spôsobom. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 18.

Tabuľka 18. Súhrn výkonnosti umelo vytvorených vzoriek panela QIAstat-Dx ME.

Patogén	Úroveň koncentrácie	Frekvencia pozitívnych výsledkov	Podiel (%) pozitívnych výsledkov	Dolný 95 % limit spoľahlivosti	Horný 95 % limit spoľahlivosti
<i>Escherichia coli</i> K1	2 × LoD	48/48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
	5 × LoD	37/37	100,0 %	90,6 %	100,0 %
	Celkom	85/85	100,0 %	95,7 %	100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 × LoD	57/57	100,0 %	93,7 %	100,0 %
	5 × LoD	36/36	100,0 %	90,4 %	100,0 %
	Celkom	93/93	100,0 %	96,0 %	100,0 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	2 × LoD	47/49	95,9 %	86,3 %	98,9 %
	5 × LoD	38/38	100,0 %	90,8 %	100,0 %
	Celkom	85/87	97,7 %	92,0 %	99,4 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 × LoD	46/46	100,0 %	92,3 %	100,0 %
	5 × LoD	39/40	97,5 %	87,1 %	99,6 %
	Celkom	85/86	98,8 %	93,7 %	99,8 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená)	2 × LoD	46/48	95,8 %	86,0 %	98,8 %
	5 × LoD	39/40	97,5 %	87,1 %	99,6 %
	Celkom	85/88	96,6 %	90,5 %	98,8 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 × LoD	49/49	100,0 %	92,7 %	100,0 %
	5 × LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Celkom	88/88	100,0 %	95,8 %	100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 × LoD	55/57	96,5 %	88,1 %	99,0 %
	5 × LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Celkom	94/96	97,9 %	92,7 %	99,4 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 × LoD	47/49	95,9 %	86,3 %	98,9 %
	5 × LoD	40/40	100,0 %	91,2 %	100,0 %
	Celkom	87/89	97,8 %	92,2 %	99,4 %
Cytomegalovírus (CMV)	2 × LoD	46/50	92,0 %	81,2 %	96,8 %
	5 × LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Celkom	85/89	95,5 %	89,0 %	98,2 %

Patogén	Úroveň koncentrácie	Frekvencia pozitívnych výsledkov	Podiel (%) pozitívnych výsledkov	Dolný 95 % limit spoľahlivosti	Horný 95 % limit spoľahlivosti
Enterovírus (EV)	2 × LoD	48/49	98,0 %	89,3 %	99,6 %
	5 × LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Celkom	87/88	98,9 %	93,8 %	99,8 %
Vírus herpes simplex 1 (HSV-1)	2 × LoD	50/52	96,2 %	87,0 %	98,9 %
	5 × LoD	45/47	95,7 %	85,8 %	98,8 %
	Celkom	95/99	96,0 %	90,1 %	98,4 %
Ľudský parechovírus (HPeV)	2 × LoD	46/48	95,8 %	86,0 %	98,8 %
	5 × LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Celkom	85/87	97,7 %	92,0 %	99,4 %
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferencovaný)	2 × LoD	41/41	100,0 %	91,4 %	100,0 %
	5 × LoD	38/38	100,0 %	90,8 %	100,0 %
	Celkom	79/79	100,0 %	95,4 %	100,0 %

Podiel pozitívnych výsledkov bol ≥95 % pre všetky pripravené umelo vytvorené vzorky 2 × LoD a 5 × LoD vo všetkých testovaných analytoch.

Výkonnosť panela QIAstat-Dx ME vo všetkých typoch vzoriek

Výsledky pre všetky cieľové patogény získané počas testovania klinických vzoriek v prospektívnych a retrospektívnych štúdiách sú zhrnuté v tabuľke 19.

Tabuľka 19. Výkonnosť panela QIAstat-Dx ME podľa analytu vo všetkých typoch vzoriek.

Patogén	Pozitívna percentuálna zhoda			Negatívna percentuálna zhoda		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Celkový panel	1 356/1 388	97,7 %	96,8 % – 98,4 %	42 947/42 997	99,9 %	99,8 % – 99,9 %
Baktérie						
<i>Escherichia coli</i> K1	89/89	100,0 %	95,9 % – 100,0 %	2 720/2 724	99,9 %	99,6 % – 99,9 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	103/103	100,0 %	96,4 % – 100,0 %	2 703/2 710	99,7 %	99,5 % – 99,9 %

Patogén	Pozitívna percentuálna zhoda			Negatívna percentuálna zhoda		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
<i>Listeria monocytogenes</i>	89/92	96,7 %	90,8 % – 98,9 %	2 722/ 2 722	100,0 %	99,9 % – 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	85/86	98,8 %	93,7 % – 99,8 %	2 545/ 2 545	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrená)	89/92	96,7 %	90,8 % – 98,9 %	2 720/ 2 721	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100/100	100,0 %	96,3 % – 100,0 %	2 710/ 2 714	99,9 %	99,6 % – 99,9 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	106/108	98,1 %	93,5 % – 99,5 %	2 516/ 2 522	99,8 %	99,5 % – 99,9 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	87/89	97,8 %	92,2 % – 99,4 %	2 461/ 2 461	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
Baktérie celkovo	748/759	98,6 %	97,4 % – 99,2 %	21 097/ 21 119	99,9 %	99,8 % – 99,9 %
Vírus						
Cytomegalovírus (CMV)	88/92	95,7 %	89,3 % – 98,3 %	2 718/ 2 721	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Enterovírus (EV)	118/119	99,2 %	95,4 % – 99,9 %	2 690/ 2 695	99,8 %	99,6 % – 99,9 %
Vírus herpes simplex 1 (HSV-1)	105/109	96,3 %	90,9 % – 98,6 %	2 703/ 2 705	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Vírus herpes simplex 2 (HSV-2)	29/31	93,5 %	79,3 % – 98,2 %	2 780/ 2 782	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Ľudský parechovírus (HPeV)	89/93	95,7 %	89,5 % – 98,3 %	2 719/ 2 720	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
Ľudský herpetický vírus 6 (HHV-6)	26/28	92,9 %	77,4 % – 98,0 %	2 773/ 2 785	99,6 %	99,2 % – 99,8 %
Vírus varicella zoster	62/66	93,9 %	85,4 % – 97,6 %	2 746/ 2 747	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
Vírus celkovo	517/538	96,1 %	94,1 % – 97,4 %	19 129/ 19 155	99,9 %	99,8 % – 99,9 %

Patogén	Pozitívna percentuálna zhoda			Negatívna percentuálna zhoda		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Huby a kvasinky						
<i>Cryptococcus gattii</i>/<i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferencovaný)	91/91	100,0 %	95,9 % – 100,0 %	2 721/ 2 723	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Huby a kvasinky celkovo	91/91	100,0 %	95,9 % – 100,0 %	2 721/ 2 723	99,9 %	99,7 % – 100,0 %

Cieľovo špecifická PPA bola ≥ 95 % pre všetky analyty panela QIAstat-Dx ME pri hodnotení výkonnosti v prospektívnych, retrospektívnych archivovaných a umelo získaných vzorkách, s výnimkou PPA vírusu Herpes simplex 2 (HSV-2), ľudského herpesvírusu 6 (HHV-6) a vírusu Varicella zoster, ktoré boli 93,5 %, 92,9 % a 93,9 % v uvedenom poradí. NPA bola $\geq 98,5$ % pre všetky analyty panelu QIAstat-Dx ME.

Záver

Panel QIAstat-Dx ME preukázal robustné klinické charakteristiky výkonnosti, ktoré pomáhajú pri diagnostike špecifických pôvodcov meningitídy a/alebo encefalitídy. Výsledky sa musia použiť v spojení s ďalšími klinickými, epidemiologickými a laboratórnymi údajmi.