



Rev. 01., lipanj 2025.

Upute za uporabu za QIAstat-Dx[®] Meningitis/ Encephalitis (ME) Panel

IVD

Za *in vitro* dijagnostičku uporabu

Ove upute za uporabu primjenjive su na:



REF

Inačica

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

6

691612

Inačica 1



0197



QIAGEN, GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, NJEMAČKA

Sadržaj

Predviđena uporaba	4
Predviđeni korisnik	5
Opis i načelo	6
Informacije o patogenu	6
Sažetak i objašnjenje	17
Načelo postupka	19
Isporučeni materijali	23
Sadržaj kompleta	23
Dijelovi kompleta	23
Materijali koji su potrebni, ali nisu isporučeni	24
Platforma i softver	24
Upozorenja i mjere opreza	25
Sigurnosne informacije	25
Mjere opreza u vezi s javnozdravstvenim izvješćivanjem	29
Odlaganje u otpad	30
Pohrana i rukovanje reagensima	31
Stabilnost tijekom uporabe	31
Pohrana i rukovanje ispitcima	32
Prikupljanje ispitaka	32
Protokol	33
Kontrola kvalitete	33
Informacije o vanjskoj kontroli	33
Postupak: uzorci cerebrospinalne tekućine	33
Tumačenje rezultata	47
Tumačenje interne kontrole	47
Prikaz rezultata na instrumentu QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0	48
Prikazivanje amplifikacijskih krivulja	51
Prikazivanje pojedinosti o testu	54
Pregledavanje rezultata prethodnih testova	56
Tumačenje rezultata patogena	63

Ograničenja	64
Radne značajke	67
Analitičke radne značajke	67
Kliničke radne značajke	103
Sažetak o sigurnosti i učinkovitosti	121
Literatura	122
Vodič za rješavanje problema	132
Simboli	133
Podaci za kontakt	136
Dodaci	137
Dodatak A: Instalacija datoteke definicije ispitivanja	137
Dodatak B: Glosar	141
Dodatak C: Odricanje od jamstava	143
Informacije za naručivanje	144
Povijest revizije dokumenta	145

Predviđena uporaba

QIAstat- Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel kvalitativni je multipleksni in vitro dijagnostički test na temelju nukleinskih kiselina i real-time PCR-a, namijenjen za uporabu s instrumentima QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Panelom QIAstat-Dx ME Panel mogu se istovremeno detektirati i identificirati nukleinske kiseline više bakterija, virusa i kvasaca iz ispitaka cerebrospinalne tekućine (CST) dobivenih lumbalnom punkcijom od osoba sa znakovima i/ili simptomima meningitisa i/ili encefalitisa.

Sljedeći se organizmi identificiraju i diferenciraju* s pomoću panela QIAstat-Dx ME Panel: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* (enkapsulirana), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, citomegalovirus, virus herpes simplex 1, virus herpes simplex 2, humani herpesvirus 6, enterovirus, humani parehavirus, virus varicella zoster i *Cryptococcus neoformans/gattii*.*

Panel QIAstat-Dx ME Panel indiciran je kao pomoć u dijagnosticiranju specifičnih uzročnika meningitisa i/ili encefalitisa, a rezultati se moraju upotrebljavati u kombinaciji s drugim kliničkim, epidemiološkim i laboratorijskim podacima. Rezultati dobiveni s pomoću panela QIAstat-Dx ME Panel ne smiju se upotrebljavati kao jedina osnova za dijagnozu, liječenje ili druge odluke u vezi sa skrbi o pacijentima. Pozitivni rezultati ne isključuju koinfekciju organizmima koji nisu uključeni u panel QIAstat-Dx ME Panel. Ovim se testom ne otkrivaju svi uzročnici infekcije središnjeg živčanog sustava (SŽS). Detektirani uzročnik ili uzročnici možda nisu definitivni uzrok bolesti. Negativni rezultati ne isključuju infekciju središnjeg živčanog sustava (SŽS).

*Ne diferenciraju se *Cryptococcus neoformans* i *Cryptococcus gattii*.

Panel QIAstat-Dx ME Panel nije namijenjen za testiranje ispitaka prikupljenih s medicinskih proizvoda ugrađenih u središnji živčani sustav (SŽS).

Panel QIAstat-Dx ME Panel namijenjen je za uporabu u kombinaciji sa standardom skrbi (npr. kultura radi izdvajanja organizama, serotipizacija i testiranje antimikrobne osjetljivosti).

Panel QIAstat-Dx ME Panel namijenjen je isključivo laboratorijskim stručnjacima za *in vitro* dijagnostičku uporabu.

Predviđeni korisnik

Panel QIAstat-Dx ME Panel namijenjen je isključivo laboratorijskim stručnjacima za *in vitro* dijagnostičku uporabu.

Opis i načelo

Informacije o patogenu

Meningitis i encefalitis potencijalno su razorna stanja i može ih se povezati sa značajnim morbiditetom i mortalitetom¹. Meningitis se definira kao upala moždanih ovojnica, encefalitis kao upala moždanog parenhima, a meningoencefalitis kao upala na obje lokacije. Sva ta stanja mogu uzrokovati bakterije, virusi ili gljivice, a encefalitis se češće povezuje s virusnom etiologijom². Kliničke prezentacije obične su nespecifične jer pacijenti često osjećaju glavobolju i promijenjeno psihičko stanje, a u slučaju meningitisa, nuhalni rigiditet. Rana je dijagnoza ključna jer se simptomi mogu pojaviti naglo i eskalirati do oštećenja mozga, gubitka sluha i/ili govora, sljepoće ili čak smrti. Budući da se liječenje razlikuje ovisno o uzroku bolesti, identifikacija specifičnog uzročnika nužna je kako bi se liječenje prilagodilo u skladu s tim.

Uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge omogućuje detekciju 16 ciljnih sekvenci bakterijskih, virusnih i gljivičnih patogena koji uzrokuju znakove i/ili simptome meningitisa i/ili encefalitisa. Za testiranje je potreban mali volumen uzorka i minimalno vrijeme rukovanja, a rezultati su dostupni za manje od 80 minuta.

Patogeni koji se mogu detektirati i identificirati panelom QIAstat-Dx ME Panel navedeni su u Tablica 1.

Tablica 1. Patogeni detektirani panelom QIAstat-Dx ME Panel

Patogen	Klasifikacija (vrsta genoma)
<i>Escherichia coli</i> K1	Bakterija (DNK)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Bakterija (DNK)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Bakterija (DNK)

Tablica 1. Patogeni detektirani panelom QIAstat-Dx ME Panel (nastavak)

Patogen	Klasifikacija (vrsta genoma)
<i>Neisseria meningitidis</i> (enkapsulirana)	Bakterija (DNK)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Bakterija (DNK)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bakterija (DNK)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bakterija (DNK)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bakterija (DNK)
Citomegalovirus	Herpes virus (DNK)
Virus herpes simplex tip 1	Herpes virus (DNK)
Virus herpes simplex tip 2	Herpes virus (DNK)
Humani herpes virus 6	Herpes virus (DNK)
Enterovirus	Pikornavirus (RNK)
Humani parehovirus	Pikornavirus (RNK)
Virus varicella zoster	Herpes virus (DNK)
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i>	Kvasac (DNK)

Escherichia coli K1

E. coli, gram-negativni bacil iz reda Enterobacterales, jedan je od najčešćih organizama u gastrointestinalnom sustavu. Većina sojeva *E. coli* bezopasna je, međutim, oni koji eksprimiraju kapsularni polisaharid K1 mogu uzrokovati ekstraintestinalne infekcije^{3,4}. Sojevi *E. coli* koji posjeduju kapsulu K1 prevladavaju (~80 %) među izolatima cerebrospinalne tekućine novorođenčadi s meningitisom⁵ i odgovorni su za ~40 % slučajeva septicemije i ~80 % slučajeva meningitisa u ovoj populaciji, gdje su povezani sa stopom mortaliteta od 10 – 15 % te neurološkim posljedicama u 30 – 50 % slučajeva⁶. Patogeneza *E. coli* K1 uključuje kolonizaciju sluznice gastrointestinalnog sustava i invaziju u intravaskularni prostor⁷. Nakon što se dosegne granična razina bakterijemije, *E. coli* K1 prodire kroz

krvnomoždanu barijeru (KMB) i napada središnji živčani sustav (SŽS)⁷. Nakon što bakterije uđu u središnji živčani sustav (SŽS), potiču oslobađanje proupalnih i toksičnih spojeva, što dovodi do povećane propusnosti krvno-moždane barijere (KMB) i pleocitoze, što rezultira meningitisom⁸.

Haemophilus influenzae

H. influenzae je gram-negativni kokobacil koji se može razdvojiti na enkapsulirane sojeve, od kojih postoji šest različitih serotipova (od a do f), pri čemu svaki eksprimira jedinstvenu polisaharidnu kapsulu, kao i neenkapsulirane ili netipabilne sojeve⁹. Prijenos *H. influenzae* obično se odvija putem respiratornih kapljica¹⁰. Povijesno gledano, bakterija *H. influenzae* serotipa b (Hib) bila je vodeći uzrok bakterijskog meningitisa u djece mlađe od 5 godina. Međutim, u zemljama koje u nacionalnim imunizacijskim programima primjenjuju konjugirana cjepiva za Hib incidencija se smanjila za više od 90 %^{11–14}. Nakon uvođenja cijepljenja protiv bakterije Hib, netipabilna bakterija *H. influenzae* sada uzrokuje većinu invazivnih bolesti u svim dobnim skupinama¹⁰. Netipabilna bakterija *H. influenzae* može uzrokovati infekcije uha u djece i bronhitis, ali može dovesti i do invazivne bolesti¹⁰. Serotip b najpatogeniji je za ljude i može uzrokovati upalu pluća, bakterijemiju, meningitis, epiglotitis, septički artritis, celulitis, otitis media, purulentni perikarditis i, rjeđe, endokarditis i osteomijelitis¹⁰. Infekcije preostalim serotipovima dovode do sličnog procesa bolesti¹⁰.

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes fakultativno je anaerobna, štapičasta, gram-pozitivna bakterija¹⁵. Od 12 identificiranih serotipova bakterije *L. monocytogenes*, preko 98 % izolata iz ljudske listerioze pripada četirima serotipovima: 1/2a, 1/2b, 1/2c i 4b^{15,16}. Prijenos se odvija prvenstveno putem kontaminiranih prehrambenih proizvoda, što može rezultirati velikim epidemijama¹⁵, dok se prijenos s čovjeka na čovjeka može dogoditi s majke na dijete u maternici ili pri rođenju¹⁷. Invazivna listerioza pretežno pogađa trudnice, imunokompromitirane osobe, starije osobe i dojenčad, a može uzrokovati po život opasne bolesti poput sepse i

meningitisa¹⁸. Iako je broj infekcija godišnje umjereno nizak, s otprilike 23.150 procijenjenih slučajeva globalno u 2010. godini, mortalitet među zaraženim osobama je visok, s 5463 procijenjena smrtna slučaja globalno u 2010. godini, što čini 26,6 % svih slučajeva¹⁹.

Mycoplasma pneumoniae

M. pneumoniae mala je bakterija iz razreda Mollicutes koju karakterizira odsutnost peptidoglikanske stanične stijenke, što rezultira otpornošću na mnoge antimikrobne terapije²⁰. *M. pneumoniae* važni je uzrok infekcija dišnih putova i upale pluća stečene u zajednici u svim dobnim skupinama. Zbog blagih se simptoma često se naziva „hodajuća upala pluća”²⁰. Kako su infekcije bakterijom *M. pneumoniae* nedovoljno dijagnosticirane, teško je procijeniti broj slučajeva i smrti povezanih s bakterijom *M. pneumoniae*^{21,22}. Procjenjuje se da 25 % slučajeva infekcije *M. pneumoniae* uključuju stanja izvan dišnog sustava, pri čemu su najteža oboljenja ona koja zahvaćaju živčani sustav (periferni i središnji). Ti slučajevi predstavljaju hitno medicinsko stanje jer neuropatije u središnjem živčanom sustavu povezane s bakterijom *M. pneumoniae* mogu dovesti do smrti ili trajnih neuroloških problema koji značajno utječu na zdravlje i znatno smanjuju kvalitetu života²³. Nažalost, dijagnosticiranje infekcije bakterijom *M. pneumoniae* teško je jer je kultivacija komplicirana i spora, a serološki testovi učinkoviti su u identifikaciji samo kada su dostupni serum i iz akutne i iz rekonvalescentne faze²³.

Neisseria meningitidis (enkapsulirana)

N. meningitidis ili meningokok aerobni je, gram-negativni diplokok i glavni uzročnik bakterijskog meningitisa²⁴. Trinaest seroskupina identificirano je na temelju antigenosti polisaharidne kapsule; serogrupe A, B, C, W, Y i X uzročnici su većine slučajeva invazivnih bolesti²⁵. Najinvazivniji sojevi bakterije *N. meningitidis* obično su enkapsulirani jer kapsula pruža otpornost na antitijela domaćina i sprječava fagocitozu^{24,26}. *N. meningitidis* prenosi se asimptomatski u nazofaringealnoj sluznici kod ~10 % zdravih osoba, a prijenos se odvija putem kapljica aerosola ili sekreta koloniziranih osoba²⁷. Infekcije uzrokovane ovom

bakterijom mogu pogoditi osobe bilo koje dobi, no najveća incidencija zabilježena je u dojenčadi i adolescenata²⁸. Omjer smrtnosti od meningokokne bolesti među registriranim slučajevima iznosi 10 – 15 %, čak i uz odgovarajuću antibiotsku terapiju²⁷. Uvođenjem cjepiva stope meningokokne bolesti smanjuju se u nekim zemljama, poput SAD-a i Nizozemske^{29,30}, ali se i dalje bilježe sporadični i epidemijski slučajevi infekcije bakterijom *N. meningitidis* u zemljama u kojima multivalentno meningokokno cijepljenje još nije uvedeno³¹.

Streptococcus agalactiae

Streptococcus skupine B (Group B Strep, GBS) je gram-pozitivan kok. Identificirano je deset serotipova temeljenih na polisaharidima, pri čemu se 97 % slučajeva pripisuje pet serotipova (Ia, Ib, II, III i V)^{32,33}. GBS može uzrokovati po život opasne infekcije kod novorođenčadi i imunokompromitiranih odraslih osoba. U novorođenčadi rani početak bolesti (< 7 dana) i kasni početak bolesti (7 – 90 dana) mogu se manifestirati kao bakterijemija, sepsa, upala pluća i meningitis³⁴. U odraslih se osoba teške infekcije mogu manifestirati kao bakterijemija i infekcije mekih tkiva^{35,36}, ali GBS je rijedak uzročnik bakterijskog meningitisa, a uglavnom se javlja u osoba s postojećim stanjima, poput imunokompromitiranog stanja, curenja cerebrospinalne tekućine (CSF) i endokarditisa³⁷. Asimptomatsko nošenje GBS-a u gastrointestinalnom i genitalnom traktu uobičajeno je³⁴. Budući da je ova bakterija vodeći uzročnik nepovoljnih ishoda za majku i novorođenče diljem svijeta³⁸, SZO preporučuje intrapartalnu primjenu antibiotika ženama koloniziranim GBS-om tijekom trudnoće³⁹.

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae je gram-pozitivni, enkapsulirani diplokok s više od 90 poznatih serotipova identificiranih na temelju antigenih razlika u kapsularnom polisaharidu⁴⁰. *S. pneumoniae* čest je nazalni komenzal prisutan kod oko 20 – 40 % djece i 5 – 10 % odraslih, ali je također važni uzročnik bolesti sluznice i invazivne bolesti^{40,41} te jedan od vodećih uzročnika bakterijskog meningitisa^{40,42}. SZO procjenjuje da od pneumokokne bolesti godišnje umire oko 1 milijun

djece⁴³. Iako je uvođenje pneumokoknih konjugiranih cjepiva dramatično smanjilo učestalost invazivne pneumokokne bolesti, uključujući meningitis^{44,45,46}, slučajevi pneumokoknog meningitisa uzrokovani serotipovima koji nisu obuhvaćeni cjepivom su u porastu, što poništava sveukupni učinak cijepljenja^{46,47,48}. Zabrinjavajuće je što je zabilježen značajan porast prevalencije rezistencije na antibiotike kod serotipova koji nisu obuhvaćeni cjepivom, uključujući otpornost na penicilin i eritromicin⁴⁸. Trenutačno su dostupne dvije vrste cjepiva za *Streptococcus pneumoniae*: 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo koje se preporučuje za djecu u dobi ≤ 2 godine, i 23-valentno polisaharidno pneumokokno cjepivo koje se preporučuje za odrasle u dobi ≥ 65 godina. Osim toga, cijepljenje se preporučuje za visokorizične populacije⁴⁰.

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes jest gram-pozitivna bakterija, također poznata i kao *Streptococcus* skupine A (Group A Streptococcus, GAS), povezana s ozbiljnim bolestima koje rezultiraju visokim morbiditetom i mortalitetom⁴⁹. Infekcija izazvana bakterijom *S. pyogenes* može se prenijeti s osobe na osobu (sline / nazalni sekret, kontakt s kožom) ili izravno iz okoliša kroz narušenu barijeru, poput ozljede kože⁵⁰. Infekcije središnjeg živčanog sustava izazvane bakterijom *S. pyogenes* relativno su rijetke⁵¹, a studije navode stope od oko 1 % svih slučajeva bakterijskog meningitisa uzrokovanog bakterijom *S. pyogenes*⁵²⁻⁵⁵, no povezane su s povećanim mortalitetom i morbiditetom⁵⁴. U nizozemskoj studiji između 2006. i 2013. godine bakterija GAS uzrokovala je meningitis kod 26 od 1322 pacijenta s izvanbolničkim bakterijskim meningitisom. Od tih 26 pacijenata, 5 (19 %) ih je umrlo, a 11 (52 %) od 21 preživjelog pacijenta pretrpjelo je neurološke posljedice⁵⁴. Slično tome, brazilska studija izvijestila je o niskoj učestalosti meningitisa uzrokovanog GAS-om među pedijatrijskom populacijom, ali sa stopom smrtnosti od 43 % između 2003. i 2011. godine⁵⁵. Infekcija bakterijom *S. pyogenes* može uzrokovati i lokalizirane, neinvazivne bolesti, poput faringitisa i impetiga, te invazivne bolesti, poput nekrotizirajućeg fasciitisa i sindroma toksičnog šoka^{49,50}. Neadekvatno liječenje infekcije bakterijom *S. pyogenes* antibioticima može dovesti do razvoja akutne reumatske groznice⁵⁰. Prevalencija infekcije veća je kod djece nego kod

odraslih, ali je u novorođenčadi bolest rijetka⁵⁶. Trenutačno ne postoji cjepivo protiv bakterije *S. pyogenes*, ali je njegov razvoj identificiran kao prioritet u okviru Inicijative SZO-a za istraživanje cjepiva⁵⁷.

Citomegalovirus

CMV, također poznat kao humani herpes virus tipa 5, linearni je, dvolančani DNK virus obavljen ovojnicom, koji pripada potporodici beta Herpesviridae^{58,59}. CMV je česti humani patogen koji inficira najmanje 50 – 80 % odraslih osoba do 40. godine života, a prenosi se izravnim kontaktom sa zaraznim tjelesnim tekućinama⁶⁰. Infekcija CMV-om je kod zdravih osoba obično asimptomatska ili se manifestira simptomima poput vrućice, grlobolje, umora, oticanja žlijezdi i, povremeno, mononukleoze ili hepatitisa⁶⁰. Međutim, u imunokompromitiranih osoba i novorođenčadi infekcija CMV-om može dovesti do sistemske bolesti s komplikacijama⁵⁹. CMV je najčešći uzrok kongenitalne infekcije i može uzrokovati značajne komplikacije^{60,61}. Nakon primarne infekcije, CMV uspostavlja stanje latencije prvenstveno u mijeloidnim stanicama, iz kojih se može reaktivirati raznim podražajima, uključujući imunosupresiju uzrokovanu terapijama ili bolešću^{58,59}. Iako je CMV rijedak uzročnik infekcije središnjeg živčanog sustava^{62,63}, imunokompromitirani pacijenti (npr. pacijenti s HIV-om s niskim brojem stanica CD4 ili primatelji transplantata) podložniji su invazivnoj infekciji CMV-om, kako nakon primarne infekcije, tako i nakon reaktivacije latentne bolesti⁶³.

Virus herpes simplex 1 / virus herpes simplex 2

HSV-1 i HSV-2 linearni su, dvolančani DNK virusi obavljeni ovojnicom, koji pripadaju potporodici alfa virusa Herpesviridae⁶⁴ i dijele približno 50 % homologije sekvenci⁶⁵. HSV-1 i HSV-2 mogu zaraziti ista tkiva i uzrokovati slične bolesti, ali svaki ima predispoziciju za specifična mjesta i bolesti. HSV-1 je pretežno, ali ne isključivo, povezan s oralnim infekcijama, dok je HSV-2 uglavnom povezan s genitalnim lezijama⁶⁶. Procjenjuje se da je 2020. godine 3,8 milijardi ljudi imalo infekciju virusom HSV-1 na bilo kojem mjestu, a

519,5 milijuna ljudi bilo je zaraženo genitalnim HSV-2, što predstavlja oko 64,2 % svjetske populacije mlađe od 50 godina, odnosno 13,3 % ljudi u dobi od 15 do 49 godina⁶⁶.

U imunokompromitiranih osoba infekcija HSV-om može dovesti do ozbiljnih komplikacija poput encefalitisa, meningitisa i meningoencefalitisa^{66,67}. Procjenjuje se da HSV uzrokuje 11 – 22 % virusnih encefalitisa⁶⁷ i jedan je od najčešćih uzroka smrtonosnog encefalitisa na svijetu. Procijenjena incidencija encefalitisa uzrokovanog HSV-om je 2,3 slučaja / milijun ljudi godišnje, a HSV-1 čini 95 % svih slučajeva⁶⁸. HSV može uzrokovati infekciju tijekom primarne infekcije ili reaktivacijom latentnog virusa unutar središnjeg živčanog sustava^{64,69}. HSV-2 također može uzrokovati ponavljajuće epizode meningitisa, koja se naziva Mollaret meningitis⁶⁹. U rijetkim se slučajevima HSV-1 i HSV-2 mogu prenijeti s majke na dojenče tijekom poroda, uzrokujući neonatalni herpes⁶⁶.

S obzirom na ozbiljnost encefalitisa uzrokovanog HSV-om i novorođenačke infekcije HSV-om, smjernice navode da negativne rezultate PCR-a treba procijeniti u kombinaciji s cijelom kliničkom slikom, uključujući rezultate drugih testova, te da se ne smiju upotrebljavati samostalno za isključivanje invazivne bolesti uzrokovane herpesom niti prekid terapije^{70,71}.

Humani herpes virus 6

HHV-6A i HHV-6B linearni su, dvolančani virusi koji pripadaju rodu Roseolovirus potporodice β-herpes virusa^{72,73}. HHV-6 je sveprisutan, s više od 95 % populacije diljem svijeta koja do odrasle dobi stječe seropozitivnost za HHV-6A, HHV-6B ili obje varijante⁷⁴. Infekcije virusom HHV-6B obično se javljaju tijekom djetinjstva, tipično prije treće godine života, i rezultiraju uglavnom blagim simptomima poput vrućice, razdražljivosti, proljeva, osipa i rozeole^{72,75,76}. HHV-6A je epidemiološki slabo opisan, ali se općenito vjeruje da uzrokuje infekcije kasnije u životu, uz izvješća koja ga povezuju i s asimptomatskim i sa simptomatskim infekcijama, a seroprevalencija se diljem svijeta razlikuje⁷⁴.

Kao i svi herpes virusi, HHV-6 uzrokuje doživotnu latentnu infekciju kod svojih domaćina. Za razliku od drugih humanih herpes virusa, HHV-6 se može integrirati u kromosome i prenositi Mendelovim nasljeđivanjem, što rezultira prisutnošću virusne DNK u svakoj stanici s jezgrom u tijelu. Otprilike 1 % populacije nosi kromosomski integrirani HHV-6 (ciHHV-6)⁷⁷.

HHV-6 se može reaktivirati, najčešće kod imunosuprimiranih osoba, i povezan je s bolestima središnjeg živčanog sustava (npr. encefalitis), hepatitisom, pneumonitisom i odbacivanjem organa^{78,79}. Međutim, detekcija HHV-6 u cerebrospinalnoj tekućini (CST) može predstavljati dijagnostički izazov, budući da se često primjećuje detekcija latencije, subkliničke reaktivacije ili kromosomski integriranog HHV-6⁸⁰. Unatoč tome, laboratorijska identifikacija virusa HHV-6 u imunokompromitiranih osoba, pacijenata koji su podvrgnuti alogenoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica ili imunokompetentne djece s atipičnim prezentacijama ili komplikacijama, može pomoći u postavljanju konačne dijagnoze, pod uvjetom da se dijagnostički rezultati tumače unutar kliničkog konteksta pacijenta^{81,82}.

Enterovirus

Enterovirus je rod pozitivno usmjerenih jednolančanih RNK virusa, povezanih s više bolesti u ljudi⁸³. Enterovirus se može prenositi nazofaringealnim sekretom⁸⁴ i uzrokovati širok raspon bolesti kod ljudi, uključujući bolesti dišnog sustava, gastrointestinalnog sustava i središnjeg živčanog sustava^{84,85}. Simptomi su obično blagi i mogu uključivati vrućicu, curenje iz nosa, kašalj, kihanje i bolove u mišićima⁸⁴. Međutim, imunokompromitirane osobe i djeca s astmom izloženi su riziku od teških simptoma infekcija enterovirusom^{84,85}. Procjenjuje se da enterovirusi uzrokuju 1 – 4 % slučajeva virusnog encefalitisa⁸⁶ te su najvažniji uzročnik virusnog meningitisa kod dojenčadi, a studije pokazuju da enterovirusi mogu biti odgovorni za čak 90 % svih slučajeva u kojima je identificiran etiološki uzročnik⁸⁷. Enterovirus D68 i enterovirus A71 (ponekad nazivani i ne-polio enterovirusima) povezani su s teškim sekundarnim neurološkim posljedicama infekcije, uključujući aseptični meningitis, encefalitis, akutnu flacidnu paralizu i akutni flacidni mijelitis⁸⁸. Godine 2014., nacionalna epidemija enterovirusa D68 u Sjedinjenim Američkim Državama, pretežno u djece, dovela je

do > 1300 laboratorijski potvrđenih slučajeva teške infekcije⁸⁴. Tijekom ove epidemije, u oko 100 pacijenata dijagnosticiran je akutni flacidni mijelitis⁸⁶ i mnogi se od ovih pacijenata nisu u potpunosti oporavili⁸⁹.

Humani parehavirus

Humani parehavirus (HPEV) mali je RNK virus bez ovojnice iz porodice Picornaviridae. Identificirano je devetnaest genotipova^{90,91}, pri čemu serološke studije pokazuju da je > 90 % djece bilo zaraženo barem jednim tipom HPEV-a do druge godine života⁹². HPEV genotip 1 najčešći je tip, a obično uzrokuje blage gastrointestinalne i respiratorne bolesti⁹³, dok je genotip 3 obično povezan s težim simptomima, kao što su bolesti slične sepsi i meningitis, posebice u djece mlađe od tri mjeseca^{91,93}. HPEV je jedan od glavnih identificiranih etioloških uzročnika virusnog meningitisa u dojenčadi i, iako općenito ima dobre stope preživljavanja, navodno je povezan s potencijalnim neurorazvojnim poremećajem koji zahtijeva daljnju procjenu⁹⁴. Prijenos se odvija fekalno-oralnim putem i od asimptomatskih i od simptomatskih zaraženih osoba⁹¹. Infekcije HPEV-om rijetke su kod starije djece i odraslih⁹³.

Virus varicella zoster

Virus varicella zoster (VZV), također poznat kao humani herpes virus tipa 3, linearni je, dvolančani DNK virus obavljen ovojnicom, koji pripada potporodici alfa virusa Herpesviridae^{95,96}. Primarna infekcija uzrokuje varicelu (vodene kozice), tijekom koje VZV uspostavlja latentnu infekciju u ganglijskim neuronima^{96,97}. U zdrave djece varicela je obično blaga, samoograničavajuća i bez komplikacija, a karakteriziraju je vrućica, malaksalost i svrbežni osip koji napreduje od makularnih do vezikularnih lezija⁹⁷. Dojenčad, adolescenti, odrasli, imunokompromitirane osobe i trudnice izloženi su riziku od razvoja težeg oblika bolesti te imaju veću učestalost komplikacija, uključujući upalu pluća, encefalitis i progresivnu diseminiranu varicelu^{96,98}. Reaktivacija i replikacija VZV-a kao posljedica starenja ili imunosupresije uzrokuje herpes zoster (HZ) u tkivima inerviranim zahvaćenim neuronima. HZ karakteriziraju bol i jednostrani osip⁹⁵⁻⁹⁷, s postherpetičnom neuralgijom kao

najčešćom komplikacijom. Druge komplikacije uključuju oftalmičku zahvaćenost, bakterijsku superinfekciju lezija, parezu kranijalnih/perifernih živaca i visceralnu zahvaćenost, poput meningoencefalitisa, pneumonitisa, hepatitisa i akutne retinalne nekroze^{95–97}.

VZV može uzrokovati širok raspon različitih manifestacija središnjeg živčanog sustava, uključujući encefalitis, meningitis, cerebelitis, mijelitis i Ramsay Huntov sindrom⁹⁸. Procjenjuje se da VZV uzrokuje 4 – 14 % slučajeva virusnog encefalitisa i drugi je najčešći uzročnik virusnog meningitisa nakon enterovirusa u razvijenim zemljama⁹⁹. VZV je vrlo zarazan i prenosi se respiratornim kapljicama, aerosolima ili izravnim kontaktom.

Cryptococcus neoformans/gattii

Cryptococcus neoformans i *Cryptococcus gattii* gljive su iz okoliša i dva etiološka uzročnika kriptokokoze¹⁰⁰. Infekciju uzrokuje udisanje isušanih stanica kvasca nošenih zrakom ili potencijalno spolno proizvedenih bazidiospora^{101–103}. *C. neoformans* ima globalnu rasprostranjenost i obično se nalazi u tlu, na trulom drvetu, u šupljinama drveća ili u ptičjem guanu^{101,102}. Kod imunokompetentnih osoba infekcije su minimalno simptomatske i povlače se brzo^{101,104}. Kod imunokompromitiranih osoba *C. neoformans* može se proširiti iz pluća, prijeći krvno-moždanu barijeru i uzrokovati kriptokokni meningoencefalitis¹⁰¹. Simptomi kriptokoknog meningitisa uključuju glavobolju, vrućicu, bol u vratu, mučninu, povraćanje, fotofobiju i zbunjenost ili promjene u ponašanju¹⁰³. *C. neoformans* najčešći je oportunistički gljivični patogen središnjeg živčanog sustava opažen kod HIV-pozitivnih pacijenata, a meningitis uzrokovan kriptokokozom smatra se pokazateljem bolesti u slučaju AIDS-a¹⁰⁴. Procjenjuje se da se u pacijenata koji žive s HIV-om godišnje pojavi 220.000 slučajeva meningitisa uzrokovanog kriptokokozom, što rezultira sa 181.000 smrtnih slučajeva, prvenstveno u subsaharskoj Africi¹⁰⁵.

C. gattii živi u tlu i na određenim vrstama drveća, prvenstveno u tropskim i suptropskim regijama diljem svijeta, ali je pronađena i na kopnu Britanske Kolumbije, otoku Vancouver, pacifičkom sjeverozapadu SAD-a (Oregon i Washington) i u Kaliforniji¹⁰³. U studijama

provedenim u Australiji, Papui Novoj Gvineji, Britanskoj Kolumbiji, Kanadi i pacifičkom sjeverozapadu SAD-a stopa mortaliteta među pacijentima s infekcijom kvascem *C. gattii* kreće se od 13 % do 33 %¹⁰⁶. Infekcije kvascem *C. gattii* mogu zahvatiti i imunokompromitirane i imunokompetentne domaćine, pri čemu su u različitim regijama svijeta identificirani različiti povezani čimbenici rizika¹⁰⁷.

Sažetak i objašnjenje

Opis uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

Uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge jednokratni je plastični proizvod koji omogućuje izvođenje potpuno automatiziranih molekularnih ispitivanja radi detekcije i identifikacije nukleinskih kiselina više uzročnika izravno iz uzoraka cerebrospinalne tekućine (CSF). Glavne značajke uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge uključuju kompatibilnost s tekućim uzorcima, hermetičko zatvaranje unaprijed umetnutih reagensa potrebnih za testiranje i mogućnost rada bez ikakvog nadzora. Svi koraci pripreme uzoraka i ispitivanja provode se unutar uloška.

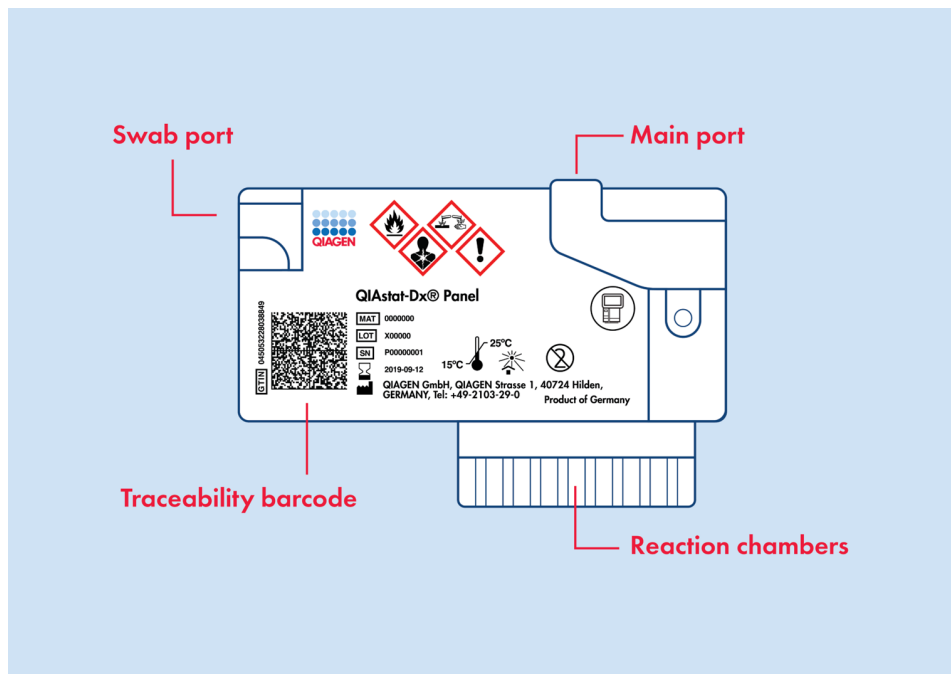
Uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge samostalni je uložak unaprijed napunjen sadržajem svih reagensa koji su potrebni za izvođenje cijelog testa. Korisnik ne treba dolaziti u kontakt ni s jednim reagensom niti rukovati njima. Reagensi se tijekom testa unutar uloška obrađuju pneumatski upravljanom mikrofluidikom u analitičkom modulu na instrumentu QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 te ne dolaze u izravan kontakt s aktuatorima. Instrumenti QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i QIAstat-Dx Analyzer 2.0 sadržavaju filtre za dovodni i odvodni zrak, čime se dodatno štiti okoliš. Uložak nakon testiranja ostaje hermetički zatvoren u svakom trenutku, što uvelike olakšava njegovo sigurno odlaganje.

Unutar uloška automatski se redom izvodi više koraka, pri čemu se upotrebljava pneumatski tlak za prijenos uzoraka i tekućina putem prijenosne komore do njihovih ciljnih odredišta.

Nakon umetanja uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge koji sadržava uzorak u instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 sljedeći se koraci ispitivanja odvijaju automatski:

- resuspenzija interne kontrole
- mehanički i kemijski posredovana liza stanica
- membransko pročišćavanje nukleinske kiseline
- miješanje pročišćene nukleinske kiseline s liofiliziranim reagensima glavne mješavine
- prijenos definiranih alikvota eluata / glavne mješavine u različite reakcijske komore
- izvođenje multipleksnog real-time RT-PCR testiranja unutar svake reakcijske komore.

Napomena: povećanje fluorescencije, koja ukazuje na detekciju ciljnog analita, detektira se izravno unutar svake reakcijske komore.



Slika 1. Raspored uložka QIAstat-Dx Panel Cartridge i njegove značajke.

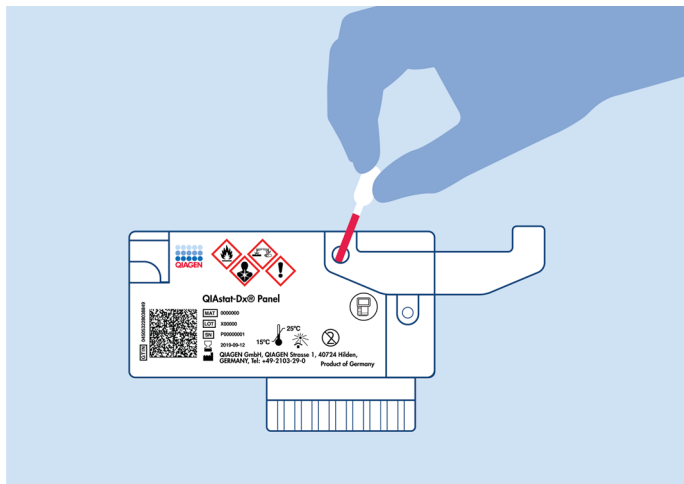
Napomena: otvor za bris ne upotrebljava se za ispitivanje QIAstat-Dx ME Panel.

Načelo postupka

Opis postupka

Dijagnostički testovi s pomoću panela QIAstat-Dx ME Panel izvode se na instrumentu QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Svi koraci pripreme uzorka i analize automatski se izvode na instrumentu QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Uzorci se prikupljaju i ručno umeću u uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Pipeta za prijenos upotrebljava se za prijenos uzorka u glavni otvor (Slika 2.).



Slika 2. Dispenziranje uzorka u glavni otvor.

Prikupljanje uzoraka i umetanje u uložak

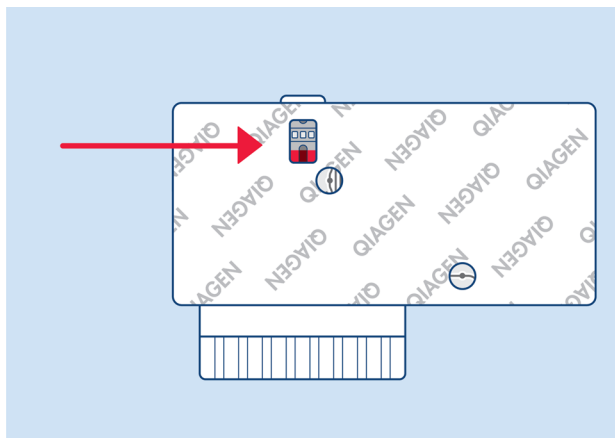
Prikupljanje uzoraka i njihovo umetanje u uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge treba izvoditi osoblje obučeno za sigurno rukovanje biološkim uzorcima.

Korisnik mora izvesti sljedeće korake:

1. Prikupite uzorak cerebrospinalne tekućine (CST).
2. Informacije o uzorku ručno zabilježite ili nalijepite naljepnicu uzorka na gornji dio uložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
3. Umetnite uzorak CST-a ručno u uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

200 µl uzorka prenosi se u glavni otvor uložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge s pomoću jedne od isporučenih pipeta za prijenos. Upotrijebite alternativne sterilne i graduirane pipete u slučaju da je svih šest pipeta koje se isporučuju s kompletom upotrijebljeno.

Napomena: kada se umeće uzorak CST-a, korisnik vizualno provjerava prozorčić za provjeru uzorka (pogledajte sliku u nastavku) kako bi potvrdio da je tekući uzorak umetnut (Slika 3).



Slika 3. Prozorčić za pregled uzorka (crvena strelica).

4. Skenirajte crtični kod uzorka i QR uložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge u instrumentu QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Važno: nemojte skenirati crtični kod s pakiranja uložka.

5. Uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge postavlja se u instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
6. Test se pokreće na instrumentu QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Priprema uzorka, amplifikacija i detekcija nukleinske kiseline

Ekstrakciju, amplifikaciju i detekciju nukleinskih kiselina u uzorku automatski izvodi instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

1. Uzorak se homogenizira, a stanice se liziraju u komori za lizu uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, koja uključuje rotor koji se okreće pri velikoj brzini.
2. Nukleinske se kiseline pročišćuju iz liziranog uzorka vezanjem na membranu od silikagela u komori za pročišćavanje uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge uz prisutnost kaotropnih soli i alkohola.
3. Pročišćene nukleinske kiseline eluiraju se iz membrane u komori za pročišćavanje te se miješaju s liofiliziranim PCR kemijskim sredstvima u komori s osušenim kemijskim sredstvima uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
4. Mješavina uzorka i PCR reagensa dispencira se u PCR komore uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, koje sadržavaju liofilizirane početnice i probe specifične za ispitivanje.
5. Instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 stvara optimalne temperaturne profile za izvođenje učinkovitog multipleksnog real-time RT-PCR testiranja i izvodi mjerenja fluorescencije u stvarnom vremenu radi dobivanja amplifikacijskih krivulja.
6. Softver instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 tumači dobivene podatke i kontrole postupaka te izrađuje izvješće o testu.

Isporučeni materijali

Sadržaj kompleta

QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	
Kataloški br.	691612
Broj testova	6
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge*	6
Transfer pipettes (Pipete za prijenos)†	6
* 6 pojedinačno pakiranih uložaka koji sadržavaju sve potrebne reagense za pripremu uzorka i multipleksni real-time RT-PCR plus internu kontrolu.	
† 6 pojedinačno pakiranih pipeta za prijenos za dispenziranje tekućeg uzorka u uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.	

Dijelovi kompleta

Glavne komponente kompleta pojašnjene su u nastavku:

Tablica 2. Aktivni sastojci

Reagens	Aktivni sastojak	Koncentracija (% w/w)
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge	Interna kontrola	40.000 – 60.000 CFU/uložak
	Proteinaza K	≥ 0,1 % – < 1 %
	Obrnuta transkriptaza	20 – 100 U/uložak
	dNTPs	1 – 5 mM
	DNA polimeraza	10 – 100 U/uložak
	Početnice specifične za ciljni organizam	100 – 1000 µM
	Proba za detekciju označena fluoroforom specifičnim za ciljni organizam	100 – 1000 µM

Materijali koji su potrebni, ali nisu isporučeni

Platforma i softver

Važno: prije uporabe provjerite jesu li instrumenti provjereni i kalibrirani prema preporukama proizvođača.

Panel QIAstat-Dx ME Panel osmišljen je za uporabu s instrumentom QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Prije početka testa pobrinite se da je dostupno sljedeće:

- QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (najmanje jedan interakcijski modul i jedan analitički modul) s inačicom softvera 1.4 ili 1.5* ILI QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (najmanje jedan interakcijski modul PRO i jedan analitički modul) s inačicom softvera 1.6 ili novijom
- *Korisnički priručnik za QIAstat-Dx Analyzer 1.0* (za uporabu s inačicom softvera 1.4 ili 1.5) ILI *Korisnički priručnik za QIAstat-Dx Analyzer 2.0* (za uporabu s inačicom softvera 1.6 ili novijom)
- softver QIAstat-Dx s najnovijom datotekom definicije ispitivanja za panel QIAstat-Dx ME Panel instaliran na interakcijskom modulu ili interakcijskom modulu PRO.

Napomena: aplikacijski softver inačice 1.6 ili novije ne može se instalirati na instrumentu QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

* Instrumenti DiagCORE® Analyzer sa softverom QIAstat-Dx inačice 1.4 ili 1.5 mogu se upotrebljavati umjesto instrumenata QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Upozorenja i mjere opreza

Imajte na umu da ćete ozbiljne štetne događaje do kojih je došlo u vezi s proizvodom, ovisno o lokalnim propisima koje je potrebno proučiti, možda morati prijaviti proizvođaču i regulatornom tijelu koje je nadležno za korisnika i/ili pacijenta.

- Panel QIAstat-Dx ME Panel namijenjen je za *in vitro* dijagnostičku uporabu.
- Panel QIAstat-Dx ME Panel namijenjen je laboratorijskim stručnjacima osposobljenima za uporabu instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Sigurnosne informacije

- Kada radite s kemikalijama, uvijek nosite odgovarajuću laboratorijsku kutu, rukavice za jednokratnu uporabu i zaštitne naočale. Više informacija potražite u odgovarajućim sigurnosno-tehničkim listovima (STL-ovima). Oni su dostupni na mreži u praktičnom i kompaktnom PDF formatu na web-mjestu www.qiagen.com/safety. Ondje možete pronaći, pregledati i ispisati sigurnosno-tehnički list (STL) za svaki komplet QIAGEN i komponentu kompleta.
- Pridržavajte se standardnih laboratorijskih postupaka kako biste održali radno područje čistim i nekontaminiranim. Smjernice su navedene u dokumentima kao što je Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, koji su izdali Europski centri za sprečavanje i kontrolu bolesti (www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety).
- Ispitci i uzorci potencijalno su zarazni. Pridržavajte se sigurnosnih postupaka svoje ustanove za rukovanje biološkim uzorcima. Otpad od uzoraka i ispitivanja odlažite u skladu s lokalnim sigurnosnim postupcima.

- Uvijek nosite odgovarajuću osobnu zaštitnu opremu i pridržavajte se sigurnosnih postupaka svoje ustanove za rukovanje biološkim uzorcima. Rukujte svim uzorcima, ulošcima i pipetama za prijenos kao da mogu prenijeti infektivne agense.
- Rukujte svim uzorcima, ulošcima i pipetama za prijenos kao da mogu prenijeti infektivne agense. Uvijek se pridržavajte sigurnosnih mjera opreza navedenih u relevantnim smjernicama, kao što su Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guidelines (M29) instituta Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI) ili drugih odgovarajućih dokumenata koje izdaju lokalna nadležna tijela.
- Uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge zatvoreni je proizvod za jednokratnu uporabu koji sadržava sve reagense potrebne za pripremu uzorka i multipleksni real-time RT-PCR na instrumentima QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Nemojte upotrebljavati uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge kojemu je prošao rok trajanja, koji izgleda oštećeno ili iz kojeg istječe tekućina.
- Odložite uzorke, iskorištene ili oštećene uloške i pipete za prijenos u skladu sa svim nacionalnim, državnim i lokalnim propisima i zakonima u području zdravlja i sigurnosti.

Podaci o kontaktu za hitne slučajeve

CHEMTREC

Izvan SAD-a i Kanade +1 703-527-3887

Mjere opreza

Sljedeće izjave o opasnosti i mjerama opreza odnose se na komponente panela QIAstat-Dx ME Panel.



Sadržava: etanol; gvanidin hidroklorid; gvanidin-tiocijanat; izopropanol; proteinazu K; t-oktil-fenoksi-polietoksi-etanol. Opasnost! Lako zapaljiva tekućina i para. Štetno ako se proguta ili udiše. Može biti štetno u dodiru s kožom. Uzrokuje teške opekline kože i ozljede oka. Ako se udiše, može izazvati simptome alergije ili astme ili poteškoće s disanjem. Može izazvati pospanost ili vrtoglavicu. Štetno za vodeni okoliš s dugotrajnim učincima. U dodiru s kiselinama oslobađa vrlo otrovni plin. Nagrizajuće za dišni sustav. Čuvati odvojeno od topline / iskre / otvorenog plamena / vrućih površina. Ne pušiti. Izbjegavati udisanje prašine/dima/plina/magle/pare/aerosola. Nosite zaštitne rukavice / zaštitno odijelo / zaštitu za oči / zaštitu za lice. Nositi sredstva za zaštitu dišnog sustava. U SLUČAJU DODIRA S OČIMA: oprezno ispirati vodom nekoliko minuta. Ukloniti kontaktne leće ako ih nosite i ako se one lako uklanjaju. Nastaviti ispiranje. U SLUČAJU izloženosti ili sumnje na izloženost: Odmah nazvati CENTAR ZA KONTROLU OTROVANJA ili liječnika. Isprati usta. NE izazivati povraćanje. Premjestiti unesrećenog na svježi zrak, umiriti ga i postaviti u položaj koji olakšava disanje. Oprati zagađenu odjeću prije ponovne uporabe. Skladištiti na dobro prozračenom mjestu. Čuvati u dobro zatvorenom spremniku. Odložiti sadržaj/spremnik u odobreno postrojenje u skladu s lokalnim, regionalnim, nacionalnim i međunarodnim propisima.

Mjere opreza u laboratorijima

Radi zaštite od moguće kontaminacije ispitka i radne površine, potrebno je primjenjivati standardne laboratorijske sigurnosne postupke i postupke čišćenja, uključujući sljedeće mjere opreza:

- Uzorke bi trebalo obrađivati u kabinetu za biološku sigurnost ili na sličnoj čistoj površini na kojoj je osigurana zaštita korisnika. Ako se ne upotrebljava kabinet za biološku sigurnost, prilikom pripreme uzoraka trebalo bi upotrebljavati kabinet bez protoka zraka (npr. radna stanica za PCR AirClean), zaštitu od prskanja (npr. Bel-Art Scienceware Splash Shields) ili štitnik za lice.
- Kabinet za biološku sigurnost koji se upotrebljava za izvođenje testiranja na patogene (npr. kultura) ne bi se trebao upotrebljavati za pripremu uzoraka ili njihovo umetanje u uložak.
- Prije obrade uzoraka temeljito očistite radnu površinu odgovarajućim sredstvom za čišćenje kao što je svježe pripremljeni 10-postotni izbjeljivač ili sličan dezinficijens. Da biste izbjegli nakupljanje ostataka i potencijalno oštećivanje ispitka ili interferencije uzrokovane dezinficijensima, obrišite dezinficirane površine vodom.
- Uzorcima i ulošcima potrebno je rukovati jedan po jedan.
- Upotrebljavajte čiste rukavice za vađenje materijala iz vrećica za pakiranje rasutih materijala i ponovno dobro zatvorite vrećice za pakiranje rasutih materijala kada ih ne upotrebljavate.
- Promijenite rukavice i očistite radnu površinu između svakog uzorka.
- Bacite iskorištene uloške u odgovarajući spremnik za biološki opasan otpad odmah nakon završetka postupka.
- Izbjegavajte prekomjerno rukovanje ulošcima nakon izvođenja testa.
- Izbjegavajte oštećivanje uloška (pogledajte poglavlje „Sigurnosne informacije” na stranici 25 za rukovanje oštećenim ulošcima).
- Upotrebljavajte čiste rukavice za vađenje materijala iz kutija za pakiranje rasutih materijala i zatvorite pakiranje rasutih materijala kada ga ne upotrebljavate.

Zbog osjetljivosti detekcije patogena panelom QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel i radi sprječavanja kontaminacije ispitka ključno je pridržavati se standardnih mikrobioloških laboratorijskih praksi. Osoblje kliničkog laboratorija moglo bi biti izvor patogena (npr. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, HSV-1 itd.) koji se mogu detektirati panelom QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel.

Do kontaminacije ispitka moglo bi doći prilikom uzimanja ispitka, njegova transporta ili testiranja. Poštivanje najbolje prakse prilikom rukovanja uzorcima i postupaka testiranja preporučuje se kako bi se na najmanju moguću mjeru sveo rizik od kontaminacije koja bi mogla dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Dodatne mjere opreza mogu uključivati dodatnu osobnu zaštitnu opremu (OZO), kao što je maska za lice, osobito ako imate znakove ili simptome respiratorne infekcije ili aktivnu ranu/mjehurić (groznicu) herpesa.

Mjere opreza u vezi s javnozdravstvenim izvješćivanjem

Državna i lokalna javnozdravstvena tijela objavila su smjernice za prijavu bolesti koje se trebaju prijaviti u njihovim područjima nadležnosti (npr., prema Službenom listu Europske unije od 6. 7. 2018. L 170/1, popis uključuje listeriozu, kao i invazivne bolesti uzrokovane bakterijama *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*) radi određivanja potrebnih mjera za provjeru rezultata s ciljem identifikacije i praćenja izbijanja bolesti te provedbe epidemioloških ispitivanja. Laboratoriji su se dužni pridržavati državnih ili lokalnih propisa za podnošenje kliničkih materijala ili izolata iz pozitivnih ispitaka svojim državnim javnozdravstvenim laboratorijima.

Odlaganje u otpad

Odložite kao opasan otpad u skladu s lokalnim i nacionalnim propisima. To se odnosi i na neupotrijebljene proizvode. U slučaju oštećenog uložka pogledajte poglavlje „Sigurnosne informacije” na stranici 25.

Pridržavajte se preporuka u sigurnosno-tehničkom listu (STL).

Pohrana i rukovanje reagensima

Uloške QIAstat-Dx ME Panel Cartridge pohranite u suhom, čistom prostoru za pohranu na sobnoj temperaturi (15 – 25 °C). Nemojte uklanjati uloške QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ili pipete za prijenos iz pojedinačnih pakiranja sve do stvarne uporabe. Kada uložak izvadite iz vrećice, potrebno ga je zaštititi od sunčeve svjetlosti. U tim uvjetima ulošci QIAstat-Dx ME Panel Cartridge mogu se čuvati do roka trajanja otisnutog na pojedinačnom pakiranju. Rok trajanja također je sadržan u crtičnom kodu uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge i očitava ga panel ME Panel kada se uložak umetne u instrument radi izvođenja testa.

Potrebno je paziti na datume isteka roka trajanja i uvjete pohrane ispisane na kutiji i naljepnicama svih komponenata. Nemojte upotrebljavati komponente kojima je istekao rok ili koje su bile nepravilno pohranjene.

U slučaju oštećenja uloška pogledajte poglavlje „Sigurnosne informacije” na stranici 25.

Stabilnost tijekom uporabe

Nakon što se pakiranje uloška otvori, uzorak treba umetnuti u uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge u roku od 30 minuta. Uloške u koje su postavljeni uzorci potrebno je umetnuti u instrument QIAstat-Dx Analyzer u roku od 90 minuta.

Ne upotrebljavajte u slučaju pohrane u uvjetima koji ne odgovaraju specifikacijama, ako je pakiranje oštećeno ili ako su vidljivi drugi znakovi propadanja ili neispravnosti.

Pohrana i rukovanje ispitcima

Panel QIAstat-Dx ME Panel namijenjen je za uporabu s cerebrospinalnom tekućinom (CST). Sa svim uzorcima treba postupati kao da su potencijalno opasni.

Ispitak cerebrospinalne tekućine (CST) trebao bi se uzimati lumbalnom punkcijom i ne bi ga trebalo centrifugirati niti razrjeđivati. Ispitci CST-a trebaju se prikupljati i njima treba rukovati u skladu s preporučenim postupcima. Upotrebljavajte svježe prikupljene ispitke cerebrospinalne tekućine (CST). Ako trenutno testiranje nije moguće, preporučeni uvjeti pohrane cerebrospinalne tekućine (CST) navedeni su u nastavku:

- sobna temperatura (15 – 25 °C) do 24 sata
- u hladnjaku (2 – 8 °C) do 7 dana.

Prikupljanje ispitaka

Ispitak CST-a trebao bi se uzimati lumbalnom punkcijom i ne bi ga trebalo centrifugirati.

Protokol

Kontrola kvalitete

U skladu sa sustavom za upravljanje kvalitetom tvrtke QIAGEN certificiranim u skladu s normom ISO, svaka serija panela QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel ispituje se prema unaprijed određenim specifikacijama kako bi se osigurala dosljedna kvaliteta proizvoda.

Informacije o vanjskoj kontroli

Svi zahtjevi za vanjsku kontrolu kvalitete i testiranja moraju se provesti u skladu s lokalnim, državnim i saveznim propisima ili propisima organizacija za akreditaciju i moraju se obaviti u skladu sa standardnim postupcima za kontrolu kvalitete korisnikova laboratorija.

Slijepe probe nisu primjenjive na proizvod jer se radi o jednokratnom ulošku za jednokratno testiranje. Tvrtka preporučuje redovito testiranje vanjskih negativnih i pozitivnih kontrola, ali se kontrole ne isporučuju uz panel QIAstat-Dx ME Panel.

Postupak: uzorci cerebrospinalne tekućine

Važne točke prije započinjanja

- Potvrdite da su dostupni svi materijali koji su potrebni, ali nisu isporučeni.
- Odaberite uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (kat. br. 691612). Identifikaciju uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge olakšavaju siva traka na oznaci i ikona s prikazom mozga (pogledajte poglavlje „Simboli” na stranici 133).

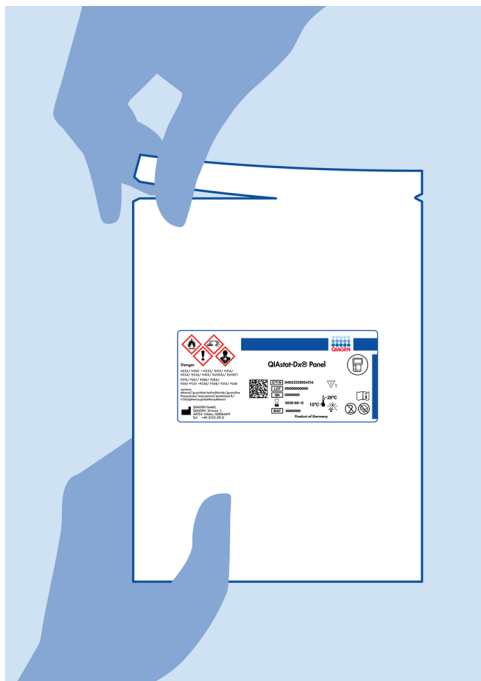
Rukovanje reagensima

- Pipete za prijenos koje se nalaze u kompletu namijenjene su za jednokratnu upotrebu. U slučaju da pipete za prijenos padnu ili se kontaminiraju pogreškom korisnika, upotrijebite bilo koju drugu komercijalno dostupnu pipetu s minimalnim volumenom od 200 µl.

Umetanje uzorka u uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

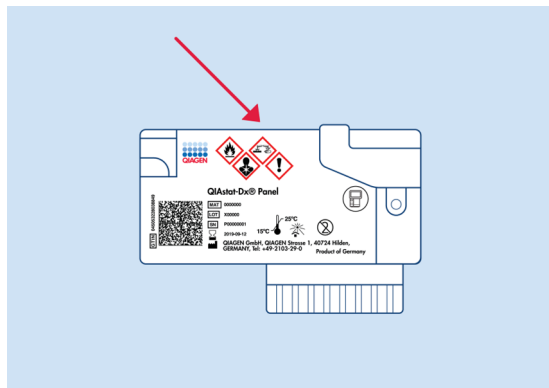
1. Temeljito očistite radnu površinu svježe pripremljenim 10-postotnim izbjeljivačem (ili odgovarajućim dezinficijensom) nakon čega je isperite vodom.
2. Otvorite pakiranje uložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge uzduž ureza za otvaranje s bočne strane pakiranja (Slika 4).

Važno: nakon što se pakiranje otvori, uzorak treba umetnuti u uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge u roku od 30 minuta. Uloške u koje su postavljeni uzorci potrebno je umetnuti u instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 u roku od 90 minuta.



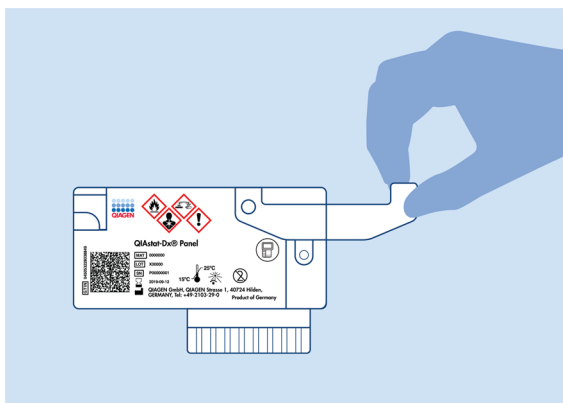
Slika 4. Otvaranje uložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

3. Izvadite uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge iz pakiranja i postavite ga tako da je crtični kod na naljepnici okrenut prema vama.
4. Ručno zabilježite informacije o uzorku ili postavite naljepnicu s informacijama o uzorku na gornju stranu uložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Pazite da je naljepnica ispravno postavljena i da ne onemogućava otvaranje poklopca (Slika 5).



Slika 5. Postavljanje informacija o uzorku na vrhu uložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

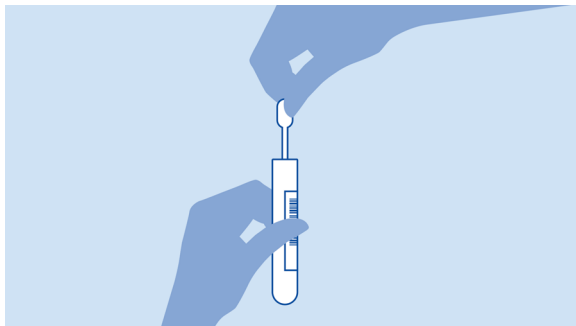
5. Otvorite poklopac za uzorke na glavnom otvoru s prednje strane uložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Slika 6).



Slika 6. Otvaranje poklopca za uzorke na glavnom otvoru.

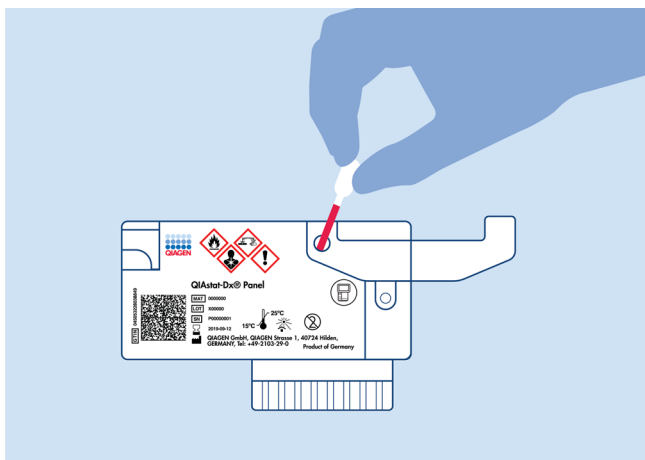
6. Otvorite epruvetu s uzorkom koji treba testirati. Isporučenom pipetom za prijenos uvucite tekućinu do druge crte na pipeti (odnosno do 200 µl) (Slika 7).

Važno: nemojte uvući zrak u pipetu. Ako u pipetu uvučete zrak, pažljivo izbacite tekući uzorak iz pipete natrag u epruvetu za uzorke, a zatim ponovno uvucite tekućinu.



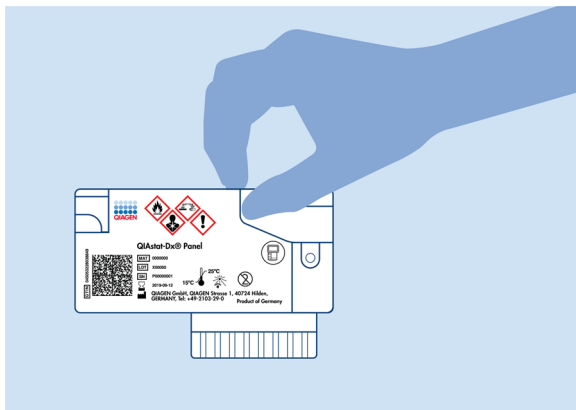
Slika 7. Uvlačenje uzorka u isporučenu pipetu za prijenos.

7. Pažljivo prenesite 200 µl uzorka u glavni otvor uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge isporučenom pipetom za prijenos za jednokratnu uporabu (Slika 8).



Slika 8. Prijenos uzorka u glavni otvor uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

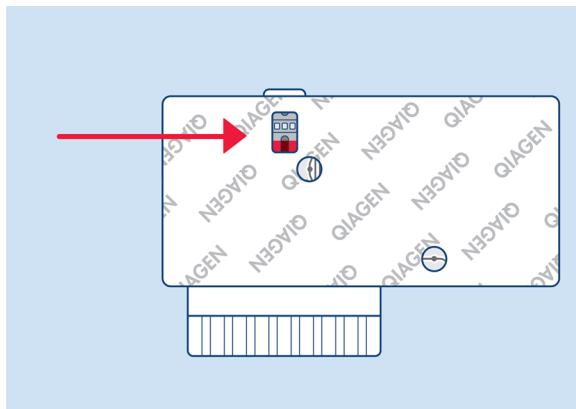
8. Čvrsto zatvorite poklopac na glavnom otvoru tako da začujete klik (Slika 9).



Slika 9. Zatvaranje poklopca glavnog otvora.

9. Vizualno provjerite je li uzorak postavljen tako da provjerite prozorčić za provjeru uzorka na ulošku QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Slika 10).

Važno: nakon stavljanja uzorka u uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, uložak se mora umetnuti u instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 u roku od 90 minuta.



Slika 10. Prozorčić za pregled uzorka (crvena strelica).

Pokretanje instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0

1. Uključite instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 pritiskom na tipku za **uključivanje/isključivanje** na prednjoj strani instrumenta.

Napomena: prekidač za napajanje na stražnjoj strani analitičkog modula mora biti u položaju „I“. Pokazatelji stanja instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 postat će plavi.

2. Pričekajte dok se ne prikaže zaslon Main (Glavni) te pokazatelji stanja instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ne postanu zeleni i prestanu treperiti.
3. Unesite korisničko ime i lozinku za prijavu.

Napomena: ako se aktivira **User Access Control** (Kontrola korisničkog pristupa), prikazuje se zaslon Login (Prijava). Ako je opcija **User Access Control** (Kontrola korisničkog pristupa) onemogućena, nije potrebno unijeti korisničko ime / lozinku i prikazat će se zaslon Main (Glavni).

4. Ako softver s datotekom definicije ispitivanja nije instaliran na instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0, prije izvođenja testa slijedite upute za instalaciju (dodatne informacije potražite u „Dodatak A: Instalacija datoteke definicije ispitivanja” na stranici 137).

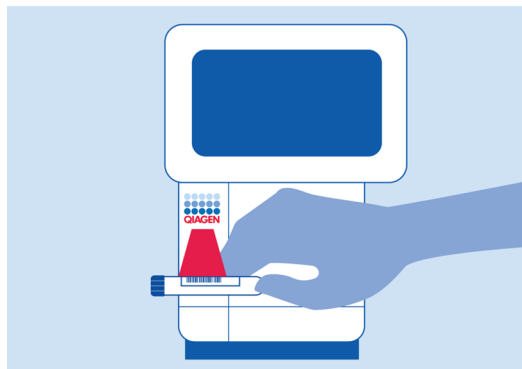
Izvođenje testa

1. Pritisnite tipku **Run Test** (Izvedi test) u gornjem desnom kutu dodirnog zaslona instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Kada se to od vas zatraži, očitajte crtični kod s ID-jem uzorka na CST epruveti s uzorkom ili očitajte crtični kod s informacijama o ispitku koji se nalazi s gornje strane uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (pogledajte 3. korak) prednjim čitačem crtičnog koda ugrađenim u instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (Slika 11).

Napomena: ID uzorka također možete unijeti putem virtualne tipkovnice dodirnog zaslona odabirom polja **Sample ID** (ID uzorka).

Napomena: ovisno o odabranoj konfiguraciji sustava, u tom trenutku možda će također biti potrebno unijeti ID pacijenta.

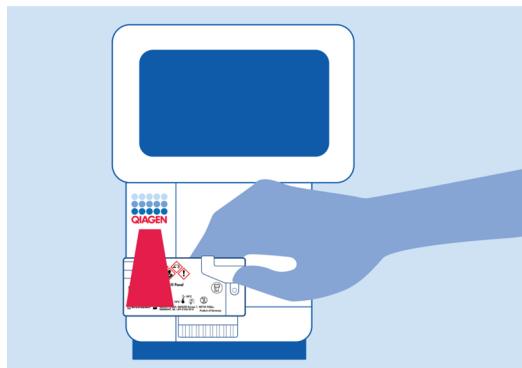
Napomena: upute s instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 prikazuju se na Instructions Bar (Traka s uputama) na dnu dodirnog zaslona.



Slika 11. Očitavanje crtičnog koda s ID-jem uzorka.

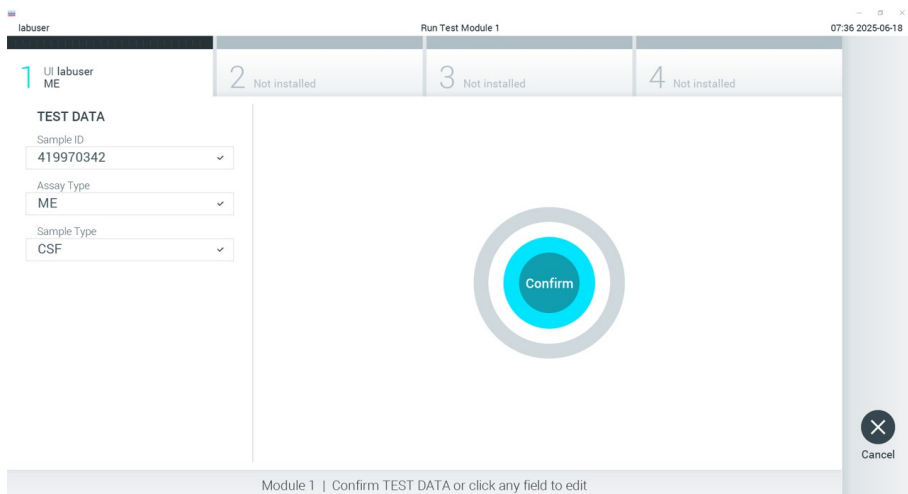
3. Kada se to od vas zatraži, očitajte crtični kod uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge koji ćete upotrebljavati (Slika 12). Instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automatski prepoznaje ispitivanje koje će se izvoditi na temelju crtičnog koda uloška.

Napomena: instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 neće prihvatiti uloške QIAstat-Dx ME Panel Cartridge s isteklim rokom trajanja, uloške koji su već upotrebljavani ni uloške za ispitivanja koja nisu instalirana na uređaju. U tim slučajevima prikazuje se poruka pogreške i uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge će se odbaciti. Dodatne pojedinosti o instalaciji ispitivanja potražite u *Korisničkom priručniku za QIAstat-Dx Analyzer 1.0* ili *Korisničkom priručniku za QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.



Slika 12. Skeniranje crtičnog koda uloška QIAstat-Dx QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

4. Na zaslonu Confirm (Potvrdi) pregledajte unesene podatke i unesite sve potrebne izmjene tako da odaberete odgovarajuća polja na dodirnom zaslonu i uredite informacije.
5. Pritisnite **Confirm** (Potvrdi) ako su svi prikazani podaci točni. Po potrebi odaberite odgovarajuće polje kako biste uredili njegov sadržaj ili pritisnite **Cancel** (Otkazi) kako biste otkazali test (Slika 13).

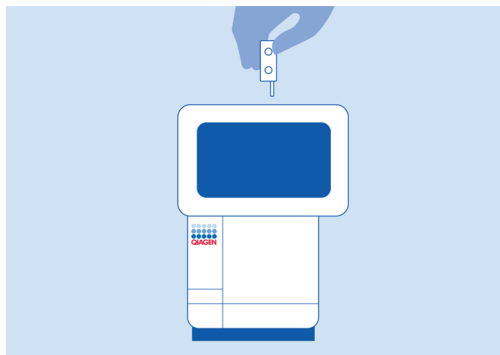


Slika 13. Potvrđivanje unosa podataka.

6. Pobrinite se da su oba poklopca za uzorke, onaj otvora za bris i onaj glavnog otvora na ulošku QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, čvrsto zatvorena. Kad se otvor za uložak na gornjoj strani instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automatski otvori, umetnite uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge tako da crtični kod bude okrenut na lijevu stranu, a reakcijske komore prema dolje (Slika 14).

Napomena: ne gurajte uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge u instrument QIAstat-Dx Analyzer. Pravilno ga namjestite u otvor za uložak, a instrument QIAstat-Dx Analyzer automatski će umetnuti uložak u analitički modul.

Napomena: otvor za bris ne upotrebljava se za ispitivanje QIAstat-Dx ME Panel.



Slika 14. Umetanje uložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge u instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

7. Kada prepozna uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automatski će zatvoriti poklopac otvora za uložak i pokrenuti izvođenje testa. Nisu potrebne dodatne radnje rukovatelja za pokretanje obrade.

Napomena: instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 neće prihvatiti uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge koji nije onaj koji je upotrijebljen i očitán tijekom postavljanja testa. Ako umetnete uložak koji nije onaj koji je očitán, javit će se pogreška te će uložak biti automatski izbačen.

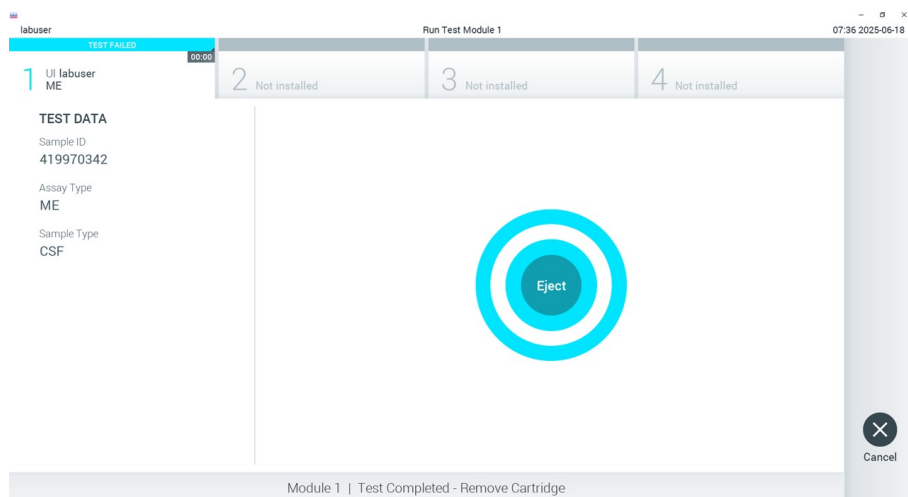
Napomena: do ovog trenutka možete otkazati izvođenje testa pritiskom na tipku **Cancel** (Otkazi) u donjem desnom kutu dodirnog zaslona.

Napomena: ovisno o konfiguraciji sustava, rukovatelj će možda trebati ponovno unijeti svoju korisničku lozinku za pokretanje testa.

Napomena: poklopac otvora za uložak automatski će se zatvoriti nakon 30 sekundi ako ne postavite uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge u otvor. Ako se to dogodi, ponovite postupak počevši od koraka 1.

8. Prilikom izvođenja testa preostalo vrijeme izvođenja prikazuje se na dodirnom zaslonu.
9. Nakon završetka izvođenja testa prikazat će se zaslon Eject (Izbaci) (Slika 15), a na traci **Module status** (Status modula) prikazat će se rezultat testa u obliku jedne od sljedećih mogućnosti:
- **TEST COMPLETED** (TEST DOVRŠEN): test je uspješno dovršen.
 - **TEST FAILED** (TEST NIJE USPIO): došlo je do pogreške tijekom testa.
 - **TEST CANCELED** (TEST OTKAZAN): korisnik je otkazao test.

Važno: ako test ne uspije, obratite se Tehničkoj službi tvrtke QIAGEN.



Slika 15. Prikaz zaslona Eject (Izbaci).

10. Pritisnite  **Eject** (Izbaci) na dodirnom zaslonu kako biste uklonili uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge i zbrinite ga kao biološki opasan otpad u skladu sa svim nacionalnim, državnim i lokalnim propisima i zakonima u području zdravlja i sigurnosti. Uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge treba ukloniti kada se otvor za uložak otvori i izbací uložak. Ako se uložak ne ukloni nakon 30 sekundi, automatski će se vratiti natrag u instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0, a poklopac otvora za uložak će se zatvoriti. Ako do toga dođe, pritisnite **Eject** (Izbaci) kako biste ponovno otvorili poklopac otvora za uložak te zatim izvadite uložak.

Važno: iskorišteni ulošci QIAstat-Dx ME Panel Cartridge moraju se baciti. Nije moguće ponovno upotrebljavati uloške za testove čije je izvođenje rukovatelj pokrenuo, a zatim otkazao ili u kojima je uočena pogreška.

11. Nakon izbacivanja uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge prikazat će se zaslon s rezultatima Summary (Sažetak). Da biste pokrenuli postupak izvođenja drugog testa, pritisnite **Run Test** (Izvedi test).

Napomena: dodatne informacije o uporabi instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0 potražite u *Korisničkom priručniku za QIAstat-Dx Analyzer 1.0*. Dodatne informacije o uporabi instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 2.0 potražite u *Korisničkom priručniku za QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.

Tumačenje rezultata

Tumačenje interne kontrole

Uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge uključuje internu kontrolu cijelog postupka koja je titrirani *Schizosaccharomyces pombe*, kvasac (gljivica) koji se nalazi u ulošku u suhom obliku te se rehidrira nakon umetanja uzorka. Taj materijal interne kontrole služi za provjeru svih koraka u postupku analize, uključujući homogenizaciju uzorka, lizu virusnih i staničnih struktura (s pomoću kemijske i mehaničke disrupcije), pročišćavanje nukleinske kiseline, obrnutu transkripciju i real-time PCR.

Pozitivan signal za internu kontrolu ukazuje na to da su svi koraci obrade izvedeni s pomoću uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge bili uspješni.

Negativan signal interne kontrole ne negira nijedan pozitivan rezultat za detektirane i identificirane ciljne organizme, ali poništava sve negativne rezultate dobivene analizom. Stoga test treba ponoviti ako je signal interne kontrole negativan.

Rezultati interne kontrole trebaju se tumačiti u skladu s Tablica 3.

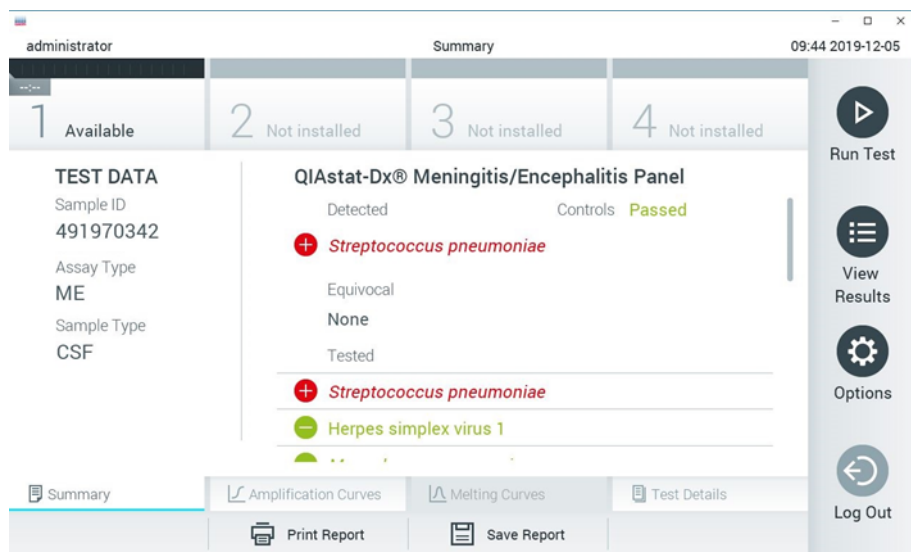
Tablica 3. Tumačenje rezultata interne kontrole

Rezultat kontrole	Objašnjenje	Radnja
Passed (Zadovoljavajuće)	Interna kontrola uspješno je amplificirana	Analiza je uspješno dovršena. Svi su rezultati važeći i mogu se prijaviti. Detektirani patogeni prijavljuju se kao pozitivni, a nedetektirani patogeni prijavljuju se kao negativni.
Failed (Neuspjao)	Interna kontrola nije uspjela	Pozitivno detektirani patogeni prijavljuju se, ali svi su negativni rezultati (patogeni koji su testirani, ali nisu detektirani) nevažeći. Ponovite ispitivanje s pomoću novog uloška QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.

Napomena: slike zaslona instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 u ovom odjeljku služe kao primjer i možda ne prikazuju rezultate za određeni patogen za panel QIAstat-DxME Panel.

Prikaz rezultata na instrumentu QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0

Instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automatski tumači i sprema rezultate testa. Nakon izbacivanja uloška QIAstat-Dx ME Panel Cartridge automatski se prikazuje zaslon s rezultatima Summary (Sažetak) (Slika 16).

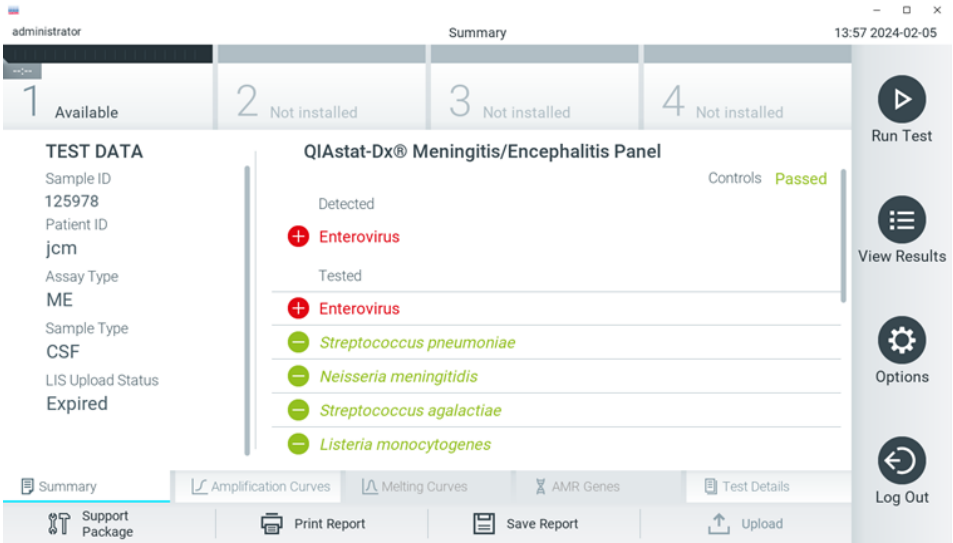


Slika 16. Primjer zaslona s rezultatima Summary (Sažetak) koji prikazuje Test Data (Podaci o testu) u lijevom oknu i Summary (Sažetak) testa u glavnom oknu instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Na ovom su zaslonu dostupne i druge kartice s više informacija. Ove su kartice objašnjene u sljedećim odjeljcima:

- **Amplification curves** (Amplifikacijske krivulje) („Prikazivanje amplifikacijskih krivulja” na stranici 51)
- **Melting curves** (Krivulje taljenja) (ova kartica onemogućena je za panel QIAstat-Dx ME Panel)
- **Test Details** (Pojediniosti o testu) („Prikazivanje pojedinosti o testu” na stranici 54)

Slika 17 prikazuje zaslon instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 2.0.



Slika 17. Primjer zaslona s rezultatima Summary (Sažetak) koji prikazuje Test Data (Podaci o testu) u lijevom oknu i Summary (Sažetak) testa u glavnom oknu instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Instrument QIAstat-Dx Analyzer 2.0 uključuje dodatnu karticu:

- **AMR genes** (Geni za AMR): ova kartica onemogućena je za QIAstat-Dx ME Panel.

Napomena: u nastavku će se kao primjer upotrebljavati snimke zaslona koje se odnose na instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i/ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 kada su funkcije koje se objašnjavaju iste.

Na glavnom dijelu zaslona prikazuju se sljedeći popisi na kojima se za prikaz rezultata rabe različite boje i simboli:

- Prvi popis, pod naslovom **Detected** (Detektirano), sadržava sve detektirane i prepoznate patogene unutar uzorka, a njima prethodi znak  i crvene su boje.
- Drugi se popis, pod naslovom **Equivocal** (Dvosmisleno) ne upotrebljava. Dvosmisleni rezultati nisu primjenjivi za panel QIAstat-Dx ME Panel, stoga će popis **Equivocal** (Dvosmisleno) uvijek biti prazan.
- Treći popis, pod naslovom **Tested** (Testirano), sadržava sve patogene testirane u uzorku. Patogenima koji su detektirani i identificirani unutar uzorka prethodi znak  i crvene su boje. Patogenima koji su testirani, no nisu detektirani prethodi znak  i zelene su boje. Nevažeci patogeni također se prikazuju na popisu.

Napomena: patogeni koji su detektirani i identificirani u uzorku prikazuju se i na popisu **Detected** (Detektirano) i na popisu **Tested** (Testirano).

Ako test nije uspješno dovršen, prikazat će se poruka **Failed** (Neuspjao), nakon čega će biti naveden konkretan kod pogreške.

Sljedeći se Test Data (Podaci o testu) prikazuju s lijeve strane zaslona:

- Sample ID (ID uzorka)
- Patient ID (ID pacijenta) (ako postoji)
- Assay Type (Vrsta ispitivanja)
- Sample Type (Vrsta uzorka).

Dodatnim podacima o ispitivanju može se pristupiti, ovisno o pravima pristupa rukovatelja, putem kartica na donjem dijelu zaslona (npr. grafikoni s amplifikacijskom krivuljom i pojedinosti o testu).

Izvešće s podacima o ispitivanju može se izvesti na vanjski USB uređaj za pohranu. Umetnite USB uređaj za pohranu u jedan od USB priključaka na instrumentu QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 pa pritisnite **Save Report** (Spremi izvešće) na donjoj traci zaslona. Izvešće se može izvesti kasnije u bilo koje vrijeme odabirom testa s popisa **View Result** (Prikaz rezultata).

Izvešće se također može poslati na pisač pritiskom na **Print Report** (Ispiši izvešće) na donjoj traci zaslona.

Prikazivanje amplifikacijskih krivulja

Kako bi vam se prikazale amplifikacijske krivulje testa detektiranih patogena, pritisnite karticu  **Amplification Curves** (Amplifikacijske krivulje) (Slika 18).



Slika 18. Zaslon Amplification Curves (Amplifikacijske krivulje) (kartica PATHOGENS (PATOGENI)).

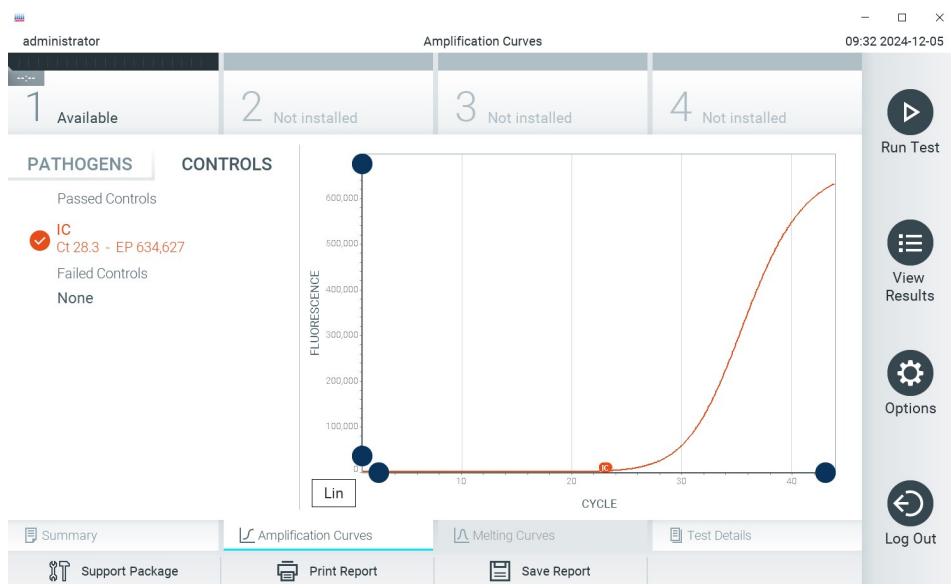
Pojedinosti o testiranim patogenima i kontrolama prikazane su s lijeve strane, a amplifikacijske krivulje prikazane su u sredini.

Napomena: ako se omogući User Access Control (Kontrola korisničkog pristupa) na instrumentima QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i QIAstat-Dx Analyzer 2.0, zaslon **Amplification Curves** (Amplifikacijske krivulje) bit će dostupan samo rukovateljima s pravima pristupa.

Pritisnite karticu **PATHOGENS** (PATOGENI) s lijeve strane kako bi vam se prikazali pripadajući grafikoni za testirane patogene. Pritisnite naziv patogena da biste odabrali patogene koji će se prikazati na grafikonu s amplifikacijskom krivuljom. Moguće je odabrati jedan patogen, više njih ili niti jedan patogen. Svakom patogenu na odabranom popisu bit će dodijeljena boja koja odgovara amplifikacijskoj krivulji koja je povezana s tim patogenom. Neodabrani patogeni prikazivat će se zasivljeno.

Odgovarajuće vrijednosti za C_T i fluorescenciju krajnje točke (endpoint fluorescence, EP) prikazuju se ispod naziva svakog patogena.

Pritisnite karticu **CONTROLS** (KONTROLE) s lijeve strane kako bi vam se prikazale kontrole na grafikonu s amplifikacijskom krivuljom. Pritisnite kružić pored naziva kontrole kako biste je odabrali ili poništili njezin odabir (Slika 19).



Slika 19. Zaslon Amplification Curves (Amplifikacijske krivulje) (kartica CONTROLS (KONTROLE)).

Na grafikonu s amplifikacijskom krivuljom prikazuje se krivulja s podacima za odabrane patogene ili kontrole. Da biste se na osi Y prebacili s logaritamske na linearnu skalu i obrnuto, pritisnite tipku Lin (Linearna skala) ili Log (Logaritamska skala) u donjem lijevom kutu grafikona.

Opseg osi X i Y može se podesiti  **plavim odabirnim klizačima** na svakoj osi. Pritisnite i držite plavi odabirni klizač te ga zatim povucite na željenu lokaciju na osi. Povucite plavi odabirni klizač na početnu lokaciju na osi za povratak na zadane vrijednosti.

Prikazivanje pojedinosti o testu

Pritisnite  **Test Details** (Pojedinosti o testu) na traci Tab Menu (Izbornik kartice) u donjem dijelu dodirnog zaslona za detaljniji pregled rezultata. Listajte prema dolje da biste vidjeli potpuno izvješće.

Sljedeći Test Details (Pojedinosti o testu) prikazuju se na sredini zaslona (Slika 20):

- User ID (ID korisnika)
- Cartridge SN (Serijski broj uloška)
- Cartridge Expiration Date (Rok trajanja uloška)
- Module SN (Serijski broj modula)
- Test Status (Stanje testa) (Completed (Dovršen), Failed (Neuspjao) ili Canceled by operator (Otkazao rukovatelj))
- Error Code (Kod pogreške) (ako je primjenjivo)
- Test Start Date and Time (Datum i vrijeme početka testa)
- Test Execution Time (Vrijeme izvođenja testa)
- Assay Name (Naziv ispitivanja)
- Test ID (ID testa)
- Test Result (Rezultat testa)

- **Positive** (Pozitivan) (ako se detektira/identificira barem jedan patogen za meningitis/encefalitis)
- **Negative** (Negativan) (ako se ne detektira nijedan patogen za meningitis/encefalitis)
- **Failed** (Neuspjao) (došlo je do pogreške ili je korisnik otkazao test)
- popis testiranih analita u ispitivanju, s C_T i fluorescencijom krajnje točke u slučaju pozitivnog signala
- interna kontrola, s C_T i fluorescencijom krajnje točke.

The screenshot displays the 'Test Details' window of the QIAstat-Dx software. The interface is divided into several sections:

- Top Bar:** Shows 'administrator' on the left, 'Test Details' in the center, and a timestamp '09:33 2024-12-05' on the right.
- Test Status Indicators:** Four colored boxes at the top indicate the status of different components: 1 Available (green), 2 Not installed (yellow), 3 Not installed (yellow), and 4 Not installed (yellow).
- TEST DATA (Left Panel):**
 - Sample ID: 1000991110250012500
 - Patient ID: m1
 - Assay Type: ME
 - Sample Type: CSF
 - LIS Upload Status: Pending
- TEST DETAILS (Main Panel):**
 - User ID: administrator
 - Cartridge SN: P00000007
 - Cartridge Expiration Date: 2022-12-30 00:00
 - Module SN: 1350
 - Test Status: Completed
 - Test Start Date and Time: 2024-12-04 15:21
 - Test Execution Time: 79 min 14 sec
 - Assay Name: ME
 - Test ID: 202412041520280513
 - Test Result: pos
- Bottom Navigation Bar:** Contains icons and labels for 'Summary', 'Amplification Curves', 'Melting Curves', and 'Test Details' (which is currently selected).
- Right Sidebar:** Includes icons for 'Run Test', 'View Results', 'Options', and 'Log Out'.
- Bottom Action Bar:** Contains icons and labels for 'Support Package', 'Print Report', 'Save Report', and 'Upload'.

Slika 20. Primjer zaslona koji prikazuje Test Data (Podaci o testu) u lijevom oknu i Test Details (Pojedinstvi o testu) u glavnom oknu.

Pregledavanje rezultata prethodnih testova

Da biste pregledali rezultate prethodnih testova pohranjenih u spremištu rezultata, pritisnite  **View Results** (Prikaz rezultata) na traci glavnog izbornika (Slika 21).

administrator

Test Results

09:34 2024-12-05

1 Available	2 Not installed	3 Not installed	4 Not installed			
☒	Sample ID	Assay	Operator ID	Mod	Date/Time	Result
☐	0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 14:51	pos
☐	0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 14:49	pos
☐	0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 14:48	pos
☐	0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 13:20	neg
☐	0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 13:19	neg
☐	542450826	ME	administrator	-	2024-12-04 13:17	neg

K < Page 2 of 12 > X

Remove Filter

Print Report

Save Report

Search

Upload

Run Test

View Results

Options

Log Out

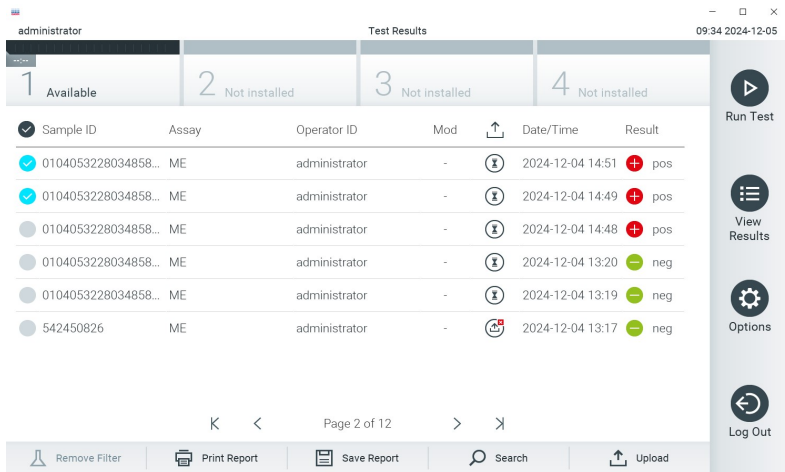
Slika 21. Primjer zaslona View Results (Prikaz rezultata).

Sljedeće su informacije dostupne za svaki izvedeni test (Slika 21):

- Sample ID (ID uzorka)
- Assay (Ispitivanje) (naziv ispitivanja odnosno „ME” za panel za meningitis/encefalitis)
- Operator ID (ID rukovatelja)
- Mod (analitički modul na kojem je test izveden)
- Date/Time (Datum/vrijeme) (datum i vrijeme završetka testa)
- Result (Rezultat) (ishod testa: positive [pos] (pozitivno [poz]), negative [neg] (negativno [neg]), failed [fail] (neuspješno [neusp]) ili successful [suc] (uspješno [usp])).

Napomena: ako se omogući User Access Control (Kontrola korisničkog pristupa) na instrumentima QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i QIAstat-Dx Analyzer 2.0, podaci za koje korisnik nema prava pristupa bit će sakriveni zvjezdicama.

Odaberite jedan ili više rezultata testa pritiskom sivog kružića lijevo od ID-ja uzorka. Pokraj odabranih rezultata prikazivat će se kvačica. Poništite odabir rezultata testa tako da pritisnete tu kvačicu. Cijeli se popis rezultata može odabrati pritiskom na  **kvačicu** u retku koji je na vrhu (Slika 22).



Slika 22. Primjer biranja rezultata testa sa zaslona View Results (Prikaz rezultata).

Pritisnite bilo gdje u retku testa kako biste pregledali rezultate određenog testa.

Pritisnite naslov stupca (npr. Sample ID (ID uzorka)) da biste popis razvrstali prema uzlaznom ili silaznom redoslijedu s obzirom na navedeni parametar. Popis se može razvrstati prema samo jednom stupcu u isto vrijeme.

U stupcu Result (Rezultat) prikazuje se ishod svakog testa (Tablica 4).

Tablica 4. Opisi rezultata testova na zaslonu View Results (Prikaz rezultata)

Ishod	Rezultat	Opis	Radnja
Positive (Pozitivan)	 pos (poz.)	Dobiven je pozitivan rezultat za barem jedan patogen	Pogledajte zaslon s rezultatima Summary (Sažetak) ili Result Printout (Ispis rezultata) za rezultate za određene patogene.
Positive with warning (Pozitivan s upozorenjem)	 !pos* (!poz.*)	Dobiven je pozitivan rezultat za barem jedan patogen, ali interna kontrola nije uspjela	Pogledajte zaslon s rezultatima Summary (Sažetak) ili Result Printout (Ispis rezultata) za rezultate za određene patogene.
Negative (Negativan)	 neg (neg.)	Nisu detektirani nikakvi analiti	Pogledajte zaslon s rezultatima Summary (Sažetak) ili Result Printout (Ispis rezultata) za rezultate za određene patogene.
Failed (Neuspio)	 fail (neuspio)	Test nije uspio jer je došlo do pogreške, jer je korisnik otkazao test ili nije otkriven nijedan patogen, a interna kontrola nije uspjela.	Ponovite test s novim uloškom. Prihvatite rezultate ponovljenog testiranja. Ako pogreška i dalje postoji, obratite se tehničkoj službi tvrtke QIAGEN za daljnje upute.
Successful (Uspio)	 Suc (usp.)	Test je pozitivan ili negativan, ali korisnik nema prava pristupa za pregled rezultata testa.	Prijavite se s korisničkog profila koji ima prava za pregledavanje rezultata.

Pritisnite **Save Report** (Spremi izvješće) kako biste spremili izvješća za odabrane rezultate u PDF formatu na vanjski USB uređaj za pohranu.

Odaberite vrstu izvješća: **List of Tests** (Popis testova) ili **Test Reports** (Izvješća o testovima).

Pritisnite **Search** (Pretraži) kako biste pretražili rezultate testova prema Sample ID (ID uzorka), Assay (Ispitivanje) i Operator ID (ID rukovatelja). Unesite pojam za pretraživanje putem virtualne tipkovnice i pritisnite **Enter** za pokretanje pretraživanja. U rezultatima pretraživanja prikazat će se samo zapisi koji sadrže tekst za pretraživanje.

Ako je popis rezultata filtriran, pretraga će se primijeniti samo na filtrirani popis.

Pritisnite i držite naslov stupca kako biste primijenili filter na temelju tog parametra. Za neke će se parametre, kao što je Sample ID (ID uzorka), prikazati virtualna tipkovnica kako bi se mogao unijeti pojam za pretraživanje za filter.

Za ostale parametre, kao što je Assay (Ispitivanje), otvorit će se dijaloški okvir s popisom ispitivanja pohranjenih u spremištu. Odaberite jedno ili više ispitivanja da biste filtrirali samo one testove koji su izvedeni s odabranim ispitivanjima.

Simbol  s lijeve strane naslova stupca označava da je filter stupca aktivan.

Filter se može ukloniti pritiskom na Remove Filter (Ukloni filter) na traci podizbornika.

Izvoz rezultata na USB pogon

S bilo koje kartice na zaslonu View Results (Prikaz rezultata) odaberite **Save Report** (Spremi izvješće) kako biste izvezli i spremili primjerak rezultata testa u PDF formatu na USB pogon (Slika 23 do Slika 24). USB priključak nalazi se s prednje strane instrumenata QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Tumačenje rezultata u PDF datoteci prikazano je u Tablica 5 u nastavku.

Tablica 5. Tumačenje rezultata testa u PDF izvješćima

	Ishod	Simbol	Opis
Rezultat patogena	Detected (Detektirano)		Patogen je detektiran
	Not Detected (Nije detektirano)	Nema simbola	Patogen nije detektiran
	Inavlid (Nevažeće)	Nema simbola	Interna kontrola nije uspjela, rezultat nije važeći za taj ciljni organizam i uzorak je potrebno ponovno testirati
Status testa	Completed (Dovršeno)		Test je dovršen i detektirani su interna kontrola i/ili jedan ili više ciljnih organizama
	Failed (Neuspio)		Test nije uspio
Interne kontrole	Passed (Zadovoljavajuća)		Interna kontrola je zadovoljavajuća
	Failed (Neuspio)		Interna kontrola nije uspjela

TEST REPORT

Patient ID mix2

Sample ID 440300360

Test Time

2024-02-21 15:50

Detected

+

 Human parechovirus

+

Escherichia coli K1

+

Haemophilus influenzae

+

Streptococcus pneumoniae

+

Streptococcus pyogenes

+

Cryptococcus neoformans/gattii

User administrator

Test Status

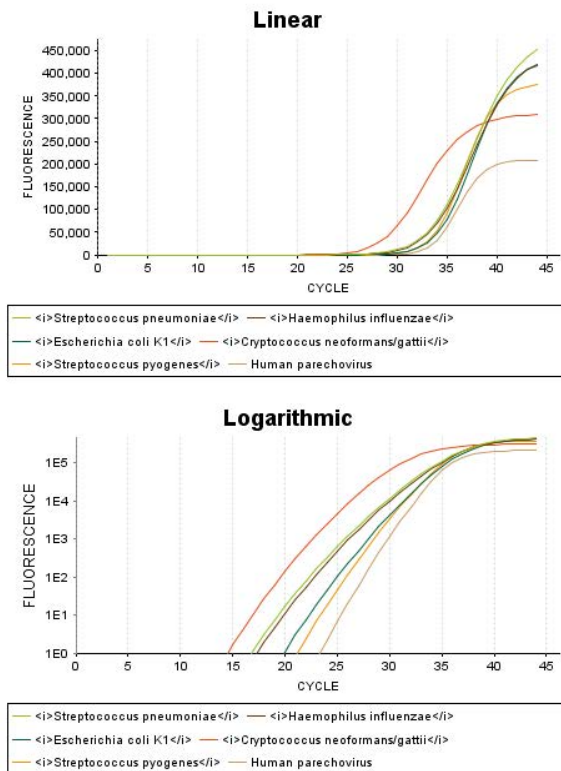
Completed

Internal Controls

Passed

RESULT DETAILS			Ct / EP
Viruses	Not detected	Cytomegalovirus	- / -
	Not detected	Enterovirus	- / -
	Not detected	Herpes simplex virus 1	- / -
	Not detected	Herpes simplex virus 2	- / -
	Not detected	Human herpesvirus 6	- / -
	+ Detected	Human parechovirus	32.5 / 209,082
	Not detected	Varicella zoster virus	- / -
Bacteria	+ Detected	<i>Escherichia coli</i> K1	32.5 / 417,257
	+ Detected	<i>Haemophilus influenzae</i>	31.3 / 420,165
	Not detected	<i>Listeria monocytogenes</i>	- / -
	Not detected	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	- / -
	Not detected	<i>Neisseria meningitidis</i>	- / -
	Not detected	<i>Streptococcus agalactiae</i>	- / -
	+ Detected	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	31.2 / 451,409
	+ Detected	<i>Streptococcus pyogenes</i>	32.3 / 374,213
Fungi & Yeast	+ Detected	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	26.8 / 309,019
Controls	+ Detected	IC	30.8 / 432,131

Slika 23. Primjer izvješća o testiranju.



Slika 24. Primjer izvješća o testiranju u kojem se prikazuju podaci o ispitivanju.

Ispisivanje rezultata

Provjerite je li pisač spojen na instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 i je li instaliran odgovarajući upravljački program. Pritisnite **Print Report** (Ispiši izvješće) kako biste poslali primjerak rezultata testa u PDF formatu na pisač.

Tumačenje rezultata patogena

Rezultat za organizam koji uzrokuje meningitis/encefalitis tumači se kao **Positive** (Pozitivan) kada je odgovarajuće PCR ispitivanje pozitivno.

Ograničenja

- Rezultati dobiveni s pomoću panela QIAstat-Dx ME Panel ne smiju se upotrebljavati kao jedina osnova za dijagnozu, liječenje ili druge odluke u vezi sa skrbi o pacijentima.
- Pozitivni rezultati ne isključuju koinfekciju organizmima koji nisu uključeni u panel QIAstat-Dx ME Panel. Detektirani uzročnik ili uzročnici možda nisu definitivni uzrok bolesti.
- Ovim testom ne detektiraju se svi uzročnici infekcija središnjeg živčanog sustava (SŽS) i osjetljivost u kliničkoj uporabi može se razlikovati od one navedene u uputama za uporabu.
- Panel QIAstat-Dx ME Panel nije namijenjen za testiranje ispitaka prikupljenih s medicinskih proizvoda ugrađenih u središnji živčani sustav (SŽS).
- Negativan rezultat dobiven s pomoću panela QIAstat-Dx ME Panel ne isključuje infektivnu narav sindroma. Ispitivanja mogu dati negativne rezultate zbog nekoliko čimbenika i njihovih kombinacija, uključujući pogreške pri rukovanju uzorcima, varijacije sekvenci nukleinskih kiselina koje su ciljane ispitivanjem, infekcije organizmima koji nisu uključeni u ispitivanje, razine uključenih organizama koje su ispod granice detekcije za ispitivanje i primjenu određenih lijekova, terapija ili sredstava.
- Panel QIAstat-Dx ME Panel nije namijenjen za testiranje uzoraka koji nisu opisani u ovim uputama za uporabu. Radne značajke testa utvrđene su samo s pomoću CST-a.
- Panel QIAstat-Dx ME Panel namijenjen je za uporabu u kombinaciji sa standardom skrbi (npr. kultura radi izdvajanja organizama, serotipizacija i testiranje antimikrobne osjetljivosti). Rezultate dobivene s pomoću panela QIAstat-Dx ME Panel mora tumačiti obučeni zdravstveni djelatnik u kontekstu svih relevantnih kliničkih, laboratorijskih i epidemioloških nalaza.

- Panel QIAstat-Dx ME Panel može se upotrebljavati samo s instrumentom QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.
- Panel QIAstat-Dx ME Panel kvalitativno je ispitivanje i njime se ne dobiva kvantitativna vrijednost za detektirane organizme.
- Nukleinske kiseline bakterija, virusa i gljivica mogu biti prisutne in vivo, čak i ako organizam nije vijabilan ili infektivan. Detekcija ciljnog markera ne ukazuje na to da je taj organizam uzročnik infekcije ili kliničkih simptoma.
- Detekcija nukleinskih kiselina bakterija, virusa i gljivica ovisi o ispravnom prikupljanju uzoraka, rukovanju, prijevozu, pohrani i umetanju u uložak QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Neispravno izvođenje bilo kojeg od gore spomenutih postupaka može uzrokovati netočne rezultate, uključujući lažno pozitivne ili lažno negativne rezultate.
- Osjetljivost i specifičnost ispitivanja za specifične organizme i za sve kombinirane organizme intrinzični su parametri radnog učinka određenog ispitivanja i ne razlikuju se ovisno o prevalenciji. Za razliku od toga, i negativne i pozitivne prediktivne vrijednosti rezultata testa ovise o prevalenciji bolesti/organizma. Imajte na umu da veća prevalencija ide u prilog pozitivnoj prediktivnoj vrijednosti rezultata testa, a manja prevalencija ide u prilog negativnoj prediktivnoj vrijednosti rezultata testa.
- Slučajna kontaminacija uzorka cerebrospinalne tekućine (CST) bakterijom *Propionibacterium acnes*, uobičajenim organizmom komenzalne flore kože, može generirati neočekivani signal (nisko pozitivan) za ciljni organizam *Mycoplasma pneumoniae* u panelu QIAstat-Dx ME Panel. Standardno rukovanje uzorcima cerebrospinalne tekućine (CST) trebalo bi spriječiti tu potencijalnu kontaminaciju.

* Instrumenti DiagCORE Analyzer sa softverom QIAstat-Dx inačice 1.4 ili 1.5 mogu se upotrebljavati umjesto instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

- Rezultati dobiveni studijom koinfekcije u analitičkoj provjeri pokazuju potencijalnu inhibiciju detekcije HSV1 kada je u istom uzorku prisutan *S. pneumoniae*. S obzirom na to da je taj učinak uočen čak i pri niskim koncentracijama *S. pneumoniae*, negativne rezultate za HSV1 u pozitivnim uzorcima *S. pneumoniae* treba tumačiti s oprezom. Suprotni učinak (inhibicija *S. pneumoniae* kada je u istom uzorku prisutan HSV1) nije uočen pri najvišoj ispitanoj koncentraciji HSV1 (1,00E+05 TCID₅₀/ml).
- Zbog osjetljivosti detekcije patogena panelom QIAstat-Dx ME Panel i radi sprječavanja kontaminacije ispitka ključno je pridržavati se standardnih mikrobioloških laboratorijskih praksi. Osoblje kliničkog laboratorija moglo bi biti izvor patogena (npr. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* itd.) koji se mogu detektirati panelom QIAstat-Dx ME Panel.
- Do kontaminacije ispitka moglo bi doći prilikom uzimanja ispitka, njegova transporta ili testiranja. Poštivanje najbolje prakse prilikom rukovanja uzorcima i postupaka testiranja preporučuje se kako bi se na najmanju moguću mjeru sveo rizik od kontaminacije koja bi mogla dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Dodatne mjere opreza mogu uključivati dodatnu osobnu zaštitnu opremu (OZO), kao što je maska za lice, osobito ako imate znakove ili simptome respiratorne infekcije.
- Bit će detektirani samo sojevi *E. coli* koji posjeduju kapsularni antigen K1. Svi ostali sojevi/serotipovi *E. coli* neće biti detektirani.
- Bit će detektirani samo enkapsulirani sojevi *N. meningitidis*. Neenkapsulirani sojevi *N. meningitidis* neće biti detektirani.

Radne značajke

Analitičke radne značajke

Analitičke radne značajke prikazane u nastavku demonstrirane su s pomoću instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Instrument QIAstat-Dx Analyzer 2.0 upotrebljava isti analitički modul kao i instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 pa stoga instrument QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ne utječe na radne značajke.

Granica detekcije

Granica detekcije (Limit of Detection, LoD), definirana je kao najniža koncentracija pri kojoj $\geq 95\%$ testiranih uzoraka daje pozitivan rezultat.

Vrijednost LoD za svaki patogen u sklopu panela QIAstat-Dx ME Panel procijenjena je analiziranjem razrjeđivanja analitičkih uzoraka pripremljenih s pomoću standardnih otopina nabavljenih kod komercijalnih dobavljača (ZeptoMetrix® i ATCC®).

Koncentracija LoD-a utvrđena je za ukupno 40 sojeva patogena. LoD za panel QIAstat-Dx ME Panel utvrđen je za svaki analit primjenom odabranih sojeva koji predstavljaju pojedinačne patogene koje je moguće detektirati ispitivanjem QIAstat-Dx ME Panel. Sva razrjeđivanja uzoraka pripremljena su s pomoću umjetne cerebrospinalne tekućine (CST). Da bi se potvrdila utvrđena koncentracija LoD-a, potrebna stopa detekcije svih replikata iznosila je $\geq 95\%$. Provedena su dodatna testiranja uzoraka pripremljenih s pomoću negativnog kliničkog CST-a radi procjene ekvivalencije.

Za utvrđivanje LoD-a za svaki patogen upotrijebljene su najmanje 4 različite serije uložaka i najmanje 3 različita analizatora QIAstat-Dx Analyzers.

Pojedinačne vrijednosti LoD za svaki ciljni organizam panela QIAstat-Dx ME Panel prikazane su u Tablica 6.

Tablica 6. Rezultati granice detekcije

Patogen	Soj	Dobavljač	Koncentracija LoD-a*	Jedinice	Stopa detekcije
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. (Soj: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	TCID ₅₀ /ml	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Soj 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>	Tip b (enkap.)	ATCC	3,16E+02	CFU/ml	32/32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tip e [soj AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tip 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tip 4b. Soj Li 2	ATCC	2,10E+04**	CFU/ml	20/20
<i>Neisseria meningitidis</i> (enkapsulirana)	Serotip B. M2092	ATCC	8,28E-02	CFU/ml	31/32
<i>Neisseria meningitidis</i> (enkapsulirana)	Serotip 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 grupa B	ATCC	3,38E+03	CFU/ml	29/30

Tablica 6. Rezultati granice detekcije (nastavak)

Patogen	Soj	Dobavljač	Koncentracija LoD-a*	Jedinice	Stopa detekcije
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	7,14E+02	CFU/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E-01	CFU/ml	29/29
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; serotip 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
Citomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Citomegalovirus	Davis	ATCC	1,00E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus A	Coxsackievirus A16	ZeptoMetrix	3,79E+00	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus A	A6, vrsta A. Soj Gdula	ATCC	1,60E+02	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus B	Coxsackievirus A9, vrsta B	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID ₅₀ /ml	28/29
Enterovirus C	Coxsackievirus A17, vrsta C. Soj G-12	ATCC	1,58E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus C	Coxsackievirus A24. Soj DN-19	ATCC	4,99E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus D	EV 70, vrsta D, soj J670/71	ATCC	4,99E+01	TCID ₅₀ /ml	30/31

Tablica 6. Rezultati granice detekcije (nastavak)

Patogen	Soj	Dobavljač	Koncentracija LoD-a*	Jedinice	Stopa detekcije
Enterovirus D	Enterovirus D68. Soj US/MO/14-18947	ATCC	5,06E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HHV-6	HHV-6A. (Soj: GS) lizat	ZeptoMetrix	3,13E+04	cp/ml	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Soj: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E+04	cp/ml	30/30
HPeV	Serotip 1. Soj Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	TCID ₅₀ /ml	31/31
HPeV	Serotip 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>	Serotip D soj WM629, tip 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>	Serotip B soj R272, tip VGIIb	ATCC	1,32E+04	CFU/ml	30/30
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E+03	CFU/ml	29/29

* Prijavljena je najviša granica detekcije (LoD).

** Najviša granica detekcije (LoD) dobivena je u umjetnoj cerebrospinalnoj tekućini (CST).

Uključivost (analitička reaktivnost)

Studija uključivosti (analitičke reaktivnosti) proširila je popis sojeva patogena testiranih u studiji granice detekcije (Limit of Detection, LoD) za panel QIAstat-Dx ME Panel kako bi se potvrdila reaktivnost sustava detekcije u prisutnosti različitih sojeva istih organizama pri koncentraciji blizu odgovarajuće granice detekcije ili iznad nje.

U studiju su uključeni različiti klinički relevantni sojevi svakog ciljnog organizma u sklopu panela QIAstat-Dx ME Panel (uključeni sojevi) koji predstavljaju podtipove, sojeve i serotipove organizma na temelju vremenske i zemljopisne raznolikosti za svaki analit. Analitička reaktivnost (uključivost) utvrđena je u dva koraka:

- *In vitro* testiranje: analitički uzorci svakog ciljnog organizma uključenog u panel QIAstat-Dx ME Panel testirani su kako bi se procijenila reaktivnost ispitivanja. Ukupno 187 uzoraka koji su predstavljali odgovarajuće sojeve, podtipove, serotipove i genotipove za različite organizme (npr. raspon različitih sojeva meningitisa/encefalitisa izoliranih diljem svijeta i u različitim kalendarskim godinama) uključeno je u studiju (Tablica 7). Svi uključeni sojevi testirani kao dio studije detektirani su panelom.
- *In silico* analiza: *in silico* analiza provedena je kako bi se napravila predviđanja reaktivnosti ispitivanja za sve sekvence oligonukleotida u početnicama- probama uključenim u panel u odnosu na javno dostupne baze podataka sekvenci, kako bi se otkrile sve moguće križne reakcije ili neočekivana detekcija za bilo koji komplet početnica. Osim toga, sojevi koji nisu bili dostupni za *in vitro* testiranje uključeni su u *in silico* analizu radi potvrde predviđene uključivosti različitih sojeva istih organizama (Tablica 8). *In silico* analiza potvrdila je uključivost (nema kritičnih obrazaca koji uzrokuju negativan utjecaj) za sve postojeće sojeve ciljnih organizama panela QIAstat-Dx ME Panel, uključujući sve relevantne podtipove definirane organizmom na panelu.

Na temelju *in vitro* i *in silico* analiza, početnice i probe panela QIAstat-Dx ME Panel inkluzivne su za klinički prevalentne i relevantne sojeve svakog patogena. Svi uključeni sojevi testirani kao dio studije detektirani su panelom. Uključivost je potvrđena *in silico* analizom (nema kritičnih obrazaca koji uzrokuju negativan utjecaj) za sve postojeće sojeve ciljnih organizama panela QIAstat-Dx ME Panel.

Tablica 7. Rezultati in vitro testa uključivosti za sve patogene koji se testiraju ispitivanjem QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima testirani su u studijama LoD-a.

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Put LoD
Escherichia coli K1	Soj C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	700973	1 x
Escherichia coli K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	11775	1 x
Escherichia coli K1	Sc15 02:K1:H6	ATCC	11101	1 x
Escherichia coli K1	O-16, F1119-41. Serotip O15:K1:H-	BEI Resources	NR-17674	0,3 x
Escherichia coli K1	O-2, U9-41	BEI Resources	NR-17666	1 x
Escherichia coli K1	Soj Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9007	1 x
Escherichia coli K1	Soj H61; O45:K1:H10	NCTC	9045	0,3 x
Escherichia coli K1	0.1285; O18:H7:K1	ZeptoMetrix	0804140	1 x
Escherichia coli K1	NCDC F 11119-41	ATCC	23511	3 x
Escherichia coli K1	O7:K1:H-	CCUG	28	3 x
Haemophilus influenzae	Tip e [soj AMC 36-A-7]	ATCC	8142	1 x
Haemophilus influenzae	Tip b (enkap.)	ATCC	10211	1 x
Haemophilus influenzae	L-378	ATCC	49766	0,1 x
Haemophilus influenzae	Netipabilni [soj Rd KW20]	ATCC	51907	0,3 x
Haemophilus influenzae	Netipabilni [soj 180-a]	ATCC	11116	1 x
Haemophilus influenzae	Tip a [soj AMC 36-A-3]	ATCC	9006	0,1 x
Haemophilus influenzae	Tip d [soj AMC 36-A-6]	ATCC	9008	0,3 x
Haemophilus influenzae	Tip f [soj GA-1264]	ATCC	700223	1 x
Haemophilus influenzae	Tip c [soj C 9007]	ATCC	49699	0,1 x
Haemophilus influenzae	Soj Rab	ATCC	31512	0,3 x
Listeria monocytogenes	Tip 4b. Soj Li 2	ATCC	19115	1 x

Tablica 7. Rezultati in vitro testa uključivosti za sve patogene koji se testiraju ispitivanjem QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima testirani su u studijama LoD-a. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Put LoD
Listeria monocytogenes	Tip ½b	ZeptoMetrix	0801534	1 x
Listeria monocytogenes	Tip 4b	ZeptoMetrix	0804339	1 x
Listeria monocytogenes	FSL J2-064	BEI Resources	NR-13237	1 x
Listeria monocytogenes	Gibson	ATCC	7644	1 x
Listeria monocytogenes	1071/53. Serotip 4b	ATCC	13932	3 x
Listeria monocytogenes	Tip 1/2a. Soj 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3 x
Listeria monocytogenes	Serotip 4a	ZeptoMetrix	0801508	1 x
Listeria monocytogenes	Serotip 1/2a	ATCC	19111	0,3 x
Listeria monocytogenes	Li 23. Serotip 4a	ATCC	19114	1 x
Neisseria meningitidis (enkapsulirana)	Serotip Y. M-112 [BO-6]	ATCC	35561	1 x
Neisseria meningitidis (enkapsulirana)	Serotip B. M2092	ATCC	13090	1 x
Neisseria meningitidis (enkapsulirana)	79 Eur. Serogrupa B	ATCC	23255	0,3 x
Neisseria meningitidis (enkapsulirana)	Serogrupa C, M1628	ATCC	13102	0,3 x
Neisseria meningitidis (enkapsulirana)	sekvenca s varijantom ctrA gena	IDT	gBlock	0,1 x
Neisseria meningitidis (enkapsulirana)	Serotip B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1 x
Neisseria meningitidis (enkapsulirana)	Serotip D. M158 [37A]	ATCC	13113	1 x

Tablica 7. Rezultati in vitro testa uključivosti za sve patogene koji se testiraju ispitivanjem QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima testirani su u studijama LoD-a. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Put LoD
<i>Neisseria meningitidis</i> (enkapsulirana)	W135	ATCC	43744	0,1 x
<i>Neisseria meningitidis</i> (enkapsulirana)	Serogrupa A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3 x
<i>Neisseria meningitidis</i> (enkapsulirana)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3 x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 grupa B	ATCC	13813	1 x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	0801545	1 x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	MNZ929	BEI Resources	NR-43898	0,3 x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3 x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	M-732. Serotip III	ATCC	31475	0,1 x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V/R. Serotip V	ATCC	BAA-611	0,1 x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Serotip III. Tipabilni soj D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3 x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82] Serotip IV	ATCC	49446	0,3 x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Tipabilni soj H36B – tip Ib	ATCC	12401	0,1 x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	D136C(3). Lancefieldova grupa B tip III	CCUG	29782	0,3 x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CDC SS700 [A909; 5541], tip 1c	ATCC	27591	0,1 x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	0801439	1 x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 1. NCTC 7465	ATCC	33400	1 x

Tablica 7. Rezultati in vitro testa uključivosti za sve patogene koji se testiraju ispitivanjem QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima testirani su u studijama LoD-a. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Put LoD
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Švedska 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3 x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Diplococcus pneumoniae; tip 3. Soj [CIP 104225]	ATCC	6303	1 x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 19A. Mađarska 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1 x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 11A. Tip 43	ATCC	10343	0,3 x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Z319; serotip 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3 x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 14. VH14	ATCC	700672	1 x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 5. SPN1439-106 [Kolumbija 5-19]	ATCC	BAA-341	1 x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 5. SPN1439-106 [Kolumbija 5-19]	ATCC	BAA-341	1 x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; serotip M1	ZeptoMetrix	0804351	1 x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	19615	1 x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 – tip 3	ATCC	12384	0,3 x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupa a, tip 14	ATCC	12972	1 x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupa a, tip 23	ATCC	8133	0,3 x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018; serotip M58	ZeptoMetrix	0801512	10 x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Lancefieldova grupa A / C203 S	ATCC	14289	0,1 x

Tablica 7. Rezultati in vitro testa ukljuživosti za sve patogene koji se testiraju ispitivanjem QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima testirani su u studijama LoD-a. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Put LoD
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupa a, tip 12. Tipabilni soj T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1 x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8709 (Tip 6 glossy)	ATCC	12203	0,1 x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Serotip M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100 x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	0801579	1 x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	29085	1 x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	FH soj Eatonovog agensa [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1 x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	UTMB-10P	ATCC	49894	0,3 x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MAC	ATCC	15492	0,1 x
Enterovirus	A6, vrsta A. Soj Gdula	ATCC	VR-1801	1 x
Enterovirus	Coxsackievirus A16	ZeptoMetrix	0810107CF	1 x
Enterovirus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1 x
Enterovirus	A2 FI [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0,3 x
Enterovirus	A12 – Texas 12	ATCC	VR-170	1 x
Enterovirus	Vrsta A, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1 x
Enterovirus	Vrsta A, serotip EV-A71 (izolat 2003)	ZeptoMetrix	0810236CF	1 x
Enterovirus	Tainan/4643/1998	BEI Resources	NR-471	0,1 x
Enterovirus	Enterovirus 71. Soj H	ATCC	VR-1432	0,3 x
Enterovirus	A7 – 275/58	ATCC	VR-673	0,3 x
Enterovirus	Coxsackievirus A9, vrsta B	ZeptoMetrix	0810017CF	1 x

Tablica 7. Rezultati in vitro testa uključivosti za sve patogene koji se testiraju ispitivanjem QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima testirani su u studijama LoD-a. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Put LoD
Enterovirus	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix	0810019CF	1 x
Enterovirus	Vrsta B, Echovirus 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3 x
Enterovirus	Vrsta B, serotip CV-B1, soj Conn-5	ATCC	VR-28	1 x
Enterovirus	Vrsta B, Echovirus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3 x
Enterovirus	Vrsta B, Coxsackievirus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3 x
Enterovirus	Echovirus 18. Soj H07218 472	NCTC	0901047v	3 x
Enterovirus	Coxsackievirus B4	ZeptoMetrix	0810075CF	1 x
Enterovirus	Vrsta B, Serotip E-11	ATCC	VR-41	3 x
Enterovirus	Vrsta B, Serotip CV-B2. Soj Ohio-1	ATCC	VR-29	1 x
Enterovirus	Coxsackievirus A17, vrsta C. Soj G-12	ATCC	VR-1023	1 x
Enterovirus	Vrsta C, Coxsackievirus A24. Soj DN-19	ATCC	VR-583	1 x
Enterovirus	Vrsta C, Coxsackievirus A21. Soj Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3 x
Enterovirus	Vrsta C, A11-Belgium-1	ATCC	VR-169	0,1 x
Enterovirus	Vrsta C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10 x
Enterovirus	Vrsta C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1 x
Enterovirus	Vrste C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3 x
Enterovirus	Vrsta C, CV-A21. Soj H06452 472	NCTC	0812075v	0,3 x
Enterovirus	Vrsta C, CV-A21. Soj H06418 508	NCTC	0812074v	0,3 x
Enterovirus	Vrsta C, A20 IH35	IDT	gBlock	1 x

Tablica 7. Rezultati in vitro testa ukljuživosti za sve patogene koji se testiraju ispitivanjem QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima testirani su u studijama LoD-a. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Put LoD
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. Soj US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823	1 x
Enterovirus	EV 70, vrsta D, soj J670/71	ATCC	VR-836	1 x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. SAD/2018-23089	BEI Resources	NR-51998	1 x
Enterovirus	Vrsta D, D68. Soj F02-3607 Corn	ATCC	VR-1197	0,3 x
Enterovirus	Vrsta D, tip 68. Izolat iz 2007.	ZeptoMetrix	0810237CF	1 x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. Soj US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3 x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. Soj Fermon	ATCC	VR-1826	1 x
Enterovirus	Vrsta D, tip 68 glavne skupine (09/2014 izolat 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1 x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. US/MO/14-18949	BEI Resources	NR-49130	0,3 x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. Soj US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1 x
Cryptococcus gattii	Serotip B soj R272, tip VGIIb	ATCC	MYA-4094	1 x
Cryptococcus gattii	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	MYA-4877	1 x
Cryptococcus gattii	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1 x
Cryptococcus gattii	R265	BEI Resources	NR-50184	0,1 x
Cryptococcus gattii	Alg166	BEI Resources	NR-50195	0,01 x
Cryptococcus gattii	Alg254	BEI Resources	NR-50198	0,01 x
Cryptococcus gattii	Serotip C soj WM779, tip VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3 x
Cryptococcus gattii	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01 x

Tablica 7. Rezultati in vitro testa uključivosti za sve patogene koji se testiraju ispitivanjem QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima testirani su u studijama LoD-a. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Put LoD
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotip B soj WM161, tip VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1 x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotip B soj WM179, tip VGI	ATCC	MYA-4560	0,01 x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip D soj WM629, tip VNIV	ATCC	MYA-4567	1 x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	C. neoformans H99	ATCC	208821	1 x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	sorta Grubii. Soj D	ATCC	13690	3 x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH9hi90	BEI Resources	NR-50335	0,3 x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var grubiiYL99α	BEI Resources	NR-48776	0,1 x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip AD soj WM628, tip VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1 x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip A	ZeptoMetrix	0801803	0,1 x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	BEI Resources	NR-50332	0,1 x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Soj, CBS 132	ATCC	32045	0,3 x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip A soj WM148, tip VNI	ATCC	MYA-4564	0,1 x
Virus herpes simplex tip 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF	1 x
Virus herpes simplex tip 1	HF	ATCC	VR-260	1 x
Virus herpes simplex tip 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3 x
Virus herpes simplex tip 1	KOS	ATCC	VR-1493	1 x
Virus herpes simplex tip 1	Izolat 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3 x
Virus herpes simplex tip 1	F	ATCC	VR-733	1 x
Virus herpes simplex tip 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1 x

Tablica 7. Rezultati in vitro testa uključivosti za sve patogene koji se testiraju ispitivanjem QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima testirani su u studijama LoD-a. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Put LoD
Virus herpes simplex tip 1	P6	NCTC	1806147v	3 x
Virus herpes simplex tip 1	17+	NCTC	0104151v	1 x
Virus herpes simplex tip 1	P5A	NCTC	1806145v	1 x
Virus herpes simplex tip 2	HSV-2. (Soj: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF	1 x
Virus herpes simplex tip 2	G	ATCC	VR-734	1 x
Virus herpes simplex tip 2	Izolat 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1 x
Virus herpes simplex tip 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1 x
Virus herpes simplex tip 2	Izolat 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3 x
Virus herpes simplex tip 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1 x
Virus herpes simplex tip 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1 x
Virus herpes simplex tip 2	Izolat 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3 x
Virus herpes simplex tip 2	131596	NCTC	0406272v	0,3 x
Virus herpes simplex tip 2	Izolat 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	0,3 x
Citomegalovirus	Davis	ATCC	VR-807	1 x
Citomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	0810003CF	1 x
Citomegalovirus	Towne	ATCC	VR-977	0,1 x
Citomegalovirus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3 x
Citomegalovirus	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1 x
Citomegalovirus	Toledo	NCTC	0302162v	0,3 x
Citomegalovirus	Merlin	ATCC	VR-1590	0,1 x

Tablica 7. Rezultati in vitro testa uključivosti za sve patogene koji se testiraju ispitivanjem QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima testirani su u studijama LoD-a. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Put LoD
Humani herpes virus 6	HHV-6B. (Soj: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF	1 x
Humani herpes virus 6	HHV-6A. (Soj: GS) lizat	ZeptoMetrix	0810529CF	1 x
Humani herpes virus 6	6a. Soj U1102	NCTC	0003121v	0,3 x
Humani herpes virus 6	6B – soj SF	ATCC	VR-1480	0,3 x
Humani herpes virus 6	6B – soj HST	NCTC	0006111v	1 x
Humani herpes virus 6	Humani β-limfotropni virus, soj GS	ATCC	VR-2225	0,3 x
Humani parehovirus	Serotip 1. Soj Harris	ZeptoMetrix	0810145CF	1 x
Humani parehovirus	Serotip 3	ZeptoMetrix	0810147CF	1 x
Humani parehovirus	Serotip 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1 x
Humani parehovirus	Serotip 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1 x
Humani parehovirus	Tip 3. Soj US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3 x
Humani parehovirus	Parehovirus A3. Soj US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1 x
Humani parehovirus	Serotip 2. Soj Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1 x
Humani parehovirus	Serotip 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1 x
Virus varicella zoster	Ellen	ZeptoMetrix	0810171CF	1 x
Virus varicella zoster	Oka	ATCC	VR-1832	1 x
Virus varicella zoster	Webster	ATCC	VR-916	10 x
Virus varicella zoster	Izolat A	ZeptoMetrix	0810172CF	10 x
Virus varicella zoster	Izolat B	ZeptoMetrix	0810173CF	1 x
Virus varicella zoster	Soj 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10 x

Tablica 7. Rezultati in vitro testa uključivosti za sve patogene koji se testiraju ispitivanjem QIAstat-Dx ME Panel Assay. Sojevi označeni podebljanim slovima testirani su u studijama LoD-a. (nastavak)

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Put LoD
Virus varicella zoster	Soj 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1 x
Virus varicella zoster	Soj 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1 x
Virus varicella zoster	Soj 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1 x
Virus varicella zoster	Izolat D	ZeptoMetrix	0810175CF	1 x

Tablica 8. Rezultati in silico testa uključivosti

Patogen	Detektirani klinički relevantni sojevi/podtipovi
<i>S. pneumoniae</i>	Nema biološke podklasifikacije – detektirane su sve sekvence genoma dostupne u bazama podataka
HSV1	Nema biološke podklasifikacije – detektirane su sve sekvence genoma dostupne u bazama podataka
<i>M. pneumoniae</i>	Nema biološke podklasifikacije – detektirane su sve sekvence genoma dostupne u bazama podataka
<i>N. meningitidis</i>	Enkapsulirani serotipovi (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)
<i>C. neoformans/gattii</i>	Serotip A (<i>C. neoformans</i> , sorta <i>neoformans</i>), serotip D (<i>C. neoformans</i> , sorta grubii), serotipovi B i C (<i>C. gattii</i> uključujući sve molekularne tipove VGI, VGII, VGIII, VGIV)
<i>S. agalactiae</i>	Nema biološke podklasifikacije – detektirane su sve sekvence genoma dostupne u bazama podataka
CMV	Nema biološke podklasifikacije – detektirane su sve sekvence genoma dostupne u bazama podataka
HPeV	Svi sojevi humanog parehovirusa A s dostupnom sekvencom 5'-UTR (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 i 19), uključujući echovirus 22 (HPeV 1) i echovirus 23 (HPeV 2). Iako je bilo sekvenci poliproteina za HPeV A, sojeve 9, 10, 11, 12, 13 i 15, nije bilo dostupnih 5'-UTR sekvenci
<i>L. monocytogenes</i>	Serotipovi 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
HHV-6	HHV-6a i HHV-6b

Tablica 8. Rezultati in silico testa uključivosti (nastavak)

Patogen	Detektirani klinički relevantni sojevi/podtipovi
<i>H. influenzae</i>	Svi enkapsulirani serotipovi (a, b, c, d, e, f) i neenkapsulirani sojevi (netipabilni, NTHi) uključujući sortu <i>H. aegyptius</i>
HSV2	Nema biološke podklasifikacije – detektirane su sve sekvence genoma dostupne u bazama podataka
HEV	Coxsackievirus A (od CV-A1 do CV-A24), coxsackievirus B (od CV-B1 do CV-B6), echovirus (od E-1 do E-33), enterovirus A (EV-A71, EV-A76, od EV-A89 do EV-A92, EV-A119, EV-A120), enterovirus B (EV-B69, od EV-B73 do EV-B75, EV-B79, od EV-B80 do EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), enterovirus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, od EV-C116 do EV-C118), enterovirus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), poliovirus (od PV-1 do PV-3)
<i>S. pyogenes</i>	Nema biološke podklasifikacije – detektirane su sve sekvence genoma dostupne u bazama podataka
<i>E. coli</i> K1	Sojevi K1
VZV	Nema biološke podklasifikacije – detektirane su sve sekvence genoma dostupne u bazama podataka

Isključivost (analitička specifičnost)

Studija analitičke specifičnosti provedena je *in vitro* testiranjem i *in silico* analizom kako bi se procijenila potencijalna križna reaktivnost i isključivost panela QIAstat-Dx ME Panel. Organizmi na panelu testirani su radi procjene potencijalne križne reaktivnosti na panelu, a organizmi izvan panela testirani su radi procjene križne reaktivnosti s organizmima koji nisu obuhvaćeni sadržajem panela (isključivost panela). Organizmi izvan panela odabrani su jer su klinički relevantni (koloniziraju središnji živčani sustav ili uzrokuju simptome meningitisa i/ili encefalitisa), uobičajeni su dio kožne flore ili laboratorijski kontaminanti, genetski su slični analitima iz panela ili su mikroorganizmi kojima može biti zaražen veliki dio populacije.

Rezultati *in silico* testiranja

Rezultat provedene *in silico* analize za sve dizajne početnica/proba uključene u panel QIAstat-Dx ME Panel ukazao je na 6 potencijalnih križnih reakcija s ciljnim organizmima izvan panela (navedenima u Tablica 9).

Tablica 9. Potencijalne križne reakcije iz *in silico* analize

Organizam izvan panela	Signal na panelu
<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 amylo lentus</i>	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
<i>Cryptococcus depauperatus</i> *	
<i>Cryptococcus wingfieldii</i>	

* *In silico* rizik križne reaktivnosti nije potvrđen *in vitro* testiranjem.

Rezultati *in vitro* testiranja

Da bi se demonstrirale radne značajke u pogledu analitičke specifičnosti panela QIAstat-Dx ME Panel za patogene koji bi mogli biti prisutni u kliničkom uzorku, ali nisu obuhvaćeni sadržajem panela, testirana je selekcija potencijalnih križno reaktivnih patogena (testiranje izvan panela). Osim toga, specifičnost i nedostatak križne reaktivnosti s patogenima koji su dio panela QIAstat-Dx ME Panel procijenjeni su pri visokim titrima (testiranje na panelu).

Uzorci (20 sojeva na panelu i 109 sojeva izvan panela) pripremljeni su dodavanjem potencijalnih križno reaktivnih organizama u matricu umjetne cerebrospinalne tekućine (CST) pri 10⁵ TCID₅₀/ml za virusne ciljne organizme te 10⁵ CFU/ml za gljivične ciljne

organizme i 10⁶ CFU/ml za bakterijske ciljne organizme, ili pri najvišoj mogućoj koncentraciji ovisno o vrsti organizma.

Svi sojevi testirani na isključivost detaljno su navedeni u Tablica 10a i Tablica 10b.

Tablica 10a. Popis patogena čija je analitička specifičnost (isključivost) testirana na panelu

Tip	Patogen	Soj	Izvor
Bakterije	<i>Escherichia coli</i> K1	Soj C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Tip e [soj AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Tip 4b. Soj Li 2	ATCC 19115
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix 0801579
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Serotip Y. M-112 [BO-6]	ATCC 35561
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix 0801439
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	Zeptomatrix 0801545
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; serotip M1	Zeptomatrix 0804351
Virus	Citomegalovirus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovirus A	A6, vrsta A. Soj Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enterovirus C	Coxsackievirus A17, vrsta C. Soj G-12	ATCC VR-1023
	Enterovirus D	Enterovirus D68. Soj US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	Virus herpes simplex tip 1	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Virus herpes simplex tip 2	HSV-2. (Soj: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Humani herpes virus 6	HHV-6B. (Soj: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Humani parehovirus	Serotip 3	ZeptoMetrix 0810147CF
	Virus varicella zoster	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF
Gljivice (kvasci)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotip B soj R272, tip VGIIb	ATCC MYA-4094

Tablica 10b. Popis patogena čija je analitička specifičnost (isključivost) testirana izvan panela

Tip	Patogen	Soj	Izvor
Bakterije	<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 [soj 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> (ne 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 [Švedska 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

Tablica 10b. Popis patogena čija je analitička specifičnost (isključivost) testirana izvan panela (nastavak)

Tip	Patogen	Soj	Izvor
	<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
	<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

Tablica 10b. Popis patogena čija je analitička specifičnost (isključivost) testirana izvan panela (nastavak)

Tip	Patogen	Soj	Izvor
	<i>Shigella sonnei</i>	AMC 43-GG9	ATCC 9290
	<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209	ATCC CRM-6538
	<i>Staphylococcus capitis</i>	PRA 360 677	ATCC 35661
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	FDA soj 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>	Grupirajući soj C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	<i>Streptococcus mitis (tigurinus)</i>	Klinički izolat	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668

Tablica 10b. Popis patogena čija je analitička specifičnost (isključivost) testirana izvan panela (nastavak)

Tip	Patogen	Soj	Izvor
Virus	Adenovirus A12	Hu1e	ATCC VR-863
	Adenovirus C2	Adenoid 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
	Adenovirus D20	A.A	ATCC VR-1090
	Adenovirus E4	RI-67	ATCC VR-1572
	Adenovirus F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	Poliomavirus BK	N/P	ATCC VR-837
	Koronavirus 229E	229E	ATCC VR-740
	Koronavirus NL63	NL63 (Amsterdam I)	BEI Resources NR-470
	Koronavirus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Virus dengue (tip 2)*	Nova Gvineja C	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Epstein-Barrov virus	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF
	Virus hepatitisa B (HBV)*	N/P	ZeptoMetrix 0810031C
	Virus hepatitisa C (HCV)*	N/P	ZeptoMetrix 0810032C
	Humani herpes virus 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Humani herpes virus 8	N/P	ZeptoMetrix 0810104CF
	Virus humane imunodeficijencije*	RNK kvantitativnog sintetičkog humanog virusa imunodeficijencije 1 (HIV-1)	ATCC VR- 3245SD

Tablica 10b. Popis patogena čija je analitička specifičnost (isključivost) testirana izvan panela (nastavak)

Tip	Patogen	Soj	Izvor
	Humani rinovirus A1b	2060	ATCC VR-1559
	Humani rinovirus A16	11757	ATCC VR-283
	Humani rinovirus B3	FEB	ATCC VR-483
	Humani rinovirus B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	Influenca A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Influenca A H1N1-2009	A/Kalifornija/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Influenca A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Influenca B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	Poliomavirus JC	MAD-4	ATCC VR-1583
	Virus ospica	Edmonston	ATCC VR-24
	Virus zaušnjaka	Jones	ATCC VR-1438
	Virus Zapadnog Nila*	1986	ATCC VR-3274SD
	Virus parainfluenca 2	Greer	ATCC VR-92
	Virus parainfluenca 4	N/P	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvovirus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Respiratorni sincicijski virus	A2	ATCC VR-1540
	Rotavirus	RRV (rezus rotavirus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Virus rubele	N/P	ZeptoMetrix 0810048CF
	Virus St. Louis encefalitisa*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI

Tablica 10b. Popis patogena čija je analitička specifičnost (isključivost) testirana izvan panela (nastavak)

Tip	Patogen	Soj	Izvor
Gljivice (kvasci)	<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>	N/P	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>	Vitek #8935	ATCC 750
	<i>Cryptococcus albidus</i>	AmMS 228	ATCC 66030
	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	NRRY Y-7784	ATCC 56469
	<i>Cryptococcus laurentii</i>	CBS 139	ATCC 18803
	<i>Cryptococcus uniguttulatus</i>	AmMS 234	ATCC 66033
	<i>Cryptococcus adeliensis</i> = <i>Cryptococcus adeliae</i> = <i>Naganishia</i> <i>adeliensis</i>	TAE85 [CBS8351]	ATCC 201412
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> **	<i>Cryptococcus laurentii</i> sorta <i>flavescens</i> (Saito) Lodder et Kregervan Rij	ATCC 10668
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	OTU 26	Collection Belga CBS 7118

Tablica 10b. Popis patogena čija je analitička specifičnost (isključivost) testirana izvan panela (nastavak)

Tip	Patogen	Soj	Izvor
Gljivice	<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC 22179
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC 9763
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Z014	ZeptoMetrix 0801716
	<i>Cryptococcus depauperatus</i> = <i>Aspergillus depauperatus</i> = <i>Filobasidiella depauperata</i>	K [ARSEF 2058, CBS 7842]	ATCC 64866
Parazit	<i>Naegleria fowleri</i> *	Genomska DNK iz patogena <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC 30174D
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Haplogrupa 2	ATCC 50611

* Kvantitativna sintetička DNK ili deaktivirani materijal koji se upotrebljavao zbog klasifikacije patogena u skupini opasnosti III.

** Najviša moguća koncentracija zbog ograničenja zaliha.

Svi patogeni na panelu rezultirali su specifičnom detekcijom, a svi patogeni testirani izvan panela dali su negativne rezultate te nije uočena križna reaktivnost na panelu QIAstat-Dx ME Panel, osim za patogene prikazane u tablici u nastavku (Tablica 11). Patogeni koji pokazuju križnu reaktivnost s panelom i najniža koncentracija pri kojoj se križna reaktivnost detektira navedeni su u Tablica 11.

Tablica 11. Uzorci koji pokazuju križnu reaktivnost s panelom QIAstat-Dx ME Panel

Ciljni organizam panela QIAstat-Dx ME Panel	Potencijalni križno reaktivni organizmi	Utvrđena križno reaktivna koncentracija navedena u uputama za uporabu
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	≥ 1,00E+04 CFU/ml
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	≥ 1,00E+06 ccu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	≥ 1,00E+03 CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	≥ 1,00E+01 CFU/ml
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i>	≥ 4,00E+03 CFU/ml
	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	≥ 1,00E+01 CFU/ml

Koinfekcije

Testirani su kombinirani uzorci koji sadržavaju mješavinu dvaju različitih ciljnih organizama dodanih u niskoj i visokoj koncentraciji u umjetno dobiveni CST. Odabir patogena bakterija, virusa i kvasaca te kombinacije testiranih ciljnih organizama temeljili su se na kliničkoj relevantnosti. Testirana su tri replikata po uzorku.

Testiranje koinfekcija pokazalo je da ispitivanje može detektirati sve ciljne organizme kada su u jednom uzorku istovremeno prisutna najmanje dva patogena panela QIAstat-Dx ME Panel različitih koncentracija. Sažetak konačnih koinfekcijskih mješavina u kojima visoko pozitivan analit ne inhibira nisko pozitivan analit prikazan je u Tablica 12.

Tablica 12. Koinfekcijske mješavine testirane tamo gdje koncentracija visoko pozitivnog analita ne inhibira nisko pozitivan analit

Nisko pozitivni analit		Visoko pozitivni analit	
Patogen	Koncentracija	Patogen	Koncentracija
<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	Citomegalovirus	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
Citomegalovirus	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

Tablica 12. Koinfekcijske mješavine testirane tamo gdje koncentracija visoko pozitivnog analita ne inhibira nisko pozitivan analit (nastavak)

Nisko pozitivni analit		Visoko pozitivni analit	
Patogen	Koncentracija	Patogen	Koncentracija
<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
Enterovirus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E+03 CFU/ml	Enterovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Citomegalovirus	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
Citomegalovirus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Enterovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
Enterovirus	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

Obnovljivost

Za procjenu obnovljivosti upotrijebljena je shema s više centara testiranjem i negativnih i pozitivnih uzoraka u tri različita ispitna centra s varirajućim varijablama tijekom rada, kao što su centri, dani, instrumenti, rukovatelji i serije uložaka koji bi mogli utjecati na preciznost sustava. Negativni uzorci sastojali su se od umjetno dobivenog CST-a. Pozitivni kombinirani uzorci sastojali su se od umjetno dobivenog CST-a u koji je dodan reprezentativni panel patogena koji obuhvaća sve vrste organizama ciljane panelom QIAstat-Dx ME Panel (tj.

RNK virus, DNK virus, gram (+) bakterije, gram (-) bakterije i kvasac) pri granici detekcije (1 x LoD) te pri 3 x LoD. Za svaki je centar testiranje provedeno tijekom 5 neuzastopnih dana po mješavini sa 6 replikata po danu po mješavini (što je rezultiralo s ukupno 90 replikata po ciljnom organizmu, koncentraciji i centru), s barem 9 različitih instrumenata QIAstat-Dx Analyzer po centru i s po barem 3 rukovatelja na svaki dan testiranja.

Testiranje obnovljivosti osmišljeno je za procjenu ključnih varijabli koje mogu utjecati na radne značajke panela QIAstat-Dx ME Panel u kontekstu rutinske i predviđene uporabe.

U Tablica 13 sažeti su rezultati za koncentracije od 3 x LoD i 1 x LoD, gdje je vidljivo da je stopa detekcije za sve ciljne organizme bila 100 % odnosno ≥ 98 %. Svi negativni uzorci dali su negativan rezultat u 100 % slučajeva.

Tablica 13. Udio stvarno pozitivnih rezultata obnovljivosti pri 1 x LoD i 3 x LoD

Varijabla/varijable grupiranja		Omjer			Dvostrana 95-postotna granica pouzdanosti	
Cilj	Koncentracija	Centar	Frakcija	Postotak	Donji	Gornji
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1 x 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 %
		Sve	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 x 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 %
		Sve	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Tablica 13. Udio stvarno pozitivnih rezultata obnovljivosti pri 1 x LoD i 3 x LoD (nastavak)

Varijabla/varijable grupiranja		Omjer			Dvostrana 95-postotna granica pouzdanosti	
Cilj	Koncentracija	Centar	Frakcija	Postotak	Donji	Gornji
Enterovirus	1 x 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 %
		Sve	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 x 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 %
		Sve	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Escherichia coli K1	1 x 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 %
		Sve	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 x 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 %
		Sve	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Tablica 13. Udio stvarno pozitivnih rezultata obnovljivosti pri 1 x LoD i 3 x LoD (nastavak)

Varijabla/varijable grupiranja		Omjer			Dvostrana 95-postotna granica pouzdanosti	
Cilj	Koncentracija	Centar	Frakcija	Postotak	Donji	Gornji
Virus herpes simplex tip 2	1 x 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 %
		Sve	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 x 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 %
		Sve	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x 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 %
		Sve	89/90	98,89 %	93,96 %	99,97 %
	3 x 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 %
		Sve	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Tablica 13. Udio stvarno pozitivnih rezultata obnovljivosti pri 1 x LoD i 3 x LoD (nastavak)

Varijabla/varijable grupiranja		Omjer			Dvostrana 95-postotna granica pouzdanosti	
Cilj	Koncentracija	Centar	Frakcija	Postotak	Donji	Gornji
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 x 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 %
		Sve	89/90	98,89 %	93,96 %	99,97 %
	3 x 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 %
		Sve	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 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 %
		Sve	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 x 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 %
		Sve	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Ponovljivost

Za studiju ponovljivosti isti je panel uzoraka testiran prema shemi jednog centra. Testiranje ponovljivosti osmišljeno je kako bi se procijenila preciznost uložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge u sličnim uvjetima (unutar laboratorija). Studija ponovljivosti procijenjena je s pomoću istih uzoraka koji su upotrijebljeni za testiranje obnovljivosti u centru 1.

U Tablica 14 sažeti su rezultati za koncentracije od 3 x LoD i 1 x LoD, gdje je vidljivo da je stopa detekcije za sve ciljne organizme iznosila > 98 % odnosno ≥ 93 %. Svi negativni uzorci dali su negativan rezultat u 100 % slučajeva.

Tablica 14. Udio stvarno pozitivnih rezultata ponovljivosti pri 1 x LoD i 3 x LoD

Varijabla/varijable grupiranja	Omjer		Dvostrana 95-postotna granica pouzdanosti		
	Koncentracija	Frakcija	Postotak	Donji	Gornji
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1 x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
	3 x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
Enterovirus	1 x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
<i>Escherichia coli</i> K1	1 x LoD	56/60	93,33 %	83,80 %	98,15 %
	3 x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
Virus herpes simplex tip 2	1 x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 x LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 x LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 x LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
	3 x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %

Prijenos

Provedena je studija prijenosa uzorka kako bi se procijenila moguća križna kontaminacija između uzastopnih obrada uz primjenu panela QIAstat-Dx ME Panel na instrumentu QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Patogeni uzorci CST-a s naizmjeničnim visoko pozitivnim (10^4 – 10^6 organizama/ml) i negativnim uzorcima analizirani su na dvama instrumentima QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Nije zabilježen prijenos između uzoraka na panelu QIAstat-Dx ME Panel, čime je dokazano da su dizajn sustava, kao i preporučene prakse rukovanja uzorcima i njihova testiranja učinkoviti u sprječavanju neočekivanih rezultata uzrokovanih prijenosom ili križnom kontaminacijom između uzoraka.

Interferirajuće tvari (analitička specifičnost)

Procijenjen je učinak potencijalno interferirajućih tvari na sposobnost panela QIAstat-Dx ME Panel da detektira organizme. Tvari testirane u studiji uključivale su endogene i egzogene tvari koje se često nalaze i/ili dopiju u ispitke CST-a tijekom uzimanja ispitaka.

Ciljni organizmi u sklopu panela QIAstat-Dx ME Panel testirani su pri $3 \times \text{LoD}$ u matrici umjetne cerebrospinalne tekućine (CST) i testiranje je izvedeno u triplikatima. Potencijalne interferirajuće tvari dodane su u uzorke u razinama za koje se predviđa da su veće od koncentracija koje se mogu pronaći u uzorku CST-a.

Procijenjene su sve potencijalne interferirajuće endogene i egzogene tvari te je potvrđeno da ne interferiraju ni sa kojim od ciljnih ispitivanja panela pri koncentracijama pri kojima ih je potencijalno moguće naći u kliničkim uzorcima. Od toga se izuzimaju izbjeljivač i genomska DNK, kod kojih je zabilježena interferencija te je stoga utvrđena najniža koncentracija tvari koja uzrokuje interferenciju.

Rezultati testiranja interferirajućih tvari navedeni su u Tablica 15.

Tablica 15. Sažetak rezultata testiranja interferirajućih tvari

Testirana tvar	Testirana koncentracija		Rezultat
Endogene tvari			
Humana krv	10	% (v/v)	Bez interferencije
Genomska DNK	20	µg/ml	Interferencija
	2,0	µg/ml	Bez interferencije
D(+) glukoza	10	mg/ml	Bez interferencije
L-laktat (Na)	2,2	mg/ml	Bez interferencije
Imunoglobulin G (humani)	20	mg/ml	Bez interferencije
Albumin (humani)	30	mg/ml	Bez interferencije
Mononuklearne stanice iz periferne krvi	10.000	stanice/µl	Bez interferencije
Egzogene tvari			
Klorheksidin	0,4	% (w/v)	Bez interferencije
Etanol	7	% (v/v)	Bez interferencije
Natrijev hipoklorit	1	% (v/v)	Interferencija
	0,1	% (v/v)	Interferencija
	0,01	% (v/v)	Bez interferencije
Aciklovir	69	µg/ml	Bez interferencije
Amfotericin B	5,1	µg/ml	Bez interferencije
Ampicilin	210	µg/ml	Bez interferencije
Ceftriakson	840	µg/ml	Bez interferencije
Cefotaksim	645	µg/ml	Bez interferencije
Ganciklovir	25	µg/ml	Bez interferencije
Gentamicin	30	µg/ml	Bez interferencije

Tablica 15. Sažetak rezultata testiranja interferirajućih tvari (nastavak)

Testirana tvar	Testirana koncentracija		Rezultat
Endogene tvari			
Meropenem	339	µg/ml	Bez interferencije
Vankomicin	180	µg/ml	Bez interferencije
Vorikonazol	11	µg/ml	Bez interferencije
Oseltamivir	0,399	µg/ml	Bez interferencije
Neciljni mikroorganizmi			
Epstein-Barrov virus	1,00E+05	cp/ml	Bez interferencije
Influenca A H1N1-2009	1,00E+05	CEID ₅₀ /ml	Bez interferencije
<i>Cutibacterium acnes</i>	1,00E+06	CFU/ml	Bez interferencije
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06	CFU/ml	Bez interferencije
<i>Escherichia coli</i> (ne K1)	1,00E+06	CFU/ml	Bez interferencije
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,00E+06	CFU/ml	Bez interferencije
Virus ospica	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml	Bez interferencije

Napomena: sva otapala ili puferi koji se upotrebljavaju za pripremu interferirajućih tvari također su testirani na moguću interferenciju, koja nije zabilježena.

Kliničke radne značajke

Kliničke radne značajke prikazane u nastavku demonstrirane su s pomoću instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Instrument QIAstat-Dx Analyzer 2.0 upotrebljava isti analitički modul kao i instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0, stoga instrument QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ne utječe na radne značajke.

Radne značajke panela QIAstat- Dx ME Panel procijenjene su multicentričnom, opservacijskom, prospektivnom i retrospektivnom studijom kliničkih radnih značajki, testiranjem svježih i zamrznutih rezidualnih ispitaka cerebrospinalne tekućine (CST) dobivenih lumbalnom punkcijom od pacijenata sa znakovima i simptomima meningitisa i/ili encefalitisa. Studija je provedena u 13 geografski različitih ispitnih centara: deset (10) centara u SAD-u i tri (3) europska centra.

Između ožujka 2022. i ožujka 2023. u kliničku je studiju uključeno ukupno 1737 prospektivnih ispitaka rezidualne cerebrospinalne tekućine (CST). Od njih je 205 povučeno. Najčešći razlog za povlačenje ispitka bila je nepodobnost. Osim toga, neki prospektivni uzorci nisu mogli biti uključeni u analizu podudaranja zbog podataka koji su nedostajali. Konačni skup podataka sastojao se od 1526 prospektivnih ispitaka od kojih su 553 (36,2 %) zamrznuta prije testiranja, a 973 (63,8 %) testirana svježa (Tablica 16).

Tablica 16. Demografski sažetak za prospektivne uzorke za kliničku procjenu panela QIAstat-Dx ME Panel

			N	%
Skupina uzoraka	Varijabla	Podskupina		
Prospektivni svježi	Dobna skupina	< 1 godine	136	14,0
		1 – 17 godina	87	8,9
		18 – 44 godine	284	29,2
		45 – 64 godine	267	27,4
		65 – 84 godine	187	19,2
		≥ 85 godina	11	1,1
		Nepoznato	1	0,1
	Spol	Ženski	498	51,2
		Muški	475	48,8

Tablica 16. Demografski sažetak za prospektivne uzorke za kliničku procjenu panela QIAstat-Dx ME Panel (nastavak)

			N	%
Prospektivni zamrznuti	Dobna skupina	< 1 godine	27	4,9
		1 – 17 godina	41	7,4
		18 – 44 godine	133	24,1
		45 – 64 godine	175	31,6
		65 – 84 godine	156	28,2
		≥ 85 godina	20	3,6
		Nepoznato	1	0,2
	Spol	Ženski	271	49,0
		Muški	281	50,8
		Nije dostupno	1	0,2

Ispitci rezidualne cerebrospinalne tekućine (CST) testirani su panelom QIAstat-Dx ME Panel i dvjema vrstama usporednih metoda (usporedna molekularna metoda koju je odobrila Agencija za hranu i lijekove SAD-a (Food and Drug Administration, FDA) / koja nosi oznaku CE i dvije provjerene metode PCR-a krajnje točke, nakon čega je slijedilo dvosmjerno sekvenciranje (Bidirectional Sequencing, BDS) za odabrane ciljne organizme). Svi ciljni organizmi uspoređeni su s molekularnom metodom koju je odobrila FDA / koja nosi oznaku CE, osim bakterija *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* i *Mycoplasma pneumoniae* koje su uspoređene s dvije provjerene metode PCR-a krajnje točke, nakon kojih je slijedilo dvosmjerno sekvenciranje za odabrane ciljne organizme (Tablica 17). Testiranje prema standardu skrbi variralo je u svim centrima, ali je uključivalo bakterijsku kulturu, PCR, molekularne metode koje je odobrila FDA / koje nose oznaku CE te probir i kulturu za antigen na *Cryptococcus*. Rezultati kulture prema standardu skrbi prikupljeni su kako bi se omogućila procjena kliničke osjetljivosti i specifičnosti te su istraženi u slučajevima nepodudarnih rezultata. Testiranje nepodudarnosti također je provedeno s pomoću

pojedinačnih PCR ispitivanja razvijenih u laboratoriju, nakon čega je slijedilo dvosmjerno sekvenciranje za odabrane ciljne organizme.

Svi ispiti testirani su u odnosu na usporednu molekularnu metodu koju je odobrila FDA / koja nosi oznaku CE, međutim, broj ispitaka testiranih u odnosu na svaki komplet od dvije provjerene metode PCR-a krajnje točke, nakon čega je slijedilo dvosmjerno sekvenciranje za odabrane ciljne organizme, bio je manji zbog ograničenja volumena cerebrospinalne tekućine (CST). Ukupno 1524 prospektivno prikupljena ispitka procijenjena su u odnosu na usporednu molekularnu metodu koju je odobrila FDA. Ukupno 1372 prospektivno prikupljena ispitka procijenjena su u odnosu na provjerenu krajnju točku x 2 PCR-a za *Mycoplasma pneumoniae*, nakon čega je proveden BDS. Ukupno 1373 prospektivno prikupljena ispitka procijenjena su u odnosu na provjerenu krajnju točku x 2 PCR-a za *Streptococcus pneumoniae*, nakon čega je proveden BDS. Ukupno 1291 prospektivno prikupljeni ispitak procijenjen je u odnosu na provjerenu krajnju točku x 2 PCR-a za *Streptococcus pyogenes*, nakon čega je proveden BDS.

Tablica 17. Usporedne metode za kliničku procjenu panela QIAstat-Dx ME Panel

Ciljevi	Usporedna metoda
<i>Escherichia coli</i> K1	Molekularni test koji je odobrila agencija FDA / koji nosi oznaku CE
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> (enkapsulirana)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Provjerena krajnja točka x 2 PCR-a, nakon čega slijedi BDS
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	

Tablica 17. Usporedne metode za kliničku procjenu panela QIAstat-Dx ME Panel (nastavak)

Ciljevi	Usporedna metoda
Humani herpes virus 6	Molekularni test koji je odobrila agencija FDA / koji nosi oznaku CE
Enterovirus	
Humani parehovirus	
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nije diferencirano)	
Citomegalovirus	
Virus herpes simplex tip 1	
Virus herpes simplex tip 2	
Virus varicella zoster	

Nekoliko analita u panelu QIAstat-Dx ME Panel bilo je bio niske prevalencije te nisu pronađeni u dovoljno velikom broju tijekom prospektivne studije da bi se adekvatno demonstrirale kliničke radne značajke. Kako bi se nadopunili rezultati prospektivne kliničke studije, provedena je evaluacija zamrznutih arhiviranih pozitivnih retrospektivnih ispitaka. Ispitci odabrani za testiranje prethodno su bili pozitivni na jedan od ciljnih organizama panela QIAstat-Dx ME Panel primjenom metode prema standardu skrbi u kliničkom laboratoriju. Testiranje arhiviranih ispitaka u kliničkim je centrima pomiješano s testiranjem prospektivnih ispitaka kako bi se osiguralo slijepo testiranje. U studiju je uključeno ukupno 195 retrospektivno arhiviranih ispitaka. Iz analize je isključeno pedeset i pet (55) arhiviranih ispitaka. Ukupno 140 arhiviranih ispitaka koji su se mogli procijeniti upotrebljavalo se u analizi kojom se podržavala procjena učinkovitosti panela QIAstat-Dx ME Panel, a u Tablica 18 prikazan je sažetak demografskih podataka za arhivirane ispitke.

Tablica 18. Demografski sažetak arhiviranih ispitaka koji se mogu procijeniti za kliničku procjenu panela QIAstat-Dx ME Panel

Skupina uzoraka	Varijabla	Podskupina	N	%
Arhivirano	Dobna skupina	< 1 godine	13	9,3
		1 – 17 godina	14	10,0
		18 – 44 godine	34	24,3
		45 – 64 godine	32	22,9
		65 – 84 godine	39	27,9
		≥ 85 godina	8	5,7
	Spol	Ženski	78	55,7
		Muški	62	44,3

U kliničkom ispitivanju ukupno je procijenjeno 1666 ispitaka (1526 prospektivno prikupljenih i 140 unaprijed odabranih arhiviranih ispitaka).

Osjetljivost ili pozitivno postotno slaganje (Positive Percent Agreement, PPA) i specifičnost ili negativno postotno slaganje (Negative Percent Agreement, NPA) izračunati su za kombinirane prospektivne i retrospektivne kliničke studije.

Klinička osjetljivost odnosno pozitivno postotno slaganje (Positive Percent Agreement, PPA) izračunato je kao $100 \% \times (TP / (TP + FN))$. Stvarno pozitivni (True Positive, TP) rezultati znače da su pozitivni rezultati za određeni patogen dobiveni i panelom QIAstat-Dx ME Panel i usporednom metodom. Lažno negativni (False Negative, FN) rezultati znače da je rezultat dobiven proizvodom QIAstat-Dx bio negativan, dok su rezultati usporedne metode za određeni patogen bili pozitivni. Specifičnost ili negativno postotno slaganje (Negative Percent Agreement, NPA) izračunato je kao $100 \% \times (TN / (TN + FP))$. Stvarno negativni (True Negative, TN) rezultati znače da su i panel QIAstat-Dx Panel i usporedna metoda dali negativan rezultat za određeni patogen. Lažno pozitivni (False Positive, FP) rezultati znače da je rezultat dobiven panelom QIAstat-Dx Panel bio pozitivan za određeni patogen, ali je

rezultat usporedne metode bio negativan. Izračunati su dvostrani 95-postotni intervali pouzdanosti.

Pozitivno postotno slaganje i negativno postotno slaganje panela QIAstat-Dx ME Panel u odnosu na usporedne metode za kliničke ispitke (prospektivne i arhivirane) prikazani su prema analitu u Tablica 19.

Tablica 19. Radni učinak kliničkih ispitaka panela QIAstat-Dx ME Panel

Patogen	Pozitivno postotno slaganje			Negativno postotno slaganje		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Ukupno						
Ukupno	222/260	85,4 %	80,6 % – 89,2 %	25.712/25.736	99,9 %	99,9 % – 99,9 %
Bakterije						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/6	66,7 %	30,0 % – 90,3 %	1658/1658	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/11	90,9 %	62,3 % – 98,4 %	1650/1653	99,8 %	99,5 % – 99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0 %	37,6 % – 96,4 %	1659/1659	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N/P	N/P	1482/1482	100,0 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (enkapsulirana)	4/4	100,0 %	51,0 % – 100,0 %	1659/1660	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0 %	75,8 % – 100,0 %	1652/1652	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0 %	75,8 % – 100,0 %	1463/1469	99,6 %	99,1 % – 99,8 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	N/P	N/P	1401/1401	100,0 %	99,7 % – 100,0 %

Tablica 19. Radni učinak kliničkih ispitaka panela QIAstat-Dx ME Panel (nastavak)

Patogen	Pozitivno postotno slaganje			Negativno postotno slaganje		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Ukupno bakterije	46/50	92,0 %	81,2 % – 96,8 %	12.624/12.634	99,9 %	99,9 % – 100,0 %
Virus						
Citomegalovirus (CMV)	3/5	60,0 %	23,1 % – 88,2 %	1656/1659	99,8 %	99,5 % – 99,9 %
Enterovirus (EV)	31/33	93,9 %	80,4 % – 98,3 %	1630/1631	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Virus herpes simplex tip 1 (HSV-1)	10/12	83,3 %	55,2 % – 95,3 %	1652/1652	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
Virus herpes simplex tip 2 (HSV-2)	29/36	80,6 %	65,0 % – 90,2 %	1627/1628	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Humani parehovirus (HPeV)	4/8	50,0 %	21,5 % – 78,5 %	1655/1656	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Humani herpes virus 6 (HHV-6)	25/30	83,3 %	66,4 % – 92,7 %	1628/1634	99,6 %	99,2 % – 99,8 %
Virus varicella zoster (VZV)	62/71	87,3 %	77,6 % – 93,2 %	1593/1593	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
Ukupno virusi	164/195	84,1 %	78,3 % – 88,6 %	11.441/11.453	99,9 %	99,8 % – 99,9 %
Gljivice i kvasci						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nije diferencirano)	12/15	80,0 %	54,8 % – 93,0 %	1647/1649	99,9 %	99,6 % – 100,0 %
Ukupno gljivice i kvasci	12/15	80,0 %	54,8 % – 93,0 %	1647/1649	99,9 %	99,6 % – 100,0 %

Testiranje razrješenja provedeno je na uzorcima kod kojih je postojala nepodudarnost između rezultata panela QIAstat-Dx ME Panel i usporedne metode, ako je ostao dovoljan volumen uzoraka. Metoda razrješenja bila je usporedba s rezultatima testiranja prema standardu skrbi ili uporaba pojedinačnih PCR ispitivanja razvijenih u laboratoriju, nakon čega je slijedilo dvosmjerno sekvenciranje za odabrane ciljne organizme.

Pozitivno postotno slaganje i negativno postotno slaganje panela QIAstat-Dx ME Panel u odnosu na usporednu metodu nakon razrješenja nepodudarnosti prikazani su prema analitu u Tablica 20.

Tablica 20. Radni učinak kliničkih ispita panela QIAstat-Dx ME Panel nakon razrješenja nepodudarnosti

Patogen	Pozitivno postotno slaganje			Negativno postotno slaganje		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Bakterije						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/4	100,0 %	51,0 % – 100,0 %	1660/1660	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/10	100,0 %	72,2 % – 100,0 %	1651/1654	99,8 %	99,5 % – 99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0 %	37,6 % – 96,4 %	1659/1659	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N/P	N/P	1482/1482	100,0 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (enkapsulirana)	4/4	100,0 %	51,0 % – 100,0 %	1659/1660	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0 %	75,8 % – 100,0 %	1652/1652	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0 %	75,8 % – 100,0 %	1463/1469	99,6 %	99,1 % – 99,8 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	N/P	N/P	1401/1401	100,0 %	99,7 % – 100,0 %

Tablica 20. Radni učinak kliničkih ispita panela QIAstat-Dx ME Panel nakon razrješenja nepodudarnosti (nastavak)

Patogen	Pozitivno postotno slaganje			Negativno postotno slaganje		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Virus						
Citomegalovirus (CMV)	3/3	100,0 %	43,9 % – 100,0 %	1658/1661	99,8 %	99,5 % – 99,9 %
Enterovirus (EV)	31/31	100,0 %	89,0 % – 100,0 %	1632/1633	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Virus herpes simplex tip 1 (HSV-1)	10/10	100,0 %	72,2 % – 100,0 %	1654/1654	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
Virus herpes simplex tip 2 (HSV-2)	29/31	93,5 %	79,3 % – 98,2 %	1632/1633	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Humani parehovirus (HPeV)	4/6	66,7 %	30,0 % – 90,3 %	1657/1658	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Humani herpes virus 6 (HHV-6)	26/28	92,9 %	77,4 % – 98,0 %	1631/1636	99,7 %	99,3 % – 99,9 %
Virus varicella zoster	62/66	93,9 %	85,4 % – 97,6 %	1598/1598	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
Gljivice i kvasci						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nije diferencirano)	12/12	100,0 %	75,8 % – 100,0 %	1650/1652	99,9 %	99,6 % – 100,0 %
Ukupno	223/234	95,3 %	91,8 % – 97,4 %	25.739/25.762	99,9 %	99,9 % – 99,9 %

Klinička osjetljivost i specifičnost određene u odnosu na kulturu

Mjerenje radnih značajki osjetljivosti i specifičnosti izračunato je samo za bakterijske i gljivične analite za koje su u standardnoj skrbi za kliničke prospektivne i arhivirane ispitke bili dostupni rezultati kulture CST-a kao zlatnog standarda. Ovi podaci upotrebljavali su se u dodatnim izračunima radnih značajki navedenima u Tablica 21.

Tablica 21. Usporedba bakterijskih ili gljivičnih kultura za dijagnostičku osjetljivost i specifičnost za sve kliničke uzorke.

Patogen	Osjetljivost (u usporedbi s kulturom)			Specifičnost (u usporedbi s kulturom)		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Bakterije						
<i>Escherichia coli</i> K1 ^a	2/3	66,7 %	20,8 % – 93,9 %	1125/1126	99,9 %	99,5 % – 100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i> ^b	4/4	100,0 %	51,0 % – 100,0 %	1122/1125	99,7 %	99,2 % – 99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i> ^c	3/4	75,0 %	30,1 % – 95,4 %	1125/1125	100,0 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^e	0/0	N/P	N/P	1129/1129	100,0 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (enkapsulirana) ^d	2/2	100,0 %	34,2 % – 100,0 %	1124/1127	99,7 %	99,2 % – 99,9 %
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^e	2/2	100,0 %	34,2 % – 100,0 %	1126/1127	99,9 %	99,5 % – 100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^f	3/3	100,0 %	43,9 % – 100,0 %	1118/1126	99,3 %	98,6 % – 99,6 %
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^g	0/0	N/P	N/P	1128/1129	99,9 %	99,5 % – 100,0 %
Gljivice i kvasci						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nije diferencirano) ^h	3/3	100,0 %	43,9 % – 100,0 %	155/157	98,7 %	95,5 % – 99,6 %

Tablica 21. Usporedba bakterijskih ili gljivičnih kultura za dijagnostičku osjetljivost i specifičnost za sve kliničke uzorke. (nastavak)

^a Jedan lažno negativan uzorak *Escherichia coli* K1 također je testiran molekularnim ispitivanjem koje je odobrila FDA / koje nosi oznaku CE te je također dao negativan rezultat. Nije preostalo dovoljno volumena za daljnje testiranje uzorka provjerenim PCR-om/BDS-om. Jedan lažno pozitivan uzorak *Escherichia coli* K1 prijavljen je kao pozitivan na molekularnom ispitivanju koje je odobrila FDA / koje nosi oznaku CE.

^b Tri su rezultata za *Haemophilus influenzae* bila lažno pozitivna, dva su uzorka dala negativne rezultate na molekularnom ispitivanju koje je odobrila FDA / koje nosi oznaku CE i PCR-u/BDS-u. Jedan je uzorak dao pozitivan rezultat na molekularnom ispitivanju koje je odobrila FDA / koje nosi oznaku CE.

^c Jedan lažno negativan rezultat za *Listeria monocytogenes* dao je pozitivan rezultat prilikom testiranja ispitivanja prema standardu skrbi (Standard of Care, SoC) razvijenog u laboratoriju (Laboratory Developed Test, LDT), ali je dao negativan rezultat na provjerenom ispitivanju PCR-om/BDS-om.

^d Tri su uzorka *Neisseria meningitidis* [enkapsulirani] bila lažno pozitivna u usporedbi s kulturom, jedan je dao negativan rezultat na testu prema standardu skrbi (Standard of Care, SoC) razvijenom u laboratoriju (Laboratory Developed Test, LDT), molekularnom ispitivanju koje je odobrila FDA / koje nosi oznaku CE i provjerenom ispitivanju PCR-om/BDS-om. Jedan je uzorak dao pozitivan rezultat molekularnom metodom koju je odobrila FDA / koja nosi oznaku CE i na testu prema standardu skrbi (SoC) razvijenom u laboratoriju (Laboratory Developed Test, LDT), no nije preostalo dovoljno volumena za završetak provjerenog ispitivanja PCR-om/BDS-om. Preostali uzorak bio je pozitivan na testu na bakterijsku kulturu, ali je identificiran samo kao gram-negativan diplokok. Molekularna metoda koju je odobrila FDA / koja nosi oznaku CE dala je pozitivan rezultat za ovaj patogen, no nije preostalo dovoljno volumena za završetak provjerenog ispitivanja PCR-om/BDS-om.

^e U usporedbi s bakterijskom kulturom jedan je uzorak bio lažno pozitivan. Taj je uzorak dao pozitivan rezultat molekularnom metodom koju je odobrila FDA / koja nosi oznaku CE, stoga testiranje PCR-om/BDS-om nije provedeno.

^f U usporedbi s bakterijskom kulturom bilo je osam lažno pozitivnih rezultata. Za dva uzorka nije bio dostupan rezultat usporednog PCR-a/BDS-a. Testiranje pet uzoraka provjerenom usporednom metodom PCR-a/BDS-a dalo je negativne rezultate, a jedan je uzorak bio pozitivan s pomoću provjerene usporedne metode PCR-a/BDS-a.

^g U usporedbi s bakterijskom kulturom jedan je rezultat bio lažno pozitivan. Uzorak je testiran provjerenim usporednim ispitivanjem PCR-om/BDS-om, ali je rezultat bio dvosmislen.

^h Dva su uzorka bila lažno pozitivna; jedan uzorak koji je bio negativan na gljivičnu kulturu također je testiran molekularnim ispitivanjem koje je odobrila FDA / koje nosi oznaku CE te je dao pozitivan rezultat. Testiranje na kriptokokni antigen nije provedeno za ovaj uzorak u vrijeme prikupljanja. Drugi lažno pozitivan uzorak dao je negativan rezultat prilikom testiranja molekularnim ispitivanjem koje je odobrila FDA / koje nosi oznaku CE te je bio negativan i na testu antigena kriptokoka prema standardu skrbi (Standard of Care, SoC).

Sažetak o koinfekcijama

Među 1667 nepovučenih ispitaka s važećim rezultatom testa QIAstat-Dx, 245 ispitaka (14,7 %) iskazalo je pozitivne rezultate za barem jedan analit, dok su preostala 1422 (85,3 %) bila negativna. Ukupno 6 pozitivnih ispitaka imalo je višestruke detekcije. Svaka višestruka detekcija sadržavala je dva organizma, a sažeti su u Tablica 22.

Tablica 22. Kombinacije koinfekcija utvrđene panelom QIAstat-Dx ME Panel

Rezultat testa QIAstat-Dx ME	Br. ispitaka
Virus herpes simplex 2 (HSV-2) + humani herpes virus 6 (HHV-6)	2
Humani herpes virus 6 (HHV-6) + <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nije diferencirano)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i> + humani herpes virus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + humani herpes virus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + virus varicella zoster	1

Stopa uspješnosti testova panela QIAstat-Dx ME Panel

Ukupno je 26 od 977 (2,7 %) prospektivnih svježih ispitaka, 7 od 555 (1,3 %) prospektivnih zamrznutih i 3 od 176 (1,7 %) arhiviranih ispitaka bilo neuspješno na početnim testovima. Svi ispiti osim njih 5 (3 prospektivna svježa i 2 prospektivna zamrznuta) ponovno su testirani te su bili uspješni nakon ponovnog testiranja, što je dalo konačnu stopu uspješnosti od 99,7 % za prospektivne svježe, 99,6 % za prospektivne zamrznute i 100,0 % za arhivirane uzorke.

Testiranje umjetno dobivenih uzoraka

Za sve ciljne organizme na panelu bilo je potrebno testiranje umjetno dobivenih ispitaka jer nije bilo dovoljno pozitivnih ispitaka dobivenih ni iz prospektivnih ni iz arhiviranih prikupljanja. Umjetno dobiveni ispiti pripremljeni su dodavanjem pet različitih kvantificiranih sojeva koji predstavljaju genetsku raznolikost svakog patogena. Za svaki je patogen koncentracija LoD-a pripremljena pri 2 x (najmanje 50 %) i 5 x LoD-a, te su koncentracije dodane u

probrane pojedinačne jedinstvene uzorke negativne cerebrospinalne tekućine (CST). Umjetno dobiveni ispitci slijepo su testirani uz negativne ispitke. Rezultati su sažeti u Tablica 23.

Tablica 23. Sažetak učinkovitosti umjetno dobivenih uzoraka na panelu QIAstat-Dx ME Panel

Patogen	Razina koncentracije	Učestalost pozitivnih rezultata	Udio (%) pozitivnih rezultata	Donja granica 95-postotne pouzdanosti	Gornja granica 95-postotne pouzdanosti
<i>Escherichia coli</i> K1	2 x LoD	48/48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
	5 x LoD	37/37	100,0 %	90,6 %	100,0 %
	Ukupno	85/85	100,0 %	95,7 %	100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 x LoD	57/57	100,0 %	93,7 %	100,0 %
	5 x LoD	36/36	100,0 %	90,4 %	100,0 %
	Ukupno	93/93	100,0 %	96,0 %	100,0 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	2 x LoD	47/49	95,9 %	86,3 %	98,9 %
	5 x LoD	38/38	100,0 %	90,8 %	100,0 %
	Ukupno	85/87	97,7 %	92,0 %	99,4 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 x LoD	46/46	100,0 %	92,3 %	100,0 %
	5 x LoD	39/40	97,5 %	87,1 %	99,6 %
	Ukupno	85/86	98,8 %	93,7 %	99,8 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (enkapsulirana)	2 x LoD	46/48	95,8 %	86,0 %	98,8 %
	5 x LoD	39/40	97,5 %	87,1 %	99,6 %
	Ukupno	85/88	96,6 %	90,5 %	98,8 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 x LoD	49/49	100,0 %	92,7 %	100,0 %
	5 x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Ukupno	88/88	100,0 %	95,8 %	100,0 %

Tablica 23. Sažetak učinkovitosti umjetno dobivenih uzoraka na panelu QIAstat-Dx ME Panel (nastavak)

Patogen	Razina koncentracije	Učestalost pozitivnih rezultata	Udio (%) pozitivnih rezultata	Donja granica 95-postotne pouzdanosti	Gornja granica 95-postotne pouzdanosti
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 x LoD	55/57	96,5 %	88,1 %	99,0 %
	5 x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Ukupno	94/96	97,9 %	92,7 %	99,4 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 x LoD	47/49	95,9 %	86,3 %	98,9 %
	5 x LoD	40/40	100,0 %	91,2 %	100,0 %
	Ukupno	87/89	97,8 %	92,2 %	99,4 %
Citomegalovirus (CMV)	2 x LoD	46/50	92,0 %	81,2 %	96,8 %
	5 x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Ukupno	85/89	95,5 %	89,0 %	98,2 %
Enterovirus (EV)	2 x LoD	48/49	98,0 %	89,3 %	99,6 %
	5 x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Ukupno	87/88	98,9 %	93,8 %	99,8 %
Virus herpes simplex tip 1 (HSV-1)	2 x LoD	50/52	96,2 %	87,0 %	98,9 %
	5 x LoD	45/47	95,7 %	85,8 %	98,8 %
	Ukupno	95/99	96,0 %	90,1 %	98,4 %
Humani parehovirus (HPeV)	2 x LoD	46/48	95,8 %	86,0 %	98,8 %
	5 x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Ukupno	85/87	97,7 %	92,0 %	99,4 %
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nije diferencirano)	2 x LoD	41/41	100,0 %	91,4 %	100,0 %
	5 x LoD	38/38	100,0 %	90,8 %	100,0 %
	Ukupno	79/79	100,0 %	95,4 %	100,0 %

Udio pozitivnih rezultata bio je $\geq 95\%$ za sve pripremljene umjetno dobivene uzorke s 2 x LoD i 5 x LoD kod svih testiranih analita.

Učinkovitost panela QIAstat-DxME Panel na svim vrstama ispitaka

Rezultati za sve ciljne patogene dobiveni tijekom testiranja kliničkih ispitaka u prospektivnim i retrospektivnim studijama, nakon razrješavanja nepodudarnosti i testiranja umjetno dobivenih uzoraka, sažeti su u Tablica 24.

Tablica 24. Učinkovitost panela QIAstat-Dx ME Panel po analitu na svim vrstama ispitaka

Patogen	Pozitivno postotno slaganje			Negativno postotno slaganje		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Ukupno panel	1356/1388	97,7 %	96,8 % – 98,4 %	42.947/42.997	99,9 %	99,8 % – 99,9 %
Bakterije						
<i>Escherichia coli</i> K1	89/89	100,0 %	95,9 % – 100,0 %	2720/2724	99,9 %	99,6 % – 99,9 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	103/103	100,0 %	96,4 % – 100,0 %	2703/2710	99,7 %	99,5 % – 99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	89/92	96,7 %	90,8 % – 98,9 %	2722/2722	100,0 %	99,9 % – 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	85/86	98,8 %	93,7 % – 99,8 %	2545/2545	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (enkapsulirana)	89/92	96,7 %	90,8 % – 98,9 %	2720/2721	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100/100	100,0 %	96,3 % – 100,0 %	2710/2714	99,9 %	99,6 % – 99,9 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	106/108	98,1 %	93,5 % – 99,5 %	2516/2522	99,8 %	99,5 % – 99,9 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	87/89	97,8 %	92,2 % – 99,4 %	2461/2461	100,0 %	99,8 % – 100,0 %

Tablica 24. Učinkovitost panela QIAstat-Dx ME Panel po analitu na svim vrstama ispitaka (nastavak)

Patogen	Pozitivno postotno slaganje			Negativno postotno slaganje		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Ukupno bakterije	748/759	98,6 %	97,4 % – 99,2 %	21.097/21.119	99,9 %	99,8 % – 99,9 %
Virus						
Citomegalovirus (CMV)	88/92	95,7 %	89,3 % – 98,3 %	2718/2721	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Enterovirus (EV)	118/119	99,2 %	95,4 % – 99,9 %	2690/2695	99,8 %	99,6 % – 99,9 %
Virus herpes simplex tip 1 (HSV-1)	105/109	96,3 %	90,9 % – 98,6 %	2703/2705	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Virus herpes simplex tip 2 (HSV-2)	29/31	93,5 %	79,3 % – 98,2 %	2780/2782	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Humani parehovirus (HPeV)	89/93	95,7 %	89,5 % – 98,3 %	2719/2720	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
Humani herpes virus 6 (HHV-6)	26/28	92,9 %	77,4 % – 98,0 %	2773/2785	99,6 %	99,2 % – 99,8 %
Virus varicella zoster (VZV)	62/66	93,9 %	85,4 % – 97,6 %	2746/2747	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
Ukupno virusi	517/538	96,1 %	94,1 % – 97,4 %	19.129/19.155	99,9 %	99,8 % – 99,9 %
Gljivice i kvasci						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nije diferencirano)	91/91	100,0 %	95,9 % – 100,0 %	2721/2723	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Ukupno gljivice i kvasci	91/91	100,0 %	95,9 % – 100,0 %	2721/2723	99,9 %	99,7 % – 100,0 %

Ciljno specifični PPA iznosio je $\geq 95\%$ za sve analite panela QIAstat-Dx ME Panel pri procjeni učinkovitosti na prospektivnim, retrospektivno arhiviranim i umjetno dobivenim ispocima, osim za PPA virusa herpes simplex tip 2 (HSV-2), humanog herpes virusa 6 (HHV-6) i virusa varicella zoster, koji su iznosili 93,5 %, 92,9 % odnosno 93,9 %. NPA je bio $\geq 98,5\%$ za sve analite panela QIAstat-Dx ME Panel.

Zaključak

Panel QIAstat-Dx ME Panel pokazao je robusne kliničke radne značajke koje pomažu u dijagnosticiranju specifičnih uzročnika meningitisa i/ili encefalitisa. Rezultati se moraju upotrebljavati u kombinaciji s drugim kliničkim, epidemiološkim i laboratorijskim podacima.

Sažetak o sigurnosti i učinkovitosti

Odjeljak koji sadržava sažetak o sigurnosti i učinkovitosti može se preuzeti s web-mjesta Eudamed na sljedećoj lokaciji:

www.ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/searchdevice

Literatura

1. Meningitis and Encephalitis Fact Sheet. www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/meningitis-and-encephalitis-fact-sheet
2. Meningitis. www.cdc.gov/meningitis/index.html
3. Makvana S, Krilov LR. Escherichia coli Infections. *Pediatr Rev.* 2015;36(4):167-171. doi:10.1542/pir.36-4-167
4. Mushtaq N, Redpath MB, Luzio JP, Taylor PW. Treatment of experimental Escherichia coli infection with recombinant bacteriophage- derived capsule depolymerase. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):160-165. doi:10.1093/jac/dki177
5. Robbins JB, McCracken GH Jr, Gotschlich EC, Orskov F, Orskov I, Hanson LA. Escherichia coli K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N Engl J Med.* 1974;290(22):1216-1220. doi:10.1056/NEJM197405302902202
6. Alkeskas A, Ogrodzki P, Saad M, et al. The molecular characterisation of Escherichia coli K1 isolated from neonatal nasogastric feeding tubes. *BMC Infect Dis.* 2015;15:449. Objavljeno 26. listopada 2015. doi:10.1186/s12879-015-1210-7
7. Xie Y, Kim KJ, Kim KS. Current concepts on Escherichia coli K1 translocation of the blood- brain barrier. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;42 (3):271- 279. doi:10.1016/j.femsim.2004.09.001
8. CDC bacterial meningitis: www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html
9. Musher DM. Haemophilus Species. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 30;
10. CDC (za liječnike): www.cdc.gov/hi-disease/clinicians.html

11. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: Haemophilus Influenzae type b. Atkinson, W et al. eds. 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2015;
12. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. 2000;13(2):302-317. doi:10.1128/CMR.13.2.302
13. WHO position paper on Hib vaccination: www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1
14. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
15. CDC (za zdravstvene djelatnike): www.cdc.gov/listeria/technical.html
16. Liu D. Identification, subtyping and virulence determination of Listeria monocytogenes, an important foodborne pathogen. J Med Microbiol. 2006;55 (Pt 6):645- 659. doi:10.1099/jmm.0.46495-0
17. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Stranica 210–213];
18. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis
19. de Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, Verbeke G, Haagsma J, Kirk M, Havelaar A, Speybroeck N. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014 Nov;14(11):1073- 1082. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25241232; PMCID: PMC4369580.
20. Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004;17(4):697-728. doi:10.1128/CMR.17.4.697-728.2004

21. Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. *Mycoplasma pneumoniae*: A Potentially Severe Infection. *J Clin Med Res*. 2018;10(7):535-544. doi:10.14740/jocmr3421w
22. CDC Disease Specifics:
www.cdc.gov/pneumonia/atypical/mycoplasma/hcp/disease-specifics.html
23. D'Alonzo R, Mencaroni E, Di Genova L, Laino D, Principi N, Esposito S. Pathogenesis and Treatment of Neurologic Diseases Associated With *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Front Microbiol*. 2018;9:2751. Objavljeno 20. studenog 2018. doi:10.3389/fmicb.2018.027518.
24. Roupael, NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol*. 2012;799:1-20. doi:10.1007/978-1-61779-346-2_1
25. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis*. 2013;19 (4):566- 573. doi:10.3201/eid1904.111799
26. Uria MJ, Zhang Q, Li Y, et al. A generic mechanism in *Neisseria meningitidis* for enhanced resistance against bactericidal antibodies. *J Exp Med*. 2008;205(6):1423-1434. doi:10.1084/jem.20072577
27. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, et al. eds: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html
28. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease--population biology and evolution. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2(4):B64-B70. doi:10.1016/j.vaccine.2009.04.061
29. CDC meningococcal surveillance:
www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html
30. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. *Clin Infect*

Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774

31. GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2023;22 (8):685- 711. doi:10.1016/S1474-4422(23)00195-3
32. Slotved HC, Kong F, Lambertsen L, Sauer S, Gilbert GL. Serotype IX, a Proposed New *Streptococcus agalactiae* Serotype. *J Clin Microbiol.* 2007;45 (9):2929- 2936. doi:10.1128/JCM.00117-07
33. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S160-S172. doi:10.1093/cid/cix656
34. CDC (za liječnike): www.cdc.gov/groupbstrep/clinicians/index.html
35. Raabe VN, Shane AL. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). *Microbiol Spectr.* 2019;7 (2):10.1128/microbiolspec.GPP3- 0007- 2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018
36. CDC signs and symptoms: www.cdc.gov/groupbstrep/about/symptoms.html
37. van Kassel MN, van Haeringen KJ, Brouwer MC, Bijlsma MW, van de Beek D. Community-acquired group B streptococcal meningitis in adults. *J Infect.* 2020;80 (3):255-260. doi:10.1016/j.jinf.2019.12.002
38. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, et al. Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S200-S219. doi:10.1093/cid/cix664
39. WHO recommendation (2015): apps.who.int/iris/bitstream/handle
40. ECDC factsheet: www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts

41. CDC clinical features:
www.cdc.gov/pneumococcal/about/symptoms-complications.html
42. CDC. www.cdc.gov/pneumococcal/about/facts.html
43. WHO www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease
44. Iwata S, Takata M, Morozumi M, et al. Drastic reduction in pneumococcal meningitis in children owing to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines: Longitudinal analysis from 2002 to 2016 in Japan. *J Infect Chemother*. 2021;27 (4):604-612. doi:10.1016/j.jiac.2020.11.019
45. Lodi L, Ricci S, Nieddu F, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Severe Invasive Disease Caused by Serotype 3 *Streptococcus Pneumoniae* in Italian Children. *Vaccines (Basel)*. 2019;7 (4):128. Objavljeno 24. rujna 2019. doi:10.3390/vaccines7040128
46. González-Díaz A, Càmarà J, Ercibengoa M, et al. Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late-PCV13 period in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26 (6):753-759. doi:10.1016/j.cmi.2019.10.034
47. Løchen A, Croucher NJ, Anderson RM. Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency. *Sci Rep*. 2020;10(1):18977. Objavljeno 4. studenog 2020. doi:10.1038/s41598-020-75691-5
48. Lo SW, Gladstone RA, van Tonder AJ, et al. Pneumococcal lineages associated with serotype replacement and antibiotic resistance in childhood invasive pneumococcal disease in the post-PCV13 era: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(7):759-769. doi:10.1016/S1473-3099(19)30297-X

49. Kanwal S & Vaitla P. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2020;
50. CDC Diseases Caused by Group A Strep (za liječnike): www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/index.html
51. Randhawa E, Woytanowski J, Sibbliss K, Sheffer I. Streptococcus pyogenes and invasive central nervous system infection. SAGE Open Med Case Rep. 2018;6:2050313X18775584. Objavljeno 31. svibnja 2018. doi:10.1177/2050313X18775584
52. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
53. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. Clin Infect Dis. 2007;45(7):853-862. doi:10.1086/521264
54. Lucas MJ, Brouwer MC, Bovenkerk S, Man WK, van der Ende A, van de Beek D. Group A Streptococcal meningitis in adults. J Infect. 2015;71:37–42
55. De Almeida Torres RSL, Fedalto LE, de Almeida Torres RF, et al. Group A streptococcus meningitis in children. Pediatr Infect Dis J 2013; 32(2): 110–114
56. Efstratiou A & Lamagni T. In: Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center 2016
57. WHO Group A Streptococcus Vaccine Development Technology ROADMAP: www.who.int/immunization/research/development/group_a_streptococcus/en
58. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Stranica 426]

59. Gugliesi F, et al. *Microorganisms* 2020;8:685
60. CDC CMV and Congenital CMV Infection:
www.cdc.gov/cytomegalovirus/about/index.html
61. Carlson A, et al. *Rev Obstet Gynecol* 2010;3:172–179
62. Parisi SG, et al. *Int J Infect Dis* 2016;44:8–10
63. Bookstaver PB, et al. *J Cent Nerv Syst Dis* 2017;9:1179573517703342
64. Murray PR, et al. *Medical Microbiology*. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Stranica 426]
65. Kieff ED, et al. *J Virol* 1972;9:738–745
66. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus
67. Bookstaver PB, et al. *J Cent Nerv Syst Dis* 2017;9:1179573517703342
68. Brashaw MJ, Venkatesan A. *Neurotherapeutics*. 2016;13:493–508
69. Jakobsen A, et al, *Clin Infect Dis*. 2022;75(5):753-760. doi:10.1093/cid/ciab1071
70. Ali S, et al, Clinical Guideline: Guideline for the Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection, from www.eoeneonatalpccsicnetwork.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/06/EOE-HSV-final-guideline.pdf
71. Tunkel AR, *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):303-327. doi:10.1086/589747
72. Braun DK, et al. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:521–567
73. Ablashi D, et al. *Arch Virol* 2014;159:863–70
74. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. [Ažurirano 8. kolovoza 2023.]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupno na: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/
75. Zerr DM, et al. *N Engl J Med* 2005;352:768–776

76. HHV-6 foundation. <https://hhv-6foundation.org/what-is-hhv-6>
77. Wang X, Ther Adv Infect Dis. 2021;8:20499361211018027. Objavljeno 24. svibnja 2021. doi:10.1177/20499361211018027
78. Caselli E, et al. New Microbiol 2007;30:173–87
79. De Bolle L, et al. Clin Microbiol Rev 2005;18:217–45
80. Wang H, Diagn Microbiol Infect Dis. 2023;107 (2):116029. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2023.116029
81. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
82. Berzero G, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8 (2):e942. Objavljeno 12. siječnja 2021. doi:10.1212/NXI.0000000000000942
83. Royston, Léna, and Caroline Tapparel. "Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC." Viruses vol. 8,1 16. 11 Jan. 2016, doi:10.3390/v8010016
84. CDC. www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/about/ev-d68.html
85. Messacar, Kevin et al. "The Emergence of Enterovirus-D68." Microbiology spectrum vol. 4,3 (2016): 10.1128/microbiolspec.EI10-0018-2016. doi:10.1128/microbiolspec.EI10-0018-201661.
86. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
87. de Crom, S C M et al. "Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview." European journal of pediatrics vol. 175,8 (2016): 1023- 9. doi:10.1007/s00431-016-2725-763.
88. Robinson CP, Busl KM. Crit Care Explor 2020;2:e0107
89. Messacar, Kevin et al. "Acute flaccid myelitis: A clinical review of US cases 2012-2015." Annals of neurology vol. 80,3 (2016): 326-38. doi:10.1002/ana.2473065.
90. Wildenbeest JG, et al. Expert Rev. Anti Infect Ther 2010;8:1417–1429

91. Olijve L, et al. Clin Microbiol Rev 2017;15;31:e00047–17
92. Harvala H, et al. Curr Opin Infect Dis 2010;23:224–30
93. De Crom SCM, et al Eur J Pediatr 2016;175:1023–1029
94. Bozzola, E., et al. Ital J Pediatr 49, 144 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01550-4>
95. Arvin AM. Clin Microbiol Rev 1996;9:361–381
96. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Stranica 426]
97. Gershon AA, et al. Nat Rev Dis Primers 2015;2:15016
98. CDC chickenpox for healthcare professionals:
www.cdc.gov/chickenpox/hcp/index.html
99. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
100. Kwon-Chung KJ, et al. Cold Spring Harb Perspect Med 2014;4:a019760
101. Maziarz, Eileen K, and John R Perfect. "Cryptococcosis." Infectious disease clinics of North America vol. 30,1 (2016): 179-206. doi:10.1016/j.idc.2015.10.006
102. Bose, Indrani et al. "A yeast under cover: the capsule of Cryptococcus neoformans." Eukaryotic cell vol. 2,4 (2003): 655-63. doi:10.1128/EC.2.4.655-663.2003
103. Clinical Overview of Cryptococcosis, CDC (www.cdc.gov/cryptococcosis/hcp/clinical-overview/index.html pristupljeno u prosincu 2024.)
104. Góralska, Katarzyna et al. "Neuroinfections caused by fungi." Infection vol. 46,4 (2018): 443-459. doi:10.1007/s15010-018-1152-2
105. Rajasingham, Radha et al. "Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis." The Lancet. Infectious diseases vol. 17,8 (2017): 873-881. doi:10.1016/S1473-3099(17)30243-8

106. C. gattii Infection Statistics, Fungal Disease, CDC, (archive.cdc.gov/www_cdc_gov/fungal/diseases/cryptococcosis-gattii/statistics.html pristupljeno u prosincu 2024.)
107. Chen SC, Meyer W, Sorrell TC. Cryptococcus gattii infections. Clin Microbiol Rev. 2014;27(4):980-1024. doi:10.1128/CMR.00126-13

Vodič za rješavanje problema

U slučaju oštećenog uloška pogledajte poglavlje „Sigurnosne informacije” na stranici 25. Za tehničku pomoć i više informacija posjetite naš Centar za tehničku podršku na www.qiagen.com/Support (za kontaktne podatke posjetite stranicu www.qiagen.com). Za probleme koji se mogu pojaviti kod instrumenta QIAstat- Dx Analyzer pogledajte odgovarajuće korisničke priručnike koji su također dostupni na web- mjestu www.qiagen.com.

Simboli

U uputama za uporabu ili na ambalaži i naljepnicama prikazuju se sljedeći simboli:

Simbol	Definicija simbola
	Sadržava dovoljno reagensa za <N> reakcija
	Upotrijebiti do
	In vitro dijagnostički medicinski proizvod
	Kataloški broj
	Broj serije
	Broj materijala (tj. oznaka komponente)
	Globalni broj trgovačke jedinice
	Jedinstvena identifikacija proizvoda
	Sadržava
	Komponenta

Simbol

Definicija simbola



Broj

Rn

R se odnosi na reviziju uputa za uporabu, a n je broj revizije



Ograničenje temperature



Proizvođač



Pogledajte upute za uporabu



Zaštitite od svjetlosti



Za jednokratnu uporabu



Oprez



Serijski broj

Simbol

Definicija simbola



Nemojte upotrebljavati ako je pakiranje oštećeno



Zapaljivo, opasnost od požara



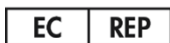
Korozivno, opasnost od kemijske opekline



Opasnost za zdravlje, rizik od senzitivizacije, kancerogenost



Opasnost od ozljede



Ovlašteni predstavnik u Europskoj zajednici



Ikona mozga prisutna na ulošku QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

Podaci za kontakt

Za tehničku pomoć i više informacija posjetite naš Centar za tehničku podršku na www.qiagen.com/Support, nazovite broj 1-800-362-7737 ili se obratite jednom od tehničkih odjela tvrtke QIAGEN ili lokalnim distributerima (pogledajte poledinu ili posjetite web-mjesto www.qiagen.com).

Dodaci

Dodatak A: Instalacija datoteke definicije ispitivanja

Datoteka definicije ispitivanja za panel QIAstat-Dx ME Panel mora se instalirati na instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 prije testiranja s pomoću uložaka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

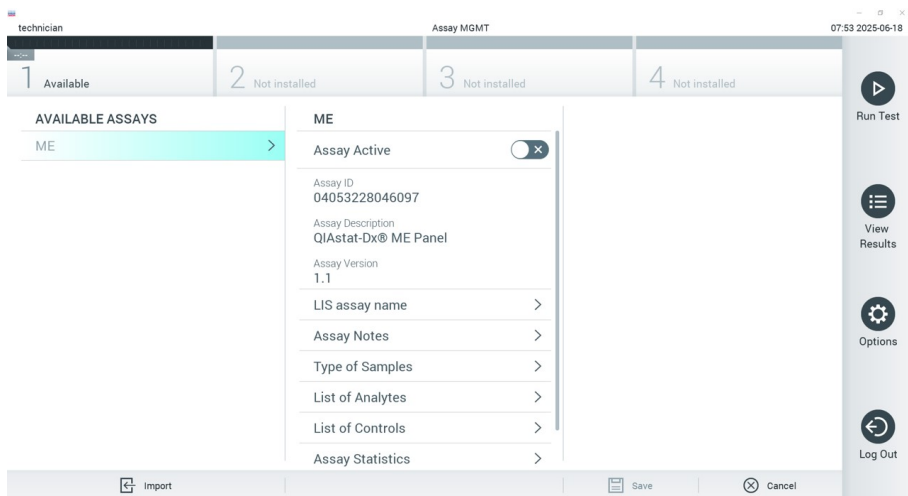
Napomena: svaki put kada se objavi nova inačica ispitivanja QIAstat-Dx ME Panel, prije testiranja mora se instalirati nova datoteka definicije ispitivanja za QIAstat-Dx ME Panel.

Napomena: datoteke definicije ispitivanja dostupne su na web-mjestu www.qiagen.com. Datoteka definicije ispitivanja (vrsta datoteke .asy) mora se spremiti na USB pogon prije instalacije na instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0. USB pogon mora se formatirati s datotečnim sustavom FAT32.

Za uvoz ispitivanja na instrument QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 provedite sljedeće korake:

1. Umetnite USB uređaj za pohranu s datotekom definicije ispitivanja u jedan od USB priključaka na instrumentu QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Pritisnite **Options** (Mogućnosti) > **Assay Management** (Upravljanje ispitivanjima).

U području sadržaja na prikazu prikazat će se zaslon Assay Management (Upravljanje ispitivanjima) (Slika 25).



Slika 25. Zaslon Assay Management (Upravljanje ispitivanjima).

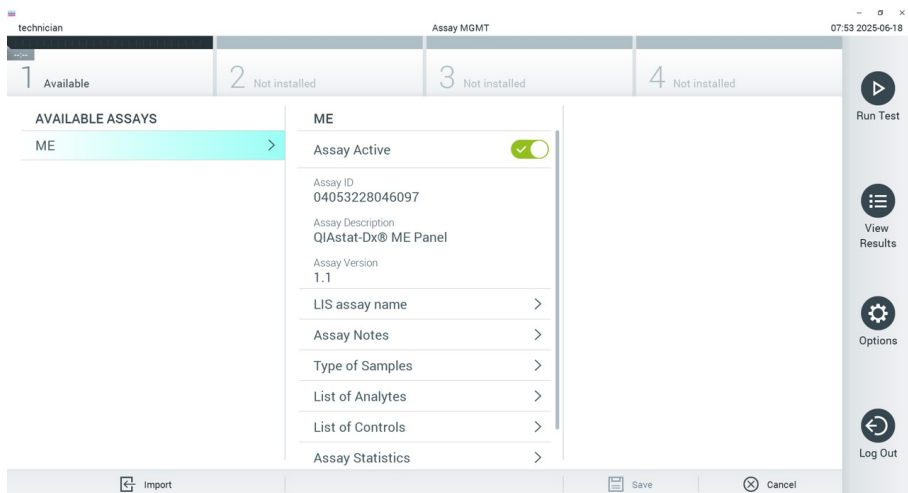
3. Pritisnite **Import** (Uvoz) koji se nalazi u donjem lijevom dijelu zaslona.

4. Odaberite odgovarajuću datoteku ispitivanja koju želite uvesti.

Prikazat će se dijaloški okvir za potvrdu prijenosa datoteke.

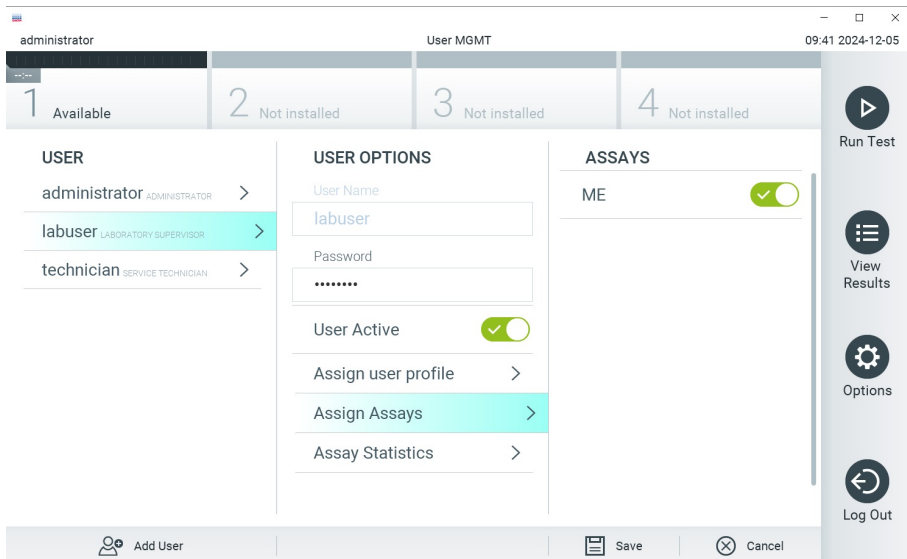
5. Ako je instalirana prethodna inačica panela QIAstat-Dx ME Panel, prikazat će se dijaloški okvir kako bi se trenutna inačica zamijenila novom. Pritisnite **Yes** (Da) za zamjenu.

6. Omogućite **Assay Active** (Aktivacija ispitivanja) za aktiviranje ispitivanja. (Slika 26).



Slika 26. Aktivacija ispitivanja.

7. Da biste korisniku dodijelili aktivno ispitivanje, izvedite sljedeće korake:
 - a. Pritisnite **Options** (Mogućnosti) > **User Management** (Upravljanje korisnicima).
 - b. Odaberite korisnika kojemu bi trebalo biti dopušteno izvođenje ispitivanja.
 - c. Na popisu **User Options** (Korisničke mogućnosti) odaberite **Assign Assays** (Dodijeli ispitivanja).
 - d. Omogućite ispitivanje i pritisnite **Save** (Spremi).



Slika 27. Dodjeljivanje aktivnog ispitivanja

Dodatak B: Glosar

Amplifikacijska krivulja: grafički prikaz podataka o multipleksnoj real-time RT-PCR amplifikaciji.

Analitički modul (Analytical Module, AM): glavni hardverski modul instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili Analyzer 2.0 koji je zadužen za provođenje testova na ulošcima QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridge. Njime upravlja interakcijski modul. Nekoliko analitičkih modula može se spojiti na jedan interakcijski modul ili interakcijski modul PRO.

QIAstat-Dx Analyzer 1.0: QIAstat-Dx Analyzer 1.0 sastoji se od interakcijskog i analitičkog modula. Interakcijski modul sadrži dijelove koji omogućavaju povezivanje s analitičkim modulom i korisniku omogućavaju interakciju s instrumentom QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Analitički modul sadrži hardver i softver za testiranje i analizu uzoraka.

QIAstat-Dx Analyzer 2.0: QIAstat-Dx Analyzer 2.0 sastoji se od interakcijskog modula PRO i analitičkog modula. Interakcijski modul PRO sadrži dijelove koji omogućavaju povezivanje s analitičkim modulom i korisniku omogućava interakciju s instrumentom QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Analitički modul sadrži hardver i softver za testiranje i analizu uzoraka.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge: samostalni, plastični jednokratni uređaj u koji su unaprijed umetnuti svi reagensi potrebni za potpuno izvođenje potpuno automatiziranih molekularnih ispitivanja za detekciju patogena koji uzrokuju meningitis/encefalitis.

IFU: upute za uporabu.

Glavni otvor: otvor za tekuće uzorke u transportnom mediju na ulošku QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Nukleinske kiseline: biopolimeri odnosno male biomolekule koje se sastoje od nukleotida, monomera sastavljenih od tri komponente: šećera s 5 atoma ugljika, fosfatne skupine i dušične baze.

Interakcijski modul (Operational Module, OM): namjenski hardver instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0 koji služi kao korisničko sučelje za 1 – 4 analitička modula (AM).

Interakcijski modul PRO (Operational Module PRO, OM PRO): namjenski hardver instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 2.0 koji služi kao korisničko sučelje za 1 – 4 analitička modula (AM).

PCR: lančana reakcija polimerazom.

RT: obrnuta transkripcija.

Korisnik: osoba koja rukuje instrumentom QIAstat-Dx Analyzer 1.0 / QIAstat-Dx Analyzer 2.0 / uloškom QIAstat-Dx ME Panel Cartridge na predviđeni način.

Dodatak C: Odricanje od jamstava

OSIM KAKO JE NAVEDENO U UVJETIMA I ODREDBAMA PRODAJE ZA ULOŽAK QIAstat-Dx ME Panel Cartridge DRUŠTVA QIAGEN, QIAGEN NE PREUZIMA NIKAKVU ODGOVORNOST I ODRIČE SE SVAKOG IZRIČITOG ILI PODRAZUMIJEVANOG JAMSTVA KOJE SE ODNOSI NA UPORABU ULOŠKA QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, UKLJUČUJUĆI ODGOVORNOST ILI JAMSTVA KOJA SE ODNOSI NA UTRŽIVOST, PRIKLADNOST ZA ODREĐENU NAMJENU ILI POVREDU BILO KOJEG PATENTA, AUTORSKOG PRAVA ILI DRUGIH PRAVA INTELEKTUALNOG VLASNIŠTVA BILO GDJE U SVIJETU.

Informacije za naručivanje

Proizvod	Sadržaj	Kat. br.
QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	Za 6 testova: 6 pojedinačno pakiranih uložaka QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridge i 6 pojedinačno pakiranih pipeta za prijenos.	691612
Povezani proizvodi		
QIAstat-Dx Analyzer 1.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module te povezani hardver i softver za obradu uložaka za ispitivanja QIAstat-Dx za molekularnu dijagnostiku.	9002824
QIAstat-Dx Analyzer 2.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module PRO te povezani hardver i softver za obradu uložaka za ispitivanja QIAstat-Dx za molekularnu dijagnostiku.	9002828

Ažurirane informacije o licenciranju i izjave o odricanju odgovornosti specifične za proizvod pogledajte u odgovarajućim uputama za uporabu za komplet tvrtke QIAGEN. Upute za uporabu za komplete tvrtke QIAGEN dostupne su na www.qiagen.com ili ih možete zatražiti od Tehničke službe tvrtke QIAGEN ili svojeg lokalnog distributera.

Povijest revizije dokumenta

Revizija	Opis
R1, lipanj 2025.	Prvo izdanje.

Ograničeni licencni ugovor za QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel

Uporabom ovog proizvoda svaki kupac ili korisnik proizvoda pristaje na sljedeće uvjete:

1. Proizvod se može upotrebljavati samo u skladu s protokolima koji su isporučeni s proizvodom i ovim uputama za uporabu i namijenjen je samo za uporabu s komponentama koje su sadržane na panelu. Tvrtka QIAGEN ne daje nikakvu licenciju za svoje intelektualno vlasništvo za uporabu ili objedinjavanje komponenata ovog panela s bilo kojom komponentom koja nije sadržana u ovom panelu, osim kako je opisano u protokolima koji su isporučeni s proizvodom, koji se nalaze u ovim uputama za uporabu i drugim protokolima dostupnima na stranici www.qiagen.com. Neke od tih dodatnih protokola korisnici proizvoda tvrtke QIAGEN omogućili su drugim korisnicima proizvoda tvrtke QIAGEN. Tvrtka QIAGEN nije temeljito ispitala niti optimizirala te protokole. QIAGEN ne daje na njih nikakva jamstva niti jamči da ne krše prava trećih strana.
2. Osim izričito navedenih licencija, QIAGEN ne jamči da ovaj panel i/ili njegova uporaba ne krši prava trećih strana.
3. Ovaj panel i njegove komponente licencirani su samo za jednokratnu uporabu i ne smiju se ponovno upotrebljavati, prerađivati niti preprodavati.
4. Tvrtka QIAGEN odriče se svih drugih licencija, izričitih ili impliciranih, osim onih koje su izričito navedene.
5. Kupac i korisnik ovog panela potvrđuju da neće poduzeti niti dopustiti drugim osobama da poduzmu korake koji bi mogli dovesti do kršenja gore navedenih odredbi ili omogućiti njihovo kršenje. Tvrtka QIAGEN može provesti zabrane navedene u ovom Ugovoru o ograničenoj licenciji na bilo kojem sudu te će potraživati sve sudske troškove i troškove postupka istraživanja, uključujući troškove odvjetnika, za svaku radnju s ciljem provedbe ovog Ugovora o ograničenoj licenciji ili bilo kojeg svojeg prava intelektualnog vlasništva povezanog s panelom i/ili njegovim komponentama.

Za ažurirane uvjete licencije pogledajte web-mjesto www.qiagen.com.

Zaštitni znakovi: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (QIAGEN Group). Registrirani nazivi, zaštitni znakovi itd. upotrijebljeni u ovom dokumentu, čak i ako nisu posebno označeni kao takvi, ne smiju se smatrati zakonski nezaštićenima.

lipanj 2025. HB-3697-001 © 2025 QIAGEN, sva prava pridržana.

