

Návod na použitie panela QIAstat-Dx[®] Meningitis/ Encephalitis (ME) Panel

IVD

Na diagnostické použitie *in vitro*

Tento návod na použitie sa vzťahuje na:



REF

Verzia

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

6

691612

Verzia 1



0197



QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, NEMECKO

Obsah

Zamýšľané použitie	4
Zamýšľaný používateľ	5
Opis a princíp	6
Informácie o patogéne	6
Súhrn a vysvetlenie	17
Princíp postupu	19
Dodávané materiály	23
Obsah súpravy	23
Súčasti súpravy	23
Požadované materiály, ktoré sa nedodávajú	24
Platforma a softvér	24
Varovania a preventívne opatrenia	25
Bezpečnostné informácie	25
Preventívne opatrenia súvisiace s podávaním správ o verejnom zdraví	29
Likvidácia	30
Skladovanie a manipulácia s reagenciami	31
Stabilita pri používaní	31
Skladovanie vzoriek a manipulácia s nimi	32
Odber vzorky	32
Protokol	33
Kontrola kvality	33
Informácie o externej kontrole	33
Postup: Vzorky mozgovomiešneho moku	33
Interpretácia výsledkov	47
Interpretácia internej kontroly	47
Zobrazenie výsledkov pomocou analyzátoru QIAstat- Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0	48
Zobrazenie amplifikačných kriviek	51
Zobrazenie podrobností o teste	54
Výsledky prehliadania z predchádzajúcich testov	56

Interpretácia výsledkov patogénov	63
Obmedzenia	64
Charakteristiky účinnosti	67
Analytická účinnosť	67
Klinická účinnosť	105
Súhrn parametrov bezpečnosti a výkonu	123
Odkazy	124
Sprievodca riešením problémov	134
Symboly	135
Kontaktné informácie	138
Prílohy	139
Príloha A: Inštalácia súboru definície testu	139
Príloha B: Slovník	143
Príloha C: Zrieknutie sa záruk	145
Informácie o objednávaní	146
História revízie dokumentu	147

Zamýšľané použitie

Panel QIAstat- Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel je kvalitatívny multiplexný diagnostický test in vitro na báze nukleovej kyseliny založený na real-time PCR určený na použitie s analyzátormi QIAstat-Dx Analyzer 1.0 a QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Panel QIAstat-Dx ME Panel dokáže naraz detegovať a identifikovať niekoľko bakteriálnych, vírusových a kvasinkových nukleových kyselín zo vzoriek mozgovomiešneho moku odobratých lumbálnou punkciou od jednotlivcov s príznakmi a/alebo symptómami meningitídy a/alebo encefalitídy.

Nasledujúce organizmy sa identifikujú a diferencujú* pomocou panela QIAstat-Dx ME Panel: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* (opuzdrené), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, cytomegalovírus, vírus herpes simplex 1, vírus herpes simplex 2, ľudský herpetický vírus 6, enterovírus, ľudský parechovírus, vírus varicella-zoster a *Cryptococcus neoformans/gattii**.

QIAstat-Dx ME Panel je indikovaný ako pomôcka pri diagnostike konkrétnych činiteľov meningitídy a/alebo encefalitídy a výsledky sa musia použiť spolu ostatnými klinickými, epidemiologickými a laboratórnymi údajmi. Výsledky z panela QIAstat-Dx ME Panel nemajú slúžiť ako jediný základ pre diagnózu, liečbu alebo iné rozhodnutia týkajúce sa pacienta. Pozitívne výsledky nevylučujú koinfekciu s organizmami, ktoré nie sú zahrnuté v paneli QIAstat-Dx ME Panel. Nie všetky agensy infekcie CNS sú detegované týmto testom. Zistené činiteľ alebo činiteľá nemusia byť konečnou príčinou ochorenia. Negatívne výsledky nebránia infekcii centrálného nervového systému (CNS).

**Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii* nie je možné diferencovať.

QIAstat-Dx ME Panel nie je určený na testovanie vzoriek odobratých zo zdravotníckych pomôcok zavedených v CNS.

QIAstat-Dx ME Panel je určený na použitie v spojení so štandardnou kultúrou starostlivosti (napr. kultúra na regeneráciu organizmu, prípadne sérotypizáciu a testovanie antimikrobiálnej citlivosti).

Panel QIAstat-Dx ME Panel je určený na diagnostické použitie *in vitro* len laboratórnymi odborníkmi.

Zamýšľaný používateľ

QIAstat-Dx ME Panel je určený na diagnostické použitie *in vitro* len laboratórnymi odborníkmi.

Opis a princíp

Informácie o patogéne

Meningitída a encefalitída sú potenciálne devastачné ochorenia a môžu sa spájať s vysokou morbiditou a mortalitou¹. Meningitída je definovaná ako zápal mozgových blán, encefalitída je definovaná ako zápal mozgového parenchýmu a meningoencefalitída je definovaná ako zápal obidvoch týchto miest. Všetky tieto ochorenia môžu spôsobovať baktérie, vírusy alebo huby, pričom etiológia encefalitídy je najčastejšie vírusová². Klinické prejavy sú zvyčajne nešpecifické, pretože pacienti často trpia bolesťou hlavy, meniacim sa duševným stavom a v prípade meningitídy stuhnutosťou šije. Včasná diagnóza je nevyhnutná, pretože symptómy sa môžu prejaviť náhle a zhoršovať sa až po poškodenie mozgu, sluchu a/alebo stratu reči, slepotu alebo dokonca smrť. Liečba sa líši v závislosti od príčiny ochorenia, na vhodné určenie liečby je nevyhnutná identifikácia konkrétneho príčinného pôvodu.

Kazeta QIAstat-Dx ME Panel Cartridge umožňuje detekciu 16 bakteriálnych, vírusových a plesňových patogénnych cieľov, ktoré spôsobujú príznaky a/alebo symptómy meningitídy a/alebo encefalitídy. Testovanie vyžaduje malý objem vzorky a minimálny pracovný čas a výsledky sú k dispozícii približne za menej ako 80 minút.

Patogény, ktoré možno detegovať a identifikovať pomocou panela QIAstat-Dx ME Panel, sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1. Patogény detegovateľné panelom QIAstat-Dx ME Panel

Patogén	Klasifikácia (typ genómu)
<i>Escherichia coli</i> K1	Baktéria (DNA)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Baktéria (DNA)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Baktéria (DNA)

Tabuľka 1. Patogény detegovateľné panelom QIAstat-Dx ME Panel (pokračovanie)

Patogén	Klasifikácia (typ genómu)
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrený)	Baktéria (DNA)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Baktéria (DNA)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Baktéria (DNA)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Baktéria (DNA)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Baktéria (DNA)
Cytomegalovírus	Herpetický vírus (DNA)
Vírus herpes simplex 1	Herpetický vírus (DNA)
Vírus herpes simplex 2	Herpetický vírus (DNA)
Ľudský herpetický vírus 6	Herpetický vírus (DNA)
Enterovírus	Pikornavírus (RNA)
Ľudský parechovírus	Pikornavírus (RNA)
Vírus varicella-zoster	Herpetický vírus (DNA)
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i>	Kvasinky (DNA)

Escherichia coli K1

E. coli, gramnegatívny bacil z radu enterobaktérov, je jedným z najbežnejších organizmov nachádzajúcich sa v gastrointestinálnom trakte. Väčšina kmeňov *E. coli* je neškodných, no tie, ktoré exprimujú kapsulárny polysacharid K1, môžu spôsobiť extraintestinálne infekcie^{3,4}. Kmene *E. coli* s puzdrom K1 sú dominantné (~80 %) medzi izolátmi mozgovomiešneho moku od novorodencov s meningitídou⁵ a sú zodpovedné za ~40 % prípadov sepsy a ~80 % prípadov meningitídy v tejto populácii, pričom sa spájajú s mortalitou v 10 – 15 % prípadov a neurologickými následkami v 30 – 50 % prípadov⁶. Patogenéza *E. coli* K1 zahŕňa kolonizáciu sliznice gastrointestinálneho traktu a inváziu do intravaskulárneho priestoru⁷. Po dosiahnutí prahovej úrovne bakterémie *E. coli* K1 preniká hematoencefalickou bariérou (blood-brain

barrier, BBB) a napáda centrálny nervový systém (CNS)⁷. Keď baktérie vstúpia do CNS, vyvolávajú uvoľňovanie prozápalových a toxických zlúčenín, čo vedie k zvýšenej permeabilite BBB a pleocytóze, čo spôsobuje meningitídu⁸.

Haemophilus influenzae

H. influenzae, je gramnegatívny kokobacil, ktorý je možné rozdeliť na opuzdrené kmene, z ktorých poznáme šesť rôznych sérotypov (a až f), pričom každý exprimuje jedinečnú polysacharidovú kapsulu, ako aj neopuzdrené kmene alebo kmene bez priradeného typu⁹. K prenosu *H. influenzae* bežne dochádza prostredníctvom respiračných kvapôčok¹⁰. Z historického hľadiska predstavuje sérotyp b *H. influenzae* (Hib) hlavnú príčinu bakteriálnej meningitídy u detí do 5 rokov. V krajinách s konjugovanými vakcínami proti Hib v národných imunizačných programoch sa však miera incidencie znižila o viac ako 90 %¹¹⁻¹⁴. Po zavedení vakcinácie proti Hib dnes spôsobuje väčšinu invazívnych ochorení vo všetkých vekových skupinách *H. influenzae* bez priradeného typu¹⁰. *H. influenzae* bez priradeného typu môže spôsobiť ušné infekcie u detí a bronchitídu, za následok však môže mať aj invazívne ochorenie¹⁰. Sérotyp b je u ľudí najpatogénnejší a môže viesť k pneumónii, bakterémii, meningitíde, epiglotitíde, septickej artritíde, celulitíde, zápalu stredného ucha, hnisavej perikarditíde a menej často k endokarditíde a osteomyelitíde¹⁰. Infekcie ostatnými sérotypmi vedú k podobným chorobným procesom¹⁰.

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes je fakultatívne anaeróbna, tyčinkovitá, grampozitívna baktéria¹⁵. Z 12 identifikovaných sérotypov *L. monocytogenes* patrí viac ako 98 % izolátov z ľudskej listeriózy do štyroch sérotypov: 1/2a, 1/2b, 1/2c a 4b^{15,16}. K prenosu dochádza predovšetkým prostredníctvom kontaminovaných potravín, čo môže viesť k rozsiahlym prepuknutiam nákazy¹⁵, zatiaľ čo k prenosu z človeka na človeka môže dochádzať z matky na dieťa v maternici alebo pri narodení¹⁷. Invazívna listerióza postihuje prevažne tehotné ženy, osoby s oslabenou imunitou, ľudí v pokročilom veku a dojčatá a môže spôsobovať život ohrozujúce

ochorenia, ako je sepsa a meningitída¹⁸. Hoci je počet infekcií ročne pomerne nízky, odhaduje sa, že v roku 2010 sa vyskytlo približne 23 150 prípadov celosvetovo, mortalita infikovaných osôb je vysoká, odhaduje sa, že v roku 2010 to bolo 5 463 úmrtí celosvetovo, čo predstavuje 26,6 % všetkých prípadov¹⁹.

Mycoplasma pneumoniae

M. pneumoniae je malá baktéria z triedy Mollicutes, ktorá sa vyznačuje absenciou peptidoglykánovej bunkovej steny, čo spôsobuje rezistenciu voči mnohým antimikrobiálnym terapiám²⁰. *M. pneumoniae* je významnou príčinou infekcií dýchacích ciest a pneumónie získanej v komunite vo všetkých vekových skupinách. Vzhľadom na svoje mierne príznaky sa často označuje ako „chodiaca pneumónia“²⁰. Keďže sú infekcie *M. pneumoniae* nedostatočne diagnostikované, odhad počtu prípadov a úmrtí súvisiacich s *M. pneumoniae* je náročný^{21,22}. Odhaduje sa, že 25 % prípadov *M. pneumoniae* zahŕňa extrapneumonálne ochorenia, pričom najzávažnejšie je ochorenie postihujúce nervový systém (periférny aj centrálny). Tieto prípady predstavujú zdravotnú pohotovosť, pretože neuropatie centrálneho nervového systému súvisiace s *M. pneumoniae* môžu viesť k úmrtiu alebo pretrvávajúcim neurologickým problémom s významnými následkami na zdravie a podstatným znížením kvality života²³. *M. pneumoniae* je, žiaľ, náročné diagnostikovať, pretože kultivácia je komplikovaná a pomalá a sérologické testy sú pri identifikácii účinné iba v prípade, že je k dispozícii sérum z akútnej aj konvalescenčnej fázy²³.

Neisseria meningitidis (opuzdrený)

N. meningitidis alebo meningokok je aeróbný, gramnegatívny diplokok a hlavný patogén spôsobujúci bakteriálnu meningitídu²⁴. Trinásť séroskupín sa identifikovalo na základe antigenicity polysacharidovej kapsuly. Séroskupiny A, B, C, W, Y a X sú príčinou väčšiny prípadov invazívnych ochorení²⁵. Najinvazívnejšie kmene *N. meningitidis* sú zvyčajne opuzdrené, pretože puzdro poskytuje odolnosť voči protilátkam hostiteľa a zabraňuje fagocytóze^{24,26}. *N. meningitidis* sa prenáša asymptomaticky v nosohltanovej sliznici približne

u 10 % zdravých osôb a prenos prebieha kvapôčkovým aerosólom alebo sekrétni kolonizovaných osôb²⁷. Infekcie spôsobené touto baktériou môžu postihnúť osoby v každom veku, najvyšší výskyt je však u dojčiat a dospelavujúcich²⁸. Pomer prípadov a úmrtnosti pri meningokokovom ochorení je 10 – 15 %, a to aj pri primeranej antibiotickej liečbe²⁷. So zavedením vakcinácie výskyt meningokokových ochorení v niektorých krajinách, ako je USA a Holandsko, klesá^{29,30}, no sporadické aj epidemické prípady *N. meningitidis* sú stále registrované v krajinách, kde ešte nebola zavedená multivalentná vakcinácia proti meningokokom³¹.

Streptococcus agalactiae

Skupina B *Streptococcus* (streptokok skupiny B, GBS) je grampozitívny kok. Identifikovalo sa desať sérotypov na báze polysacharidov, pričom 97 % prípadov sa pripisuje piatim sérotypom (Ia, Ib, II, III a V)^{32,33}. GBS môže spôsobovať život ohrozujúce infekcie u novorodencov a dospelých s oslabenou imunitou. U novorodencov sa ochorenie s včasným (< 7 dní) a neskorým (7 – 90 dní) nástupom môže prejaviť ako bakterémia, sepsa, pneumónia a meningitída³⁴. U dospelých sa závažné infekcie môžu prejaviť ako bakterémia a infekcie mäkkých tkanív^{35,36}, GBS je však menej častá príčina bakteriálnej meningitídy, ktorá sa vyskytuje najmä u osôb s inými ochoreniami, ako je imunokompromitovaný stav, únik mozgovomiešneho moku a endokarditída³⁷. Asymptomatické prenášanie GBS v gastrointestinálnom a genitálnom trakte je bežné³⁴. Keďže je táto baktéria hlavným prispievateľom k celosvetovo nepriaznivým výsledkom u matiek a novorodencov³⁸, WHO odporúča podávanie antibiotík počas pôrodu ženám, u ktorých sa počas tehotenstva detegovali kolónie GBS³⁹.

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae je grampozitívny, opuzdrený diplokok s viac ako 90 známymi sérotypmi identifikovanými na základe antigénnych rozdielov v kapsulárnom polysacharide⁴⁰. *S. pneumoniae* je bežný nosový komenzálny mikroorganizmus, ktorý sa vyskytuje u približne

20 – 40 % detí a 5 – 10 % dospelých, takisto je však významnou príčinou ochorenia slizníc aj invazívnych ochorení^{40,41} a jednou z hlavných príčin bakteriálnej meningitídy^{40,42}. WHO odhaduje, že na pneumokokové ochorenie zomiera každý rok približne 1 milión detí⁴³. Hoci zavedenie pneumokokových konjugovaných vakcín dramaticky znížilo výskyt invazívnych pneumokokových ochorení vrátane meningitídy^{44,45,46}, prípady pneumokokových meningitíd vyvolaných sérotypmi, proti ktorým sa nevakcinuje, rastú, čo znižuje celkový účinok vakcinácie^{46,47,48}. Znepokojujúce je, že sa pozoroval výrazný nárast prevalencie rezistencie na antibiotiká u sérotypov, proti ktorým sa nevakcinuje, vrátane rezistencie na penicilín a erytromycín⁴⁸. V súčasnosti sú dostupné dva typy vakcinácie proti *Streptococcus pneumoniae*: pneumokoková konjugovaná vakcína 13 a pneumokoková polysacharidová vakcína 23, ktoré sa odporúčajú pre deti ≤ 2 rokov a dospelých ≥ 65 rokov. Okrem toho sa vakcinácia odporúča pre vysokorizikové skupiny obyvateľstva⁴⁰.

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes je grampozitívna baktéria, označovaná aj ako skupina A *Streptococcus* (GAS), spájaná so závažnými ochoreniami, ktoré vedú k vysokej morbidite a mortalite⁴⁹. K infekcii *S. pyogenes* môže dôjsť prenosom z osoby na osobu (slinné/nosové sekréty, kontakt s kožou) alebo priamo z prostredia cez narušenú ochrannú bariéru, napríklad poranenie kože⁵⁰. Infekcie *S. pyogenes* centrálného nervového systému sú relatívne zriedkavé⁵¹, pričom štúdie uvádzajú mieru približne 1 % všetkých prípadov bakteriálnej meningitídy vyvolanej *S. pyogenes*⁵²⁻⁵⁵, sú však spojené so zvýšenou mortalitou a morbiditou⁵⁴. V holandskej štúdii, ktorá sa konala v rokoch 2006 až 2013, GAS spôsobil meningitídu u 26 z 1 322 pacientov s bakteriálnou meningitídou získanou v komunite. Z týchto 26 pacientov zomrelo 5 (19 %) a 11 (52 %) z 21 preživších pacientov postihli neurologické následky⁵⁴. Podobne aj brazílska štúdia uvádza nízky výskyt meningitídy vyvolanej GAS u pediatickej populácie, no s mierou úmrtnosti 43 % v rokoch 2003 až 2011⁵⁵. Infekcia *S. pyogenes* môže spôsobiť lokalizované neinvazívne ochorenia, ako je faryngitída a impetigo, a invazívne ochorenia, ako je nekrotizujúca fasciitída a syndróm toxického šoku^{49,50}. Nedostatočná antibiotická liečba *S. pyogenes* môže viesť k rozvoju akútnej

reumatickej horúčky⁵⁰. Prevalencia infekcie je vyššia u detí než dospelých, ochorenie u novorodencov je však menej časté⁵⁶. V súčasnosti neexistuje žiadna vakcína proti *S. pyogenes*, jej vývoj je však identifikovaný ako priorita v rámci Iniciatívy WHO pre výskum vakcín⁵⁷.

Cytomegalovírus

CMV, známy aj ako ľudský herpetický vírus typu 5, je lineárny zapuzdrený vírus s dvojvláknovou DNA z podčeľade beta Herpesviridae^{58,59}. CMV je bežný ľudský patogén, ktorý infikuje najmenej 50 – 80 % dospelých do 40 rokov a prenáša sa priamym kontaktom s infekčnými telesnými tekutinami⁶⁰. Infekcia CMV je u zdravých jedincov zvyčajne asymptomatická alebo sa prejavuje príznakmi vrátane horúčky, bolesti hrdla, únavy, opuchnutých žliaz a občas aj mononukleózy alebo hepatitídy⁶⁰. U imunokompromitovaných osôb a novorodencov však môže infekcia CMV viesť k systémovému ochoreniu s komplikáciami⁵⁹. CMV je najčastejšou príčinou vrodenej infekcie a môže spôsobiť významnú morbiditu^{60,61}. Po primárnej infekcii sa CMV dostane do latentného stavu primárne v myeloidných bunkách, z ktorého sa môže opakovane aktivovať rôznymi stimulmi vrátane imunosupresie spôsobenej liečbou alebo ochorením^{58,59}. Hoci je CMV zriedkavou príčinou infekcie CNS^{62,63}, imunokompromitovaní pacienti (napr. pacienti s HIV s nízkym počtom buniek CD4 alebo príjemcovia transplantátov) majú vyššiu náchylnosť na invazívny CMV, a to ako z primárnej infekcie, tak aj z opakovanej aktivácie latentného ochorenia⁶³.

Vírus herpes simplex 1/vírus herpes simplex 2

HSV-1 a HSV-2 sú lineárne zapuzdrené vírusy s dvojvláknovou DNA z podčeľade alfa Herpesviridae⁶⁴ a majú približne 50 % homológiu sekvencie⁶⁵. HSV-1 a HSV-2 môžu infikovať rovnaké tkanivá a spôsobiť podobné ochorenia, každý z nich však má predispozíciu k špecifickým miestam a ochoreniam. HSV-1 sa prevažne, no nie výlučne, spája s infekciami ústnej dutiny, zatiaľ čo HSV-2 sa spája najmä s léziami genitálií⁶⁶. V roku 2020 bolo HSV-1 na akomkoľvek mieste infikovaných odhadovane 3,8 miliardy ľudí, čo

predstavuje približne 64,2 % svetovej populácie do 50 rokov, a genitálnym HSV-2 bolo postihnutých odhadovane 519,5 milióna ľudí, čo predstavuje približne 13,3 % ľudí vo veku 15 – 49 rokov⁶⁶.

U imunokompromitovaných jedincov môže infekcia HSV viesť k závažným komplikáciám, ako je encefalitída, meningitída a meningoencefalitída^{66,67}. Odhaduje sa, že HSV spôsobuje 11 – 22 % vírusových encefalitíd⁶⁷ a patrí k najčastejším príčinám smrteľnej encefalitídy na celom svete. Odhadovaný výskyt encefalitídy vyvolanej HSV je 2,3 prípadu/milión ľudí ročne, pričom HSV-1 predstavuje 95 % všetkých prípadov⁶⁸. HSV môže spôsobiť infekciu buď počas primárnej infekcie, alebo opakovanou aktiváciou latentného vírusu v centrálnom nervovom systéme^{64,69}. HSV-2 môže takisto spôsobiť opakované epizódy meningitídy, nazývané Mollaretova meningitída⁶⁹. V zriedkavých prípadoch sa môže HSV-1 a HSV-2 preniesť z matky na dieťa počas pôrodu, čo spôsobuje novorodenecký herpes⁶⁶.

Vzhľadom na závažnosť encefalitídy vyvolanej HSV a novorodeneckých infekcií vyvolaných HSV odporúčania naznačujú, že negatívne výsledky PCR sa majú hodnotiť v spojení s celým klinickým scenárom vrátane výsledkov iných testov a nemajú sa používať samostatne na vylúčenie invazívneho herpetického ochorenia a ukončenie liečby^{70,71}.

Ľudský herpetický vírus 6

HHV-6A a HHV-6B sú lineárne dvojvláknové vírusy z rodu Roseolovirus podčeľade β -herpetického vírusu^{72,73}. HHV-6 je všadeprítomný, pričom viac ako 95 % populácie na celom svete získa do dospelosti séropozitivitu na HHV-6A, HHV-6B alebo oba varianty⁷⁴. Infekcie HHV-6B sa zvyčajne vyskytujú v detstve, typicky pred dosiahnutím veku troch rokov, a vo všeobecnosti sa prejavujú miernymi príznakmi, ako je horúčka, nepokoj, hnačka, vyrážka a šiesta choroba^{72,75,76}. HHV-6A je epidemiologicky slabo charakterizovaný, vo všeobecnosti sa však predpokladá, že spôsobuje infekcie v neskoršom veku, pričom správy ho spájajú s asymptomatickými aj symptomatickými infekciami a rôznou séroprevenciou na celom svete⁷⁴.

Tak ako všetky herpetické vírusy, aj HHV-6 u svojich hostiteľov spôsobuje celoživotnú latentnú infekciu. Na rozdiel od iných ľudských herpetických vírusov sa HHV-6 dokáže integrovať do chromozómov a prenášať prostredníctvom Mendelizmu, čoho výsledkom je vírusová DNA v každej nukleovanej bunke v tele. Približne 1 % populácie je nositeľom chromozomálne integrovaného HHV-6 (ciHHV-6)⁷⁷.

HHV-6 sa môže opakovane aktivovať, najčastejšie u imunosuprimovaných jedincov, a spája sa s ochoreniami centrálneho nervového systému (napr. encefalitída), hepatitídou, pneumonitídou a odmietnutím transplantovaných orgánov^{78,79}. Detekcia HHV-6 v mozgovomiešnom moku však môže predstavovať diagnostickú výzvu, keďže sa často pozorovala detekcia latencie, subklinickej opakovanej aktivácie alebo chromozomálne integrovaného HHV-6⁸⁰. Laboratórna identifikácia HHV-6 u imunokompromitovaných jedincov, pacientov, ktorí podstúpili alogénnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek, alebo imunokompetentných detí s atypickými prejavmi alebo komplikáciami však môže pomôcť formulovať konečnú diagnózu za predpokladu, že sa diagnostické výsledky interpretujú v klinickom kontexte pacienta^{81,82}.

Enterovírus

Enterovírus je rod vírusov s jednovláknovou RNA s pozitívnou polaritou, ktoré sa spájajú s viacerými ľudskými ochoreniami⁸³. Enterovírus sa môže prenášať nazofaryngeálnym sekrétom⁸⁴ a u ľudí spôsobuje široké spektrum ochorení vrátane ochorení dýchacích ciest, gastrointestinálneho traktu a centrálneho nervového systému^{84,85}. Príznaky sú zvyčajne mierne a môžu zahŕňať horúčku, nádchu, kašeľ, kýchanie a bolesť svalov⁸⁴. Osoby s oslabenou imunitou a deti s astmou sú však vystavení riziku závažných príznakov v dôsledku enterovírusových infekcií^{84,85}. Odhaduje sa, že enterovírusy spôsobujú 1 – 4 % prípadov vírusovej encefalitídy⁸⁶ a sú najdôležitejšou príčinou vírusovej meningitídy u dojčiat, pričom štúdie naznačujú, že enterovírusy môžu byť zodpovedné až za 90 % všetkých prípadov s identifikovaným etiologickým agensom⁸⁷. Enterovírus D68 a enterovírus A71 (niekedy označovaný ako non-polio enterovírus) sa podieľajú na závažných

sekundárných neurologických následkoch infekcie vrátane aseptické meningitídy, encefalitídy, akútnej ochabnutej paralýzy a akútnej ochabnutej myelitídy⁸⁸. V roku 2014 viedla celoštátna epidémia enterovírusu D68 v Spojených štátoch, prevažne u detí, k viac ako 1 300 laboratórne potvrdeným prípadom závažnej infekcie⁸⁴. Počas tejto epidémie bola akútna ochabnutá myelitída diagnostikovaná približne 100 pacientom⁸⁶ a u mnohých z nich nedošlo k úplnému zotaveniu⁸⁹.

Ľudský parechovírus

Ľudský parechovírus (HPeV) je malý nezapuzdrený RNA vírus z čeľade Picornaviridae. Identifikovalo sa devätnásť genotypov^{90,91}, pričom sérologické štúdie ukazujú, že > 90 % detí sa infikovalo aspoň jedným typom HPeV do veku dvoch rokov⁹². Genotyp 1 HPeV predstavuje najrozšírenejší typ a vo všeobecnosti spôsobuje mierne gastrointestinálne a respiračné ochorenia⁹³, zatiaľ čo genotyp 3 sa typicky spája so závažnejšími prejavmi, ako je sepsa a meningitída, najmä u detí mladších ako tri mesiace^{91,93}. HPeV patrí k hlavným identifikovaným etiologickým agensom vírusovej meningitídy u dojčiat a hoci má vo všeobecnosti dobrú mieru prežitia, údajne sa spája s potenciálnym neurovývojovým poškodením, ktoré si vyžaduje následné vyšetrenie⁹⁴. Prenos prebieha fekálno-orálnou cestou od asymptomatických aj symptomatických infikovaných jedincov⁹¹. Infekcie HPeV sú u starších detí a dospelých zriedkavé⁹³.

Vírus varicella-zoster

Vírus varicella-zoster (VZV), známy aj ako ľudský herpetický vírus typu 3, je lineárny zapuzdrený vírus s dvojvláknovou DNA z podčeľade alfa Herpesviridae^{95,96}. Primárna infekcia spôsobuje ovčie kiahne (varicella), počas ktorých VZV vytvára latentnú infekciu v gangliových neurónoch^{96,97}. U zdravých detí majú ovčie kiahne zvyčajne mierny, spontánny a nekomplikovaný priebeh, ktorý je charakterizovaný horúčkou, malátnosťou a srbivou vyrážkou postupujúcou z makulárnych do vezikulárnych lézií⁹⁷. Dojčatá, dospievajúci, dospelí, osoby s oslabenou imunitou a tehotné ženy sú vystavení riziku vzniku

závažnejšieho priebehu ochorenia a majú vyšší výskyt komplikácií vrátane pneumónie, encefalitídy a progresívnej varicelly^{96,98}. Opakovaná aktivácia a replikácia VZV v dôsledku zvyšujúceho sa veku alebo imunosupresie spôsobuje herpes zoster (HZ, pásový opar) v tkanivách inervovaných postihnutými neurónmi. HZ sa vyznačuje bolesťou a jednostrannou vyrážkou⁹⁵⁻⁹⁷, pričom najčastejšou komplikáciou je postherpetická neuralgia. Medzi ďalšie komplikácie patrí postihnutie očí, bakteriálna superinfekcia lézií, paralýza lebečných/periférnych nervov a postihnutie vnútorných orgánov, ako je meningoencefalitída, pneumonitída, hepatitída a akútna nekróza sietnice⁹⁵⁻⁹⁷.

VZV môže vyvolávať široké spektrum rôznych prejavov CNS vrátane encefalitídy, meningitídy, cerebelitídy, myelitídy a Ramsay-Huntovho syndrómu⁹⁸. Odhaduje sa, že VZV spôsobuje 4 – 14 % vírusových encefalitíd a je druhou najčastejšou príčinou vírusovej meningitídy po enterovírusoch v rozvinutých krajinách⁹⁹. VZV je vysoko nákazlivý a prenáša sa kvapôčkami z dýchacích ciest, aerosólmi alebo priamym kontaktom.

Cryptococcus neoformans/gattii

Cryptococcus neoformans a *Cryptococcus gattii* sú environmentálne huby a dva etiologické agensy kryptokokózy¹⁰⁰. Infekciu spôsobuje vdýchnutie vysušených kvasinkových buniek prenášaných vzduchom, prípadne pohlavne produkovaných bazidiospór^{101- 103}. *C. neoformans* má globálne rozšírenie a zvyčajne sa nachádza v pôde, na rozkladajúcom sa dreve, v dutinách stromov alebo vo vtáčom truse^{101,102}. U imunokompetentných jedincov sú infekcie minimálne symptomatické a rýchlo odznejú^{101,104}. U imunokompromitovaných jedincov sa môže *C. neoformans* šíriť z pľúc, prechádzať hematoencefalickou bariérou a viesť ku kryptokokovej meningoencefalitíde¹⁰¹. Medzi príznaky kryptokokovej meningitídy patrí bolesť hlavy, horúčka, bolesť krku, nevoľnosť, vracanie, fotofóbia a zmätenosť alebo zmeny správania¹⁰³. *C. neoformans* je najčastejším oportunistickým plesňovým patogénom centrálneho nervového systému pozorovaným u HIV pozitívnych pacientov a kryptokoková meningitída sa považuje za indikátor ochorenia pri naplnení AIDS¹⁰⁴. U pacientov žijúcich s

HIV sa ročne vyskytne odhadovane 220 000 prípadov kryptokokovej meningitídy, ktorá má za následok 181 000 úmrtí, prevažne v subsaharskej Afrike¹⁰⁵.

C. gattii prežíva v pôde a na niektorých stromoch, predovšetkým v tropických a subtropických oblastiach po celom svete, nachádza sa však aj v kontinentálnej Britskej Kolumbii, na Vancouverom ostrove, na severozápadnom tichomorskom pobreží USA (Oregon a Washington) a v Kalifornii¹⁰³. V štúdiách z Austrálie, Papuy-Novej Guiney, Britskej Kolumbie, Kanady a severozápadného tichomorského pobrežia USA bola miera mortality u pacientov s infekciou *C. gattii* v rozmedzí od 13 % do 33 %¹⁰⁶. Infekcie *C. gattii* môžu postihnúť imunokompromitovaných aj imunokompetentných hostiteľov, pričom v rôznych regiónoch sveta sú identifikované rôzne súvisiace rizikové faktory¹⁰⁷.

Súhrn a vysvetlenie

Opis kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

Kazeta QIAstat-Dx ME Panel Cartridge je jednorazová plastová pomôcka, ktorá umožňuje vykonanie úplne automatických molekulárnych testov a identifikáciu nukleových kyselín z niekoľkých činidiel priamo zo vzoriek mozgovomiešneho moku. Medzi hlavné vlastnosti kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge patrí kompatibilita so vzorkou tekutiny, hermetickým uzavretím vopred naplnených reagensí potrebných na testovanie a skutočnou mobilitou. Všetky kroky počas prípravy vzoriek a testovania sa vykonávajú v kazete.

Všetky reagensie potrebné na úplné vykonanie testu sú predinštalované a obsiahnuté v kazete QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Používateľ nemusí prísť do styku so žiadnymi reagensiami resp. s nimi manipulovať. Počas testu sa s reagensiami manipuluje v kazete v analytickom module QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 pomocou pneumaticky ovládaných mikrofluidík a nedochádza k priamemu kontaktu s mechanizmom. Analyzátor QIAstat-Dx Analyzer 1.0 a analyzátor QIAstat-Dx Analyzer 2.0 obsahujú

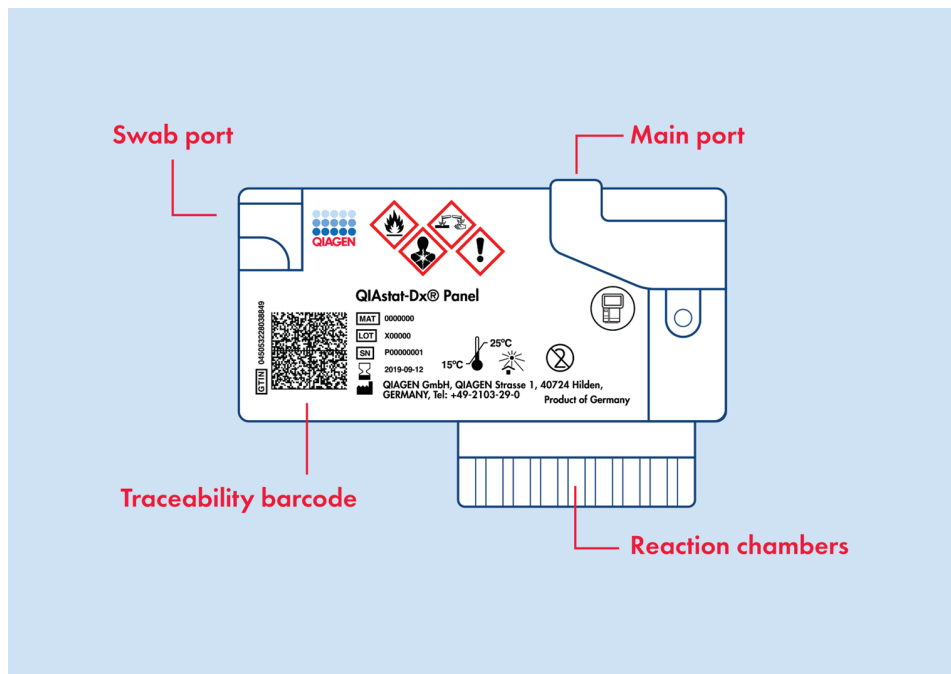
vzduchové filtre pre privádzaný aj odvádzaný vzduch, čím chránia životné prostredie. Po testovaní je kazeta stále hermeticky uzavretá, čo výrazne zlepšuje jej bezpečnú likvidáciu.

Vo vnútri kazety sa automaticky vykoná niekoľko krokov za použitia pneumatického tlaku na prenos vzoriek a tekutín cez prenosovú komoru do určených miest.

Po vložení kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge so vzorkou do analyzátorov QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 sa automaticky vykonajú nasledujúce kroky testu:

- Resuspendovanie internej kontroly
- Rozklad bunky použitím mechanických a chemických prostriedkov
- Membránová purifikácia nukleovej kyseliny
- Zmiešanie purifikovanej nukleovej kyseliny s lyofilizovanými reagentami prvej zmesi
- Prenos určených alikvotných častí eluátu/prvej zmesi do jednotlivých reakčných komôrok
- Vykonanie multiplexného overenia real-time RT-PCR v každej reakčnej komore.

Poznámka: Zvýšená fluorescencia indikujúca detekciu cieľového analytu, sa zisťuje priamo v každej reakčnej komore.



Obrázok 1. Usporiadanie kazety QIAstat-Dx Panel Cartridge a jej vlastnosti.

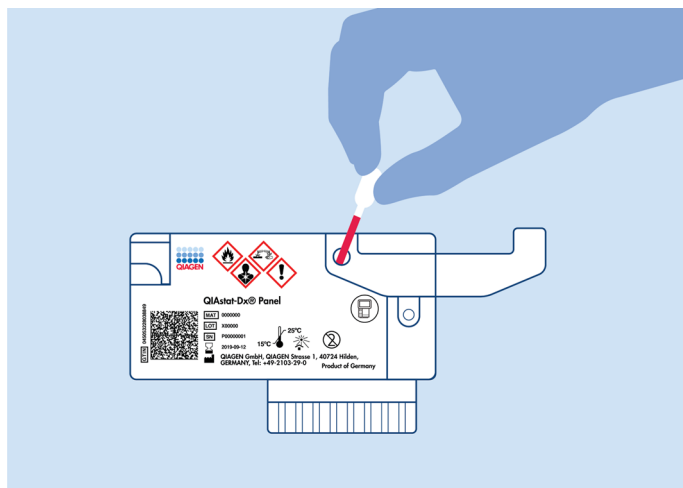
Poznámka: Tampónový port sa nepoužíva pre test panela QIAstat-Dx ME Panel.

Princíp postupu

Popis postupu

Diagnosticke testy s panelom QIAstat-Dx ME Panel sa vykonávajú na analyzátore QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Všetky kroky prípravy a analýzy vzorky sa automaticky vykonávajú na analyzátore QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Vzorky sa zbierajú a vkladajú manuálne do kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Na prenos vzorky do hlavného portu sa používa prenosová pipeta (Obrázok 2).



Obrázok 2. Dávkovanie vzorky do hlavného portu.

Odber vzoriek a zavedenie kazety

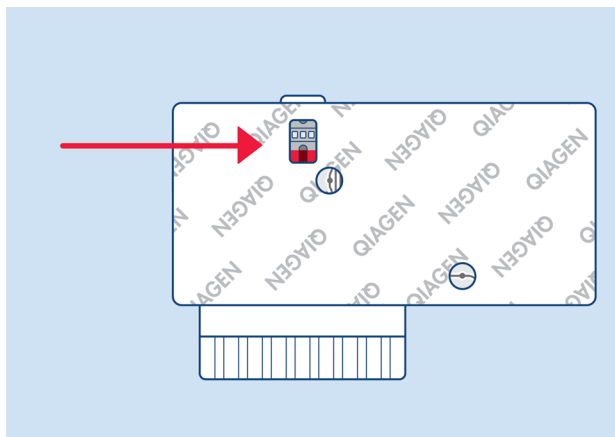
Odber vzoriek a ich následné naplnenie do kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge by mali vykonávať pracovníci vyškolení na bezpečnú manipuláciu s biologickými vzorkami.

Súčasťou sú nasledujúce kroky, ktoré musí vykonať používateľ:

1. Odoberte vzorku mozgovomiešneho moku.
2. Informácie o vzorke ručne zapíšte alebo pripevnite štítok vzorky na vrchnú stranu kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
3. Vzorku mozgovomiešneho moku vložte ručne do kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

200 µl vzorky sa prenesie do hlavného portu kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge s použitím jednej z priložených prenosových pipiet. Ak sa všetkých šesť pipiet dodaných v súprave minulo, použite alternatívne a delené pipety.

Poznámka: Pri vkladaní vzorky mozgovomiešneho moku vykoná používateľ vizuálnu kontrolu okienka kontroly vzorky (pozri obrázok nižšie), aby sa potvrdilo, že vzorka tekutiny bola vložená (Obrázok 3).



Obrázok 3. Okienko na kontrolu vzorky (červená šípka).

4. Naskenujte čiarový kód vzorky a QR kód kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge do analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Dôležité: Neskenujte čiarový kód z obalu kazety.

5. Kazeta QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sa vloží do analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
6. Test sa spustí v analyzátore QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Príprava vzorky, amplifikácia a detekcia nukleovej kyseliny

Extrakcia, amplifikácia a detekcia nukleových kyselín vo vzorke sa vykonáva automaticky analyzátorom QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

1. Vzorka sa homogenizuje a bunky sa lyzujú v lyzačnej komore kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, ktorá obsahuje rotor, ktorý sa otáča vysokou rýchlosťou.
2. Nukleové kyseliny sa purifikujú z lyzovanej vzorky väzbou na membránu z oxidu kremičitého v purifikačnej komore kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge v prítomnosti chaotropných solí a alkoholu.
3. Purifikované nukleové kyseliny sa eluujú z membrány v purifikačnej komore a zmiešajú sa s lyofilizovanou chémiou PCR v suchej chemickej komore kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
4. Zmes vzorky a PCR reagensí sa dispenzuje do PCR komôrok kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, ktoré obsahujú lyofilizované priméry a sondy špecifické pre daný test.
5. Analyzátor QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 vytvára optimálne teplotné profily na vykonávanie efektívnej multiplexnej real-time RT-PCR a vykonáva merania fluorescence v reálnom čase na generovanie amplifikačných kriviek.
6. Softvér analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 interpretuje výsledné údaje a procesné kontroly a dodá testovací protokol.

Dodávané materiály

Obsah súpravy

QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	
Katalógové č.	691612
Počet testov	6
Kazeta QIAstat-Dx ME Panel Cartridge*	6
Prenosové pipety†	6
* 6 jednotlivo balených kaziet obsahujúcich všetky reagentie potrebné na prípravu vzorky a multiplexnú real-time RT PCR plus internú kontrolu.	

† 6 jednotlivo zabalených prenosových pipiet na dávkovanie vzorky tekutiny do kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Súčasti súpravy

Hlavné komponenty súpravy sú vysvetlené nižšie.

Tabuľka 2. Aktívne zložky

Reagencia	Aktívna zložka	Koncentrácia (% hm./hm.)
Kazeta QIAstat-Dx ME Panel Cartridge	Interná kontrola	40 000 – 60 000 CFU/kazeta
	Proteináza K	≥ 0,1 % – < 1 %
	Reverzná transkriptáza	20 – 100 U/kazeta
	dNTPs	1 – 5 mM
	DNA polymeráza	10 – 100 U/kazeta
	Cieľové špecifické priméry	100 – 1 000 µm
	Detekčná sonda označená cieľovým špecifickým fluoroforom	100 – 1 000 µm

Požadované materiály, ktoré sa nedodávajú

Platforma a softvér

Dôležité: Pred použitím zabezpečte, aby sa prístroje skontrolovali a nakalibrovali podľa odporúčaní výrobcu.

Panel QIAstat-Dx ME Panel je navrhnutý na použitie s analyzátorom QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Pred začatím testu sa uistite, že máte k dispozícii nasledovné:

- Analyzátor QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (najmenej jeden operačný modul a jeden analytický modul) so softvérom verzie 1.4 alebo 1.5* ALEBO analyzátor QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (najmenej jeden operačný modul PRO a jeden analytický modul) so softvérom verzie 1.6 alebo novšej
- *Používateľská príručka k analyzátoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0* (na použitie so softvérom verzie 1.4 alebo 1.5) ALEBO *používateľská príručka k analyzátoru QIAstat-Dx Analyzer 2.0* (na použitie so softvérom verzie 1.6 alebo novšej)
- Najnovší softvérový súbor definície testu QIAstat- Dx pre QIAstat- Dx ME Panel inštalovaný v operačnom module alebo operačnom module PRO

Poznámka: Softvér aplikácie verzie 1.6 alebo novšej nie je možné nainštalovať v analyzátoch QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

* Ako alternatíva k prístrojom QIAstat-Dx Analyzer 1.0 môžu byť použité prístroje DiagCORE® Analyzer fungujúce so softvérom QIAstat-Dx verzie 1.4 alebo 1.5.

Varovania a preventívne opatrenia

Vezmite na vedomie, že môžete byť požiadaní, aby ste si našťudovali miestne nariadenia pre nahlasovanie vážnych incidentov, ktoré vznikli v súvislosti s pomôckou, výrobcovi a regulačnému orgánu, ku ktorému používateľ a/alebo pacient prináleží.

- Panel QIAstat-Dx ME Panel je určený na diagnostické použitie *in vitro*.
- QIAstat-Dx ME Panel majú používať laboratórni odborníci vyškolení na používanie analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Bezpečnostné informácie

- Počas práce s chemikáliami noste vždy vhodný laboratórny plášť, jednorazové rukavice a ochranné okuliare. Ďalšie informácie nájdete v príslušných kartách bezpečnostných údajov (KBÚ). Tieto materiály sú k dispozícii on-line v praktickom a kompaktnom formáte PDF na adrese www.qiagen.com/safety. Na tejto adrese môžete vyhľadať, zobrazíť a vytlačiť kartu bezpečnostných údajov (KBÚ) pre každú súpravu QIAGEN a jej súčasti.
- Dodržiavajte štandardné laboratórne postupy na udržanie čistoty pracovného priestoru a bez kontaminácie. Usmernenia sú spracované v publikáciách, ako sú Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories od Európskeho centra pre prevenciu a kontrolu chorôb (www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety).
- Vzorky sú potenciálne infekčné. Pri manipulácii s biologickými vzorkami dodržiavajte bezpečnostné postupy svojej inštitúcie. Odpad vzoriek a testov likvidujte podľa miestnych bezpečnostných postupov.
- Vždy používajte vhodné osobné ochranné pomôcky a dodržiavajte bezpečnostné postupy svojej inštitúcie pre manipuláciu s biologickými vzorkami. So všetkými vzorkami,

kazetami a pipetami manipulujte s vedomím, že môžu prenášať infekčné agensy.

- So všetkými vzorkami, kazetami a pipetami manipulujte s vedomím, že môžu prenášať infekčné agensy. Zásadne dodržiavajte bezpečnostné opatrenia, ako je uvedené v príslušných pokynoch, ako je napríklad Klinický a laboratórny inštitút pre normalizáciu Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI) Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guidelines (Ochrana pracovníkov laboratórií pred pracovnými infekciami; Schválené usmernenie) (M29) alebo iné vhodné dokumenty poskytované miestnymi úradmi.
- Kazeta QIAstat-Dx ME Panel Cartridge je uzavreté zariadenie na jednorazové použitie, ktoré obsahuje všetky činidlá potrebné na prípravu vzorky a multiplexnú real-time RT-PCR v analyzátore QIAstat-Dx Analyzer 1.0 a QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Nepoužívajte kazetu QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, ktorá je po dátume expirácie, je zjavne poškodená alebo z ktorej uniká tekutina.
- Vzorky, použité alebo poškodené kazety a prenosové pipety zlikvidujte v súlade so všetkými národnými, štátnymi a miestnymi zdravotnými a bezpečnostnými predpismi a zákonmi.

Núdzové informácie

CHEMTREC

Mimo USA a Kanady +1 703-527-3887

Preventívne opatrenia

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



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

Laboratórne preventívne opatrenia

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

- Vzorky sa musia spracovať v biologicky bezpečnej skrini alebo na podobnom čistom povrchu, ktorý zabezpečí ochranu používateľa. Ak sa biologicky bezpečná skriňa nepoužíva, je potrebné pri príprave vzoriek použiť nevetranú skriňu (napr. pracovná stanica AirClean PCR), ochranu pred striekaním (napr. ochrany pred striekaním Bel-Art Scienceware) alebo tvárový štít.
- Biologicky bezpečná skriňa, ktorá sa používa na testovanie patogénov (napr. kultúra), sa nesmie použiť na prípravu vzorky alebo naloženie kazety.
- Pred spracovaním vzoriek dôkladne vyčistite pracovný priestor vhodným čistiacim prostriedkom, ako napríklad čerstvo pripravené 10 % bielidlo alebo podobný dezinfekčný prípravok. Aby ste predišli vytvoreniu usadenín a potenciálnemu poškodeniu vzorky alebo pôsobeniu dezinfekčných prípravkov, dezinfikované povrchy umyte vodou.
- So vzorkami a kazetami je potrebné manipulovať naraz.
- Na vybratie materiálov z veľkoobjemových obalov používajte rukavice a obaly znova zatvorte, keď ich už nepoužívate.
- Medzi každou vzorkou si vymeňte rukavice a pracovný priestor vyčistite.
- Použité kazety zlikvidujte do vhodnej nádoby na biologický odpad po dokončení cyklu.
- S kazetami po testovacích cykloch zbytočne nemanipulujte.
- Zabráňte poškodeniu kazety (ďalšie informácie o manipulácii s poškodenými kazetami nájdete v „Bezpečnostné informácie“ na strane 25).
- Na vybratie materiálov z veľkoobjemových obalov použite rukavice a keď ich nepoužívate, znova ich zatvorte.

Kvôli citlivosti detekcie patogénov panela QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel a v rámci prevencie kontaminácie vzorky je dôležité dodržiavať štandardné mikrobiologické laboratórne postupy. Klinický laboratórny personál môže byť zdrojom patogénov (napr. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, HSV-1 atď.), ktoré je možné detegovať panelom QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel.

Ku kontaminácii vzorky môže dôjsť počas jej odberu, prepravy alebo testovania. Odporúča sa dodržať najlepšie postupy pri manipulácii so vzorkou a testovaní, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie, ktoré môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Ďalšie preventívne opatrenia môžu zahŕňať ďalšie osobné ochranné prostriedky, ako napríklad rúško, najmä pri výskyte príznakov alebo symptómov respiračnej infekcie alebo bolesti/oparu pri aktívnom herpese.

Preventívne opatrenia súvisiace s podávaním správ o verejnom zdraví

Štátne a miestne orgány verejného zdravotníctva zverejnili vo svojich jurisdikciách usmernenia pre oznamovanie chorôb podliehajúcich hláseniu (napr. podľa Úradného vestníka Európskej únie 6.7.2018 L 170/1 zoznam zahŕňa ochorenie listeriózu, ako aj invazívne ochorenia spôsobené *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*), aby sa určili potrebné opatrenia na overenie výsledkov na identifikáciu a sledovanie ohnisk a na epidemiologické vyšetrenia. Laboratória nesú zodpovednosť za dodržiavanie štátnych a miestnych predpisov upravujúcich odosielanie klinického materiálu alebo izolátov v prípade pozitívnych vzoriek do štátnych verejných zdravotníckych laboratórií.

Likvidácia

Zlikvidujte ako nebezpečný odpad v súlade s miestnymi a národnými nariadeniami. Toto platí aj pre nepoužité výrobky. V prípade poškodenej kazety si pozrite „Bezpečnostné informácie“ na strane 25.

Postupujte podľa odporúčaní uvedených v karte bezpečnostných údajov (KBÚ).

Skladovanie a manipulácia s reagensiami

Kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge skladujte v suchom, čistom skladovacom priestore pri izbovej teplote (15 – 25 °C). Kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge alebo prenosové pipety nevyberajte z balení skôr ako pred použitím. Po vybratí kazety z vrečka je potrebné ju chrániť pred slnečným svetlom. Za týchto podmienok môžu byť kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge skladované až do dátumu expirácie vytlačeného na jednotlivých obaloch. Dátum expirácie je tiež obsiahnutý v čiarovom kóde kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge a je načítaný ME Panel, keď je kazeta vložená do prístroja na spustenie testu.

Pozornosť by sa mala venovať dátumom expirácie a podmienkam skladovania vytlačeným na škatuli a štítkoch všetkých komponentov. Nepoužívajte exspirované alebo nesprávne skladované komponenty.

V prípade poškodenia kazety si pozrite časť „Bezpečnostné informácie“ na strane 25.

Stabilita pri používaní

Po otvorení obalu kazety sa musí vzorka vložiť do kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge do 30 minút. Kazety s vloženými vzorkami je nutné vložiť do analyzátoru QIAstat-Dx Analyzer do 90 minút.

Nepoužívajte, ak sa súprava skladovala mimo špecifikácií, ak je obal poškodený alebo ak sú viditeľné iné známky poškodenia alebo poruchy.

Skladovanie vzoriek a manipulácia s nimi

The QIAstat-Dx ME Panel je určený na použitie s mozgovomiešnym mokom. So všetkými vzorkami je potrebné zaobchádzať ako s potenciálne nebezpečným materiálom.

Vzorku mozgovomiešneho moku je potrebné odobrať lumbálnou punkciou a nesmie sa centrifugovať alebo riediť. Vzorky mozgovomiešneho moku by sa musia odoberať a musí sa manipulovať s nimi podľa odporúčaných postupov. Použite čerstvo odobraté vzorky mozgovomiešneho moku. Ak nie je možné okamžité testovanie, odporúčané podmienky skladovania mozgovomiešneho moku sú uvedené nižšie:

- Izbová teplota (15 – 25 °C) maximálne 24 hodín
- V chladničke (2 – 8 °C) maximálne 7 dní

Odber vzorky

Vzorka mozgovomiešneho moku sa musí odobrať lumbálnou punkciou a nesmie sa centrifugovať.

Protokol

Kontrola kvality

V súlade s certifikovaným systémom riadenia kvality QIAGEN ISO je každá šarža panela QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel testovaná na základe vopred určených špecifikácií, aby bola zaistená konzistentná kvalita produktu.

Informácie o externej kontrole

Všetky požiadavky na externú kontrolu kvality a testovanie by sa mali vykonávať v súlade s miestnymi, štátnymi a federálnymi predpismi alebo akreditačnými organizáciami a mali by sa riadiť štandardnými postupmi kontroly kvality používateľského laboratória.

Slepé kontrolné vzorky nie sú pre túto pomôcku použiteľné, pretože ide o jednorazovú testovaciu kazetu. Spoločnosť odporúča pravidelné testovanie negatívnych a pozitívnych externých kontrol, kontroly však nie sú súčasťou panela QIAstat-Dx ME. Panel.

Postup: Vzorky mozgovomiešneho moku

Dôležité body pred začatím činnosti

- Uistite sa, že sú k dispozícii všetky potrebné materiály, ktoré neboli dodané.
- Vyberte kazetu QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (kat. č. 691612). Identifikáciu kazety panela QIAstat-Dx ME Panel podporuje sivý pruh na štítku a ikona označujúca mozog (pozrite si „Symbols“ na strane 135).

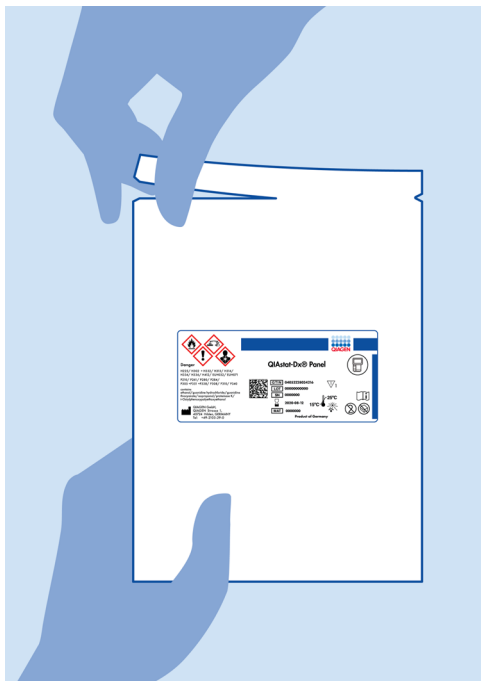
Manipulácia s reagensiami

- Prenosové pipety dodávané v súprave sú na jedno použitie. V prípade, že prenosové pipety spadnú alebo sa kontaminujú v dôsledku chyby používateľa, použite akúkoľvek inú komerčne dostupnú pipetu s minimálnym objemom 200 µl.

Zavedenie vzorky do kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

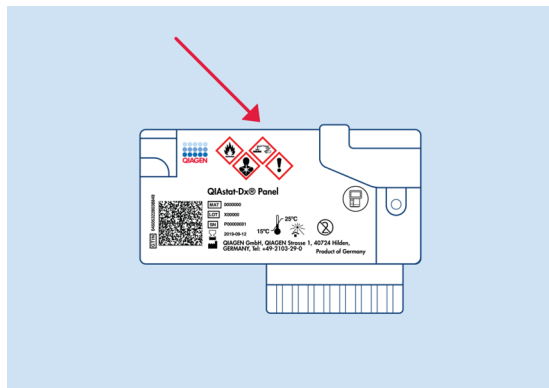
1. Pracovný priestor dôkladne vyčistite čerstvo pripraveným 10 % bielidlom (alebo vhodným dezinfekčným prostriedkom) a potom ho umyte vodou.
2. Otvorte obal kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge pomocou odtrhávacích pásikov na bočných stranách obalu (Obrázok 4).

Dôležité: Po otvorení obalu sa musí vzorka vložiť do kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge do 30 minút. Kazety s vloženými vzorkami je nutné vložiť do analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 do 90 minút.



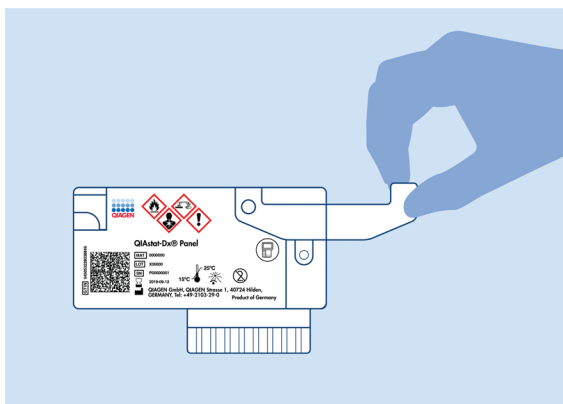
Obrázok 4. Otvorenie kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

3. Vyberte kazetu QIAstat-Dx ME Panel Cartridge z obalu a umiestnite ju tak, aby čiarový kód na štítku smeroval k vám.
4. Informácie o vzorke manuálne zapíšete alebo umiestnite informačný štítok vzorky na vrchnú časť kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Zabezpečte, aby bol štítok správne umiestnený a neblokoval otvorenie veka (Obrázok 5).



Obrázok 5. Umiestnenie informácií o vzorke na hornej časti kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

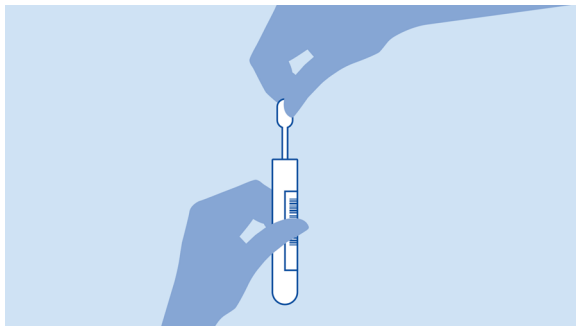
5. Otvorte veko vzorky hlavného portu na prednej strane kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Obrázok 6).



Obrázok 6. Otvorenie veka vzorky hlavného portu.

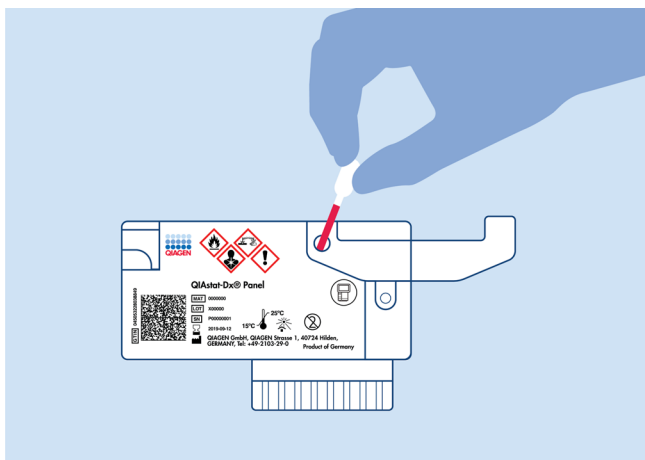
6. Otvorte skúmavku s testovanou vzorkou. Použite dodanú prenosovú pipetu na natiehnutie tekutiny po druhú čiarku na pipete (t. j. 200 µl) (Obrázok 7).

Dôležité: Do pipety neťahajte vzduch. Ak sa do pipety natiahne vzduch, opatrne vytlačte tekutinu vzorky z pipety späť do skúmavky so vzorkou a znovu natiahnite tekutinu.



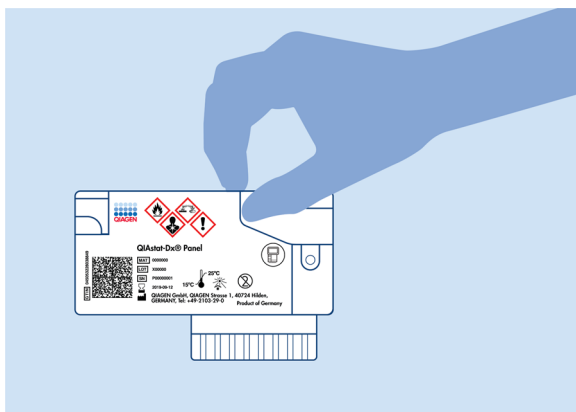
Obrázok 7. Odobratie vzorky do dodanej prenosovej pipety.

7. Opatrne natiahnite 200 µl vzorky do hlavného portu kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge pomocou dodávanej jednorazovej prenosovej pipety (Obrázok 8).



Obrázok 8. Prenos vzorky do hlavného portu kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

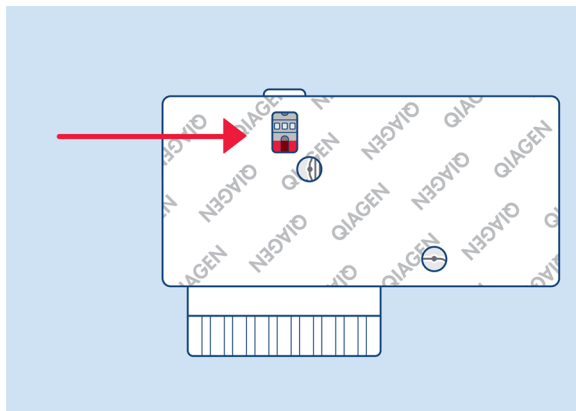
8. Pevne zatvorte veko hlavného portu, kým neklikne (Obrázok 9).



Obrázok 9. Zatvorenie veka hlavného portu.

9. Vizuálne potvrdíte, že vzorka sa vložila tak, že skontrolujete okno kontroly vzorky kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Obrázok 10).

Důležité: Po vložení vzorky do kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sa kazeta musí vložiť do analyzátoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 do 90 minút.



Obrázok 10. Okienko na kontrolu vzorky (červená šípka).

Spustenie analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0

1. Zapnite analyzátor QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 tlačidlom **On/Off** (Zapnúť/Vypnúť) na prednej strane prístroja.

Poznámka: Vypínač na zadnej strane analytického modulu musí byť nastavený do polohy „I“. Indikátory stavu analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 sa rozsvietia modrou farbou.

2. Počkajte, kým sa neobjaví hlavná obrazovka a stavové indikátory analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 sa nezmenia nazeleno a neprestanú blikáť.
3. Na prihlásenie zadajte používateľské meno a heslo.

Poznámka: Ak je aktivovaná funkcia **User Access Control** (Kontrola prístupu používateľov), zobrazí sa obrazovka Login (Prihlásenie). Ak je funkcia **User Access Control** (Kontrola prístupu používateľov) vypnutá, nebude potrebné meno používateľa/heslo a zobrazí sa hlavná obrazovka.

4. Ak v analyzátore QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 nie je nainštalovaný programový súbor definície testu, pred vykonaním testu sa riadte pokynmi na inštaláciu (ďalšie informácie nájdete v „Príloha A: Inštalácia súboru definície testu“ na strane 139).

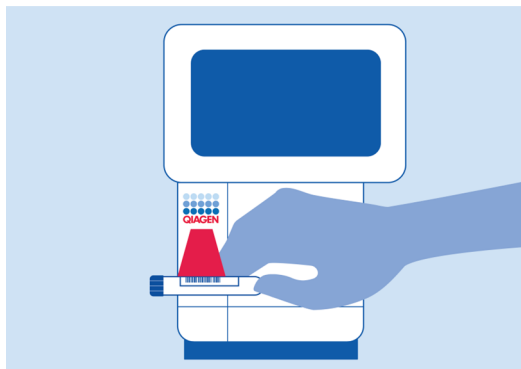
Spustenie testu

1. Stlačte tlačidlo **Run Test** (Spustiť test) v pravom hornom rohu dotykovej obrazovky analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Po zobrazení výzvy naskenujte čiarový kód ID vzorky na skúmvavke s mozgovomiešnym mokom so vzorkou alebo naskenujte čiarový kód informácie o vzorke umiestnený na hornej strane kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (pozrite si krok 3) pomocou integrovanej čítačky čiarového kódu analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (Obrázok 11).

Poznámka: ID vzorky takisto môžete zadať pomocou virtuálnej klávesnice dotykovej obrazovky výberom poľa **Sample ID** (ID vzorky).

Poznámka: V závislosti od zvolenej konfigurácie systému sa v tomto bode môže vyžadovať zadanie ID pacienta.

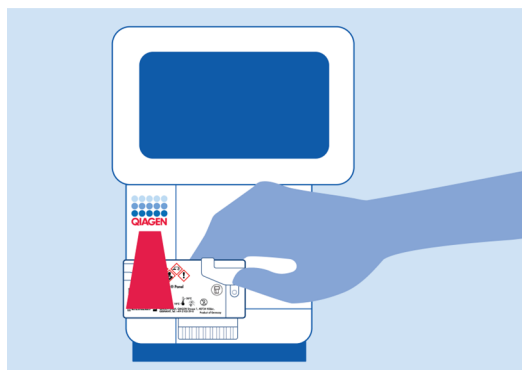
Poznámka: Pokyny z analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 sa zobrazujú na lište inštrukcií v dolnej časti dotykovej obrazovky.



Obrázok 11. Skenovanie čiarového kódu s ID vzorky.

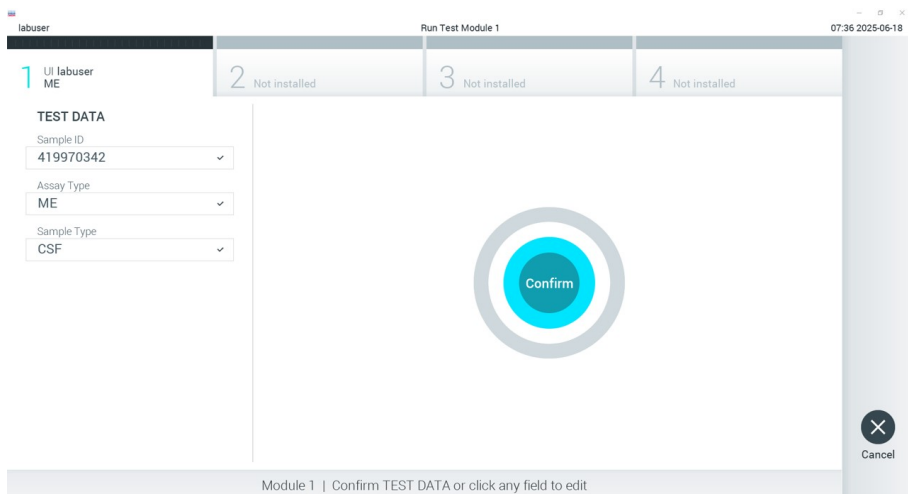
3. Po zobrazení výzvy naskenujte čiarový kód kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, ktorá sa má použiť (Obrázok 12). Analyzátor QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automaticky rozpozná test, ktorý sa má spustiť na základe čiarového kódu kazety.

Poznámka: QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 neakceptuje kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge s uplynutými dátumami expirácie, už použité kazety alebo kazety pre testy, ktoré neboli v prístroji nainštalované. V týchto prípadoch sa zobrazí chybové hlásenie a kazeta QIAstat-Dx ME Panel Cartridge bude odmietnutá. Ďalšie informácie o inštalácii testov nájdete v *Používateľskej príručke analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0* alebo *Používateľskej príručke analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.



Obrázok 12. Skenovanie čiarového kódu kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

4. Na obrazovke Confirm (Potvrdiť) skontrolujte zadané údaje a vykonajte potrebné zmeny výberom príslušných polí na dotykovej obrazovke a úpravou informácií.
5. Ak sú všetky zobrazené údaje správne, stlačte tlačidlo **Confirm** (Potvrdiť). Ak je to potrebné, vyberte príslušné pole, ktoré chcete upraviť, alebo stlačte tlačidlo **Cancel** (Zrušiť), ak chcete test zrušiť (Obrázok 13).

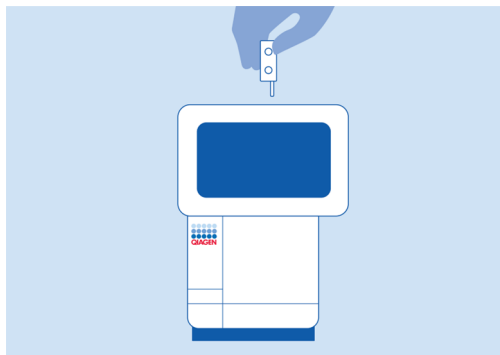


Obrázok 13. Potvrdenie zadávania údajov.

6. Zaisťte, že obidve viečka vzoriek v tampónovom porte a hlavný port kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sú pevne zatvorené. Keď sa automaticky otvorí vstupný port kazety v hornej časti analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0, vložte kazetu QIAstat-Dx ME Panel Cartridge tak, aby čiarový kód smeroval doľava a reakčné komory smerovali nadol (Obrázok 14).

Poznámka: Kazetu QIAstat-Dx ME Panel Cartridge nezatláčajte do prístroja QIAstat-Dx Analyzer. Umiestnite ho správne do vstupného portu kazety a prístroj QIAstat-Dx Analyzer automaticky presunie kazetu do analytického modulu.

Poznámka: Tampónový port sa nepoužíva pre test panela QIAstat-Dx ME Panel.



Obrázok 14. Vloženie kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge do analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

7. Po detekcii kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, analyzátor QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automaticky zatvorí veko vstupného portu kazety a spustí test. Nevyžaduje sa žiadna ďalšia činnosť obsluhy na spustenie cyklu.

Poznámka: Analyzátor QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 neakceptuje inú kazetu QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, ako je tá, ktorá bola použitá a skenovaná počas nastavenia testu. Ak je vložená iná kazeta, než je naskenovaná kazeta, vygeneruje sa chyba a kazeta sa automaticky vysunie.

Poznámka: Až do tohto bodu môžete test zrušiť stlačením tlačidla **Cancel** (Zrušiť) v pravom dolnom rohu dotykovej obrazovky.

Poznámka: V závislosti od konfigurácie systému môže byť obsluha požiadaná o opätovné zadanie používateľského hesla pre spustenie testu.

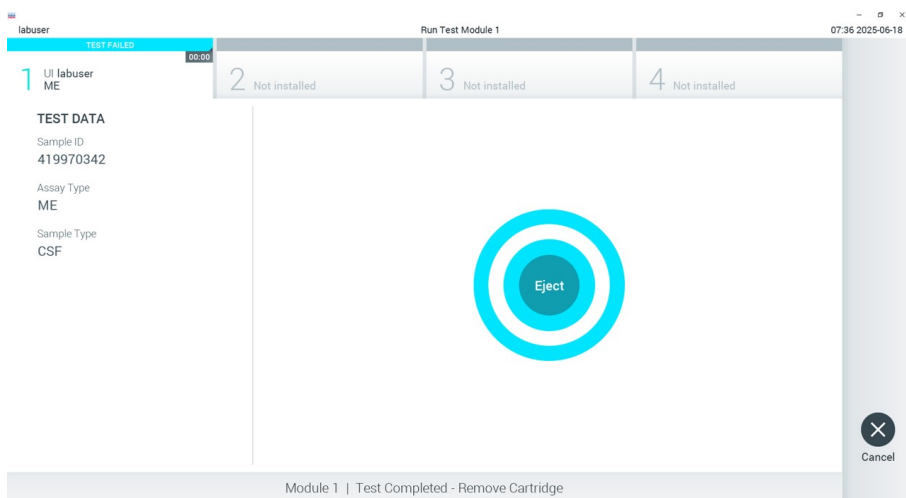
Poznámka: Ak nie je vo vstupnom porte kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge umiestnená kazeta, vkladací otvor kazety sa po 30 sekundách automaticky zatvorí. Ak k tomu dôjde, zopakujte postup počnúc krokom 1.

8. Počas priebehu testu sa na dotykovom displeji zobrazuje zostávajúci čas.

9. Po dokončení testu sa zobrazí obrazovka Eject (Vysunúť) (Obrázok 15) a **stavový riadok modulu** zobrazí výsledok testu ako jednu z nasledujúcich možností:

- **TEST COMPLETED** (DOKONČENÝ TEST): Test bol úspešne ukončený.
- **TEST FAILED** (ZLYHANIE TESTU): Počas testu sa vyskytla chyba.
- **TEST CANCELED** (TEST ZRUŠENÝ): Používateľ test zrušil.

Dôležité: Ak test zlyhá, kontaktujte technickú podporu spoločnosti QIAGEN.



Obrázok 15. Zobrazenie obrazovky Eject (Vysunúť).

10. Stlačte  **Eject** (Vysunúť) na dotykovej obrazovke, vysuňte kazetu QIAstat-Dx ME Panel Cartridge a odstráňte ju ako biologicky nebezpečný odpad v súlade so všetkými národnými, štátnymi a miestnymi predpismi a zákonmi o ochrane zdravia a bezpečnosti. Kazetu QIAstat-Dx ME Panel Cartridge je potrebné odstrániť, keď sa otvorí vstupný port kazety a kazeta sa vysunie. Ak sa kazeta po 30 sekundách neodstráni, automaticky sa vráti späť do analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 a veko vstupného portu kazety sa zatvorí. Ak k tomu dôjde, znova stlačte tlačidlo **Eject** (Vysunúť), veko vstupného otvoru kazety sa otvorí a potom kazetu vyberte.

Dôležité: Použité kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sa musia zlikvidovať. Nie je možné opätovne používať kazety pre testy, pre ktoré sa už spustil výkon testu, ale následne ich obsluha zrušila, alebo pri ktorých bola zistená chyba.

11. Po vysunutí kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sa zobrazí obrazovka Summary (Súhrn) výsledkov. Ak chcete spustiť ďalší test, stlačte **Run Test** (Spustiť test).

Poznámka: Ďalšie informácie o používaní analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 nájdete v *Používateľskej príručke analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0*. Ďalšie informácie o používaní analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 2.0 nájdete v *Používateľskej príručke analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.

Interpretácia výsledkov

Interpretácia internej kontroly

Kazeta QIAstat-Dx ME Panel Cartridge obsahuje internú kontrolu celého procesu, ktorou je titrovaná kvasinka (huba) *Schizosaccharomyces pombe*, ktorá sa nachádza v kazete v sušenej forme a rehydratuje sa po vložení vzorky. Tento materiál internej kontrolnej vzorky verifikuje všetky kroky procesu analýzy vrátane homogenizácie vzoriek, lýzy vírusových a bunkových štruktúr (pomocou chemického a mechanického rozrušenia), purifikácie nukleovej kyseliny, reverznej transkripcie a real-time PCR.

Pozitívny signál internej kontroly indikuje, že všetky kroky spracovania uskutočnené kazetou QIAstat-Dx ME Panel Cartridge boli úspešné.

Negatívny signál internej kontroly neneguje pozitívne výsledky u identifikovaných a zistených cieľov, ale ruší všetky negatívne výsledky v analýze. Preto by sa mal test opakovať, ak je signál internej kontroly negatívny.

Výsledky internej kontroly sa majú interpretovať podľa Tabuľky 3.

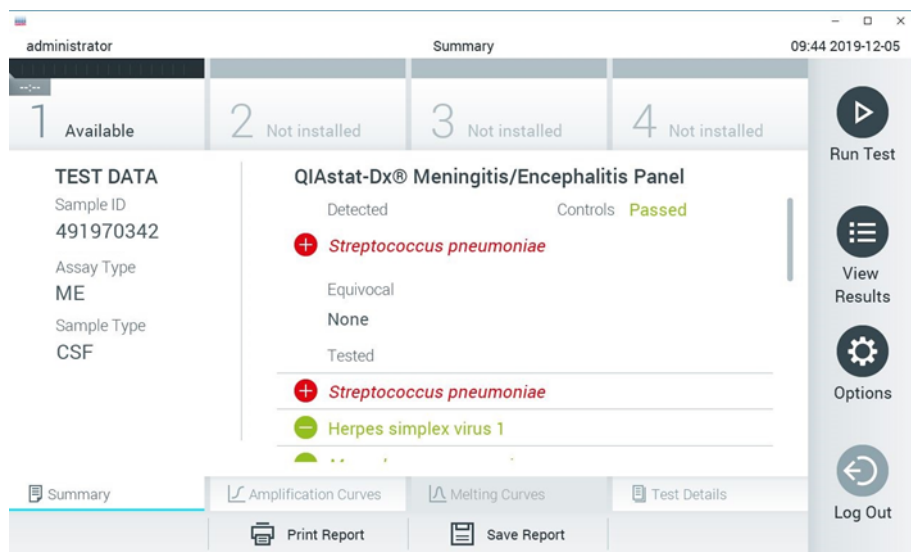
Tabuľka 3. Interpretácia výsledkov internej kontroly

Výsledok kontroly	Vysvetlenie	Akcia
Úspešné	Interná kontrola úspešne doplnená	Priebeh bol úspešne ukončený. Všetky výsledky sú validované a môžu byť oznámené. Zistené patogény sa uvádzajú ako positive (pozitívne) a nezistené patogény sa uvádzajú ako negative (negatívne).
Failed (Zlyhanie)	Interná kontrola zlyhala	Uvádzajú sa pozitívne zistené patogény, ale všetky negatívne výsledky (testované, ale nezistené patogény) sú neplatné. Opakujte test s novou kazetou QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.

Poznámka: Obrázky obrazovky analyzátoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 v tejto časti sú ilustračné a nepredstavujú konkrétny výsledky patogénov panela QIAstat-DxME Panel.

Zobrazenie výsledkov pomocou analyzátoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0

Analýzátor QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automaticky interpretuje a ukladá výsledky testov. Po vysunutí kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sa automaticky zobrazí obrazovka Summary (Súhrn) výsledkov (Obrázok 16).

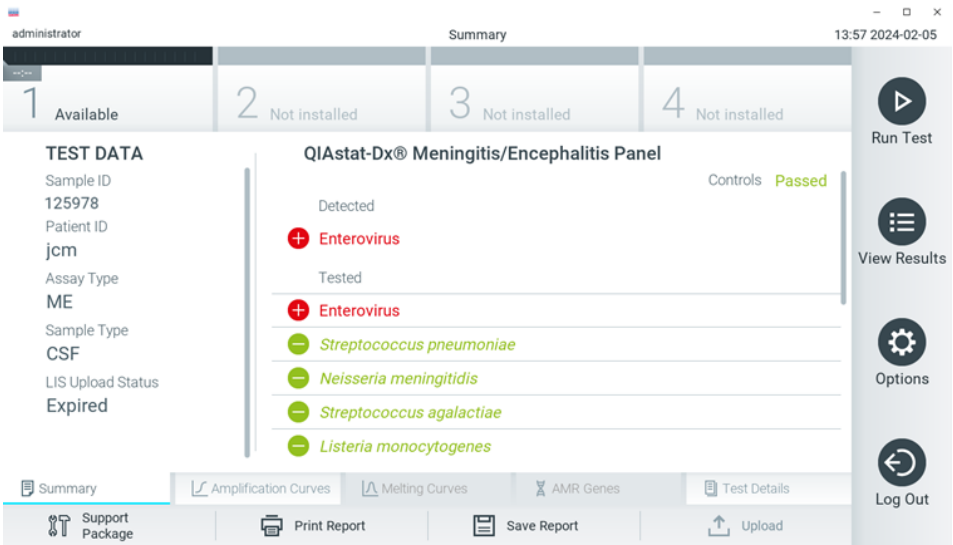


Obrázok 16. Obrazovka Results summary (Súhrn výsledkov) zobrazujúca údaje testu na ľavom paneli a Test Summary (Súhrn testu) na hlavnom paneli v analyzátoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Ďalšie karty s dodatočnými informáciami sú k dispozícii na tejto obrazovke. Tieto karty sú vysvetlené v nasledujúcich častiach:

- **Amplification curves** (Amplifikačné krivky) („Zobrazenie amplifikačných kriviek“ na strane 51)
- **Melting curves** (Krivky rozpúšťania) (táto karta je pre panel QIAstat-Dx ME Panel neaktívna)
- **Test Details** (Podrobnosti o teste) („Zobrazenie podrobností o teste“ na strane 54)

Obrázok 17 zobrazuje obrazovku analyzátoru QIAstat-Dx Analyzer 2.0.



Obrázok 17. Obrazovka Results summary (Súhrn výsledkov) zobrazujúca Test Data (Údaje testu) na ľavom paneli a Test Summary (Súhrn testu) na hlavnom paneli v analyzátoe QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Analýzátor QIAstat-Dx Analyzer 2.0 zahŕňa ďalšiu kartu:

- **AMR genes** (Gény AMR): Táto karta je pre panel QIAstat-Dx ME Panel neaktívna.

Poznámka: Od tohto bodu sa snímky s príkladmi obrazoviek budú používať pri odkazovaní na analyzátor QIAstat-Dx Analyzer 1.0 a/alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0, keď budú vysvetľované funkcie rovnaké.

Hlavná časť obrazovky obsahuje nasledujúce zoznamy a na označenie výsledkov používa farebné kódovanie a symboly:

- Prvý zoznam pod nadpisom **Detected** (Zistené) zahŕňa všetky patogény zistené a identifikované vo vzorke, pred ktorými je značka  a sú označené červenou farbou.
- Druhý zoznam pod nadpisom **Equivocal** (Nejednoznačné) sa nepoužíva. Nejednoznačné výsledky nie sú použiteľné v paneli QIAstat-Dx ME Panel, preto bude zoznam **Equivocal** (Nejednoznačné) vždy prázdny.
- Tretí zoznam pod nadpisom **Tested** (Testované) zahŕňa všetky patogény testované vo vzorke. Pred patogénmi zistenými a identifikovanými vo vzorke sa nachádza značka  a sú označené červenou farbou. Pred patogénmi, ktoré boli testované, ale neboli zistené, sa nachádza značka  a sú označené zelenou farbou. V tomto zozname sú uvedené aj neplatné patogény.

Poznámka: Patogény zistené a identifikované vo vzorke sú uvedené v zozname **Detected** (Detegované) a v zozname **Tested** (Testované).

Ak sa test nepodarilo úspešne dokončiť, zobrazí sa hlásenie **Failed** (Zlyhanie), po ktorom nasleduje špecifický kód chyby.

Na ľavej strane obrazovky sa zobrazujú nasledujúce Test Data (Údaje testu):

- Sample ID (ID vzorky)
- Patient ID (ID pacienta) (ak je k dispozícii)
- Assay Type (Typ testu)
- Sample Type (Typ vzorky)

Ďalšie údaje o teste sú dostupné v závislosti od prístupových práv obsluhy, cez karty v spodnej časti obrazovky (napr. amplifikačné grafy a detaily testu).

Správu s údajmi testu možno exportovať do externého úložného zariadenia USB. Vložte pamäťové zariadenie USB do jedného z USB portov analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0. a stlačte **Save Report** (Uložiť správu) v dolnom riadku obrazovky. Táto správa môže byť exportovaná kedykoľvek neskôr výberom testu cez zoznam **View Results** (Zobraziť výsledok).

Hlásenie je možné odoslať aj do tlačiarne stlačením **Print Report** (Tlačiť správu) v spodnom riadku obrazovky.

Zobrazenie amplifikačných kriviek

Na zobrazenie amplifikačných kriviek testu detegovaných patogénov stlačte  kartu **Amplification Curves** (Amplifikačné krivky) (Obrázok 18).



Obrázok 18. Obrazovka Amplification Curves (Amplifikačné krivky) (karta PATHOGENS (PATOGENY)).

Podrobnosti o testovaných patogénoch a ovládačoch sú uvedené vľavo a amplifikačné krivky sú zobrazené v strede.

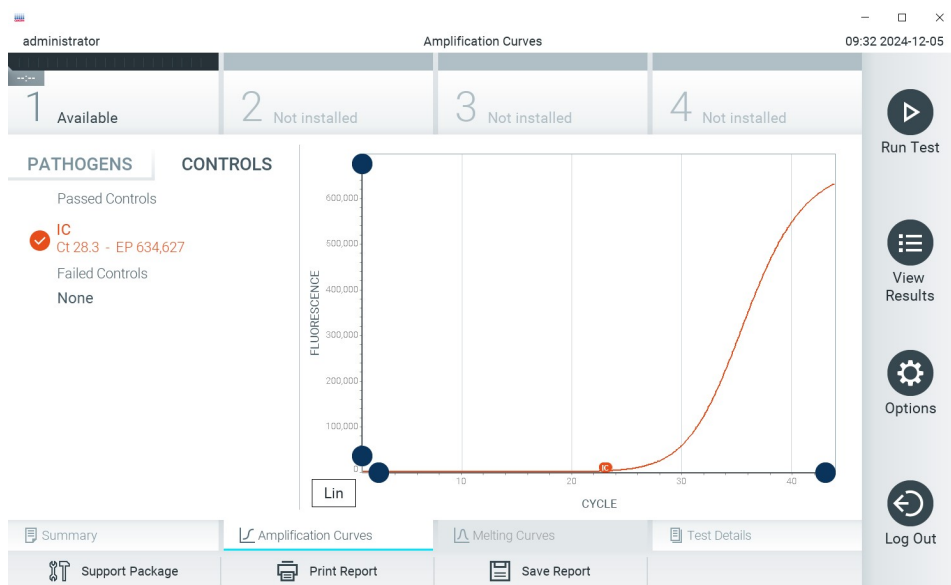
Poznámka: Ak je v analyzátore QIAstat-Dx Analyzer 1.0 a QIAstat-Dx Analyzer 2.0 aktivovaná funkcia User Access Control (Kontrola používateľského prístupu), obrazovka **Amplification Curves** (Amplifikačné krivky) je dostupná len pre obsluhu s prístupovými právami.

Stlačte kartu **PATHOGENS** (PATOGENY) na ľavej strane a zobrazíte si grafy zodpovedajúce testovaným patogénom. Stlačte možnosť pathogen name (názov patogénu) a vyberte ktoré patogény sú zobrazené na amplifikačnom grafe. Je možné vybrať jeden, viac alebo žiadny patogén. Každému patogénu vo vybranom zozname bude priradená farba

zodpovedajúca amplifikačnej krivke prislúchajúcej danému patogénu. Nevybrané patogény sa zobrazia v šedej farbe.

Zodpovedajúce C_T a hodnoty koncového bodu fluorescence (Endpoint Fluorescence, EP) sú uvedené pod jednotlivými názvami patogénov.

Stlačením tlačidla **CONTROLS** (OVLÁDAČE) na ľavej strane zobrazíte ovládacie prvky v amplifikačnom grafe. Ak chcete vybrať alebo zrušiť ovládač, stlačte kruh vedľa názvu ovládača (Obrázok 19).



Obrázok 19. Obrazovka Amplification Curves (Amplifikačné krivky) (karta CONTROLS (KONTROLNÉ VZORKY)).

Amplifikačný graf zobrazuje dátovú krivku pre vybrané patogény alebo kontroly. Pre striedanie logaritmickej alebo lineárnej stupnice pre os Y stlačte tlačidlo Lin alebo Log v ľavom dolnom rohu grafu.

Stupnicu osi X a osi Y možno nastaviť pomocou  **modrých voličov** na každej osi. Stlačte a podržte modrý volič a potom ho presuňte na požadované miesto na osi. Presunutím modrého voliča na začiatok osi sa vrátite na predvolené hodnoty.

Zobrazenie podrobností o teste

Stlačte tlačidlo  **Test Details** (Podrobnosti testu) v ponukovej lište v dolnej časti dotykovej obrazovky a zobrazíte výsledky vo väčšom detaile. Ak chcete zobraziť úplný prehľad, posuňte sa nadol.

V strede obrazovky sa zobrazia nasledujúce Test Details (Podrobnosti testu) (Obrázok 20):

- User ID (ID používateľa)
- Cartridge SN (SN kazety) (sériové číslo)
- Cartridge Expiration Date (Dátum expirácie kazety)
- Module SN (Modul SN)
- Test Status (Stav testu) (Completed (Dokončené), Failed (Zlyhanie) alebo Canceled by operator (Zrušené obsluhou))
- Error Code (Kód chyby) (ak je to relevantné)
- Test Start Date and Time (Dátum a čas začiatku testu)
- Test Execution Time (Čas vykonania testu)
- Assay Name (Názov testu)

- Test ID (ID testu)
- Test Result (Výsledok testu)
 - **Positive** (Pozitívny) (ak je detegovaný/identifikovaný aspoň jeden patogén meningitídy/encefalitídy)
 - **Negative** (Negatívny) (nie je detegovaný žiadny patogén meningitídy/encefalitídy)
 - **Failed** (Zlyhanie) (vyskytla sa chyba alebo test bol zrušený používateľom)
- Zoznam testovaných analytov, s C_T a fluorescenciou koncového bodu v prípade pozitívneho signálu
- Interné kontroly, s C_T a fluorescencia koncového bodu

administrator Test Details 09:33 2024-12-05

1 Available 2 Not installed 3 Not installed 4 Not installed

TEST DATA
 Sample ID
 100@99111025001250@
 Patient ID
 m1
 Assay Type
 ME
 Sample Type
 CSF
 LIS Upload Status
 Pending

TEST DETAILS
 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

Summary Amplification Curves Melting Curves Test Details

Support Package Print Report Save Report Upload

Run Test View Results Options Log Out

Obrázok 20. Príklad obrazovky s Test Data (Údajmi testu) na ľavom paneli a Test Details (Podrobnosti testu) v hlavnom paneli.

Výsledky prehliadania z predchádzajúcich testov

Ak chcete zobrazit' výsledky z predchádzajúcich testov, ktoré sú uložené v úložisku výsledkov, v paneli s hlavnou ponukou stlačte tlačidlo  **View Results** (Zobraziť výsledky) (Obrázok 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

Obrázok 21. Príklad obrazovky View Results (Zobraziť výsledky).

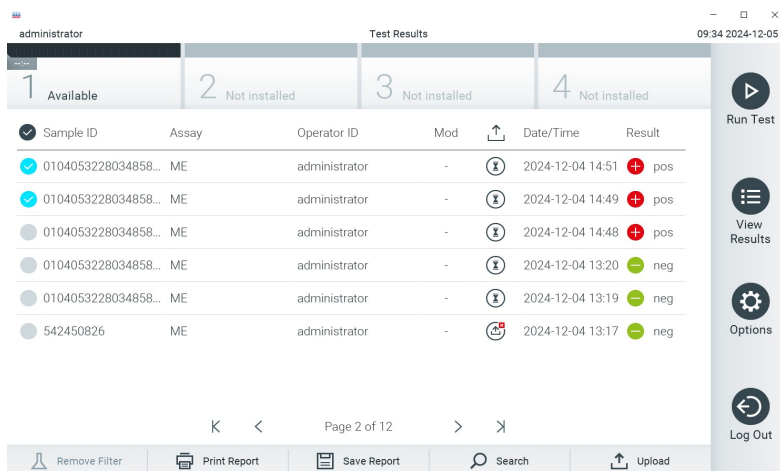
Pre každý vykonaný test sú k dispozícii nasledujúce informácie (obrázok 21):

- Sample ID (ID vzorky)
- Assay (Test) (názov testu, čo je „ME“ pre panel Meningitis/Encephalitis Panel)
- Operator ID (ID operátora)
- Mod (Analytický modul, na ktorom bol test vykonaný)
- Date/Time (Dátum/čas) (dátum a čas ukončenia testu)

- Result (Výsledok) (výsledok testu: positive (pozitívny) [pos], negative (negatívny) [neg], failed (neúspešný) [fail] alebo successful (úspešný) [suc])

Poznámka: Ak je v analyzátoch QIAstat-Dx Analyzer 1.0 a QIAstat-Dx Analyzer 2.0 aktivovaná možnosť User Access Control (Kontrola používateľského prístupu), údaje, pre ktoré používateľ nemá prístupové práva, budú zakryté hviezdikami.

Vyberte jeden alebo viac výsledkov testu stlačením šedého krúžku vľavo od ID vzorky. Vedľa vybraných výsledkov sa zobrazí značka začiarknutia. Zrušte výber výsledkov testovania stlačením tejto značky začiarknutia. Celý zoznam výsledkov je možné zvoliť stlačením  **značky začiarknutia** v hornom riadku (Obrázok 22).



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

Obrázok 22. Príklad výberu Test Results (Výsledky testov) na obrazovke View Results (Zobraziť výsledky).

Stlačením ľubovoľného miesta v riadku testu zobrazíte výsledok pre konkrétny test.

Stlačením nadpisu stĺpca (napr., Sample ID (ID vzorky)) zoradíte zoznam vzostupne alebo zostupne podľa tohto parametra. Zoznam je možné zoradiť len podľa jedného vybraného stĺpca.

Stĺpec Result (Výsledok) zobrazuje závery jednotlivých testov (Tabuľka 4).

Tabuľka 4. Opis výsledkov testov na obrazovke View Results (Zobraziť výsledky)

Záver	Výsledok	Popis	Akcia
Pozitívny	 pos	Aspoň jeden patogén je pozitívny	Pozrite si obrazovku súhrnného výsledku alebo vytlačený výsledok, kde nájdete konkrétne výsledky pre patogén.
Pozitívny s varovaním	 !pos*	Aspoň jeden patogén je pozitívny, ale interná kontrola zlyhala	Pozrite si obrazovku súhrnného výsledku alebo vytlačený výsledok, kde nájdete konkrétne výsledky pre patogén.
Negatívne	 neg	Neboli zistené žiadne analyty	Pozrite si obrazovku súhrnného výsledku alebo vytlačený výsledok, kde nájdete konkrétne výsledky pre patogén.
Neúspešný	 fail	Test zlyhal buď preto, že došlo k chybe, používateľ test zrušil alebo sa nezistili žiadne patogény a interná kontrola zlyhala.	Test zopakujte s novou kazetou. Prijmite výsledky opakovaného testu. Ak chyba pretrváva, obráťte sa na technickú podporu spoločnosti QIAGEN, ktorá vám poskytne ďalšie pokyny.
Úspešný	 Suc	Test je buď pozitívny alebo negatívny, ale používateľ nemá prístupové práva na zobrazenie výsledkov testu.	Prihláste sa pomocou používateľského profilu s právami na prezeranie výsledkov.

Stlačením tlačidla **Save Report** (Uložiť správu) uložte správu(-y) pre vybraný výsledok(-y) vo formáte PDF na externé úložné zariadenie USB.

Vyberte typ správy: **List of Tests** (Zoznam testov) alebo **Test Reports** (Správy testov).

Stlačením **Search** (Hľadať) vyhľadáte výsledky testu podľa Sample ID (ID vzorky), Assay (Test) a Operator ID (ID operátora). Pomocou virtuálnej klávesnice zadajte hľadaný reťazec a stlačením klávesu **Enter** spustíte vyhľadávanie. Vo výsledkoch vyhľadávania sa zobrazia iba záznamy obsahujúce hľadaný text.

Ak je zoznam výsledkov filtrovaný, vyhľadávanie sa bude vzťahovať len na filtrovaný zoznam.

Stlačením a podržaním nadpisu stĺpca môžete použiť filter založený na tomto parametri. Pre niektoré parametre, ako napríklad Sample ID (ID vzorky), sa zobrazí virtuálna klávesnica, aby bolo možné zadať hľadaný reťazec pre filter.

Pre iné parametre, ako napríklad Assay (Test), sa otvorí dialóg so zoznamom testov uložených v úložisku. Vyberte jeden alebo viac testov na odfiltrovanie len tých testov, ktoré boli vykonané s vybranými testami.

Symbol  vľavo od nadpisu stĺpca označuje, že filter stĺpca je aktívny.

Filter je možné odstrániť stlačením tlačidla Remove Filter (Odstrániť filter) v paneli podponuky.

Exportovanie výsledkov na jednotku USB

Z ktorejkoľvek karty obrazovky View Results (Zobraziť výsledky) vyberte možnosť **Save Report** (Uložiť správu) a exportujte výsledky testu do formátu PDF na USB kľúč (Obrázok 23 až Obrázok 24). Port USB sa nachádza na prednej strane analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 a QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Interpretácia výsledkov v PDF súbore je zobrazená nižšie v Tabuľke 5.

Tabuľka 5. Interpretácia výsledkov v PDF správach.

	Záver	Symbol	Popis
Výsledky patogénov	Detegovaný		Patogén zistený
	Nedetegovaný	Bez symbolu	Patogén nezistený
	Neplatný	Bez symbolu	Interná kontrola zlyhala, neexistuje platný výsledok pre tento cieľ a vzorka sa musí otestovať znova
Stav testu	Dokončený		Test bol dokončený a bola detegovaná interná kontrola a/alebo jeden alebo viacero cieľov
	Neúspešný		Test zlyhal
Interné kontroly	Úspešný		Interná kontrola bola úspešná
	Neúspešný		Interná kontrola zlyhala



QIAstat-Dx® ME Panel


www.qiagen.com

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

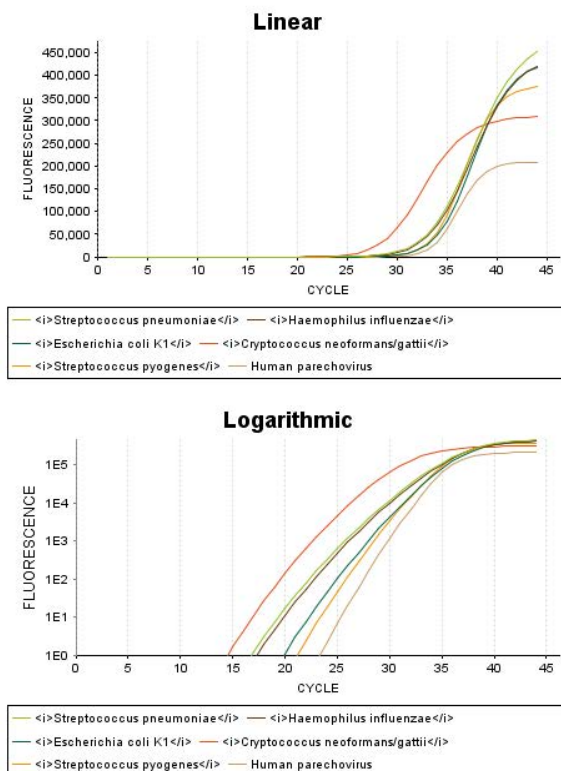


 Passed

RESULT DETAILS

Ct / EP

Obrázok 23. Správa testu vzorky.



Obrázok 24. Správa testu vzorky s údajmi testu.

Tlač výsledkov

Skontrolujte, či je tlačiareň pripojená k analyzátoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 a či je nainštalovaný správny ovládač. Stlačte tlačidlo **Print Report** (Tlačiť správu) a odošlite kópiu výsledkov testu v PDF do tlačiarne.

Interpretácia výsledkov patogénov

Výsledok prítomnosti organizmu spôsobujúceho meningitídu/encefalitídu sa interpretuje ako **Positive** (Pozitívny), ak je príslušný PCR test pozitívny.

Obmedzenia

- Výsledky z panela QIAstat-Dx ME Panel nemajú slúžiť ako jediný základ pre diagnózu, liečbu alebo iné rozhodnutia týkajúce sa pacienta.
- Pozitívne výsledky nevylučujú koinfekciu s organizmami, ktoré nie sú zahrnuté v paneli QIAstat-Dx ME Panel. Zistené činiteľ alebo činiteľá nemusia byť konečnou príčinou ochorenia.
- Nie všetky činiteľá infekcie CNS sú týmto testom detegované a citlivosť v klinickom použití sa môže líšiť od citlivosti opísanej v príbalovom letáku.
- QIAstat-Dx ME Panel nie je určený na testovanie vzoriek odobratých zo zdravotníckych pomôcok zavedených v CNS.
- Negatívny výsledok panela QIAstat-Dx ME Panel nevylučuje infekčnú povahu syndrómu. Výsledky negatívnych testov môžu pochádzať z viacerých faktorov a ich kombinácií, vrátane chýb pri manipulácii so vzorkami, variácií v sekvenciách nukleových kyselín, na ktoré sa test zameriava, infekcií organizmami nezahrnutými v teste, úrovniach zahrnutých organizmov, ktoré sú pod hranicou detekcie pre test a použitie určitých liekov, terapií alebo činiteľ.
- Panel QIAstat-Dx ME Panel nie je určený na testovanie iných vzoriek ako sú opísané v tomto návode na použitie. Charakteristiky účinnosti testu boli stanovené len s mozgovomiešnym mokom.
- QIAstat-Dx ME Panel je určený na použitie v spojení so štandardnou kultúrou starostlivosti (napr. kultúra na regeneráciu organizmu, prípadne sérotypizáciu a testovanie antimikrobiálnej citlivosti). Výsledky panela QIAstat-Dx ME Panel musia byť interpretované vyškoleným zdravotníckym pracovníkom v kontexte všetkých relevantných klinických, laboratórnych a epidemiologických nálezov.

- Panel QIAstat-Dx ME Panel možno používať len s analyzátorom QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.
- QIAstat-Dx ME Panel je kvalitatívny test a neposkytuje kvantitatívnu hodnotu pre detegované organizmy.
- Bakteriálne, vírusové a plesňové nukleové kyseliny môžu pretrvávajúť in vivo, aj keď organizmus nie je životaschopný alebo infekčný. Detekcia cieľového markera neznamena, že zodpovedajúci organizmus je pôvodcom infekcie alebo klinických symptómov.
- Detekcia bakteriálnych, vírusových a plesňových nukleových kyselín závisí od správneho odberu vzoriek, manipulácie, prepravy, skladovania a plnenia do kazety QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Nesprávny výkon ktorýkoľvek z vyššie uvedených postupov môže byť dôvodom nesprávnych výsledkov, vrátane falošne pozitívnych alebo falošne negatívnych výsledkov.
- Citlivosť a špecifickosť testu pre špecifické organizmy a pre všetky kombinované organizmy sú vlastnými výkonnosťnými parametrami daného testu a nelíšia sa v závislosti od prevalencie. Naproti tomu negatívne aj pozitívne prediktívne hodnoty výsledku testu závisia od prevalencie ochorenia/organizmu. Upozorňujeme, že vyššia prevalencia uprednostňuje pozitívnu prediktívnu hodnotu výsledku testu, zatiaľ čo nižšia prevalencia uprednostňuje negatívnu prediktívnu hodnotu výsledku testu.
- Náhodná kontaminácia vzorky mozgovomiešneho moku baktériou *Propionibacterium acnes* – bežný komenzálny kožný mikroorganizmus – môže generovať neočakávaný signál (s nízkou pozitivitou) pre cieľ *Mycoplasma pneumoniae* v paneli QIAstat-Dx ME Panel. Štandardná manipulácia so vzorkou mozgovomiešneho moku musí predísť potenciálnej kontaminácii.

* Ako alternatíva analyzátoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0 môžu byť použité prístroje DiagCORE Analyzer fungujúce so softvérom QIAstat-Dx verzie 1.4 alebo 1.5.

- Výsledky získané počas štúdie koinfekcie v analytickom overení vykazujú potenciálnu inhibíciu detekcie HSV1, keď sa v tej istej vzorke nachádza vírus *S. pneumoniae*. Keďže bol tento efekt pozorovaný aj pri nízkych koncentráciách vírusu *S. pneumoniae*, mali by sa negatívne výsledky detekcie HSV1 vo vzorkách pozitívnych na *S. pneumoniae* interpretovať opatrne. Opačný efekt (inhibícia *S. pneumoniae*, keď je v tej istej vzorke prítomný vírus HSV1) nebola pozorovaná pri najvyššej testovanej koncentrácii vírusu HSV1 ($1,00E+05$ TCID₅₀/ml).
- Kvôli citlivosti detekcie patogénov panela QIAstat-Dx ME Panel a v rámci prevencie kontaminácie vzorky je zásadné dodržiavať štandardné mikrobiologické laboratórne postupy. Klinický laboratórny personál môže byť zdrojom patogénov (napr. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* atď.), ktoré je možné detegovať panelom QIAstat-Dx ME Panel.
- Ku kontaminácii vzorky môže dôjsť počas jej odberu, prepravy alebo testovania. Odporúča sa dodržať najlepšie postupy pri manipulácii so vzorkou a testovaní, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie, ktoré môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Ďalšie preventívne opatrenia môžu zahŕňať ďalšie osobné ochranné prostriedky, ako napríklad rúško, najmä pri výskyte príznakov alebo symptómov respiračnej infekcie.
- Detegované budú len kmene *E. coli* s kapsulárnym antigénom K1. Žiadne ostatné kmene/sérotypy *E. coli* nebudú detegované.
- Detegované budú len opuzdrené kmene *N. meningitidis*. Detegované budú nezapuzdrené *N. meningitidis*.

Charakteristiky účinnosti

Analytická účinnosť

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

Hranica detekcie

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

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

Koncentrácia hranice detekcie sa určila pre celkovo 40 kmeňov patogénov. Hranica detekcie panela QIAstat-Dx ME Panel sa určila na analyt pomocou vybraných kmeňov reprezentujúcich jednotlivé patogény, ktoré je možné detegovať pomocou QIAstat-Dx ME Panel. Všetky roztoky so vzorkami sa pripravili pomocou syntetického mozgovomiešneho moku. Na potvrdenie stanovenej koncentrácie hranice detekcie bola potrebná miera detekcie všetkých replikátov $\geq 95\%$. Na posúdenie ekvivalencie sa vykonalo dodatočné testovanie vzoriek mozgovomiešneho moku pripravených s použitím negatívnej klinickej matrice.

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

Jednotlivé hodnoty hranice detekcie pre každý cieľ panela QIAstat-Dx ME Panel sú uvedené v Tabuľke 6.

Tabuľka 6. Výsledky limitu detekcie

Patogén	Kmeň	Dodávateľ	Koncentrácia LoD*	Jednotky	Miera detekcie
HSV1	HF	ATCC	2,81E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV1	Macintyre	ZeptoMetrix	3,38E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV2	G	ATCC	2,81E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV2	HSV-2. (Kmeň: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	TCID ₅₀ /ml	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Kmeň C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	3,48E+02	CFU/ml	30/30
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	7,86E+02	CFU/ml	30/30
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ b (opuzdrený)	ATCC	3,16E+02	CFU/ml	32/32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ e [kmeň AMC 36- A-7]	ATCC	2,54E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 4b. Kmeň Li 2	ATCC	2,10E+04**	CFU/ml	20/20
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrený)	Sérotyp B. M2092	ATCC	8.28E-02	CFU/ml	31/32
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrený)	Sérotyp Y. M-112 [BO-6]	ATCC	1,33E+01	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	1,75E+03	CFU/ml	31/31
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 skupina B	ATCC	3,38E+03	CFU/ml	29/30

Tabuľka 6. Výsledky limitu detekcie (pokračovanie)

Patogén	Kmeň	Dodávateľ	Koncentrácia LoD*	Jednotky	Miera detekcie
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	7,14E+02	CFU/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sérotyp 1. NCTC 7465	ATCC	6.22E-01	CFU/ml	29/29
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; sérotyp M1	ZeptoMetrix	1,80E+03	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	9,10E+01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	9,48E+01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	9,99E+01	CCU/ml	30/30
Cytomegalovírus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Cytomegalovírus	Davis	ATCC	1,00E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovírus A	Coxsackievírus A16	ZeptoMetrix	3,79E+00	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovírus A	A6, druh A. kmeň Gdula	ATCC	1,60E+02	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovírus B	Coxsackievírus B5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovírus B	Coxsackievírus A9, druh B	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID ₅₀ /ml	28/29
Enterovírus C	Coxsackievírus A17, druh C. Kmeň G-12	ATCC	1,58E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovírus C	Coxsackievírus A24. Kmeň DN-19	ATCC	4,99E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovírus D	EV 70, druh D, kmeň J670/71	ATCC	4,99E+01	TCID ₅₀ /ml	30/31

Tabuľka 6. Výsledky limitu detekcie (pokračovanie)

Patogén	Kmeň	Dodávateľ	Koncentrácia LoD*	Jednotky	Miera detekcie
Enterovírus D	Enterovírus D68. Kmeň US/MO/14-18947	ATCC	5,06E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HHV-6	HHV-6A. (Kmeň: GS) lyzát	ZeptoMetrix	3,13E+04	cp/ml	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Kmeň: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E+04	cp/ml	30/30
HPeV	Sérotyp 1. Kmeň Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	TCID ₅₀ /ml	31/31
HPeV	Sérotyp 3	ZeptoMetrix	3,38E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	1,71E+03	cp/ml	30/30
VZV	Oka	ATCC	5.00E-02	TCID ₅₀ /ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sérotyp D kmeň WM629, typ VNIV	ATCC	2,21E+03	CFU/ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>C. neoformans</i> H99	ATCC	1,64E+02	CFU/ml	31/31
<i>Cryptococcusgattii</i>	Sérotyp B kmeň R272, typ VGIIb	ATCC	1,32E+04	CFU/ml	30/30
<i>Cryptococcusgattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E+03	CFU/ml	29/29

* Je hlásená najvyššia úroveň LoD.

** Najvyššia hodnota LoD sa dosiahla v syntetickom mozgovomiečnom moku.

Inkluzivita (analytická reaktivita)

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

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

- Testovanie *in vitro*: analytické vzorky každého cieľa zahrnutého v teste QIAstat-Dx ME Panel sa testoval s cieľom vyhodnotiť reaktivitu testu. Do štúdie bola zahrnutá skupina 187 vzoriek predstavujúcich príslušné kmene, podtypy, sérotypy a genotypy rôznych organizmov (napr. rad rôznych kmeňov meningitídy/encefalitídy izolovaných z celého sveta a v rôznych kalendárnych rokoch) (Tabuľka 7). Všetky kmene inkluzivity testované ako súčasť štúdie boli detegované pomocou panela.
- Analýza *in silico*: na vytvorenie predpovedí reaktivity testu všetkých sekvencií oligonukleotidov sondy primerov zahrnutých v paneli v porovnaní s verejne dostupnými databázami sekvencií na detekciu možnej skríženej reakcie alebo neočakávanej detekcie sady primerov sa vykonala analýza *in silico*. Okrem toho boli do analýzy *in silico* zahrnuté kmene, ktoré neboli dostupné na *testovanie in vitro*, aby sa potvrdila predpovedaná inkluzivita rôznych kmeňov rovnakých organizmov (Tabuľka 8). Analýza *in silico* potvrdila inkluzivitu (žiadne kritické vzorce s negatívnym vplyvom) pre všetky existujúce kmene cieľov panela QIAstat-Dx ME Panel vrátane všetkých príslušných podtypov definovaných organizmom v paneli.

Na základe analýzy *in vitro* a *in silico* sú priméry a sondy panela QIAstat-Dx ME Panel inkluzívne pre klinicky rozšírené a relevantné kmene každého patogénu. Všetky kmene inkluzivity testované ako súčasť štúdie boli detegované pomocou panela. Inkluzivita bola potvrdená analýzou *in silico* (žiadne kritické vzorce s negatívnym vplyvom) pre všetky existujúce kmene cieľov panela QIAstat-Dx ME Panel.

Tabuľka 7. Inkluzivita výsledkov testov in vitro pre všetky patogény testované pomocou testu QIAstat-Dx ME Panel. Kmene vyznačené tučným písmom boli testované v štúdiách LoD.

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

Tabuľka 7. Inkluzivita výsledkov testov in vitro pre všetky patogény testované pomocou testu QIAstat-Dx ME Panel. Kmene vyznačené tučným písmom boli testované v štúdiách LoD. (pokračovanie)

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ f [kmeň GA-1264]	ATCC	700223	1 ×
<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ c [kmeň C 9007]	ATCC	49699	0,1 ×
<i>Haemophilus influenzae</i>	Kmeň Rab	ATCC	31512	0,3 ×
Listeria monocytogenes	Typ 4b. Kmeň Li 2	ATCC	19115	1 ×
Listeria monocytogenes	Typ ½b	ZeptoMetrix	0801534	1 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 4b	ZeptoMetrix	0804339	1 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	FSL J2-064	Zdroje BEI	NR-13237	1 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gibson	ATCC	7644	1 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	1071/53. Sérotyp 4b	ATCC	13932	3 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 1/2a. Kmeň 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	Sérotyp 4a	ZeptoMetrix	0801508	1 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	Sérotyp 1/2a	ATCC	19111	0,3 ×
<i>Listeria monocytogenes</i>	Li 23. Sérotyp 4a	ATCC	19114	1 ×
Neisseria meningitidis (opuzdrený)	Sérotyp Y. M-112 [BO-6]	ATCC	35561	1 ×
Neisseria meningitidis (opuzdrený)	Sérotyp B. M2092	ATCC	13090	1 ×

Tabuľka 7. Inkluzivita výsledkov testov in vitro pre všetky patogény testované pomocou testu QIAstat-Dx ME Panel. Kmene vyznačené tučným písmom boli testované v štúdiách LoD. (pokračovanie)

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrený)	79 Eur. Séro skupina B	ATCC	23255	0,3 ×
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrený)	Séro skupina C, M1628	ATCC	13102	0,3 ×
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrený)	sekvencia s génom variantu ctrA	IDT	gBlock	0,1 ×
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrený)	Sérotyp B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1 ×
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrený)	Sérotyp D. M158 [37A]	ATCC	13113	1 ×
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrený)	W135	ATCC	43744	0,1 ×
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrený)	Séro skupina A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3 ×
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrený)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 skupina B	ATCC	13813	1 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	0801545	1 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	MNZ929	Zdroje BEI	NR-43898	0,3 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	M-732. Sérotyp III	ATCC	31475	0,1 ×

Tabuľka 7. Inkluzivita výsledkov testov in vitro pre všetky patogény testované pomocou testu QIAstat-Dx ME Panel. Kmene vyznačené tučným písmom boli testované v štúdiách LoD. (pokračovanie)

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V/R. Sérotyp V	ATCC	BAA-611	0,1 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Sérotyp III. Typizujúci kmeň D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82] sérotyp IV	ATCC	49446	0,3 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Typizujúci kmeň H36B – typ Ib	ATCC	12401	0,1 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	D136C(3). Lancefieldská skupina B Typ III	CCUG	29782	0,3 ×
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CDC SS700 [A909; 5541], typ 1c	ATCC	27591	0,1 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	0801439	1 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sérotyp 1. NCTC 7465	ATCC	33400	1 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Švédsko 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Diplococcus pneumoniae; typ 3. Kmeň [CIP 104225]	ATCC	6303	1 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sérotyp 19A. Maďarsko 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sérotyp 11A. Typ 43	ATCC	10343	0,3 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Z319; sérotyp 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3 ×

Tabuľka 7. Inkluzivita výsledkov testov in vitro pre všetky patogény testované pomocou testu QIAstat-Dx ME Panel. Kmeňe vyznačené tučným písmom boli testované v štúdiách LoD. (pokračovanie)

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sérotyp 14. VH14	ATCC	700672	1 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sérotyp 5. SPN1439-106 [Kolumbia 5-19]	ATCC	BAA-341	1 ×
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sérotyp 5. SPN1439-106 [Kolumbia 5-19]	ATCC	BAA-341	1 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; sérotyp M1	ZeptoMetrix	0804351	1 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	19615	1 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 – typ 3	ATCC	12384	0,3 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Skupina a, typ 14	ATCC	12972	1 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Skupina a, typ 23	ATCC	8133	0,3 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018; sérotyp M58	ZeptoMetrix	0801512	10 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Lancefieldská skupina A/C203 S	ATCC	14289	0,1 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Skupina a, typ 12. Typizujúci kmeň T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8709 (typ 6 lesklý)	ATCC	12203	0,1 ×
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Sérotyp M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100 ×

Tabuľka 7. Inkluzivita výsledkov testov in vitro pre všetky patogény testované pomocou testu QIAstat-Dx ME Panel. Kmene vyznačené tučným písmom boli testované v štúdiách LoD. (pokračovanie)

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

Tabuľka 7. Inkluzivita výsledkov testov in vitro pre všetky patogény testované pomocou testu QIAstat-Dx ME Panel. Kmene vyznačené tučným písmom boli testované v štúdiách LoD. (pokračovanie)

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
Enterovírus	Druh B, sérotyp CV-B1, kmeň Conn-5	ATCC	VR-28	1 ×
Enterovírus	Druh B, echovírus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3 ×
Enterovírus	Druh B, coxsackievírus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3 ×
Enterovírus	Echovírus 18. Kmeň H07218 472	NCTC	0901047v	3 ×
Enterovírus	Coxsackievírus B4	ZeptoMetrix	0810075CF	1 ×
Enterovírus	Druh B, sérotyp E-11	ATCC	VR-41	3 ×
Enterovírus	Druh B, sérotyp CV-B2. Kmeň Ohio-1	ATCC	VR-29	1 ×
Enterovírus	Coxsackievírus A17, druh C. Kmeň G-12	ATCC	VR-1023	1 ×
Enterovírus	Druh C, Coxsackievírus A24. Kmeň DN-19	ATCC	VR-583	1 ×
Enterovírus	Druh C, Coxsackievírus A21. Kmeň Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3 ×
Enterovírus	Druh C, A11-Belgium-1	ATCC	VR-169	0,1 ×
Enterovírus	Druh C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10 ×
Enterovírus	Druh C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1 ×
Enterovírus	Druh C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3 ×
Enterovírus	Druh C, CV-A21. Kmeň H06452 472	NCTC	0812075v	0,3 ×
Enterovírus	Druh C, CV-A21. Kmeň H06418 508	NCTC	0812074v	0,3 ×
Enterovírus	Druh C, A20 IH35	IDT	gBlock	1 ×
Enterovírus	Druh D, enterovírus D68. Kmeň US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823	1 ×
Enterovírus	EV 70, druh D, kmeň J670/71	ATCC	VR-836	1 ×

Tabuľka 7. Inkluzivita výsledkov testov in vitro pre všetky patogény testované pomocou testu QIAstat-Dx ME Panel. Kmene vyznačené tučným písmom boli testované v štúdiách LoD. (pokračovanie)

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
Enterovírus	Druh D, enterovírus D68. USA/2018-23089	Zdroje BEI	NR-51998	1 ×
Enterovírus	Druh D, D68. Kmeň F02-3607 Corn	ATCC	VR-1197	0,3 ×
Enterovírus	Druh D, typ 68. Izolát z roku 2007	ZeptoMetrix	0810237CF	1 ×
Enterovírus	Druh D, enterovírus D68. Kmeň US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3 ×
Enterovírus	Druh D, enterovírus D68. Kmeň Fermon	ATCC	VR-1826	1 ×
Enterovírus	Druh D, typ 68 hlavná skupina (Izolát 2 z 09/2014)	ZeptoMetrix	0810302CF	1 ×
Enterovírus	Druh D, enterovírus D68. US/MO/14-18949	Zdroje BEI	NR-49130	0,3 ×
Enterovírus	Druh D, enterovírus D68. Kmeň US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1 ×
<i>Cryptococcusgattii</i>	Sérotyp B kmeň R272, typ VGIIb	ATCC	MYA-4094	1 ×
<i>Cryptococcusgattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	MYA-4877	1 ×
<i>Cryptococcusgattii</i>	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1 ×
<i>Cryptococcusgattii</i>	R265	Zdroje BEI	NR-50184	0,1 ×
<i>Cryptococcusgattii</i>	Alg166	Zdroje BEI	NR-50195	0,01 ×
<i>Cryptococcusgattii</i>	Alg254	Zdroje BEI	NR-50198	0,01 ×
<i>Cryptococcusgattii</i>	Sérotyp C kmeň WM779, typ VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3 ×
<i>Cryptococcusgattii</i>	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01 ×
<i>Cryptococcusgattii</i>	Sérotyp B kmeň WM161, typ VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1 ×
<i>Cryptococcusgattii</i>	Sérotyp B kmeň WM179, typ VGI	ATCC	MYA-4560	0,01 ×

Tabuľka 7. Inkluzivita výsledkov testov in vitro pre všetky patogény testované pomocou testu QIAstat-Dx ME Panel. Kmene vyznačené tučným písmom boli testované v štúdiách LoD. (pokračovanie)

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sérotyp D kmeň WM629, typ VNIV	ATCC	MYA-4567	1 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	C. neoformans H99	ATCC	208821	1 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	var. Grubii. Kmeň D	ATCC	13690	3 x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH9hi90	Zdroje BEI	NR-50335	0,3 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var grubiiYL99α	Zdroje BEI	NR-48776	0,1 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sérotyp AD kmeň WM628, typ VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sérotyp A	ZeptoMetrix	0801803	0,1 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	Zdroje BEI	NR-50332	0,1 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Typ kmeň, CBS 132	ATCC	32045	0,3 ×
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sérotyp A kmeň WM148, typ VNI	ATCC	MYA-4564	0,1 ×
Vírus herpes simplex 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF	1 ×
Vírus herpes simplex 1	HF	ATCC	VR-260	1 ×
Vírus herpes simplex 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3 ×
Vírus herpes simplex 1	KOS	ATCC	VR-1493	1 ×

Tabuľka 7. Inkluzivita výsledkov testov in vitro pre všetky patogény testované pomocou testu QIAstat-Dx ME Panel. Kmene vyznačené tučným písmom boli testované v štúdiách LoD. (pokračovanie)

Patogén	Kmeň/podtyp	Dodávateľ	Katalógové ID	Násobky LoD
Vírus herpes simplex 1	Izolát 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3 ×
Vírus herpes simplex 1	F	ATCC	VR-733	1 ×
Vírus herpes simplex 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1 ×
Vírus herpes simplex 1	P6	NCTC	1806147v	3 ×
Vírus herpes simplex 1	17+	NCTC	0104151v	1 ×
Vírus herpes simplex 1	P5A	NCTC	1806145v	1 ×
Vírus herpes simplex 2	HSV-2. (Kmeň: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF	1 ×
Vírus herpes simplex 2	G	ATCC	VR-734	1 ×
Vírus herpes simplex 2	Izolát 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1 ×
Vírus herpes simplex 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1 ×
Vírus herpes simplex 2	Izolát 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3 ×
Vírus herpes simplex 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1 ×
Vírus herpes simplex 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1 ×
Vírus herpes simplex 2	Izolát 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3 ×
Vírus herpes simplex 2	131596	NCTC	0406272v	0,3 ×
Vírus herpes simplex 2	Izolát 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	0,3 ×
Cytomegalovírus	Davis	ATCC	VR-807	1 ×
Cytomegalovírus	AD-169	ZeptoMetrix	0810003CF	1 ×
Cytomegalovírus	Towne	ATCC	VR-977	0,1 ×
Cytomegalovírus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3 ×

Tabuľka 7. Inkluzivita výsledkov testov in vitro pre všetky patogény testované pomocou testu QIAstat-Dx ME Panel. Kmeny vyznačené tučným písmom boli testované v štúdiách LoD. (pokračovanie)

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

Tabuľka 7. Inkluzivita výsledkov testov in vitro pre všetky patogény testované pomocou testu QIAstat-Dx ME Panel. Kmene vyznačené tučným písmom boli testované v štúdiách LoD. (pokračovanie)

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

Tabuľka 8. Inkluzivita výsledkov testu in silico

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

Tabuľka 8. Inkluzivita výsledkov testu in silico (pokračovanie)

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

Exkluzivita (analytická špecifickosť)

Štúdiá analytickej špecificity bola vykonaná pomocou testovania *in vitro* a analýzy *in silico* s cieľom vyhodnotiť potenciálnu krížovú reaktivitu a exkluzivitu panela QIAstat-Dx ME Panel. Organizmy v paneli sa testovali s cieľom vyhodnotiť potenciál krížovej reaktivity v paneli a organizmy mimo panela sa testovali, aby sa vyhodnotila krížová reaktivita s organizmami,

ktoré neboli súčasťou obsahu panela (exkluzivita panela). Organizmy mimo panela boli vybrané, pretože sú klinicky relevantné (kolonizujú centrálny nervový systém alebo spôsobujú príznaky meningitídy a/alebo encefalitídy), sú bežnou kožnou flórou alebo laboratórnymi kontaminantmi, sú geneticky podobné analytom v paneli alebo ide o mikroorganizmy, ktorými mohla byť infikovaná veľká časť populácie.

Výsledky testovania *in silico*

Výsledok analýzy *in silico* vykonanej pre všetky vzorky primérov/sond zahrnuté v paneli QIAstat-Dx ME Panel upozornil na 6 potenciálne skrížených reakcií s cieľmi mimo panela (sú uvedené v Tabuľke 9)

Tabuľka 9. Potenciálne krížové reakcie z analýzy *in silico*

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

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

Výsledky testovania *in vitro*

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

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

Všetky kmene testované na exkluzivitu sú opísané v Tabuľke 10a a Tabuľke 10b.

Tabuľka 10a. Zoznam testovaných patogénov v paneli s analytickou špecificitou (exkluzivita)

Typ	Patogén	Kmeň	Zdroj
Baktérie	<i>Escherichia coli</i> K1	Kmeň C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Typ e [kmeň AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Typ 4b. Kmeň Li 2	ATCC 19115
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix 0801579
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Sérotyp Y. M-112 [BO-6]	ATCC 35561
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix 0801439
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	Zeptomatrix 0801545
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; sérotyp M1	Zeptomatrix 0804351

Tabuľka 10a. Zoznam testovaných patogénov v paneli s analytickou špecificitou (exkluzivita)
(pokračovanie)

Typ	Patogén	Kmeň	Zdroj
Vírus	Cytomegalovírus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovírus A	A6, druh A. kmeň Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovírus B	Coxsackievírus B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enterovírus C	Coxsackievírus A17, druh C. Kmeň G-12	ATCC VR-1023
	Enterovírus D	Enterovírus D68. Kmeň US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	Vírus herpes simplex 1	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Vírus herpes simplex 2	HSV-2. (Kmeň: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Ľudský herpetický vírus 6	HHV-6B. (Kmeň: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Ľudský parechovírus	Sérotyp 3	ZeptoMetrix 0810147CF
Huby (kvasinky)	Vírus varicella-zoster	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Sérotyp B kmeň R272, typ VGIIb	ATCC MYA-4094

Tabuľka 10b. Zoznam testovaných patogénov mimo panela s analytickou špecificitou (exkluzivita)

Typ	Patogén	Kmeň	Zdroj
Baktérie	<i>Bacillus cereus</i>	Z091	ZeptoMetrix 0801823
	<i>Citrobacter freundii</i>	[ATCC 13316, NCTC 9750]	ATCC 8090
	<i>Corynebacterium striatum</i>	CDC F6683	ATCC 43751

Tabuľka 10b. Zoznam testovaných patogénov mimo panela s analytickou špecificitou (exkluzivita)
(pokračovanie)

Typ	Patogén	Kmeň	Zdroj
	<i>Corynebacterium urealyticus</i>	3 [kmeň Garcia]	ATCC 43044
	<i>Cronobacter (Enterobacter) sakazakii</i>	CDC 4562-70	ATCC 29544
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Z052	ZeptoMetrix 0801518
	<i>Enterobacter cloacae</i>	CDC 442-68	ATCC 13047
	<i>Escherichia coli</i> (non-K1)	2003–3055	ATCC BAA- 2212
	<i>Escherichia fergusonii</i>	Z302	ZeptoMetrix 0804113
	<i>Escherichia hermannii</i>	CDC 980-72	ZeptoMetrix 0804068
	<i>Escherichia vulneris</i>	CDC 875-72	ATCC 33821
	<i>Haemophilus ducreyi</i> **	DCC1476 [Švédsko 15A-25]	ATCC BAA-661
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	NCTC 10659	ATCC 33390
	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	536 [NCTC 8479]	ATCC 10014
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	NCTC 7857	ATCC 33392
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 9633 [NCDC 298-53, NCDC 410- 68]	ATCC 13883
	<i>Listeria innocua</i>	SLCC 3379	ATCC 33090
	<i>Listeria ivanovii</i>	Li 1979	ATCC 19119
	<i>Morganella morganii</i>	AM-15	ATCC 25830
	<i>Streptococcus salivarius</i>	C699	ATCC 13419
	<i>Streptococcus sanguinis</i>	DSS-10	ATCC 10556
	<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	CDC-SS-1757	ATCC BAA-960

**Tabuľka 10b. Zoznam testovaných patogénov mimo panela s analytickou špecificitou (exkluzivita)
(pokračovanie)**

Typ	Patogén	Kmeň	Zdroj
	<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
	<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 kmeň PCI 1200	ATCC 12228

Tabuľka 10b. Zoznam testovaných patogénov mimo panela s analytickou špecificitou (exkluzivita)
(pokračovanie)

Typ	Patogén	Kmeň	Zdroj
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	SM 131	ATCC 29970
	<i>Staphylococcus hominis</i>	Z031	ZeptoMetrix 0801727
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	LRA 260.05.79	ATCC 49576
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	NCTC 7292	ATCC 15305
	<i>Streptococcus anginosus</i>	NCTC 10713	ATCC 33397
	<i>Streptococcus bovis</i>	Z167	ZeptoMetrix 0804015
	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Kmeň zoskupenia C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	<i>Streptococcus mitis (tigurinus)</i>	Klinický izolát	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 6305	ATCC 6305
Vírus	Adenovírus A12	Huie	ATCC VR-863
	Adenovírus C2	Adenoid 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
	Adenovírus D20	A.A	ATCC VR-1090
	Adenovírus E4	RI-67	ATCC VR-1572
	Adenovírus F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	Polyomavírus BK	Nevzťahuje sa	ATCC VR-837

Tabuľka 10b. Zoznam testovaných patogénov mimo panela s analytickou špecificitou (exkluzivita)
(pokračovanie)

Typ	Patogén	Kmeň	Zdroj
	Koronavírus 229E	229E	ATCC VR-740
	Koronavírus NL63	NL63 (Amsterdam I)	Zdroje BEI NR-470
	Koronavírus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Vírus Dengue (typ 2)*	Nová Guinea C	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Vírus Epstein-Barrvej	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF
	Vírus hepatitídy B (HBV)*	Nevzťahuje sa	ZeptoMetrix 0810031C
	Vírus hepatitídy C (HCV)*	Nevzťahuje sa	ZeptoMetrix 0810032C
	Ľudský herpetický vírus 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Ľudský herpetický vírus 8	Nevzťahuje sa	ZeptoMetrix 0810104CF
	Vírus ľudskej imunodeficiencie*	Kvantitatívna syntetická RNA vírusu ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV-1)	ATCC VR-3245SD
	Ľudský rinovírus A1b	2060	ATCC VR-1559
	Ľudský rinovírus A16	11757	ATCC VR-283
	Ľudský rinovírus B3	FEB	ATCC VR-483
	Ľudský rinovírus B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	Chrípka A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Chrípka A H1N1-2009	A/California/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895

Tabuľka 10b. Zoznam testovaných patogénov mimo panela s analytickou špecifitou (exkluzivita) (pokračovanie)

Typ	Patogén	Kmeň	Zdroj
	Chrípka A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Chrípka B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	Polyomavírus JC	MAD-4	ATCC VR-1583
	Vírus osýpok	Edmonston	ATCC VR-24
	Vírus mumps	Jones	ATCC VR-1438
	Západonílsky vírus*	1986	ATCC VR-3274SD
	Vírus parainfluenza 2	Greer	ATCC VR-92
	Vírus parainfluenza 4	Nevzťahuje sa	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvovírus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Respiračný syncytiálny vírus	A2	ATCC VR-1540
	Rotavírus	RRV (rotavírus rhesus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Vírus rubeoly	Nevzťahuje sa	ZeptoMetrix 0810048CF
Huby (kvasinky)	Vírus encefalitídy St. Louis*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI
	<i>Candida albicans</i>	CBS 562	ATCC 18804
	<i>Candida dubliniensis</i>	Z145	ZeptoMetrix 0801915
	<i>Candida glabrata</i>	CBS 138	ATCC 2001
	<i>Candida krusei</i>	Nevzťahuje sa	ATCC 14243

**Tabuľka 10b. Zoznam testovaných patogénov mimo panela s analytickou špecificitou (exkluzivita)
(pokračovanie)**

Typ	Patogén	Kmeň	Zdroj
	<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 č. 8935	ATCC 750
	<i>Cryptococcus albidus</i>	AmMS 228	ATCC 66030
	<i>Cryptococcus amylo lentus</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> var. <i>flavescens</i> (Saito) Lodder et Kregervan Rij	ATCC 10668
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea</i> <i>wingfieldii</i>	OTU 26	Collection Belga CBS 7118
	<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC 22179
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC 9763
Huby	<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

Tabuľka 10b. Zoznam testovaných patogénov mimo panela s analytickou špecificitou (exkluzivita) (pokračovanie)

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

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

** Najvyššia možná koncentrácia z dôvodu obmedzení zásob.

Všetky patogény v paneli vykazovali špecifickú detekciu a všetky testované patogény mimo panela vykazovali negatívny výsledok a nebola pozorovaná žiadna krížová reaktivita v rámci testu QIAstat-Dx ME Panel, s výnimkou patogénov uvedených v tabuľke nižšie (Tabuľka 11). Patogény vykazujúce skříženú reaktivitu s panelom a najnižšia koncentrácia, pri ktorej je skřížená reaktivita zistená, sú uvedené v Tabuľke 11.

Tabuľka 11. Vzorky vykazujúce krížovú reaktivitu s panelom QIAstat-Dx ME Panel

Cieľ panela QIAstat-Dx ME Panel	Organizmus s potenciálnou krížovou reaktivitou	Koncentrácia pre krížovú reaktivitu uvedená v návode na použitie
<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

Koinfekcie

Testovali sa kombinované vzorky obsahujúce zmes dvoch rôznych cieľov pridaných pri nízkej a vysokej koncentrácii do umelého mozgovomiešneho moku. Výber patogénov baktérií, vírusov a kvasiniek a kombinácie testovaných cieľov prebehol na základe klinickej relevancie. Na každú vzorku sa testovali tri replikáty.

Testovanie koinfekcií preukázalo, že keď sú aspoň dva patogény panela QIAstat-Dx ME Panel v rôznych koncentráciách súčasne prítomné v jednej vzorke, testom môžu byť detegované všetky ciele. Zhrnutie konečných zmesí koinfekcie, pričom vysokopozitívny analyt neinhibuje nízkopozitívny analyt, je uvedený v Tabuľke 12.

Tabuľka 12. Testované zmesi koinfekcie, kde koncentrácia vysokopozitívneho analytu neinhibuje nízkopozitívny analyt

Nízko pozitívny analyt		Vysoko pozitívny analyt	
Patogén	Koncentrácia	Patogén	Koncentrácia
<i>Escherichia coli</i> K1	3,30E+02 cfu/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	<i>Escherichia coli</i> K1	1,00E+06 cfu/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,84E+02 cfu/ml	HSV1	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+03 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	HSV2	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 cfu/ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+02 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	Cytomegalovírus	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml

Tabuľka 12. Testované zmesi koinfekcie, kde koncentrácia vysokopozitívneho analytu neinhibuje nízkopozitívny analyt (pokračovanie)

Nízko pozitívny analyt		Vysoko pozitívny analyt	
Patogén	Koncentrácia	Patogén	Koncentrácia
Cytomegalovírus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 cfu/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	6,63E+03 cfu/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,00E+05 cfu/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 cfu/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 cfu/ml
VZV	1,62E+02 cp/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 cfu/ml	VZV	1,00E+06 cp/ml
Enterovírus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E+03 cfu/ml	Enterovírus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Cytomegalovírus	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
Cytomegalovírus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Enterovírus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
Enterovírus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml

Tabuľka 12. Testované zmesi koinfekcie, kde koncentrácia vysokopozitívneho analytu neinhibuje nízko pozitívny analyt (pokračovanie)

Nízko pozitívny analyt		Vysoko pozitívny analyt	
Patogén	Koncentrácia	Patogén	Koncentrácia
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E+03 cfu/ml	HSV2	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,00E+06 cfu/ml

Reprodukovateľnosť

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

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

Tabuľka 13 zhrňa výsledky pre koncentrácie 3 × LoD a 1 × LoD, ak sa pozorovalo, že miera detekcie pre všetky ciele bola 100 % a ≥ 98 %. Všetky negatívne vzorky mali negatívny výsledok v 100 % prípadov.

Tabuľka 13. Podiel skutočne pozitívnych výsledkov reprodukovateľnosti pri 1 × LoD a 3 × LoD

Premenné zoskupenia		Podiel			Dvojstranný 95 % limit spoľahlivosti	
Cieľ	Koncentrácia	Pracovisko	Frakcia	Percentuálna hodnota	Dolná	Horná
Cryptococcus neoformans/gattii	1 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Enterovírus	1 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Tabuľka 13. Podiel skutočne pozitívnych výsledkov reprodukovateľnosti pri 1 × LoD a 3 × LoD (pokračovanie)

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

Tabuľka 13. Podiel skutočne pozitívnych výsledkov reprodukovateľnosti pri 1 × LoD a 3 × LoD (pokračovanie)

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

Tabuľka 13. Podiel skutočne pozitívnych výsledkov reprodukovateľnosti pri 1 × LoD a 3 × LoD (pokračovanie)

Premenné zoskupenia		Podiel			Dvojstranný 95 % limit spoľahlivosti	
Cieľ	Koncentrácia	Pracovisko	Frakcia	Percentuálna hodnota	Dolná	Horná
Streptococcus agalactiae	1 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 × LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Všetko	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Opakovateľnosť

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

Tabuľka 14 zhrňa výsledky pre koncentrácie 3 × LoD a 1 × LoD, ak sa pozorovalo, že miera detekcie pre všetky ciele bola > 98 % a ≥ 93 %. Všetky negatívne vzorky mali negatívny výsledok v 100 % prípadov.

Tabuľka 14. Podiel skutočne pozitívnych výsledkov opakovateľnosti pri 1 × LoD a 3 × LoD

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

Prenos

Uskutočnila sa štúdia prenosu s cieľom vyhodnotiť potenciálny výskyt krížovej kontaminácie medzi po sebe idúcimi cyklami pri použití panela QIAstat-Dx ME Panel na prístroji QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Patogénne vzorky mozgovomiešneho moku so striedavými vysoko pozitívnymi ($10^4 - 10^6$ organizmov/ml) a negatívnymi vzorkami na dvoch prístrojoch v QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Nebol pozorovaný žiadny prenos medzi vzorkami v paneli QIAstat-Dx ME Panel, čo znamená, že dizajn systému a odporúčaná manipulácia so vzorkami a

testovacie postupy sú účinné pri predchádzaní neočakávaným výsledkom spôsobeným prenosom alebo skříženou kontamináciou medzi vzorkami.

Interferujúce látky (analytická špecificita)

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

Všetky cieľové organizmy panela QIAstat-Dx ME Panel sa testovali pri 3 × LoD v matici s umelým mozgovomiešnym mokom a testovanie prebehlo v troch opakovaniach. Potenciálne interferujúce látky sa pridali do vzoriek na úrovni, o ktorej sa predpokladá, že je vyššia ako koncentrácia látky, ktorá sa pravdepodobne nachádza vo vzorke mozgovomiešneho moku.

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

Výsledky testovania interferujúcich látok sú uvedené v Tabuľke 15.

Tabuľka 15. Zhrnutie výsledkov testovaných interferujúcich látok

Testovaná látka	Testovaná koncentrácia		Výsledok
Endogénne látky			
L'udská krv	10	% (obj./obj.)	Žiadna interferencia
gDNA	20	µg/ml	Interferencia
	2,0	µg/ml	Žiadna interferencia

Tabuľka 15. Zhrnutie výsledkov testovaných interferujúcich látok (pokračovanie)

Testovaná látka	Testovaná koncentrácia		Výsledok
Endogénne látky			
Glukóza D(+)	10	mg/ml	Žiadna interferencia
L-laktát (Na)	2,2	mg/ml	Žiadna interferencia
Imunoglobulín H (ľudský)	20	mg/ml	Žiadna interferencia
Albumín (ľudský)	30	mg/ml	Žiadna interferencia
Jednojadrové bunky z periférnej krvi	10,000	bunky/μl	Žiadna interferencia
Exogénne látky			
Chlorhexidín	0,4	% (hm./obj.)	Žiadna interferencia
Etanol	7	% (obj./obj.)	Žiadna interferencia
Bielidlo	1	% (obj./obj.)	Interferencia
	0,1	% (obj./obj.)	Interferencia
	0,01	% (obj./obj.)	Žiadna interferencia
Acyklovir	69	μg/ml	Žiadna interferencia
Amfotericín B	5,1	μg/ml	Žiadna interferencia
Ampicilín	210	μg/ml	Žiadna interferencia
Ceftriaxón	840	μg/ml	Žiadna interferencia
Cefotaxím	645	μg/ml	Žiadna interferencia
Ganciklovir	25	μg/ml	Žiadna interferencia
Gentamicín	30	μg/ml	Žiadna interferencia
Meropeném	339	μg/ml	Žiadna interferencia
Vankomycín	180	μg/ml	Žiadna interferencia
Vorikonazol	11	μg/ml	Žiadna interferencia

Tabuľka 15. Zhrnutie výsledkov testovaných interferujúcich látok (pokračovanie)

Testovaná látka	Testovaná koncentrácia		Výsledok
Endogénne látky			
Oseltamivir	0,399	µg/ml	Žiadna interferencia
Necieľové mikroorganizmy			
Vírus Epsteina-Barrovej	1,00E+05	cp/ml	Žiadna interferencia
Chrípka A H1N1-2009	1,00E+05	CEID ₅₀ /ml	Žiadna interferencia
<i>Cutibacterium acnes</i>	1,00E+06	CFU/ml	Žiadna interferencia
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06	CFU/ml	Žiadna interferencia
<i>Escherichia coli</i> (non-K1)	1,00E+06	CFU/ml	Žiadna interferencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,00E+06	CFU/ml	Žiadna interferencia
Vírus osýpok	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml	Žiadna interferencia

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

Klinická účinnosť

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

Charakteristiky účinnosti panela QIAstat-Dx ME Panel boli hodnotené v multicentrickej observačnej prospektívnej a retrospektívnej štúdii klinickej účinnosti, v rámci ktorej sa testovali čerstvé a zmrazené zvyškové vzorky mozgovomiešneho moku získané lumbálnou punkciou od pacientov s príznakmi a symptómami meningitídy a/alebo encefalitídy. Štúdia

sa vykonávala na 13 geograficky rozmanitých pracoviskách skúšania: desať (10) pracovísk v USA a tri (3) európske pracoviská.

Od marca 2022 do marca 2023 bolo do klinickej štúdie zaradených celkovo 1 737 prospektívnych zvyškových vzoriek mozgovomiešneho moku. 205 z nich bolo stiahnutých. Najčastejším dôvodom stiahnutia vzorky bola nevhodnosť. Okrem toho niektoré prospektívne vzorky nemohli byť zahrnuté do analýzy zhody z dôvodu chýbajúcich údajov. Konečný súbor údajov pozostával z 1 526 prospektívnych vzoriek, z ktorých 553 (36,2 %) bolo pred testovaním zmrazených a 973 (63,8 %) bolo testovaných čerstvých (Tabuľka 16).

Tabuľka 16. Demografický súhrn pre prospektívne vzorky na účely klinického hodnotenia panela QIAstat-Dx ME Panel

			N	%
Skupina vzoriek	Premenná	Podskupina		
Prospektívne čerstvé	Veková skupina	< 1 rok	136	14,0
		1 – 17 rokov	87	8,9
		18 – 44 rokov	284	29,2
		45 – 64 rokov	267	27,4
		65 – 84 rokov	187	19,2
		≥ 85 rokov	11	1,1
		Neznámy	1	0,1
	Pohlavie	Žena	498	51,2
		Muž	475	48,8

Tabuľka 16. Demografický súhrn pre prospektívne vzorky na účely klinického hodnotenia panela QIAstat-Dx ME Panel (pokračovanie)

			N	%
Prospektívne zmrazené	Veková skupina	< 1 rok	27	4,9
		1 – 17 rokov	41	7,4
		18 – 44 rokov	133	24,1
		45 – 64 rokov	175	31,6
		65 – 84 rokov	156	28,2
		≥ 85 rokov	20	3,6
		Neznámy	1	0,2
	Pohlavie	Žena	271	49,0
		Muž	281	50,8
		Nie je k dispozícii	1	0,2

Zvyšné vzorky mozgovomiešneho moku boli testované pomocou panela QIAstat-Dx ME Panel a dvoch typov porovnávacích metód (porovnávacia molekulárna metóda schválená FDA)/s označením CE a dva validované koncové ukazovatele PCR, po ktorých nasledovalo obojsmerné sekvenovanie (BDS) pre vybrané ciele). Všetky ciele boli porovnané s výsledkami molekulárnej metódy schválenej FDA/s označením CE okrem *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* a *Mycoplasma pneumoniae*, ktoré boli porovnané s dvoma validovanými koncovými ukazovateľmi PCR, po ktorých nasledovalo obojsmerné sekvenovanie pre vybrané ciele (Tabuľka 17). Štandard testovania starostlivosti sa líšil na všetkých pracoviskách, zahŕňal však bakteriálnu kultúru, PCR, molekulárne metódy schválené FDA/s označením CE a skrining a kultiváciu antigénov *Cryptococcus*. Výsledky štandardnej kultivácie boli zhromaždené, aby sa umožnilo posúdenie klinickej citlivosti a špecificity, a v prípadoch nezhodných výsledkov boli vyšetrené. Testovanie nezhody sa vykonalo takisto s použitím laboratórne vyvinutých jednoduchých testov PCR, po ktorých nasledovalo obojsmerné sekvenovanie pre vybrané ciele.

Všetky vzorky boli testované oproti porovnávacej molekulárnej metóde schválenej FDA/s označením CE, počet vzoriek testovaných oproti každej sérii dvoch validovaných koncových ukazovateľov PCR, po ktorých nasledovalo obojsmerné sekvenovanie pre vybrané ciele, bol však nižší kvôli obmedzeniam objemu mozgovomiešneho moku. Celkovo bolo 1 524 prospektívne odobratých vzoriek hodnotených oproti porovnávacej molekulárnej metóde schválenej FDA. Celkovo bolo 1 372 prospektívne odobratých vzoriek vyhodnotených oproti validovaným koncovým ukazovateľom × 2 PCR pre *Mycoplasma pneumoniae*, po ktorých nasledovalo BDS. Celkovo bolo 1 373 prospektívne odobratých vzoriek vyhodnotených oproti validovaným koncovým ukazovateľom × 2 PCR pre *Streptococcus pneumoniae*, po ktorých nasledovalo BDS. Celkovo bolo 1 291 prospektívne odobratých vzoriek vyhodnotených oproti validovaným koncovým ukazovateľom × 2 PCR pre *Streptococcus pyogenes*, po ktorých nasledovalo BDS.

Tabuľka 17. Porovnávacie metódy na klinické hodnotenie panela QIAstat-Dx ME Panel

Ciele	Porovnávacia metóda
<i>Escherichia coli</i> K1	Molekulárny test schválený FDA/s označením CE
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrený)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Validovaný koncový ukazovateľ PCR x2, po ktorom nasleduje BDS
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	

Tabuľka 17. Porovnávacie metódy na klinické hodnotenie panela QIAstat-Dx ME Panel (pokračovanie)

Ciele	Porovnávacía metóda
Ľudský herpetický vírus 6	Molekulárny test schválený FDA/s označením CE
Enterovírus	
Ľudský parechovírus	
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferencované)	
Cytomegalovírus	
Vírus herpes simplex 1	
Vírus herpes simplex 2	
Vírus varicella-zoster	

Viacero analytov v rámci panela QIAstat-Dx ME Panel malo nízku prevalenciu a počas prospektívnej štúdie sa nevyskytovali v dostatočne veľkom počte na primerané preukázanie klinickej účinnosti. Na doplnenie výsledkov prospektívnej klinickej štúdie sa vykonalo vyhodnotenie zmrazených archivovaných pozitívnych retrospektívnych vzoriek. Vzorky vybrané na testovanie mali predtým pozitívny výsledok na jeden z cieľov panela QIAstat-Dx ME Panel s použitím metódy štandardnej starostlivosti klinického laboratória. Testovanie archivovaných vzoriek sa premiešalo s testovaním prospektívnych vzoriek na klinických pracoviskách, aby sa zaistilo zaslepenie. Do štúdie bolo zaradených celkovo 195 retrospektívnych archivovaných vzoriek. Z analýzy bolo vylúčených päťdesiatpäť (55) archivovaných vzoriek. V analýze na podporu hodnotenia účinnosti panela QIAstat-Dx ME Panel sa použilo celkovo 140 vyhodnotiteľných archivovaných vzoriek a Tabuľka 18 poskytuje zhrnutie demografických informácií o archivovaných vzorkách.

Tabuľka 18. Demografické zhrnutie hodnotiteľných archivovaných vzoriek na účely klinického hodnotenia panela QIAstat-Dx ME Panel

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

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

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

Klinická citlivosť alebo pozitívna percentuálna zhoda (PPA) bola vypočítaná ako $100 \% \times (TP / (TP + FN))$. Skutočne pozitívne (True Positive, TP) udáva, že test QIAstat-Dx ME Panel aj porovnávacia metóda majú pozitívny výsledok pre konkrétny patogén. Falošne negatívne (False Negative, FN) udáva, že výsledok testu QIAstat-Dx je negatívny, kým výsledok porovnávacej metódy pre konkrétny parogén je pozitívny. Špecificita alebo negatívna percentuálna zhoda (NPA) bola vypočítaná ako $100 \% \times (TN / (TN + FP))$. Skutočne negatívne (True Negative, TN) udáva, že test QIAstat-Dx Panel aj porovnávacia metóda majú negatívne výsledky. Falošne pozitívne (False positive, FP) udáva, že výsledok testu QIAstat-Dx Panel je pozitívny pre konkrétny patogén, kým výsledok porovnávacieho testu je negatívny. Vypočítali sa obojstranné 95 % intervaly spoľahlivosti.

Pozitívna percentuálna zhoda panela QIAstat-Dx ME Panel, ako aj negatívna percentuálna zhoda s porovnávacími metódami pre klinické vzorky (prospektívne a archivované) sú uvedené podľa analytu v Tabuľke 19.

Tabuľka 19. Klinická účinnosť vzoriek panela QIAstat-Dx ME Panel

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

Tabuľka 19. Klinická účinnosť vzoriek panela QIAstat-Dx ME Panel (pokračovanie)

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

Testovanie riešenia sa vykonalo na vzorkách, u ktorých sa vyskytla nezhoda medzi výsledkami panela QIAstat-Dx ME Panel a porovnávacej metódy, ak zostal dostatočný objem pre vzorky. Metóda riešenia spočívala v porovnaní s výsledkami testov štandardnej

starostlivosti alebo v použití laboratórne vyvinutých jednorazových testov PCR, po ktorých nasledovalo obojsmerné sekvenovanie pre vybrané ciele.

Pozitívna percentuálna zhoda panela QIAstat-Dx ME Panel, ako aj negatívna percentuálna zhoda s porovnávacou metódou po vyriešení nezhody sú uvedené podľa analytu v Tabuľke 20.

Tabuľka 20. Klinická účinnosť vzoriek panela QIAstat-Dx ME Panel po riešení nesúladu

Patogén	Pozitívna percentuálna zhoda			Negatívna percentuálna zhoda		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Baktérie						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/4	100,0 %	51,0 % – 100,0 %	1 660/1 660	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/10	100,0 %	72,2 % – 100,0 %	1 651/1 654	99,8 %	99,5 % – 99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0 %	37,6 % – 96,4 %	1 659/1 659	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	Nevzťahuje sa	Nevzťahuje sa	1 482/1 482	100,0 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrený)	4/4	100,0 %	51,0 % – 100,0 %	1 659/1 660	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0 %	75,8 % – 100,0 %	1 652/1 652	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0 %	75,8 % – 100,0 %	1 463/1 469	99,6 %	99,1 % – 99,8 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	Nevzťahuje sa	Nevzťahuje sa	1 401/1 401	100,0 %	99,7 % – 100,0 %
Vírus						
Cytomegalovírus (CMV)	3/3	100,0 %	43,9 % – 100,0 %	1 658/1 661	99,8 %	99,5 % – 99,9 %

Tabuľka 20. Klinická účinnosť vzoriek panela QIAstat-Dx ME Panel po riešení nesúladu (pokračovanie)

Patogén	Pozitívna percentuálna zhoda			Negatívna percentuálna zhoda		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Enterovírus (EV)	31/31	100,0 %	89,0 % – 100,0 %	1 632/1 633	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Vírus herpes simplex 1 (HSV-1)	10/10	100,0 %	72,2 % – 100,0 %	1 654/1 654	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
Vírus herpes simplex 2 (HSV-2)	29/31	93,5 %	79,3 % – 98,2 %	1 632/1 633	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Ľudský parechovírus (HPeV)	4/6	66,7 %	30,0 % – 90,3 %	1 657/1 658	99,9 %	99,7 % – 100,0 %
Ľudský herpetický vírus 6 (HHV-6)	26/28	92,9 %	77,4 % – 98,0 %	1 631/1 636	99,7 %	99,3 % – 99,9 %
Vírus varicella-zoster	62/66	93,9 %	85,4 % – 97,6 %	1 598/1 598	100,0 %	99,8 % – 100,0 %
Huby a kvasinky						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferencované)	12/12	100,0 %	75,8 % – 100,0 %	1 650/1 652	99,9 %	99,6 % – 100,0 %
Celkovo	223/234	95,3 %	91,8 % – 97,4 %	25 739/25 762	99,9 %	99,9 % – 99,9 %

Klinická citlivosť a špecificita stanovené oproti kultivácii

Miera citlivosti a špecificity sa vypočítali len pre bakteriálne a hubové analyty, pre ktoré boli k dispozícii výsledky kultivácie mozgovomiešneho moku ako zlatý štandard v rámci štandardnej starostlivosti pre klinické prospektívne a archivované vzorky. Tieto údaje sa použili v ďalších výpočtoch účinnosti uvedených v Tabuľke 21.

Tabuľka 21. Porovnanie bakteriálnych alebo plesňových kultúr z hľadiska diagnostickej citlivosti a špecificity pre všetky klinické vzorky.

Patogén	Citlivosť (v porovnaní s kultúrou)			Špecificita (v porovnaní s kultúrou)		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Baktérie						
<i>Escherichia coli</i> K1 ^a	2/3	66,7 %	20,8 % – 93,9 %	1 125/1 126	99,9 %	99,5 % – 100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i> ^b	4/4	100,0 %	51,0 % – 100,0 %	1 122/1 125	99,7 %	99,2 % – 99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i> ^c	3/4	75,0 %	30,1 % – 95,4 %	1 125/1 125	100,0 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^e	0/0	Nevzťahuje sa	Nevzťahuje sa	1 129/1 129	100,0 %	99,7 % – 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (opuzdrený) ^d	2/2	100,0 %	34,2 % – 100,0 %	1 124/1 127	99,7 %	99,2 % – 99,9 %
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^e	2/2	100,0 %	34,2 % – 100,0 %	1 126/1 127	99,9 %	99,5 % – 100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^f	3/3	100,0 %	43,9 % – 100,0 %	1 118/1 126	99,3 %	98,6 % – 99,6 %
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^g	0/0	Nevzťahuje sa	Nevzťahuje sa	1 128/1 129	99,9 %	99,5 % – 100,0 %
Huby a kvasinky						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferencované) ^h	3/3	100,0 %	43,9 % – 100,0 %	155/157	98,7 %	95,5 % – 99,6 %

Tabuľka 21. Porovnanie bakteriálnych alebo plesňových kultúr z hľadiska diagnostickej citlivosti a špecificity pre všetky klinické vzorky. (pokračovanie)

^a Jedna falošne negatívna vzorka *Escherichia coli* K1 bola takisto testovaná molekulárnym testom schváleným FDA/s označením CE a takisto poskytla negatívny výsledok. Nezostal žiadny objem na ďalšie testovanie vzorky pomocou validovanej metódy PCR/BDS. Vyskytla sa jedna falošne pozitívna vzorka *Escherichia coli* K1 hlásená ako pozitívna na základe molekulárneho testu schváleného FDA/s označením CE.

^b Vyskytli sa tri falošne pozitívne výsledky *Haemophilus influenzae*, dve vzorky mali negatívny výsledok na základe molekulárneho testu schváleného FDA/s označením CE a PCR/BDS. Jedna vzorka mala pozitívny výsledok na základe molekulárneho testu schváleného FDA/s označením CE.

^c Jedna falošne negatívna vzorka *Listeria monocytogenes* pri testovaní pomocou testu SoC LDT vykázala pozitívny výsledok, no pri validovanom teste PCR/BDS sa vykázal negatívny výsledok.

^d Vyskytli sa 3 falošne pozitívne vzorky *Neisseria meningitidis* [opuzdrené] v porovnaní s kultúrou, jedna z nich mala negatívny výsledok na základe SoC LDT, molekulárnej metódy schválenej FDA/s označením CE a validovaného testu PCR/BDS. Jeden vzorka mala pozitívny výsledok na základe molekulárnej metódy schválenej FDA/s označením CE a SoC LDT, nezostal však žiadny objem na vykonanie validovaného testu PCR/BDS. Zostávajúca vzorka mala pozitívny výsledok testu na bakteriálnu kultúru, ale bola identifikovaná iba na gramnegatívne diplokoky. Molekulárna metóda schválená FDA/s označením CE vykázala pozitívny výsledok na tento patogén, nezostal však žiadny objem na vykonanie validovaného testu PCR/BDS.

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

^f Získalo sa osem falošne pozitívnych výsledkov v porovnaní s bakteriálnou kultúrou. Pre dve vzorky nebol k dispozícii žiadny porovnávací výsledok získaný pomocou PCR/BDS. Testovanie piatich vzoriek pomocou validovanej porovnávacej metódy PCR/BDS vykázalo negatívne výsledky a jedna vzorka bola pri použití validovanej porovnávacej metódy PCR/BDS pozitívna.

^g Vyskytol sa jeden falošne pozitívny výsledok v porovnaní s bakteriálnou kultúrou. Vzorka bola testovaná validovaným porovnávacím testom PCR/BDS, výsledok však bol nejednoznačný.

^h Vyskytli sa dve falošne pozitívne vzorky, jedna vzorka, ktorá bola negatívna na plesňovú kultúru, bola takisto testovaná molekulárnym testom schváleným FDA/s označením CE a vykázala pozitívny výsledok. Testovanie kryptokokového antigénu sa v čase odberu tejto vzorky nevykonalo. Druhá falošne pozitívna vzorka mala negatívny výsledok pri testovaní molekulárnym testom schváleným FDA/s označením CE a bola takisto negatívna pri teste SoC Cryptococcal Antigen.

Zhrnutie koinfekcií

Spomedzi 1 667 nestiahnutých vzoriek s platným výsledkom QIAstat-Dx vykázalo 245 vzoriek (14,7 %) pozitívne výsledky pre aspoň jeden analyt, zatiaľ čo zvyšných 1 422 (85,3 %) bolo negatívnych. Celkovo 6 pozitívnych vzoriek vykazovalo viacnásobné detekcie. Každá z viacerých detekcií obsahovala dva organizmy, ktoré sú zhrnuté v Tabuľke 22.

Tabuľka 22. Kombinácie koinfekcií určené panelom QIAstat-Dx ME Panel

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

Miera úspešnosti testov panela QIAstat-Dx ME Panel

Celkovo 26 z 977 (2,7 %) perspektívnych čerstvých vzoriek, 7 z 555 (1,3 %) perspektívnych zmrazených vzoriek a 3 zo 176 (1,7 %) archivovaných vzoriek vykázalo pri počiatočných testoch zlyhanie. Všetky vzorky okrem 5 (3 prospektívne čerstvé a 2 prospektívne zmrazené) sa opätovne testovali a po opätovnom testovaní boli úspešné, čo viedlo ku konečnej miere úspešnosti 99,7 % pre prospektívne čerstvé, 99,6 % pre prospektívne zmrazené a 100,0 % pre archivované vzorky.

Testovanie syntetických vzoriek

Pre všetky cieľové skupiny v paneli sa vyžadovalo testovanie syntetických vzoriek, pretože z prospektívnych aj archivovaných odberov sa nezískal dostatočný počet pozitívnych vzoriek. Syntetické vzorky boli pripravené pridaním piatich rôznych kvantifikovaných kmeňov

reprezentatívnych pre genetickú diverzitu každého patogénu. Pre každý patogén bola vyrobená koncentrácia LoD v 2 × (najmenej 50 %) a 5 × LoD bola pridaná do skrínovaných individuálnych vzoriek negatívneho mozgovomiechového moku. Syntetické vzorky boli testované spolu s negatívnymi vzorkami zaslepeným spôsobom. Výsledky sú zhrnuté v Tabuľke 23.

Tabuľka 23. Súhrn účinnosti panela QIAstat-Dx ME Panel pri syntetických vzorkách

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

Tabuľka 23. Súhrn účinnosti panela QIAstat-Dx ME Panel pri syntetických vzorkách (pokračovanie)

Patogén	Úroveň koncentrácie	Frekvencia pozitívnych výsledkov	Podiel (%) pozitívnych výsledkov	Dolný 95 % limit spoľahlivosti	Horný 95 % limit spoľahlivosti
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 × LoD	49/49	100,0 %	92,7 %	100,0 %
	5 × LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Celkom	88/88	100,0 %	95,8 %	100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 × LoD	55/57	96,5 %	88,1 %	99,0 %
	5 × LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Celkom	94/96	97,9 %	92,7 %	99,4 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 × LoD	47/49	95,9 %	86,3 %	98,9 %
	5 × LoD	40/40	100,0 %	91,2 %	100,0 %
	Celkom	87/89	97,8 %	92,2 %	99,4 %
Cytomegalovírus (CMV)	2 × LoD	46/50	92,0 %	81,2 %	96,8 %
	5 × LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Celkom	85/89	95,5 %	89,0 %	98,2 %
Enterovírus (EV)	2 × LoD	48/49	98,0 %	89,3 %	99,6 %
	5 × LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Celkom	87/88	98,9 %	93,8 %	99,8 %
Vírus herpes simplex 1 (HSV-1)	2 × LoD	50/52	96,2 %	87,0 %	98,9 %
	5 × LoD	45/47	95,7 %	85,8 %	98,8 %
	Celkom	95/99	96,0 %	90,1 %	98,4 %
Ľudský parechovírus (HPeV)	2 × LoD	46/48	95,8 %	86,0 %	98,8 %
	5 × LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Celkom	85/87	97,7 %	92,0 %	99,4 %

Tabuľka 23. Súhrn účinnosti panela QIAstat-Dx ME Panel pri syntetických vzorkách (pokračovanie)

Patogén	Úroveň koncentrácie	Frekvencia pozitívnych výsledkov	Podiel (%) pozitívnych výsledkov	Dolný 95 % limit spoľahlivosti	Horný 95 % limit spoľahlivosti
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferencované)	2 × LoD	41/41	100,0 %	91,4 %	100,0 %
	5 × LoD	38/38	100,0 %	90,8 %	100,0 %
	Celkom	79/79	100,0 %	95,4 %	100,0 %

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

Účinnosť panela QIAstat-DxME Panel pri všetkých typoch vzoriek

Kombinované výsledky pre všetky cieľové patogény získané počas testovania klinických vzoriek v prospektívnych a retrospektívnych štúdiách po vyriešení nesúladu a testovaní syntetických vzoriek sú zhrnuté v Tabuľke 24.

Tabuľka 24. Účinnosť panela QIAstat-Dx ME Panel na analyt pri všetkých typoch vzoriek

Patogén	Pozitívna percentuálna zhoda			Negatívna percentuálna zhoda		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Panel celkovo	1 356/1 388	97,7 %	96,8 % – 98,4 %	42 947/42 997	99,9 %	99,8 % – 99,9 %
Baktérie						
<i>Escherichia coli</i> K1	89/89	100,0 %	95,9 % – 100,0 %	2 720/2 724	99,9 %	99,6 % – 99,9 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	103/103	100,0 %	96,4 % – 100,0 %	2 703/2 710	99,7 %	99,5 % – 99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	89/92	96,7 %	90,8 % – 98,9 %	2 722/2 722	100,0 %	99,9 % – 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	85/86	98,8 %	93,7 % – 99,8 %	2 545/2 545	100,0 %	99,8 % – 100,0 %

Tabuľka 24. Účinnosť panela QIAstat-Dx ME Panel na analyt pri všetkých typoch vzoriek (pokračovanie)

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

Tabuľka 24. Účinnosť panela QIAstat-Dx ME Panel na analyt pri všetkých typoch vzoriek (pokračovanie)

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

PPA špecifická na cieľ bola $\geq 95\%$ pre všetky analýzy panela QIAstat-Dx ME Panel pri hodnotení účinnosti s prospektívnymi, retrospektívnymi archivovanými a syntetickými vzorkami, s výnimkou PPA vírusu Herpes simplex 2 (HSV-2), ľudského herpeského vírusu 6 (HHV-6) a vírusu varicella-zoster, ktoré boli 93,5 %, 92,9 % a 93,9 % v uvedenom poradí. NPA bola $\geq 98,5\%$ pre všetky analyty panela QIAstat-Dx ME Panel.

Záver

Panel QIAstat-Dx ME Panel ukázal robustné charakteristiky klinickej účinnosti, ktoré pomôžu pri diagnostike konkrétnych činiteľov meningitídy a/alebo encefalitídy a výsledky sa musia použiť spolu s ostatnými klinickými, epidemiologickými a laboratórnymi údajmi. Výsledky sa musia použiť spolu s ostatnými klinickými, epidemiologickými a laboratórnymi údajmi.

Súhrn parametrov bezpečnosti a výkonu

Súhrn časti parametrov bezpečnosti a klinického výkonu si môžete stiahnuť z webovej stránky Eudamed na nasledujúcom mieste:

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

Odkazy

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. Uverejnené 26. októbra 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 (for clinicians): 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 (for healthcare professionals): 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. [Page 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. Uverejnené 20. novembra 2018. doi:10.3389/fmicb.2018.027518.
24. Rouphael, 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. Vakcína. 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 (for clinicians): 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. Uverejnené 24. septembra 2019. doi:10.3390/vaccines7040128
46. González- Díaz A, Càmara 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. Uverejnené 4. novembra 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 (for clinicians): 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. Uverejnené 31. mája 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. [Page 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. [Page 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. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. K dispozícii na stránke: 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. Uverejnené 24. mája 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. Uverejnené 12. januára 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. [Page 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 z decembra 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](https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/fungal/diseases/ cryptococcosis-gattii/statistics.html) z decembra 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

Sprievodca riešením problémov

V prípade poškodenej kazety si pozrite „Bezpečnostné informácie“ na strane 25. Technickú pomoc a viac informácií získate od nášho technického centra podpory na adrese www.qiagen.com/Support (kontaktné informácie nájdete na stránke www.qiagen.com). V prípade problémov, ktoré sa môžu vyskytnúť s analyzátorom QIAstat-Dx Analyzer, si pozrite príslušné používateľské príručky, ktoré sú k dispozícii aj na stránke www.qiagen.com.

Symbols

Nasledujúce symboly sú uvedené v návode na použitie alebo na balení a štítkoch:

Symbol	Definícia symbolu
 <N>	Obsahuje reagencie postačujúce na <N> reakcií
	Použite do
	Zdravotnícka diagnostická pomôcka na použitie v podmienkach in vitro
	Katalógové číslo
	Číslo šarže
	Číslo materiálu (t. j. označenie komponentu)
	Identifikátor GTIN (Global Trade Item Number)
	Unikátny identifikátor pomôcky
	Obsahuje
	Komponent

Symbol	Definícia symbolu
	Číslo
Rn	R označuje revíziu návodu na použitie a n je číslo revízie
	Teplotné obmedzenia
	Výrobca
	Prečítajte si návod na použitie
	Chráňte pred svetlom
	Nepoužívať opakovane
	Upozornenie
	Sériové číslo

Symbol

Definícia symbolu



Nepoužívajte, ak je obal poškodený



Horľavé, riziko požiaru



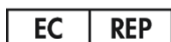
Korozívne, riziko chemických popálenín



Ohrozenie zdravia, riziko alergie, karcinogennosti



Riziko poškodenia



Autorizované zastúpenie v Európskom spoločenstve



Ikona mozgu na kazete QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

Kontaktné informácie

Technickú pomoc a ďalšie informácie získate v centre technickej podpory na adrese www.qiagen.com/Support alebo na telefónnom čísle 1- 800- 362- 7737, prípadne kontaktujte niektoré z oddelení technickej podpory spoločnosti QIAGEN (pozrite zadnú stranu alebo navštívte lokalitu www.qiagen.com).

Prílohy

Príloha A: Inštalácia súboru definície testu

Súbor definície testu QIAstat-Dx ME Panel musí byť nainštalovaný na prístroji QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 pred testovaním s kazetami QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

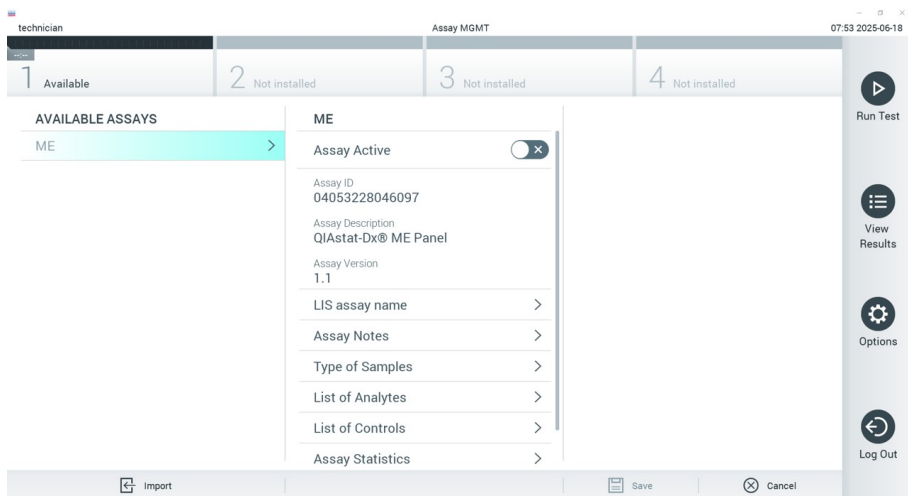
Poznámka: Vždy, keď je vydaná nová verzia testu QIAstat-Dx ME Panel, musí byť pred testovaním nainštalovaný nový súbor definície testu QIAstat-Dx ME Panel.

Poznámka: Súbory definície testu sú k dispozícii na adrese www.qiagen.com. Súbor definície testu (typ súboru .asy) sa musí pred inštaláciou do analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0 uložiť na USB kľúč. Toto zariadenie USB musí byť naformátované systémom súborov FAT32.

Ak chcete importovať testy do analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0, postupujte nasledovne:

1. Vložte USB kľúč obsahujúci súbor definície testu do jedného z portov USB na prístroji QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Stlačte **Options > Assay Management** (Možnosti > Správa testov).

Obrazovka Assay Management (Správa testov) sa zobrazí v oblasti s obsahom na displeji (Obrázok 25).

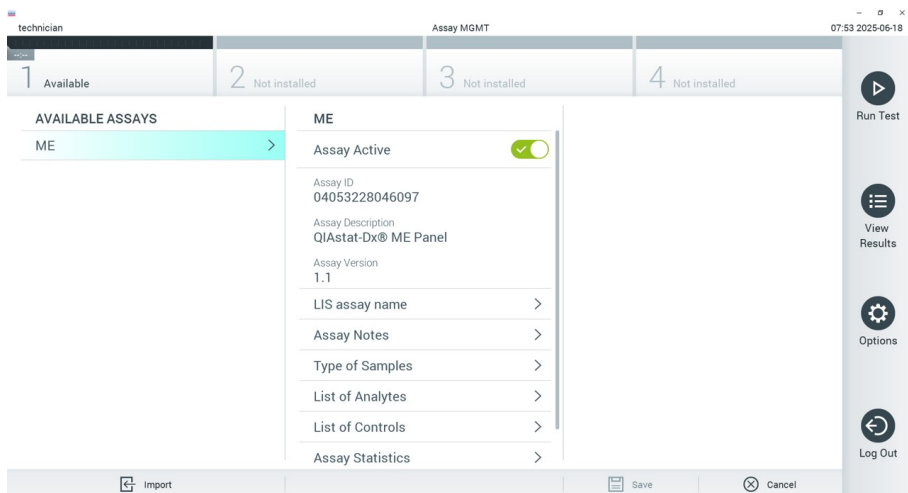


Obrázok 25. Obrazovka Assay Management (Správa testov).

3. Stlačte **Import** (Importovať) v ľavej spodnej časti obrazovky.
4. Vyberte príslušný súbor testu, ktorý sa má importovať.

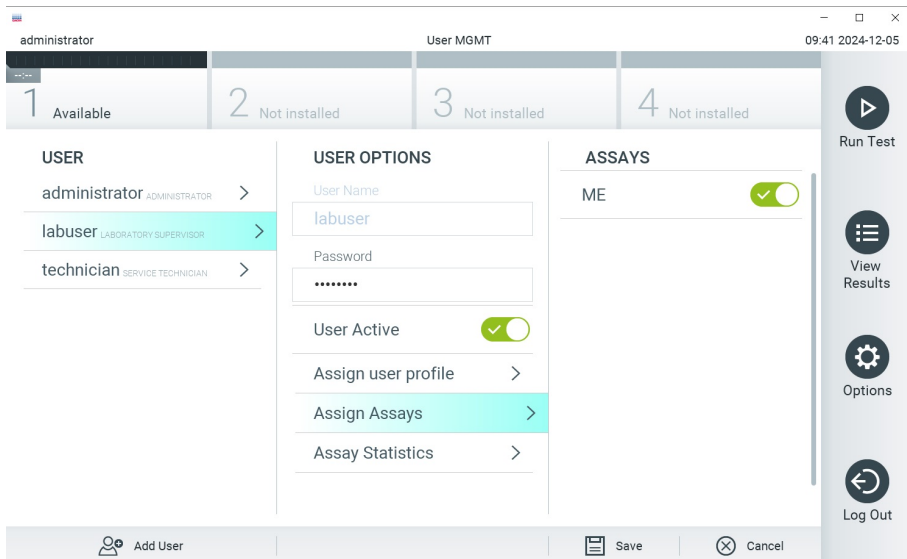
Zobrazí sa dialógové okno na potvrdenie odovzdania súboru.

5. Ak je nainštalovaná prechádzajúca verzia panelu QIAstat-Dx ME Panel, zobrazí sa dialógové okno, ktoré prepíše aktuálnu verziu za novú. Stlačte **Yes** (áno) na prepísanie.
6. Ak chcete aktivovať test, povoľte možnosť **Assay Active** (Aktívny test). (Obrázok 26).



Obrázok 26. Aktivácia testu.

7. Ak chcete priradiť aktívny test používateľovi, vykonajte nasledujúce kroky:
 - a. Stlačte **Options > User Management** (Možnosti > Správa používateľov).
 - b. Vyberte používateľa, ktorý bude mať povolenie na spustenie testu.
 - c. Zo zoznamu **User Options** (Možnosti používateľa) vyberte položku **Assign Assays** (Priradiť testy).
 - d. Povoľte test a stlačte tlačidlo **Save** (Uložiť).



Obrázok 27. Priradenie aktívneho testu.

Príloha B: Slovník

Amplifikačná krivka: Grafické znázornenie multiplexných real- time RT- PCR amplifikačných dát.

Analytický modul (AM): Hlavný hardvérový modul QIAstat-Dx Analyzer 1.0 alebo Analyzer 2.0 zodpovedný za vykonávanie testov na kazetách QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridge. Je riadený operačným modulom. K jednému operačnému modulu alebo operačnému modulu PRO je možné pripojiť niekoľko analytických modulov.

QIAstat-Dx Analyzer 1.0: Analyzátor QIAstat-Dx Analyzer 1.0 sa skladá z operačného modulu a analytického modulu. Operačný modul obsahuje prvky, ktoré umožňujú pripojenie k analytickému modulu a umožňujú interakciu používateľa s analyzátorom QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Analytický modul obsahuje hardvér a softvér na testovanie a analýzu vzoriek.

QIAstat-Dx Analyzer 2.0: Analyzátor QIAstat-Dx Analyzer 2.0 sa skladá z operačného modulu PRO a analytického modulu. Operačný modul PRO obsahuje prvky, ktoré umožňujú pripojenie k analytickému modulu a umožňujú interakciu používateľa s analyzátorom QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Analytický modul obsahuje hardvér a softvér na testovanie a analýzu vzoriek.

Kazeta QIAstat-Dx ME Panel Cartridge: Samostatná plastová pomôcka na jedno použitie so všetkými predplnenými reagensiami potrebnými na úplné vykonanie plne automatizovaných molekulárnych testov na detekciu patogénov meningitídy/encefalitídy.

IFU: Návod na použitie.

Hlavný port: V kazete QIAstat- Dx ME Panel Cartridge, vstup pre tekuté vzorky transportného média.

Nukleové kyseliny: Biopolyméry alebo malé biomolekuly zložené z nukleotidov, čo sú monoméry pozostávajúce z troch zložiek: 5-uhlíkový cukor, fosfátová skupina a dusíkatá báza.

Operačný modul (OM): Špeciálny hardvér analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 1.0, ktorý poskytuje používateľské rozhranie pre 1 – 4 analytické moduly (AM).

Operačný modul PRO (OM PRO): Špeciálny hardvér analyzátora QIAstat-Dx Analyzer 2.0, ktorý poskytuje používateľské rozhranie pre 1 – 4 analytické moduly (AM).

PCR: Polymerická reťazová reakcia.

RT: Reverzná transkripcia.

Používateľ: Osoba, ktorá obsluhuje analyzátor QIAstat- Dx Analyzer 1.0/QIAstat- Dx Analyzer 2.0/kazetu QIAstat-Dx ME Panel Cartridge určeným spôsobom.

Príloha C: Zrieknutie sa záruk

S VÝNIMKOU TOHO, AKO JE UVEDENÉ V PODMIENKACH PREDAJA SPOLOČNOSTI QIAGEN PRE KAZETY QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, QIAGEN NENESIE ŽIADNU ZODPOVEDNOSŤ A ODMIETA AKÉKOL'VEK VÝSLOVNÉ ALEBO IMPLIKOVANÉ ZÁRUKY TÝKAJÚCE SA POUŽÍVANIA KAZETY QIAstat-Dx ME Panel Cartridge VRÁTANE ZODPOVEDNOSTI ALEBO ZÁRUK TÝKAJÚCICH SA ZÁKAZNÍKOV, VHODNOSTI POUŽITIA PRE KONKRÉTNY ÚČEL ALEBO PORUŠENIE AKÉHOKOL'VEK PATENTU, AUTORSKÉHO PRÁVA ALEBO INÉHO PRÁVA DUŠEVNÉHO VLASTNÍCTVA KDEKOL'VEK VO SVETE.

Informácie o objednávaní

Produkt	Obsah	Kat. č.
QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	Pre 6 testov: 6 jednotlivo balených kaziet QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridges a 6 jednotlivo balených prenosových pipiet.	691612
Súvisiace produkty		
QIAstat-Dx Analyzer 1.0	1 analytický modul QIAstat-Dx Analytical Module, 1 prevádzkový modul QIAstat-Dx Operational Module a súvisiaci hardvér a softvér na spustenie testovacích kaziet QIAstat-Dx s molekulárnou diagnostikou.	9002824
QIAstat-Dx Analyzer 2.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module PRO a súvisiaci hardvér a softvér na spustenie testovacích kaziet QIAstat-Dx s molekulárnou diagnostikou.	9002828

Aktuálne licenčné informácie a právne informácie týkajúce sa výrobku nájdete v sprievodcovi alebo návode na použitie k súprave QIAGEN. Návod na použitie k súpravám QIAGEN nájdete na lokalite www.qiagen.com alebo o ne môžete požiadať oddelenie technických služieb spoločnosti QIAGEN alebo svojho miestneho distribútora.

História revízie dokumentu

Revízia	Popis
R1, jún 2025	Prvé vydanie.

Obmedzená licenčná zmluva pre panel QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel

Použitie tohto výrobku predstavuje súhlas kupujúceho alebo používateľa tohto výrobku s nasledovnými podmienkami:

1. Produkt sa môže používať výlučne v súlade s protokolmi poskytovanými spolu s produktom a týmto návodom na použitie a môže sa používať výlučne s komponentmi obsiahnutými v paneli. Spoločnosť QIAGEN neudeľuje žiadnu licenciu v rámci žiadneho zo svojich práv na ochranu duševného vlastníctva na používanie alebo spájanie komponentov tohto panela s akýmikoľvek komponentmi, ktoré netvoria súčasť tohto panela s výnimkou ustanovení uvádzaných v protokoloch dodávaných spolu s produktom, tomto návode na použitie v ďalších protokoloch, ktoré sú dostupné na adrese www.qiagen.com. Niektoré z týchto dodatočných protokolov poskytl používateľ QIAGEN pre používateľov QIAGEN. Tieto protokoly neboli podrobne testované ani optimalizované spoločnosťou QIAGEN. Spoločnosť QIAGEN na ne neposkytuje žiadne záruky a neručí za to, že ich použitím nedôjde k porušeniu práv tretích strán.
2. Iné než výslovne uvedené licencie – spoločnosť QIAGEN neposkytuje žiadnu záruku na to, že tento panel a/alebo jeho použitie neporuší práva tretích strán.
3. Tento panel a jeho komponenty sú licenčne poskytnuté na jednorazové použitie a nesmú sa opätovne používať, opravovať ani predávať.
4. Spoločnosť QIAGEN sa špecificky zrieka všetkých ostatných (výslovných alebo implicitných) licencií než tých, ktoré sú tu výslovne uvedené.
5. Kupujúci a používateľ tohto panela súhlasia s tým, že iným osobám neumožnia ani nepovolí vykonať žiadne kroky, ktoré by mohli viesť k akýmkoľvek činnostiam, ktoré sú zakázané vyššie, alebo k nim napomáhať. Spoločnosť QIAGEN môže uplatňovať príslušné zákazy uvádzané v tejto obmedzenej licenčnej zmluve pred akýmkoľvek súdom a bude požadovať všetky náklady na vyšetrovanie a súdne konania (vrátane nákladov na právne zastupovanie) pri každom takomto kroku s cieľom uplatniť ustanovenia tejto obmedzenej licenčnej zmluvy alebo práv duševného vlastníctva súvisiacich s panelom a/alebo jeho komponentmi.

Aktualizované licenčné podmienky nájdete na adrese www.qiagen.com.

Ochranné známky: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (QIAGEN Group). Registrované názvy, ochranné známky atď. použité v tomto dokumente sa nesmú považovať za známky nechránené podľa zákona, i keď neboli ako také označené príslušným symbolom.

06/2025 HB-3697-001 © 2025 QIAGEN, všetky práva vyhradené.

