



Rev. 1. junij 2025

Navodila za uporabo testa QIAstat-Dx[®] Meningitis/ Encephalitis (ME) Panel

IVD

Za diagnostično uporabo *in vitro*

Ta navodila za uporabo veljajo za:



REF

Različica

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

6

691612

Različica 1



0197



QIAGEN, GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, NEMČIJA

Kazalo vsebine

Predvidena uporaba	4
Predviden uporabnik	5
Opis in načelo delovanja	6
Informacije o patogenu	6
Povzetek in obrazložitev	17
Načelo delovanja	19
Potrebna oprema, ki je vključena v dobavo	22
Vsebina kompleta	22
Sestavni deli kompleta	22
Potrebna oprema, ki ni vključena v dobavo	23
Platforma in programska oprema	23
Opozorila in previdnostni ukrepi	24
Varnostne informacije	24
Previdnostni ukrepi v zvezi s poročanjem o javnem zdravju	28
Odstranjevanje	29
Shranjevanje reagentov in ravnanje z njimi	30
Stabilnost med uporabo	30
Shranjevanje primerka in ravnanje z njim	31
Odvzem primerkov	31
Protokol	32
Kontrola kakovosti	32
Informacije o zunanji kontroli	32
Postopek: vzorci cerebrospinalne tekočine	32
Interpretacija rezultatov	46
Interpretacija notranje kontrole	46
Ogled rezultatov z analizatorjem QIAstat- Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat- Dx Analyzer 2.0	47
Ogled pomnoževalnih krivulj	50
Ogled podrobnosti o testu	53
Brskanje po rezultatih prejšnjih testov	54

Interpretacija rezultatov patogenov	62
Omejitve	63
Značilnosti učinkovitosti	66
Analitična učinkovitost	66
Klinična učinkovitost	104
Povzetek varnosti in učinkovitosti	122
Reference	123
Navodila za odpravljanje težav	133
Simboli	134
Kontaktne podatke	137
Dodatki	138
Dodatek A: Namestitev programske opreme Assay Definition File	138
Dodatek B: Glosar	142
Dodatek C: Izjava o omejitvi odgovornosti	144
Informacije za naročanje	145
Zgodovina revizij dokumenta	146

Predvidena uporaba

QIAstat- Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel je kvalitativni multipleksni in vitro diagnostični test nukleinske kisline na osnovi verižne reakcije s polimerazo (PCR) v realnem času (real-time PCR), namenjen za uporabo z analizatorjema QIAstat-Dx Analyzer 1.0 in QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Test QIAstat-Dx ME Panel omogoča sočasno odkrivanje in identifikacijo več bakterijskih, virusnih in glivičnih nukleinskih kislin iz vzorcev cerebrospinalne tekočine (CST), pridobljenih z lumbalno punkcijo pri posameznikih z znaki in/ali simptomi meningitisa in/ali encefalitisa.

Naslednji organizmi so identificirani in diferencirani* z uporabo testa QIAstat-Dx ME Panel: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* (inkapsuliran), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, citomegalovirus, virus Herpes Simplex 1, virus Herpes Simplex 2, humani herpesvirus 6, enterovirus, humani parehovirus, virus noric in pasovca in *Cryptococcus neoformans/gattii*.*

Test QIAstat-Dx ME Panel je indiciran kot pomoč pri diagnozi specifičnih povzročiteljev meningitisa in/ali encefalitisa, rezultate pa je treba uporabljati skupaj z drugimi kliničnimi, epidemiološkimi in laboratorijskimi podatki. Rezultati testa QIAstat-Dx ME Panel niso predvideni kot edina podlaga za diagnozo, zdravljenje ali druge odločitve o obravnavi bolnikov. Pozitivni rezultati ne izključujejo sočasne okužbe z drugimi organizmi, ki niso vključeni v test QIAstat-Dx ME Panel. S tem testom ni mogoče zaznati vseh povzročiteljev okužb osrednjega živčevja. Zaznani povzročitelji oziroma povzročitelji morda niso dokončni vzrok bolezni. Negativni rezultati ne izključujejo okužbe osrednjega živčnega sistema (OŽS).

**Cryptococcus neoformans* in *Cryptococcus gattii* nista diferencirana.

Test QIAstat-Dx ME Panel ni namenjen testiranju vzorcev, odvzetih iz medicinskih pripomočkov, vstavljenih v osrednje živčevje.

Test QIAstat-Dx ME Panel je namenjen uporabi v povezavi s standardno kulturo oskrbe (npr. okrevanje organizma, serotipizacija in testiranje občutljivosti na protimikrobna zdravila).

Test QIAstat-Dx ME Panel je namenjen izključno za *in vitro* diagnostično uporabo s strani laboratorijskih strokovnjakov.

Predviden uporabnik

Test QIAstat-Dx ME Panel je namenjen izključno za *in vitro* diagnostično uporabo s strani laboratorijskih strokovnjakov.

Opis in načelo delovanja

Informacije o patogenu

Meningitis in encefalitis sta lahko uničujoči obolenji, ki ju spremljata velika obolevnost in umrljivost¹. Meningitis je opredeljen kot vnetje možganskih ovojnic, encefalitis kot vnetje možganskega parenhima, meningoencefalitis pa kot vnetje na obeh mestih. Vsa ta stanja lahko povzročijo bakterije, virusi ali glive, pri čemer je encefalitis pogostejše povezan z virusno etiologijo². Klinična slika je običajno nespecifična; bolniki pogosto občutijo glavobol, spremenjeno duševno stanje in v primeru meningitisa okorelost vratu. Zgodnja diagnoza je ključnega pomena, saj se simptomi lahko pojavijo nenadoma in hitro napredujejo do poškodb možganov, izgube sluha in/ali govora, slepote ali celo smrti. Ker se zdravljenje razlikuje glede na vzrok bolezni, je za ustrezno prilagoditev zdravljenja potrebna identifikacija specifičnega povzročitelja.

Vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge omogoča odkrivanje 16 bakterijskih, virusnih in glivičnih patogenih tarč, ki povzročajo znake in/ali simptome meningitisa in/ali encefalitisa. Za testiranje je potrebna majhna količina vzorca in minimalen čas dela, rezultati pa so na voljo v manj kot 80 minutah.

Patogeni, ki jih je mogoče zaznati in identificirati s testom QIAstat-Dx ME Panel, so navedeni v Preglednica 1.

Preglednica 1. Patogeni, ki jih zazna test QIAstat-Dx ME Panel

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

Preglednica 1. Patogeni, ki jih zazna test QIAstat-Dx ME Panel (nadaljevanje)

Patogen	Klasifikacija (tip genoma)
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsuliran)	Bakterija (DNK)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Bakterija (DNK)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bakterija (DNK)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bakterija (DNK)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bakterija (DNK)
Citomegalovirus	Herpesvirus (DNK)
Virus Herpes Simplex tipa 1	Herpesvirus (DNK)
Virus Herpes Simplex tipa 2	Herpesvirus (DNK)
Humani herpesvirus 6	Herpesvirus (DNK)
Enterovirus	Pikornavirus (RNK)
Humani parehovirus	Pikornavirus (RNK)
Virus noric in pasovca	Herpesvirus (DNK)
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i>	Kvasovke (DNK)

Escherichia coli K1

E. coli, gram-negativni bacil iz reda Enterobacterales, je eden najpogostejših organizmov v prebavilih. Večina sevov *E. coli* je neškodljivih, vendar lahko tisti, ki izražajo kapsularni polisaharid K1, povzročijo zunajčrevesne okužbe^{3,4}. Sevi *E. coli* s kapsulo K1 prevladujejo (približno 80 %) med izolati iz likvorja pri novorojenčkih z meningitisom⁵ in so odgovorni za ~40 % primerov sepse in ~80 % primerov meningitisa v tej populaciji, pri čemer je umrljivost 10–15 %, nevrološke posledice pa se pojavijo v 30–50 % primerov⁶. Patogeneza *E. coli* K1 vključuje kolonizacijo sluznice v prebavilih in invazijo v intravaskularni prostor⁷. Ko doseže prag bakteriemije, *E. coli* K1 prodre skozi krvno-možgansko pregrado (KMP) in vdre v osrednji živčni sistem (CŽS)⁷. Ko bakterije vstopijo v osrednji živčni sistem, povzročijo

sproščanje provnetnih in strupenih spojin, kar vodi do povečane prepustnosti krvno-možganske pregrade in pleocitoze, posledica česar je meningitis⁸.

Haemophilus influenzae

H. influenzae je gram-negativni kokobacil, ki ga ločimo na inkapsulirane seve, od katerih obstaja šest različnih serotipov (od a do f), pri čemer vsak izraža edinstveno polisaharidno kapsulo, ter na neinkapsulirane ali netipizirane seve⁹. Prenos *H. influenzae* pogosto poteka s kapljično okužbo¹⁰. Zgodovinsko gledano je bil serotip *H. influenzae* b (Hib) glavni povzročitelj bakterijskega meningitisa pri otrocih, mlajših od 5 let. Vendar pa se je v državah, kjer so v nacionalnih programih imunizacije vključena konjugirana cepiva proti Hib, incidenca zmanjšala za več kot 90 %^{11–14}. Po uvedbi cepljenja proti Hib večino invazivnih okužb zdaj povzročajo netipizirani sevi *H. influenzae* v vseh starostnih skupinah¹⁰. Netipizirani sevi *H. influenzae* lahko povzročajo vnetje ušes pri otrocih in bronhitis, lahko pa tudi invazivne bolezni¹⁰. Serotip b je najbolj patogen pri ljudeh in lahko povzroči pljučnico, bakteriemijo, meningitis, epiglotitis, septični artritis, celulitis, vnetje srednjega ušesa, gnojni perikarditis ter redkeje tudi endokarditis in osteomielitis¹⁰. Okužbe s preostalimi serotipi vodijo do podobnih bolezenskih procesov¹⁰.

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes je fakultativno anaerobna, paličasta, gram-pozitivna bakterija¹⁵. Od 12 prepoznanih serotipov *L. monocytogenes* več kot 98 % izolatov humane listerioze spada v štiri serotipe: 1/2a, 1/2b, 1/2c in 4b^{15,16}. Prenos poteka predvsem prek okuženih živil, kar lahko povzroči velike izbruhe¹⁵, medtem ko se prenos s človeka na človeka lahko zgodi z matere na otroka v maternici ali ob rojstvu¹⁷. Invazivna listerioza prizadene predvsem nosečnice, imunsko oslabiljene osebe, starejše ljudi in dojenčke ter lahko povzroči smrtno nevarne bolezni, kot sta sepsa in meningitis¹⁸. Čeprav je število okužb na leto zmerno nizko, po ocenah v letu 2010 približno 23.150 primerov po vsem svetu, je umrljivost med okuženimi

posamezniki visoka, saj je leta 2010 po ocenah po vsem svetu umrlo 5463 ljudi, kar predstavlja 26,6 % vseh primerov¹⁹.

Mycoplasma pneumoniae

M. pneumoniae je majhna bakterija iz razreda Mollicutes, za katero je značilna odsotnost peptidoglikanske celične stene, kar povzroča odpornost na številna protimikrobna zdravljenja²⁰. *M. pneumoniae* je pomemben povzročitelj okužb dihal in pljučnice, pridobljene v skupnosti, v vseh starostnih skupinah. Zaradi blagih simptomov se pogosto imenuje » pljučnica na nogah«²⁰. Ker okužbe z *M. pneumoniae* pogosto niso diagnosticirane, je težko oceniti število primerov okužb in smrti, povezanih z *M. pneumoniae*^{21,22}. Ocenjuje se, da je pri 25 % primerov *M. pneumoniae* prizadet tudi izvendihalni sistem, pri čemer so bolezni živčevja (tako perifernega kot tudi osrednjega) najtežje. Ti primeri predstavljajo urgentno zdravstveno stanje, saj lahko nevropatije, povezane z *M. pneumoniae* v osrednjem živčevju, povzročijo smrt ali trajne nevrološke zaplete z velikim vplivom na zdravje in znatnim zmanjšanjem kakovosti življenja²³. Žal je *M. pneumoniae* težko diagnosticirati, saj je gojenje bakterije zapleteno in dolgotrajno, serološki testi pa so učinkoviti le, če so na voljo serumi iz akutne in konvalescentne faze bolezni²³.

Neisseria meningitidis (inkapsuliran)

N. meningitidis oziroma meningokok je aerobna, gram-negativna diplokokna bakterija in eden glavnih povzročiteljev bakterijskega meningitisa²⁴. Na podlagi antigenosti polisaharidne kapsule je bilo identificiranih trinajst seroskupin; seroskupine A, B, C, W, Y in X povzročajo večino primerov invazivne bolezni²⁵. Najbolj invazivni sevi *N. meningitidis* so običajno inkapsulirani, saj kapsula zagotavlja odpornost na protitelesa gostitelja in preprečuje fagocitozo^{24,26}. *N. meningitidis* se asimptomatsko nahaja v nazofaringealni sluznici pri približno 10 % zdravih posameznikov, prenos pa poteka prek kapljičnega aerosola ali izločkov okuženih oseb²⁷. Okužbe, ki jih povzroča ta bakterija, lahko prizadenejo posameznike vseh starosti, vendar je najvišja incidenca opažena pri dojenčkih in

mladostnikov²⁸. Delež umrljivosti zaradi meningokokne okužbe je 10–15 %, tudi ob ustreznem antibiotičnem zdravljenju²⁷. Z uvedbo cepiv se je pojavnost meningokoknih bolezni v nekaterih državah, kot sta ZDA in Nizozemska, zmanjšala^{29,30}, vendar se tako posamezni kot epidemični primeri *N. meningitidis* še vedno pojavljajo v državah, kjer še niso uvedli večvalentnega meningokoknega cepljenja³¹.

Streptococcus agalactiae

Streptokok skupine B (streptokok skupine B, GBS) je gram-pozitiven kok. Identificiranih je bilo deset serotipov, ki temeljijo na polisaharidih, pri čemer je za 97 % primerov odgovornih pet serotipov (Ia, Ib, II, III in V)^{32,33}. GBS lahko povzroči življenjsko nevarne okužbe pri novorojenčkih in odraslih z oslabljenim imunskim sistemom. Pri novorojenčkih se lahko bolezen z zgodnjim (<7 dni) in poznim (7–90 dni) nastopom kaže kot bakteriemija, sepsa, pljučnica in meningitis³⁴. Pri odraslih se lahko hude okužbe kažejo kot bakteriemija in okužbe mehkih tkiv^{35,36}, vendar je GBS redkejši povzročitelj bakterijskega meningitisa, ki se pojavlja predvsem pri ljudeh s pridruženimi boleznimi, kot so imunsko oslABLjeno stanje, uhajanje cerebrospinalne tekočine in endokarditis³⁷. Asimptomatski prenos GBS v prebavilih in genitalnem traktu je pogost³⁴. Ker ta bakterija pomembno prispeva k neugodnim izidom za matere in novorojenčke po vsem svetu³⁸, SZO priporoča intrapartalno uporabo antibiotikov pri ženskah, pri katerih je med nosečnostjo potrjena kolonizacija z GBS³⁹.

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae je gram-pozitiven, inkapsuliran diplokok z več kot 90 znanimi serotipi, identificiranimi na podlagi antigenskih razlik v kapsularnem polisaharidu⁴⁰. *S. pneumoniae* je pogost nosni komezal, prisoten pri približno 20–40 % otrok in 5–10 % odraslih, hkrati pa je tudi pomemben povzročitelj tako mukoznih kot tudi invazivnih okužb^{40,41} in eden glavnih povzročiteljev bakterijskega meningitisa^{40,42}. SZO ocenjuje, da zaradi pnevmokokne bolezni vsako leto umre približno milijon otrok⁴³. Čeprav je uvedba konjugiranih cepiv proti pnevmokokom dramatično zmanjšala pojavnost invazivnih pnevmokoknih bolezni, vključno

z meningitisom^{44,45,46}, se število primerov pnevmokoknega meningitisa serotipa, ki ni povezan s cepljenjem, povečuje, kar izničuje splošni učinek cepljenja^{46,47,48}. Zaskrbljujoča je tudi občutna rast odpornosti na antibiotike pri nevakcinskih serotipih, vključno z odpornostjo na penicilin in eritromicin⁴⁸. Trenutno sta na voljo dve vrsti cepiv proti *Streptococcus pneumoniae*: 13-valentno konjugirano cepivo in 23-valentno polisaharidno cepivo, ki se priporočata otrokom do vključno 2. leta starosti oziroma odraslim, starejšim od 65 let. Poleg tega je cepljenje priporočljivo za rizične skupine⁴⁰.

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes je gram-pozitivna bakterija, znana tudi kot *streptokok* skupine A (GAS), povezan z resnimi boleznimi, ki povzročajo visoko obolevnost in umrljivost⁴⁹. Do okužbe s *S. pyogenes* lahko pride s prenosom z osebe na osebo (slina/izločki iz nosu, stik s kožo) ali neposredno iz okolja skozi poškodovano kožno pregrado, kot je poškodba kože⁵⁰. Okužbe osrednjega živčevja, ki jih povzroča *S. pyogenes*, so razmeroma redke⁵¹, saj študije poročajo, da *S. pyogenes* povzroča približno 1 % vseh primerov bakterijskega meningitisa⁵²⁻⁵⁵, vendar so ti primeri povezani z visoko umrljivostjo in obolevnostjo⁵⁴. V nizozemski študiji je GAS med letoma 2006 in 2013 povzročil meningitis pri 26 od 1322 bolnikov z bakterijskim meningitisom, pridobljenim v skupnosti. Od teh 26 bolnikov jih je 5 (19 %) umrlo, 11 (52 %) od 21 preživelih bolnikov pa je utrpelo nevrološke posledice⁵⁴. Podobno je brazilska študija poročala o nizki incidenci meningitisa, ki ga povzroča GAS, med pediatrično populacijo, a kar o 43 % stopnji smrtnosti med letoma 2003 in 2011⁵⁵. Okužba s *S. pyogenes* lahko povzroči tako lokalizirane, neinvazivne bolezni, kot sta faringitis in impetigo, kot tudi invazivne bolezni, kot sta nekrotizirajoči fasciitis in sindrom toksičnega šoka^{49,50}. Neustrezno antibiotično zdravljenje *S. pyogenes* lahko privede do razvoja akutne revmatične mrzlice⁵⁰. Razširjenost okužbe je višja pri otrocih kot pri odraslih, vendar je bolezen pri novorojenčkih redka⁵⁶. Trenutno cepivo proti *S. pyogenes* še ne obstaja, vendar je njegov razvoj ena od prednosti pobude SZO za raziskave cepiv⁵⁷.

Citomegalovirus

CMV, znan tudi kot humani herpesvirus tipa 5, je linearni, dvoverižni virus z ovojnico DNK, ki spada v poddružino beta Herpesviridae^{58,59}. CMV je pogost človeški patogen, ki okuži vsaj 50–80 % odraslih do 40. leta starosti in se prenaša z neposrednim stikom z okuženimi telesnimi tekočinami⁶⁰. Okužba s CMV je pri zdravih posameznikih običajno asimptomatska ali pa se kaže s simptomi, kot so vročina, vneto grlo, utrujenost, otekle bezgavke in občasno mononukleozna ali hepatitis⁶⁰. Vendar pa lahko pri imunsko oslabljenih posameznikih in novorojenčkih okužba s CMV povzroči sistemsko bolezen z zapleti⁵⁹. CMV je najpogostejši povzročitelj prirojene okužbe in lahko povzroči znatno obolevnost^{60,61}. Po primarni okužbi CMV preide v latentno stanje, predvsem v mieloidnih celicah, iz katerega ga lahko ponovno aktivirajo različni dražljaji, vključno z imunosupresijo zaradi terapij ali bolezni^{58,59}. Čeprav je CMV redek povzročitelj okužbe osrednjega živčevja^{62,63}, so bolniki z oslabljenim imunskim sistemom (npr. bolniki s HIV in nizkim številom celic CD4 ali prejemniki presadkov) bolj dovzetni za invazivno okužbo s CMV, tako zaradi primarne okužbe kot zaradi reaktivacije latentne bolezni⁶³.

Virus Herpes Simplex tipa 1/virus Herpes Simplex tipa 2

HSV-1 in HSV-2 sta linearna, dvoverižna virusa z ovojnico DNK, ki spadata v poddružino alfa Herpesviridae⁶⁴ in si delita približno 50 % zaporedne homološke podobnosti⁶⁵. HSV-1 in HSV-2 lahko okužita ista tkiva in povzročita podobne bolezni, vendar ima vsak nagnjenost k določenim mestom in boleznim. HSV-1 je pretežno, vendar ne izključno, povezan z okužbami ustne votline, medtem ko je HSV-2 povezan predvsem s genitalnimi lezijami⁶⁶. Leta 2020 je bilo po ocenah 3,8 milijarde ljudi okuženih s HSV-1 na katerem koli mestu, genitalni HSV-2 pa je prizadel 519,5 milijona ljudi, kar predstavlja približno 64,2 % svetovnega prebivalstva, mlajšega od 50 let, oziroma 13,3 % ljudi, starih od 15 do 49 let⁶⁶.

Pri posameznikih z oslabljenim imunskim sistemom lahko okužba s HSV povzroči hude zaplete, kot so encefalitis, meningitis in meningoencefalitis^{66,67}. Ocenjuje se, da HSV

povzroča 11–22 % virusnih encefalitisov⁶⁷ in je eden najpogostejših povzročiteljev smrtonosnega encefalitisa po vsem svetu. Ocenjena incidenca encefalitisa zaradi HSV je 2,3 primera/milijon ljudi letno, HSV-1 pa predstavlja 95 % vseh primerov⁶⁸. HSV lahko povzroči okužbo bodisi med primarno okužbo bodisi z reaktivacijo latentnega virusa v osrednjem živčnem sistemu^{64,69}. HSV-2 lahko povzroči tudi ponavljajoče se epizode meningitisa, imenovane Mollaretov meningitis⁶⁹. Redko se HSV-1 in HSV-2 lahko preneseta z matere na otroka med porodom in povzročita neonatalni herpes⁶⁶.

Glede na resnost encefalitisa, povzročenega s HSV, in neonatalnih okužb s HSV smernice kažejo, da je treba negativne rezultate testa PCR oceniti skupaj s celotnim kliničnim scenarijem, vključno z rezultati drugih testov, in se jih ne sme uporabljati samostojno za izključitev invazivne herpesne bolezni in prekinitve zdravljenja^{70,71}.

Humani herpesvirus 6

HHV-6A in HHV-6B sta linearna, dvoverižna virusa, ki spadata v rod Roseolovirus poddružine β -herpesvirusov^{72,73}. HHV-6 je vseprisoten, saj je več kot 95 % prebivalstva po vsem svetu do odraslosti seropozitivnih za HHV-6A, HHV-6B ali obe varianti⁷⁴. Okužbe s HHV-6B se običajno pojavijo v otroštvu, tipično pred tretjim letom starosti, in običajno povzročajo blage simptome, kot so vročina, živčnost, driska, izpuščaj in rozeola^{72,75,76}. HHV-6A je epidemiološko slabo okarakteriziran, vendar na splošno velja, da povzroča okužbe pozneje v življenju, poročila pa ga povezujejo tako z asimptomatskimi kot simptomatskimi okužbami ter z različno seroprevalenco po vsem svetu⁷⁴.

Kot vsi herpesvirusi tudi HHV-6 pri svojih gostiteljih povzroči vseživljenjsko latentno okužbo. Za razliko od drugih človeških herpesvirusov se lahko HHV-6 integrira v kromosome in se prenaša z Mendelovim dedovanjem, kar ima za posledico prisotnost virusne DNK v vsaki celici z jedrom v telesu. Približno 1 % populacije nosi kromosomsko integriran HHV-6 (ciHHV-6)⁷⁷.

HHV-6 se lahko ponovno aktivira, najpogosteje pri posameznikih z oslabljenim imunskim sistemom, in je povezan z boleznimi osrednjega živčnega sistema (npr. encefalitisom), hepatitisom, pljučnico in zavrnitvijo organov^{78,79}. Vendar pa lahko odkrivanje HHV-6 v cerebrospinalni tekočini predstavlja diagnostični izziv, saj je pogosto zaznana prisotnost v latentni obliki, subklinični reaktivaciji ali kromosomsko integriranega HHV-6⁸⁰. Kljub temu lahko laboratorijsko odkrivanje HHV-6 pri imunsko oslabilih posameznikih, bolnikih po alogenski presaditvi hematopoetskih matičnih celic ali imunokompetentnih otrocih z atipičnimi simptomi ali zapleti pomaga pri postavitvi končne diagnoze, pod pogojem, da se diagnostični rezultati interpretirajo v okviru kliničnega stanja bolnika^{81, 82}.

Enterovirus

Enterovirus je rod virusov s pozitivno enoverižno RNK, povezanih s številnimi človeškimi boleznimi⁸³. Enterovirus se lahko prenaša z nazofaringealnimi izločki⁸⁴ in povzroča širok spekter bolezni pri ljudeh, vključno z boleznimi dihal, prebavil in osrednjega živčnega sistema^{84,85}. Simptomi so običajno blagi in lahko vključujejo vročino, izcedek iz nosu, kašelj, kihanje in bolečine v mišicah⁸⁴. Vendar pa so posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom in otroci z astmo izpostavljeni tveganju za hude simptome okužb z enterovirusi^{84,85}. Ocenjuje se, da enterovirusi povzročajo 1–4 % primerov virusnega encefalitisa⁸⁶ in so najpomembnejši povzročitelji virusnega meningitisa pri dojenčkih, študije pa kažejo, da lahko enterovirusi predstavljajo do 90 % vseh primerov, pri katerih je ugotovljen etiološki povzročitelj⁸⁷. Enterovirus D68 in enterovirus A71 (včasih imenovan tudi neopolio enterovirus) sta bila povezana s hudimi nevrološkim zapleti okužbe, vključno z aseptičnim meningitisom, encefalitisom, akutno mlahavo ohromelostjo in akutnim flakcidnim mielitisom⁸⁸. Leta 2014 je v Združenih državah Amerike izbruh enterovirusa D68, predvsem pri otrocih, povzročil več kot 1300 laboratorijsko potrjenih primerov hude okužbe⁸⁴. Med tem izbruhom je bil pri približno 100 bolnikih diagnosticiran akutni flakcidni mielitis⁸⁶, pri čemer si številni bolniki niso v celoti opomogli⁸⁹.

Humani parehovirus

Humani parehovirus (HPeV) je majhen RNK virus brez ovojnice iz družine Picornaviridae. Prepoznanih je bilo devetnajst genotipov^{90,91}, pri čemer serološke študije kažejo, da je bilo > 90 % otrok do drugega leta starosti okuženih z vsaj enim tipom HPeV⁹². Genotip 1 HPeV je najpogostejši tip in običajno povzroča blage prebavne in dihalne bolezni⁹³, medtem ko je genotip 3 običajno povezan s težjimi oblikami bolezni, kot sta sepsi podobna bolezen in meningitis, zlasti pri otrocih, mlajših od treh mesecev^{91,93}. HPeV je eden glavnih ugotovljenih etioloških povzročiteljev virusnega meningitisa pri dojenčkih in čeprav je stopnja preživetja na splošno dobra, je po poročanjih povezan s potencialno nevrolško razvojno okvaro, ki zahteva nadaljnjo oceno⁹⁴. Prenos poteka po fekalno-oralni poti tako pri asimptomatskih kot simptomatskih okuženih posameznikih⁹¹. Okužbe s HPeV so redke pri starejših otrocih in odraslih⁹³.

Virus noric in pasovca

Virus noric in pasavca (VZV), znan tudi kot humani herpesvirus tipa 3, je linearen, dvoverižen virus z DNK ovojnico, ki spada v poddružino alfa Herpesviridae^{95,96}. Primarna okužba povzroča norice (varicella), med katerimi VZV vzpostavi latentno okužbo v ganglijskih nevronih^{96,97}. Pri zdravih otrocih so norice običajno blage, izzvenijo same od sebe in ne povzročajo zapletov, zanje pa so značilni vročina, slabo počutje in srbeč izpuščaj, ki napreduje od makularnih do vezikularnih lezij⁹⁷. Dojenčki, mladostniki, odrasli, imunsko oslabljeni osebe in nosečnice so bolj izpostavljeni tveganju za razvoj težje bolezni in imajo večjo incidenco zapletov, vključno s pljučnico, encefalitisom in progresivno diseminiranimi noricami^{96,98}. Reaktivacija in replikacija VZV zaradi naraščajoče starosti ali imunosupresije povzroča herpes zoster (HZ; pasovec) v tkivih, ki jih oživčujejo prizadeti nevroni. Za HZ sta značilna bolečina in enostranski izpuščaj^{95–97}, pri čemer je postherpetična nevralgija najpogostejši zaplet. Drugi zapleti vključujejo oftalmološko prizadetost, bakterijsko superinfekcijo lezij, paralizo možganskih/perifernih živcev in visceralno prizadetost, kot so meningoencefalitis, pnevmonitis, hepatitis in akutna nekroza mrežnice^{95–97}.

VZV lahko povzroči širok spekter različnih manifestacij v osrednjem živčevju, vključno z encefalitisom, meningitisom, cerebelitisom, mielitismom in Ramsay-Huntovim sindromom⁹⁸. Ocenjuje se, da VZV povzroča 4–14 % virusnih encefalitisov in je drugi najpogostejši povzročitelj virusnega meningitisa za enterovirusi v razvitih državah⁹⁹. VZV je zelo nalezljiv in se prenaša s kapljicami, aerosoli ali neposrednim stikom.

Cryptococcus neoformans/gattii

Cryptococcus neoformans in *Cryptococcus gattii* sta okoljski glivi in dva etiološka povzročitelja kriptokokoze¹⁰⁰. Okužbo povzroči vdihavanje izsušenih kvasnih celic, ki se prenašajo po zraku, ali morebiti spolno proizvedenih bazidiospor^{101–103}. *C. neoformans* je razširjen po vsem svetu in ga običajno najdemo v tleh, na razpadajočem lesu, v drevesnih duplih ali v ptičjem gvanu^{101,102}. Pri imunokompetentnih posameznikih so okužbe minimalno simptomatske in hitro izzvenijo^{101,104}. Pri posameznikih z oslabiljenim imunskim sistemom pa se *C. neoformans* lahko razširi iz pljuč, prečka krvno-možgansko pregrado in povzroči kriptokokni meningoencefalitis¹⁰¹. Simptomi kriptokoknega meningitisa vključujejo glavobol, vročino, bolečine v vratu, slabost, bruhanje, fotofobijo in zmedenost ali spremembe vedenja¹⁰³. *C. neoformans* je najpogostejši oportunistični glivični povzročitelj bolezni osrednjega živčevja, ki ga opazimo pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, kriptokokni meningitis pa velja za indikator bolezni v fazi AIDS¹⁰⁴. Pri bolnikih, ki živijo z virusom HIV, se vsako leto pojavi približno 220.000 primerov kriptokoknega meningitisa, ki povzroči 181.000 smrti, predvsem v podsaharski Afriki¹⁰⁵.

C. gattii živi v tleh in na nekaterih drevesih, predvsem v tropskih in subtropskih regijah po vsem svetu, najdemo pa ga tudi v celinski Britanski Kolumbiji, na otoku Vancouver, na pacifiškem severozahodu ZDA (Oregon in Washington) in v Kaliforniji¹⁰³. V študijah iz Avstralije, Papue Nove Gvineje, Britanske Kolumbije, Kanade in ameriškega pacifiškega severozahoda je bila stopnja umrljivosti med bolniki z okužbo s *C. gattii* med 13 % in 33 %¹⁰⁶. Okužbe s *C. gattii* lahko prizadenejo tako imunsko oslabiljene kot imunokompetentne gostitelje, pri čemer so v različnih regijah sveta ugotovljeni različni dejavniki tveganja¹⁰⁷.

Povzetek in obrazložitev

Opis vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

Vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge je plastičen pripomoček za enkratno uporabo, ki omogoča popolnoma avtomatizirano izvajanje molekularnih testov za odkrivanje in identifikacijo nukleinskih kislin iz več povzročiteljev neposredno iz vzorcev cerebrospinalne tekočine. Glavne značilnosti vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge vključujejo združljivost s tipom tekočega vzorca, hermetično zadrževanje vnaprej naloženih reagentov, potrebnih za testiranje, in način delovanja, kjer se lahko mirno umaknete. Vsi koraki priprave vzorca in testnega testiranja se izvajajo znotraj vložka.

Vsi reagenti, potrebni za popolno izvedbo testa, so vnaprej naloženi in samostojni v vložku QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Uporabniku ni treba priti v stik z nobenimi reagenti in/ali manipulirati z njimi. Med testiranjem se reagenti obdelujejo znotraj vložka v modulu Analytical Module instrumentov QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 s pnevmatsko krmiljenimi mikrofluidnimi sistemi, ki niso v neposrednem stiku z aktuatorji. Zračna filtra ohišja analizatorjev QIAstat-Dx Analyzer 1.0 in QIAstat-Dx Analyzer 2.0 filtrirata vhodni in izstopni zrak, s čimer dodatno varujeta okolje. Po testiranju ostane vložek ves čas hermetično zaprt, kar močno olajša njegovo varno odstranjevanje.

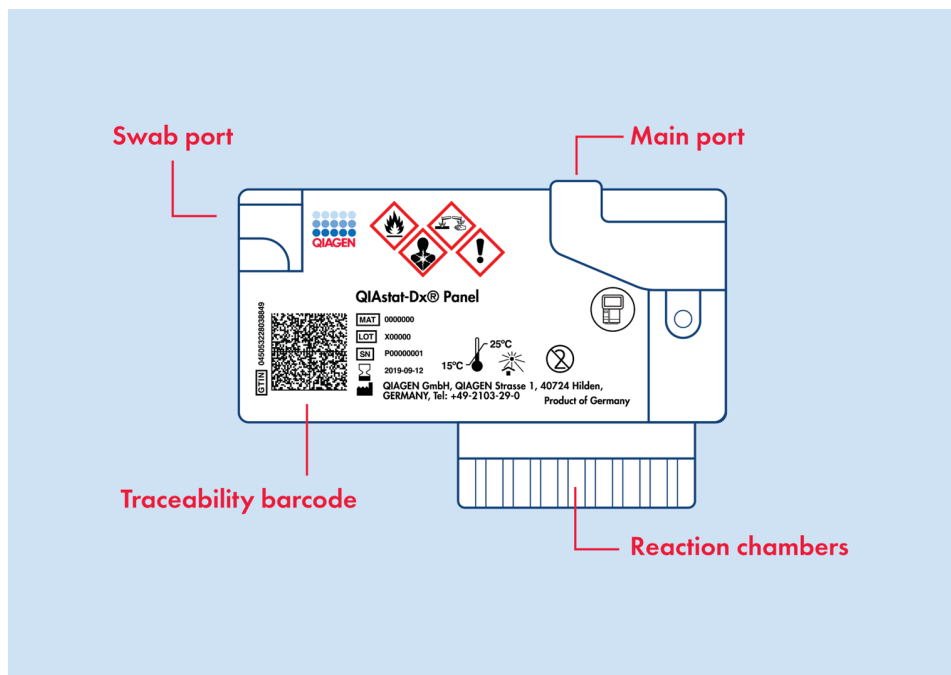
Znotraj vložka se več korakov samodejno izvede v zaporedju z uporabo pnevmatskega tlaka za prenos vzorcev in tekočin prek komore za prenos do predvidenih ciljev.

Ko vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge z vzorcem vstavite v analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0, se naslednji koraki testa izvedejo samodejno:

- Resuspenzija notranje kontrole;
- Liza celic z mehanskimi in kemičnimi sredstvi;
- Čiščenje nukleinske kisline s pomočjo membrane;

- Mešanje prečiščene nukleinske kisline z liofiliziranimi reagenti glavne mešanice;
- Prenos določenih alikvotov eluata/glavne mešanice v različne reakcijske komore;
- Izvedba multipleksnega testiranja RT-PCR v realnem času v vsaki reakcijski komori.

Opomba: Ojačenje fluorescence, ki kaže na zaznavanje tarčnega analita, se zazna neposredno v vsaki reakcijski komori.



Slika 1. Razporeditev vložka QIAstat-Dx Panel Cartridge in njegove značilnosti.

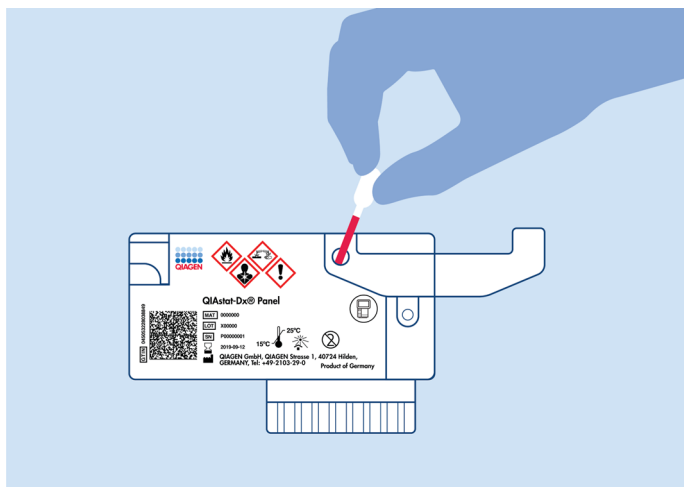
Opomba: Vhod za bris se ne uporablja za test QIAstat-Dx ME Panel.

Načelo delovanja

Opis procesa

Diagnostični testi s testom QIAstat-Dx ME Panel se izvajajo na analizatorju QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Vsi koraki priprave in analize vzorca se samodejno izvajajo na analizatorju QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Vzorci se odvzamejo in ročno naložijo v vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Za prenos vzorca v glavno odprtino se uporablja pipeta za prenos (Slika 2).



Slika 2. Odmerjanje vzorca v glavno odprtino.

Odvzem vzorcev in nalaganje vložka

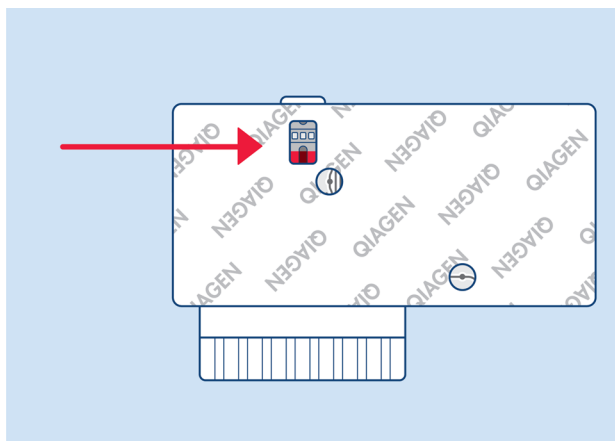
Odvzem vzorcev in njihovo poznejše nalaganje v vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge mora izvajati osebe, usposobljene za varno ravnanje z biološkimi vzorci.

Vključeni so naslednji koraki, ki jih mora izvesti uporabnik:

1. Odvzemite vzorec cerebrospinalne tekočine (CSF).
2. Podatke o vzorcu zapišite ročno ali pa nalepite nalepko vzorca na vrh vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
3. Vzorec cerebrospinalne tekočine ročno naložite v vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

V glavno odprtino vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge se s pomočjo ene od priloženih pipet za prenos prenese 200 µl vzorca. Če ste uporabili vseh šest pipet, ki so priložene kompletu, uporabite alternativne, sterilne graduirane pipete.

Opomba: Pri nalaganju vzorca cerebrospinalne tekočine mora uporabnik vizualno preveriti kontrolno okence za vzorec (glejte spodnjo sliko), da se prepriča, da je bil vzorec naložen (Slika 3).



Slika 3. Kontrolno okence za vzorec (rdeča puščica).

4. Skenirajte črtno kodo vzorca in kodo QR vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge v QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Pomembno: Ne skenirajte črtnih kode na embalaži vložka.

5. Vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge naložite v analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
6. Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 zažene test.

Priprava vzorca, pomnoževanje nukleinske kisline in zaznavanje

Ekstrakcijo, pomnoževanje in zaznavanje nukleinskih kislin v vzorcu samodejno izvede analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

1. Vzorec se homogenizira, celice pa se lizirajo v lizni komori vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, ki vsebuje rotor, ki se vrti z veliko hitrostjo.
2. Nukleinske kisline se iz liziranega vzorca očistijo z vezavo na membrano silicijevega dioksida v čistilni komori vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge v prisotnosti kaotropnih soli in alkohola.
3. Očiščene nukleinske kisline se eluirajo z membrane v čistilni komori in zmešajo z liofilizirano kemijo PCR v sušilni komori za kemijo vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
4. Mešanica vzorca in reagentov PCR se odmeri v komore vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge PCR, ki vsebujejo liofilizirane in za test specifične primerje in sonde.
5. Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ustvari optimalne temperature profile za izvajanje učinkovite multipleksne RT-PCR v realnem času in izvede meritve fluorescence v realnem času za ustvarjanje pomnoževalnih krivulj.
6. Programska oprema analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 interpretira pridobljene podatke in kontrole postopka ter pripravi poročilo o testu.

Potrebna oprema, ki je vključena v dobavo

Vsebina kompleta

Test QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

Katalogška št.	691612
Število testov	6
Vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge*	6
Pipete za prenos†	6

* 6 posamezno pakiranih vložkov, ki vsebujejo vse reagente, potrebne za pripravo vzorca in multipleksno RT PCR v realnem času, ter notranjo kontrolo.

† 6 posamezno pakiranih pipet za prenos za odmerjanje tekočega vzorca v vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Sestavni deli kompleta

Glavni sestavni deli kompleta so opisani spodaj:

Preglednica 2. Aktivne sestavine

Reagent	Aktivna sestavina	Koncentracija (% m/m)
Vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge	Notranja kontrola	40.000–60.000 CFU/vložek
	Proteinaza K	≥ 0,1 % do < 1 %
	Reverzna transkriptaza	20–100 enot/vložek
	dNTP	1–5 mM
	DNK polimeraze	10–100 enot/vložek
	Primerji, specifični za tarčo	100–1000 µM
	Sonda za zaznavanje, označena s fluoroforom, specifična za tarčo	100–1000 µM

Potrebna oprema, ki ni vključena v dobavo

Platforma in programska oprema

Pomembno: Pred uporabo se prepričajte, da so bili instrumenti preverjeni in umerjeni v skladu s priporočili proizvajalca.

Test QIAstat-Dx ME Panel je zasnovan za uporabo z analizatorji QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Pred začetkom testa se prepričajte, da imate na voljo naslednje:

- Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (vsaj en operacijski modul in en analitični modul) z različico programske opreme 1.4 ali 1.5* ALI analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (vsaj en operacijski modul PRO in en analitični modul) z različico programske opreme 1.6 ali novejšo
- *Uporabniški priročnik za analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0* (za uporabo z različico programske opreme 1.4 ali 1.5) ALI *Uporabniški priročnik za analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0* (za uporabo z različico programske opreme 1.6 ali novejšo)
- Najnovejšo programsko opremo QIAstat-Dx Assay Definition File za QIAstat-Dx ME Panel, nameščeno v operacijskem modulu ali operacijskem modulu PRO

Opomba: Različice programske opreme aplikacije 1.6 ali novejše ni mogoče namestiti na analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

* Instrumenti DiagCORE® Analyzer, na katerih je nameščena različica programske opreme QIAstat-Dx 1.4 ali 1.5, se lahko uporabljajo kot alternativa instrumentom QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Upoštevajte, da se boste morda morali seznaniti z lokalnimi predpisi glede poročanja o resnih incidentih, ki so se zgodili v zvezi s pripomočkom, proizvajalcu in regulativnemu organu države, v kateri ima uporabnik in/ali pacient sedež.

- Test QIAstat-Dx ME Panel je namenjen za diagnostično uporabo *in vitro*.
- Test QIAstat-Dx ME Panel lahko uporabljajo laboratorijski strokovnjaki, usposobljeni za uporabo analizatorjev QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Varnostne informacije

- Pri delu s kemikalijami vedno nosite ustrezno laboratorijsko haljo, rokavice za enkratno uporabo in zaščitna očala. Več informacij poiščite v ustreznih varnostnih listih (Safety Data Sheets, SDS). Ti so v priročni in kompaktni obliki PDF na voljo na spletu na naslovu www.qiagen.com/safety, kjer lahko najdete, preberete in natisnete varnostne liste za vse komplete QIAGEN in njihove sestavne dele.
- Upoštevajte standardne laboratorijske postopke, da ohranjate delovno okolje čisto in brez kontaminacije. Smernice so opisane v publikacijah, kot je Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (Biološka varnost v mikrobioloških in biomedicinskih laboratorijih) (www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety).
- Primerki in vzorci so potencialno kužni. Upoštevajte varnostne postopke vaše ustanove za ravnanje z biološkimi vzorci. Vzorce in odpadke pri analizi zavržite v skladu z lokalnimi varnostnimi postopki.

- Vedno nosite ustrezno osebno zaščitno opremo in upoštevajte varnostne postopke svoje ustanove za ravnanje z biološkimi vzorci. Z vsemi vzorci, vložki in pipetami za prenos ravnajte, kot da lahko prenašajo povzročitelje okužb.
- Z vsemi vzorci, vložki in pipetami za prenos ravnajte, kot da lahko prenašajo povzročitelje okužb. Vedno upoštevajte varnostne ukrepe, kot so opisani v ustreznih smernicah, kot so »Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections« (Zaščita laboratorijskih delavcev pred poklicno pridobljenimi okužbami) inštituta Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI); »Approved Guideline (M29)« (Odobrena smernica (M29)) ali drugi ustrezni dokumenti, ki jih zagotavljajo.
- Vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge je zaprt pripomoček za enkratno uporabo, ki vsebuje vse reagente, potrebne za pripravo vzorcev in multipleksno RT-PCR v realnem času v analizatorjih QIAstat-Dx Analyzer 1.0 in QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Ne uporabljajte vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, ki mu je potekel rok uporabnosti, je videti poškodovan ali iz njega izteka tekočina.
- Vzorce, uporabljene ali poškodovane vložke in pipete za prenos odstranite v skladu z vsemi nacionalnimi, državnimi in lokalnimi zdravstvenimi in varnostnimi predpisi in zakoni.

Podatki za nujne primere

CHEMTREC

Zunaj ZDA in Kanade +1 703-527-3887

Previdnostni ukrepi

Za sestavne dele kompleta QIAstat-Dx ME Panel veljajo naslednji stavki o nevarnosti in previdnostni stavki.



Vsebuje: etanol, gvanidinijev hidroklorid, gvanidinijev tiocianat, izopropanol, proteinazo K, t-oktil-fenoksi-polietoksietanol. Nevarnost! Visoko vnetljiva tekočina in hlapi. Zdravju škodljivo pri zaužitju ali vdihavanju. Pri stiku s kožo je izdelek lahko škodljiv. Povzroča hude opekline in okvare oči. Lahko povzroči simptome alergije ali astme ali težave z dihanjem pri vdihavanju. Lahko povzroči zaspanost ali omotico. Škodljivo za vodne organizme, z dolgotrajnimi učinki. Stik s kislinami sprosti zelo strupen plin. Jedko za dihalne poti. Hraniti ločeno od vročine/isker/odprtega ognja/vročih površin. Kajenje ni dovoljeno. Ne vdihavati prahu/dima/plina/meglince/hlapov/razpršila. Nositi zaščitne rokavice/zaščitno obleko/zaščito za obraz/oči. Nositi zaščito za dihala. **PRI STIKU Z OČMI:** Previdno izpirajte z vodo nekaj minut. Odstranite kontaktne leče, če jih imate in če to lahko storite brez težav. Nadaljujte z izpiranjem. V PRIMERU IZPOSTAVLJENOSTI ALI ZASKRBLJENOSTI: Takoj pokličite CENTER ZA ZASTRUPITVE ali zdravnika. Izperite usta. NE izzovite bruhanja. Osebo premaknite na svež zrak in jo ohranjajte v udobnem položaju za dihanje. Operite kontaminirana oblačila pred ponovno uporabo. Hraniti na dobro prezračevanem mestu. Hraniti v tesno zaprti posodi. Odstraniti vsebino/posodo v pooblaščen objekt v skladu z lokalnimi, regionalnimi, nacionalnimi in mednarodnimi predpisi.

Laboratorijski previdnostni ukrepi

Za zaščito pred morebitno kontaminacijo vzorca in delovnega območja morate uporabljati standardne laboratorijske varnostne in čistilne postopke, vključno z naslednjimi previdnostnimi ukrepi:

- Vzorce morate obdelovati v biološko varni komori ali podobni čisti površini, ki zagotavlja zaščito uporabnika. Če ne uporabljate biološko varne komore, morate pri pripravi vzorcev uporabiti mrtvo zračno komoro (npr. delovno postajo AirClean PCR), zaščito pred brizganjem (npr. ščitnike pred brizganjem Bel-Art Scienceware) ali obrazni ščitnik.
- Biološko varne komore, ki se uporablja za izvajanje testiranja patogenov (npr. kulture), ne smete uporabljati za pripravo vzorcev ali polnjenje vložkov.
- Pred obdelavo vzorcev temeljito očistite delovno območje z ustreznim čistilom, kot je sveže pripravljeno 10-odstotno belilo ali podobno razkužilo. Da preprečite kopičenje ostankov in morebitno poškodbo vzorca ali motnje zaradi razkužil, razkužene površine obrišite z vodo.
- Vzorce in vložke morate obravnavati enega za drugim.
- Za odstranjevanje materialov iz vrečk za razsuto embalažo uporabljajte čiste rokavice in vrečke za razsuto embalažo ponovno zaprite, ko jih ne uporabljate.
- Med obdelavo vsakega vzorca zamenjajte rokavice in očistite delovno območje.
- Uporabljene vložke zavrzite v zabojnik za biološko nevarne odpadke takoj po koncu testa.
- Po izvedbi testa se izogibajte pretiranemu ravnanju z vložki.
- Izogibajte se poškodovanju vložka (za informacije o ravnanju s poškodovanimi vložki glejte »Varnostne informacije« na strani 24).
- Za odstranjevanje materialov iz vrečk za razsuto embalažo uporabljajte čiste rokavice in vrečke za razsuto embalažo zaprite, ko jih ne uporabljate.

Zaradi občutljivosti zaznavanja patogenov s testom QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel in za preprečevanje kontaminacije vzorca je ključnega pomena upoštevanje standardnih mikrobioloških laboratorijskih praks. Osebe kliničnih laboratorijev je lahko vir patogenov (npr. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, HSV-1, itd.), ki jih lahko zazna test QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel.

Do kontaminacije vzorca lahko pride med odvzemom, prenosom ali testiranjem vzorca. Priporočljivo je upoštevati najboljše prakse ravnanja z vzorci in postopkov testiranja, da se zmanjša tveganje kontaminacije, ki bi lahko privedla do lažno pozitivnih rezultatov. Dodatni previdnostni ukrepi lahko vključujejo dodatno osebno varovalno opremo, kot je maska za obraz, zlasti če se pojavijo znaki ali simptomi okužbe dihal ali aktivni izpuščaj herpesa/vročinski izpuščaj.

Previdnostni ukrepi v zvezi s poročanjem o javnem zdravju

Državni in lokalni organi za javno zdravje so objavili smernice za obveščanje o nalezljivih boleznih, o katerih je treba poročati v njihovi pristojnosti (npr. v skladu z Uradnim listom Evropske unije z dne 6. 7. 2018, L 170/1, seznam vključuje listeriozo ter invazivne bolezni, ki jih povzročajo *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* in *Streptococcus pneumoniae*), da se določijo potrebni ukrepi za preverjanje rezultatov, sledenje izbruhom bolezni in izvedbo epidemioloških preiskav. Laboratoriji so odgovorni za upoštevanje državnih ali lokalnih predpisov glede predložitve kliničnega materiala ali izolatov na pozitivnih primerkih svojim državnim laboratorijem za javno zdravje.

Odstranjevanje

Odstranite kot nevarne odpadke v skladu z lokalnimi in nacionalnimi predpisi. To velja tudi za neuporabljene izdelke. V primeru poškodovanega vložka glejte razdelek »Varnostne informacije« na strani 24.

Upoštevajte priporočila v varnostnem listu (SDS).

Shranjevanje reagentov in ravnanje z njimi

Vložke QIAstat-Dx ME Panel Cartridge hranite na suhem, čistem mestu za shranjevanje pri sobni temperaturi (15–25 °C). Vložkov QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ali pipet za prenos ne odstranite iz posamezne embalaže, dokler jih dejansko ne uporabite. Ko vložek odstranite iz embalaže, ga morate zaščititi pred sončno svetlobo. V skladu s temi pogoji lahko vložke QIAstat-Dx ME Panel Cartridge hranite do roka uporabnosti, natisnjenega na posamezni embalaži. Rok uporabnosti je naveden tudi na črtni kodi vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, ki jo odčita test ME Panel, ko vložek vstavite v instrument za izvedbo testa.

Pozorni morate biti na roke uporabnosti in pogoje shranjevanja, natisnjene na škatli in nalepkah vseh sestavnih delov. Sestavnih delov, ki jim je potekel rok uporabnosti ali pa so bili nepravilno shranjeni, ne uporabljajte.

V primeru poškodbe vložka glejte »Varnostne informacije« na strani 24.

Stabilnost med uporabo

Po odprtju embalaže vložka morate vzorec vnesti v vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge v 30 minutah. Vložke z vzorci morate vstaviti v analizator QIAstat-Dx Analyzer v 90 minutah.

Vložkov ne uporabljajte, če so shranjeni zunaj navedenih specifikacij, če je embalaža poškodovana ali če so vidni drugi znaki poslabšanja ali okvare.

Shranjevanje primerka in ravnanje z njim

Test QIAstat-Dx ME Panel je namenjen uporabi s cerebrospinalno tekočino. Vse vzorce je treba obravnavati kot potencialno nevarne.

Vzorec cerebrospinalne tekočine je treba odvzeti z lumbalno punkcijo in se ga ne sme centrifugirati ali redčiti. Vzorce cerebrospinalne tekočine je treba odvzeti in z njimi ravnati v skladu s priporočenimi postopki. Uporabite sveže odvzete vzorce cerebrospinalne tekočine. Če takojšnje testiranje ni mogoče, so priporočeni pogoji shranjevanja cerebrospinalne tekočine navedeni spodaj:

- pri sobni temperaturi (15–25 °C) do 24 ur
- v hladilniku (2–8 °C) do 7 dni

Odvzem primerkov

Vzorec cerebrospinalne tekočine je treba odvzeti z lumbalno punkcijo in se ga ne sme centrifugirati.

Protokol

Kontrola kakovosti

V skladu s sistemom vodenja kakovosti družbe QIAGEN, certificiranim po standardu ISO, se vsaka serija testa QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel preskusi v skladu z vnaprej določenimi specifikacijami, s čimer se zagotovi stalna kakovost izdelka.

Informacije o zunanji kontroli

Vse zahteve za zunanje kontrole kakovosti in testiranje je treba izvajati v skladu z lokalnimi, državnimi in zveznimi predpisi ali akreditacijskimi organizacijami ter upoštevati standardne postopke kontrole kakovosti uporabnikovega laboratorija.

Slepe kontrole niso uporabne za pripomoček, ker gre za vložek za enkratno uporabo za en sam test. Podjetje priporoča redno testiranje negativnih in pozitivnih zunanjih kontrol, vendar kontrole niso priložene testu QIAstat-Dx ME Panel.

Postopek: vzorci cerebrospinalne tekočine

Pomembne točke pred začetkom

- Prepričajte se, da imate na voljo vso potrebno opremo, ki ni vključena v dobavo.
- Izberite vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (kat. št. 691612). Vložek QIAstat-Dx ME Panel prepoznate po sivi črtici na nalepki in ikoni, ki označuje možgane (glejte »Simboli« na strani 134).

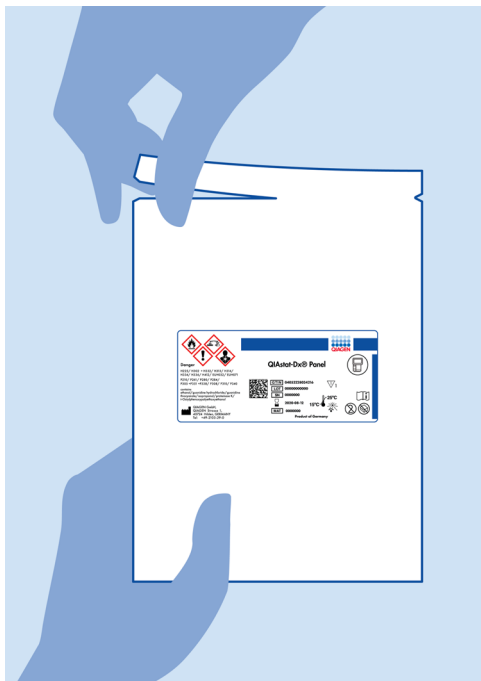
Ravnanje z reagenti

- Pipete za prenos, ki so priložene v kompletu, so za enkratno uporabo. Če pipete za prenos padejo ali so kontaminirane zaradi napake uporabnika, uporabite katero koli drugo komercialno dostopno pipeto z najmanjšim volumnom 200 µl.

Vstavljanje vzorca v vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

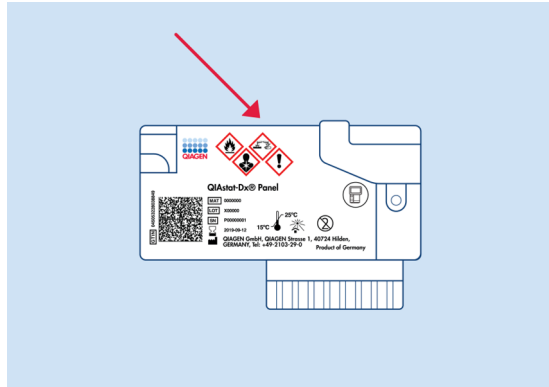
1. Delovno območje temeljito očistite s sveže pripravljenim 10-odstotnim belilom (ali ustreznim razkužilom), nato pa ga sperite z vodo.
2. Odprite embalažo vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge z zarezi na straneh embalaže (Slika 4).

Pomembno: Po odprtju embalaže morate vzorec vnesti v vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge v 30 minutah. Vložke z vzorci morate vstaviti v analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 v 90 minutah.



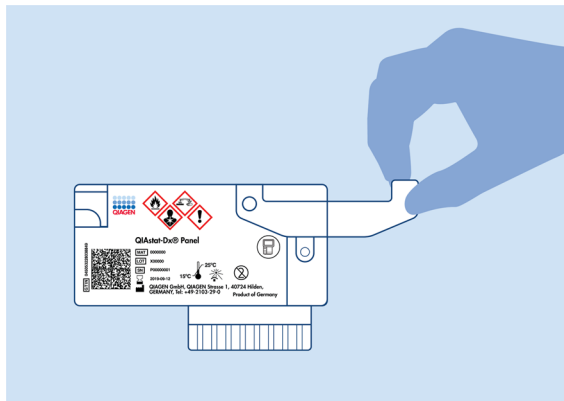
Slika 4. Odpiranje vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

3. Vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge odstranite iz embalaže in ga namestite tako, da bo črtna koda na nalepki obrnjena proti vam.
4. Ročno zapišite informacije o vzorcu ali namestite nalepko z informacijami o vzorcu na vrh vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Prepričajte se, da je nalepka pravilno nameščena in ne blokira odprtine pokrova (Slika 5).



Slika 5. Namestitev podatkov o vzorcu na vrh vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

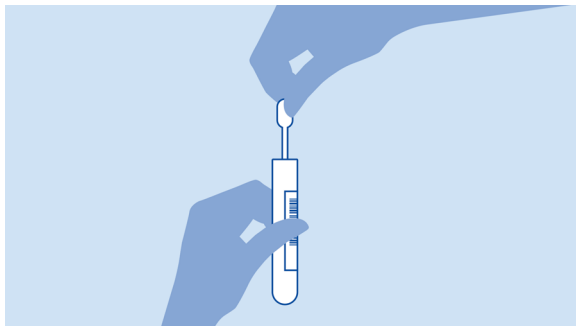
5. Odprite pokrov vzorca na glavni odprtini na sprednji strani vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Slika 6).



Slika 6. Odpiranje pokrova vzorca na glavni odprtini.

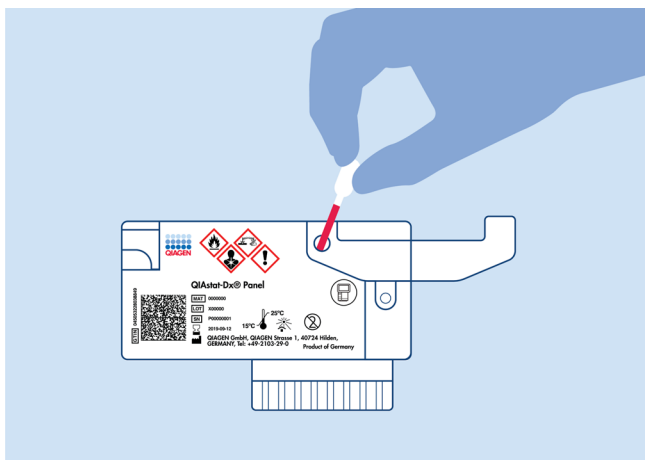
6. Odprite epruveto z vzorcem, ki ga želite testirati. S priloženo pipeto za prenos povlecite tekočino do druge polnilne črte na pipeti (tj. 200 µl) (Slika 7).

Pomembno: V pipeto ne vsesavajte zraka. Če v pipeto zaide zrak, previdno iztisnite tekoči vzorec iz pipete nazaj v epruveto za vzorec in ponovno načrpaljte tekočino.



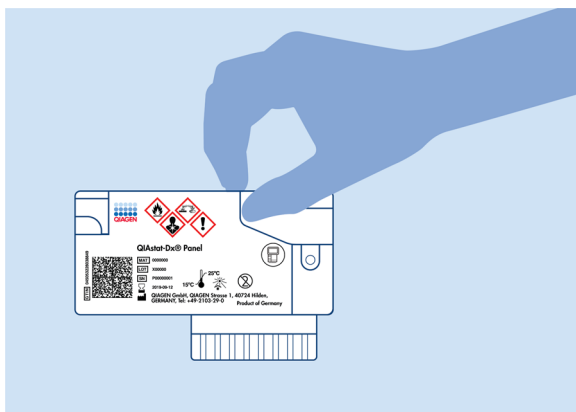
Slika 7. Črpanje vzorca v priloženo pipeto za prenos.

7. S priloženo pipeto za prenos za enkratno uporabo previdno prenesite 200 µl vzorca v glavno odprtino vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Slika 8).



Slika 8. Prenos vzorca v glavno odprtino vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

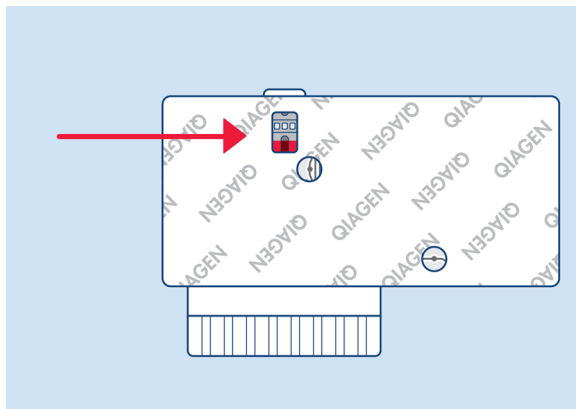
8. Trdno zaprite pokrov glavnega vhoda, dokler ne klikne (Slika 9).



Slika 9. Zapiranje pokrova glavne odprtine.

9. Vizualno potrdite, da je bil vzorec naložen, tako da preverite kontrolno okence za vzorec na vložku QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Slika 10).

Pomembno: Ko je vzorec nameščen v vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, morate vložek v 90 minutah naložiti v analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0.



Slika 10. Kontrolno okence za vzorec (rdeča puščica).

Zagon analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0

1. Z gumbom za **vklop/izklop** na sprednji strani instrumenta vklopite analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Opomba: Stikalo za vklop na zadnji strani analitičnega modula mora biti nastavljeno v položaj »I«. Indikatorji stanja na QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 se bodo obarvali modro.

2. Počakajte, da se pojavi glavni zaslon in se indikatorji stanja na QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 obarvajo zeleno ter prenehajo utripati.
3. Vnesite uporabniško ime in geslo za prijavo.

Opomba: Če je **User Access Control** (Nadzor dostopa uporabnikov) omogočen, se pojavi zaslon Login (Prijava). Če je **User Access Control** (Nadzor dostopa uporabnikov) onemogočen, se pojavi zaslon Main (Glavni).

4. Če programska oprema Assay Definition File ni bila nameščena na QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0, upoštevajte navodila za namestitev, preden izvedete test (za več informacij glejte »Dodatek A: Namestitev programske opreme Assay Definition File« na strani 138).

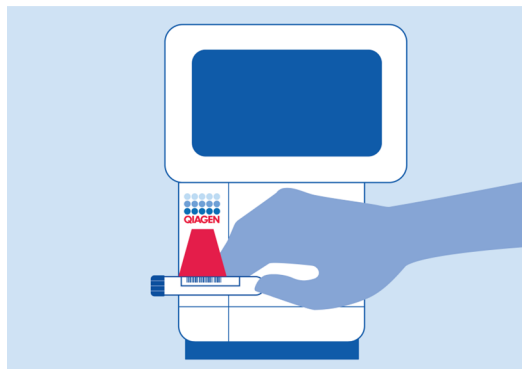
Zagon testa

1. Pritisnite **Run Test** (Zaženi test) v zgornjem desnem kotu zaslona na dotik analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Ko ste pozvani, skenirajte črtno kodo vzorca na epruveti s cerebrospinalno tekočino, ki vsebuje vzorec, ali skenirajte črtno kodo z informacijami o vzorcu, ki se nahaja na vrhu vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (glejte 3. korak), pri čemer uporabite integriran sprednji bralnik črtnih kod na analizatorju QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (Slika 11).

Opomba: ID vzorca lahko vnesete tudi z virtualno tipkovnico zaslona na dotik, tako da izberete polje **Sample ID** (ID vzorca).

Opomba: Glede na izbrano konfiguracijo sistema je na tej točki morda treba vnesti tudi ID bolnika.

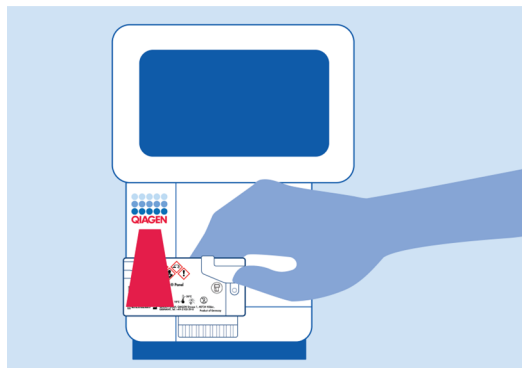
Opomba: Navodila iz QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 se prikažejo v Instructions Bar (Vrstica z navodili) na dnu zaslona na dotik.



Slika 11. Skeniranje črtne kode ID vzorca.

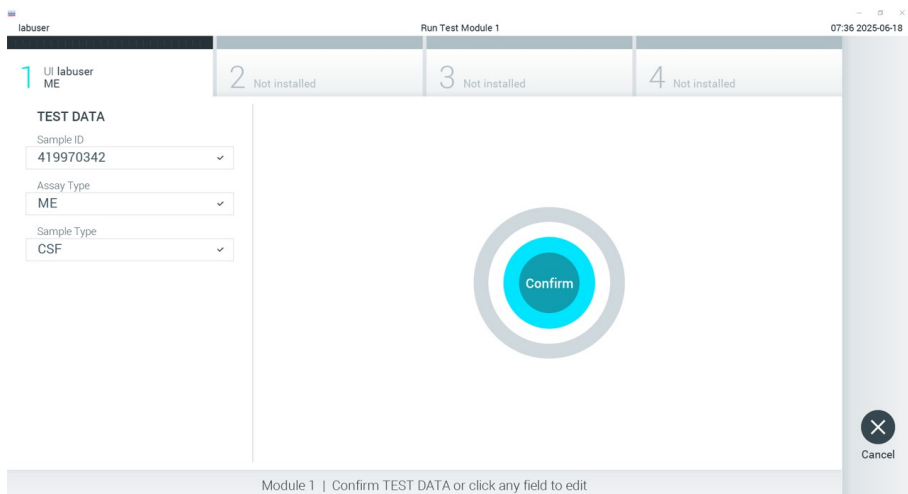
3. Ko ste pozvani, skenirajte črtno kodo vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, ki ga boste uporabili (Slika 12). QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 na podlagi črtne kode vložka samodejno prepozna test, ki ga je treba izvesti.

Opomba: Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ne bo sprejel vložkov QIAstat-Dx ME Panel Cartridge s pretečenim rokom uporabnosti, predhodno uporabljenih vložkov ali vložkov za teste, ki niso bili nameščeni na enoti. V teh primerih se bo prikazalo sporočilo o napaki in vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge bo zavržen. Za več podrobnosti o namestitvi testov glejte *Uporabniški priročnik za QIAstat-Dx Analyzer 1.0* ali *Uporabniški priročnik za QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.



Slika 12. Skeniranje črtne kode vložka QIAstat-Dx QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

4. Na zaslonu Confirm (Potrdi) preglejte vnesene podatke in jih po potrebi spremenite tako, da izberete ustrezna polja na zaslonu na dotik in uredite podatke.
5. Če so vsi prikazani podatki pravilni, pritisnite **Confirm** (Potrdi). Po potrebi izberite ustrezno polje, da uredite njegovo vsebino, ali pritisnite **Cancel** (Prekliči), da prekličete test (Slika 13).

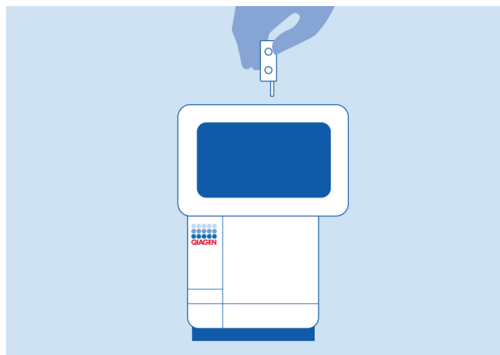


Slika 13. Potrditev vnosa podatkov.

6. Prepričajte se, da sta pokrova vzorca na vходу za bris in glavni odprtini vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge tesno zaprta. Ko se vhodna odprtina za vložek na vrhu QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 samodejno odpre, vstavite vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge tako, da je črna koda obrnjena v levo stran, reakcijske komore pa so obrnjene navzdol (Slika 14 spodaj).

Opomba: Vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ne potiskajte v instrument QIAstat-Dx Analyzer. Pravilno ga namestite v vhodno odprtino za vložek in QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 bo vložek samodejno premaknil v analitični modul.

Opomba: Vhod za bris se ne uporablja za test QIAstat-Dx ME Panel.



Slika 14. Vstavljanje vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge v analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

7. Ko analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 zazna vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, bo samodejno zaprl pokrov vhodne odprtine za vložek in začel izvedbo testa. Za začetek izvajanja ni potrebno nobeno nadaljnje dejanje upravljavca.

Opomba: Analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 1.0 in QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ne bosta sprejela drugega vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge razen tistega, ki je bil uporabljen in skeniran med nastavitvijo testa. Če vstavite vložek, ki ni skeniran, se prikaže napaka in vložek bo samodejno izvržen.

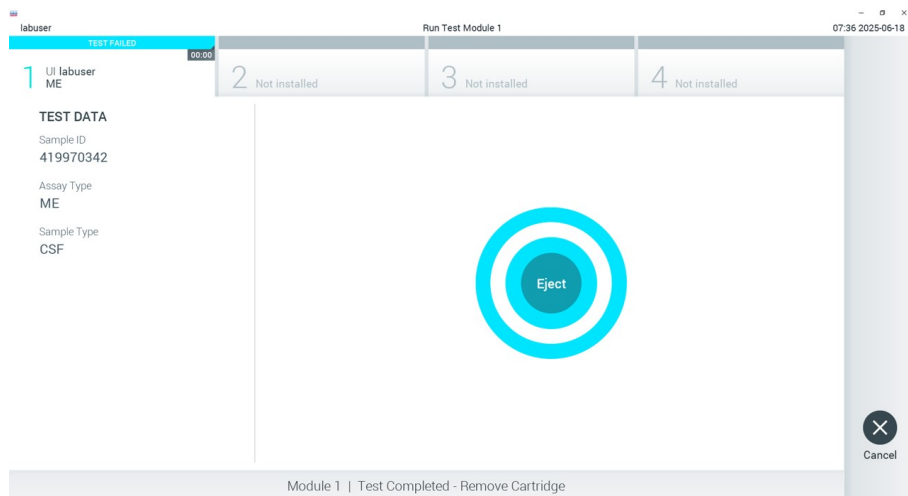
Opomba: Do te točke lahko zagon testa prekličete s pritiskom na **Cancel** (Prekliči) v spodnjem desnem kotu zaslona na dotik.

Opomba: Odvisno od konfiguracije sistema bo upravljavec morda moral znova vnesti uporabniško geslo, da začne izvedbo testa.

Opomba: Pokrov vhodne odprtine za vložek se bo samodejno zaprl po 30 sekundah, če vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ne namestite v odprtino. Če se to zgodi, ponovite postopek, začeniši z 1. korakom.

8. Medtem ko se test izvaja, je preostali čas izvajanja prikazan na zaslону na dotik.
9. Ko je izvedba testa dokončana, se prikaže zaslon Eject (Izvrzi) (Slika 15) in **vrstica stanja Module** (Modul) bo prikazala rezultat testa v obliki ene od naslednjih možnosti:
- **TEST COMPLETED** (TEST DOKONČAN): test je bil uspešno dokončan.
 - **TEST FAILED** (TEST NEUSPEŠEN): med testom je prišlo do napake.
 - **TEST CANCELED** (TEST PREKLICAN): uporabnik je preklical test.

Pomembno: Če test ne uspe, se obrnite na tehnično službo družbe QIAGEN.



Slika 15. Prikaz zaslona Eject (Izvrzi).

10. Pritisnite  **Eject** (Izvrzi) na zaslonu na dotik, da odstranite vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge in ga zavržete kot biološko nevarni odpadke v skladu z vsemi nacionalnimi, državnimi in lokalnimi zdravstvenimi ter varnostnimi predpisi in zakoni. Če se vhodna odprtina za vložek odpre in izvrže vložek, morate vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge odstraniti. Če vložka ne odstranite po 30 sekundah, se bo samodejno pomaknil nazaj v QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0, pokrov vhodne odprtine za vložek pa se bo zaprl. V takem primeru pritisnite **Eject** (Izvrzi), da odprete pokrov vhodne odprtine za vložek, in nato odstranite vložek.

Pomembno: Uporabljene vložke QIAstat-Dx ME Panel Cartridge morate zavreči. Vložkov ni mogoče ponovno uporabiti za teste, ki se jih je začelo izvajati, a jih je upravljalavec nato preklical, ali pri katerih je bila odkrita napaka.

11. Ko je vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge izvržen, se prikaže zaslon Summary (Povzetek). Če želite začeti postopek za izvajanje drugega testa, pritisnite **Run Test** (Izvedi test).

Opomba: Za dodatne informacije o uporabi analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 1.0 glejte *Uporabniški priročnik za analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0*. Za dodatne informacije o uporabi analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 2.0 glejte *Uporabniški priročnik za analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.

Interpretacija rezultatov

Interpretacija notranje kontrole

Vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge vključuje notranjo kontrolo celotnega procesa, ki je titrirana *Schizosaccharomyces pombe*, kvasovka (gliva), ki je v posušeni obliki vključena v vložek in se ob nalaganju vzorca rehidrira. Ta material notranje kontrole preverja vse korake analitičnega procesa, vključno s homogenizacijo vzorca, lizo virusnih in celičnih struktur (s kemično in mehansko razgradnjo), čiščenjem nukleinskih kislin, reverzno transkripcijo in PCR v realnem času (real-time PCR).

Pozitiven signal za notranjo kontrolo pomeni, da so bili vsi koraki obdelave, ki jih je izvedel vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, uspešni.

Negativni signal notranje kontrole ne izniči nobenih pozitivnih rezultatov za zaznane in prepoznane tarče, vendar razveljavi vse negativne rezultate v analizi. Zato je treba test ponoviti, če je signal notranje kontrole negativen.

Rezultate notranje kontrole je treba interpretirati v skladu s Preglednica 3.

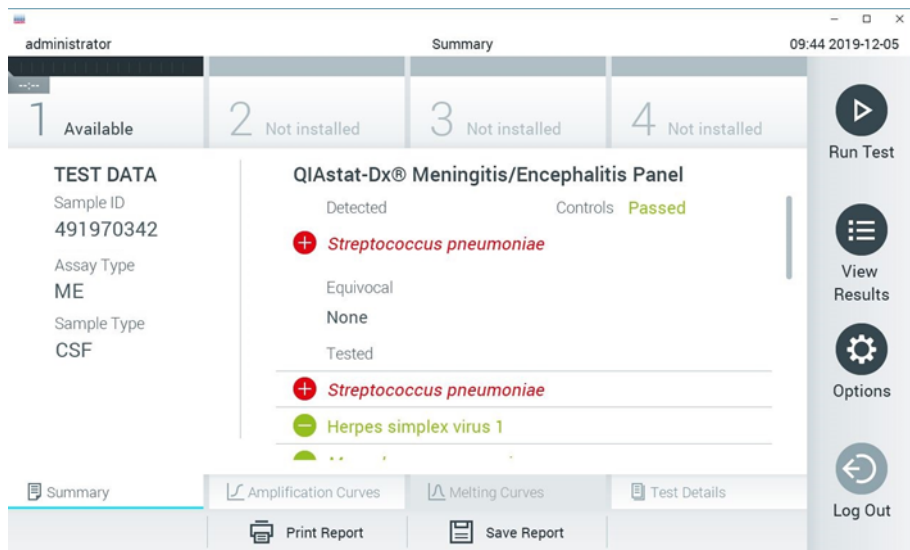
Preglednica 3. Interpretacija rezultatov notranje kontrole

Rezultat kontrole	Obrazložitev	Dejanje
Passed (Uspešno)	Notranja kontrola je izvedla uspešno pomnoževanje	Izvajanje je bilo uspešno zaključeno. Vsi rezultati so veljavni in o njih lahko poročate. Zaznani patogeni se poročajo kot »pozitivni«, nezaznani patogeni pa kot »negativni«.
Failed (Neuspešno)	Notranja kontrola ni uspela	Poroča se o pozitivno zaznanih patogenih, vendar so vsi negativni rezultati (testirani, vendar nezaznani patogeni) neveljavni. Testiranje ponovite z novim vložkom QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.

Opomba: Slike zaslona analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 v tem razdelku so zgolj primeri in morda ne predstavljajo specifičnih rezultatov za patogene, ki so na voljo za test QIAstat-DxME Panel.

Ogled rezultatov z analizatorjem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0

Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 samodejno interpretira in shrani rezultate testov. Po izvrženju vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge se samodejno prikaže zaslon s povzetkom rezultatov (Slika 16).

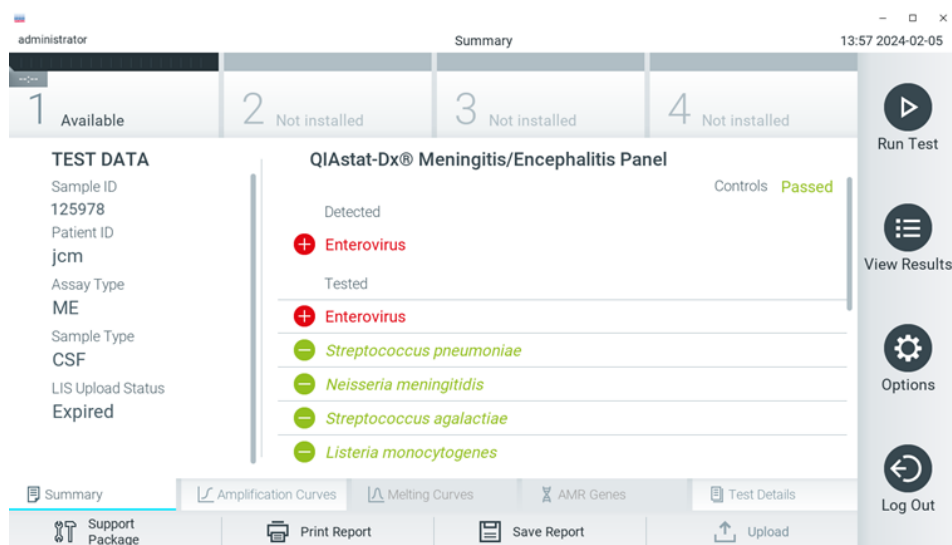


Slika 16. Primer zaslona s povzetkom rezultatov, ki prikazuje Test Data (Podatki testa) na levi plošči in Test Summary (Povzetek testa) na glavni plošči analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Na tem zaslonu so na voljo tudi drugi zavihki z več informacijami. Ti zavihki so pojasnjeni v naslednjih razdelkih:

- **Amplification curves (Pomnoževalne krivulje)** (»Ogled pomnoževalnih krivulj« na strani 50)
- **Melting Curves (Talitvene krivulje)** (ta zavihek je onemogočen za test QIAstat-Dx ME Panel)
- **Test details (Podrobnosti o testu)** (»Ogled podrobnosti o testu« na strani 53)

Slika 17 prikazuje zaslon analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 2.0.



Slika 17. Primer zaslona s povzetkom rezultatov, ki prikazuje Test Data (Podatki testa) na levi plošči in Test Summary (Povzetek testa) na glavni plošči analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 vključuje dodaten zavihek:

- **AMR Genes (Geni AMR):** Ta zavihek je onemogočen za test QIAstat-Dx ME Panel.

Opomba: Od te točke naprej bodo primeri posnetkov zaslona uporabljeni pri sklicevanju na QIAstat-Dx Analyzer 1.0 in/ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0, kjer so razložene funkcije enake.

Glavni del zaslona nudi naslednje sezname ter uporablja barvno kodiranje in simbole za označevanje rezultatov:

- Na prvem seznamu so pod naslovom **Detected** (Zaznano) vključeni vsi odkriti in prepoznani patogeni v vzorcu, pred katerimi je znak  in so obarvani rdeče.
- Drugi seznam z naslovom **Equivocal** (Nejasno) se ne uporablja. Rezultati »Equivocal« (Nejasno) se ne uporabljajo za test QIAstat-Dx ME Panel I, zato bo seznam **Equivocal** (Nejasno) vedno prazen.
- Tretji seznam z naslovom **Tested** (Testirano) vsebuje vse testirane patogene v vzorcu. Pred patogeni, zaznanimi in identificiranimi v vzorcu, je znak  in so obarvani rdeče. Pred patogeni, ki so bili testirani, a niso bili zaznani, je znak  in so obarvani zeleno. Na tem seznamu so prikazani tudi neveljavni patogeni.

Opomba: Patogeni, zaznani in identificirani v vzorcu, so prikazani na seznamih **Detected** (Zaznano) in **Tested** (Testirano).

Če testa ni bilo mogoče uspešno dokončati, bo prikazano sporočilo **Failed** (Neuspešno), ki mu bo sledila posebna koda napake.

Na levi strani zaslona so prikazani naslednji Test Data (Testni podatki):

- Sample ID (ID vzorca)
- Patient ID (ID bolnika) (če je na voljo)
- Assay Type (Tip testa)
- Sample Type (Tip vzorca)

Nadaljnji podatki o testu so na voljo, odvisno od pravic dostopa upravljavca, prek zavihkov na dnu zaslona (npr. grafikoni pomnoževanja in podrobnosti o testu).

Poročilo s podatki o testu lahko izvozite v zunanjo pomnilniško napravo USB. Vstavite pomnilniško napravo USB v enega od vhodov za USB analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 in v spodnji vrstici zaslona pritisnite **Save Report** (Shrani poročilo). To poročilo lahko pozneje kadar koli izvozite tako, da izberete test na seznamu **View Result List** (Seznam za ogled rezultatov).

Poročilo lahko pošljete tudi tiskalniku s pritiskom na **Print Report** (Natisni poročilo) v spodnji vrstici zaslona.

Ogled pomnoževalnih krivulj

Da si ogledate testne pomnoževalne krivulje zaznanih patogenov, pritisnite zavihek [↗](#) **Amplification Curves** (Pomnoževalne krivulje) (Slika 18).



Slika 18. Zaslom Amplification Curves (Pomnoževalne krivulje) (zavihek PATHOGENS (PATOGENI)).

Podrobnosti o testiranih patogenih in kontrolah so prikazane na levi strani, pomnoževalne krivulje pa so prikazane na sredini.

Opomba: Če je možnost User Access Control (Nadzor dostopa uporabnikov) na QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 omogočena, je zaslon **Amplification Curves** (Pomnoževalne krivulje) na voljo samo za upravitelje s pravicami dostopa.

Pritisnite zavihek **PATHOGENS** (PATOGENI) na levi strani, da se prikažejo grafi, ki ustrezajo testiranim patogenom. Pritisnite ime patogena, da izberete, kateri patogeni bodo prikazani na grafu pomnoževanja. Izberete lahko enega, več ali nobenega patogena. Vsakemu patogenu na izbranem seznamu bo dodeljena barva, ki ustreza pomnoževalni krivulji, povezani s patogenom. Neizbrani patogeni bodo prikazani v sivi barvi.

Ustrezne vrednosti C_T in fluorescence končne točke (EP) so prikazane pod vsakim imenom patogena.

Pritisnite zavihek **CONTROLS** (KONTROLE) na levi strani, da si ogledate kontrole na grafu pomnoževanja. Pritisnite krogec poleg imena kontrole, da jo izberete ali prekličete (Slika 19).



Slika 19. Zaslon Amplification Curves (Pomnoževalne krivulje) (zavihek CONTROLS (KONTROLE)).

Graf pomnoževanja prikazuje podatkovno krivuljo za izbrane patogene ali kontrole. Če želite preklapljati med logaritemskim ali linearnim merilom za os Y, pritisnite gumb Lin ali Log v spodnjem levem kotu grafa.

Merilo osi X in osi Y je mogoče prilagoditi z uporabo  **modrih izbirnikov** na posamezni osi. Pritisnite in držite modri izbirnik ter ga premaknite na želeno mesto na osi. Premaknite modri izbirnik na izhodišče osi, da se vrnete na privzete vrednosti.

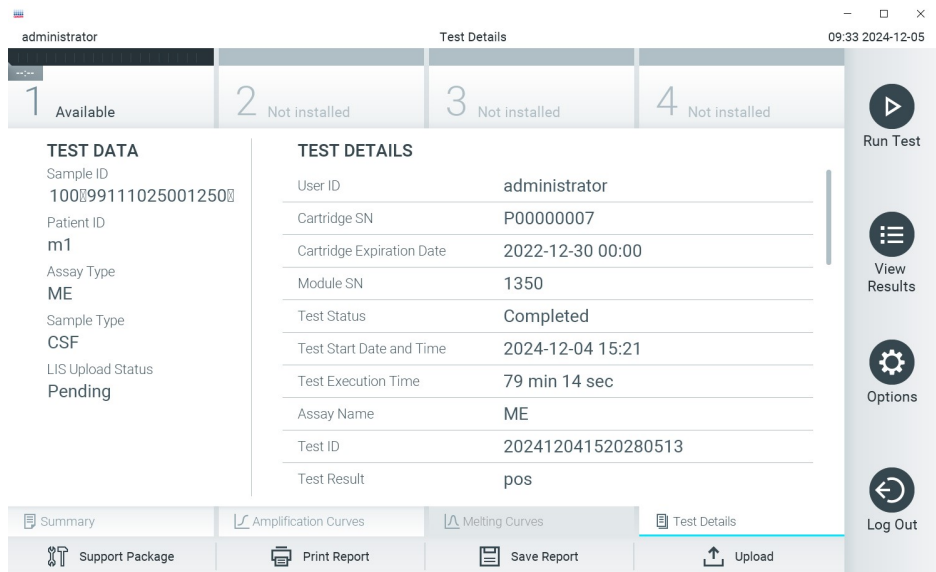
Ogled podrobnosti o testu

Pritisnite  **Test Details** (Podrobnosti o testu) v vrstici Tab Menu (Meni zavihka) na dnu zaslona na dotik, da si podrobneje ogledate rezultate. Pomaknite se navzdol, da si ogledate celotno poročilo.

Na sredini zaslona so prikazane naslednje Test Details (Podrobnosti o testu) (Slika 20):

- User ID (ID uporabnika)
- Cartridge SN (SN vložka) (serijska številka)
- Cartridge Expiration Date (Rok uporabnosti vložka)
- Module SN (SN modula)
- Test Status (Stanje testa) (Completed (Dokončano), Failed (Neuspešno) ali Canceled (Preklicano) s strani upravljavca)
- Error Code (Koda napake) (če je ustrezno)
- Test Start Date and Time (Datum in čas začetka testa)
- Test Execution Time (Čas izvedbe testa)
- Assay Name (Ime testa)
- Test ID (ID testa)
- Test Result (Rezultat testa)
 - **Positive** (Pozitivno) (če je zaznan/prepoznan vsaj en patogen meningitisa/encefalitisa)
 - **Negative** (Negativno) (če ni odkrit patogen meningitisa/encefalitisa)
 - **Failed** (Neuspešno) (prišlo je do napake ali pa je uporabnik preklical test)

- Seznam analitov, testiranih v testu, s C_T in fluorescenco končne točke v primeru pozitivnega signala
- Notranja kontrola, s C_T in fluorescenco končne točke



Slika 20. Primer zaslona, ki prikazuje Test Data (Podatki o testu) na levi plošči in Test Details (Podrobnosti o testu) na glavni plošči.

Brskanje po rezultatih prejšnjih testov

Za ogled rezultatov prejšnjih testov, ki so shranjeni v zbirki podatkov z rezultati, pritisnite  **View Results** (Ogled rezultatov) v vrstici Main Menu (Glavni meni) (Slika 21).

administrator Test Results 09:34 2024-12-05

1 Available	2 Not installed	3 Not installed	4 Not installed
-------------	-----------------	-----------------	-----------------

Sample ID	Assay	Operator ID	Mod	Date/Time	Result
0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 14:51	pos
0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 14:49	pos
0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 14:48	pos
0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 13:20	neg
0104053228034858...	ME	administrator	-	2024-12-04 13:19	neg
542450826	ME	administrator	-	2024-12-04 13:17	neg

Page 2 of 12

Remove Filter Print Report Save Report Search Upload

Run Test View Results Options Log Out

Slika 21. Primer zaslona View Results (Ogled rezultatov).

Za vsak izveden test so na voljo naslednje informacije (slika 21):

- Sample ID (ID vzorca)
- Assay (Test) (ime testa, ki je »ME« za test za meningitis/encefalitis)
- Operator ID (ID upravljavca)
- Mod (analitični modul, na katerem je bil izveden test)
- Date/Time (Datum/čas) (datum in čas, ko je bil test dokončan)
- Result (Rezultat) (rezultat testa: pozitiven [pos], negativen [neg], neuspešen [fail] ali uspešen [suc])

Opomba: Če je možnost User Access Control (Nadzor dostopa uporabnikov) na QIAstat-Dx Analyzer 1.0 in QIAstat-Dx Analyzer 2.0 omogočena, bodo podatki, za katere uporabnik nima pravic dostopa, skriti z zvezdicami.

Izberite enega ali več rezultatov testa s pritiskom na sivi krog na levi strani ID vzorca. Poleg izbranih rezultatov se bo prikazala kljukica. Prekličite izbiro rezultatov testa s pritiskom na to kljukico. Celoten seznam rezultatov lahko izberete s pritiskom na  kljukico v zgornji vrstici (Slika 22).

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

Slika 22. Primer izbire Test Results (Rezultati testa) na zaslonu View Results (Ogled rezultatov).

Pritisnite kjer koli v testni vrstici, da si ogledate rezultat za določen test.

Pritisnite naslov stolpca (npr. Sample ID (ID vzorca)), da razvrstite seznam v naraščajočem ali padajočem vrstnem redu glede na ta parameter. Seznam je mogoče razvrstiti samo glede na en stolpec naenkrat.

Stolpec Result (Rezultat) prikazuje izid za vsak test (Preglednica 4).

Preglednica 4. Opisi rezultatov testa na zaslonu View Results (Ogled rezultatov)

Izid	Rezultat	Opis	Dejanje
Positive (Pozitivno)	 pos	Vsaj en patogen je pozitiven	Glejte zaslon Summary Result (Povzetek rezultatov) ali Result Printout (Izpis rezultatov) za specifične rezultate za patogene.
Positive with warning (Pozitivno z opozorilom)	 !pos*	Vsaj en patogen je pozitiven, vendar je bila notranja kontrola neuspešna	Glejte zaslon Summary Result (Povzetek rezultatov) ali Result Printout (Izpis rezultatov) za specifične rezultate za patogene.
Negative (Negativno)	 neg	Noben analit ni bil zaznan	Glejte zaslon Summary Result (Povzetek rezultatov) ali Result Printout (Izpis rezultatov) za specifične rezultate za patogene.
Failed (Neuspešno)	 fail	Test ni uspel, ker je bodisi prišlo do napake, ali je bil test preklican s strani uporabnika ali pa niso bili zaznani nobeni patogeni in notranja kontrola ni bila uspešna.	Ponovite test z novim vložkom. Sprejmite rezultate ponovnega testiranja. Če napaka ni odpravljena, se za nadaljnja navodila obrnite na tehnično službo QIAGEN.
Successful (Uspešno)	 Suc	Test je pozitiven ali negativen, vendar uporabnik nima pravic dostopa za ogled rezultatov testa.	Prijavite se iz uporabniškega profila s pravicami za ogled rezultatov.

Pritisnite **Save Report** (Shrani poročilo), da shranite poročilo(-a) za izbran(-e) rezultat(-e) v formatu PDF na zunanjo pomnilniško napravo USB.

Izberite vrsto poročila: **List of Tests** (Seznam testov) ali **Test Reports** (Poročila o testih).

Pritisnite **Search** (Iskanje), da poiščete rezultate testov glede na Sample ID (ID vzorca), Assay (Test) in Operator ID (ID upravljavca). Z virtualno tipkovnico vnesite iskalni niz in pritisnite **Enter** (Vnos), da začnete iskanje. V rezultatih iskanja bodo prikazani samo zapisi, ki vsebujejo iskano besedilo.

Če je bil seznam rezultatov filtriran, se bo iskanje nanašalo samo na filtriran seznam.

Pritisnite in držite naslov stolpca, da uporabite filter na podlagi tega parametra. Pri nekaterih parametrih, kot je Sample ID (ID vzorca) se prikaže navidezna tipkovnica, tako da lahko vnesete iskalni niz za filter.

Pri drugih parametrih, kot je Assay (Test) se odpre pogovorno okno s seznamom testov, shranjenih v podatkovni zbirki. Izberite enega ali več testov, da filtrirate samo teste, ki so bili izvedeni z izbranimi testi.

Simbol  na levi strani naslova stolpca pomeni, da je filter stolpca aktiven.

Filter lahko odstranite s pritiskom na Remove Filter (Odstrani filter) v podmenijski vrstici.

Izvoz rezultatov na pogon USB

Na katerem koli zavihku zaslona View Results (Ogled rezultatov) izberite **Save Report** (Shrani poročilo), da izvozite in shranite kopijo rezultatov testa v obliki PDF na pogon USB (Slika 23 in Slika 24). Vhod USB je na sprednji strani analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 1.0 in QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Interpretacija rezultatov v PDF datoteki je prikazana v spodnji Preglednica 5.

Preglednica 5. Interpretacija rezultatov v poročilih PDF

	Izid	Simbol	Opis
Rezultat patogena	Detected (Zaznano)		Patogen je zaznan
	Not Detected (Ni zaznano)	Brez simbola	Patogen ni zaznan
	Invalid (Neveljavno)	Brez simbola	Notranja kontrola ni bila uspešna, za to tarčo ni veljavnega rezultata in vzorec je treba ponovno testirati
Stanje testa	Completed (Dokončano)		Test je bil dokončan in zaznana je bila notranja kontrola in/ali ena ali več tarč
	Failed (Neuspešno)		Test ni uspel
Notranje kontrole	Passed (Uspešno)		Notranja kontrola je uspela
	Failed (Neuspešno)		Notranja kontrola ni uspela

TEST REPORT

Patient ID mix2

Sample ID 440300360

Test Time

2024-02-21 15:50

Detected

+

Human parechovirus

+

Escherichia coli K1

+

Haemophilus influenzae

+

Streptococcus pneumoniae

+

Streptococcus pyogenes

+

Cryptococcus neoformans/gattii

User administrator

Test Status

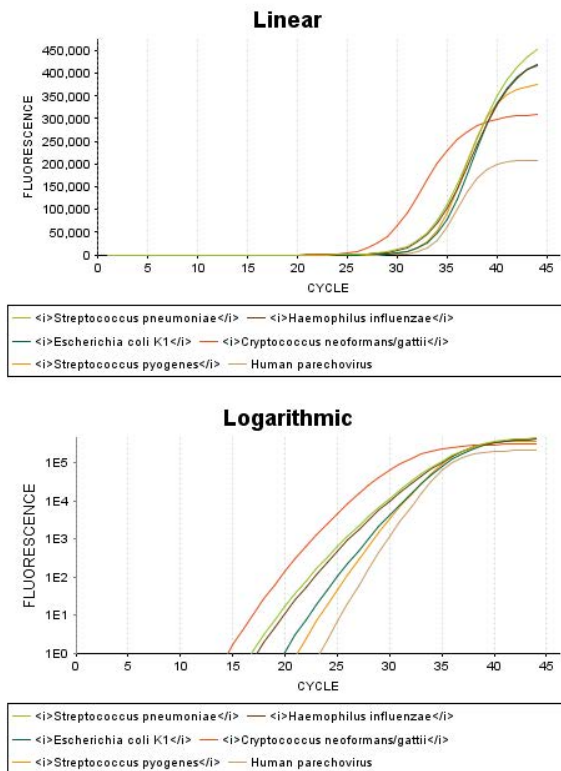
Completed

Internal Controls

Passed

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

Slika 23. Poročilo o testu vzorca.



Slika 24. Poročilo o testu vzorca, ki prikazuje podatke testa.

Tiskanje rezultatov

Prepričajte se, da je tiskalnik priključen na QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 in da je nameščen ustrezen gonilnik. Pritisnite **Print Report** (Natisni poročilo), da pošljete rezultate testa v obliki PDF tiskalniku.

Interpretacija rezultatov patogenov

Rezultat za organizem meningitisa/encefalitisa se interpretira kot **Positive** (Pozitivno), če je ustrezen test PCR pozitiven.

Omejitve

- Rezultati testa QIAstat-Dx ME Panel niso predvideni kot edina podlaga za diagnozo, zdravljenje ali druge odločitve o obravnavi bolnikov.
- Pozitivni rezultati ne izključujejo sočasne okužbe z drugimi organizmi, ki niso vključeni v test QIAstat-Dx ME Panel. Zaznani povzročitelj oziroma povzročitelji morda niso dokončni vzrok bolezni.
- Ta test ne odkrije vseh povzročiteljev okužbe osrednjega živčnega sistema in občutljivost pri klinični uporabi se lahko razlikuje od tiste, ki je opisana v navodilih za uporabo.
- Test QIAstat-Dx ME Panel ni namenjen testiranju vzorcev, odvzetih iz medicinskih pripomočkov, vstavljenih v osrednje živčevje.
- Negativen rezultat testa QIAstat-Dx ME Panel ne izključuje infekcijske narave sindroma. Negativni rezultati testa lahko izvirajo iz več dejavnikov in njihovih kombinacij, vključno z napakami pri ravnanju z vzorcem, variacijami v zaporedju nukleinskih kislin, na katere je test ciljno usmerjen, okužbo z organizmi, ki niso vključeni v test, ravnmi vključenih organizmov v organizmih, ki so pod mejo zaznavanja za test, in uporabo nekaterih zdravil, zdravljenj ali sredstev.
- Test QIAstat-Dx ME Panel ni namenjen testiranju vzorcev, ki niso opisani v teh navodilih za uporabo. Učinkovitost testa je bila ugotovljena le s cerebrospinalno tekočino.
- Test QIAstat-Dx ME Panel je namenjen uporabi v povezavi s standardno kulturo oskrbe (npr. okrevanje organizma, serotipizacija intestiranja občutljivosti na protimikrobna zdravila). Rezultate testa QIAstat-Dx ME Panel mora interpretirati usposobljen zdravstveni delavec v okviru vseh ustreznih kliničnih, laboratorijskih in epidemioloških ugotovitev.

- Test QIAstat-Dx ME Panel se lahko uporablja samo z analizatorjem QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.
- Test QIAstat-Dx ME Panel je kvalitativni test in ne zagotavlja kvantitativne vrednosti za zaznane organizme.
- Bakterijske, virusne in glivične nukleinske kisline lahko ostanejo v živem organizmu, tudi če ta ni več sposoben preživetja oz. ni več okužen. Zaznavanje tarčnega označevalca ne pomeni, da je ustrezen organizem povzročitelj okužbe ali kliničnih simptomov.
- Zaznavanje virusnih, bakterijskih in glivnih nukleinskih kislin je odvisno od pravilnega odvzema vzorca, ravnanja z njim ter transporta, shranjevanja in nalaganja vzorcev v vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Nepravilno delovanje katerega koli od zgoraj omenjenih postopkov lahko povzroči napačne rezultate, vključno z lažno pozitivnimi ali lažno negativnimi rezultati.
- Občutljivost in specifičnost testa za specifične organizme in za vse organizme skupaj sta intrinzična parametra učinkovitosti tega testa in se ne spreminjata glede na razširjenost. Nasprotno pa sta tako negativna kot pozitivna napovedna vrednost rezultata testa odvisni od razširjenosti bolezni/organizma. Upoštevajte, da višja prevalenca daje prednost pozitivni napovedni vrednosti rezultata testa, nižja prevalenca pa negativni napovedni vrednosti rezultata testa.
- Nenamerna kontaminacija vzorca cerebrospinalne tekočine s *Propionibacterium acnes* – pogostim komenzalnim organizmom kožne flore – lahko ustvari nepričakovan signal (nizko pozitiven) za tarčo *Mycoplasma pneumoniae* v testu QIAstat-Dx ME Panel. Standardno ravnanje z vzorci cerebrospinalne tekočine bi moralo preprečiti to morebitno kontaminacijo.

* Instrumenti DiagCORE Analyzer, na katerih je nameščena različica programske opreme QIAstat-Dx 1.4 ali 1.5, se lahko uporabljajo kot alternativa instrumentom QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

- Rezultati, pridobljeni med študijo sočasnih okužb v okviru analitičnega preverjanja, kažejo na potencialno zaviranje zaznavanja HSV1, če je v istem vzorcu prisoten *S. pneumoniae*. Ker je bil ta učinek opažen tudi pri nizkih koncentracijah *S. pneumoniae*, je treba negativne rezultate za HSV1 v vzorcih, pozitivnih na *S. pneumoniae*, interpretirati previdno. Nasprotnega učinka (zaviranje *S. pneumoniae*, če je v istem vzorcu prisoten HSV1) niso opazili niti pri najvišji testirani koncentraciji HSV1 (1,00E + 05 TCID₅₀/ml).
- Zaradi občutljivosti zaznavanja patogenov s testom QIAstat-Dx ME Panel in za preprečevanje kontaminacije vzorca je ključnega pomena upoštevanje standardnih mikrobioloških laboratorijskih praks. Osebje kliničnih laboratorijev je lahko vir patogenov (npr. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, itd.), ki jih lahko zazna test QIAstat-Dx ME Panel.
- Do kontaminacije vzorca lahko pride med odvzemom, prenosom ali testiranjem vzorca. Priporočljivo je upoštevati najboljše prakse ravnanja z vzorci in postopkov testiranja, da se zmanjša tveganje kontaminacije, ki bi lahko privedla do lažno pozitivnih rezultatov. Dodatni previdnostni ukrepi lahko vključujejo dodatno osebno varovalno opremo, kot je maska za obraz, zlasti če se pojavijo znaki ali simptomi okužbe dihal.
- Zaznani bodo samo sevi *E. coli*, ki imajo kapsularni antigen K1. Vsi ostali sevi/serotipi *E. coli* ne bodo zaznani.
- Zaznani bodo samo inkapsulirani sevi *N. meningitidis*. Neinkapsulirani sevi *N. meningitidis* ne bodo zaznani.

Značilnosti učinkovitosti

Analitična učinkovitost

Spodaj prikazana analitična učinkovitost je bila prikazana z uporabo analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 uporablja isti analitični modul kot analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0, zato analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ne vpliva na učinkovitost.

Meja zaznavanja

Meja zaznavanja (Limit of Detection, LoD) je opredeljena kot najnižja koncentracija, pri kateri ≥ 95 % testiranih vzorcev ustvari pozitiven klic.

Meja zaznavanja za vsak patogen testa QIAstat-Dx ME Panel je bila ocenjena z analizo razredčin analitskih vzorcev, pripravljenih iz zalog, pridobljenih od komercialnih dobaviteljev (ZeptoMetrix® in ATCC®).

Koncentracija LoD je bila določena za skupno 40 sevov patogenov. LoD testa QIAstat-Dx ME Panel je bila določena za vsak analit posebej z uporabo izbranih sevov, ki predstavljajo posamezne patogene, ki jih je mogoče zaznati s testom QIAstat-Dx ME. Panel. Vse razredčine vzorcev so bile pripravljene z uporabo umetne cerebrospinalne tekočine. Za potrditev ugotovljene koncentracije LoD je bila zahtevana stopnja zaznavanja vseh ponovitev ≥ 95 %. Za oceno enakovrednosti so bili izvedeni dodatni testi vzorcev, pripravljenih z negativno klinično cerebrospinalno tekočino.

Za določanje meje zaznavanja za vsak patogen so bile uporabljene vsaj 4 različne serije vložkov in vsaj 3 različni analizatorji QIAstat-Dx Analyzer.

Posamezne vrednosti LoD za vsako tarčo v testu QIAstat-Dx ME Panel so prikazane v Preglednica 6.

Preglednica 6. Rezultati meje zaznavanja

Patogen	Sev	Dobavitelj	Koncentracija LoD*	Enote	Stopnja zaznavanja
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. (Sev: MS)	ZeptoMetrix	1,26E + 01	TCID ₅₀ /ml	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Sev C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	3,48E + 02	CFU/ml	30/30
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	7,86E + 02	CFU/ml	30/30
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tip b (pokrovček)	ATCC	3,16E + 02	CFU/ml	32/32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tip e [sev AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E + 03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tip 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E + 03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tip 4b. Sev Li 2	ATCC	2,10E + 04**	CFU/ml	20/20
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsuliran)	Serotip B. M2092	ATCC	8,28E-02	CFU/ml	31/32
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsuliran)	Serotip Y. M-112 [BO-6]	ATCC	1,33E + 01	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	1,75E + 03	CFU/ml	31/31
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Skupina B G19	ATCC	3,38E + 03	CFU/ml	29/30

Preglednica 6. Rezultati meje zaznavanja (nadaljevanje)

Patogen	Sev	Dobavitelj	Koncentracija LoD*	Enote	Stopnja zaznavanja
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	7,14E + 02	CFU/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E-01	CFU/ml	29/29
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotip M1	ZeptoMetrix	1,80E + 03	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	9,10E + 01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	9,48E + 01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	9,99E + 01	CCU/ml	30/30
Citomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E + 00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Citomegalovirus	Davis	ATCC	1,00E + 01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus A	Coxsackievirus A16	ZeptoMetrix	3,79E + 00	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus A	A6, vrsta A., sev Gdula	ATCC	1,60E + 02	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix	8,91E + 01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus B	Coxsackievirus A9, vrsta B	ZeptoMetrix	4,36E + 01	TCID ₅₀ /ml	28/29
Enterovirus C	Coxsackievirus A17, vrsta C. Sev G-12	ATCC	1,58E + 01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus C	Coxsackievirus A24. Sev DN-19	ATCC	4,99E + 00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus D	EV 70, vrsta D, sev J670/71	ATCC	4,99E + 01	TCID ₅₀ /ml	30/31

Preglednica 6. Rezultati meje zaznavanja (nadaljevanje)

Patogen	Sev	Dobavitelj	Koncentracija LoD*	Enote	Stopnja zaznavanja
Enterovirus D	Enterovirus D68. Sev US/MO/14-18947	ATCC	5,06E + 02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HHV-6	HHV-6A. (Sev: GS) Lizat	ZeptoMetrix	3,13E + 04	kopij/ml	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Sev: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E + 04	kopij/ml	30/30
HPeV	Serotip 1. Sev Harris	ZeptoMetrix	1,07E + 03	TCID ₅₀ /ml	31/31
HPeV	Serotip 3	ZeptoMetrix	3,38E + 01	TCID ₅₀ /ml	30/30
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	1,71E + 03	kopij/ml	30/30
VZV	Oka	ATCC	5,00E-02	TCID ₅₀ /ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip D, sev WM629, tip VNIV	ATCC	2,21E + 03	CFU/ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>C. neoformans</i> H99	ATCC	1,64E + 02	CFU/ml	31/31
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotip B, sev R272, tip VGIIb	ATCC	1,32E + 04	CFU/ml	30/30
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E + 03	CFU/ml	29/29

* Poroča se najvišja LoD.

** Najvišja LoD je bila dosežena v umetni cerebrospinalni tekočini.

Inkluzivnost (analitična reaktivnost)

Študija inkluzivnosti (analitična reaktivnost) je razširila seznam sevov patogenov, testiranih med študijo meje zaznavanja (LoD) za test QIAstat-Dx ME Panel, da se potrdi reaktivnost sistema zaznavanja v prisotnosti različnih sevov istih organizmov pri koncentraciji blizu ali nad ustrezno mejo zaznavanja.

V študijo so bili vključeni različni klinično pomembni sevi vsakega tarčnega organizma v testu QIAstat-Dx ME Panel (inkluzivni sevi), ki predstavljajo podtipse organizmov, seve in serotipe z različnim časovnim in geografskim izvorom za vsak analit. Analitična reaktivnost (inkluzivnost) je bila izvedena v dveh korakih:

- Testiranje *in vitro*: analitični vzorci vseh tarč, vključenih v test QIAstat-Dx ME Panel, so bili testirani za oceno reaktivnosti testa. V študijo je bila vključena zbirka 187 vzorcev, reprezentativnih za ustrezne sev, podtipse, serotipe in genotipe za različne organizme (npr. različni sevi meningitisa/encefalitisa, izolirani po vsem svetu in v različnih koledarskih letih) (Preglednica 7). Test je odkril vse inkluzivne seve, testirane v okviru študije.
- Analiza *in silico*: za napovedovanje reaktivnosti testa vseh zaporedij oligonukleotidov začetnih oligonukleotidov in sond, vključenih v test, v primerjavi z javno dostopnimi zbirkami podatkov o zaporedjih, da bi odkrili morebitne navzkrižne reakcije ali nepričakovano odkrivanje katerega koli nabora začetnih oligonukleotidov, je bila izvedena analiza *in silico*. Poleg tega so bili v analizo *in silico* vključeni tudi sevi, ki niso bili na voljo za testiranje *in vitro*, da se potrdi predvidena inkluzivnost različnih sevov istih organizmov (Preglednica 8). Analiza *in silico* je potrdila inkluzivnost (brez kritičnih vzorcev, ki bi povzročali negativen vpliv) za vse obstoječe seve tarč testa QIAstat-Dx ME Panel, vključno z vsemi ustreznimi podtipi, ki jih definira organizem na plošči.

Na podlagi analize *in vitro* in *in silico* so začetni oligonukleotidi in sonde testa QIAstat-Dx ME Panel inkluzivni za klinično razširjene in pomembne seve vsakega posameznega patogena. Test je odkril vse inkluzivne seve, testirane v okviru študije. Analiza *in silico* je potrdila inkluzivnost (brez kritičnih vzorcev, ki bi povzročali negativen vpliv) za vse obstoječe seve tarč testa QIAstat-Dx ME Panel.

Preglednica 7. Rezultati testov inkluzivnosti in vitro za vse patogene, testirane s testom QIAstat-Dx ME Panel. Sevi, označeni s krepko pisavo, so bili testirani v študijah LoD.

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

Preglednica 7. Rezultati testov inkluzivnosti in vitro za vse patogene, testirane s testom QIAstat-Dx ME Panel. Sevi, označeni s krepko pisavo, so bili testirani v študijah LoD. (nadaljevanje)

Patogen	Sev/podtip	Dobavitelj	ID kataloga	Kolikokrat LoD
Listeria monocytogenes	Tip 4b. Sev Li 2	ATCC	19115	1x
Listeria monocytogenes	Tip ½b	ZeptoMetrix	801534	1x
Listeria monocytogenes	Tip 4b	ZeptoMetrix	0804339	1x
Listeria monocytogenes	FSL J2-064	Viri BEI	NR-13237	1x
Listeria monocytogenes	Gibson	ATCC	7644	1x
Listeria monocytogenes	1071/53. Serotip 4b	ATCC	13932	3x
Listeria monocytogenes	Tip 1/2a. Sev 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3x
Listeria monocytogenes	Serotip 4a	ZeptoMetrix	0801508	1x
Listeria monocytogenes	Serotip 1/2a	ATCC	19111	0,3x
Listeria monocytogenes	Li 23. Serotip 4a	ATCC	19114	1x
Neisseria meningitidis (inkapsuliran)	Serotip Y. M-112 [BO-6]	ATCC	35561	1x
Neisseria meningitidis (inkapsuliran)	Serotip B. M2092	ATCC	13090	1x
Neisseria meningitidis (inkapsuliran)	79 Eur. Seroška skupina B	ATCC	23255	0,3x
Neisseria meningitidis (inkapsuliran)	Seroška skupina C, M1628	ATCC	13102	0,3x
Neisseria meningitidis (inkapsuliran)	Zaporedje z variantnim genom ctrA	IDT	gBlock	0,1x
Neisseria meningitidis (inkapsuliran)	Serotip B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1x

Preglednica 7. Rezultati testov inkluzivnosti in vitro za vse patogene, testirane s testom QIAstat-Dx ME Panel. Sevi, označeni s krepko pisavo, so bili testirani v študijah LoD. (nadaljevanje)

Patogen	Sev/podtip	Dobavitelj	ID kataloga	Kolikokrat LoD
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsuliran)	Serotip D. M158 [37A]	ATCC	13113	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsuliran)	W135	ATCC	43744	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsuliran)	Serološka skupina A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsuliran)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Skupina B G19	ATCC	13813	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	801545	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	MNZ929	Viri BEI	NR-43898	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	M-732. Serotip III	ATCC	31475	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V/R. Serotip V	ATCC	BAA-611	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Serotip III. Tipizirajoči sev D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82] Serotip IV	ATCC	49446	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Tipizirajoči sev H36B – tip Ib	ATCC	12401	0,1x

Preglednica 7. Rezultati testov inkluzivnosti in vitro za vse patogene, testirane s testom QIAstat-Dx ME Panel. Sevi, označeni s krepko pisavo, so bili testirani v študijah LoD. (nadaljevanje)

Patogen	Sev/podtip	Dobavitelj	ID kataloga	Kolikokrat LoD
<i>Streptococcus agalactiae</i>	D136C(3). Lancefieldova skupina B Tip III	CCUG	29782	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CDC SS700 [A909; 5541], tip 1c	ATCC	27591	0,1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	0801439	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 1. NCTC 7465	ATCC	33400	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Švedska 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Diplococcus pneumoniae; tip 3. Sev [CIP 104225]	ATCC	6303	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 19A. Madžarska 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 11A. Tip 43	ATCC	10343	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Z319; Serotip 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 14. VH14	ATCC	700672	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 5. SPN1439-106 [Kolumbija 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 5. SPN1439-106 [Kolumbija 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotip M1	ZeptoMetrix	804351	1x

Preglednica 7. Rezultati testov inkluzivnosti in vitro za vse patogene, testirane s testom QIAstat-Dx ME Panel. Sevi, označeni s krepko pisavo, so bili testirani v študijah LoD. (nadaljevanje)

Patogen	Sev/podtip	Dobavitelj	ID kataloga	Kolikokrat LoD
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	19615	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 - Tip 3	ATCC	12384	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Skupina a, tip 14	ATCC	12972	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Skupina a, tip 23	ATCC	8133	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018; Serotip M58	ZeptoMetrix	0801512	10x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Lancefieldova skupina A / C203 S	ATCC	14289	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Skupina a, tip 12. Tipizirajoči sev T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8709 (tip 6, gladek)	ATCC	12203	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Serotip M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	801579	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	29085	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Sev FH Eaton Agent [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	UTMB-10P	ATCC	49894	0,3x

Preglednica 7. Rezultati testov inkluzivnosti in vitro za vse patogene, testirane s testom QIAstat-Dx ME Panel. Sevi, označeni s krepko pisavo, so bili testirani v študijah LoD. (nadaljevanje)

Patogen	Sev/podtip	Dobavitelj	ID kataloga	Kolikokrat LoD
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MAC	ATCC	15492	0,1x
Enterovirus	A6, vrsta A., sev Gdula	ATCC	VR-1801	1x
Enterovirus	Coxsackievirus A16	ZeptoMetrix	0810107CF	1x
Enterovirus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1x
Enterovirus	A2 FI [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0,3x
Enterovirus	A12 – Teksas 12	ATCC	VR-170	1x
Enterovirus	Vrsta A, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1x
Enterovirus	Vrsta A, serotip EV-A71 (izolat 2003)	ZeptoMetrix	0810236CF	1x
Enterovirus	Tainan/4643/1998	Viri BEI	NR-471	0,1x
Enterovirus	Enterovirus 71. Sev H	ATCC	VR-1432	0,3x
Enterovirus	A7 – 275/58	ATCC	VR-673	0,3x
Enterovirus	Coxsackievirus A9, vrsta B	ZeptoMetrix	0810017CF	1x
Enterovirus	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix	0810019CF	1x
Enterovirus	Vrsta B, ehovirus 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3x
Enterovirus	Vrsta B, serotip CV-B1, sev Conn-5	ATCC	VR-28	1x
Enterovirus	Vrsta B, ehovirus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3x
Enterovirus	Vrsta B, coxsackievirus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3x
Enterovirus	Ehovirus 18. Sev H07218 472	NCTC	0901047v	3x
Enterovirus	Coxsackievirus B4	ZeptoMetrix	0810075CF	1x
Enterovirus	Vrsta B, serotip E-11	ATCC	VR-41	3x

Preglednica 7. Rezultati testov inkluzivnosti in vitro za vse patogene, testirane s testom QIAstat-Dx ME Panel. Sevi, označeni s krepko pisavo, so bili testirani v študijah LoD. (nadaljevanje)

Patogen	Sev/podtip	Dobavitelj	ID kataloga	Kolikokrat LoD
Enterovirus	Vrsta B, serotip CV-B2. Sev Ohio-1	ATCC	VR-29	1x
Enterovirus	Coxsackievirus A17, vrsta C. Sev G-12	ATCC	VR-1023	1x
Enterovirus	Vrsta C, coxsackievirus A24. Sev DN-19	ATCC	VR-583	1x
Enterovirus	Vrsta C, coxsackievirus A21. Sev Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3x
Enterovirus	Vrsta C, A11-Belgija-1	ATCC	VR-169	0,1x
Enterovirus	Vrsta C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10x
Enterovirus	Vrsta C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1x
Enterovirus	Vrste C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3x
Enterovirus	Vrsta C, CV-A21. Sev H06452 472	NCTC	0812075v	0,3x
Enterovirus	Vrsta C, CV-A21. Sev H06418 508	NCTC	0812074v	0,3x
Enterovirus	Vrsta C, A20 IH35	IDT	gBlock	1x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. Sev US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823	1x
Enterovirus	EV 70, vrsta D, sev J670/71	ATCC	VR-836	1x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. ZDA/2018-23089	Viri BEI	NR-51998	1x
Enterovirus	Vrsta D, D68. Sev F02-3607 Koruza	ATCC	VR-1197	0,3x
Enterovirus	Vrsta D, tip 68. Izolat 2007	ZeptoMetrix	0810237CF	1x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. Sev US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3x

Preglednica 7. Rezultati testov inkluzivnosti in vitro za vse patogene, testirane s testom QIAstat-Dx ME Panel. Sevi, označeni s krepko pisavo, so bili testirani v študijah LoD. (nadaljevanje)

Patogen	Sev/podtip	Dobavitelj	ID kataloga	Kolikokrat LoD
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. Sev Fermon	ATCC	VR-1826	1x
Enterovirus	Vrsta D, tip 68, glavna skupina (09/2014, izolat 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. ZDA/MO/14-18949	Viri BEI	NR-49130	0,3x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. Sev US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1x
Cryptococcus gattii	Serotip B, sev R272, tip VGIIb	ATCC	MYA-4094	1x
Cryptococcus gattii	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	MYA-4877	1x
Cryptococcus gattii	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1x
Cryptococcus gattii	R265	Viri BEI	NR-50184	0,1x
Cryptococcus gattii	Alg166	Viri BEI	NR-50195	0,01x
Cryptococcus gattii	Alg254	Viri BEI	NR-50198	0,01x
Cryptococcus gattii	Serotip C, sev WM779, tip VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3x
Cryptococcus gattii	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01x
Cryptococcus gattii	Serotip B, sev WM161, tip VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1x
Cryptococcus gattii	Serotip B, sev WM179, tip VGI	ATCC	MYA-4560	0,01x
Cryptococcus neoformans	Serotip D, sev WM629, tip VNIV	ATCC	MYA-4567	1x
Cryptococcus neoformans	C. neoformans H99	ATCC	208821	1x
Cryptococcus neoformans	Var. Grubii. Sev D	ATCC	13690	3x

Preglednica 7. Rezultati testov inkluzivnosti in vitro za vse patogene, testirane s testom QIAstat-Dx ME Panel. Sevi, označeni s krepko pisavo, so bili testirani v študijah LoD. (nadaljevanje)

Patogen	Sev/podtip	Dobavitelj	ID kataloga	Kolikokrat LoD
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH9hi90	Viri BEI	NR-50335	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var grubiiYL99α	Viri BEI	NR-48776	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip AD sev WM628, tip VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip A	ZeptoMetrix	0801803	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	Viri BEI	NR-50332	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Tip seva, CBS 132	ATCC	32045	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip A, sev WM148, tip VNI	ATCC	MYA-4564	0,1x
Virus Herpes Simplex tipa 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF	1x
Virus Herpes Simplex tipa 1	HF	ATCC	VR-260	1x
Virus Herpes Simplex tipa 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3x
Virus Herpes Simplex tipa 1	KOS	ATCC	VR-1493	1x
Virus Herpes Simplex tipa 1	Izolat 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3x
Virus Herpes Simplex tipa 1	F	ATCC	VR-733	1x

Preglednica 7. Rezultati testov inkluzivnosti in vitro za vse patogene, testirane s testom QIAstat-Dx ME Panel. Sevi, označeni s krepko pisavo, so bili testirani v študijah LoD. (nadaljevanje)

Patogen	Sev/podtip	Dobavitelj	ID kataloga	Kolikokrat LoD
Virus Herpes Simplex tipa 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1x
Virus Herpes Simplex tipa 1	P6	NCTC	1806147v	3x
Virus Herpes Simplex tipa 1	17+	NCTC	0104151v	1x
Virus Herpes Simplex tipa 1	P5A	NCTC	1806145v	1x
Virus Herpes Simplex tipa 2	HSV-2. (Sev: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF	1x
Virus Herpes Simplex tipa 2	G	ATCC	VR-734	1x
Virus Herpes Simplex tipa 2	Izolat 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1x
Virus Herpes Simplex tipa 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1x
Virus Herpes Simplex tipa 2	Izolat 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3x
Virus Herpes Simplex tipa 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1x
Virus Herpes Simplex tipa 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1x
Virus Herpes Simplex tipa 2	Izolat 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3x
Virus Herpes Simplex tipa 2	131596	NCTC	0406272v	0,3x

Preglednica 7. Rezultati testov inkluzivnosti in vitro za vse patogene, testirane s testom QIAstat-Dx ME Panel. Sevi, označeni s krepko pisavo, so bili testirani v študijah LoD. (nadaljevanje)

Patogen	Sev/podtip	Dobavitelj	ID kataloga	Kolikokrat LoD
Virus Herpes Simplex tipa 2	Izolat 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	0,3x
Citomegalovirus	Davis	ATCC	VR-807	1x
Citomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	0810003CF	1x
Citomegalovirus	Towne	ATCC	VR-977	0,1x
Citomegalovirus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3x
Citomegalovirus	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1x
Citomegalovirus	Toledo	NCTC	0302162v	0,3x
Citomegalovirus	Merlin	ATCC	VR-1590	0,1x
Humani herpesvirus 6	HHV-6B. (Sev: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF	1x
Humani herpesvirus 6	HHV-6A. (Sev: GS) Lizat	ZeptoMetrix	0810529CF	1x
Humani herpesvirus 6	6a. Sev U1102	NCTC	0003121v	0,3x
Humani herpesvirus 6	6B – sev SF	ATCC	VR-1480	0,3x
Humani herpesvirus 6	6B – sev HST	NCTC	0006111v	1x
Humani herpesvirus 6	Humani β-limfotropni virusni sev GS	ATCC	VR-2225	0,3x
Humani parehovirus	Serotip 1. Sev Harris	ZeptoMetrix	0810145CF	1x
Humani parehovirus	Serotip 3	ZeptoMetrix	0810147CF	1x
Humani parehovirus	Serotip 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1x
Humani parehovirus	Serotip 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1x
Humani parehovirus	Tip 3. Sev US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3x
Humani parehovirus	Parehovirus A3. Sev US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1x

Preglednica 7. Rezultati testov inkluzivnosti in vitro za vse patogene, testirane s testom QIAstat-Dx ME Panel. Sevi, označeni s krepko pisavo, so bili testirani v študijah LoD. (nadaljevanje)

Patogen	Sev/podtip	Dobavitelj	ID kataloga	Kolikokrat LoD
Humani parehovirus	Serotip 2. Sev Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1x
Humani parehovirus	Serotip 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1x
Virus noric in pasovca	Ellen	ZeptoMetrix	0810171CF	1x
Virus noric in pasovca	Oka	ATCC	VR-1832	1x
Virus noric in pasovca	Webster	ATCC	VR-916	10x
Virus noric in pasovca	Izolat A	ZeptoMetrix	0810172CF	10x
Virus noric in pasovca	Izolat B	ZeptoMetrix	0810173CF	1x
Virus noric in pasovca	Sev 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10x
Virus noric in pasovca	Sev 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1x
Virus noric in pasovca	Sev 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1x
Virus noric in pasovca	Sev 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1x
Virus noric in pasovca	Izolat D	ZeptoMetrix	0810175CF	1x

Preglednica 8. Rezultati testa inkluzivnosti *in silico*

Patogen	Zaznani klinično pomembni sevi/podtipi
<i>S. pneumoniae</i>	Brez biološke podrazvrstitve – zaznana so bila vsa genomsk zaporedja, ki so na voljo v podatkovnih zbirkah
HSV1	Brez biološke podrazvrstitve – zaznana so bila vsa genomsk zaporedja, ki so na voljo v podatkovnih zbirkah
<i>M. pneumoniae</i>	Brez biološke podrazvrstitve – zaznana so bila vsa genomsk zaporedja, ki so na voljo v podatkovnih zbirkah
<i>N. meningitidis</i>	Inkapsulirani serotipi (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)

Preglednica 8. Rezultati testa inkluzivnosti in silico (nadaljevanje)

Patogen	Zaznani klinično pomembni sevi/podtipi
<i>C. neoformans/gattii</i>	Serotip A (<i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i>), serotip D (<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>), serotipi B in C (<i>C. gattii</i> , vključno z vsemi molekularnimi tipi VGI, VGII, VGIII, VGIV)
<i>S. agalactiae</i>	Brez biološke podrazvrstitve – zaznana so bila vsa genomski zaporedja, ki so na voljo v podatkovnih zbirkah
CMV	Brez biološke podrazvrstitve – zaznana so bila vsa genomski zaporedja, ki so na voljo v podatkovnih zbirkah
HPeV	Vsi sevi humanega parehoviруса A z razpoložljivim zaporedjem 5'-UTR (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 in 19), vključno z ehovirusom 22 (HPeV 1) in ehovirusom 23 (HPeV 2). Čeprav so obstajala poliproteinska zaporedja za seve HPeV A 9, 10, 11, 12, 13 in 15, zaporedje 5'-UTR ni bilo na voljo.
<i>L. monocytogenes</i>	Serotipi 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
HHV-6	HHV-6a in HHV-6b
<i>H. influenzae</i>	Vsi inkapsulirani serotipi (a, b, c, d, e, f) in neinkapsulirani sevi (netipizirani, NTHi), vključno z var. <i>H. aegyptius</i>
HSV2	Brez biološke podrazvrstitve – zaznana so bila vsa genomski zaporedja, ki so na voljo v podatkovnih zbirkah
HEV	Coxsackievirus A (od CV-A1 do CV-A24), coxsackievirus B (od CV-B1 do CV-B6), ehovirus (od E-1 do E-33), enterovirus A (EV-A71, EV-A76, od EV-A89 do EV-A92, EV-A119, EV-A120), enterovirus B (EV-B69, od EV-B73 do EV-B75, EV-B79, od EV-B80 do EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), enterovirus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, od EV-C116 do EV-C118), enterovirus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), poliovirus (od PV-1 do PV-3)
<i>S. pyogenes</i>	Brez biološke podrazvrstitve – zaznana so bila vsa genomski zaporedja, ki so na voljo v podatkovnih zbirkah
<i>E. coli</i> K1	Sevi K1
VZV	Brez biološke podrazvrstitve – zaznana so bila vsa genomski zaporedja, ki so na voljo v podatkovnih zbirkah

Ekskluzivnost (analitična specifičnost)

Študija analitične specifičnosti je bila izvedena s testiranjem *in vitro* in analizo *in silico*, da bi ocenili potencialno navzkrižno reaktivnost in ekskluzivnost testa QIAstat-Dx ME Panel. Organizmi na plošči so bili testirani za oceno možnosti navzkrižne reaktivnosti znotraj plošče, organizmi zunaj plošče pa za oceno navzkrižne reaktivnosti z organizmi, ki niso zajeti v vsebini plošče (ekskluzivnost plošče). Organizmi zunaj plošče so bili izbrani, ker so klinično pomembni (kolonizirajo osrednji živčni sistem ali povzročajo simptome meningitisa in/ali encefalitisa), so pogosta kožna flora ali laboratorijski onesnaževalci, so genetsko podobni analitom na plošči ali pa so mikroorganizmi, s katerimi je bil morda okužen velik del prebivalstva.

Rezultati testiranja *in silico*

Rezultat analize *in silico*, opravljene za vse zasnove začetnih oligonukleotidov/sond, vključenih v test QIAstat-Dx ME Panel, je opozoril na 6 možnih navzkrižnih reakcij s tarčami zunaj plošče (navedenih v Preglednica 9).

Preglednica 9. Možne navzkrižne reakcije iz analize *in silico*

Organizem zunaj plošče	Signal na plošči
<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>	

* Tveganje za navzkrižno reaktivnost *in silico* ni bilo potrjeno s testiranjem *in vitro*.

Rezultati testiranja *in vitro*

Za dokazovanje učinkovitosti analitične specifičnosti testa QIAstat-Dx ME Panel za patogene, ki so lahko prisotni v kliničnem vzorcu, vendar niso zajeti v vsebini testa, je bil testiran izbor potencialno navzkrižno reaktivnih patogenov (testiranje zunaj plošče). Poleg tega sta bili pri visokih titrih ovrednoteni specifičnost in odsotnost navzkrižne reaktivnosti s patogeni, ki so del testa QIAstat-Dx ME Panel (testiranje na plošči).

Vzorci (20 sevov na plošči in 109 sevov zunaj plošče) so bili pripravljeni z dodajanjem potencialno navzkrižno reaktivnih organizmov v umetno matrico cerebrospinalne tekočine pri 10⁵ TCID₅₀/ml za virusne tarče, 10⁵ CFU/ml za glivične tarče in 10⁶ CFU/ml za bakterijske tarče, oziroma v najvišji možni koncentraciji glede na zalogo organizmov.

Vsi sevi, testirani na ekskluzivnost, so podrobno opisani v Preglednica 10a in Preglednica 10b.

Preglednica 10a. Seznam patogenov, testiranih na plošči za analitično specifičnost (ekskluzivnost)

Tip	Patogen	Sev	Vir
Bakterije	<i>Escherichia coli</i> K1	Sev C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Tip e [sev AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Tip 4b. Sev Li 2	ATCC 19115
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix 0801579
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Serotip Y. M-112 [BO-6]	ATCC 35561
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix 0801439
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix 0801545
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotip M1	ZeptoMetrix 0804351

Preglednica 10a. Seznam patogenov, testiranih na plošči za analitično specifičnost (ekskluzivnost) (nadaljevanje)

Tip	Patogen	Sev	Vir
Virus	Citomegalovirus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovirus A	A6, vrsta A. Sev Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enterovirus C	Coxsackievirus A17, vrsta C. Sev G-12	ATCC VR-1023
	Enterovirus D	Enterovirus D68. Sev US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	Virus Herpes Simplex tipa 1	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Virus Herpes Simplex tipa 2	HSV-2. (Sev: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Humani herpesvirus 6	HHV-6B. (Sev: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Humani parehovirus	Serotip 3	ZeptoMetrix 0810147CF
	Virus noric in pasovca	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF
Glive (kvasovke)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotip B sev R272, tip VGIIb	ATCC MYA-4094

Preglednica 10b. Seznam patogenov, testiranih zunaj plošče za analitično specifičnost (ekskluzivnost)

Tip	Patogen	Sev	Vir
Bakterije	<i>Bacillus cereus</i>	Z091	ZeptoMetrix 0801823
	<i>Citrobacter freundii</i>	[ATCC 13316, NCTC 9750]	ATCC 8090
	<i>Corynebacterium striatum</i>	CDC F6683	ATCC 43751
	<i>Corynebacterium urealyticus</i>	3 [sev Garcia]	ATCC 43044

Preglednica 10b. Seznam patogenov, testiranih zunaj plošče za analitično specifičnost (ekskluzivnost) (nadaljevanje)

Tip	Patogen	Sev	Vir
	<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> (brez K1)	2003–3055	ATCC BAA-2212
	<i>Escherichia fergusonii</i>	Z302	ZeptoMetrix 0804113
	<i>Escherichia hermannii</i>	CDC 980-72	ZeptoMetrix 0804068
	<i>Escherichia vulneris</i>	CDC 875-72	ATCC 33821
	<i>Haemophilus ducreyi</i> **	DCC1476 [Švedska 15A-25]	ATCC BAA-661
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	NCTC 10659	ATCC 33390
	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	536 [NCTC 8479]	ATCC 10014
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	NCTC 7857	ATCC 33392
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 9633 [NCDC 298-53, NCDC 410-68]	ATCC 13883
	<i>Listeria innocua</i>	SLCC 3379	ATCC 33090
	<i>Listeria ivanovii</i>	Li 1979	ATCC 19119
	<i>Morganella morganii</i>	AM-15	ATCC 25830
	<i>Streptococcus salivarius</i>	C699	ATCC 13419
	<i>Streptococcus sanguinis</i>	DSS-10	ATCC 10556
	<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	CDC-SS-1757	ATCC BAA-960
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	M30	ATCC 49895

Preglednica 10b. Seznam patogenov, testiranih zunaj plošče za analitično specifičnost (ekskluzivnost) (nadaljevanje)

Tip	Patogen	Sev	Vir
	<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>	Sev FDA PCI 1200	ATCC 12228
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	SM 131	ATCC 29970

Preglednica 10b. Seznam patogenov, testiranih zunaj plošče za analitično specifičnost (ekskluzivnost) (nadaljevanje)

Tip	Patogen	Sev	Vir
	<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>	Združevanje seva C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	<i>Streptococcus mitis (tigurinus)</i>	Klinični izolat	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668
Virus	Adenovirus A12	Huie	ATCC VR-863
	Adenovirus C2	Adenoid 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
	Adenovirus D20	A.A	ATCC VR-1090
	Adenovirus E4	RI-67	ATCC VR-1572
	Adenovirus F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	BK polioma virus	Ni na voljo	ATCC VR-837
	Koronavirus 229E	229E	ATCC VR-740
	Koronavirus NL63	NL63 (Amsterdam I)	Viri BEI NR-470

Preglednica 10b. Seznam patogenov, testiranih zunaj plošče za analitično specifičnost (ekskluzivnost) (nadaljevanje)

Tip	Patogen	Sev	Vir
	Koronavirus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Virus denge (tip 2)*	Nova Gvineja C	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Virus Epstein-Barr	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF
	Virus hepatitisa B (HBV)*	Ni na voljo	ZeptoMetrix 0810031C
	Virus hepatitisa C (HCV)*	Ni na voljo	ZeptoMetrix 0810032C
	Humani herpesvirus 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Humani herpesvirus 8	Ni na voljo	ZeptoMetrix 0810104CF
	Virus humane imunske pomanjkljivosti*	Kvantitativna sintetična RNK virusa humane imunske pomanjkljivosti 1 (HIV-1)	ATCC VR-3245SD
	Humani rinovirus A1b	2060	ATCC VR-1559
	Humani rinovirus A16	11757	ATCC VR-283
	Humani rinovirus B3	FEB	ATCC VR-483
	Humani rinovirus B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	Influenca A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Influenca A H1N1-2009	A/Kalifornija/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Influenca A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Influenca B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	JC polioima virus	MAD-4	ATCC VR-1583

Preglednica 10b. Seznam patogenov, testiranih zunaj plošče za analitično specifičnost (ekskluzivnost) (nadaljevanje)

Tip	Patogen	Sev	Vir
	Virus ošpic	Edmonston	ATCC VR-24
	Virus mumps	Jones	ATCC VR-1438
	Virus Zahodnega Nila*	1986	ATCC VR-3274SD
	Virus parainfluenca 2	Greer	ATCC VR-92
	Virus parainfluenca 4	Ni na voljo	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvovirus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Respiratorni sincicijski virus	A2	ATCC VR-1540
	Rotavirus	RRV (rezus rotavirus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Virus rdečk	Ni na voljo	ZeptoMetrix 0810048CF
	Virus encefalitisa v St. Louisu*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI
Glive (kvasovke)	<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>	Ni na voljo	ATCC 14243
	<i>Candida lusitanae</i>	Z010	ZeptoMetrix 0801603
	<i>Candida metapsilosis</i>	MCO429	ATCC 96143

Preglednica 10b. Seznam patogenov, testiranih zunaj plošče za analitično specifičnost (ekskluzivnost) (nadaljevanje)

Tip	Patogen	Sev	Vir
	<i>Candida orthopsilosis</i>	MCO471	ATCC 96140
	<i>Candida viswanathii</i>	PK 233 [NCYC 997, pK233]	ATCC 20336
	<i>Candida parapsilosis</i>	CBS 604	ATCC 22019
	<i>Candida tropicalis</i>	Vitek #8935	ATCC 750
	<i>Cryptococcus albidus</i>	AmMS 228	ATCC 66030
	<i>Cryptococcus 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 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 wingfieldii</i>	OTU 26	Zbirka Belga CBS 7118
	<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC 22179
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC 9763
Glive	<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

Preglednica 10b. Seznam patogenov, testiranih zunaj plošče za analitično specifičnost (ekskluzivnost) (nadaljevanje)

Tip	Patogen	Sev	Vir
Paraziti	<i>Naegleria fowleri</i> *	Genomska DNK iz Naegleria fowleri	ATCC 30174D
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Haplo skupina 2	ATCC 50611

* Kvantitativna sintetična DNK ali inaktiviran material, uporabljen zaradi razvrstitve patogena v skupino nevarnosti III.

** Najvišja možna koncentracija zaradi omejitev zalog.

Vsi patogeni na plošči so pokazali specifično odkrivanje, vsi patogeni, testirani zunaj plošče, pa so pokazali negativen rezultat; v testu QIAstat-Dx ME Panel ni bila opažena navzkrižna reaktivnost, razen za patogene, navedene v spodnji preglednici (Preglednica 11). Patogeni, ki kažejo navzkrižno reaktivnost s testom, in najnižja koncentracija, pri kateri je bila zaznana navzkrižna reaktivnost, so navedeni v Preglednica 11.

Preglednica 11. Vzorci, ki kažejo navzkrižno reaktivnost s testom QIAstat-Dx ME Panel

Tarča testa QIAstat-Dx ME Panel	Potencialni navzkrižno reaktivni organizem	Navedena navzkrižno reaktivna koncentracija v navodilu za uporabo
<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

Sočasne okužbe

Testirani so bili kombinirani vzorci, ki so vsebovali mešanico dveh različnih tarč, dodanih v umetno cerebrospinalno tekočino (CSF) v nizkih in visokih koncentracijah. Izbor patogenov bakterij, virusov in kvasovk ter kombinacij testiranih tarč je temeljila na klinični pomembnosti. Za vsak vzorec so bile testirane tri ponovitve.

Testiranje sočasnih okužb je pokazalo, da lahko test zazna vse tarče, kadar sta bila v enem vzorcu istočasno prisotna vsaj dva patogena iz testa QIAstat-Dx ME Panel v različnih koncentracijah. Povzetek končnih mešanic za sočasne okužbe, pri katerih visoko pozitivni analit ne zavira nizko pozitivnega analita, je prikazan v Preglednica 12.

Preglednica 12. Mešanice za sočasne okužbe, testirane pri koncentracijah visoko pozitivnega analita, ki ne zavirajo nizko pozitivnega analita

Nizko pozitivni analit		Visoko pozitivni analit	
Patogen	Koncentracija	Patogen	Koncentracija
<i>Escherichia coli</i> K1	3,30E + 02 cfu/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E + 06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E + 02 cfu/ml	<i>Escherichia coli</i> K1	1,00E + 06 cfu/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,84E + 02 cfu/ml	HSV1	1,00E + 04 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E + 02 TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E + 03 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E + 02 cfu/ml	HSV2	1,00E + 02 TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E + 01 TCID ₅₀ /ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E + 06 cfu/ml
HHV-6	9,39E + 04 TCID ₅₀ /ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E + 06 cfu/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E + 03 cfu/ml	HHV-6	1,00E + 05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E + 02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E + 02 cfu/ml

Preglednica 12. Mešanice za sočasne okužbe, testirane pri koncentracijah visoko pozitivnega analita, ki ne zavirajo nizko pozitivnega analita (nadaljevanje)

Nizko pozitivni analit		Visoko pozitivni analit	
Patogen	Koncentracija	Patogen	Koncentracija
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E + 02 cfu/ml	HSV1	1,00E + 05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E + 02 cfu/ml	Citomegalovirus	1,00E + 04 TCID ₅₀ /ml
Citomegalovirus	3,00E + 01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E + 06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E + 02 cfu/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E + 06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E + 02 cfu/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E + 06 cfu/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E + 03 cfu/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E + 06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E + 02 cfu/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E + 06 cfu/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	6,63E + 03 cfu/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E + 06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E + 02 cfu/ml	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,00E + 05 cfu/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E + 01 cfu/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E + 06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E + 02 cfu/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E + 06 cfu/ml
VZV	1,62E + 02 kopij/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E + 06 cfu/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E + 01 cfu/ml	VZV	1,00E + 06 kopij/ml
Enterovirus	4,80E + 02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E + 06 cfu/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E + 03 cfu/ml	Enterovirus	1,00E + 05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E + 02 TCID ₅₀ /ml	Citomegalovirus	1,00E + 02 TCID ₅₀ /ml
Citomegalovirus	3,00E + 01 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E + 05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E + 02 TCID ₅₀ /ml	Enterovirus	1,00E + 05 TCID ₅₀ /ml
Enterovirus	4,80E + 02 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E + 05 TCID ₅₀ /ml

Preglednica 12. Mešanice za sočasne okužbe, testirane pri koncentracijah visoko pozitivnega analita, ki ne zavirajo nizko pozitivnega analita (nadaljevanje)

Nizko pozitivni analit		Visoko pozitivni analit	
Patogen	Koncentracija	Patogen	Koncentracija
HHV-6	9,39E + 04 TCID ₅₀ /ml	HSV1	1,00E + 05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E + 02 TCID ₅₀ /ml	HHV-6	1,00E + 05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E + 03 cfu/ml	HSV2	1,00E + 05 TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E + 01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,00E + 06 cfu/ml

Obnovljivost

Za oceno obnovljivosti je bila uporabljena shema na več lokacijah, pri kateri so bili negativni in pozitivni vzorci testirani na treh različnih lokacijah študije z različnimi spremenljivkami poteka dela, kot so lokacije, dnevi, instrumenti, upravljavci in serije vložkov, ki bi lahko vplivale na natančnost sistema. Negativni vzorci so bili sestavljeni iz umetne cerebrospinalne tekočine. Pozitivni kombinirani vzorci so bili sestavljeni iz umetne cerebrospinalne tekočine, obogatene z reprezentativnim panelom patogenov, ki so zajemali vse vrste organizmov, katerih tarče vsebuje test QIAstat-Dx ME Panel (tj. RNK virus, DNK virus, gram(+) bakterije, gram(-) bakterije in kvasovke), in sicer pri meji zaznavanja (1x LoD) in pri 3x LoD. Na vsaki lokaciji je bilo testiranje izvedeno v 5 zaporednih dneh s 6 ponovitvami na dan (kar je skupno 90 ponovitev na tarčo, koncentracijo in lokacijo), 9 analizatorji QIAstat-Dx Analyzer, in vsaj 3 upravljavci na vsak dan testiranja.

Testiranje obnovljivosti je bilo zasnovano za oceno kritičnih spremenljivk, ki lahko vplivajo na delovanje testa QIAstat-Dx ME Panel v okviru njegove rutinske in predvidene uporabe.

Preglednica 13 povzema rezultate za koncentracije 3x LoD in 1x LoD, kjer je bilo ugotovljeno, da je bila stopnja zaznavanja za vse tarče 100 % oziroma ≥ 98 %. Vsi negativni vzorci so v 100 % primerov dali negativen rezultat.

Preglednica 13. Delež resnično pozitivnih rezultatov obnovljivosti pri 1x LoD in 3x LoD

Združevanje spremenljivk		Delež			Dvostranska 95-odstotna meja zaupanja	
Tarča	Koncentracija	Lokacija	Frakcija	Odstotek	Spodnja	Zgornja
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1x 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 %
		Vse	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3x 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 %
		Vse	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Enterovirus	1x 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 %
		Vse	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3x 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 %
		Vse	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Preglednica 13. Delež resnično pozitivnih rezultatov obnovljivosti pri 1x LoD in 3x LoD (nadaljevanje)

Združevanje spremenljivk			Delež		Dvostranska 95-odstotna meja zaupanja	
Tarča	Koncentracija	Lokacija	Frakcija	Odstotek	Spodnja	Zgornja
Escherichia coli K1	1x 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 %
		Vse	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3x 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 %
		Vse	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Virus Herpes Simplex tipa 2	1x 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 %
		Vse	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3x 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 %
		Vse	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Preglednica 13. Delež resnično pozitivnih rezultatov obnovljivosti pri 1x LoD in 3x LoD (nadaljevanje)

Združevanje spremenljivk			Delež		Dvostranska 95-odstotna meja zaupanja	
Tarča	Koncentracija	Lokacija	Frakcija	Odstotek	Spodnja	Zgornja
<i>Listeria monocytogenes</i>	1x 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 %
		Vse	89/90	98,89 %	93,96 %	99,97 %
	3x 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 %
		Vse	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1x 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 %
		Vse	89/90	98,89 %	93,96 %	99,97 %
	3x 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 %
		Vse	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Preglednica 13. Delež resnično pozitivnih rezultatov obnovljivosti pri 1x LoD in 3x LoD (nadaljevanje)

Združevanje spremenljivk			Delež		Dvostranska 95-odstotna meja zaupanja	
Tarča	Koncentracija	Lokacija	Frakcija	Odstotek	Spodnja	Zgornja
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x 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 %
		Vse	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3x 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 %
		Vse	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Ponovljivost

Za študijo ponovljivosti je bil uporabljen enak panel vzorcev, ki je bil testiran po shemi na eni lokaciji. Testiranje ponovljivosti je bilo zasnovano za oceno natančnosti vložka QIAstat-Dx ME Panel Cartridge v podobnih (znotrajlaboratorijskih) pogojih. Študija ponovljivosti je bila ocenjena z istimi vzorci, ki so bili uporabljeni za testiranje ponovljivosti z uporabo lokacije 1.

Preglednica 14 povzema rezultate za koncentracije 3x LoD in 1x LoD, kjer je bilo ugotovljeno, da je bila stopnja zaznavanja za vse tarče > 98 % oziroma ≥ 93 %. Vsi negativni vzorci so v 100 % primerov dali negativen rezultat.

Preglednica 14. Delež resnično pozitivnih rezultatov ponovljivosti pri 1x LoD in 3x LoD

Združevanje spremenljivk		Delež		Dvostranska 95-odstotna meja zaupanja	
Tarča	Koncentracija	Frakcija	Odstotek	Spodnja	Zgornja
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
	3x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
Enterovirus	1x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
<i>Escherichia coli</i> K1	1x LoD	56/60	93,33 %	83,80 %	98,15 %
	3x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
Virus Herpes Simplex tipa 2	1x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3x LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	1x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3x LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3x LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
	3x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %

Prenos

Izvedena je bila študija prenosa za ovrednotenje morebitnega pojava navzkrižne kontaminacije med zaporednimi poskusi pri uporabi testa QIAstat-Dx ME Panel na analizatorju QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Patogene vzorce cerebrospinalne tekočine z izmenjujočimi se visoko pozitivnimi (10^4 – 10^6 organizmov/ml) in negativnimi vzorci so analizirali na dveh instrumentih QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Pri testiranju s testom QIAstat-Dx ME Panel niso opazili prenosa med vzorci, kar dokazuje, da so zasnova sistema in

priporočene prakse ravnanja z vzorci ter testiranja učinkoviti pri preprečevanju nepričakovanih rezultatov zaradi prenosa ali navzkrižne kontaminacije med vzorci.

Moteče snovi (analitična specifičnost)

Ocenjen je bil učinek potencialno motečih snovi na zaznavnost organizmov s testom QIAstat-Dx ME Panel. Snovi, testirane v študiji, so vključevale endogene in eksogene snovi, ki se običajno nahajajo v nosno-žrelnem predelu oziroma se lahko vnesejo v vzorce cerebrospinalne tekočine med odvzemom vzorca.

Vsi tarčni organizmi testa QIAstat-Dx ME Panel so bili testirani pri 3-kratniku meje zaznavanja v umetni matrici cerebrospinalne tekočine (CSF), testiranje pa je bilo izvedeno v treh ponovitvah. Potencialno moteče snovi so bile dodane v mešanice vzorcev na ravni, za katero je bilo predvideno, da je višja od koncentracije snovi, ki bi jo verjetno našli v vzorcih cerebrospinalne tekočine.

Vse potencialno moteče endogene in eksogene snovi so bile ocenjene in potrjeno je bilo, da ne motijo nobenega od tarčnih organizmov testa v koncentracijah, ki jih lahko najdemo v kliničnih vzorcih. Izjemi sta Bleach in gDNA, kjer so bile opažene motnje, zato je bila določena najnižja koncentracija snovi, ki povzroča motnje.

Rezultati testiranja motečih snovi so navedeni v Preglednica 15.

Preglednica 15. Povzetek rezultatov testiranja motečih snovi

Testirana snov	Testirana koncentracija		Rezultat
	Endogene snovi		
Človeška kri	10	% (v/v)	Brez motenj
gDNA	20	µg/ml	Motnja
	2,0	µg/ml	Brez motenj

Preglednica 15. Povzetek rezultatov testiranja motečih snovi (nadaljevanje)

Testirana snov	Testirana koncentracija		Rezultat
Endogene snovi			
D(+)-glukoza	10	mg/ml	Brez motenj
L-laktat (Na)	2,2	mg/ml	Brez motenj
Imunoglobulin G (človeški)	20	mg/ml	Brez motenj
Albumin (človeški)	30	mg/ml	Brez motenj
Mononuklearne celice periferne krvi	10.000	celic/μl	Brez motenj
Eksogene snovi			
Klorheksidin	0,4	% (m/v)	Brez motenj
Etanol	7	% (v/v)	Brez motenj
Belilo	1	% (v/v)	Motnja
	0,1	% (v/v)	Motnja
	0,01	% (v/v)	Brez motenj
Aciklovir	69	μg/ml	Brez motenj
Amfotericin B	5,1	μg/ml	Brez motenj
Ampicilin	210	μg/ml	Brez motenj
Ceftriakson	840	μg/ml	Brez motenj
Cefotaksim	645	μg/ml	Brez motenj
Ganciklovir	25	μg/ml	Brez motenj
Gentamicin	30	μg/ml	Brez motenj
Meropenem	339	μg/ml	Brez motenj
Vankomicin	180	μg/ml	Brez motenj
Vorikonazol	11	μg/ml	Brez motenj

Preglednica 15. Povzetek rezultatov testiranja motečih snovi (nadaljevanje)

Testirana snov	Testirana koncentracija		Rezultat
Endogene snovi			
Oseltamivir	0,399	µg/ml	Brez motenj
Netarčni mikroorganizmi			
Virus Epstein-Barr	1,00E + 05	kopij/ml	Brez motenj
Influenca A H1N1-2009	1,00E + 05	CEID ₅₀ /ml	Brez motenj
Cutibacterium acnes	1,00E + 06	CFU/ml	Brez motenj
Staphylococcus epidermidis	1,00E + 06	CFU/ml	Brez motenj
Escherichia coli (brez K1)	1,00E + 06	CFU/ml	Brez motenj
Staphylococcus aureus	1,00E + 06	CFU/ml	Brez motenj
Virus ošpic	1,00E + 05	TCID ₅₀ /ml	Brez motenj

Opomba: Vsa topila ali pufri, uporabljeni pri pripravi motečih snovi, so bili prav tako testirani na morebitne motnje, vendar le-te niso bile ugotovljene.

Klinična učinkovitost

Spodaj prikazana klinična učinkovitost je bila prikazana z uporabo analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 uporablja isti analitične module kot analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0, zato analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ne vpliva na učinkovitost.

Značilnosti delovanja testa QIAstat-Dx ME Panel so bile ocenjene v multicentrični, opazovalni, prospektivni in retrospektivni klinični študiji učinkovitosti, v kateri so testirali sveže in zamrznjene preostanke vzorcev cerebrospinalne tekočine (CSF), pridobljene z lumbalno punkcijo pri bolnikih s simptomi meningitisa in/ali encefalitisa. Študija je bila

izvedena na 13 geografsko različnih lokacijah: desetih (10) lokacijah v ZDA in treh (3) evropskih lokacijah.

Med marcem 2022 in marcem 2023 je bilo v klinično študijo vključenih skupno 1737 prospektivnih preostankov vzorcev cerebrospinalne tekočine. Od teh jih je bilo 205 izključenih. Najpogostejši razlog za izključitev vzorca je bila neustreznost za vključitev v študijo. Poleg tega nekaterih prospektivnih vzorcev ni bilo mogoče vključiti v analizo ujemanja zaradi manjkajočih podatkov. Končni nabor podatkov je vključeval 1526 prospektivnih vzorcev, od katerih jih je bilo 553 (36,2 %) pred testiranjem zamrznjenih, 973 (63,8 %) pa testiranih svežih (Preglednica 16).

Preglednica 16. Demografski povzetek za prospektivne vzorce v klinični oceni testa QIAstat-Dx ME Panel

			N	%
Skupina vzorcev	Spremenljivka	Podskupina		
Prospektivni sveži	Starostna skupina	< 1 leto	136	14,0
		1–17 let	87	8,9
		18–44 let	284	29,2
		45–64 let	267	27,4
		65–84 let	187	19,2
		≥ 85 let	11	1,1
		Neznano	1	0,1
	Spol	Ženska	498	51,2
		Moški	475	48,8

Preglednica 16. Demografski povzetek za prospektivne vzorce v klinični oceni testa QIAstat-Dx ME Panel (nadaljevanje)

			N	%
Prospektivni zamrznjeni	Starostna skupina	< 1 leto	27	4,9
		1–17 let	41	7,4
		18–44 let	133	24,1
		45–64 let	175	31,6
		65–84 let	156	28,2
		≥ 85 let	20	3,6
		Neznano	1	0,2
	Spol	Ženska	271	49,0
		Moški	281	50,8
		Ni na voljo	1	0,2

Preostanki vzorcev cerebrospinalne tekočine so bili testirani s testom QIAstat-Dx ME Panel in dvema vrstama primerjalnih metod (molekularno primerjalno metodo z dovoljenjem FDA oziroma oznako CE ter dvema validiranima PCR testoma do končne točke, ki jima je sledilo dvostransko sekvenciranje (BDS) za izbrane tarče). Vse tarče so bile primerjane z molekularno metodo z dovoljenjem FDA oziroma oznako CE, razen tarč *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* in *Mycoplasma pneumoniae*, ki so bile primerjane z dvema validiranima PCR testoma do končne točke in nato dvostranskim sekvenciranjem za izbrane tarče (Preglednica 17). Rutinske diagnostične metode so se med centri razlikovale, vključevale pa so bakteriološke kulture, PCR, molekularne metode z dovoljenjem FDA oziroma oznako CE ter presejalne in kultivacijske teste za antigen *Cryptococcus*. Rezultati rutinskih kultur so bili zbrani za oceno klinične občutljivosti in specifičnosti ter so bili dodatno preučeni v primerih neskladnih rezultatov. V primerih neskladij so bile izvedene tudi dodatne preiskave z laboratorijsko razvitimi enojnimi PCR testi, ki jim je sledilo dvostransko sekvenciranje za izbrane tarče.

Vsi vzorci so bili testirani z molekularno primerjalno metodo z dovoljenjem FDA oziroma oznako CE, vendar je bilo število vzorcev, testiranih z vsakim od parov validiranih PCR testov do končne točke in nato dvostranskim sekvenciranjem za izbrane tarče, manjše zaradi omejene količine cerebrospinalne tekočine. Skupno je bilo z molekularno primerjalno metodo z dovoljenjem FDA ocenjenih 1524 prospektivno zbranih vzorcev. Skupno je bilo z dvema validiranim PCR testoma do končne točke za *Mycoplasma pneumoniae*, ki jima je sledilo dvostransko sekvenciranje, ocenjenih 1372 prospektivno zbranih vzorcev. Skupno je bilo z dvema validiranim PCR testoma do končne točke za *Streptococcus pneumoniae*, ki jima je sledilo dvostransko sekvenciranje, ocenjenih 1373 prospektivno zbranih vzorcev. Skupno je bilo z dvema validiranim PCR testoma do končne točke za *Streptococcus pyogenes*, ki jima je sledilo dvostransko sekvenciranje, ocenjenih 1291 prospektivno zbranih vzorcev.

Preglednica 17. Primerjalne metode za klinično oceno testa QIAstat-Dx ME Panel

Tarče	Primerjalna metoda
<i>Escherichia coli</i> K1	Molekularni test z dovoljenjem FDA oziroma oznako CE
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsuliran)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Validiran PCR test do končne točke x 2, ki mu sledi dvostransko sekvenciranje
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	

Preglednica 17. Primerjalne metode za klinično oceno testa QIAstat-Dx ME Panel (nadaljevanje)

Tarče	Primerjalna metoda
Humani herpesvirus 6	Molekularni test z dovoljenjem FDA oziroma oznako CE
Enterovirus	
Humani parehovirus	
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (Nediferenciran)	
Citomegalovirus	
Virus Herpes Simplex tipa 1	
Virus Herpes Simplex tipa 2	
Virus noric in pasovca	

Več analitov v testu QIAstat-Dx ME Panel je imelo nizko prevalenco in v prospektivni študiji niso bili zaznani v zadostno velikem številu, da bi ustrezno dokazali klinično učinkovitost. Za dopolnitev rezultatov prospektivne klinične študije je bila izvedena ocena zamrznjenih, arhiviranih pozitivnih retrospektivnih vzorcev. Izbrani vzorci za testiranje so bili predhodno pozitivni za eno od tarč testa QIAstat-Dx ME Panel, ugotovljeno z uporabo rutinske diagnostične metode kliničnega laboratorija. Testiranje arhiviranih vzorcev je bilo na kliničnih lokacijah kombinirano s testiranjem prospektivnih vzorcev, da se je zagotovila zaslepitev. V študijo je bilo vključenih skupno 195 retrospektivnih arhiviranih vzorcev. Iz analize je bilo izključenih petinpetdeset (55) arhiviranih vzorcev. Za podporo oceni učinkovitosti testa QIAstat-Dx ME Panel je bilo v analizo vključeno 140 ocenljivih arhiviranih vzorcev. Preglednica 18 vsebuje povzetek demografskih podatkov za arhivirane vzorce.

Preglednica 18. Demografski povzetek ocenljivih arhiviranih vzorcev za klinično oceno testa QIAstat-Dx ME Panel

Skupina vzorcev	Spremenljivka	Podskupina	N	%
Arhivirani	Starostna skupina	< 1 leto	13	9,3
		1–17 let	14	10,0
		18–44 let	34	24,3
		45–64 let	32	22,9
		65–84 let	39	27,9
		≥ 85 let	8	5,7
	Spol	Ženska	78	55,7
		Moški	62	44,3

V klinični študiji je bilo skupno ocenjenih 1666 vzorcev (1526 prospektivno zbranih in 140 vnaprej izbranih arhiviranih vzorcev).

Občutljivost ali pozitivni odstotek ujemanja (PPA) in specifičnost ali negativni odstotek ujemanja (NPA) sta bila izračunana za prospektivne in retrospektivne klinične študije skupaj.

Klinična občutljivost ali pozitivni odstotek ujemanja (PPA) je bila izračunana kot $100 \% \times (TP / (TP + FN))$. Resnično pozitiven rezultat (TP) pomeni, da sta tako test QIAstat-Dx ME Panel kot primerjalna metoda za določen patogen podala pozitiven rezultat. Lažno negativen rezultat (FN) pomeni, da je rezultat testa QIAstat-Dx negativen, medtem ko je primerjalni rezultat za specifični patogen pozitiven. Specifičnost ali negativni odstotek ujemanja (NPA) je bil izračunan kot $100 \% \times (TN / (TN + FP))$. Resnično negativni (TN) rezultat pomeni, da sta tako test QIAstat-Dx Panel kot primerjalna metoda za določen patogen podala negativen rezultat. Lažno pozitiven (FP) rezultat pomeni, da je rezultat testa QIAstat-Dx Panel za določen patogen pozitiven, medtem ko je primerjalni rezultat negativen. Izračunani so bili dvostranski 95-% intervali zaupanja.

Odstotki pozitivnega in negativnega ujemanja testa QIAstat-Dx ME Panel v primerjavi s primerjalnimi metodami za klinične vzorce (prospektivne in arhivirane) so prikazani po analitih v Preglednica 19.

Preglednica 19. Učinkovitost testa QIAstat-Dx ME Panel pri kliničnih vzorcih

Patogen	Pozitivni odstotek ujemanja			Negativni odstotek ujemanja		
	TP/TP+FN	%	95 % IZ	TN/TN+FP	%	95 % IZ
Skupno						
Skupno	222/260	85,4 %	80,6–89,2 %	25712/25736	99,9 %	99,9–99,9 %
Bakterije						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/6	66,7 %	30,0–90,3 %	1658/1658	100,0 %	99,8–100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/11	90,9 %	62,3–98,4 %	1650/1653	99,8 %	99,5–99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0 %	37,6–96,4 %	1659/1659	100,0 %	99,8–100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	Ni na voljo	Ni na voljo	1482/1482	100,0 %	99,7–100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsuliran)	4/4	100,0 %	51,0–100,0 %	1659/1660	99,9 %	99,7–100,0 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0 %	75,8–100,0 %	1652/1652	100,0 %	99,8–100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0 %	75,8–100,0 %	1463/1469	99,6 %	99,1–99,8 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	Ni na voljo	Ni na voljo	1401/1401	100,0 %	99,7–100,0 %
Bakterije na splošno	46/50	92,0 %	81,2–96,8 %	12624/12634	99,9 %	99,9–100,0 %
Virus						

Preglednica 19. Učinkovitost testa QIAstat-Dx ME Panel pri kliničnih vzorcih (nadaljevanje)

Patogen	Pozitivni odstotek ujemanja			Negativni odstotek ujemanja		
	TP/TP+FN	%	95 % IZ	TN/TN+FP	%	95 % IZ
Citomegalovirus (CMV)	3/5	60,0 %	23,1– 88,2 %	1656/1659	99,8 %	99,5– 99,9 %
Enterovirus (EV)	31/33	93,9 %	80,4– 98,3 %	1630/1631	99,9 %	99,7– 100,0 %
Virus Herpes Simplex tipa 1 (HSV-1)	10/12	83,3 %	55,2– 95,3 %	1652/1652	100,0 %	99,8– 100,0 %
Virus Herpes Simplex tipa 2 (HSV-2)	29/36	80,6 %	65,0– 90,2 %	1627/1628	99,9 %	99,7– 100,0 %
Humani parehovirus (HPeV)	4/8	50,0 %	21,5– 78,5 %	1655/1656	99,9 %	99,7– 100,0 %
Humani herpesvirus 6 (HHV-6)	25/30	83,3 %	66,4– 92,7 %	1628/1634	99,6 %	99,2– 99,8 %
Virus noric in pasovca (VZV)	62/71	87,3 %	77,6– 93,2 %	1593/1593	100,0 %	99,8– 100,0 %
Virus na splošno	164/195	84,1 %	78,3– 88,6 %	11441/11453	99,9 %	99,8– 99,9 %
Glive in kvasovke						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferenciran)	12/15	80,0 %	54,8– 93,0 %	1647/1649	99,9 %	99,6– 100,0 %
Glive in kvasovke na splošno	12/15	80,0 %	54,8– 93,0 %	1647/1649	99,9 %	99,6– 100,0 %

Testiranje za razjasnitev rezultatov je bilo izvedeno na vzorcih, kjer je prišlo do neskladja med rezultati testa QIAstat-Dx ME Panel in primerjalne metode, če je bilo na voljo dovolj preostalih vzorcev. Metoda za razjasnitev rezultatov je vključevala primerjavo z rezultati rutinskih diagnostičnih testov ali uporabo laboratorijsko razvitih enojnih PCR testov, katerim je sledilo dvostransko sekvenciranje za izbrane tarče.

Odstotek pozitivnega in negativnega ujemanja testa QIAstat-Dx ME Panel v primerjavi s primerjalno metodo po razjasnitvi neskladnih rezultatov je po analitih prikazan v Preglednica 20.

Preglednica 20. Učinkovitost testa QIAstat-Dx ME Panel pri kliničnih vzorcih po razjasnitvi neskladnih rezultatov

Patogen	Pozitivni odstotek ujemanja			Negativni odstotek ujemanja		
	TP/TP+FN	%	95 % IZ	TN/TN+FP	%	95 % IZ
Bakterije						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/4	100,0 %	51,0–100,0 %	1660/1660	100,0 %	99,8–100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/10	100,0 %	72,2–100,0 %	1651/1654	99,8 %	99,5–99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0 %	37,6–96,4 %	1659/1659	100,0 %	99,8–100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	Ni na voljo	Ni na voljo	1482/1482	100,0 %	99,7–100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsuliran)	4/4	100,0 %	51,0–100,0 %	1659/1660	99,9 %	99,7–100,0 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0 %	75,8–100,0 %	1652/1652	100,0 %	99,8–100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0 %	75,8–100,0 %	1463/1469	99,6 %	99,1–99,8 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	Ni na voljo	Ni na voljo	1401/1401	100,0 %	99,7–100,0 %
Virus						
Citomegalovirus (CMV)	3/3	100,0 %	43,9–100,0 %	1658/1661	99,8 %	99,5–99,9 %
Enterovirus (EV)	31/31	100,0 %	89,0–100,0 %	1632/1633	99,9 %	99,7–100,0 %

Preglednica 20. Učinkovitost testa QIAstat-Dx ME Panel pri kliničnih vzorcih po razjasnitvi neskladnih rezultatov (nadaljevanje)

Patogen	Pozitivni odstotek ujemanja			Negativni odstotek ujemanja		
	TP/TP+FN	%	95 % IZ	TN/TN+FP	%	95 % IZ
Virus Herpes Simplex tipa 1 (HSV-1)	10/10	100,0 %	72,2–100,0 %	1654/1654	100,0 %	99,8–100,0 %
Virus Herpes Simplex tipa 2 (HSV-2)	29/31	93,5 %	79,3–98,2 %	1632/1633	99,9 %	99,7–100,0 %
Humani parehovirus (HPeV)	4/6	66,7 %	30,0–90,3 %	1657/1658	99,9 %	99,7–100,0 %
Humani herpesvirus 6 (HHV-6)	26/28	92,9 %	77,4–98,0 %	1631/1636	99,7 %	99,3–99,9 %
Virus noric in pasovca	62/66	93,9 %	85,4–97,6 %	1598/1598	100,0 %	99,8–100,0 %
Glive in kvasovke						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferenciran)	12/12	100,0 %	75,8–100,0 %	1650/1652	99,9 %	99,6–100,0 %
Skupno	223/234	95,3 %	91,8–97,4 %	25739/25762	99,9 %	99,9–99,9 %

Klinična občutljivost in specifičnost, določeni glede na kulturo

Merilo učinkovitosti občutljivosti in specifičnosti je bilo izračunano samo za bakterijske in glivične analite, za katere so bili rezultati kulture cerebrospinalne tekočine kot zlati standard na voljo v okviru standardne oskrbe za prospektivne in arhivirane klinične vzorce. Ti podatki so bili uporabljeni v dodatnih izračunih učinkovitosti, prikazanih v Preglednica 21.

Preglednica 21. Primerjava bakterijskih ali glivičnih kultur za diagnostično občutljivost in specifičnost za vse klinične vzorce.

Patogen	Občutljivost (v primerjavi s kulturo)			Specifičnost (v primerjavi s kulturo)		
	TP/TP+FN	%	95 % IZ	TN/TN+FP	%	95 % IZ
Bakterije						
<i>Escherichia coli</i> K1 ^a	2/3	66,7 %	20,8–93,9 %	1125/1126	99,9 %	99,5–100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i> ^b	4/4	100,0 %	51,0–100,0 %	1122/1125	99,7 %	99,2–99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i> ^c	3/4	75,0 %	30,1–95,4 %	1125/1125	100,0 %	99,7–100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^e	0/0	Ni na voljo	Ni na voljo	1129/1129	100,0 %	99,7–100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsuliran) ^d	2/2	100,0 %	34,2–100,0 %	1124/1127	99,7 %	99,2–99,9 %
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^e	2/2	100,0 %	34,2–100,0 %	1126/1127	99,9 %	99,5–100,0 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^f	3/3	100,0 %	43,9–100,0 %	1118/1126	99,3 %	98,6–99,6 %
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^g	0/0	Ni na voljo	Ni na voljo	1128/1129	99,9 %	99,5–100,0 %
Glive in kvasovke						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferenciran) ^h	3/3	100,0 %	43,9–100,0 %	155/157	98,7 %	95,5–99,6 %

Preglednica 21. Primerjava bakterijskih ali glivičnih kultur za diagnostično občutljivost in specifičnost za vse klinične vzorce. (nadaljevanje)

^a En lažno negativen vzorec *Escherichia coli* K1 je bil prav tako testiran z molekularnim testom z dovoljenjem FDA/oznako CE in je prav tako dal negativen rezultat. Za nadaljnje testiranje vzorca z validiranim PCR/BDS testom ni ostalo dovolj volumna. En lažno pozitiven vzorec *Escherichia coli* K1 je bil naveden kot pozitiven z molekularnim testom z dovoljenjem FDA/oznako CE.

^b Trije vzorci *Haemophilus influenzae* so pokazali lažno pozitivne rezultate, pri dveh vzorcih sta bila rezultata negativna tako pri molekularnem testu z dovoljenjem FDA / z oznako CE kot pri testu PCR/BDS. En vzorec je dal pozitiven rezultat molekularnega testa z dovoljenjem FDA / z oznako CE.

^c En lažno negativen vzorec *Listeria monocytogenes* je pri testiranju s testom SoC LDT vrnil pozitiven rezultat, pri validiranem testu PCR/BDS pa negativen rezultat.

^d Trije vzorci *Neisseria meningitidis* [inkapsuliran] so bili lažno pozitivni v primerjavi s kulturo. En vzorec je dal negativen rezultat z rutinskim laboratorijskim testom (SoC LDT), z molekularno metodo z dovoljenjem FDA/z oznako CE in z validiranim testom PCR/BDS. En vzorec je dal pozitiven rezultat z molekularno metodo z dovoljenjem FDA/z oznako CE in z rutinskim laboratorijskim testom (SoC LDT), vendar ni ostalo dovolj volumna za izvedbo validiranega testa PCR/BDS. Preostali vzorec je bil pozitiven pri bakterijski kulturi, vendar je bil določen le kot gramnegativni diplokok. Molekularna metoda z dovoljenjem FDA/z oznako CE je za ta patogen poročala pozitiven rezultat, vendar ni ostalo dovolj volumna za izvedbo validiranega testa PCR/BDS.

^e En vzorec je bil v primerjavi z bakterijsko kulturo lažno pozitiven; ta je dal pozitiven rezultat z molekularno metodo z dovoljenjem FDA/z oznako CE, zato testiranje PCR/BDS ni bilo izvedeno.

^f V primerjavi z bakterijsko kulturo je bilo osem lažno pozitivnih rezultatov. Za dva vzorca ni bilo na voljo rezultata s primerjalno metodo PCR/BDS. Testiranje petih vzorcev z validirano primerjalno metodo PCR/BDS je dalo negativne rezultate, en vzorec pa je bil z validirano primerjalno metodo PCR/BDS pozitiven.

^g Pri primerjavi z bakterijsko kulturo je bil en lažno pozitiven rezultat; vzorec je bil testiran z validirano primerjalno metodo PCR/BDS, vendar je bil rezultat neprepričljiv.

^h Dva vzorca sta bila lažno pozitivna, en vzorec, ki je bil negativen na glivno kulturo, pa je bil testiran tudi z molekularnim testom z dovoljenjem FDA/z oznako CE, in je dal pozitiven rezultat. Testiranje na antigen za *Cryptococcus* pri tem vzorcu ob času odvzema ni bilo izvedeno. Drugi lažno pozitiven vzorec je dal negativen rezultat pri testiranju z molekularnim testom z dovoljenjem FDA/z oznako CE in je bil prav tako negativen pri rutinskem testiranju na antigen za *Cryptococcus* (SoC).

Povzetek sočasnih okužb

Med 1667 neumaknjenimi vzorci z veljavnim rezultatom QIAstat-Dx je 245 vzorcev (14,7 %) pokazalo pozitiven rezultat za vsaj en analit, preostalih 1422 (85,3 %) pa je bilo negativnih. Skupno je večkratno zaznavanje pokazalo 6 pozitivnih vzorcev. Vsako večkratno zaznavanje je vsebovalo dva organizma, kar je povzeto v preglednici 22.

Preglednica 22. Kombinacije sočasnih okužb, kot jih je določil test QIAstat-Dx ME Panel

Rezultat QIAstat-Dx ME	Število vzorcev
Virus Herpes Simplex 2 (HSV-2) + humani herpesvirus 6 (HHV-6)	2
Humani herpesvirus 6 (HHV-6) + <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferenciran)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i> + humani herpesvirus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + humani herpesvirus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + virus noric in pasovca	1

Stopnja uspešnosti testa QIAstat-Dx ME Panel

Skupno je bilo pri prvih testiranjih neuspešnih 26 od 977 (2,7 %) prospektivnih svežih vzorcev, 7 od 555 (1,3 %) prospektivnih zamrznjenih vzorcev in 3 od 176 (1,7 %) arhiviranih vzorcev. Vsi vzorci razen 5 (3 prospektivni sveži in 2 prospektivna zamrznjena) so bili ponovno testirani in so bili po ponovnem testiranju uspešni, kar je dalo končno stopnjo uspešnosti 99,7 % za prospektivne sveže vzorce, 99,6 % za prospektivne zamrznjene vzorce in 100,0 % za arhivirane vzorce.

Testiranje izdelanih vzorcev

Testiranje izdelanih vzorcev je bilo potrebno za vse tarče na plošči, saj v okviru prospektivnega in arhiviranega odvzema ni bilo pridobljenih dovolj pozitivnih vzorcev. Izdelani vzorci so bili pripravljeni z dodatkom petih različnih kvantificiranih sevov, ki so reprezentativni za genetsko raznolikost vsakega patogena. Za vsak patogen je bila

koncentracija LoD proizvedena pri 2-kratniku (vsaj 50 %) in 5-kratniku LoD, dodanem v presejane posamezne edinstvene vzorce negativne cerebrospinalne tekočine. Izdelani vzorci so bili testirani skupaj z negativnimi vzorci na slepi način. Rezultati so povzeti v Preglednica 23.

Preglednica 23. Povzetek učinkovitosti testa QIAstat-Dx ME Panel pri izdelanih vzorcih

Patogen	Raven koncentracije	Pogostost pozitivnih rezultatov	Delež (%) pozitivnih rezultatov	Spodnja meja zaupanja 95 %	Zgornja meja zaupanja 95 %
<i>Escherichia coli</i> K1	2x LoD	48/48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
	5x LoD	37/37	100,0 %	90,6 %	100,0 %
	Skupaj	85/85	100,0 %	95,7 %	100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	2x LoD	57/57	100,0 %	93,7 %	100,0 %
	5x LoD	36/36	100,0 %	90,4 %	100,0 %
	Skupaj	93/93	100,0 %	96,0 %	100,0 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	2x LoD	47/49	95,9 %	86,3 %	98,9 %
	5x LoD	38/38	100,0 %	90,8 %	100,0 %
	Skupaj	85/87	97,7 %	92,0 %	99,4 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2x LoD	46/46	100,0 %	92,3 %	100,0 %
	5x LoD	39/40	97,5 %	87,1 %	99,6 %
	Skupaj	85/86	98,8 %	93,7 %	99,8 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsuliran)	2x LoD	46/48	95,8 %	86,0 %	98,8 %
	5x LoD	39/40	97,5 %	87,1 %	99,6 %
	Skupaj	85/88	96,6 %	90,5 %	98,8 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2x LoD	49/49	100,0 %	92,7 %	100,0 %
	5x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Skupaj	88/88	100,0 %	95,8 %	100,0 %

Preglednica 23. Povzetek učinkovitosti testa QIAstat-Dx ME Panel pri izdelanih vzorcih (nadaljevanje)

Patogen	Raven koncentracije	Pogostost pozitivnih rezultatov	Delež (%) pozitivnih rezultatov	Spodnja meja zaupanja 95 %	Zgornja meja zaupanja 95 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2x LoD	55/57	96,5 %	88,1 %	99,0 %
	5x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Skupaj	94/96	97,9 %	92,7 %	99,4 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2x LoD	47/49	95,9 %	86,3 %	98,9 %
	5x LoD	40/40	100,0 %	91,2 %	100,0 %
	Skupaj	87/89	97,8 %	92,2 %	99,4 %
Citomegalovirus (CMV)	2x LoD	46/50	92,0 %	81,2 %	96,8 %
	5x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Skupaj	85/89	95,5 %	89,0 %	98,2 %
Enterovirus (EV)	2x LoD	48/49	98,0 %	89,3 %	99,6 %
	5x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Skupaj	87/88	98,9 %	93,8 %	99,8 %
Virus Herpes Simplex tipa 1 (HSV-1)	2x LoD	50/52	96,2 %	87,0 %	98,9 %
	5x LoD	45/47	95,7 %	85,8 %	98,8 %
	Skupaj	95/99	96,0 %	90,1 %	98,4 %
Humani parehovirus (HPeV)	2x LoD	46/48	95,8 %	86,0 %	98,8 %
	5x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Skupaj	85/87	97,7 %	92,0 %	99,4 %
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferenciran)	2x LoD	41/41	100,0 %	91,4 %	100,0 %
	5x LoD	38/38	100,0 %	90,8 %	100,0 %
	Skupaj	79/79	100,0 %	95,4 %	100,0 %

Delež pozitivnih rezultatov je bil $\geq 95\%$ za vse pripravljene izdelane vzorce pri 2x LoD in 5x LoD v vseh testiranih analitih.

Učinkovitost testa QIAstat-DxME Panel po vseh vrstah vzorcev

Rezultati za vse tarčne patogene, pridobljeni med testiranjem kliničnih vzorcev v prospektivnih in retrospektivnih študijah po kombiniranem testiranju neskladnih vzorcev in testiranju izdelanih vzorcev, so povzeti v Preglednica 24.

Preglednica 24. Učinkovitost testa QIAstat-Dx ME Panel na posamezni analit pri vseh vrstah vzorcev

Patogen	Pozitivni odstotek ujemanja			Negativni odstotek ujemanja		
	TP/TP+FN	%	95 % IZ	TN/TN+FP	%	95 % IZ
Test na splošno	1356/1388	97,7 %	96,8– 98,4 %	42947/42997	99,9 %	99,8– 99,9 %
Bakterije						
<i>Escherichia coli</i> K1	89/89	100,0 %	95,9– 100,0 %	2720/2724	99,9 %	99,6– 99,9 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	103/103	100,0 %	96,4– 100,0 %	2703/2710	99,7 %	99,5– 99,9 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	89/92	96,7 %	90,8– 98,9 %	2722/2722	100,0 %	99,9– 100,0 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	85/86	98,8 %	93,7– 99,8 %	2545/2545	100,0 %	99,8– 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsuliran)	89/92	96,7 %	90,8– 98,9 %	2720/2721	100,0 %	99,8– 100,0 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100/100	100,0 %	96,3– 100,0 %	2710/2714	99,9 %	99,6– 99,9 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	106/108	98,1 %	93,5– 99,5 %	2516/2522	99,8 %	99,5– 99,9 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	87/89	97,8 %	92,2– 99,4 %	2461/2461	100,0 %	99,8– 100,0 %

Preglednica 24. Učinkovitost testa QIAstat-Dx ME Panel na posamezni analiti pri vseh vrstah vzorcev (nadaljevanje)

Patogen	Pozitivni odstotek ujemanja			Negativni odstotek ujemanja		
	TP/TP+FN	%	95 % IZ	TN/TN+FP	%	95 % IZ
Bakterije na splošno	748/759	98,6 %	97,4– 99,2 %	21097/21119	99,9 %	99,8– 99,9 %
Virus						
Citomegalovirus (CMV)	88/92	95,7 %	89,3– 98,3 %	2718/2721	99,9 %	99,7– 100,0 %
Enterovirus (EV)	118/119	99,2 %	95,4– 99,9 %	2690/2695	99,8 %	99,6– 99,9 %
Virus Herpes Simplex tipa 1 (HSV-1)	105/109	96,3 %	90,9– 98,6 %	2703/2705	99,9 %	99,7– 100,0 %
Virus Herpes Simplex tipa 2 (HSV-2)	29/31	93,5 %	79,3– 98,2 %	2780/2782	99,9 %	99,7– 100,0 %
Humani parehovirus (HPeV)	89/93	95,7 %	89,5– 98,3 %	2719/2720	100,0 %	99,8– 100,0 %
Humani herpesvirus 6 (HHV-6)	26/28	92,9 %	77,4– 98,0 %	2773/2785	99,6 %	99,2– 99,8 %
Virus noric in pasovca (VZV)	62/66	93,9 %	85,4– 97,6 %	2746/2747	100,0 %	99,8– 100,0 %
Virus na splošno	517/538	96,1 %	94,1– 97,4 %	19129/19155	99,9 %	99,8– 99,9 %
Glive in kvasovke						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferenciran)	91/91	100,0 %	95,9– 100,0 %	2721/2723	99,9 %	99,7– 100,0 %
Glive in kvasovke na splošno	91/91	100,0 %	95,9– 100,0 %	2721/2723	99,9 %	99,7– 100,0 %

Pozitivni odstotek ujemanja (PPA), specifičen za tarče, je bil $\geq 95 \%$ za vse analite testa QIAstat- Dx ME Panel pri ocenjevanju učinkovitosti v prospektivnih, retrospektivnih

arhiviranih in izdelanih vzorcih, z izjemo PPA za virus Herpes Simplex 2 (HSV-2), humani herpesvirus 6 (HHV-6) in virus noric in pasovca, ki je znašal 93,5 %, 92,9 % oziroma 93,9 %. Negativni odstotek ujemanja (NPA) je bil $\geq 98,5$ % za vse analite testa QIAstat-Dx ME Panel.

Zaključek

Test QIAstat-Dx ME Panel je pokazal zanesljive značilnosti klinične učinkovitosti, ki pomagajo pri diagnosticiranju specifičnih povzročiteljev meningitisa in/ali encefalitisa. Rezultate je treba uporabljati skupaj z drugimi kliničnimi, epidemiološkimi in laboratorijskimi podatki.

Povzetek varnosti in učinkovitosti

Razdelek Povzetek o varnosti in učinkovitosti lahko prenesete s spletne strani Eudamed na naslovu:

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

Reference

1. Meningitis and Encephalitis Fact Sheet. www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/meningitis-and-encephalitis-fact-sheet
2. Meningitis. www.cdc.gov/meningitis/index.html
3. Makvana S, Krilov LR. Escherichia coli Infections. *Pediatr Rev.* 2015;36(4):167-171. doi:10.1542/pir.36-4-167
4. Mushtaq N, Redpath MB, Luzio JP, Taylor PW. Treatment of experimental Escherichia coli infection with recombinant bacteriophage- derived capsule depolymerase. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):160-165. doi:10.1093/jac/dki177
5. Robbins JB, McCracken GH Jr, Gotschlich EC, Orskov F, Orskov I, Hanson LA. Escherichia coli K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N Engl J Med.* 1974;290(22):1216-1220. doi:10.1056/NEJM197405302902202
6. Alkeskas A, Ogrodzki P, Saad M, et al. The molecular characterisation of Escherichia coli K1 isolated from neonatal nasogastric feeding tubes. *BMC Infect Dis.* 2015;15:449. Objavljeno 26. oktobra 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. V: Baron S, editor. *Medical Microbiology.* 4. izdaja. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Poglavlje 30;
10. CDC (za zdravnike): 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. 13. izdaja. Washington DC: Public Health Foundation, 2015;
12. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. 2000;13(2):302-317. doi:10.1128/CMR.13.2.302
13. WHO position paper on Hib vaccination: www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1
14. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
15. CDC (za zdravstvene delavce): 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. 8. izdaja. 2016. Elsevier Inc. [stran 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. November 2014;14 (11):1073- 1082. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9. E-publikacija, 15. september 2014. PMID: 25241232; PMCID: PMC4369580.
20. Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004;17(4):697-728. doi:10.1128/CMR.17.4.697-728.2004

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

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

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

41. CDC clinical features:
www.cdc.gov/pneumococcal/about/symptoms-complications.html
42. CDC. www.cdc.gov/pneumococcal/about/facts.html
43. WHO www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease
44. Iwata S, Takata M, Morozumi M, et al. Drastic reduction in pneumococcal meningitis in children owing to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines: Longitudinal analysis from 2002 to 2016 in Japan. *J Infect Chemother.* 2021;27 (4):604-612. doi:10.1016/j.jiac.2020.11.019
45. Lodi L, Ricci S, Nieddu F, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Severe Invasive Disease Caused by Serotype 3 *Streptococcus Pneumoniae* in Italian Children. *Vaccines (Basel).* 2019;7(4):128. Objavljeno 24. 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. Objavljeno 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 (za zdravnike): www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/index.html
51. Randhawa E, Woytanowski J, Sibbliss K, Sheffer I. Streptococcus pyogenes and invasive central nervous system infection. SAGE Open Med Case Rep. 2018;6:2050313X18775584. Objavljeno 31. maja 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. 8. izdaja. 2016. Elsevier Inc. [stran 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. 8. izdaja. 2016. Elsevier Inc. [stran 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. [Posodobljeno 8. avgusta 2023]. V: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; januar 2024. Na voljo na: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/
75. Zerr DM, et al. N Engl J Med 2005;352:768–776

76. HHV-6 foundation. <https://hhv-6foundation.org/what-is-hhv-6>
77. Wang X, Ther Adv Infect Dis. 2021;8:20499361211018027. Objavljeno 24. maja 2021. doi:10.1177/20499361211018027
78. Caselli E, et al. New Microbiol 2007;30:173–87
79. De Bolle L, et al. Clin Microbiol Rev 2005;18:217–45
80. Wang H, Diagn Microbiol Infect Dis. 2023;107 (2):116029. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2023.116029
81. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
82. Berzero G, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8 (2):e942. Objavljeno 12. januarja 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 januar 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. 8. izdaja. 2016. Elsevier Inc. [stran 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) Obiskano 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 Obiskano 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

Navodila za odpravljanje težav

V primeru poškodovanega vložka glejte razdelek »Varnostne informacije« na strani 24. Za tehnično podporo in več informacij si oglejte naš center tehnične pomoči na spletni strani www.qiagen.com/Support (za kontaktne podatke obiščite spletno stran www.qiagen.com). Za težave, ki se lahko pojavijo z analizatorji QIAstat-Dx Analyzer, glejte ustrezne uporabniške priročnike, ki so na voljo tudi na www.qiagen.com.

Simboli

V navodilih za uporabo ali na embalaži in oznaki so navedeni naslednji simboli:

Simbol	Opredelitev simbola
 <N>	Vsebuje dovolj reagentov za <N> reakcij
	Uporabno do
	In vitro diagnostični medicinski pripomoček
	Kataloška številka
	Številka serije
	Številka materiala (npr. označevanje komponent)
	Globalna trgovinska identifikacijska številka
	Posebna identifikacijska oznaka
	Vsebuje
	Komponenta

Simbol

Opredelitev simbola



Številka

Rn

R pomeni revizijo navodil za uporabo, n pa številko revizije



Omejitev temperature



Proizvajalec



Glejte navodila za uporabo



Zaščitite pred svetlobo



Neprimerno za ponovno uporabo



Pozor



Serijska številka

Simbol

Opredelitev simbola



Ne uporabljajte, če je embalaža poškodovana



Vnetljivo, nevarnost požara



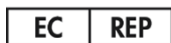
Jedko, nevarnost kemičnih opeklin



Nevarnost za zdravje, nevarnost preobčutljivosti, rakotvornost



Tveganje za poškodbe



Pooblaščen zastopnik v Evropski skupnosti



Ikona možganov, prisotna na vložku QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

Kontaktne podatke

Za tehnično pomoč in več informacij obiščite naš Center za tehnično podporo na www.qiagen.com/Support, pokličite na 1-800-362-7737 ali stopite v stik s katerim od oddelkov za tehnične storitve družbe QIAGEN ali lokalnih distributerjev (glejte zadnjo platnico ali obiščite spletno mesto www.qiagen.com).

Dodatki

Dodatek A: Namestitev programske opreme Assay Definition File

Pred testiranjem z vložki QIAstat-Dx ME Panel Cartridge morate na analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 namestiti programsko opremo Assay Definition File za test QIAstat-Dx ME Panel.

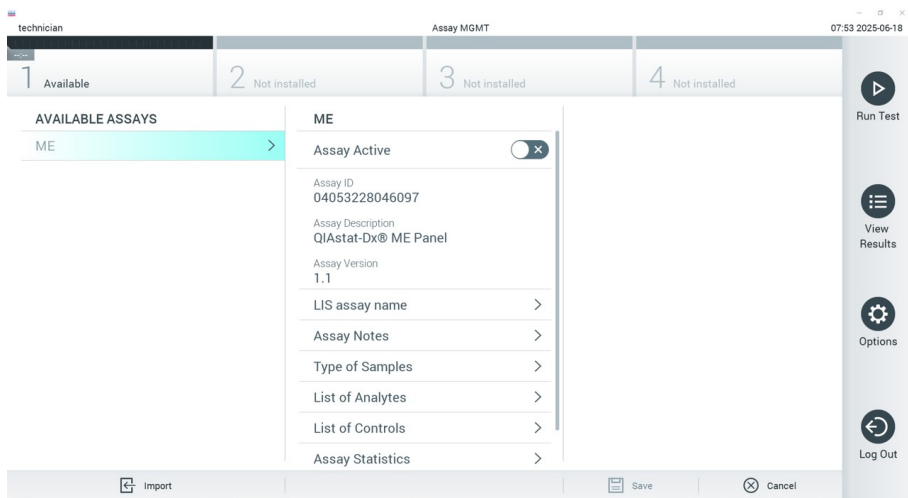
Opomba: Kadarkoli je izdana nova različica testa QIAstat-Dx ME Panel, je treba pred testiranjem namestiti novo programsko opremo Assay Definition File za QIAstat-Dx ME Panel.

Opomba: Assay Definition File so na voljo na www.qiagen.com. Assay Definition File (vrsta datoteke .asy) morate pred namestitvijo v analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 shraniti na pogon USB. Ta pogon USB mora biti formatiran z datotečnim sistemom FAT32.

Za uvoz testov v analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0 nadaljujte z naslednjimi koraki:

1. Vstavite pomnilniški ključek USB, ki vsebuje Assay Definition File, v ena od vrat USB na analizatorju QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Pritisnite **Options > Assay Management** (Možnosti > Upravljanje testa).

Zaslon Assay Management (Upravljanje testa) se prikaže na območju zaslona Content (Vsebina) (Slika 25).

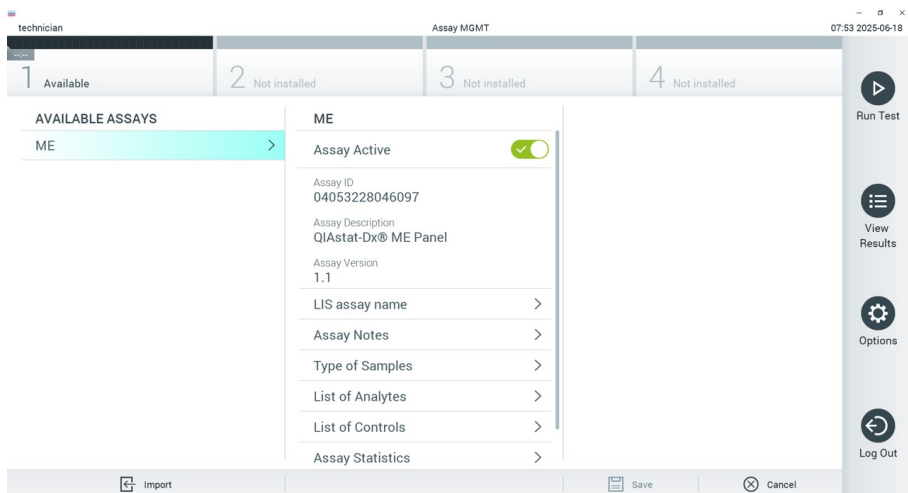


Slika 25. Zaslon Assay Management (Upravljanje testa).

3. Pritisnite gumb **Import** (Uvoz) v spodnjem levem kotu zaslona.
4. Izberite ustrezno datoteko testa, ki jo želite uvoziti.

Odpre se pogovorno okno za potrditev nalaganja datoteke.

5. Če je nameščena prejšnja različica testa QIAstat-Dx ME Panel, se odpre pogovorno okno za prepis trenutne različice z novo. Za prepis pritisnite možnost **Yes** (Da).
6. Omogočite možnost **Assay Active** (Aktiven test), da aktivirate test. (Slika 26).



Slika 26. Aktiviranje testa.

7. Če želite uporabniku dodeliti aktivni test, izvedite naslednje korake:
 - a. Pritisnite **Options** > **User Management** (Možnosti > Upravljanje uporabnikov).
 - b. Izberite uporabnika, ki mu želite omogočiti izvajanje testa.
 - c. S seznama **User Options** (Možnosti uporabnika) izberite **Assign Assays** (Dodelitev testov).
 - d. Omogočite test in pritisnite **Save** (Shrani).

administrator

User MGMT

09:41 2024-12-05

1 Available

2 Not installed

3 Not installed

4 Not installed

USER

administrator ADMINISTRATOR >

labuser LABORATORY SUPERVISOR >

technician SERVICE TECHNICIAN >

USER OPTIONS

User Name

labuser

Password

.....

User Active

☒

Assign user profile >

Assign Assays >

Assay Statistics >

ASSAYS

ME ☒

Run Test

View Results

Options

Log Out

Add User

Save

Cancel

Slika 27. Dodelitev aktivnega testa

Dodatek B: Glosar

Pomnoževalna krivulja: Grafična predstavitev multipleksnih podatkov pomnoževanja RT-PCR v realnem času.

Analitični modul (AM): Glavni strojni modul analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ali QIAstat-Dx Analyzer 2.0, odgovoren za izvajanje testov na vložkih QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridge. Upravlja ga operativni modul. Na en operativni modul ali operativni modul PRO je mogoče povezati več analitičnih modulov.

Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0: Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 je sestavljen iz operativnega modula in analitičnega modula. Operativni modul vključuje elemente, ki zagotavljajo povezljivost z analitičnim modulom in omogočajo interakcijo uporabnika z analizatorjem QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Analitični modul vsebuje strojno in programsko opremo za testiranje in analizo vzorcev.

Analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0: Analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 je sestavljen iz operativnega modula PRO in analitičnega modula. Operativni modul PRO vključuje elemente, ki zagotavljajo povezljivost z analitičnim modulom in omogočajo interakcijo uporabnika z analizatorjem QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Analitični modul vsebuje strojno in programsko opremo za testiranje in analizo vzorcev.

Vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge: Samostojen plastični pripomoček za enkratno uporabo z vsemi predhodno naloženimi reagenti, potrebnimi za popolno izvedbo popolnoma avtomatiziranih molekularnih testov za zaznavanje patogenov meningitisa/encefalitisa.

IFU: Navodila za uporabo.

Glavna odprtina: Odprtina za tekoče vzorce transportnega medija v vložku QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Nukleinske kisline: Biopolimeri ali majhne biomolekule, sestavljene iz nukleotidov, ki so monomeri iz treh komponent: sladkorja s 5 ogljikovimi atomi, fosfatne skupine in dušikove baze.

Operacijski modul (OM): Namenska strojna oprema analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 1.0, ki zagotavlja uporabniški vmesnik za 1–4 analitične module (AM).

Operativni modul PRO (OM PRO): Namenska strojna oprema analizatorja QIAstat-Dx Analyzer 2.0, ki zagotavlja uporabniški vmesnik za 1–4 analitične module (AM).

PCR: Verižna reakcija s polimerazo.

RT: Reverzna transkripcija.

Uporabnik: Oseba, ki upravlja analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0/QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ali vložek QIAstat-Dx ME Panel Cartridge na predviden način.

Dodatek C: Izjava o omejitvi odgovornosti

RAZEN ČE NI DRUGAČE DOLOČENO V PRODAJNIH POGOJIH DRUŽBE QIAGEN ZA VLOŽEK QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, DRUŽBA QIAGEN NE PREVZEMA NOBENE ODGOVORNOSTI IN ZAVRAČA KAKRŠNO KOLI IZRECNO ALI IMPLICITNO JAMSTVO V ZVEZI Z UPORABO VLOŽKA QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, VKLJUČNO Z ODGOVORNOSTJO ALI JAMSTVI V ZVEZI S PRODAJNOSTJO, PRIMERNOSTJO ZA DOLOČEN NAMEN ALI KRŠITVIJO KATEREGA KOLI PATENTA, AVTORSKIH PRAVIC ALI DRUGIH PRAVIC INTELEKTUALNE LASTNINE KJER KOLI NA SVETU.

Informacije za naročanje

Izdelek	Vsebina	Kat. št.
Test QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	Za 6 testov: 6 posamično pakiranih vložkov QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridge in 6 posamično pakiranih pipet za prenos.	691612
Povezani izdelki		
Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0	1 analitični modul QIAstat-Dx Analytical Module, 1 operativni modul QIAstat-Dx Operational Module in sorodna strojna in programska oprema za zagon molekularne diagnostike vložkov testa QIAstat-Dx.	9002824
Analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0	1 analitični modul QIAstat-Dx Analytical Module, 1 operativni modul QIAstat-Dx Operational Module PRO in sorodna strojna in programska oprema za zagon molekularne diagnostike vložkov testa QIAstat-Dx.	9002828

Posodobljene informacije o licenciranju in zavrnitve odgovornosti za izdelek so na voljo v navodilih za uporabo zadevnega kompleta znamke QIAGEN. Navodila za uporabo kompletov znamke QIAGEN so na voljo na spletni strani www.qiagen.com, lahko pa jih tudi naročite pri tehnični službi družbe QIAGEN ali lokalnem distributerju.

Zgodovina revizij dokumenta

Revizija	Opis
R1, junij 2025	Začetna izdaja.

Omejena licenčna pogodba za test QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel

Kupec ali uporabnik izdelka z njegovo uporabo soglaša z naslednjimi pogoji:

1. Izdelek se lahko uporablja zgolj v skladu s protokoli, ki so priloženi izdelku, in s temi navodili za uporabo ter skupaj s sestavnimi deli iz panela. Družba QIAGEN v okviru svoje intelektualne lastnine ne ponuja licenc za uporabo ali kombiniranje priloženih sestavnih delov tega panela s sestavnimi deli, ki niso priloženi temu panelu, razen kot je opisano v protokolih, ki so priloženi izdelku, teh navodilih za uporabo in dodatnih protokolih, ki so na voljo na www.qiagen.com. Nekatere od teh dodatnih protokolov so zagotovili uporabniki QIAGEN za uporabnike QIAGEN. Družba QIAGEN teh protokolov ni temeljito testirala ali optimizirala. Družba QIAGEN ne ponuja garancije ali jamstva, da ti ne kršijo pravic drugih strank.
2. Razen izrecno navedenih licenc družba QIAGEN ne jamči, da ta plošča in/ali njena uporaba ne kršita pravic drugih strank.
3. Ta panel in njegovi sestavni deli so licencirani za enkratno uporabo in jih ni dovoljeno ponovno uporabiti, obnoviti ali prodajati naprej.
4. Družba QIAGEN zlasti zavrača kakršne koli druge licence, izrecne ali nakazane, razen tistih, ki so izrecno navedene.
5. Kupec in uporabnik tega panela se strinjata, da ne bosta ukrepala ali dovolila drugim, da ukrepajo v smeri, ki bi vodila v ali omogočala katerega od zgoraj prepovedanih dejanj. QIAGEN lahko prepovedi iz tega Sporazuma o licenčnih omejitvah uveljavlja na katerem koli sodišču ter dobi povrnjene vse svoje stroške za preiskavo in sodišče, vključno s stroški za odvetnika, pri katerem koli dejanju za uveljavitev tega Sporazuma o licenčnih omejitvah ali pravice intelektualne lastnine v povezavi s tem panelom in/ali njegovimi sestavnimi deli.

Za posodobljene licenčne pogoje si ogledjte spletno stran www.qiagen.com.

Blagovne znamke: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (skupina QIAGEN). V tem dokumentu uporabljena registrirana imena, blagovne znamke itd. se ne smejo šteti kot nezaščitene z zakonom, čeprav niso izrecno označene kot takšne.

Junij 2025 HB-3697-001 © 2025 QIAGEN. Vse pravice pridržane.

