Rev. 01. juni 2025

Bruksanvisning for QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

IVD

Til *in vitro*-diagnostikk

Denne bruksanvisningen gjelder for:

	Σ	REF	Versjon
QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	6	691612	Versjon 1

CE 0197

QIAGEN, GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, TYSKLAND

Sample to Insight

Innholdsfortegnelse

Bruksområde 4

Tiltenkte brukere 5

Beskrivelse og prinsipp 6
- Patogeninformasjon 6
- Oppsummering og forklaring 17
- Prosedyreprinsipp 19

Materialer som medfølger 22
- Settets innhold 22
- Komponenter i settet 22

Materialer som er nødvendige, men ikke følger med 23
- Plattform og programvare 23

Advarsler og forsiktighetsregler 24
- Sikkerhetsinformasjon 24
- Forholdsregler knyttet til folkehelserelatert rapportering 28

Avfallshåndtering 29

Håndtering og oppbevaring av reagenser 30
- Stabilitet under bruk 30

Oppbevaring og håndtering av prøver 31
- Prøvetaking 31

Protokoll 32
- Kvalitetskontroll 32
- Informasjon om ekstern kontroll 32
- Prosedyre: Prøver av cerebrospinalvæske 32

Tolkning av resultater 45
- Tolkning av intern kontroll 45
- Vise resultater med QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 46
- Vise amplifikasjonskurver 49
- Se på behandlingsdetaljer 52
- Bla i resultater fra tidligere behandlinger 54
- Resultat av patogen tolkning 61

Begrensninger 62
Ytelsesegenskaper 65
Analytisk ytelse 65
Klinisk ytelse 101
Oppsummering av sikkerhet og ytelse 119
Referanser 120
Feilsøkingsveiledning 129
Symboler 130
Kontaktinformasjon 133
Vedlegg 134
Vedlegg A: Installere analysedefinisjonsfilen 134
Vedlegg B: Ordliste 138
Tillegg C: Ansvarsfraskrivelse for garantier 140
Bestillingsinformasjon 141
Revisjonshistorikk for dokument 142

Bruksområde

QIAstat-Dx® Meningitt/encefalitt (ME) Panel er en kvalitativ multiplekset nukleinsyre-sanntids-PCR-basert in vitro-diagnostisk test beregnet for bruk med QIAstat-Dx Analyzer 1.0 og QIAstat-Dx Analyzer 2.0. QIAstat-Dx ME Panel kan utføre samtidig påvisning og identifisering av flere nukleinsyrer fra bakterier, virus og gjærsopper i prøver av cerebrospinalvæske (Cerebro Spinal Fluid, CSF) tatt med lumbalpunksjon fra personer med tegn og/eller symptomer på meningitt og/eller encefalitt.

Følgende organismer er identifisert og differensiert* bruk av QIAstat-Dx ME Panel: *Escherichia coli K1, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes, Neisseria meningitidis* (encapsulated), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus pyogenes,* Cytomegalovirus, Herpes simplex virus 1, Herpes simplex virus 2, Humanf herpesvirus 6, Enterovirus, Humant parechovirus, Varicella zoster virus og *Cryptococcus neoformans/gattii**.

QIAstat-Dx ME Panel skal brukes som et hjelpemiddel i diagnostiseringen av spesifikke agenser for meningitt og/eller encefalitt, og resultater må brukes sammen med andre kliniske data, epidemiologiske data og laboratoriedata. Resultater fra QIAstat-Dx ME Panel skal ikke brukes som eneste grunnlag for diagnose, behandling eller andre pasientbehandlingsbeslutninger. Positive resultater utelukker ikke koinfeksjon med organismer som ikke inngår i QIAstat-Dx ME Panel. Ikke alle agenser for CNS-infeksjon oppdages av denne testen. Agenset eller agensene som er påvist, er kanskje ikke den definitive årsaken til sykdommen. Negative resultater utelukker ikke infeksjon i sentralnervesystemet (Central Nervous System, CNS).

*Det skilles ikke mellom *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii*.

QIAstat-Dx ME Panel er ikke beregnet på testing av prøver tatt fra inneliggende medisinske CNS-enheter.

QIAstat-Dx ME Panel er beregnet brukt i forbindelse med standardbehandling (f.eks. kultur for organismegjenfinning, serotyping og/eller antimikrobiell følsomhetstesting).

QIAstat-Dx ME Panel er kun beregnet til in vitro-diagnostisk bruk av laboratorieteknikere bare.

Tiltenkte brukere

QIAstat-Dx ME Panel er kun beregnet til *in vitro*-diagnostisk bruk av laboratorieteknikere.

Beskrivelse og prinsipp

Patogeninformasjon

Meningitt og encefalitt er potensielt alvorlige tilstander og kan være forbundet med betydelig sykelighet og dødelighet[1]. Meningitt er bedre kjent som hjernehinnebetennelse, en betennelse i de to innerste hjernehinnene. Encefalitt er hjernebetennelse, en betennelsesreaksjon i selve hjernevevet. Meningoencefalitt er betennelse på begge disse stedene. Alle disse tilstandene kan være forårsaket av bakterier, virus eller sopp, mens encefalitt er oftere assosiert med en viral etiologi[2]. Kliniske presentasjoner er vanligvis uspesifikke; ettersom pasienter ofte opplever hodepine, endret mental status, og ved hjernehinnebetennelse, nakkestivhet. Det er avgjørende å sette diagnosen tidlig, ettersom symptomene kan oppstå plutselig og eskalere til hjerneskade, hørsels- og/eller taletap, blindhet eller til og med død. Siden behandlingen er forskjellig avhengig av årsaken til sykdommen, er identifisering av et spesifikt agens nødvendig for å tilpasse behandlingen deretter.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge gjør det mulig med påvisning av 16 bakterielle, virale og fungale målpatogener som forårsaker tegn og/eller symptomer på meningitt og/eller encefalitt. Testing krever et lite prøvevolum og minimal håndteringstid, og resultatene er tilgjengelige på mindre enn 80 minutter.

Patogener som kan påvises og identifiseres med QIAstat-Dx ME Panel, er angitt i Tabell 1.

Tabell 1. Patogener som påvises av QIAstat-Dx ME Panel

Patogen	Klassifisering (genomtype)
Escherichia coli K1	Bakterie (DNA)
Haemophilus influenzae	Bakterie (DNA)
Listeria monocytogenes	Bakterie (DNA)

Tabell 1. Patogener som påvises av QIAstat-Dx ME Panel (fortsatt)

Patogen	Klassifisering (genomtype)
Neisseria meningitidis (innkapslet)	Bakterie (DNA)
Streptococcus agalactiae	Bakterie (DNA)
Streptococcus pneumoniae	Bakterie (DNA)
Streptococcus pyogenes	Bakterie (DNA)
Mycoplasma pneumoniae	Bakterie (DNA)
Cytomegalovirus	Herpesvirus (DNA)
Herpes simplex-virus 1	Herpesvirus (DNA)
Herpes simplex-virus 2	Herpesvirus (DNA)
Humant herpesvirus 6	Herpesvirus (DNA)
Enterovirus	Picornavirus (RNA)
Humant parechovirus	Picornavirus (RNA)
Varicella zoster-virus	Herpesvirus (DNA)
Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans	Gjærsopp (DNA)

Escherichia coli K1

E. coli, gramnegative basiller av ordenen enterobacterales er en av de vanligste organismene som finnes i mage-tarmkanalen. De fleste *e. coli*-stammer er ufarlige, men de som uttrykker K1-kapselpolysakkaridet kan forårsake ekstraintestinale infeksjoner[3,4]. *E. coli*-stammer med K1-kapsel er dominerende (~80 %) blant cerebrospinalvæskeisolater fra nyfødte med hjernehinnebetennelse[5], og de er ansvarlige for ~40 % av tilfellene av sepsis og ~80 % av tilfellene av hjernehinnebetennelse i denne populasjonen, hvor de er assosiert med en dødelighet på 10–15 %, og nevrologiske følgetilstander i 30–50 % av tilfellene[6]. Patogenesen til *E. coli* K1 involverer slimhinnekolonisering i mage-tarmkanalen og invasjon i det intravaskulære rommet[7]. Etter å ha nådd et terskelnivå for bakteriemi, trenger *E. coli* K1 inn i

blod-hjerne-barrieren (BBB) og invaderer sentralnervesystemet (CNS)[7]. Når bakterier kommer inn i sentralnervesystemet, induserer de frigjøring av proinflammatoriske og giftige forbindelser, noe som fører til økt BBB-permeabilitet og pleocytose, som deretter resulterer i hjernehinnebetennelse[8].

Haemophilus influenzae

H. influenzae, er en gram-negativ coccobacillus som kan separeres i innkapslede stammer, hvorav det finnes seks forskjellige serotyper (a til f), som hver uttrykker en unik polysakkaridkapsel, samt uinnkapslede eller ikke-typbare stammer[9]. Overføring av *h. influenzae* forekommer ofte via luftveisdråper[10]. Historisk sett var *h. influenzae* serotype b (Hib) den viktigste årsaken til bakteriell meningitt blant barn under 5 år. I land med Hib-konjugatvaksiner i nasjonale vaksinasjonsprogrammer har imidlertid forekomsten sunket med over 90 %[11–14]. Etter implementering av Hib-vaksinasjon, forårsaker ikke-typebar *h. influenzae* nå majoriteten av invasive sykdommer i alle aldersgrupper[10]. *H. influenzae* som ikke kan typesettes kan forårsake ørebetennelse hos barn og bronkitt, men kan også føre til invasiv sykdom[10]. Serotype b er den mest patogene hos mennesker og kan føre til lungebetennelse, bakteriemi, hjernehinnebetennelse, epiglottitt, septisk artritt, cellulitt, mellomørebetennelse, purulent perikarditt og, sjeldnere, endokarditt og osteomyelitt[10]. Infeksjoner med de gjenværende serotypene fører til lignende sykdomsprosesser[10].

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes er en fakultativt anaerob, stavformet, grampositiv bakterie[15]. Av de 12 identifiserte serotypene av *l. monocytogenes*, tilhører over 98 % av isolatene fra listeriose hos mennesker fire serotyper: 1/2a, 1/2b, 1/2c og 4b[15,16]. Smitteoverføring skjer hovedsakelig gjennom forurensede matvarer, noe som kan føre til store utbrudd[15], mens overføring fra menneske til menneske kan skje fra mor til barn i livmoren eller ved fødselen[17]. Invasiv listeriose rammer hovedsakelig gravide kvinner, immunsvekkede personer, eldre og spedbarn, og kan forårsake livstruende sykdommer som sepsis og hjernehinnebetennelse[18]. Selv om

antallet infeksjoner per år er moderat lavt, med omtrent 23 150 tilfeller anslått globalt i 2010, er dødeligheten blant smittede individer høy, med 5463 dødsfall anslått globalt i 2010, som representerer 26,6 % av alle tilfeller[19].

Mycoplasma pneumoniae

M. pneumoniae er en liten bakterie i mollicutes-klassen som kjennetegnes av fravær av en peptidoglykan-cellevegg, noe som resulterer i resistens mot mange antimikrobielle terapier[20]. *M. pneumoniae* er en viktig årsak til luftveisinfeksjoner og samfunnservervet lungebetennelse i alle aldersgrupper. På grunn av de milde symptomene blir det ofte omtalt som «vandrende lungebetennelse»[20]. Siden infeksjoner med *m. pneumoniae* er underdiagnostisert, er det vanskelig å anslå antall *m. pneumoniae*-tilknyttede tilfeller og dødsfall[21,22]. Det er anslått at 25 % av tilfellene med *m. pneumoniae* involverer ekstrarespiratoriske tilstander, med sykdom som påvirker nervesystemet (både perifert og sentralt) som den mest alvorlige. Disse tilfellene representerer en medisinsk nødsituasjon, siden *m. pneumoniae*-nevropatier relatert til sentralnervesystemet kan føre til død eller vedvarende nevrologiske problemer med betydelig innvirkning på helsen og en ikke-marginal reduksjon i livskvaliteten[23]. Dessverre er det vanskelig å diagniostisere *m. pneumoniae*, fordi dyrking er komplisert og langsom, og serologiske tester er bare effektive i identifisering når både akutt- og rekonvalesensfaseserum er tilgjengelig[23].

Neisseria meningitidis (innkapslet)

N. meningitidis, eller meningokokk, er en aerob, gramnegativ diplokokk og en viktig årsak til bakteriell meningitt[24]. Tretten serogrupper er identifisert basert på polysakkaridkapselens antigenisitet, og serogruppene A, B, C, W, Y og X er årsaken til de fleste tilfeller av invasiv sykdom[25]. De mest invasive stammene av *n. meningitidis* er vanligvis innkapslet, ettersom kapselen gir resistens mot vertsantistoffer og forhindrer fagocytose[24,26]. *N. meningitidis* overføres asymptomatisk i nesesvelgsslimhinnen av ~10 % av friske individer, og overføring skjer via dråpeaerosol eller sekreter fra koloniserte personer[27]. Infeksjoner forårsaket av denne

bakterien kan ramme personer i alle aldre, men den høyeste forekomsten er funnet hos spedbarn og ungdom[28]. Dødeligheten ved meningokokksykdom er 10–15 %, selv med passende antibiotikabehandling[27]. Med innføringen av vaksiner har forekomsten av meningokokksykdom gått ned i noen land, som USA og Nederland[29,30], men både sporadiske og epidemiske tilfeller av *n. meningitidis* er fortsatt registrert i land der multivalent meningokokkvaksinasjon ennå ikke er innført[31].

Streptococcus agalactiae

Streptokokker i gruppe B (GBS, «Group B Streps») er en grampositiv kokk. Ti polysakkaridbaserte serotyper er identifisert, og 97 % av tilfellene kan tilskrives fem serotyper (Ia, Ib, II, III og V)[32,33]. GBS kan forårsake livstruende infeksjoner hos nyfødte og immunkompromitterte voksne. Hos nyfødte kan sykdom med tidlig debut (<7 dager) og sen debut (7– 90 dager) manifestere seg som bakteriemi, sepsis, lungebetennelse og hjernehinnebetennelse[34]. Hos voksne kan alvorlige infeksjoner manifestere seg som bakteriemi og bløtvevsinfeksjoner[35,36], men GBS er en uvanlig årsak til bakteriell meningitt, og forekommer hovedsakelig hos personer med underliggende tilstander, som immunsvekket tilstand, lekkasje av cerebrospinalvæske og endokarditt[37]. Asymptomatisk bærerskap av GBS i mage-tarmkanalen og kjønnsorganene er vanlig[34]. Siden denne bakterien er en ledende bidragsyter til negative utfall for mødre og nyfødte over hele verden[38] anbefaler WHO antibiotikabehandling under fødselen til kvinner som er kolonisert med GBS under graviditet[39].

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae er en grampositiv, innkapslet diplokokk med mer enn 90 kjente serotyper identifisert basert på antigene forskjeller i kapselpolysakkaridet[40]. *S. pneumoniae* er en vanlig nesekommensal som finnes hos rundt 20–40 % av barn og 5–10 % av voksne, men den er også en viktig årsak til både slimhinnesykdom og invasiv sykdom[40,41], og en av de viktigste årsakene til bakteriell meningitt[40,42]. WHO anslår at rundt 1 million barn dør hvert år av pneumokokksykdom[43]. Selv om innføringen av pneumokokkkonjugatvaksiner har redusert

forekomsten av invasiv pneumokokksykdom dramatisk, inkludert hjernehinnebetennelse[44,45,46], tilfeller av pneumokokkmeningitt som ikke er relatert til vaksinen øker, noe som motvirker den generelle effekten av vaksinasjon[46,47,48]. Det er bekymringsverdig at det er observert betydelige økninger i forekomsten av antibiotikaresistens hos serotyper som ikke er relatert til vaksinen, inkludert resistens mot penicillin og erytromycin[48]. To typer vaksiner for *streptococcus pneumoniae* er for tiden tilgjengelige: pneumokokkkonjugatvaksinen 13 og pneumokokkpolysakkaridvaksinen 23, anbefalt for henholdsvis barn ≤2 år og voksne ≥65 år. I tillegg anbefales vaksiner for høyrisikogrupper[40].

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes er en grampositiv bakterie, også referert til som *streptokokker* i gruppe A (GAS, «Group A Strep»), assosiert med alvorlige sykdommer som resulterer i høy sykelighet og dødelighet[49]. Smitte med *s. pyogenes* kan skje via smitte fra person til person (spytt/nesesekret, hudkontakt) eller direkte fra omgivelsene gjennom en svekket barriere, for eksempel en hudskade[50]. Infeksjoner med *s. pyogenes* i sentralnervesystemet er relativt sjeldne[51], med studier som rapporterer rater på omtrent 1 % av alle tilfeller av bakteriell meningitt forårsaket av *s. pyogenes*[52–55], men er assosiert med økt dødelighet og sykelighet[54]. I en nederlandsk studie, utført mellom 2006 og 2013, forårsaket GAS meningitt hos 26 av 1322 pasienter med samfunnservervet bakteriell meningitt. Av disse 26 pasientene døde 5 (19 %), og 11 (52 %) av de 21 overlevende pasientene fikk nevrologiske følgetilstander[54]. Tilsvarende rapporterte en brasiliansk studie, som ble utført mellom 2003 og 2011, lav forekomst av GAS-meningitt blant den pediatriske befolkningen, men med en dødelighet på 43 %[55]. En *s. pyogenes*-infeksjon kan forårsake både lokaliserte, ikke-invasive sykdommer, som faryngitt og impetigo, og invasive sykdommer, som nekrotiserende fasciitt og toksisk sjokksyndrom[49,50]. Utilstrekkelig antibiotikabehandling av *s. pyogenes* kan føre til utvikling av akutt revmatisk feber[50]. Infeksjonsfrekvensen er høyere hos barn enn hos voksne, men sykdommen hos nyfødte er uvanlig[56]. Det finnes for øyeblikket ingen vaksine for *s. pyogenes*, men utviklingen av den har blitt identifisert som en prioritet av WHOs initiativ for vaksineforskning[57].

Cytomegalovirus

CMV, også kjent som humant herpesvirus type 5, er et lineært, dobbelttrådet, innkapslet DNA-virus som tilhører beta-underfamilien av Herpesviridae[58,59]. CMV er et vanlig menneskelig patogen som infiserer minst 50–80 % av voksne før de når 40-årsalderen, og overføres ved direkte kontakt med smittsomme kroppsvæsker[60]. CMV-infeksjon er vanligvis asymptomatisk hos friske individer eller manifesterer seg med symptomer som feber, sår hals, tretthet, hovne kjertler og av og til mononukleose eller hepatitt[60]. Hos immunkompromitterte individer og nyfødte kan imidlertid CMV-infeksjon føre til systemisk sykdom med komplikasjoner[59]. CMV er den vanligste årsaken til medfødt infeksjon, og kan forårsake betydelig sykelighet[60,61]. Etter primærinfeksjon etablerer CMV en latenstilstand primært i myeloide celler, hvorfra den kan reaktiveres av ulike stimuli, inkludert immunsuppresjon på grunn av terapier eller sykdom[58,59]. Mens CMV er en sjelden årsak til CNS-infeksjon[62,63] har immunkompromitterte pasienter (f.eks. HIV-pasienter med lavt CD4-tall eller transplantasjonsmottakere) større mottakelighet for invasiv CMV, både fra primærinfeksjon og reaktivering av latent sykdom[63].

Herpes simplex-virus 1 / Herpes simplex-virus 2

HSV-1 og HSV-2 er lineære, dobbelttrådete, innkapslede DNA-virus som tilhører alfa-underfamilien herpesviridae[64], og deler omtrent 50 % sekvenshomologi[65]. HSV-1 og HSV-2 kan infisere det samme vevet og forårsake lignende sykdommer, men hver har en preferanse for spesifikke steder og sykdommer. HSV-1 er hovedsakelig, men ikke utelukkende, assosiert med orale infeksjoner, mens HSV-2 hovedsakelig er assosiert med kjønnslesjoner[66]. I 2020 hadde anslagsvis 3,8 milliarder mennesker HSV-1-infeksjon på et hvilket som helst sted, og anslagsvis 519,5 millioner mennesker var rammet av genital HSV-2, noe som representerer henholdsvis rundt 64,2 % av verdens befolkning under 50 år – og 13,3 % av personer i alderen 15–49 år[66].

Hos immunsvekkede personer kan HSV-infeksjon føre til alvorlige komplikasjoner som encefalitt, hjernehinnebetennelse og meningoencefalitt[66,67]. HSV er anslått å forårsake 11–

22 % av viral encefalitt[67], og er en av de vanligste årsakene til dødelig encefalitt over hele verden. Den estimerte forekomsten av HSV-encefalitt er 2,3 tilfeller/million mennesker årlig, og HSV-1 står for 95 % av alle tilfeller[68]. HSV kan forårsake infeksjon enten under primærinfeksjon eller ved reaktivering av latent virus i sentralnervesystemet[64,69]. HSV-2 kan også forårsake tilbakevendende episoder med hjernehinnebetennelse, kalt Mollarets hjernehinnebetennelse[69]. I sjeldne tilfeller kan HSV-1 og HSV-2 overføres fra mor til spedbarn under fødselen, noe som forårsaker neonatal herpes[66].

Gitt alvorlighetsgraden av HSV-encefalitt og HSV-neonatalinfeksjoner, indikerer retningslinjene at negative PCR-resultater bør evalueres i forbindelse med hele det kliniske scenarioet, inkludert resultatene av andre tester, og bør ikke brukes alene for å utelukke invasiv herpessykdom og avbryte behandlingen[70,71].

Humant herpesvirus 6

HHV-6A og HHV-6B er lineære, dobbelttrådete virus som tilhører roseolovirus-slekten i ß-herpesvirus-underfamilien[72,73]. HHV-6 er allestedsnærværende, og mer enn 95 % av befolkningen verden over oppnår seropositivitet for HHV-6A, HHV-6B eller begge variantene innen voksen alder[74]. HHV-6B-infeksjoner oppstår vanligvis i barndommen, vanligvis før treårsalderen, og resulterer i generelt milde symptomer som feber, uro, diaré, utslett og roseola[72,75,76]. HHV-6A er dårlig epidemiologisk karakterisert, men det antas generelt at det forårsaker infeksjoner senere i livet, med rapporter som knytter det til både asymptomatiske og symptomatiske infeksjoner, og med varierende seroprevalens over hele verden[74].

Som alle herpesvirus etablerer HHV-6 livslang latent infeksjon hos vertene sine. I motsetning til andre humane herpesvirus, kan HHV-6 integreres i kromosomer og overføres gjennom mendelsk arv, noe som resulterer i virus-DNA i hver kjerneholdige celle i kroppen. Omtrent 1 % av befolkningen bærer kromosomalt integrert HHV-6 (ciHHV-6)[77].

HHV-6 kan reaktiveres, oftest hos immunsupprimerte personer, og er knyttet til sykdommer i sentralnervesystemet (f.eks. encefalitt), hepatitt, lungebetennelse og organavstøtning[78,79]. Imidlertid kan deteksjon av HHV-6 i CSF skape en diagnostisk utfordring, ettersom deteksjon av latens, subklinisk reaktivering eller kromosomalt integrert HHV-6 ofte har blitt observert[80]. Ikke desto mindre kan laboratorieidentifikasjon av HHV-6 hos immunkompromitterte individer, pasienter som gjennomgår allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon, eller immunkompetente barn med atypiske presentasjoner eller komplikasjoner bidra til å stille en endelig diagnose, forutsatt at diagnostiske resultater tolkes i pasientens kliniske kontekst[81, 82].

Enterovirus

Enterovirus er en slekt av positiv-sense, enkelttrådet RNA-virus assosiert med flere menneskelige sykdommer[83]. Enterovirus kan overføres via nasofaryngeal sekresjon[84], og forårsaker en rekke sykdommer hos mennesker, inkludert sykdommer i luftveiene, mage-tarmkanalen og sentralnervesystemet[84,85]. Symptomene er vanligvis milde og kan inkludere feber, rennende nese, hoste, nysing og muskelsmerter[84]. Imidlertid har personer med nedsatt immunforsvar og barn med astma risiko for alvorlige symptomer fra enterovirusinfeksjoner[84,85]. Det anslås at enterovirus forårsaker 1–4 % av tilfellene av viral encefalitt[86], og de er den viktigste årsaken til viral meningitt hos spedbarn, med studier som indikerer at enterovirus kan utgjøre opptil 90 % av alle tilfeller der et etiologisk agens identifiseres[87]. Enterovirus D68 og enterovirus A71 (noen ganger referert til som ikke-polio-enterovirus) har vært implisert i alvorlige sekundære nevrologiske følgetilstander av infeksjon, inkludert aseptisk meningitt, encefalitt, akutt slapp lammelse og akutt slapp myelitt[88]. I 2014 førte et landsdekkende utbrudd av Enterovirus D68 i USA, hovedsakelig hos barn, til >1300 laboratoriebekreftede tilfeller av alvorlig infeksjon[84]. Under dette utbruddet ble rundt 100 pasienter diagnostisert med akutt slapp myelitt[86], og mange av disse pasientene ble ikke helt friske[89].

Humant parechovirus

Humant parechovirus (HPeV) er et lite, ikke-innkapslet RNA-virus fra picornaviridae-familien. Nitten genotyper er identifisert[90,91], med serologiske studier som viser at >90 % av barn har blitt smittet med minst én HPeV-type innen toårsalderen[92]. HPeV genotype 1 er den vanligste typen, og forårsaker vanligvis mild mage-tarm- og luftveissykdom[93], mens genotype 3 vanligvis er assosiert med mer alvorlige presentasjoner, som sepsislignende sykdom og hjernehinnebetennelse, spesielt hos barn under tre måneder[91,93]. HPeV er en av de viktigste identifiserte etiologiske agensene for viral meningitt hos spedbarn, og selv om den generelt har gode overlevelsesrater, er den angivelig assosiert med potensiell nevroutviklingsmessig svekkelse som berettiger oppfølgingsvurdering[94]. Overføring skjer via fekal-oral rute fra både asymptomatiske og symptomatiske infiserte individer[91]. HPeV-infeksjoner er sjeldne hos eldre barn og voksne[93].

Varicella zoster-virus

Varicella zoster-virus (VZV), også kjent som humant herpesvirus type 3, er et lineært, dobbelttrådet, innkapslet DNA-virus som tilhører alfa-underfamilien av herpesviridae[95,96]. Primærinfeksjon forårsaker vannkopper (varicella), hvor VZV etablerer latent infeksjon i ganglioniske nevroner[96,97]. Hos friske barn er vannkopper vanligvis milde, selvbegrensende og ukomplisert, karakterisert av feber, uvelhet og kløende utslett som utvikler seg fra makulære til vesikulære lesjoner[97]. Spedbarn, ungdommer, voksne, immunsvekkede personer og gravide kvinner har risiko for å utvikle mer alvorlig sykdom og har en høyere forekomst av komplikasjoner, inkludert lungebetennelse, hjernebetennelse og progressiv spredt vannkopper[96,98]. Reaktivering og replikasjon av VZV som følge av økende alder eller immunsuppresjon forårsaker herpes zoster (HZ; helvetesild) i vev som er innervert av de involverte nevronene. HZ er preget av smerte og ensidig utslett[95–97], med postherpetisk nevralgi som den vanligste komplikasjonen. Andre komplikasjoner inkluderer oftalmologisk affeksjon, bakteriell superinfeksjon av lesjoner, kranial/perifer nerveparese og visceral affeksjon, som meningoencefalitt, pneumonitt, hepatitt og akutt netthinnenekrose[95–97].

VZV kan forårsake en rekke forskjellige CNS- manifestasjoner, inkludert encefalitt, hjernehinnebetennelse, cerebellitt, myelitt og Ramsay Hunt syndrom[98]. VZV er anslått å forårsake 4–14 % av viral encefalitt og er den nest vanligste årsaken til viral meningitt etter enterovirus i utviklede land[99]. VZV er svært smittsomt, og det overføres via dråper i luftveiene, aerosoler eller direkte kontakt.

Cryptococcus neoformans/gattii

Cryptococcus neoformans og *cryptococcus gattii* er miljøsopper, og de to etiologiske agensene for *kryptokokkose*[100]. Infeksjonen er forårsaket av innånding av tørkede luftbårne gjærceller eller muligens seksuelt produserte basidiosporer[101–103]. *C. neoformans* har global utbredelse og finnes vanligvis i jord, på råtnende treverk, i trehuler eller i fugleguna[101 102]. Hos immunkompetente individer er infeksjonene minimalt symptomatiske og forsvinner raskt[101,104]. Hos immunkompromitterte individer, kan *c. neoformans* spres fra lungene, krysse blod-hjerne-barrieren og føre til kryptokokkmeningoencefalitt[101]. Symptomer på kryptokokkmeningitt inkluderer hodepine, feber, nakkesmerter, kvalme, oppkast, fotofobi og forvirring eller endringer i atferd[103]. *C. neoformans* er det vanligste opportunistiske sopppatogenet i sentralnervesystemet som observeres hos HIV-positive pasienter, og kryptokokkose-meningitt regnes som en indikator på sykdom i forbindelse med AIDS[104]. Hos pasienter som lever med HIV, forekommer det anslagsvis 220 000 tilfeller av kryptokokkmeningitt årlig, noe som resulterer i 181 000 dødsfall, hovedsakelig i Afrika sør for Sahara[105].

C. gattii lever i jord og på visse trær, hovedsakelig i tropiske og subtropiske regioner over hele verden, men har også blitt funnet på fastlandet i Britisk Columbia, på Vancouverøya, i den nordvestlige delen av stillehavsområdet til USA (Oregon og Washington) og California[103]. I studier fra Australia, Papua Ny-Guinea, Britisk Columbia, Canada og i den nordvestlige delen av stillehavsområdet til i USA, var dødeligheten blant pasienter med *c. gattii* infeksjoner fra 13 % til 33 %[106]. *C.gattii*.infeksjoner kan ramme både immunkompromitterte og immunkompetente verter, med varierende tilhørende risikofaktorer identifisert i forskjellige regioner i verden[107].

Oppsummering og forklaring

Beskrivelse av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er en plastenhet til engangsbruk som gjør at det kan utføres helautomatiserte molekylanalyser for påvisning og identifisering av nukleinsyrer fra flere agenser direkte fra cerebrospinalvæskeprøver. De viktigste egenskapene til QIAstat-Dx ME Panel Cartridge inkluderer kompatibilitet med en væskeprøvetype, hermetisk forsegling av de forhåndsinnlastede reagensene som kreves for testing, og selvstendig drift. Alle trinn for prøveforberedelse og analysetesting utføres inne i kassetten.

Alle reagensene som er nødvendige for en fullstendig gjennomføring av en testkjøring, er forhåndsinnlastet og forseglet i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Brukeren behøver ikke å komme i kontakt med og/eller manipulere noen reagenser. Under testen håndteres reagenser inne i kassetten i den analytiske modulen til QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ved pneumatisk drevne mikrovæsker, og kommer ikke i direkte kontakt med aktuatorene. QIAstat-Dx Analyzer 1.0 og QIAstat-Dx Analyzer 2.0 inneholder luftfiltre for både innkommende og utgående luft, noe som trygger miljøet ytterligere. Etter testing forblir kassetten hermetisk lukket til enhver tid, noe som øker sikkerheten ved kassering betydelig.

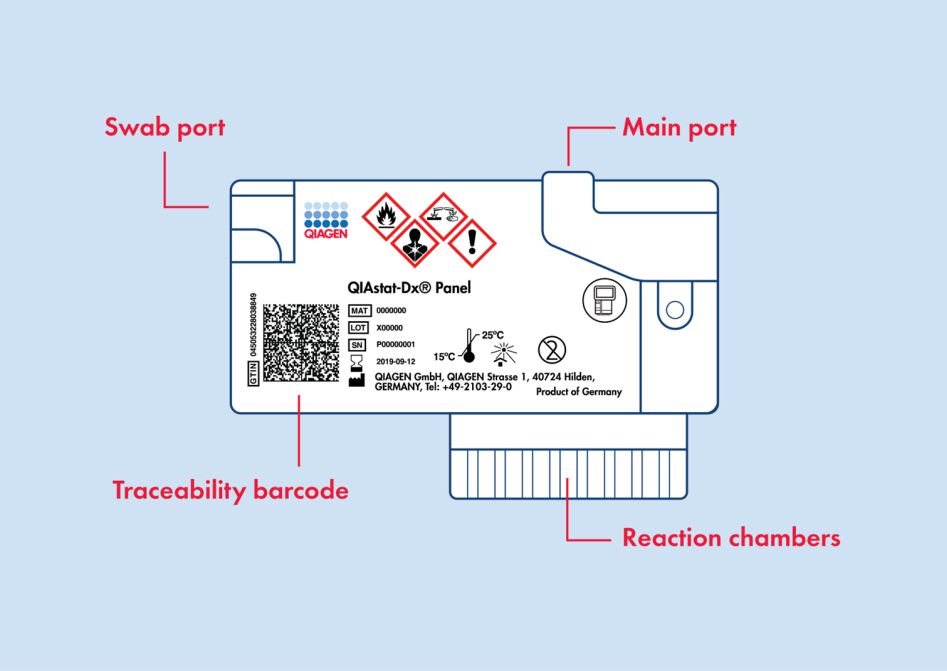
Inne i kassetten utføres flere trinn automatisk i rekkefølge, ved bruk av pneumatisk trykk som overfører prøver og væsker via overføringskammeret til bestemmelsesstedene.

Etter at QIAstat-Dx ME Panel Cartridge med prøven er ført inn i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0, skjer følgende analysetrinn automatisk:

- Resuspensjon av intern kontroll
- Cellelysering med mekaniske og kjemiske metoder
- Membranbasert rensing av nukleinsyrer

- Blanding av den rensede nukleinsyren med lyofiliserte masterblandingsreagenser
- Overføring av definerte alikvoter med eluat/masterblanding til ulike reaksjonskammere
- Utføring av multiplex real-time RT-PCR-testing inne i hvert reaksjonskammer.

Merk: En økning i fluorescens, som indikerer at målanalytten er påvist, påvises direkte i hvert reaksjonskammer.



Figur 1. Oppsettet av QIAstat-Dx Panel Cartridge og funksjonene til denne.

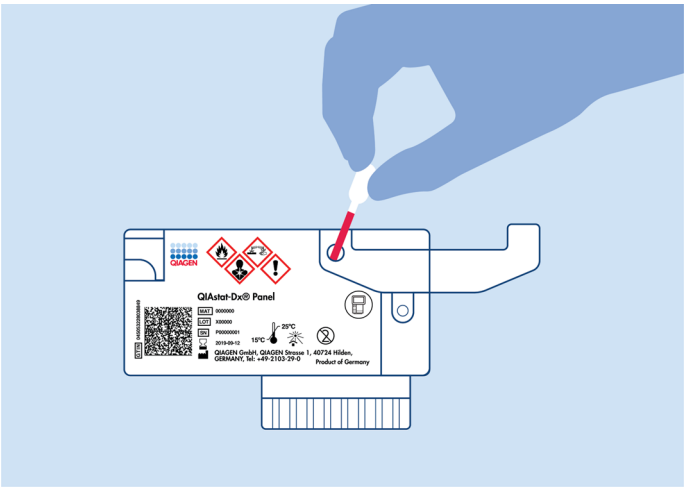
Merk: Avstrykporten brukes ikke for QIAstat-Dx ME Panel-analysen.

Prosedyreprinsipp

Beskrivelse av prosessen

Diagnostiske tester med QIAstat-Dx ME Panel utføres på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Alle trinnene for prøveklargjøring og analysetesting utføres automatisk av QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Prøver tas og lastes manuelt inn i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

En overføringspipette brukes for å overføre prøve til hovedporten (Figur 2).



Figur 2. Fylle på prøve i hovedporten.

Prøvetaking og innlasting i kassetten

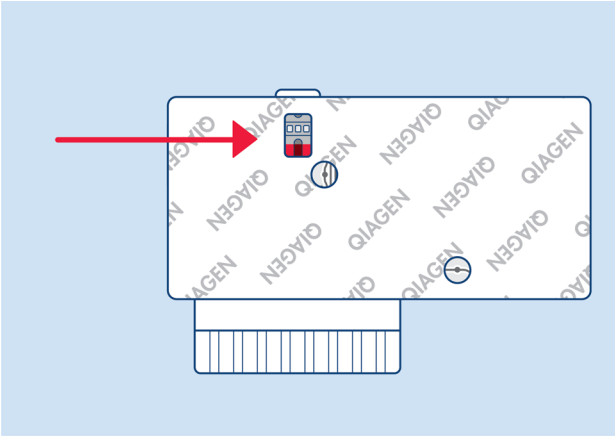
Prøvetaking og påfølgende innlasting i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge skal utføres av personell som har fått opplæring i sikker håndtering av biologiske prøver.

Følgende trinn er involvert og må utføres av brukeren:

1. Ta en prøve av cerebrospinalvæske (Cerebral Spinal Fluid, CSF).
2. Skriv inn prøveinformasjonen manuelt, eller fest en prøveetikett øverst på en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
3. Last CSF-prøven manuelt inn i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

   200 µl prøve overføres til hovedporten på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ved bruk av én av de medfølgende overføringspipettene. Bruk alternative sterile og graderte pipetter hvis alle seks pipettene som følger med settet, er brukt.

   Merk: Under innlasting av en cerebrospinalvæskeprøve utfører brukeren en visuell kontroll av prøveinspeksjonsvinduet (se bilde nedenfor) for å bekrefte at væskeprøven er lastet inn (Figur 3).



Figur 3. Prøveinspeksjonsvindu (rød pil).

4. Skann prøvestrekkoden og QR-koden til QIAstat-Dx ME Panel Cartridge i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

   Viktig: Ikke skann strekkoden på emballasjen til kassetten.

5. QIAstat-Dx ME Panel Cartridge føres inn i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
6. Testen startes på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Prøveklargjøring, amplifikasjon av nukleinsyre og påvisning

Ekstraksjon, amplifikasjon og påvisning av nukleinsyrer i prøven utføres automatisk av QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

1. Prøven homogeniseres og celler lyseres i lyseringskammeret i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, som inkluderer en rotor som dreier i høy hastighet.
2. Nukleinsyrer renses fra den lyserte prøven via binding til en silikamembran i rensekammeret i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, med kaotropiske salter og alkohol til stede.
3. De rensede nukleinsyrene elueres fra membranen i rensekammeret, og blandes med den lyofiliserte PCR-kjemien i tørrkjemikammeret i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
4. Blandingen av prøve og PCR-reagenser dispenseres inn i PCM-kamrene til QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, som inneholder lyofiliserte, analysespesifikke primere og prober.
5. QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 oppretter optimale temperaturprofiler for å utføre effektiv multiplex real-time RT-PCR og utfører fluorescensmålinger i sanntid for å generere amplifikasjonskurver.
6. Programvaren til QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 tolker de resulterende dataene og prosesskontrollene, og leverer en testrapport.

Materialer som medfølger

Settets innhold

QIAstat-Dx Meningitt/Encefalitt (ME) Panel	
Katalognr.	**691612**
Antall tester	**6**
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge*	6
Overføringspipetter†	6

* 6 individuelt emballerte kassetter som inneholder alle reagenser som trengs for prøveklargjøring og multipleks real-time RT-PCR pluss intern kontroll.

† 6 individuelt emballerte overføringspipetter for å dispensere væskeprøve til QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Komponenter i settet

Settets hovedkomponenter blir beskrevet nedenfor:

Tabell 2. Virkestoffer

Reagens	Virkestoff	Konsentrasjon (% w/w)
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge	Intern kontroll	40 000–60 000 CFU/kassett
	Proteinase K	≥0,1 %–<1 %
	Reverse Transcriptase (Revers transkriptase)	20–100 U/kassett
	dNTP-er	1–5 mm
	DNA Polymerase (DNA-polymerase)	10–100 U/kassett
	Målspesifikke primere	100–1000 µM
	Målspesifikk fluoroformerket deteksjonsprobe	100–1000 µM

Materialer som er nødvendige, men ikke følger med

Plattform og programvare

Viktig: Før bruk må du forsikre deg om at instrumentene er kontrollert og kalibrert i henhold til produsentens anbefalinger.

QIAstat-Dx ME Panel er beregnet brukt sammen med QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Pass på at følgende er tilgjengelig før du starter en test:

- QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (minst én driftsmodul og én analytisk modul) med programvareversjon 1.4 eller 1.5* QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (minst én driftsmodul og én analytisk modul) med programvareversjon 1.6 eller nyere
- *Brukerhåndbok* for *QIAstat-Dx Analyzer 1.0* (til bruk med programvareversjon 1.4 eller 1.5) ELLER *brukerhåndboken* for *QIAstat-Dx Analyzer 2.0* (til bruk med programvareversjon 1.6 eller nyere)
- Nyeste QIAstat-Dx analysedefinisjonsfil for QIAstat-Dx ME Panel installert i driftsmodulen.

Merk: Programvareversjon 1.6 eller nyere kan ikke installeres på QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

* DiagCORE® Analyzer-instrumenter som kjører versjon 1.4 eller 1.5 av QIAstat-Dx kan brukes som et alternativ til QIAstat-Dx Analyzer 1.0-instrumenter.

Advarsler og forsiktighetsregler

Vær oppmerksom på at alvorlige hendelser i forbindelse med bruken av utstyret muligens må rapporteres til produsenten og den ansvarlige myndigheten i det landet hvor brukeren og/eller pasienten befinner seg.

- QIAstat-Dx ME Panel er kun beregnet til *in vitro*-diagnostisk bruk.
- QIAstat-Dx ME Panel skal brukes av laboratorieteknikere som har fått opplæring i bruk av QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Sikkerhetsinformasjon

- Bruk alltid egnet laboratoriefrakk, engangshansker og vernebriller under arbeid med kjemikalier. Se gjeldende sikkerhetsdatablad (SDS, «Safety Data Sheet») hvis du ønsker mer informasjon. Disse er tilgjengelige i praktisk og kompakt PDF-format online på **www.qiagen.com/safety**, der du kan søke etter, vise og skrive ut sikkerhetsdatabladet for hvert QIAGEN-sett og hver settkomponent.
- Overhold standard laboratorieprosedyrer for å holde arbeidsområdet rent og kontamineringsfritt. Retningslinjer er beskrevet i publikasjoner som Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories fra European Center for Disease Control and Prevention (**www.ecdc.europa.eu/en/about- us/networks/disease- andlaboratory-networks/erlinet-biosafety**).
- Prøver er potensielt smittsomme. Følg institusjonens sikkerhetsprosedyrer for håndtering av biologiske prøver. Kast prøve- og analyseavfall i henhold til lokale sikkerhetsprosedyrer.
- Bruk alltid egnet personlig verneutstyr og følg din institusjons sikkerhetsprosedyrer for håndtering av biologiske prøver. Håndter alle prøver, kassetter og overføringspipetter som om de kunne overføre smittefarlige stoffer.

- Håndter alle prøver, kassetter og overføringspipetter som om de kunne overføre smittefarlige stoffer. Overhold alltid sikkerhetsforholdsregler som beskrevet i relevante retningslinjer, som Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI) Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline (M29), eller annen egnet dokumentasjon levert av:
- QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er et lukket engangsinstrument som inneholder alle reagenser som kreves for prøveklargjøring og multiplex real-time RT-PCR på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 og QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Ikke bruk en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge der utløpsdatoen er passert, som ser skadet ut, eller som lekker væske.
- Kast prøver, brukte eller skadede kassetter og overføringspipetter i samsvar med alle nasjonale, statlige og lokale helse- og sikkerhetsforskrifter og -lover.

Informasjon ved nødstilfeller

CHEMTREC

Utenfor USA og Canada +1 703-527-3887

Forsiktighetsregler

Følgende risiko- og sikkerhetssetninger gjelder for komponenter til QIAstat-Dx ME Panel.

Inneholder: etanol; guanidinhydroklorid; guanidintiocyanat; isopropanol; proteinase K; t-oktylfenoksypolyetoksyetanol. Fare! Meget brannfarlig væske og damp. Farlig ved svelging eller innånding. Kan være farlig ved hudkontakt. Gir alvorlige etseskader på hud og øyne. Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding. Kan forårsake søvnighet eller svimmelhet. Skadelig, med langtidsvirkning, for vannlevende organismer. Ved kontakt med syrer utvikles meget giftig gass. Etsende for luftveiene. Holdes vekk fra varme / gnister / åpen flamme / svært varme overflater. Røyking forbudt. Unngå innånding av støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler. Bruk vernehansker/verneklær/vernebriller/ansiktsskjerm. Benytt åndedrettsvern. VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern kontaktlinser, hvis det er relevant og enkelt. Fortsett å skylle. Ved eksponering eller mistanke om eksponering: Ta kontakt med GIFTINFORMASJONEN eller lege umiddelbart. Skyll munnen. IKKE framkall brekninger. Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende hviler i en stilling som letter åndedrettet. Tilsølte klær må vaskes før de brukes på nytt. Oppbevares på et godt ventilert sted. Hold beholderen tett lukket. Innholdet/beholderen må leveres til et godkjent anlegg for avfallshåndtering i henhold til lokale, nasjonale og internasjonale lover og regler.

Laboratorieforholdsregler

For å beskytte mot mulig kontaminering av prøven og arbeidsområdet bør det benyttes standardprosedyrer for laboratoriesikkerhet og rengjøring, inkludert følgende forholdsregler:

- Prøver bør behandles i et biosikkerhetsskap eller på en lignende ren overflate for å ivareta sikkerheten for brukeren. Hvis det ikke brukes biosikkerhetsskap, bør det brukes dødluft-boks (f.eks. AirClean PCR-arbeidsstasjon), sprutbeskyttelse (f.eks. Bel-Art Scienceware

Splash Shields) eller ansiktsbeskyttelse under prøveklargjøring.

- Et biosikkerhetsskap som brukes til å utføre-patogentesting (f.eks. kultur), skal ikke brukes til prøveklargjøring eller lasting av kassetter.
- Før det behandles prøver, skal arbeidsområdet rengjøres grundig med et egnet rengjøringsmiddel, som nylig klargjort 10 % blekemiddelløsning eller et lignende desinfeksjonsmiddel. For å unngå rester og potensiell skade på prøven eller interferens fra desinfeksjonsmidler skal desinfiserte overflater tørkes over med vann.
- Prøver og kassetter skal håndteres enkeltvis.
- Bruk rene hansker når materialer skal tas ut av bulkemballasjeposer, og forsegl bulkemballasjeposer igjen når de ikke er i bruk.
- Bytt hansker, og rengjør arbeidsområdet mellom hver prøve.
- Kast brukte kassetter i en egnet beholder for biologisk farlig avfall umiddelbart etter at kjøringen er fullført.
- Unngå unødvendig håndtering av kassetter etter testkjøringer.
- Unngå å skade kassetten (se «Sikkerhetsinformasjon» på side 24 for informasjon om håndtering av skadede kassetter).
- Bruk rene hansker når materialer skal tas ut av bulkemballasjebokser, og lukk bulkemballasjen når den ikke er i bruk.

Det er viktig å følge standard praksis for mikrobiologilaboratorier, fordi patogendeteksjonen for QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel er følsom, og for å forhindre kontaminering av prøven. Personell på kliniske laboratorier kan være en kilde til patogener (f.eks. *S. pneumoniae, H. influenza,* H. HSV-1 m.m) som kan påvises av QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel.

Kontaminering av prøven kan skje under prøvetaking, prøvetransport eller analyse. Det anbefales å følge beste praksis for prøvehåndtering og testprosedyrer for å minimere risikoen for kontaminering som kan føre til falskt positive resultater. Ytterligere forholdsregler kan inkludere ekstra personlig verneutstyr, for eksempel munnbind, spesielt når du har tegn eller symptomer på luftveisinfeksjon eller aktivt herpessår/feberblemme.

Forholdsregler knyttet til folkehelserelatert rapportering

Statlige og lokale helsemyndigheter har publisert retningslinjer for varsling av meldepliktige sykdommer i sine jurisdiksjoner (f.eks. i henhold til Den europeiske unions tidende 6.7.2018 L 170/1 inkluderer listen listeriose-sykdommen, samt invasiv sykdom forårsaket av *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis* og *Streptococcus pneumoniae)* å bestemme nødvendige tiltak for verifisering av resultater for å identifisere og spore utbrudd og for epidemiologiske undersøkelser. Laboratoriene er ansvarlige for å følge de statlige eller lokale forskriftene for innsending av klinisk materiale eller isolater fra positive prøver til de statlige folkehelselaboratoriene.

Avfallshåndtering

Må kastes som farlig avfall i samsvar med lokale og nasjonale forskrifter. Dette gjelder også for ubrukte produkter. Ved skadet kassett, se «Sikkerhetsinformasjon» på side 24.

Følg anbefalingene i sikkerhetsdatabladet («Safety Data Sheet», SDS).

Håndtering og oppbevaring av reagenser

Oppbevar QIAstat-Dx ME Panel Cartridges i et tørt, rent lagringsområde ved romtemperatur (15–25 °C). Ikke fjern QIAstat-Dx ME Panel Cartridges eller overføringspipettene fra den individuelle emballasjen før faktisk bruk. Når kassetten er tatt ut av posen, skal den beskyttes mot sollys. Under disse forholdene kan QIAstat-Dx ME Panel Cartridges oppbevares til utløpsdatoen som er trykt på den individuelle emballasjen. Utløpsdatoen er også inkludert i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge-strekkoden og leses av ME Panel når kassetten settes inn i instrumentet for å kjøre en test.

Vær spesielt oppmerksom på utløpsdatoene og oppbevaringsvilkårene angitt på komponentenes esker og etiketter. Ikke bruk komponenter som er gått ut på dato eller oppbevart feil.

Ved skade på kassetten, se «Sikkerhetsinformasjon» på side 24.

Stabilitet under bruk

Etter at emballasjen er åpnet, skal prøven føres inn i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge innen 30 minutter. Prøvelastede kassetter bør lastes inn i QIAstat-Dx Analyzer innen 90 minutter.

Må ikke brukes hvis den ikke er lagret i samsvar med spesifikasjonene, hvis emballasjen har blitt skadet, eller hvis andre tegn på forringelse eller funksjonsfeil er synlige.

Oppbevaring og håndtering av prøver

QIAstat-Dx ME Panel er til bruk med CSF. Alle prøver skal behandles som potensielt farlige.

CSF-prøver skal tas via lumbalpunksjon og skal ikke sentrifugeres eller fortynnes. CSF-prøver skal tas og håndteres ifølge anbefalte prosedyrer. Bruk ferskt innsamlede CSF-eksemplarer. Hvis umiddelbar testing ikke er mulig, er anbefalte oppbevaringsforhold for CSF listet opp nedenfor:

- Romtemperatur (15–25 °C) i opptil 24 timer
- Kjølt (2–8 °C) i opptil 7 dager

Prøvetaking

CSF-prøver skal tas via lumbalpunksjon og skal ikke sentrifugeres.

Protokoll

Kvalitetskontroll

I samsvar med QIAGENs ISO-sertifiserte kvalitetsstyringssystem testes hvert parti av QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panet i henhold til forhåndsbestemte spesifikasjoner for å sikre jevn produktkvalitet.

Informasjon om ekstern kontroll

All ekstern kvalitetskontroll og all testing skal utføres i samsvar med lokale, regionale og nasjonale forskrifter eller akkrediteringsorganisasjoner, og skal følge laboratoriets standard kvalitetskontrollprosedyrer.

Blanke kontroller kan ikke brukes på enheten fordi det er en engangskassett for enkelttest. Regelmessig testing av negative og positive eksterne kontroller anbefales av selskapet, men kontroller følger ikke med QIAstat-Dx ME. Panel.

Prosedyre: Prøver av cerebrospinalvæske

Viktige punkter før du starter

- Sørg for at alt materiale som kreves, men som ikke følger med, er tilgjengelig.
- Velg QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (katalognr. 691612). Identifikasjon av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge støttes av en gråfarget linjen på etiketten og et ikon som indikerer en hjerne (se «Symboler» på side 130).

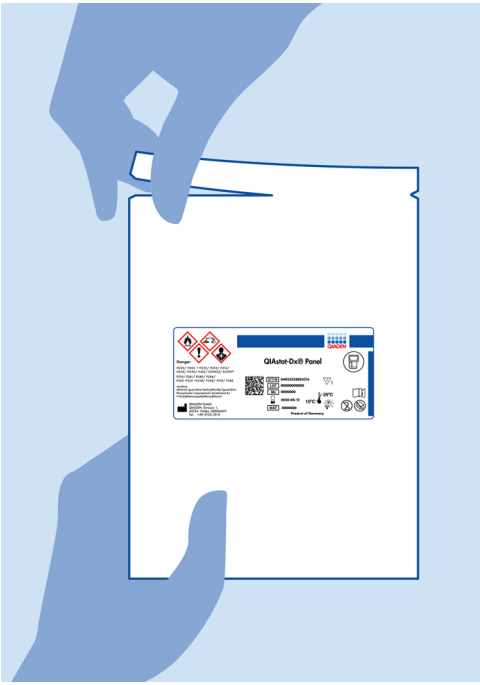
Håndtering av reagenser

- Overføringspipettene som følger med i settet er til engangsbruk. Hvis du skulle miste overføringspipetter eller at de forurenses på grunn av brukerfeil, må du bruke enhver annen kommersielt tilgjengelig pipette med et minimumsvolum på 200 µl.

Laste en prøve inn i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

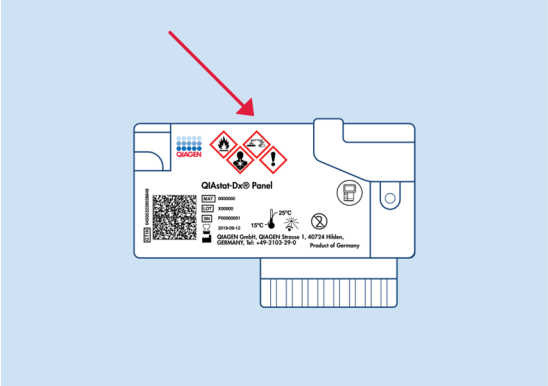
1. Rengjør arbeidsområdet grundig med nylig klargjort 10 % blekemiddelløsning (eller et egnet desinfeksjonsmiddel), og tørk deretter over med vann.
2. Åpne emballasjen på en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ved å dra langs rivehakkene på sidene av emballasjen (Figur 4).

   Viktig: Etter at emballasjen er åpnet, skal prøven føres inn i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge innen 30 minutter. Kassetter som er fylt med prøver må settes inn i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 innen 90 minutter.



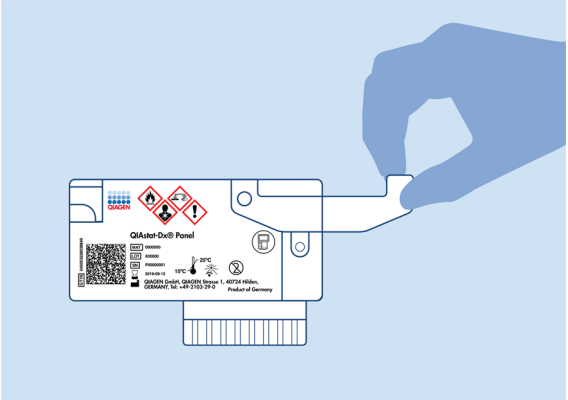
Figur 4. Åpne QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

3. Fjern QIAstat-Dx ME Panel Cartridge fra emballasjen, og plasser den slik at strekkoden på etiketten vender mot deg.
4. Skriv på prøveinformasjonen manuelt, eller plasser en prøveinformasjonsetikett på toppen av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Pass på at etiketten er riktig plassert og ikke blokkerer lokkåpningen (Figur 5).



Figur 5. Plassering av prøveinformasjon på toppen av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

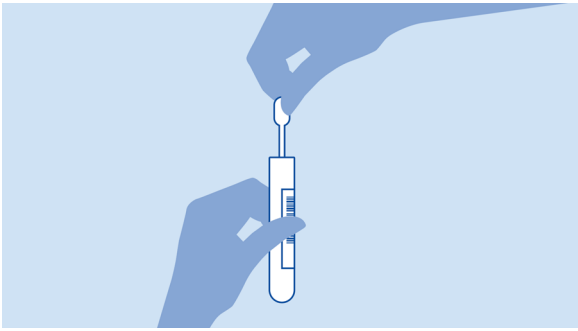
5. Åpne prøvelokket på hovedporten foran på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Figur 6).



Figur 6. Åpne prøvelokket på hovedporten.

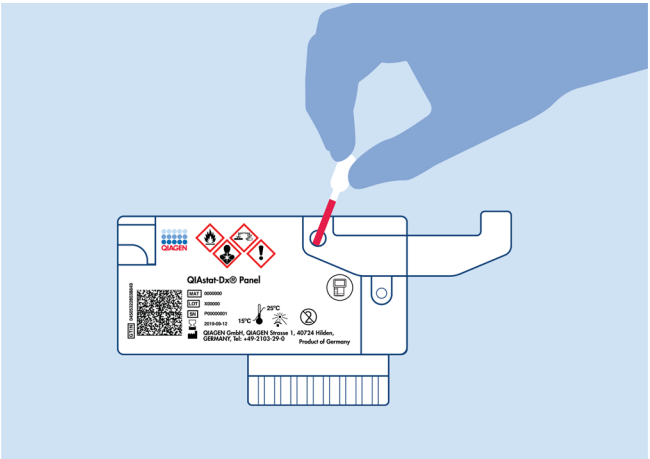
6. Åpne røret med prøven som skal testes. Bruk den medfølgende overføringspipetten til å trekke opp væske til den andre påfyllingsstreken på pipetten (dvs. 200 µl) (Figur 7).

Viktig: Ikke trekk luft inn i pipetten. Hvis luft trekkes inn i pipetten, må du forsiktig støte prøvevæsken i pipetten tilbake ut i prøverøret og trekke opp væske igjen.



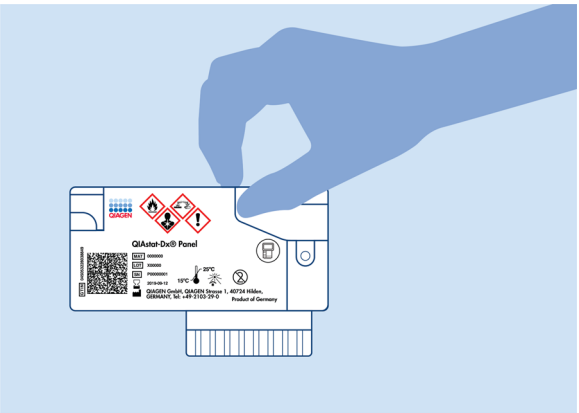
Figur 7. Trekke opp prøve i den medfølgende overføringspipetten.

7. Overfør forsiktig 200 µl prøve i hovedporten på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ved bruk av den medfølgende overføringspipetten til engangsbruk (Figur 8).



Figur 8. Overføre prøve til hovedport på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

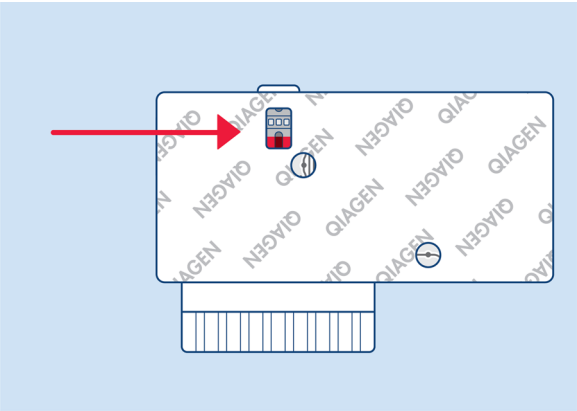
8. Lukk lokket på hovedporten godt til det klikker (Figur 9).



Figur 9. Lukke lokket på hovedporten.

9. Bekreft visuelt at prøven er lastet inn ved å sjekke prøveinspeksjonsvinduet på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Figur 10).

   Viktig: Når prøven er plassert inne i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, må kassetten lastes inn i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 innen 90 minutter.



Figur 10. Prøveinspeksjonsvindu (rød pil).

QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0

1. Slå på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ved å trykke på **On/Off** på forsiden av instrumentet.

   Merk: Strømbryteren på baksiden av den analytiske modulen må stå i «I»-posisjon. Statusindikatorene på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 blir blå.

2. Vent til skjermbildet «Main» (Startside) vises, og statusindikatorene for QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 blir grønne og slutter å blinke.

3. Skriv inn brukernavn og passord for å logge inn.

   Merk: Innloggingsskjermen vises hvis **User Access Control** (Brukertilgangskontroll) er aktivert. Hvis **User Access Control** (Brukertilgangskontroll) er deaktivert, kreves ikke brukernavn/passord, og sttartsiden vises.

4. Hvis analysedefinisjonsfilen ikke er installert på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0, skal du følge installasjonsanvisningen før du kjører testen (se «Vedlegg A: Installere analysedefinisjonsfilen» på side 134 for mer informasjon).

Kjøre en test

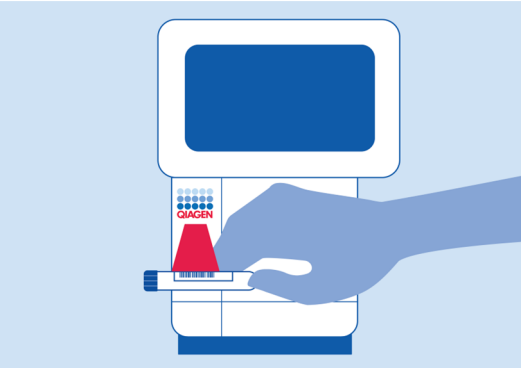
1. Trykk på **Run Test** (Kjør test) øverst til høyre på berøringsskjermen til QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

2. Når du blir bedt om det må du skanne strekkoden med prøve-ID på CSF-røret som inneholder prøven, eller skanne strekkoden med prøveinformasjon som er plassert på toppen av QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (se trinn 3), ved hjelp av den integrerte strekkodeleseren foran på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (Figur 11).

   Merk: Du kan også legge inn prøve-ID manuelt med det virtuelle tastaturet på berøringsskjermen. Dette gjør du ved å velge feltet **Sample ID** (Prøve-ID).

   Merk: Avhengig av den valgte systemkonfigurasjonen kan det hende du også må legge inn pasient-ID på dette tidspunktet.

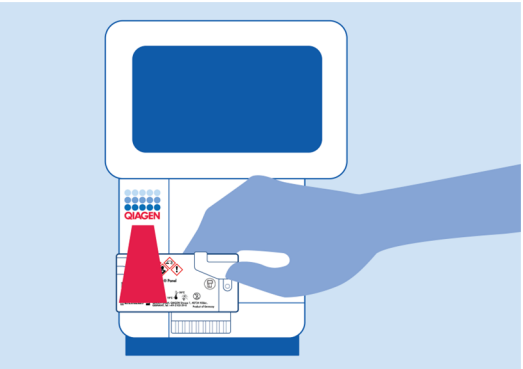
   Merk: Instruksjoner fra QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 vises i instruksjonslinjen nederst på berøringsskjermen.



Figur 11. Skanne strekkode med prøve-ID.

3. Når du blir bedt om det, skanner du strekkoden på den QIAstat-Dx ME Panel Cartridge som skal brukes (Figur 12). QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 gjenkjenner automatisk analysen som skal kjøres, basert på strekkoden.

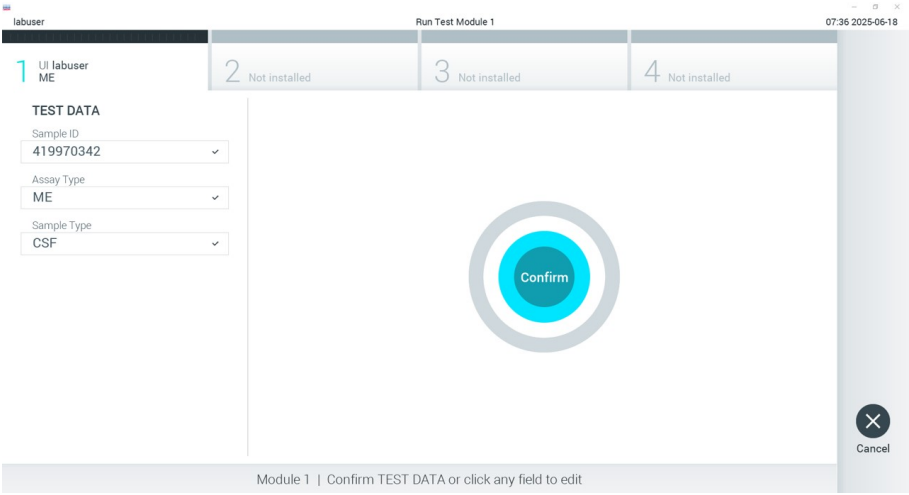
   Merk: QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 godtar ikke QIAstat-Dx ME Panel Cartridges som har passerte utløpsdato, kassetter som er brukt tidligere eller kassetter for analyser som ikke er installert i enheten. Det vises en feilmelding i disse tilfellene, og den aktuelle QIAstat- Dx ME Panel Cartridge vil bli avvist. Se i *bruksanvisningen* for *QIAstat-Dx Analyzer 1.0* eller *QIAstat-Dx Analyzer 2.0* for mer informasjon om hvordan du installerer analyser.



Figur 12. Skanning av strekkoden på en QIAstat-Dx ME Panel Cartride.

4. Gå gjennom de innlagte dataene på skjermen «Confirm» (Bekreft), og gjør eventuelle nødvendige endringer ved å velge de aktuelle feltene på berøringsskjermen og redigere informasjonen.

5. Trykk på **Confirm** (Bekreft) når alle de viste dataene er riktige. Velg om nødvendig det aktuelle feltet for å redigere innholdet, eller trykk på **Cancel** (Avbryt) for å avbryte testen (Figur 13).

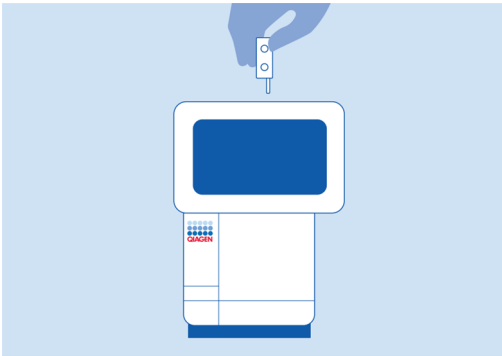


Figur 13. Bekrefte dataregistrering.

6. Kontroller at lokkene på avstrykporten og hovedporten på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er godt lukket. Når kassettinnsettingsporten på toppen av QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 åpnes automatisk, setter du inn en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge med strekkoden mot venstre og reaksjonskamrene nedover (Figur 14).

   Merk: Ikke trykk på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge inn i QIAstat-Dx Analyzer-instrument. Når den plasseres riktig i kassettinnsettingsporten, vil QIAstat-Dx Analyzer automatisk flytte kassetten til den analytiske modulen.

   Merk: Avstrykporten brukes ikke for QIAstat-Dx ME Panel-analysen.



Figur 14. Sette en QIAstat-Dx Me Panel Cartridge inn i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

7. Når QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er påvist, lukker QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automatisk lokket på kassettinnsettingsporten og starter testkjøringen. Operatøren trenger ikke å gjøre noe mer for å starte prosessen.

   Merk: QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 godtar ikke en annen QIAstat-Dx ME Panel Cartridge enn den som ble brukt, og skannet, under testoppsettet. Hvis en annen kassett enn den som ble skannet, settes inn, genereres det en feil, og kassetten støtes ut automatisk.

   Merk: Frem til nå er det mulig å avbryte testen ved å trykke på **Cancel** (Avbryt) nederst i høyre hjørne på berøringsskjermen.

   Merk: Avhengig av systemkonfigurasjonen kan det hende operatøren må skrive inn brukerpassordet sitt på nytt for å starte testkjøringen.

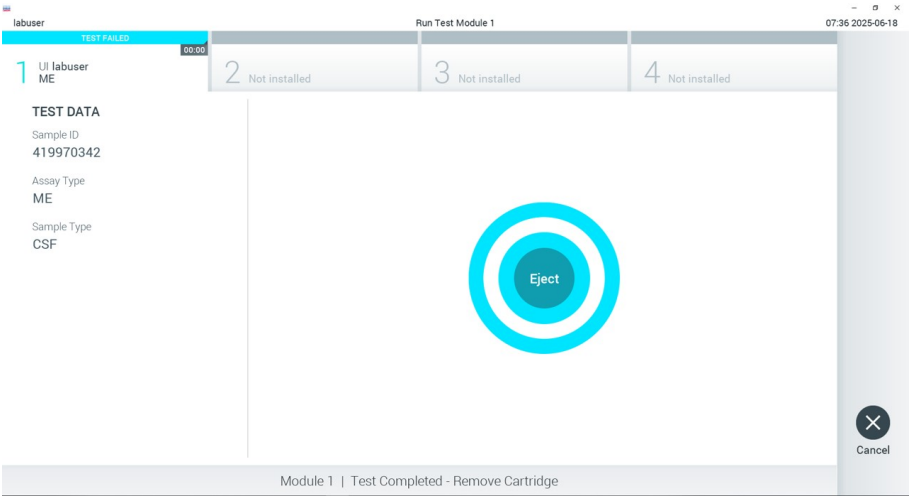
   Merk: Lokket på kassettinnsettingsporten lukkes automatisk etter 30 sekunder hvis en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ikke settes inn i porten. Hvis dette skjer, må du gjenta prosedyren fra trinn 1.

8. Mens testen kjøres, vises gjenværende kjøretid på berøringsskjermen.

9. Når testkjøringen er fullført, vises skjermbildet «Eject» (Støt ut) (Figur 15), og **modulstatuslinjen** viser testresultatet som ett av følgende alternativer:

   - **TEST COMPLETED** (Test fullført): Testen ble fullført.
   - **TEST FAILED** (Test mislyktes): Det oppsto en feil under testen.
   - **TEST CANCELED** (Test avbrutt): Brukeren avbrøt testen.

   Viktig: Hvis testen mislykkes igjen, må du kontakte QIAGENs tekniske serviceavdeling.



Figur 15. Skjermvisningen «Eject» (Støt ut).

10. Trykk **Eject** (Støt ut) på berøringsskjermen for å fjerne QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, og kasser den som biologisk farlig avfall i samsvar med alle nasjonale, regionale og lokale lover og helse- og sikkerhetsforskrifter. QIAstat-Dx ME Panel Cartridge skal fjernes når kassettinnsettingsporten åpnes og kassetten støtes ut. Hvis kassetten ikke fjernes innen 30 sekunder, trekkes den automatisk tilbake i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx

Analyzer 2.0, og lokket på kassettinnsettingsporten lukkes. Hvis dette skjer, trykker du på **Eject** (Støt ut) for å åpne lokket på kassettinnsettingsporten igjen, og deretter fjerner du kassetten.

Viktig: Brukte QIAstat-Dx ME Panel Cartridges må kasseres. Det er ikke mulig å gjenbruke kassetter til tester der utførelsen var startet, men siden avbrutt av operatøren, eller der det ble registrert en feil.

11. Etter at en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er støtt ut, vises skjermbildet «Summary» (Sammendrag) for resultater. For å starte prosessen med å kjøre en ny test trykker du på **Run Test** (Kjør test).

    Merk: Mer informasjon om bruk av QIAstat-Dx Analyzer 1.0 finnes i *bruksanvisningen* til *QIAstat-Dx Analyzer 1.0*. Mer informasjon om bruk av QIAstat-Dx Analyzer 2.0 finnes i *bruksanvisningen* til *QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.

Tolkning av resultater

Tolkning av intern kontroll

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge inkluderer en intern kontroll for hele prosessen, som er titrert *Schizosaccharomyces pombe*, en gjærsopp (sopp) som er inkludert i kassetten i tørket form og som rehydreres når prøven lastes inn. Dette intern kontroll-materialet verifiserer alle trinnene i analyseprosessen, herunder prøvehomogenisering, lysering av virale og cellulære strukturer (ved hjelp av kjemisk og mekanisk disrupsjon), nukleinsyrerensing, revers transkripsjon og real-time PCR.

Et positivt signal for den interne kontrollen angir at alle behandlingstrinnene som QIAstat-Dx ME Panel Cartridge utfører, var vellykket.

Et negativt signal for den interne kontrollen negerer ikke eventuelle positive resultater for påviste og identifiserte mål, men det ugyldiggjør alle negative resultater i analysen. Derfor skal testen gjentas hvis signalet for den interne kontrollen er negativt.

Interne kontrollresultater skal tolkes ifølge Tabell 3.

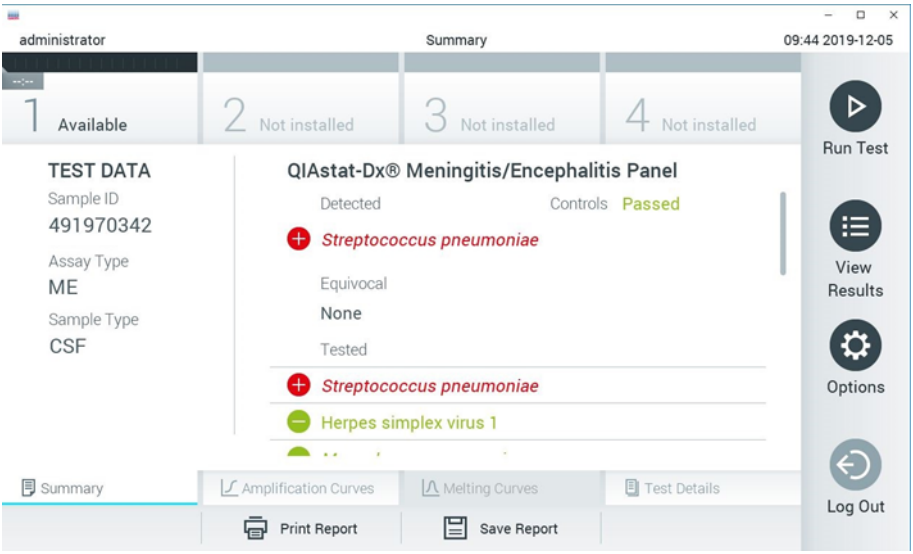
Tabell 3. Tolkning av resultater fra intern kontroll

Kontrollresultat	Forklaring	Tiltak
Passed (Bestått)	Den interne kontrollen ble amplifisert	Kjøringen ble fullført. Alle resultater er gyldige og kan rapporteres. Påviste patogener rapporteres som positive, og ikke-påviste patogener rapporteres som negative.
Mislyktes	Den interne kontrollen mislyktes	Positivt påviste patogener rapporteres, men alle negative resultater (testede, men ikke påviste patogener) er ugyldige. Gjenta testingen ved hjelp av en ny QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.

Merk: Bilder med skjermdumper fra QIAstat-Dx Analyzer 1.0 og QIAstat-Dx Analyzer 2.0 i denne delen er ment som eksempler og representerer ikke de spesifikke patogenresultatene gitt for QIAstat-Dx ME Panel.

Vise resultater med QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0

QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 tolker og lagrer testresultatene automatisk. Etter at QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er støtt ut, vises skjermbildet «Summary» (Sammendrag) for resultater automatisk (Figur 16).

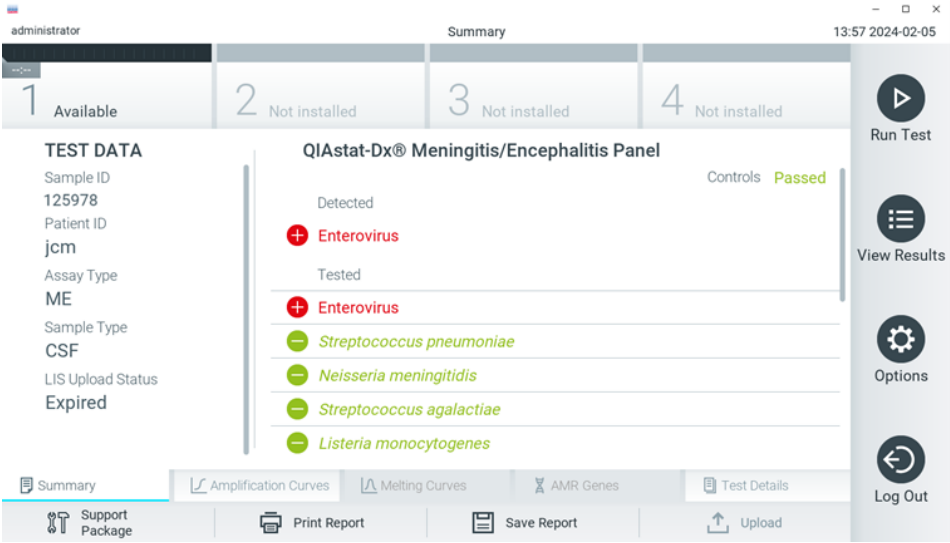


Figur 16. Eksempel på skjermen «Summary» (Sammendrag) for resultater som viser testdata i det venstre panelet og testsammendrag i hovedpanelet på QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Andre faner med mer informasjon er tilgjengelige på dette skjermbildet. Disse fanene forklares i følgende avsnitt:

- **Amplikasjonskurver** («Vise amplifikasjonskurver» på side 49)
- **Smeltekurver** (denne fanen er deaktivert for QIAstat-Dx ME Panel)
- **Testdetaljer** («Se på behandlingsdetaljer» på side 52)

Figur 17 viser skjermbildet for QIAstat-Dx Analyzer 2.0.



Figur 17. Eksempel på skjermen «Summary» (Sammendrag) for resultater som viser testdata i det venstre panelet og testsammendrag i hovedpanelet på QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

QIAstat-Dx Analyzer 2.0 har en ytterligere fane:

- **AMR-gener**: Denne fanen er deaktivert for QIAstat-Dx ME Panel.

Merk: Heretter brukes ekspempelskjermbilder når det refereres til QIAstat-Dx Analyzer 1.0 og/eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 hvor funksjonene som forklares er det samme.

Hoveddelen av skjermbildet inneholde følgende lister og bruker fargekoding og symboler til å angi resultatene:

- Den første listen, under overskriften **Detected** (Påvist), inneholder alle patogener som ble påvist og identifisert i prøven, og som vises etter et ⊕-tegn og er farget rødt.
- Den andre listen, under overskriften **Equivocal** (Tvetydig), brukes ikke. Tvetydige resultater gjelder ikke for QIAstat-Dx ME Panel, og derfor vil listen **Equivocal** (Tvetydig) alltid være tom.
- Den tredje listen, under overskriften **Tested** (Testet), inneholder alle patogener som ble testet i prøven. Patogener som ble påvist og identifisert i prøven, vises etter et ⊕-tegn og er farget rødt. Patogener som ble testet, men ikke påvist, vises etter et ⊖-tegn og er farget grønt. Ugyldige patogener vises også i denne listen.

Merk: Patogenene som ble påvist og identifisert i prøven, vises i både listen **Detected** (Påvist) og **Tested** (Testet).

Hvis testen ikke ble fullført, vises meldingen **Failed** (Mislykket) etterfulgt av den spesifikke feilkoden.

Følgende Test Data (Testdata) vises på venstre side av skjermen:

- Sample ID (Prøve-ID)
- Patient ID (Pasient-ID) (hvis tilgjengelig)
- Assay Type (Analysetype)
- Sample Type (Prøvetype)

Ytterligere data om analysen er tilgjengelige, avhengig av operatørens tilgangsrettigheter, via fanene nederst på skjermen (f.eks. amplifikasjonsplott og testdetaljer).

En rapport med analysedataene kan eksporteres til en ekstern USB-lagringsenhet. Sett USB-enheten inn i en av USB-portene på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0, og trykk på **Save Report** (Lagre rapport) i den nederste linjen på skjermen. Denne rapporten kan senere eksporteres når som helst ved å velge testen i listen **View Results** (Vis resultater).

Rapporten kan også sendes til skriveren ved å trykke på **Print Report** (Skriv ut rapport) i den nederste linjen på skjermen.

Vise amplifikasjonskurver

Hvis du vil vise testamplifikasjonskurver for påviste patogener, trykker du på fanen **Amplification Curves** (Amplifikasjonskurver) (Figur 18).

Figur 18. Skjermbildet «Amplification Curves» (Amplifikasjonskurver) (fanen «PATHOGENS» (Patogener)).

Detaljer om de testede patogenene og kontrollene vises til venstre, og amplifikasjonskurvene vises i midten.

Merk: Hvis «User Access Control» (Brukertilgangskontroll) er aktivert på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 og QIAstat-Dx Analyzer 2.0, er skjermbildet **Amplification Curves** (Amplifikasjonskurver) bare tilgjengelig for operatører med tilgangsrettigheter.

Trykk på fanen **PATHOGENS** (Patogener) på venstre side for å vise plottene som svarer til de testede patogenene. Trykk på pathogen name (patogenets navn) for å velge hvilke patogener som skal vises i amplifikasjonsplottet. Det er mulig å velge enkeltpatogener, flere eller ingen patogener. Hvert patogen på den valgte listen vil bli tildelt en farge som tilsvarer amplifikasjonskurven knyttet til patogenet. Bortvalgte patogener vises i grått.

De tilhørende verdiene for C_T- og endepunktsfluorescens (EP) vises under hvert patogennavn.

Trykk på fanen **CONTROLS** (Kontroller) på venstre side for å se kontrollene i amplifikasjonsplottet. Trykk på sirkelen ved siden av kontrollnavnet for å velge eller velge det bort (Figur 19).

Figur 19. Skjermbildet «Amplification Curves» (Amplifikasjonskurver) (fanen «CONTROLS» (Kontroller)).

Amplifikasjonsplottet viser datakurven for de valgte patogenene eller kontrollene. For å bytte mellom logaritmisk eller lineær skala for Y-aksen, trykker du på knappen Lin (Lineær) eller Log (Logaritmisk) nederst til venstre på plottet.

Skalaen for X-aksen og Y-aksen kan justeres ved bruk av de **blå velgerne** på hver akse. Trykk på og hold inne en blå velger og flytt den til ønsket sted på aksen. Flytt en blå velger til aksens origo for å gå tilbake til standardverdiene.

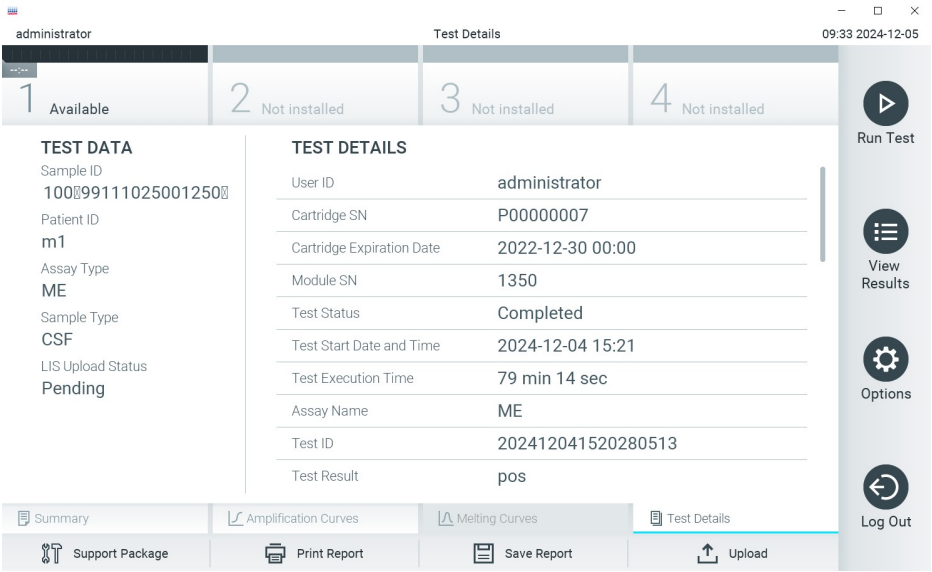
Se på behandlingsdetaljer

Trykk på **Test Details** (Testdetaljer) i fanemenylinjen nederst på berøringsskjermen for å gjennomgå resultatene mer i detalj. Bla ned for å se hele rapporten.

Følgende testdetaljer vises i midten av skjermbildet (Figur 20):

- User ID (Bruker-ID)
- Cartridge SN (Kassettens serienummer)
- Cartridge expiration date (Kassettens utløpsdato)
- SN for modul
- Test Status (Teststatus) (Completed (Fullført), Failed (Mislykket) eller Canceled by operator (Avbrutt av operatør))
- Error Code (Feilkode) (hvis aktuelt)
- Test Start Date and Time (Testens startdato og -tidspunkt)
- Test execution time (Testens utførelsestid)
- Assay Name (Analysenavn)
- Test ID (Test-ID)
- Testresultat
    - **Positive** (Positiv) (hvis minst ett meningitt-/encefalittpatogen påvises/identifiseres)
    - **Negative** (Negativ) (hvis intet meningitt-/encefalittpatogen påvises)
    - **Failed** (Mislykket) (det oppsto en feil eller testen ble avbrutt av brukeren)

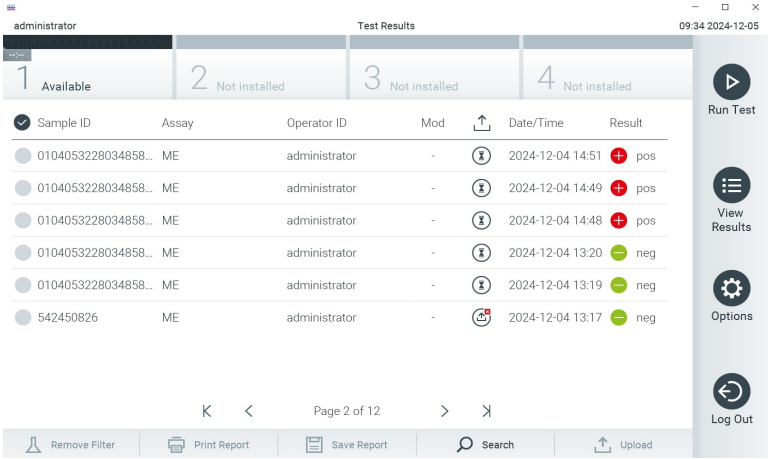
- Liste over analytter testet i analysen, med C_T- og endepunktsfluorescens ved et positivt signal
- Intern kontroll, med C_T- og endepunktsfluorescens



Figur 20. Eksempelskjermbilde som viser testdata på venstre panel og testdetaljer på hovedpanelet.

Bla i resultater fra tidligere behandlinger

Hvis du vil vise resultater fra tidligere tester som er lagret i resultatlisten, trykker du på **View Results** (Vis resultater) i hovedmenylinjen (Figur 21).



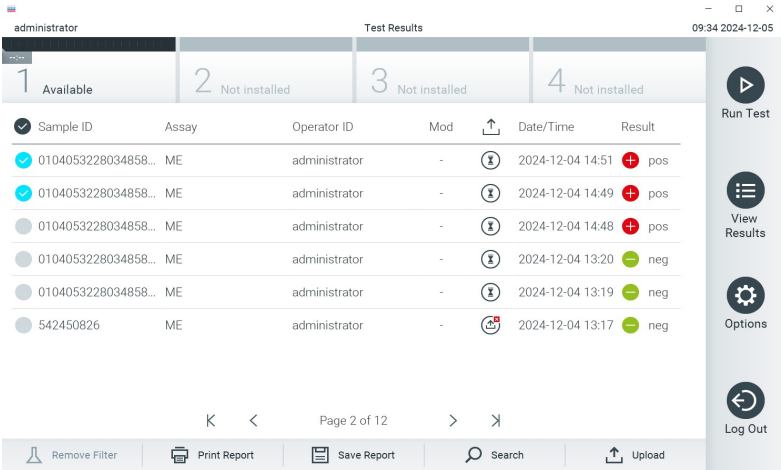
Figur 21. Eksempelskjermbilde for «View Results» (Vis resultater).

Følgende informasjon er tilgjengelig for hver utført test (figur 21):

- Sample ID (Prøve-ID)
- Assay (Analyse) (navn på testanalyse som er «ME» for meningitt-/encefalittpanel)
- Operator ID (Operatør-ID)
- Mod (Modul) (analytisk modul som testen ble utført på)
- Date/Time (Dato/klokkeslett) (dato og klokkeslett da testen ble avsluttet)
- Result (Resultat) (utfall av testen: positiv [pos], negativ [neg], failed [fail] (mislykket) eller successful [suc] (vellykket))

Merk: Hvis «User Access Control» (Brukertilgangskontroll) er aktivert på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 og QIAstat-Dx Analyzer 2.0, vil dataene som brukeren ikke har tilgangsrettigheter til, være skjult med stjerner.

Velg ett eller flere testresultater ved å trykke på den grå sirkelen til venstre for prøve-ID-en. En hake vises ved siden av de valgte resultatene. Velg bort testresultater ved å trykke på denne haken. Hele resultatlisten kan velges ved å trykke på **haken** i øverste rad (Figur 22).



Figur 22. Eksempel på valg av testresultater på skjermbildet «View Results» (Vis resultater).

Trykk hvor som helst i testraden for å vise resultatet for en gitt test.

Trykk på en kolonneoverskrift (f.eks. Sample ID (Prøve-ID)) for å sortere listen i stigende eller synkende rekkefølge i henhold til denne parameteren. Listen kan sorteres etter bare én kolonne av gangen.

Kolonnen Result (Resultat) viser utfallet av hver test (Tabell 4).

Tabell 4. Beskrivelse av testresultatene i skjermbildet «View Results» (Vis resultater)

Utfall	Resultat	Beskrivelse	Tiltak
Positiv	pos	Minst ett patogen er positivt	Se skjermbildet Summary Result (Sammendrag av resultater) eller Result Printout (Resultatutskrift) for patogenspesifikke resultater.
Positiv med advarsel	!pos*	Minst ett patogen er positivt, men den interne kontrollen mislyktes	Se skjermbildet Summary Result (Sammendrag av resultater) eller Result Printout (Resultatutskrift) for patogenspesifikke resultater.
Negativ	neg	Ingen analytter ble påvist	Se skjermbildet Summary Result (Sammendrag av resultater) eller Result Printout (Resultatutskrift) for patogenspesifikke resultater.
Mislyktes	misl.	Testen mislyktes fordi det oppsto en feil, testen ble avbrutt av brukeren, eller ingen patogener ble påvist og den interne kontrollen mislyktes.	Gjenta testen med en ny kassett. Godta resultatene av den gjentatte testen. Hvis feilen vedvarer, må du kontakte QIAGENs tekniske serviceavdeling for å få videre instruksjoner.
Vellykket	vel.	Testen er enten positiv eller negativ, men brukeren har ikke tilgangsrettigheter til å vise testresultatene.	Logg inn fra en brukerprofil med rettigheter til å vise resultatene.

Trykk på **Save Report** (Lagre rapport) for å lagre rapportene for de valgte resultatene i PDF-format til en ekstern USB-lagringsenhet.

Velg rapporttype: **List of Tests** (Liste over tester) eller **Test Reports** (Testrapporter).

Trykk på **Search** (Søk) for å søke i testresultatene etter Sample ID (Prøve-ID), Assay (Analyse) og Operator ID (Operatør-ID). Angi søkestrengen med det virtuelle tastaturet, og trykk på **Enter** for å starte søket. Bare registreringene som inneholder søketeksten, vises i søkeresultatene.

Hvis resultatlisten er filtrert, vil søket bare gjelde den filtrerte listen.

Trykk og hold på en kolonneoverskrift for å påføre et filter basert på den parameteren. For noen parametere, f.eks. Sample ID (Prøve-ID), vises det virtuelle tastaturet slik at du kan legge inn søkestrengen for filteret.

For andre parametere, f.eks. Assay (Analyse), åpnes en dialogboks med en liste over analyser som er lagret i registeret. Velg en eller flere analyser for å filtrere testene som ble utført med de valgte analysene.

-Symbolet til venstre for en kolonneoverskrift viser at kolonnens filter er aktivt.

Du kan fjerne et filter ved å trykke på Remove Filter (Fjern filter) i undermenylinjen.

Eksportere resultater til en USB-enhet

Fra en fane i skjermbildet «View Results» (Vis resultater) velger du **Save Report** (Lagre rapport) for å eksportere og lagre en kopi av testresultatene i PDF-format til en USB-stasjon (Figur 23 til Figur 24). USB-porten er plassert foran på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 og QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Tolkningen av resultatene i PDF-filen er angitt i Tabell 5 nedenfor.

Tabell 5. Tolkning av testresultater i PDF-rapporter

	Utfall	Symbol	Beskrivelse
Patogenresultat	Påvist	+	Patogen påvist
	Ikke påvist	Ikke noe symbol	Patogen ikke påvist
	Ugyldig	Ikke noe symbol	Den interne kontrollen mislyktes. Det er et ikke gyldig resultat for dette målet, og prøven må testes på nytt
Teststatus	Completed (Fullført)	✓	Testen ble fullført, og den interne kontrollen og/eller ett eller flere mål ble påvist
	Mislyktes	✕	Testen mislyktes
Interne kontroller	Bestått	✓	Den interne kontrollen besto
	Mislyktes	✕	Den interne kontrollen mislyktes

QIAstat-Dx® ME Panel

www.qiagen.com

TEST REPORT

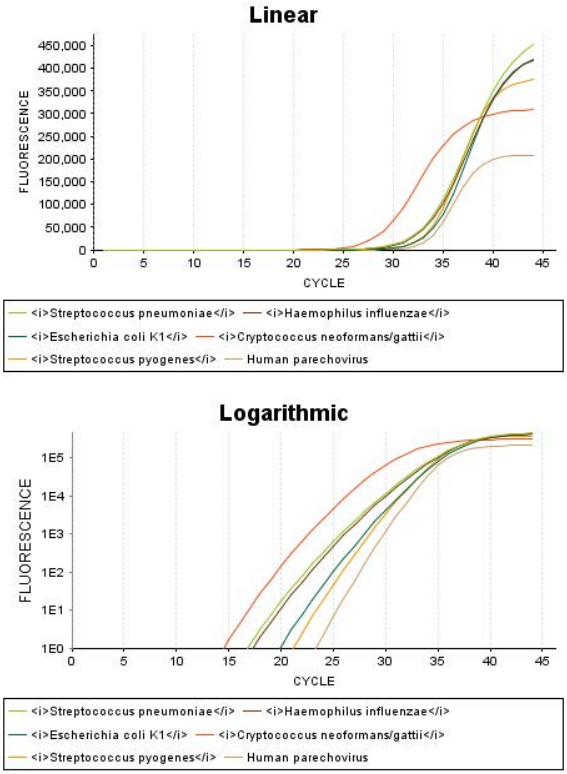
Patient ID mix2 **Sample ID** 440300360 **Test Time** 2024-02-21 15:50

Detected
- **Human parechovirus**
- ***Escherichia coli K1***
- ***Haemophilus influenzae***
- ***Streptococcus pneumoniae***
- ***Streptococcus pyogenes***
- ***Cryptococcus neoformans/gattii***

User administrator **Test Status** Completed
Internal Controls Passed

RESULT DETAILS				Ct / EP
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	*Escherichia coli K1*	32.5 / 417,257
	+	Detected	*Haemophilus influenzae*	31.3 / 420,165
		Not detected	*Listeria monocytogenes*	-- / --
		Not detected	*Mycoplasma pneumoniae*	-- / --
		Not detected	*Neisseria meningitidis*	-- / --
		Not detected	*Streptococcus agalactiae*	-- / --
	+	Detected	*Streptococcus pneumoniae*	31.2 / 451,409
	+	Detected	*Streptococcus pyogenes*	32.3 / 374,213
Fungi & Yeast	+	Detected	*Cryptococcus neoformans/gattii*	26.8 / 309,019
Controls	+	Detected	IC	30.8 / 432,131

Figur 23. Prøvetestrapport



Figur 24. Prøvetestrapport som viser analysedata.

Skrive ut resultater

Pass på at en skriver er koblet til QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0, og at riktig driver er installert. Trykk på **Print Report** (Skriv ut rapport) for å sende en kopi av PDF-testresultatene til skriveren.

Resultat av patogen tolkning

Et resultat for en meningitt-/encefalittorganisme tolkes som **Positive** (Positiv) når den tilsvarende PCR-analysen er positiv.

Begrensninger

- Resultater fra QIAstat-Dx ME Panel skal ikke brukes som eneste grunnlag for diagnose, behandling eller andre pasientbehandlingsbeslutninger.
- Positive resultater utelukker ikke koinfeksjon med organismer som ikke inngår i QIAstat-Dx ME Panel. Agenset eller agensene som er påvist, er kanskje ikke den definitive årsaken til sykdommen.
- Ikke alle agenser for CNS-infeksjon påvises av denne testen, og sensitivitet ved klinisk bruk kan avvike fra det som står beskrevet i pakningsvedlegget.
- QIAstat-Dx ME Panel er ikke beregnet på testing av prøver tatt fra inneliggende medisinske CNS-enheter.
- Et negativt resultat med QIAstat-Dx ME Panel utelukker ikke syndromets smittefarlige art. Negative resultater kan komme av en rekke faktorer og kombinasjoner av disse, inkludert feil håndtering av prøver, variasjon i nukleinsyresekvensene analysen retter seg mot, infeksjon av organismer som ikke er inkludert i analysen, organismenivåer av inkluderte organismer som er under analysens deteksjonsgrense, samt bruk av visse legemidler, terapier eller agenser.
- QIAstat-Dx ME Panel er ikke beregnet for testing av andre prøver enn de som er beskrevet i denne bruksanvisningen. Testens ytelsesegenskaper er kun etablert med CSF.
- QIAstat-Dx ME Panel er beregnet brukt i forbindelse med standardbehandling (f.eks. kultur for organismegjenfinning, serotyping og/eller antimikrobiell følsomhetstesting). Resultatene fra QIAstat-Dx ME Panel må tolkes av kvalifisert helsepersonale i sammenheng med alle relevante kliniske, laboratoriemessige og epidemiologiske funn.

- QIAstat-Dx ME Panel kan bare brukes med QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.
- QIAstat-Dx ME Panel er en kvalitativ analyse og gir ikke en kvantitativ verdi for påviste organismer.
- Bakterielle, virale og fungale nukleinsyrer kan vedvare in vivo, selv om organismen ikke er levedyktig eller smittefarlig. Påvisning av en målmarkør betyr ikke at den tilhørende organismen er den kausative agensen for infeksjonen eller de kliniske symptomene.
- Påvisning av bakterielle, virale og fungale nukleinsyrer avhenger av at prøvene er riktig tatt, håndtert, transportert, oppbevart og lastet inn i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Feil operasjoner for noen av de ovennevnte prosessene kan gi feilaktige resultater, inkludert falskt positive eller falskt negative resultater.
- Analysens sensitivitet og spesifisitet for de spesifikke organismene og for alle organismene kombinert, er iboende ytelsesparametere for en gitt analyse, og varierer ikke avhengig av prevalens. Til sammenligning er både de negative og positive prediktive verdiene av et testresultat avhengig av sykdommens/organismens prevalens. Merk at en høyere prevalens fremmer den positive prediktive verdien til et testresultat, mens en lavere prevalens fremmer den negative prediktive verdien til et testresultat.
- Utilsiktet kontaminering av cerebrospinalvæskeprøven med *Propionibacterium acnes* – en vanlig symbiotisk organisme i hudfloraen – kan generere et uventet signal (lavt positivt) for *Mycoplasma pneumoniae*- målet i QIAstat- Dx ME Panel. Standard håndtering av cerebrospinalvæskeprøver skal forhindre denne mulige kontamineringen.
- Resultater oppnådd under koinfeksjonsstudie i den analytiske verifiseringen viser en potensiell hemming av HSV1-påvisning når *S. pneumoniae* er til stede i samme prøve. Siden denne effekten ble observert selv ved lave konsentrasjoner av *S. pneumoniae*, bør

* DiagCORE Analyzer-instrumenter som kjører versjon 1.4 av QIAstat-Dx eller nyere, kan brukes som et alternativ til QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

negative resultater for HSV1 i positive *S. pneumoniae*-prøver tolkes med forsiktighet. Den motsatte effekten (hemming av *S. pneumoniae* når HSV1 er til stede i samme prøve) ble ikke observert ved høyeste testede konsentrasjon av HSV1 (1,00E+05 $TCID_{50}$/mL).

- Det er viktig å følge standard praksis for mikrobiologilaboratorier, fordi patogendeteksjonen for QIAstat-Dx ME Panel er følsom, og for å forhindre kontaminering av prøven. Personell på kliniske laboratorier kan være en kilde til patogener (f.eks. *S. pneumoniae og H. influenzae,* HSV-1) som kan påvises av QIAstat-Dx ME Panel.
- Kontaminering av prøven kan skje under prøvetaking, prøvetransport eller analyse. Det anbefales å følge beste praksis for prøvehåndtering og testprosedyrer for å minimere risikoen for kontaminering som kan føre til falskt positive resultater. Flere forholdsregler kan inkludere ekstra personlig verneutstyr, for eksempel munnbind, spesielt når du har tegn eller symptomer på luftveisinfeksjon eller aktivt herpessår/feberblemme.
- Bare *E. coli*-stammer som har K1-kapselantigenet vil bli påvist. Alle andre *E. coli*-stammer/serotyper vil ikke bli påvist.
- Kun innkapslede stammer av *N. meningitidis* vil bli oppdaget. Uinnkapslet *N. meningitidis* vil ikke bli oppdaget.

Ytelsesegenskaper

Analytisk ytelse

Den analytiske ytelsen som vises nedenfor, ble demonstrert ved bruk av QIAstat-Dx Analyzer 1.0. QIAstat-Dx Analyzer 2.0 bruker de samme analytiske modulene som QIAstat-Dx Analyzer 1.0, og ytelsen påvirkes derfor ikke av QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Deteksjonsgrense

Deteksjonsgrensen (Limit of Detection, LoD) er definert som den laveste konsentrasjonen der ≥95 % av testede prøver ga et positivt resultat.

LoD for hvert patogen for QIAstat-Dx ME Panel ble vurdert ved å analysere fortynninger av analytiske prøver klargjort fra stamløsninger fra kommersielle leverandører (ZeptoMetrix® og ATCC®).

LoD-konsentrasjonen ble bestemt for totalt 40 patogenstammer. LoD for QIAstat-Dx ME Panel ble bestemt per analytt ved hjelp av utvalgte stammer som representerer individuelle patogener som er mulige å påvise med QIAstat-Dx ME Panel. Alle prøvefortynninger ble fremstilt ved bruk av kunstig CSF. For å bekrefte den etablerte LoD-konsentrasjonen var den nødvendige deteksjonsraten for alle replikater ≥ 95 %. Ytterligere testing av prøver fremstilt med negativ klinisk CSF ble utført for å vurdere ekvivalens.

Minst 4 forskjellige kassetter og minst 3 forskjellige QIAstat-Dx Analyzer ble brukt for LoD-bestemmelse for hvert patogen.

Individuelle LoD-verdier for hvert QIAstat-Dx ME Panel-mål vises i Tabell 6.

Tabell 6. Resultater for deteksjonsgrense (LoD)

Patogen	Stamme	Leverandør	LoD-kon-sentrasjon*	Enheter	Påvisningsrate
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. (Stamme: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	$TCID_{50}$/ml	29/30
Escherichia coli K1	Stamme C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	3,48E+02	CFU/ml	30/30
Escherichia coli K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	7,86E+02	CFU/ml	30/30
Haemophilus influenzae	Type b (innkapslet)	ATCC	3,16E+02	CFU/ml	32/32
Haemophilus influenzae	Type e [stamme AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E+03	CFU/ml	30/30
Listeria monocytogenes	Type 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E+03	CFU/ml	30/30
Listeria monocytogenes	Type 4b. Stamme Li 2	ATCC	2,10E+04**	CFU/ml	20/20
Neisseria meningitidis (innkapslet)	Serotype B. M2092	ATCC	8,28E-02	CFU/ml	31/32
Neisseria meningitidis (innkapslet)	Serotype Y. M-112 [BO-6]	ATCC	1,33E+01	CFU/ml	30/30
Streptococcus agalactiae	Z019	ZeptoMetrix	1,75E+03	CFU/ml	31/31
Streptococcus agalactiae	G19 gruppe B	ATCC	3,38E+03	CFU/ml	29/30

Tabell 6. Resultater for deteksjonsgrense (LoD) (fortsatt)

Patogen	Stamme	Leverandør	LoD-kon-sentrasjon*	Enheter	Påvisningsrate
Streptococcus pneumoniae	19F	ZeptoMetrix	7,14E+02	CFU/ml	29/30
Streptococcus pneumoniae	Serotype 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E-01	CFU/ml	29/29
Streptococcus pyogenes	Z472; Serotype M1	ZeptoMetrix	1,80E+03	CFU/ml	30/30
Streptococcus pyogenes	Bruno [CIP 104226]	ATCC	9,10E+01	CFU/ml	31/31
Mycoplasma pneumoniae	PI 1428	ATCC	9,48E+01	CFU/ml	31/31
Mycoplasma pneumoniae	M129	ZeptoMetrix	9,99E+01	CCU/ml	30/30
Cytomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E+00	$TCID_{50}$/ml	30/30
Cytomegalovirus	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, art A. Stamme 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, art B	ZeptoMetrix	4,36E+01	$TCID_{50}$/ml	28/29
Enterovirus C	Coxsackievirus A17, art C. Stamme G-12	ATCC	1,58E+01	$TCID_{50}$/ml	30/30
Enterovirus C	Coxsackievirus A24. Stamme DN-19	ATCC	4,99E+00	$TCID_{50}$/ml	30/30
Enterovirus D	EV 70, art D, stamme J670/71	ATCC	4,99E+01	$TCID_{50}$/ml	30/31

Tabell 6. Resultater for deteksjonsgrense (LoD) (fortsatt)

Patogen	Stamme	Leverandør	LoD-konsentrasjon*	Enheter	Påvisningsrate
Enterovirus D	Enterovirus D68. Stamme US/MO/14-18947	ATCC	5,06E+02	$TCID_{50}$/ml	30/30
HHV-6	HHV-6A. (Stamme: GS) lysat	ZeptoMetrix	3,13E+04	kopier/ml	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Stamme: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E+04	kopier/ml	30/30
HPeV	Serotype 1. Stamme Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	$TCID_{50}$/ml	31/31
HPeV	Serotype 3	ZeptoMetrix	3,38E+01	$TCID_{50}$/ml	30/30
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	1,71E+03	kopier/ml	30/30
VZV	Oka	ATCC	5,00E-02	$TCID_{50}$/ml	31/31
Cryptococcus neoformans	Serotype D-stamme WM629, type VNIV	ATCC	2,21E+03	CFU/ml	31/31
Cryptococcus neoformans	*C. neoformans* H99	ATCC	1,64E+02	CFU/ml	31/31
Cryptococcus gattii	Serotype B-stamme R272, type VGIIb	ATCC	1,32E+04	CFU/ml	30/30
Cryptococcus gattii	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E+03	CFU/ml	29/29

* Den høyeste LoD-en er rapportert.

** Høyeste LoD ble oppnådd i kunstig CSF.

Inklusivitet (analytisk reaktivitet)

Inklusivitetsstudien (analytisk reaktivitet) utvidet listen over patogenstammer som ble testet under studien av deteksjonsgrensen (LoD – Limit of Detection) for QIAstat-Dx ME Panel, for å

bekrefte reaktiviteten til deteksjonssystemet i nærvær av forskjellige stammer av samme organismer i en konsentrasjon nær eller over respektive LoD.

En rekke klinisk relevante stammer av hver målorganisme i QIAstat-Dx ME Panel (inklusivitetsstammer) som representerte undertyper av organismer, stammer og serotyper med ulik tidsmessig og geografisk diversitet for hver analytt, ble inkludert i studien. Analytisk reaktivitet (inklusivitet) ble utført i to trinn:

- *In vitro*-testing: analytiske prøver for hvert mål inkludert i QIAstat-Dx ME Panel ble testet for å vurdere analysens reaktivitet. En samling av 187 prøver som er representative for relevante stammer, subtyper, serotyper og genotyper for de forskjellige organismene (f.eks. en rekke forskjellige meningitt-/encefalittstammer isolert fra hele verden og i forskjellige kalenderår), ble inkludert i studien Tabell 7). Alle inklusivitetsstammer som ble testet som del av studien, ble påvist av panelet.
- *In silico*-analyse: Det ble utført *in silico*-analyse for å predikere reaktiviteten til alle primer-probe-oligonukleotidsekvensene i panelet mot offentlig tilgjengelige sekvensdatabaser for å påvise eventuelle kryssreaksjoner eller uventet påvisning av et primersett. I tillegg ble stammer som ikke var tilgjengelige for *in vitro*-testing, inkludert i *in silico*-analysen for å bekrefte den forventede inklusiviteten av de ulike stammene av de samme organismene (Tabell 8). *In silico*-analysen bekreftet inklusivitet (ingen kritiske mønstre som forårsaker negativ innvirkning) for alle eksisterende stammer til målet for QIAstat-Dx ME Pane, inkludert alle relevante undertyper definert av panelorganismen.

Basert på *in vitro*- og *i silico*-analyse, er primere og prober til QIAstat-Dx ME Panel inkluderende for klinisk utbredte og relevante stammer av hvert patogen. Alle inklusivitetsstammer som ble testet som del av studien, ble påvist av panelet. Inklusivitet ble bekreftet av *i silico*-analyse (ingen kritiske mønstre som forårsaker negativ innvirkning) for alle eksisterende stammer av målet til QIAstat-Dx ME Panel.

Tabell 7. Inklusivitet i in vitro-tester for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel Assay. Stammer i fet skrift ble testet i LoD-studiene.

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	x LoD
***Escherichia coli* K1**	**Stamme C5 [Bort]; O18ac:K1:H7**	**ATCC**	**700973**	**1x**
***Escherichia coli* K1**	**NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7**	**ATCC**	**11775**	**1x**
Escherichia coli K1	Sc15 02:K1:H6	ATCC	11101	1x
Escherichia coli K1	O-16, F1119-41. Serotype O15:K1:H-	BEI Resources	NR-17674	0,3x
Escherichia coli K1	O-2, U9-41	BEI Resources	NR-17666	1 x
Escherichia coli K1	Stamme Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9007	1 x
Escherichia coli K1	Stamme H61; O45:K1:H10	NCTC	9045	0,3x
Escherichia coli K1	0,1285; O18:H7:K1	ZeptoMetrix	0804140	1 x
Escherichia coli K1	NCDC F 11119-41	ATCC	23511	3x
Escherichia coli K1	O7:K1:H-	CCUG	28	3x
Haemophilus influenzae	**Type e [stamme AMC 36-A-7]**	**ATCC**	**8142**	**1x**
Haemophilus influenzae	**Type b (innkapslet)**	**ATCC**	**10211**	**1x**
Haemophilus influenzae	L-378	ATCC	49766	0,1x
Haemophilus influenzae	Ikke typbar [stamme Rd KW20]	ATCC	51907	0,3x
Haemophilus influenzae	Ikke typbar [stamme 180-a]	ATCC	11116	1 x
Haemophilus influenzae	Type a [stamme AMC 36-A-3]	ATCC	9006	0,1x
Haemophilus influenzae	Type d [stamme AMC 36-A-6]	ATCC	9008	0,3x

Tabell 7. Inklusivitet i in vitro-tester for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel Assay. Stammer i fet skrift ble testet i LoD-studiene. (fortsatt)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	x LoD
Haemophilus influenzae	Type f [stamme GA-1264]	ATCC	700223	1 x
Haemophilus influenzae	Type c [stamme C 9007]	ATCC	49699	0,1x
Haemophilus influenzae	Rab-stamme	ATCC	31512	0,3x
Listeria monocytogenes	**Type 4b. Stamme Li 2**	**ATCC**	**19115**	**1x**
Listeria monocytogenes	**Type ½b**	**ZeptoMetrix**	**801534**	**1x**
Listeria monocytogenes	Type 4b	ZeptoMetrix	0804339	1 x
Listeria monocytogenes	FSL J2-064	BEI Resources	NR-13237	1 x
Listeria monocytogenes	Gibson	ATCC	7644	1 x
Listeria monocytogenes	1071/53 Serotype 4b	ATCC	13932	3x
Listeria monocytogenes	Type 1/2a. Stamme 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3x
Listeria monocytogenes	Serotype 4a	ZeptoMetrix	0801508	1 x
Listeria monocytogenes	Serotype 1/2a	ATCC	19111	0,3x
Listeria monocytogenes	Li 23. Serotype 4a	ATCC	19114	1 x
***Neisseria meningitidis* (innkapslet)**	**Serotype Y. M-112 [BO-6]**	**ATCC**	**35561**	**1x**
***Neisseria meningitidis* (innkapslet)**	**Serotype B. M2092**	**ATCC**	**13090**	**1x**
Neisseria meningitidis (innkapslet)	79 Eur. Serogruppe B	ATCC	23255	0,3x
Neisseria meningitidis (innkapslet)	Serogruppe C, M1628	ATCC	13102	0,3x

Tabell 7. Inklusivitet i in vitro-tester for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel Assay. Stammer i fet skrift ble testet i LoD-studiene. (fortsatt)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	x LoD
Neisseria meningitidis (innkapslet)	sekvens med variant ctrA-gen	IDT	gBlock	0,1x
Neisseria meningitidis (innkapslet)	Serotype B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1x
Neisseria meningitidis (innkapslet)	Serotype D. M158 [37A]	ATCC	13113	1 x
Neisseria meningitidis (innkapslet)	W135	ATCC	43744	0,1x
Neisseria meningitidis (innkapslet)	Serogruppe A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3x
Neisseria meningitidis (innkapslet)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3x
Streptococcus agalactiae	**G19 gruppe B**	**ATCC**	**13813**	**1x**
Streptococcus agalactiae	**Z019**	**ZeptoMetrix**	**801545**	**1x**
Streptococcus agalactiae	MNZ929	BEI Resources	NR-43898	0,3x
Streptococcus agalactiae	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3x
Streptococcus agalactiae	M-732. Serotype III.	ATCC	31475	0,1x
Streptococcus agalactiae	2603 V/R. Serotype V	ATCC	BAA-611	0,1x
Streptococcus agalactiae	Serotype III. Typestamme D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3x
Streptococcus agalactiae	3139 [CNCTC 1/82] Serotype IV	ATCC	49446	0,3x

Tabell 7. Inklusivitet i in vitro-tester for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel Assay. Stammer i fet skrift ble testet i LoD-studiene. (fortsatt)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	x LoD
Streptococcus agalactiae	Typestamme H36B - type Ib	ATCC	12401	0,1x
Streptococcus agalactiae	D136C(3). Lancefields gruppe B | Type III	CCUG	29782	0,3x
Streptococcus agalactiae	CDC SS700 [A909; 5541], type 1c	ATCC	27591	0,1x
Streptococcus pneumoniae	**19F**	**ZeptoMetrix**	**801439**	**1x**
Streptococcus pneumoniae	**Serotype 1. NCTC 7465**	**ATCC**	**33400**	**1x**
Streptococcus pneumoniae	DCC1476 [Sweden 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3x
Streptococcus pneumoniae	Diplococcus pneumoniae; type 3. Stamme [CIP 104225]	ATCC	6303	1 x
Streptococcus pneumoniae	Serotype 19A. Hungary 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1 x
Streptococcus pneumoniae	Serotype 11A. Type 43	ATCC	10343	0,3x
Streptococcus pneumoniae	Z319; Serotype 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3x
Streptococcus pneumoniae	Serotype 14. VH14	ATCC	700672	1 x
Streptococcus pneumoniae	Serotype 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1 x
Streptococcus pneumoniae	Serotype 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1 x
Streptococcus pyogenes	**Z472; Serotype M1**	**ZeptoMetrix**	**804351**	**1x**

Tabell 7. Inklusivitet i in vitro-tester for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel Assay. Stammer i fet skrift ble testet i LoD-studiene. (fortsatt)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	x LoD
Streptococcus pyogenes	**Bruno [CIP 104226]**	**ATCC**	**19615**	**1x**
Streptococcus pyogenes	C203 – type 3	ATCC	12384	0,3x
Streptococcus pyogenes	Gruppe a, type 14	ATCC	12972	1 x
Streptococcus pyogenes	Gruppe a, type 23	ATCC	8133	0,3x
Streptococcus pyogenes	Z018; serotype M58	ZeptoMetrix	0801512	10x
Streptococcus pyogenes	Lancefields gruppe A / C203 S	ATCC	14289	0,1x
Streptococcus pyogenes	Gruppe a, type 12. Typestamme T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1 x
Streptococcus pyogenes	NCTC 8709 (type 6 glossy)	ATCC	12203	0,1x
Streptococcus pyogenes	Serotype M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100x
Mycoplasma pneumoniae	**M129**	**ZeptoMetrix**	**801579**	**1x**
Mycoplasma pneumoniae	**PI 1428**	**ATCC**	**29085**	**1x**
Mycoplasma pneumoniae	FH-stamme av Eaton-agens [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1x
Mycoplasma pneumoniae	UTMB-10P	ATCC	49894	0,3x
Mycoplasma pneumoniae	MAC	ATCC	15492	0,1x

Tabell 7. Inklusivitet i in vitro-tester for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel Assay. Stammer i fet skrift ble testet i LoD-studiene. (fortsatt)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	x LoD
Enterovirus	**A6, art A. stamme Gdula**	**ATCC**	**VR-1801**	**1x**
Enterovirus	**Coxsackievirus A16**	**ZeptoMetrix**	**0810107CF**	**1x**
Enterovirus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1x
Enterovirus	A2 Fl [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0,3x
Enterovirus	A12 - Texas 12	ATCC	VR-170	1 x
Enterovirus	Art A, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1x
Enterovirus	Art A, serotype EV-A71 (2003-isolat)	ZeptoMetrix	0810236CF	1 x
Enterovirus	Tainan/4643/1998	BEI Resources	NR-471	0,1x
Enterovirus	Enterovirus 71. Stamme H	ATCC	VR-1432	0,3x
Enterovirus	A7 - 275/58	ATCC	VR-673	0,3x
Enterovirus	**Coxsackievirus A9, art B**	**ZeptoMetrix**	**0810017CF**	**1x**
Enterovirus	**Coxsackievirus B5**	**ZeptoMetrix**	**0810019CF**	**1x**
Enterovirus	Art B, Echovirus 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3x
Enterovirus	Art B, serotype CV-B1, stamme Conn-5	ATCC	VR-28	1 x
Enterovirus	Art B, Echovirus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3x
Enterovirus	Art B, Coxsackievirus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3x
Enterovirus	Echovirus 18 Stamme H07218 472	NCTC	0901047v	3x
Enterovirus	Coxsackievirus B4	ZeptoMetrix	0810075CF	1 x
Enterovirus	Art B, serotype E-11	ATCC	VR-41	3x
Enterovirus	Art B, serotype CV-B2. Stamme Ohio-1	ATCC	VR-29	1 x
Enterovirus	**Coxsackievirus A17, art C. stamme G-12**	**ATCC**	**VR-1023**	**1x**

Tabell 7. Inklusivitet i in vitro-tester for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel Assay. Stammer i fet skrift ble testet i LoD-studiene. (fortsatt)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	x LoD
Enterovirus	**Art C, Coxsackievirus A24. Stamme DN-19**	**ATCC**	**VR-583**	**1x**
Enterovirus	Art C, Coxsackievirus A21. Stamme Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3x
Enterovirus	Art C, A11-Belgia-1	ATCC	VR-169	0,1x
Enterovirus	Art C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10x
Enterovirus	Art C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1x
Enterovirus	Art C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3x
Enterovirus	Art C, CV-A21. Stamme H06452 472	NCTC	0812075v	0,3x
Enterovirus	Art C, CV-A21. Stamme H06418 508	NCTC	0812074v	0,3x
Enterovirus	Art C, A20 IH35	IDT	gBlock	1 x
Enterovirus	**Art D, Enterovirus D68. Stamme US/MO/14-18947**	**ATCC**	**VR-1823**	**1x**
Enterovirus	**EV 70, art D, stamme J670/71**	**ATCC**	**VR-836**	**1x**
Enterovirus	Art D, Enterovirus D68. USA/2018-23089	BEI Resources	NR-51998	1 x
Enterovirus	Art D, D68. Stamme F02-3607 Corn	ATCC	VR-1197	0,3x
Enterovirus	Art D, Type 68. 2007-isolat	ZeptoMetrix	0810237CF	1 x
Enterovirus	Art D, Enterovirus D68. Stamme US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3x
Enterovirus	Art D, Enterovirus D68. Stamme Fermon	ATCC	VR-1826	1 x
Enterovirus	Art D, type 68 hovedgruppe (09/2014-isolat 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1 x
Enterovirus	Art D, Enterovirus D68. US/MO/14-18949	BEI Resources	NR-49130	0,3x
Enterovirus	Art D, Enterovirus D68. Stamme US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1 x

Tabell 7. Inklusivitet i in vitro-tester for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel Assay. Stammer i fet skrift ble testet i LoD-studiene. (fortsatt)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	x LoD
Cryptococcus gattii	**Serotype B-stamme R272, type 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	BEI Resources	NR-50184	0,1x
Cryptococcus gattii	Alg166	BEI Resources	NR-50195	0,01x
Cryptococcus gattii	Alg254	BEI Resources	NR-50198	0,01x
Cryptococcus gattii	Serotype C-stamme WM779, type VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3x
Cryptococcus gattii	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01x
Cryptococcus gattii	Serotype B-stamme WM161, type VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1x
Cryptococcus gattii	Serotype B-stamme WM179, type VGI	ATCC	MYA-4560	0,01x
Cryptococcus neoformans	**Serotype D-stamme WM629, type VNIV**	**ATCC**	**MYA-4567**	**1x**
Cryptococcus neoformans	**C. neoformans H99**	**ATCC**	**208821**	**1x**
Cryptococcus neoformans	var. Grubii.Stamme D	ATCC	13690	3x
Cryptococcus neoformans	NIH9hi90	BEI Resources	NR-50335	0,3x
Cryptococcus neoformans	Var grubiiYL99α	BEI Resources	NR-48776	0,1x
Cryptococcus neoformans	Serotype AD-stamme WM628, type VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1x
Cryptococcus neoformans	Serotype A	ZeptoMetrix	0801803	0,1x

Tabell 7. Inklusivitet i in vitro-tester for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel Assay. Stammer i fet skrift ble testet i LoD-studiene. (fortsatt)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	x LoD
Cryptococcus neo-formans	NIH306	BEI Resources	NR-50332	0,1x
Cryptococcus neo-formans	Type stamme, CBS 132	ATCC	32045	0,3x
Cryptococcus neo-formans	Serotype A-stamme WM148, type VNI	ATCC	MYA-4564	0,1x
Herpes simplex virus 1	**Macintyre**	**ZeptoMetrix**	**0810005CF**	**1x**
Herpes simplex virus 1	**HF**	**ATCC**	**VR-260**	**1x**
Herpes simplex-virus 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3x
Herpes simplex-virus 1	KOS	ATCC	VR-1493	1 x
Herpes simplex-virus 1	Isolat 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3x
Herpes simplex-virus 1	F	ATCC	VR-733	1 x
Herpes simplex-virus 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1x
Herpes simplex-virus 1	P6	NCTC	1806147v	3x
Herpes simplex-virus 1	17+	NCTC	0104151v	1x
Herpes simplex-virus 1	P5A	NCTC	1806145v	1 x
Herpes simplex-virus 2	**HSV-2. (Stamme: MS)**	**ZeptoMetrix**	**0810006CF**	**1x**
Herpes simplex-virus 2	**G**	**ATCC**	**VR-734**	**1x**
Herpes simplex-virus 2	Isolat 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1x
Herpes simplex-virus 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1x
Herpes simplex-virus 2	Isolat 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3x
Herpes simplex-virus 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1x
Herpes simplex-virus 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1 x

Tabell 7. Inklusivitet i in vitro-tester for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel Assay. Stammer i fet skrift ble testet i LoD-studiene. (fortsatt)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	x LoD
Herpes simplex-virus 2	Isolat 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3x
Herpes simplex-virus 2	131596	NCTC	0406272v	0,3x
Herpes simplex-virus 2	Isolat 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	0,3x
Cytomegalovirus	**Davis**	**ATCC**	**VR-807**	**1x**
Cytomegalovirus	**AD-169**	**ZeptoMetrix**	**0810003CF**	**1x**
Cytomegalovirus	Towne	ATCC	VR-977	0,1x
Cytomegalovirus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3x
Cytomegalovirus	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1x
Cytomegalovirus	Toledo	NCTC	0302162v	0,3x
Cytomegalovirus	Merlin	ATCC	VR-1590	0,1x
Humant herpesvirus 6	**HHV-6B. (Stamme: Z29)**	**ZeptoMetrix**	**0810072CF**	**1x**
Humant herpesvirus 6	**HHV-6A. (Stamme: GS) lysat**	**ZeptoMetrix**	**0810529CF**	**1x**
Humant herpesvirus 6	6a. Stamme U1102	NCTC	0003121v	0,3x
Humant herpesvirus 6	6B – stamme SF	ATCC	VR-1480	0,3x
Humant herpesvirus 6	6B – stamme HST	NCTC	0006111v	1 x
Humant herpesvirus 6	Humant β-lymfotrop virus, stamme GS	ATCC	VR-2225	0,3x
Humant parechovirus	**Serotype 1. Stamme Harris**	**ZeptoMetrix**	**0810145CF**	**1x**
Humant parechovirus	**Serotype 3**	**ZeptoMetrix**	**0810147CF**	**1x**
Humant parechovirus	Serotype 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1x
Humant parechovirus	Serotype 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1 x
Humant parechovirus	Type 3. Stamme US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3x

Tabell 7. Inklusivitet i in vitro-tester for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel Assay. Stammer i fet skrift ble testet i LoD-studiene. (fortsatt)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	x LoD
Humant parechovirus	Parechovirus A3. Stamme US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1 x
Humant parechovirus	Serotype 2. Williamson-stamme	ZeptoMetrix	0810146CF	1 x
Humant parechovirus	Serotype 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1x
Varicella zoster-virus	**Ellen**	**ZeptoMetrix**	**0810171CF**	**1x**
Varicella zoster-virus	**Oka**	**ATCC**	**VR-1832**	**1x**
Varicella zoster-virus	Webster	ATCC	VR-916	10x
Varicella zoster-virus	Isolat A	ZeptoMetrix	0810172CF	10x
Varicella zoster-virus	Isolat B	ZeptoMetrix	0810173CF	1 x
Varicella zoster-virus	Stamme 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10x
Varicella zoster-virus	Stamme 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1 x
Varicella zoster-virus	Stamme 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1 x
Varicella zoster-virus	Stamme 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1x
Varicella zoster-virus	Isolat D	ZeptoMetrix	0810175CF	1x

Tabell 8. Inklusivitet *i silikon* testresultater

Patogen	Klinisk relevante stammer/subtyper påvist
S. pneumoniae	Ingen biologisk underklassifisering – alle genomsekvenser tilgjengelig i databaser oppdaget
HSV1	Ingen biologisk underklassifisering – alle genomsekvenser tilgjengelig i databaser oppdaget
M. pneumoniae	Ingen biologisk underklassifisering – alle genomsekvenser tilgjengelig i databaser oppdaget
N. meningitidis	Innkapslede serotyper (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)
C. neoformans/gattii	Serotype A (C. neoformans var neoformans), serotype D (C. neoformans var grubii), serotype B og C (C. gattii inkludert alle VGI, VGII, VGIII, VGIV molekylære typer)
S. agalactiae	Ingen biologisk underklassifisering – alle genomsekvenser tilgjengelig i databaser oppdaget

Tabell 8. Inklusivitet i silikon testresultater (fortsatt)

Patogen	Klinisk relevante stammer/subtyper påvist
CMV	Ingen biologisk underklassifisering – alle genomsekvenser tilgjengelig i databaser oppdaget
HPeV	Alle humant parechovirus A-stammer med tilgjengelig 5'-UTR-sekvens (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 og 19), inkludert ekkovirus 22 (HPeV 1) og ekkovirus 23 (HPeV 2). Selv om det var poliproteinsekvenser for HPeV A-stammene 9, 10, 11, 12, 13 og 15, var ingen 5'-UTR-sekvens tilgjengelig
L. monocytogenes	Serotyper 1/2a,1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
HHV-6	HHV-6a og HHV-6b
H. influenzae	Alle innkapslede serotyper (a, b, c, d, e, f) og uinnkapslede stammer (ikke-typbare, NTHi) inkludert var. *H. aegyptius*
HSV2	Ingen biologisk underklassifisering – alle genomsekvenser tilgjengelig i databaser oppdaget
HEV	Coxsackievirus A (CV-A1 til CV-A24), coxsackievirus B (CV-B1 til CV-B6), ekkovirus (E-1 til E-33), enterovirus A (EV-A71, EV-A76, EV-A89 til EV-A92, EV-A119, EV-A120), enterovirus B (EV-B69, EV-B73 til EV-B75, EV-B79, EV-B80 til EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), enterovirus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, EV-C116 til EV-C118), enterovirus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), poliovirus (PV-1 til PV-3)
S. pyogenes	Ingen biologisk underklassifisering – alle genomsekvenser tilgjengelig i databaser oppdaget
E. coli K1	K1-stammer
VZV	Ingen biologisk underklassifisering – alle genomsekvenser tilgjengelig i databaser oppdaget

Eksklusivitet (analytisk spesifisitet)

Studien av analytisk spesifisitet ble utført med *in vitro*-testing og *in silico*-analyse for å vurdere den potensielle kryssreaktiviteten og eksklusiviteten til QIAstat-Dx ME Panel. Organismer på panelet ble testet for å vurdere potensialet for kryssreaktivitet innad i panelet, og organismer utenfor panelet ble testet for å vurdere kryssreaktivitet med organismer som ikke omfattes av panelets innhold (panel-eksklusivitet). Organismene utenfor panelet er valgt ut fordi de er klinisk relevante (koloniserer sentralnervesystemet eller forårsaker hjernehinnebetennelse og/eller encefalittsymptomer), er vanlige hudfloraer eller laboratoriekontaminanter, er

genetisk like analytter i panelet eller er mikroorganismer som en stor del av befolkningen kan ha vært infisert med.

Resultater fra *in silico*-testing

Resultatet av *in silico*-analysen utført for alle primer/probe-design inkludert i QIAstat-Dx ME Panel pekte på 6 potensielle kryssreaksjoner med mål utenfor panelet (oppført i Tabell 9)

Tabell 9. Potensielle kryssreaksjoner fra *i silikon* analyse

Organismer utenfor panel	Signal på panel
*Streptococcus pseudopneumoniae**	*Streptococcus pneumoniae*
*Listeria innocua**	*Listeria monocytogenes*
Haemophilus haemolyticus	*Haemophilus influenzae*
Cryptococcus amylolentus	*Cryptococcus neoformans/gattii*
*Cryptococcus depauperatus**	
Cryptococcus wingfieldii	

* *in silico* kryssreaktiv risiko ble ikke bekreftet ved *in vitro*-testing.

Resultater fra *in vitro*-testing

For å vise den analytiske spesifisitetsytelsen til QIAstat-Dx ME Panel for patogener som kan være til stede i den kliniske prøven, men som ikke dekkes av panelinnholdet, ble et utvalg av potensielle kryssreaktive patogener testet (testing utenfor panel). I tillegg er spesifisiteten og fraværet av kryssreaktivitet med patogener som er en del av QIAstat-DX ME Panel evaluert ved høye titere (testing på panel).

Prøvene (20 på panel, og 109 utenfor panel) ble klargjort ved å tilsette potensielt kryssreaktive organismer i kunstig CSF-matrise ved 10^5 $TCID_{50}$/ml for virale mål og 10^5 CFU/ml for soppmål og 10^6 CFU/ml for bakteriemål, eller høyeste mulige konsentrasjon basert på organismestammen.

Alle stammer testet for eksklusivitet er beskrevet i Tabell 10a og Tabell 10b.

Tabell 10a. Liste over patogener testet på panelet med analytisk spesifisitet (eksklusivitet)

Type	Patogen	Stamme	Kilde
Bakterier	*Escherichia coli* K1	Stamme C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	Haemophilus influenzae	Type e [stamme AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	Listeria monocytogenes	Type 4b. Stamme Li 2	ATCC 19115
	Mycoplasma pneumoniae	M129	ZeptoMetrix 0801579
	Neisseria meningitidis	Serotype Y. M-112 [BO-6]	ATCC 35561
	Streptococcus pneumoniae	19F	ZeptoMetrix 0801439
	Streptococcus agalactiae	Z019	Zeptometrix 0801545
	Streptococcus pyogenes	Z472; Serotype M1	Zeptometrix 0804351

Tabell 10a. Liste over patogener testet på panelet med analytisk spesifisitet (eksklusivitet) (fortsatt)

Type	Patogen	Stamme	Kilde
Virus	Cytomegalovirus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovirus A	A6, art A. Stamme Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enterovirus C	Coxsackievirus A17, art C. stamme G-12	ATCC VR-1023
	Enterovirus D	Enterovirus D68. Stamme US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	Herpes simplex-virus 1	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Herpes simplex-virus 2	HSV-2. (Stamme: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Humant herpesvirus 6	HHV-6B. (Stamme: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Humant parechovirus	Serotype 3	ZeptoMetrix 0810147CF
	Varicella zoster-virus	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF
Sopp (gjær)	*Cryptococcus neoformans*	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	Cryptococcus gattii	Serotype B stamme R272, type VGIIb	ATCC MYA-4094

Tabell 10b. Liste over patogener testet utenfor panelet med analytisk spesifisitet (eksklusivitet)

Type	Patogen	Stamme	Kilde
Bakterier	*Bacillus cereus*	Z091	ZeptoMetrix 0801823
	Citrobacter freundii	[ATCC 13316, NCTC 9750]	ATCC 8090
	Corynebacterium striatum	CDC F6683	ATCC 43751
	Corynebacterium urealyticus	3 [Garcia-stamme]	ATCC 43044

Tabell 10b. Liste over patogener testet utenfor panelet med analytisk spesifisitet (eksklusivitet) (fortsatt)

Type	Patogen	Stamme	Kilde
	Cronobacter (Enterobacter) sakazakii	CDC 4562-70	ATCC 29544
	Enterobacter aerogenes	Z052	ZeptoMetrix 0801518
	Enterobacter cloacae	CDC 442-68	ATCC 13047
	Escherichia coli (ikke-K1)	2003-3055	ATCC BAA-2212
	Escherichia fergusonii	Z302	ZeptoMetrix 0804113
	Escherichia hermannii	CDC 980-72	ZeptoMetrix 0804068
	Escherichia vulneris	CDC 875-72	ATCC 33821
	*Haemophilus ducreyi***	DCC1476 [Sweden 15A-25]	ATCC BAA-661
	Haemophilus haemolyticus	NCTC 10659	ATCC 33390
	Haemophilus parahaemolyticus	536 [NCTC 8479]	ATCC 10014
	Haemophilus parainfluenzae	NCTC 7857	ATCC 33392
	Klebsiella pneumoniae	NCTC 9633 [NCDC 298-53, NCDC 410-68]	ATCC 13883
	Listeria innocua	SLCC 3379	ATCC 33090
	Listeria ivanovii	Li 1979	ATCC 19119
	Morganella morganii	AM-15	ATCC 25830
	Streptococcus salivarius	C699	ATCC 13419
	Streptococcus sanguinis	DSS-10	ATCC 10556
	Streptococcus pseudopneumoniae	CDC-SS-1757	ATCC BAA-960
	Mycoplasma genitalium	M30	ATCC 49895
	Neisseria lactamica	NCDC A7515	ATCC 23970

Tabell 10b. Liste over patogener testet utenfor panelet med analytisk spesifisitet (eksklusivitet) (fortsatt)

Type	Patogen	Stamme	Kilde
	Neisseria mucosa	AmMS 138	ATCC 49233
	Neisseria sicca	AMC 14-D-1	ATCC 9913
	Neisseria gonorrhoeae	Z017	ZeptoMetrix 0801482
	Pantoea agglomerans = *Enterobacter agglomerans*	Beijerinck	ATCC 27155
	Proprionibacterium acnes	NCTC 737	ATCC 6919
	Proteus mirabilis	LRA 08 01 73 [API SA, DSM 6674]	ATCC 7002
	Pseudomonas aeruginosa	PRD-10 [CIP 103467, NCIB 10421, PCI 812]	ATCC 15442
	Salmonella bongori	CIP 82.33	ATCC 43975
	Salmonella enterica	CDC K-1891 [ATCC 25928]	ATCC 13076
	Serratia marcescens	PCI 1107	ATCC 14756
	Shigella boydii	CDC C-123	ATCC 12033
	Shigella flexneri	Z046	ZeptoMetrix 0801757
	Shigella sonnei	AMC 43-GG9	ATCC 9290
	Staphylococcus aureus	FDA 209	ATCC CRM6538
	Staphylococcus capitis	PRA 360 677	ATCC 35661
	Staphylococcus epidermidis	FDA-stamme PCI 1200	ATCC 12228
	Staphylococcus haemolyticus	SM 131	ATCC 29970
	Staphylococcus hominis	Z031	ZeptoMetrix 0801727
	Staphylococcus lugdunensis	LRA 260.05.79	ATCC 49576

Tabell 10b. Liste over patogener testet utenfor panelet med analytisk spesifisitet (eksklusivitet) (fortsatt)

Type	Patogen	Stamme	Kilde
	Staphylococcus saprophyticus	NCTC 7292	ATCC 15305
	Streptococcus anginosus	NCTC 10713	ATCC 33397
	Streptococcus bovis	Z167	ZeptoMetrix 0804015
	Streptococcus dysgalactiae	Grupperingsstamme C74	ATCC 12388
	Streptococcus intermedius	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	Streptococcus oralis	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	Streptococcus mitis (tigurinus)	Klinisk isolat	ZeptoMetrix 0801695
	Streptococcus mutans	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 polyomavirus	Ikke relevant	ATCC VR-837
	Coronavirus 229E	229E	ATCC VR-740
	Coronavirus NL63	NL63 (Amsterdam I)	BEI-ressurser NR-470

Tabell 10b. Liste over patogener testet utenfor panelet med analytisk spesifisitet (eksklusivitet) (fortsatt)

Type	Patogen	Stamme	Kilde
	Coronavirus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Denguevirus (type 2)*	New Guinea C	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Epstein-Barr-virus	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF
	Hepatitt B-virus (HBV)*	Ikke relevant	ZeptoMetrix 0810031C
	Hepatitt C-virus (HCV)*	Ikke relevant	ZeptoMetrix 0810032C
	Humant herpesvirus 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Humant herpesvirus 8	Ikke relevant	ZeptoMetrix 0810104CF
	Humant immunsviktvirus*	Kvantitativt syntetisk humant immunsviktvirus 1 (HIV-1)-RNA	ATCC VR-3245SD
	Humant rhinovirus A1b	2060	ATCC VR-1559
	Humant rhinovirus A16	11757	ATCC VR-283
	Humant rhinovirus B3	FEB	ATCC VR-483
	Humant rhinovirus B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	Influensa A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Influensa A H1N1-2009	A/California/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Influensa A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Influensa B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	JC polyomavirus	MAD-4	ATCC VR-1583

Tabell 10b. Liste over patogener testet utenfor panelet med analytisk spesifisitet (eksklusivitet) (fortsatt)

Type	Patogen	Stamme	Kilde
	Meslingvirus	Edmonston	ATCC VR-24
	Kusmavirus	Jones	ATCC VR-1438
	Vestnilvirus*	1986	ATCC VR-3274SD
	Parainfluensavirus 2	Greer	ATCC VR-92
	Parainfluensavirus 4	Ikke relevant	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvovirus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Respiratorisk syncytialvirus	A2	ATCC VR-1540
	Rotavirus	RRV (rhesus rotavirus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Rubellavirus	Ikke relevant	ZeptoMetrix 0810048CF
	St. Louis-encefalittvirus*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI
Sopp (gjær)	*Candida albicans*	CBS 562	ATCC 18804
	Candida dubliniensis	Z145	ZeptoMetrix 0801915
	Candida glabrata	CBS 138	ATCC 2001
	Candida krusei	Ikke relevant	ATCC 14243
	Candida lusitaniae	Z010	ZeptoMetrix 0801603
	Candida metapsilosis	MCO429	ATCC 96143
	Candida orthopsilosis	MCO471	ATCC 96140
	Candida viswanathii	PK 233 [NCYC 997, pK233]	ATCC 20336

Tabell 10b. Liste over patogener testet utenfor panelet med analytisk spesifisitet (eksklusivitet) (fortsatt)

Type	Patogen	Stamme	Kilde
	Candida parapsilosis	CBS 604	ATCC 22019
	Candida tropicalis	Vitek #8935	ATCC 750
	Cryptococcus albidus	AmMS 228	ATCC 66030
	Cryptococcus amylolentus	NRRY Y-7784	ATCC 56469
	Cryptococcus laurentii	CBS 139	ATCC 18803
	Cryptococcus uniguttulatus	AmMS 234	ATCC 66033
	Cryptococcus adeliensis = Cryptococcus adeliae = Naganishia adeliensis	TAE85 [CBS8351]	ATCC 201412
	*Cryptococcus flavescens = Papiliotrema flavescens***	Cryptococcus laurentii var. flavescens (Saito) Lodder et Kregervan Rij	ATCC 10668
	Cryptococcus wingfieldii = Tsuchiyaea wingfieldii	OTU 26	Samling Belga CBS 7118
	Filobasidium capsuligenum	ML-186	ATCC 22179
	Saccharomyces cerevisiae	NRRL Y-567	ATCC 9763
Sopp	*Aspergillus fumigatus*	Z014	ZeptoMetrix 0801716
	Cryptococcus depauperatus = Aspergillus depauperatus = Filobasidiella depauperata	K [ARSEF 2058, CBS 7842]	ATCC 64866
Parasitt	*Naegleria fowleri**	Genomisk DNA fra Naegleria fowleri	ATCC 30174D
	Toxoplasma gondii	Haplogruppe 2	ATCC 50611

* Kvantitativt syntetisk DNA eller inaktivert materiale brukt på grunn av patogenklassifisering i faregruppe III.

** Høyeste mulige konsentrasjon på grunn av lagerbegrensninger.

Alle patogener på panelet resulterte i spesifikk deteksjon, og alle testede patogener utenfor panelet viste et negativt resultat, og ingen kryssreaktivitet ble observert i QIAstat-Dx ME Panel, med unntak av patogenene vist i tabellen nedenfor (Tabell 11). Patogener som viser kryssreaktivitet med panelet, og den laveste konsentrasjonen der kryssreaktivitet er påvist, er oppført i Tabell 11.

Tabell 11. Prøver som viser kryssreaktivitet med QIAstat-Dx ME Panel

Mål for QIAstat-Dx ME Panel	Potensielle kryssreaktive organismer	Påstått kryssreaktiv konsentrasjon i bruksanvisningen
Mycoplasma pneumoniae	*Propionibacterium acnes*	≥1,00E+04 CFU/ml
	Mycoplasma genitalium	≥1,00E+06 CCU/ml
Haemophilus influenzae	*Haemophilus haemolyticus*	≥ 1,00E+03 CFU/ml
Cryptococcus neoformans/gattii	*Cryptococcus wingfieldii = Tsuchiyaea wingfieldii*	≥ 1,00E+01 CFU/ml
	Cryptococcus flavescens = Papiliotrema flavescens	≥4,00E+03 CFU/ml
	Cryptococcus amylolentus	≥ 1,00E+01 CFU/ml

Koinfeksjoner

Kombinerte prøver som inneholdt en blanding av to forskjellige mål tilsatt ved lav og høy konsentrasjon i artifisiell cerebrospinalvæske, ble testet. Utvalget av patogener fra bakterier, virus og gjær, og kombinasjoner av testede mål, var basert på klinisk relevans. Tre replikater ble testet per prøve.

Koinfeksjonstesting viste at når minst to patogener fra QIAstat-Dx ME Panel med forskjellige konsentrasjoner er tilstede samtidig i én prøve; alle mål kan detekteres av analysen. Et sammendrag av de endelige koinfeksjonsblandingene der den høyt positive analytten ikke hemmer den lavt positive analytten vises i Tabell 12.

Tabell 12. Koinfeksjonsblandinger testet der konsentrasjonen av den høyt positive analytten ikke hemmer den lavt positive analytten

Lav positiv analytt		Høy positiv analytt	
Patogen	**Konsentrasjon**	**Patogen**	**Konsentrasjon**
Escherichia coli K1	3,30E+02 cfu/ml	*Haemophilus influenzae*	1,00E+06 CFU/ml
Haemophilus influenzae	9,48E+02 cfu/ml	*Escherichia coli* K1	1,00E+06 CFU/ml
Mycoplasma pneumoniae	2,84E+02 cfu/ml	HSV1	1,00E+04 $TCID_{50}$/ml
HSV1	2,67E+02 $TCID_{50}$/mL	*Mycoplasma pneumoniae*	1,00E+03 cfu/ml
Haemophilus influenzae	9,48E+02 cfu/ml	HSV2	1,00E+02 $TCID_{50}$/mL
HSV2	3,78E+01 $TCID_{50}$/mL	*Haemophilus influenzae*	1,00E+06 CFU/ml
HHV-6	9,39E+04 $TCID_{50}$/ml	*Listeria monocytogenes*	1,00E+06 CFU/ml
Listeria monocytogenes	5,58E+03 cfu/ml	HHV-6	1,00E+05 $TCID_{50}$/ml
HSV1	2,67E+02 $TCID_{50}$/mL	*Streptococcus pneumoniae*	1,00E+02 cfu/ml
Streptococcus pneumoniae	6,78E+02 cfu/ml	HSV1	1,00E+05 $TCID_{50}$/ml
Streptococcus pneumoniae	6,78E+02 cfu/ml	Cytomegalovirus	1,00E+04 $TCID_{50}$/ml
Cytomegalovirus	3,00E+01 $TCID_{50}$/ml	*Streptococcus pneumoniae*	1,00E+06 CFU/ml
Haemophilus influenzae	9,48E+02 cfu/ml	*Streptococcus pneumoniae*	1,00E+06 CFU/ml
Streptococcus pneumoniae	6,78E+02 cfu/ml	*Haemophilus influenzae*	1,00E+06 CFU/ml
Listeria monocytogenes	5,58E+03 cfu/ml	*Streptococcus pneumoniae*	1,00E+06 CFU/ml
Streptococcus pneumoniae	6,78E+02 cfu/ml	*Listeria monocytogenes*	1,00E+06 CFU/ml
Cryptococcus neoformans	6,63E+03 cfu/ml	*Streptococcus pneumoniae*	1,00E+06 CFU/ml
Streptococcus pneumoniae	6,78E+02 cfu/ml	*Cryptococcus neoformans*	1,00E+05 cfu/mL
Neisseria meningitidis	3,99E+01 cfu/ml	*Haemophilus influenzae*	1,00E+06 CFU/ml

Tabell 12. Koinfeksjonsblandinger testet der konsentrasjonen av den høyt positive analytten ikke hemmer den lavt positive analytten (fortsatt)

Lav positiv analytt		Høy positiv analytt	
Patogen	**Konsentrasjon**	**Patogen**	**Konsentrasjon**
Haemophilus influenzae	9,48E+02 cfu/ml	*Neisseria meningitidis*	1,00E+06 CFU/ml
VZV	1,62E+02 cp/ml	*Neisseria meningitidis*	1,00E+06 CFU/ml
Neisseria meningitidis	3,99E+01 cfu/ml	VZV	1,00E+06 cp/mL
Enterovirus	4,80E+02 $TCID_{50}$/ml	*Streptococcus pyogenes*	1,00E+06 CFU/ml
Streptococcus pyogenes	1,71E+03 cfu/ml	Enterovirus	1,00E+05 $TCID_{50}$/ml
HPeV	1,01E+02 $TCID_{50}$/ml	Cytomegalovirus	1,00E+02 $TCID_{50}$/mL
Cytomegalovirus	3,00E+01 $TCID_{50}$/ml	HPeV	1,00E+05 $TCID_{50}$/ml
HPeV	1,01E+02 $TCID_{50}$/ml	Enterovirus	1,00E+05 $TCID_{50}$/ml
Enterovirus	4,80E+02 $TCID_{50}$/ml	HPeV	1,00E+05 $TCID_{50}$/ml
HHV-6	9,39E+04 $TCID_{50}$/ml	HSV1	1,00E+05 $TCID_{50}$/ml
HSV1	2,67E+02 $TCID_{50}$/mL	HHV-6	1,00E+05 $TCID_{50}$/ml
Streptococcus agalactiae	5,25E+03 cfu/ml	HSV2	1,00E+05 $TCID_{50}$/ml
HSV2	3,78E+01 $TCID_{50}$/mL	*Streptococcus agalactiae*	1,00E+06 CFU/ml

Reproduserbarhet

Reproduserbarhet ble vurdert i en multisenterstudie der både negative og positive prøver ble testet på tre forskjellige studiesteder med varierende arbeidsflytvariabler, for eksempel steder, dager, instrumenter, operatører og kassettpartier, som kunne ha en innvirkning på systemets presisjon. Negative prøver besto av kunstig CSF. Positive kombinerte prøver besto av artifisiell CSF tilsatt et representativt panel med patogener som dekket alle typer organismer som

QIAstat-Dx ME Panel retter seg mot (dvs. RNA-virus, DNA-virus, gram (+)-bakterie, gram (-)-bakterie og gjærsopp), ved deteksjonsgrensen (1x LoD) og ved 3x LoD. For hvert sted ble testing utført over 5 ikke-påfølgende dager med 6 replikater per dag per miks (totalt 90 replikater per mål, konsentrasjon og sted), minimum 9 ulike QIAstat-Dx Analyzer per sted og minst 3 operatører på hver testdag.

Reproduserbarhetstestingen ble utformet for å evaluere de kritiske variablene som kan påvirke ytelsen til QIAstat-Dx ME Panel i konteksten for rutinemessig og tiltenkt bruk.

Tabell 13 oppsummerer resultatene for 3x LoD- og 1x LoD-konsentrasjoner der det observeres at deteksjonsraten for alle mål var henholdsvis 100 % og ≥98 %. Alle negative prøver returnerte en negativ konklusjon i 100 % av tilfellene.

Tabell 13. Andel ekte positive reproduserbarhetsresultater ved 1x LoD og 3x LoD

Grupperingsvariabler			Proposjon		Tosidig 95 % konfidensgrense	
Mål	**Konsentrasjon**	**Sted**	**Fraksjon**	**Prosent**	**Nedre**	**Øvre**
Cryptococcus neoformans/gattii	1 x LoD	1	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90 / 90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3xLoD	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 %
		Alle	90 / 90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Tabell 13. Andel ekte positive reproduserbarhetsresultater ved 1x LoD og 3x LoD (fortsatt)

Grupperingsvariabler			Proposjon		Tosidig 95 % konfidensgrense	
Mål	**Konsentrasjon**	**Sted**	**Fraksjon**	**Prosent**	**Nedre**	**Øvre**
Enterovirus	1 x LoD	1	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90 / 90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3xLoD	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 %
		Alle	90 / 90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Escherichia coli K1	1 x LoD	1	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90 / 90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3xLoD	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 %
		Alle	90 / 90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Tabell 13. Andel ekte positive reproduserbarhetsresultater ved 1x LoD og 3x LoD (fortsatt)

Grupperingsvariabler			Proposjon		Tosidig 95 % konfidensgrense	
Mål	**Konsentrasjon**	**Sted**	**Fraksjon**	**Prosent**	**Nedre**	**Øvre**
Herpes simplex-virus 2	1 x LoD	1	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90 / 90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3xLoD	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 %
		Alle	90 / 90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Listeria monocytogenes	1 x LoD	1	29 / 30	96,67 %	82,78 %	99,92 %
		2	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	89 / 90	98,89 %	93,96 %	99,97 %
	3xLoD	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 %
		Alle	90 / 90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Tabell 13. Andel ekte positive reproduserbarhetsresultater ved 1x LoD og 3x LoD (fortsatt)

Grupperingsvariabler			Proposjon		Tosidig 95 % konfidensgrense	
Mål	**Konsentrasjon**	**Sted**	**Fraksjon**	**Prosent**	**Nedre**	**Øvre**
Mycoplasma pneumoniae	1 x LoD	1	29 / 30	96,67 %	82,78 %	99,92 %
		2	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	89 / 90	98,89 %	93,96 %	99,97 %
	3xLoD	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 %
		Alle	90 / 90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Streptococcus agalactiae	1 x LoD	1	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30 / 30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90 / 90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3xLoD	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 %
		Alle	90 / 90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Repeterbarhet

For repeterbarhetsstudien ble det samme prøvepanelet testet på et enkelt sted. Repeterbarhetstesting ble utformet for å evaluere presisjonen til en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge under like (innenfor laboratoriet) forhold. Repeterbarhetsstudien ble vurdert med de samme prøvene som ble brukt for reproduserbarhetstesting ved sted 1.

Tabell 14 oppsummerer resultatene for konsentrasjoner med 3x og 1x LoD, der det observeres at deteksjonsraten for alle mål var henholdsvis >98 % og ≥93 %. Alle negative prøver returnerte en negativ konklusjon i 100 % av tilfellene.

Tabell 14. Andel av ekte positive repeterbarhetsresultater ved 1x LoD og 3x LoD

Grupperingsvariabler		Proposjon		Tosidig 95 % konfidensgrense	
Mål	**Konsentrasjon**	**Fraksjon**	**Prosent**	**Nedre**	**Øvre**
Cryptococcus neoformans/gattii	1 x LoD	60 / 60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
	3xLoD	60 / 60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
Enterovirus	1 x LoD	57 / 60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3xLoD	60 / 60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
Escherichia coli K1	1 x LoD	56 / 60	93,33 %	83,80 %	98,15 %
	3xLoD	60 / 60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
Herpes simplex-virus 2	1 x LoD	57 / 60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3xLoD	59 / 60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
Listeria monocytogenes	1 x LoD	57 / 60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3xLoD	59 / 60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
Mycoplasma pneumoniae	1 x LoD	57 / 60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3xLoD	59 / 60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
Streptococcus agalactiae	1 x LoD	60 / 60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
	3xLoD	60 / 60	100,00 %	94,04 %	100,00 %

Medriving

En medrivingsstudie ble utført for å evaluere den potensiale forekomsten av krysskontaminering mellom påfølgende kjøringer når QIAstat-Dx ME Panel brukes på QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Patogene cerebrospinalvæskeprøver med vekslende høyt positive (10^4–10^6

organisme/ml) og negative prøver, ble kjørt på to QIAstat-Dx Analyzer 1.0-instrumenter. Det ble ikke observert noen medriving mellom prøver for QIAstat-Dx ME Panel, noe som viser at systemkonstruksjonen og anbefalt prøvehåndterings- og testpraksis er effektiv for å forhindre uventede resultater på grunn av medriving eller krysskontaminering mellom prøver.

Interfererende stoffer (analytisk spesifisitet)

Effekten av potensielt interfererende stoffer på detekterbarheten til QIAstat-Dx ME Panel-organismene ble evaluert. Stoffene som ble testet i studien, inkluderte endogene stoffer og eksogene stoffer som ofte finnes og/eller introduseres i CSF-prøver under prøvetaking.

Alle målorganismene for QIAstat-Dx ME Panel ble testet ved 3x LoD i kunstig CSF-matrise, og testing ble utført i triplikater. Potensielt interfererende stoffer ble tilsatt i prøvene på et nivå predikert til å være over konsentrasjonen av stoffet som sannsynligvis finnes i en CSF-prøve.

Alle potensielt interfererende endogene og eksogene stoffer er blitt evaluert, og de er bekreftet å ikke interferere med noen av panelmålanalysene ved konsentrasjoner som potensielt kan finnes i kliniske prøver. Dette med unntak av blekemiddel og gDNA, der interferens ble observert, og den laveste konsentrasjonen av stoffet som forårsaket interferens, er således blitt fastsatt.

Resultatene av testing av interfererende stoffer finnes i Tabell 15.

Tabell 15. Sammendrag av testresultater for interfererende stoffer

Stoff som ble testet	Testet konsentrasjon		Resultat
	Endogene stoffer		
Humant blod	10	% (v/v)	Ingen interferens
gDNA	20	µg/ml	**Interferens**
	2,0	µg/ml	Ingen interferens

Tabell 15. Sammendrag av testresultater for interfererende stoffer (fortsatt)

Stoff som ble testet	Testet konsentrasjon		Resultat
	Endogene stoffer		
D(+)-glukose	10	mg/ml	Ingen interferens
L-laktat (Na)	2,2	mg/ml	Ingen interferens
Immunglobulin G (humant)	20	mg/ml	Ingen interferens
Albumin (humant)	30	mg/ml	Ingen interferens
Mononukleære celler i perifert blod	10 000	celler/µL	Ingen interferens
	Eksogene stoffer		
Klorheksidin	0,4	% (w/v)	Ingen interferens
Etanol	7	% (v/v)	Ingen interferens
Blekemiddel	1	% (v/v)	**Interferens**
	0,1	% (v/v)	**Interferens**
	0,01	% (v/v)	Ingen interferens
Aciklovir	69	µg/ml	Ingen interferens
Amfotericin B	5,1	µg/ml	Ingen interferens
Ampicillin	210	µg/ml	Ingen interferens
Ceftriakson	840	µg/ml	Ingen interferens
Cefotaksim	645	µg/ml	Ingen interferens
Gansiklovir	25	µg/ml	Ingen interferens
Gentamicin	30	µg/ml	Ingen interferens
Meropenem	339	µg/ml	Ingen interferens
Vankomycin	180	µg/ml	Ingen interferens
Vorikonazol	11	µg/ml	Ingen interferens

Tabell 15. Sammendrag av testresultater for interfererende stoffer (fortsatt)

Stoff som ble testet	Testet konsentrasjon		Resultat
	Endogene stoffer		
Oseltamivir	0,399	µg/ml	Ingen interferens
	Ikke-målmikroorganismer		
Epstein-Barr-virus	1,00E+05	kopier/ml	Ingen interferens
Influensa A H1N1-2009	1,00E+05	$CEID_{50}$/ml	Ingen interferens
Cutibacterium acnes	1,00E+06	CFU/ml	Ingen interferens
Staphylococcus epidermidis	1,00E+06	CFU/ml	Ingen interferens
Escherichia coli (ikke-K1)	1,00E+06	CFU/ml	Ingen interferens
Staphylococcus aureus	1,00E+06	CFU/ml	Ingen interferens
Meslingvirus	1,00E+05	$TCID_{50}$/ml	Ingen interferens

Merk: Eventuelle løsemidler eller buffere som ble brukt i klargjøringen av interfererende stoffer, ble også testet for mulig interferens, men ingen ble funnet.

Klinisk ytelse

Den kliniske ytelsen som vises nedenfor, ble påvist ved bruk av QIAstat-Dx Analyzer 1.0. QIAstat-Dx Analyzer 2.0 bruker de samme analytiske modulene som QIAstat-Dx Analyzer 1.0, og ytelsen påvirkes derfor ikke av QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Ytelsesegenskapene til QIAstat-Dx ME Panel ble vurdert i en observasjonell, prospektiv og retrospektiv multisenterstudie av klinisk ytelse, der ferske og frosne cerebrospinalvæskeprøver (CSF) ble testet ved lumbalpunksjon fra pasienter med tegn og symptomer på hjernehinnebetennelse og/eller encefalitt. Studien ble utført på 13 geografisk forskjellige studiesteder: ti (10) amerikanske steder og tre (3) europeiske steder.

Mellom mars 2022 og mars 2023 ble totalt 1737 prospektive rest-CSF-prøver registrert i den kliniske studien. Av disse ble 205 trukket tilbake. Den vanligste årsaken til tilbaketrekking av prøver var at prøven ikke var kvalifisert. I tillegg kunne ikke noen prospektive prøver inkluderes i samsvarsanalysen på grunn av manglende data. Det endelige datasettet besto av 1526 potensielle eksemplarer av hvilke 553 (36,2 %) ble frosset før testing og 973 (63,8 %) ble testet ferske (Tabell 16).

Tabell 16. Demografisk sammendrag for prospektive prøver for klinisk evaluering av QIAstat-Dx ME Panel

			N	%
Prøvegruppe	**Variabel**	**Undergruppe**		
Prospektiv (fersk)	Aldersgruppe	<1 år	136	14,0
		1–17 år	87	8,9
		18–44 år	284	29,2
		45–64 år	267	27,4
		65–84 år	187	19,2
		≥85 år	11	1,1
		Ukjent	1	0,1
	Kjønn	Kvinne	498	51,2
		Mann	475	48,8

Tabell 16. Demografisk sammendrag for prospektive prøver for klinisk evaluering av QIAstat-Dx ME Panel (fortsatt)

			N	%
Prospektiv (frossen)	Aldersgruppe	<1 år	27	4,9
		1–17 år	41	7,4
		18–44 år	133	24,1
		45–64 år	175	31,6
		65–84 år	156	28,2
		≥85 år	20	3,6
		Ukjent	1	0,2
	Kjønn	Kvinne	271	49,0
		Mann	281	50,8
		Ikke tilgjengelig	1	0,2

Resterende CSF- prøver ble testet med QIAstat- Dx ME Panel og to typer sammenligningsmetoder (en FDA-godkjent/CE-merket molekylær komparator og to validerte endepunkts-PCR-er etterfulgt av toveis sekvensering (BDS) for utvalgte mål). Alle målene ble sammenlignet med de FDA-godkjente/CE-merket molekylær metode unntatt *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes og Mycoplasma pneumoniae* som ble sammenlignet mot to validerte endepunkts-PCR-er etterfulgt av toveis sekvensering for utvalgte mål (Tabell 17). Standardtestingen varierte på tvers av alle stedene, men inkluderte bakteriekultur, PCR, FDA-godkjent/CE-merket molekylære metoder og *Kryptokokker* antigenscreening og kultur. Resultater fra standard behandlingskultur ble samlet inn for å muliggjøre en vurdering av klinisk sensitivitet og spesifisitet, og ble undersøkt i tilfeller med avvikende resultater. Discordanstesting ble også utført ved hjelp av laboratorieutviklede enkelt-PCR-analyser etterfulgt av toveis sekvensering for utvalgte mål.

Alle prøver ble testet mot den FDA-godkjente/CE-merkede molekylære komparatoren. Antallet prøver som ble testet mot hvert sett med to validerte endepunkts-PCR-er etterfulgt av toveis

sekvensering for utvalgte mål, var imidlertid lavere på grunn av volumbegrensninger i CSF. Totalt 1524 prospektivt innsamlede prøver ble evaluert mot en FDA-godkjent molekylær komparator. Totalt 1372 prospektivt innsamlede prøver ble evaluert mot validert sluttpunkt x 2 PCR for *Mykoplasma pneumoniae* etterfulgt av BDS. Totalt 1373 prospektivt innsamlede prøver ble evaluert mot validert sluttpunkt x 2 PCR for *Streptococcus pneumoniae* etterfulgt av BDS. Totalt 1291 prospektivt innsamlede prøver ble evaluert mot validert sluttpunkt x 2 PCR for *Streptococcus pyogenes* etterfulgt av BDS.

Tabell 17. Komparatormetoder for klinisk evaluering av QIAstat-Dx ME Panel

Mål	Komparatormetode
Escherichia coli K1	FDA-godkjent/CE-merket molekylærtest
Haemophilus influenzae	
Listeria monocytogenes	
Neisseria meningitidis (innkapslet)	
Streptococcus agalactiae	
Streptococcus pneumoniae	Validert endepunkt x2 PCR, etterfulgt av BDS
Streptococcus pyogenes	
Mycoplasma pneumoniae	
Humant herpesvirus 6	FDA-godkjent/CE-merket molekylærtest
Enterovirus	
Humant parechovirus	
Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans (Ikke differensiert)	
Cytomegalovirus	
Herpes simplex-virus 1	
Herpes simplex-virus 2	
Varicella zoster-virus	

Flere analytter i QIAstat-Dx ME Panel hadde lav prevalens og ble ikke observert i tilstrekkelig stort antall under den prospektive studien til å demonstrere klinisk ytelse på en tilstrekkelig måte. For å supplere resultatene fra den prospektive kliniske studien ble det utført en evaluering av frosne arkiverte positive retrospektive prøver. Prøvene som ble valgt for testing hadde tidligere testet positivt for ett av målene til QIAstat-Dx ME Panel ved bruk av standardmetoden for klinisk laboratoriebehandling. Den arkiverte prøvetestingen ble blandet med den prospektive prøvetestingen på de kliniske stedene for å sikre blinding. Totalt 195 retrospektive arkiverte prøver ble inkludert i studien. Femti-fem (55) arkiverte prøver ble ekskludert fra analysen. Totalt 140 evaluerbare arkiverte prøver ble brukt i analysen for å støtte evalueringen av ytelsen til QIAstat-Dx ME Panel, og Tabell 18 gir et sammendrag av demografisk informasjon for de arkiverte eksemplarene.

Tabell 18. Demografisk sammendrag av evaluerbare arkiverte prøver for klinisk evaluering av QIAstat-Dx ME Panel

Prøvegruppe	Variabel	Undergruppe	N	%
Arkivert	Aldersgruppe	<1 år	13	9,3
		1–17 år	14	10,0
		18–44 år	34	24,3
		45–64 år	32	22,9
		65–84 år	39	27,9
		≥85 år	8	5,7
	Kjønn	Kvinne	78	55,7
		Mann	62	44,3

Totalt ble 1666 prøver (1526 prospektivt innsamlede og 140 forhåndsvalgte arkiverte prøver) evaluert i den kliniske studien.

Følsomheten eller den positive prosentvise enigheten (PPA) og spesifisiteten eller den negative prosentvise enigheten (NPA) ble beregnet for de prospektive og retrospektive kliniske studiene samlet.

Klinisk følsomhet eller positiv prosentmessig overensstemmelse (Positive Percent Agreement, PPA) ble beregnet som 100 % x (TP /TP + FN). Sann positiv (TP) indikerer at både metodene til QIAstat-Dx ME Panel og sammenligning har et positivt resultat for det spesifikke patogenet. Falsk negativ (FN) indikerer at QIAstat-Dx-resultatet er negativt, mens sammenligningsresultatet er positivt for det spesifikke patogenet. Spesifisitet eller negativt prosentvis samsvar (Negative Percent Agreement, NPA) ble beregnet som 100 % x (TN/ [TN + FP]). Sann negativ (TN) indikerer at både QIAstat-Dx Panel og sammenligningsmetoden har negative resultater for det spesifikke patogenet. Falsk positiv (FP) indikerer at QIAstat-Dx Panel-resultatet er positivt for det spesifikke patogenet, men sammenligningsresultatet er negativt. De tosidige 95 % konfidensintervallene ble beregnet.

Positive prosentvise samsvar og negative prosentvise samsvar for QIAstat-Dx ME Panel mot sammenligningsmetodene for kliniske prøver (prospektive og arkiverte) presenteres per analytt i Tabell 19.

Tabell 19. Klinisk spesimentytelse for QIAstat-Dx ME Panel

	Positivt prosentvis samsvar			Negativt prosentvis samsvar		
Patogen	**TP/TP+FN**	**%**	**95 % KI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95 % KI**
			Totalt			
Totalt	222 / 260	85,4 %	80,6 %–89,2 %	25712 / 25736	99,9 %	99,9 %–99,9 %
			Bakterier			
Escherichia coli K1	4 / 6	66,7 %	30,0 %–90,3 %	1658 / 1658	100,0 %	99,8 %–100,0 %
Haemophilus influenzae	10 / 11	90,9 %	62,3 %–98,4 %	1650 / 1653	99,8 %	99,5 %–99,9 %
Listeria monocytogenes	4 / 5	80,0 %	37,6 %–96,4 %	1659 / 1659	100,0 %	99,8 %–100,0 %

Tabell 19. Klinisk spesimentytelse for QIAstat-Dx ME Panel (fortsatt)

	Positivt prosentvis samsvar			Negativt prosentvis samsvar		
Patogen	**TP/TP+FN**	**%**	**95 % KI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95 % KI**
Mycoplasma pneumoniae	0 / 0	Ikke relevant	Ikke relevant	1482 / 1482	100,0 %	99,7 %–100,0 %
Neisseria meningitidis (innkapslet)	4 / 4	100,0 %	51,0 %–100,0 %	1659 / 1660	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Streptococcus agalactiae	12 / 12	100,0 %	75,8 %–100,0 %	1652 / 1652	100,0 %	99,8 %–100,0 %
Streptococcus pneumoniae	12 / 12	100,0 %	75,8 %–100,0 %	1463 / 1469	99,6 %	99,1 %–99,8 %
Streptococcus pyogenes	0 / 0	Ikke relevant	Ikke relevant	1401 / 1401	100,0 %	99,7 %–100,0 %
Bakterier totalt	46 / 50	92,0 %	81,2 %–96,8 %	12624 / 12634	99,9 %	99,9 %–100,0 %
			Virus			
Cytomegalovirus (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 %
Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	10 / 12	83,3 %	55,2 %–95,3 %	1652 / 1652	100,0 %	99,8 %–100,0 %
Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	29 / 36	80,6 %	65,0 %–90,2 %	1627 / 1628	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Humant parechovirus (HPeV)	4 / 8	50,0 %	21,5 %–78,5 %	1655 / 1656	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Humant herpesvirus 6 (HHV-6)	25 / 30	83,3 %	66,4 %–92,7 %	1628 / 1634	99,6 %	99,2 %–99,8 %
Varicella zoster-virus (VZV)	62 / 71	87,3 %	77,6 %–93,2 %	1593 / 1593	100,0 %	99,8 %–100,0 %

Tabell 19. Klinisk spesimentytelse for QIAstat-Dx ME Panel (fortsatt)

	Positivt prosentvis samsvar			Negativt prosentvis samsvar		
Patogen	**TP/TP+FN**	**%**	**95 % KI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95 % KI**
Virus totalt	164 / 195	84,1 %	78,3 %–88,6 %	11441 / 11453	99,9 %	99,8 %–99,9 %
			Sopp og gjær			
Cryptococcus gattii / *Cryptococcus neoformans* (ikke differensiert)	12 / 15	80,0 %	54,8 %–93,0 %	1647 / 1649	99,9 %	99,6 %–100,0 %
Sopp og gjær generelt	12 / 15	80,0 %	54,8 %–93,0 %	1647 / 1649	99,9 %	99,6 %–100,0 %

Oppløsningstesting ble utført på prøver der det var uoverensstemmelse mellom resultatene fra QIAstat-Dx ME Panel og komparatormetoder hvis det var tilstrekkelig volum igjen for prøvene. Metoden for løsning var å sammenligne med testresultater for standardbehandling, eller bruke laboratorieutviklede enkel-PCR-analyser etterfulgt av toveis sekvensering for utvalgte mål.

QIAstat-Dx ME Panelets positive prosentvise samsvar og negative prosentvise samsvar mot komparatoren etter avvikende oppløsning presenteres av analytt i Tabell 20.

Tabell 20. Ytelsen til klinisk spesimentytelse på QIAstat-Dx ME Panel etter avvikende oppløsning

	Positivt prosentvis samsvar			Negativt prosentvis samsvar		
Patogen	**TP/TP+FN**	**%**	**95 % KI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95 % KI**
			Bakterier			
Escherichia coli K1	4 / 4	100,0 %	51,0 %–100,0 %	1660 / 1660	100,0 %	99,8 %–100,0 %
Haemophilus influenzae	10 / 10	100,0 %	72,2 %–100,0 %	1651 / 1654	99,8 %	99,5 %–99,9 %
Listeria monocytogenes	4 / 5	80,0 %	37,6 %–96,4 %	1659 / 1659	100,0 %	99,8 %–100,0 %

Tabell 20. Ytelsen til klinisk spesimentytelse på QIAstat-Dx ME Panel etter avvikende oppløsning (fortsatt)

	Positivt prosentvis samsvar			Negativt prosentvis samsvar		
Patogen	**TP/TP+FN**	**%**	**95 % KI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95 % KI**
Mycoplasma pneumoniae	0 / 0	Ikke relevant	Ikke relevant	1482 / 1482	100,0 %	99,7 %–100,0 %
Neisseria meningitidis (innkapslet)	4 / 4	100,0 %	51,0 %–100,0 %	1659 / 1660	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Streptococcus agalactiae	12 / 12	100,0 %	75,8 %–100,0 %	1652 / 1652	100,0 %	99,8 %–100,0 %
Streptococcus pneumoniae	12 / 12	100,0 %	75,8 %–100,0 %	1463 / 1469	99,6 %	99,1 %–99,8 %
Streptococcus pyogenes	0 / 0	Ikke relevant	Ikke relevant	1401 / 1401	100,0 %	99,7 %–100,0 %
Virus						
Cytomegalovirus (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 %
Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	10 / 10	100,0 %	72,2 %–100,0 %	1654 / 1654	100,0 %	99,8 %–100,0 %
Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	29 / 31	93,5 %	79,3 %–98,2 %	1632 / 1633	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Humant parechovirus (HPeV)	4 / 6	66,7 %	30,0 %–90,3 %	1657 / 1658	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Humant herpesvirus 6 (HHV-6)	26 / 28	92,9 %	77,4 %–98,0 %	1631 / 1636	99,7 %	99,3 %–99,9 %
Varicella zoster-virus	62 / 66	93,9 %	85,4 %–97,6 %	1598 / 1598	100,0 %	99,8 %–100,0 %

Tabell 20. Ytelsen til klinisk spesimentytelse på QIAstat-Dx ME Panel etter avvikende oppløsning (fortsatt)

	Positivt prosentvis samsvar			Negativt prosentvis samsvar		
Patogen	**TP/TP+FN**	**%**	**95 % KI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95 % KI**
			Sopp og gjær			
Cryptococcus gattii / Cryptococcus neoformans (ikke differensiert)	12 / 12	100,0 %	75,8 %–100,0 %	1650 / 1652	99,9 %	99,6 %–100,0 %
Totalt	223 / 234	95,3 %	91,8 %–97,4 %	25739 / 25762	99,9 %	99,9 %–99,9 %

Klinisk sensitivitet og spesifisitet bestemt mot kultur

Ytelsesmålet for sensitivitet og spesifisitet ble kun beregnet for bakterielle og soppanalytter der gullstandard CSF-kulturresultater var tilgjengelige i standardbehandlingen for kliniske prospektive og arkiverte prøver. Disse dataene ble brukt i ytterligere ytelsesberegninger beskrevet i Tabell 21.

Tabell 21. Sammenligning av bakterie- eller soppkulturer for diagnostisk sensitivitet og spesifisitet for alle kliniske prøver.

	Sensitivitet (sammenlignet med kultur)			Spesifisitet (sammenlignet med kultur)		
Patogen	**TP/TP+FN**	**%**	**95 % KI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95 % KI**
			Bakterier			
Escherichia coli K1[a]	2 / 3	66,7 %	20,8 %–93,9 %	1125 / 1126	99,9 %	99,5 %–100,0 %
Haemophilus influenzae[b]	4 / 4	100,0 %	51,0 %–100,0 %	1122 / 1125	99,7 %	99,2 %–99,9 %
Listeria monocytogenes[c]	3 / 4	75,0 %	30,1 %–95,4 %	1125 / 1125	100,0 %	99,7 %–100,0 %
Mycoplasma pneumonia[e]	0 / 0	Ikke relevant	Ikke relevant	1129 / 1129	100,0 %	99,7 %–100,0 %
Neisseria meningitidis (innkapslet)[d]	2 / 2	100,0 %	34,2 %–100,0 %	1124 / 1127	99,7 %	99,2 %–99,9 %
Streptococcus agalactiae[e]	2 / 2	100,0 %	34,2 %–100,0 %	1126 / 1127	99,9 %	99,5 %–100,0 %
Streptococcus pneumoniae[f]	3 / 3	100,0 %	43,9 %–100,0 %	1118 / 1126	99,3 %	98,6 %–99,6 %
Streptococcus pyogenes[g]	0 / 0	Ikke relevant	Ikke relevant	1128 / 1129	99,9 %	99,5 %–100,0 %
			Sopp og gjær			

Tabell 21. Sammenligning av bakterie- eller soppkulturer for diagnostisk sensitivitet og spesifisitet for alle kliniske prøver. (fortsatt)

	Sensitivitet (sammenlignet med kultur)			Spesifisitet (sammenlignet med kultur)		
Patogen	**TP/TP+FN**	**%**	**95 % KI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95 % KI**
Cryptococcus gattii / Cryptococcus neoformans (ikke differensiert)[h]	3 / 3	100,0 %	43,9 %–100,0 %	155 / 157	98,7 %	95,5 %–99,6 %

[a] Én falsk negativ *Escherichia coli* K1-prøven ble også testet med en FDA-godkjent/CE-merket molekylæranalyse og ga også et negativt resultat. Det var ikke noe volum igjen til å teste prøven videre med validert PCR/BDS. Det var én falsk positiv *Escherichia coli* K1-prøve som ble rapportert som positiv med en FDA-godkjent/CE-merket molekylæranalyse.

[b] Det var tre falske positive *Haemophilus influenzae*-resultater, to prøver ga negative resultater med en FDA-godkjent/CE-merket molekylæranalyse og PCR/BDS. Én prøve ga et positivt resultat med den FDA-godkjente/CE-merkede molekylære analysen.

[c] Den ene falske negative *Listeria monocytogenes*-prøven returnerte et positivt resultat ved testing med en SoC LDT-analyse, men returnerte et negativt resultat med den validerte PCR/BDS-analysen.

[d] Det var 3 falske positive resultater på *Neisseria meningitidis*-prøver [innkapslede] sammenlignet med kultur, returnerte én et negativt resultat med en SoC LDT, en FDA-godkjent/CE-merket molekylær metode og den validerte PCR/BDS-analysen. Én returnerte et positivt resultat med en FDA-godkjent/CE-merket molekylær metode og Soc LDT, men det var ikke noe volum igjen til å fullføre den validerte PCR/BDS-analysen. Den gjenværende prøven testet positivt på bakteriekultur, men ble kun identifisert som en gramnegativ diplokokker. En FDA-godkjent/CE-merket molekylær metode rapporterte et positivt resultat for dette patogenet. Det var imidlertid ikke noe volum igjen til å fullføre den validerte PCR/BDS-analysen.

[e] Det var én falsk positiv prøve sammenlignet med bakteriekultur. Denne ga et positivt resultat med en FDA-godkjent/CE-merket molekylær metode, derfor ble det ikke utført PCR/BDS-testing.

[f] Det var åtte falskt positive resultater sammenlignet med bakteriekultur. For to prøver var det ikke noe tilgjengelig resultat fra komparativ PCR/BDS. Testing av fem prøver ved bruk av den validerte PCR/BDS-komparatormetoden ga negative resultater, og én prøve var positiv ved bruk av den validerte PCR/BDS-komparatormetoden.

[g] Det var ett falskt positivt resultat sammenlignet med bakteriekultur. Prøven ble testet med den validerte PCR/BDS-komparatoranalysen, men returnerte et ufullstendig resultat.

[h] Det var to falskt positive prøver, én prøve som var negativ for soppkultur, som også ble testet med en FDA-godkjent/CE-merket molekylæranalyse og ga et positivt resultat. Kryptokokk-antigentesting ble ikke utført for denne prøven på innsamlingstidspunktet. Den andre falskt positive prøven ga et negativt resultat da den ble testet med en FDA-godkjent/CE-merket molekylæranalyse, og var også negativ på SoC-kryptokokk-antigentesten.

Sammendrag av koinfeksjon

Blant de 1667 ikke-trukket prøvene med et gyldig QIAstat-Dx-resultat, rapporterte 245 prøver (14,7 %) positive resultater for minst én analytt, mens de resterende 1422 (85,3 %) var negative. Totalt 6 positive prøver viste flere deteksjoner. Hver multiple deteksjon inneholdt to organismer, og de er oppsummert i tabell 22.

Tabell 22. Kombinasjoner av koinfeksjoner som bestemt av QIAstat-Dx ME Panel

QIAstat-Dx ME-resultat	Ant. prøver
Herpes simplex-virus 2 (HSV-2) + Humant herpesvirus 6 (HHV-6)	2
Humant herpesvirus 6 (HHV-6) + *Cryptococcus gattii / Cryptococcus neoformans* (ikke differensiert)	1
Streptococcus agalactiae + Humant herpesvirus 6 (HHV-6)	1
Streptococcus pneumoniae + Humant herpesvirus 6 (HHV-6)	1
Streptococcus pneumoniae + vannkopper og zoster-virus	1

Suksessraten til tester utført på QIAstat-Dx ME Panel

Totalt 26 av 977 (2,7 %) prospektive ferske prøver, 7 av 555 (1,3 %) prospektive frosne og 3 av 176 (1,7 %) arkiverte prøver strøk på de innledende testene. Alle prøver unntatt 5 (3 prospektive ferske og 2 prospektive frosne) ble testet på nytt og var vellykkede etter ny testing, noe som ga en endelig suksessrate på 99,7 % for prospektive ferske, 99,6 % for prospektive frosne og 100,0 % for arkiverte prøver.

Testing av konstruerte prøver

Testing av konstruert prøver var nødvendig for alle målene i panelet, da det ikke var tilstrekkelig med positive prøver innhentet fra både prospektive og arkiverte innsamlingsforsøk. Konstruerte prøver ble fremstilt ved å tilsette fem forskjellige kvantifiserte stammer som er representative for det genetiske mangfoldet til hvert patogen. For hvert patogen ble LoD-konsentrasjonen produsert ved 2x (minst 50 %) og 5x LoD tilsatt screenede

individuelle unike prøver av negativ CSF. Konstruerte prøver ble testet sammen med negative prøver på en blindet måte. Resultatene er oppsummert i Tabell 23.

Tabell 23. Oppsummering av ytelsen til konstruerte prøver på QIAstat-Dx ME Panel

Patogen	Konsentrasjonsnivå	Hyppighet av positive resultater	Andel (%) av positive resultater	Nedre 95 % konfidensgrense	Øvre 95 % konfidensgrense
Escherichia coli K1	2xLoD	48 / 48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
	5xLoD	37 / 37	100,0 %	90,6 %	100,0 %
	Totalt	85 / 85	100,0 %	95,7 %	100,0 %
Haemophilus influenzae	2xLoD	57 / 57	100,0 %	93,7 %	100,0 %
	5xLoD	36 / 36	100,0 %	90,4 %	100,0 %
	Totalt	93 / 93	100,0 %	96,0 %	100,0 %
Listeria monocytogenes	2xLoD	47 / 49	95,9 %	86,3 %	98,9 %.
	5xLoD	38 / 38	100,0 %	90,8 %	100,0 %
	Totalt	85 / 87	97,7 %	92,0 %	99,4 %
Mycoplasma pneumoniae	2xLoD	46 / 46	100,0 %	92,3 %	100,0 %
	5xLoD	39 / 40	97,5 %	87,1 %	99,6 %
	Totalt	85 / 86	98,8 %	93,7 %	99,8 %
Neisseria meningitidis (innkapslet)	2xLoD	46 / 48	95,8 %	86,0 %	98,8 %
	5xLoD	39 / 40	97,5 %	87,1 %	99,6 %
	Totalt	85 / 88	96,6 %	90,5 %	98,8 %
Streptococcus agalactiae	2xLoD	49 / 49	100,0 %	92,7 %	100,0 %
	5xLoD	39 / 39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Totalt	88 / 88	100,0 %	95,8 %	100,0 %

Tabell 23. Oppsummering av ytelsen til konstruerte prøver på QIAstat-Dx ME Panel (fortsatt)

Patogen	Konsentrasjonsnivå	Hyppighet av positive resultater	Andel (%) av positive resultater	Nedre 95 % konfidensgrense	Øvre 95 % konfidensgrense
Streptococcus pneumoniae	2xLoD	55 / 57	96,5 %	88,1 %	99,0 %
	5xLoD	39 / 39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Totalt	94 / 96	97,9 %	92,7 %	99,4 %
Streptococcus pyogenes	2xLoD	47 / 49	95,9 %	86,3 %	98,9 %.
	5xLoD	40 / 40	100,0 %	91,2 %	100,0 %
	Totalt	87 / 89	97,8 %	92,2 %	99,4 %
Cytomegalovirus (CMV)	2xLoD	46 / 50	92,0 %	81,2 %	96,8 %
	5xLoD	39 / 39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Totalt	85 / 89	95,5 %	89,0 %	98,2 %
Enterovirus (EV)	2xLoD	48 / 49	98,0 %	89,3 %	99,6 %
	5xLoD	39 / 39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Totalt	87 / 88	98,9 %.	93,8 %	99,8 %
Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	2xLoD	50 / 52	96,2 %	87,0 %	98,9 %.
	5xLoD	45 / 47	95,7 %	85,8 %	98,8 %
	Totalt	95 / 99	96,0 %	90,1 %	98,4 %
Humant parechovirus (HPeV)	2xLoD	46 / 48	95,8 %	86,0 %	98,8 %
	5xLoD	39 / 39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	Totalt	85 / 87	97,7 %	92,0 %	99,4 %
Cryptococcus gattii / Cryptococcus neoformans (ikke differensiert)	2xLoD	41 / 41	100,0 %	91,4 %	100,0 %
	5xLoD	38 / 38	100,0 %	90,8 %	100,0 %
	Totalt	79 / 79	100,0 %	95,4 %	100,0 %

Andelen positive resultater var ≥95 % for alle forberedte, konstruerte prøver ved 2x LoD og 5x LoD i alle testede analytter.

Ytelse til QIAstat-DxME Panel på tvers av alle prøvetyper

Resultatene for alle målpatogener som ble oppnådd under testing av kliniske prøver i de prospektive og retrospektive studiene etter testing av diskordant oppløsning og falske prøver kombinert er oppsummert i Tabell 24.

Tabell 24. Ytelsen til QIAstat-Dx ME Panel per analytt på tvers av alle prøvetyper

	Positivt prosentvis samsvar			Negativt prosentvis samsvar		
Patogen	**TP/TP+FN**	**%**	**95 % KI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95 % KI**
Samlet panel	1356 / 1388	97,7 %	96,8 %–98,4 %	42947 / 42997	99,9 %	99,8 %–99,9 %
Bakterier						
Escherichia coli K1	89 / 89	100,0 %	95,9 %–100,0 %	2720 / 2724	99,9 %	99,6 %–99,9 %
Haemophilus influenzae	103 / 103	100,0 %	96,4 %–100,0 %	2703 / 2710	99,7 %	99,5 %–99,9 %
Listeria monocytogenes	89 / 92	96,7 %	90,8 %–98,9 %	2722 / 2722	100,0 %	99,9 %–100,0 %
Mycoplasma pneumoniae	85 / 86	98,8 %	93,7 %–99,8 %	2545 / 2545	100,0 %	99,8 %–100,0 %
Neisseria meningitidis (innkapslet)	89 / 92	96,7 %	90,8 %–98,9 %	2720 / 2721	100,0 %	99,8 %–100,0 %
Streptococcus agalactiae	100 / 100	100,0 %	96,3 %–100,0 %	2710 / 2714	99,9 %	99,6 %–99,9 %
Streptococcus pneumoniae	106 / 108	98,1 %	93,5 %–99,5 %	2516 / 2522	99,8 %	99,5 %–99,9 %
Streptococcus pyogenes	87 / 89	97,8 %	92,2 %–99,4 %	2461 / 2461	100,0 %	99,8 %–100,0 %

Tabell 24. Ytelsen til QIAstat-Dx ME Panel per analytt på tvers av alle prøvetyper (fortsatt)

	Positivt prosentvis samsvar			Negativt prosentvis samsvar		
Patogen	**TP/TP+FN**	**%**	**95 % KI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95 % KI**
Bakterier totalt	748 / 759	98,6 %	97,4 %–99,2 %	21097 / 21119	99,9 %	99,8 %–99,9 %
Virus						
Cytomegalovirus (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 %
Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	105 / 109	96,3 %	90,9 %–98,6 %	2703 / 2705	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	29 / 31	93,5 %	79,3 %–98,2 %	2780 / 2782	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Humant parechovirus (HPeV)	89 / 93	95,7 %	89,5 %–98,3 %	2719 / 2720	100,0 %	99,8 %–100,0 %
Humant herpesvirus 6 (HHV-6)	26 / 28	92,9 %	77,4 %–98,0 %	2773 / 2785	99,6 %	99,2 %–99,8 %
Varicella zoster-virus (VZV)	62 / 66	93,9 %	85,4 %–97,6 %	2746 / 2747	100,0 %	99,8 %–100,0 %
Virus totalt	517 / 538	96,1 %	94,1 %–97,4 %	19129 / 19155	99,9 %	99,8 %–99,9 %
Sopp og gjær						
Cryptococcus gattii / Cryotococcus neoformans (ikke differensiert)	91 / 91	100,0 %	95,9 %–100,0 %	2721 / 2723	99,9 %	99,7 %–100,0 %
Sopp og gjær generelt	91 / 91	100,0 %	95,9 %–100,0 %	2721 / 2723	99,9 %	99,7 %–100,0 %

Målspesifikk PPA var ≥95 % for alle analytter på QIAstat-Dx ME Panel ved vurdering av ytelse på tvers av prospektive, retrospektive arkiverte og konstruerte prøver, med unntak av PPA for herpes simplex virus 2 (HSV-2), humant herpesvirus 6 (HHV-6) og varicella zoster-virus som var henholdsvis 93,5 %, 92,9 % og 93,9 %. NPA var ≥98,5 % for alle analytter på QIAstat-Dx ME Panel.

Konklusjon

QIAstat- Dx ME Panel viste robuste kliniske ytelsesegenskaper som hjelper til med diagnostisering av spesifikke agenser for meningitt og/eller encefalitt. Resultatene må brukes sammen med andre kliniske, epidemiologiske og laboratoriedata.

Oppsummering av sikkerhet og ytelse

Sammendraget av sikkerhet og ytelse-seksjonen kan lastes ned fra Eudamed-nettstedet på følgende sted:

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

Referanser

1. Faktaark om meningitt og encefalitt. **www.ninds.nih.gov/disorders/patient- caregiver-education/fact-sheets/meningitis-and-encephalitis-fact-sheet**
2. Meningitt. **www.cdc.gov/meningitis/index.html**
3. Makvana S, Krilov LR. Escherichia coli-infeksjoner. 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. Publisert 26. oktober 2015. doi:10.1186/s12879-015-1210-7
7. Xie Y, Kim KJ, Kim KS. Current concepts on Escherichia coli K1 translocation of the blood-brain barrier. FEMS Immunol Med Microbiol. 2004;42 (3):271- 279. doi:10.1016/j.femsim.2004.09.001
8. CDC bacterial meningitis: **www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html**
9. Musher DM. Haemophilus Species. In: Baron S, redaktør. Medical Microbiology. 4. utgave. Galveston (TX): Universitetet i Texas medisinske avdeling i Galveston; 1996. Kapittel 30:
10. CDC (for klinikere): **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. utgave. Washington DC: Public Health Foundation, 2015;

12. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. 2000;13(2):302-317. doi:10.1128/CMR.13.2.302

13. WHO position paper on Hib vaccination: **www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1**

14. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774

15. CDC (for helsepersonell): **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. utgave. 2016. Elsevier Inc. [Side 210–213];

18. WHO. **www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis**

19. de Noordhout CM, Devleesschauwer 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. Nov. 2014;14(11):1073-1082. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9. Epub 15. sept. 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. CDCs sykdomsspesifikasjoner: **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. Publisert 20. nov. 2018. doi:10.3389/fmicb.2018.027518.

24. Rouphael, NG, Stephens DS. Neisseria meningitidis: biology, microbiology, and epidemiology. Methods Mol Biol. 2012;799:1-20. doi:10.1007/978-1-61779-346-2_1

25. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, et al. Description and nomenclature of Neisseria meningitidis capsule locus. Emerg Infect Dis. 2013;19 (4):566- 573. doi:10.3201/eid1904.111799

26. Uria MJ, Zhang Q, Li Y, et al. A generic mechanism in Neisseria meningitidis for enhanced resistance against bactericidal antibodies. J Exp Med. 2008;205(6):1423-1434. doi:10.1084/jem.20072577

27. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, et al. eds: **www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html**

28. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease–population biology and evolution. Vaccine. 2009;27 Suppl 2(4):B64-B70. doi:10.1016/j.vaccine.2009.04.061

29. CDCs meningokokkovervåking: **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(tillegg_2):S160-S172. doi:10.1093/cid/cix656

34. CDC (for klinikere): **www.cdc.gov/groupbstrep/clinicians/index.html**

35. Raabe VN, Shane AL. Streptococcus agalactiae gruppe B Microbiol Spectr. 2019;7 (2):10.1128/microbiolspec.GPP3- 0007- 2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018

36. CDCs tegn og symptomer: **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(tillegg_2):S200-S219. doi:10.1093/cid/cix664

39. WHOs anbefaling (2015): **apps.who.int/iris/bitstream/handle**

40. ECDC faktaark: **www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts**

41. CDCs kliniske trekk: **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: Longitudinell-analyse fra 2002 til 2016 i 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. Publisert 24. sept. 2019. doi:10.3390/vaccines7040128

46. González-Diaz 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. Vitenskapelig representant 2020;10(1):18977. Publisert 4. nov. 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 [internett]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2020;

50. CDCs Diseases Caused by Group A Strep (for clinicians): **www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/index.html**

51. Randhawa E, Woytanowski J, Sibliss K, Sheffer I. Streptococcus pyogenes and invasive central nervous system infection. SAGE Open Med Case Rep. 2018;6:2050313X18775584. Publisert 31. mai 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: USA, 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. WHOs 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. utgave. 2016. Elsevier Inc. [side 426]

59. Gugliesi F, et al. Microorganisms 2020;8:685

60. CDCs 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. utgave. 2016. Elsevier Inc. [side 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, fra **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. [oppdatert 8. aug. 2023]. In: StatPearls [internett]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Tilgjengelig fra: **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. Publisert 24. mai 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. Publisert 12. jan. 2021. doi:10.1212/NXI.0000000000000942

83. Royston, Léna, and Caroline Tapparel. "Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC." Viruses vol. 8,1 16. 11. jan. 2016, doi:10.3390/v8010016

84. CDC. **www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/about/ev-d68.html**

85. Messacar, Kevin et al."The Emergence of Enterovirus-D68."Microbiology spectrum vol. 4,3 (2016): 10.1128/microbiolspec.EI10- 0018- 2016. doi:10.1128/microbiolspec.EI10-0018-201661.

86. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342

87. de Crom, S C M et al. «Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview.» Europeisk tidsskrift for pediatri, bind 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. utgave. 2016. Elsevier Inc. [side 426]

97. Gershon AA, et al. Nat Rev Dis Primers 2015;2:15016

98. CDCs 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. CDCs Clinical Overview of Cryptococcosis (**www.cdc.gov/cryptococcosis/hcp/clinical-overview/index.html** vurdert deserber 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- infeksjonsstatistikk, soppsykdom, CDC, (**archive.cdc.gov/www_ cdc_ gov/fungal/diseases/cryptococcosis-gattii/statistics.html** (vurdert desember 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

Feilsøkingsveiledning

Ved skadet kassett, se «Sikkerhetsinformasjon» på side 24. For teknisk assistanse og mer informasjon, se vårt tekniske supportsenter på **www.qiagen.com/Support** (se **www.qiagen.com** for kontaktinformasjon). For problemer som kan oppstå med QIAstat-Dx Analyzer, se de tilhørende brukerhåndbøkene som også er tilgjengelige på **www.qiagen.com**.

Symboler

Følgende symboler vises i bruksanvisningen eller på emballasjen og etiketter:

Symbol	Symbolforklaring
Σ <N>	Inneholder reagenser som er tilstrekkelig til <N> reaksjoner
	Siste forbruksdato
IVD	Medisinsk utstyr til in vitro-diagnostikk
REF	Katalognummer
LOT	Partinummer
MAT	Materialnummer (dvs. komponentmerking)
GTIN	Globalt handelsnummer
UDI	Entydig utstyrsidentifikator
CONT	Inneholder
COMP	Komponent

Symbol	Symbolforklaring
NUM	Antall
Rn	R står for revisjon av bruksanvisningen, og n er revisjonsnummeret
	Temperaturbegrensning
	Produsent
	Se bruksanvisningen
	Må beskyttes mot lys
	Må ikke gjenbrukes
	Forsiktig
SN	Serienummer
	Må ikke brukes hvis emballasjen er skadet

Symbol	Symbolforklaring
	Brannfarlig, brannfare
	Etsende, fare for kjemisk forbrenning
	Helsefare, fare for sensibilisering, kreftfremkallende egenskaper
	Fare for skade
EC REP	Autorisert representant i EU
	Hjerneikon på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

Kontaktinformasjon

Hvis du trenger teknisk hjelp eller mer informasjon, kan du gå til vårt tekniske supportsenter ett av våre tekniske supportsentre på **www.qiagen.com/Support**, eller ringe 1-800-362-7737. Du kan også ta kontakt med ett av våre tekniske serviceavdelinger eller lokale distributører (se baksiden eller gå til **www.qiagen.com**).

Vedlegg

Vedlegg A: Installere analysedefinisjonsfilen

Analysedefinisjonsfilen for QIAstat-Dx ME Panel må installeres på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 før testing med QIAstat-Dx ME Panel Cartridges.

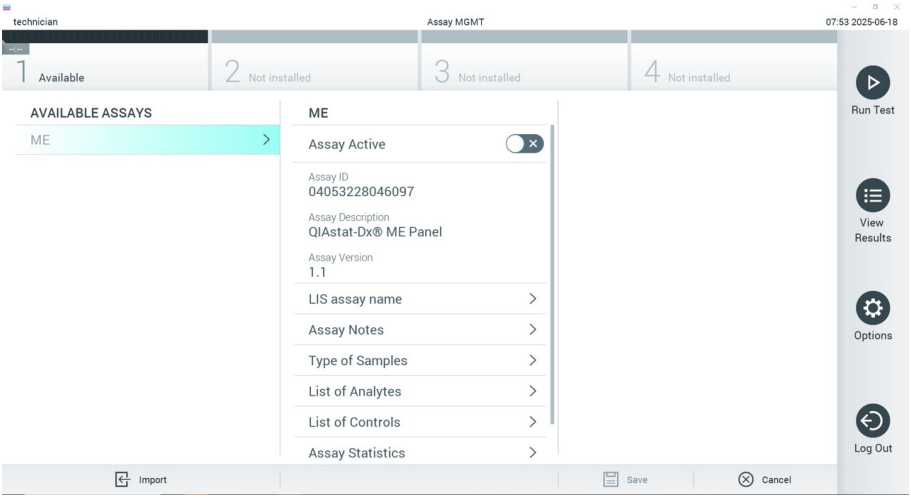
Merk: Når en ny versjon av QIAstat- Dx ME Panel- analysen utgis, må den nye analysedefinisjonsfilen til QIAstat-DX ME Panel installeres før testing.

Merk: Du finner analysedefinisjonsfiler på **www.qiagen.com**. Analysedefinisjonsfilen (filtypen .asy) må lagres på en USB-enhet før installasjon på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0. USB-enheten må være formatert med et FAT32-filsystem.

For å importere analyser til QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0, gjør følgende:

1. Sett USB-enheten med analysedefinisjonsfilen inn i én av USB-portene på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Trykk **Options** (Alternativer) > **Assay Management** (Analyseadministrasjon).

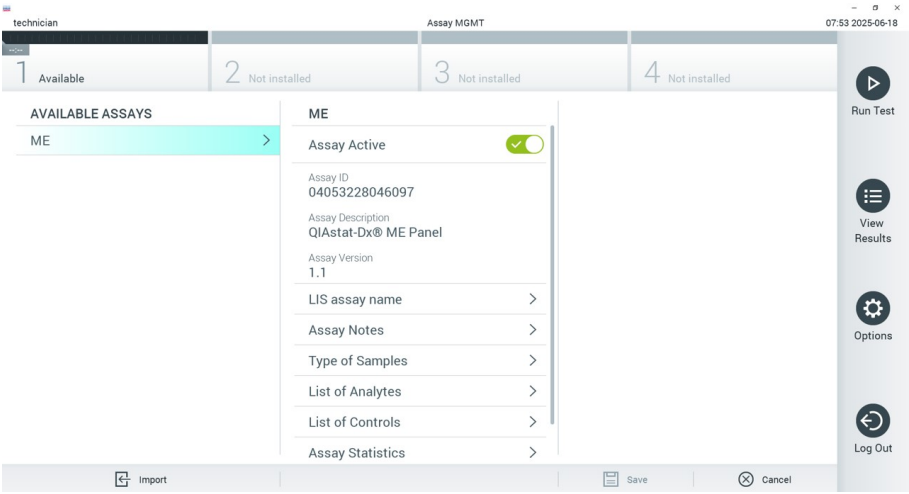
   Skjermbildet «Assay Management» (Analyseadministrasjon) vises i innholdsområdet på skjermen (Figur 25).



Figur 25. Skjermbildet **Assay Management (Analyseadministrasjon).**

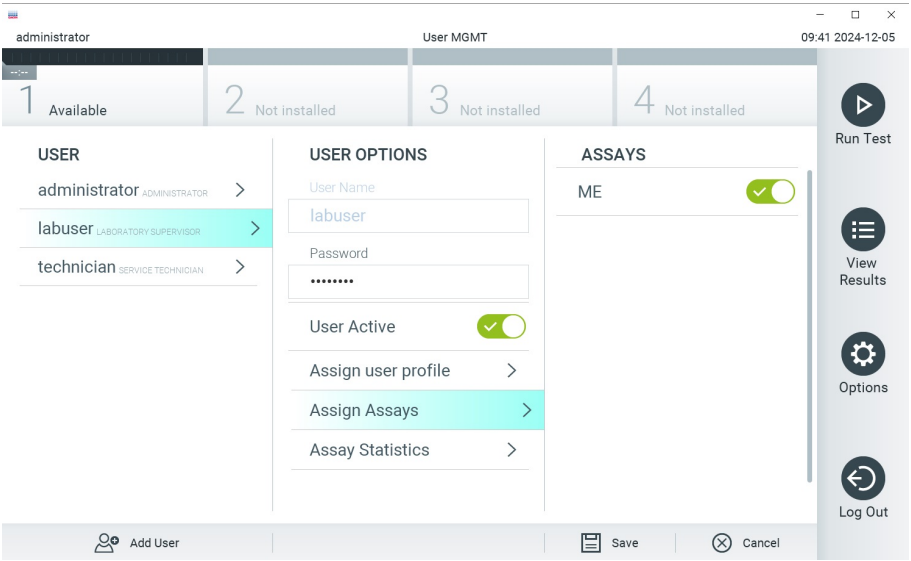
3. Trykk **Import** (Importer) nederst til venstre på skjermen.
4. Velg den aktuelle analysefilen som skal importeres.

   En dialogboks vises og ber deg bekrefte opplasting av filen.
5. Hvis en tidligere versjon av QIAstat-Dx ME Panel er installert, vises det en dialogboks om at den gjeldende versjonen overskrives med den nye. Trykk på **Yes** (Ja) for å overskrive.
6. Aktiver alternativet **Assay Active** (Aktiv analyse) for å aktivere analysen. Figur 26.



Figur 26. Aktivere analysen.

7. For å tilordne den aktive analysen til en bruker, utfør disse trinnene:
   a. Trykk **Options** (Alternativer) > **User Management** (Brukeradministrasjon).
   b. Velg brukeren som skal ha tillatelse til å kjøre analysen.
   c. Velg **Assign Assays** (Tilordne analyser) på listen **User options** (Brukeralternativer).
   d. Aktiver analysen og trykk **Save** (Lagre).



Figur 27. Tilordne den aktive analysen

Vedlegg B: Ordliste

Amplifikasjonskurve: Grafisk gjengivelse av multiplex real-time RT-PCR-amplifikasjonsdata.

Analytisk modul (AM): Maskinvaremodulen QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller Analyzer 2.0 er ansvarlig for å utføre tester på QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridges. Den kontrolleres av driftsmodulen. Flere analytiske moduler kan kobles til én driftsmodul eller PRO driftsmodul.

QIAstat-Dx Analyzer 1.0: QIAstat-Dx Analyzer 1.0 består av en driftsmodul og en analytisk modul. Driftsmodulen inkluderer elementer som sikrer tilkobling til den analytiske modulen og muliggjør brukerinteraksjon med QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Den analytiske modulen inneholder maskinvaren og programvaren for prøvetesting og -analyse.

QIAstat-Dx Analyzer 2.0: QIAstat-Dx Analyzer 2.0 består av en PRO driftsmodul og en analytisk modul. Den avanserte driftsmodulen inkluderer elementer som sikrer tilkobling til den analytiske modulen og muliggjør brukerinteraksjon med QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Den analytiske modulen inneholder maskinvaren og programvaren for prøvetesting og -analyse.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge: Selvstendig plastinstrument til engangsbruk med alle forhåndsinnlastede reagenser som kreves for fullstendig utførelse av helautomatiserte molekylanalyser for påvisning av meningitt-/encefalittpatogener.

IFU: Instructions For Use (Bruksanvisning).

Hovedport: Innløp for væskeprøver i transportmedium på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Nukleinsyrer: Biopolymerer, eller små biomolekyler som består av nukleotider, som er monomerer laget av tre komponenter: et 5-karbonsukker, en fosfatgruppe og en nitrogenbase.

Driftsmodul (Operational Module, OM): Den dedikerte maskinvaren til QIAstat-Dx Analyzer 1.0, som har brukergrensesnittet for 1–4 analytiske moduler (AM).

PRO driftsmodul (OM PRO): Den dedikerte maskinvaren til QIAstat-Dx Analyzer 2.0, som har brukergrensesnittet for 1–4 analytiske moduler (AM).

PCR: Polymerasekjedereaksjon.

RT: Revers transkripsjon.

Bruker: En person som bruker QIAstat-Dx Analyzer 1.0 / QIAstat-Dx Analyzer 2.0 / QIAstat-Dx Rise / QIAstat-Dx ME Panel Cartridge på den tiltenkte måten.

Tillegg C: Ansvarsfraskrivelse for garantier

UNNTATT SOM BESKREVET I QIAGENS SALGSVILKÅR FOR QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, PÅTAR QIAGEN SEG IKKE NOE ANSVAR OVERHODET OG FRASKRIVER SEG ENHVER UTTRYKT ELLER UNDERFORSTÅTT GARANTI SOM GJELDER BRUK AV QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, INKLUDERT ANSVAR ELLER GARANTIER FOR SALGBARHET, FORMÅLSTJENLIGHET ELLER BRUDD PÅ PATENT, OPPHAVSRETT ELLER ANNEN INTELLEKTUELL EIENDOMSRETT NOE STED I VERDEN.

Bestillingsinformasjon

Produkt	Innhold	Kat.nr.
QIAstat-Dx Meningitt/Encefalitt (ME) Panel	Til 6 tester: Seks individuelt pakkede QIAstat-Dx Meningitt/Encefalitt (ME) Panel Cartridges og seks individuelt pakkede overføringspipetter	691612
Relaterte produkter		
QIAstat-Dx Analyzer 1.0:	Én QIAstat-Dx Analytical Module, én QIAstat-Dx Operational Module og tilknyttet maskinvare og programvare til kjøring av QIAstat-Dx analysekassetter for molekylær diagnostikk	9002824
QIAstat-Dx Analyzer 2.0:	Én QIAstat-Dx Analytical Module, én QIAstat-Dx Operational Module PRO og tilknyttet maskinvare og programvare til kjøring av QIAstat-Dx analysekassetter for molekylær diagnostikk	9002828

Du finner oppdatert lisensinformasjon og produktspesifikke ansvarsfraskrivelser i bruksanvisningen for det aktuelle QIAGEN-settet. Bruksanvisninger for QIAGEN-sett kan fås på **www.qiagen.com**, eller kan fås på forespørsel fra QIAGENs tekniske serviceavdeling eller den lokale distributøren.

Revisjonshistorikk for dokument

Revisjon	Beskrivelse
R1, juni 2025	Første versjon.

Begrenset lisensavtale for QIAstat-Dx® Meningitt/encefalitt-Panel

Bruk av dette produktet innebærer at enhver kjøper eller bruker av produktet samtykker i følgende vilkår:

1. Produktet kan bare brukes i samsvar med protokollene som leveres med produktet og denne bruksanvisningen, og skal bare brukes med komponenter som er inkludert i panelet. QIAGEN gir ingen lisens for noen av sine åndsprodukter til å bruke eller innlemme komponenter i dette panelet med andre komponenter som ikke er inkludert i dette panelet, med unntak av det som er beskrevet i protokollene som leveres med produktet, denne bruksanvisningen og andre protokoller som er tilgjengelige på www.qiagen.com. Enkelte av disse ytterligere protokollene er levert av QIAGEN-brukere for QIAGEN-brukere. Disse protokollene er ikke blitt grundig testet eller optimalisert av QIAGEN. QIAGEN garanterer ikke for dem og gir heller ingen garanti for at de ikke krenker rettighetene til tredjeparter.
2. QIAGEN gir ingen garanti for at dette panelet og/eller dets bruk ikke krenker rettighetene til tredjeparter, bortsett fra uttrykkelig oppgitte lisenser.
3. Dette panelet og tilhørende komponenter er lisensiert til engangsbruk og kan ikke brukes flere ganger, modifiseres eller selges på nytt.
4. QIAGEN frasier seg spesifikt andre lisenser, uttrykt eller antydet, bortsett fra de som er uttrykkelig oppgitt.
5. Kjøperen og brukeren av panelet samtykker i at de ikke skal gjøre eller la noen andre gjøre noe som kan resultere i eller fremme handlinger som er forbudt ovenfor. QIAGEN kan håndheve forbud i denne begrensede lisensavtalen i en hvilken som helst domstol, og skal få tilbake alle sine etterforsknings- og domstolskostnader, inkludert advokathonorarer, knyttet til enhver handling som iverksettes for å håndheve denne begrensede lisensavtalen eller eventuelle immaterielle rettigheter forbundet med panelet og/eller komponentene.

Du finner oppdaterte lisensvilkår på **www.qiagen.com**.

Varemerker: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (QIAGEN Group). Registrerte navn, varemerker osv. som brukes i dette dokumentet skal ikke betraktes som ubeskyttet av lov, selv om de ikke spesifikt er merket som dette.

06/2025 HB-3697-001 ©2025 QIAGEN, med enerett.