

Sažetak bezbednosti I učinka za QIAstat-Dx[®] Meningitis/Encephalitis (ME) Panel



Verzija 1



Za korišćenje u in vitro dijagnostici
Za korišćenje sa analizatorima QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i QIAstat-Dx
Analyzer 2.0



691612



QIAGEN, GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, NEMAČKA

R1

Sažetak bezbednosti i učinka

Ovaj Sažetak bezbednosti i učinka (engl. Summary of Safety and Performance, SSP) ima za cilj da obezbedi javni pristup ažurnom sažetku glavnih aspekata bezbednosti i učinka medicinskog sredstva.

SSP nije namenjen da zameni uputstva za upotrebu kao glavni dokument kako bi se osigurala bezbedna upotreba medicinskog sredstva, niti je namenjen da pruži dijagnostičke ili terapijske sugestije predviđenim korisnicima.

Informacije u nastavku namenjene su stručnim korisnicima.

Revizija dokumenta: 01

Datum izdavanja: jul 2025.

Referentni broj proizvođača za SSP: HB-3697-SPR

1. Identifikacija uređaja i opšte informacije	
1.1 Trgovačko ime uređaja	QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel
1.2 Naziv i adresa proizvođača	QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Nemačka
1.3 Jedinstveni registarski broj proizvođača (SRN)	DE-MF-000004949
1.4 Osnovni UDI-DI	4053228RMEQSTA000000001ML
1.5 Evropska nomenklatura za medicinska sredstva (EMDN), opis/tekst	W0105070505 Infekcije meningitisom/encefalitisom – multipleks NA reagensi
1.6 Klasa rizika medicinskog sredstva	Klasa C
1.7 Godina kada je izdat prvi sertifikat u skladu sa Uredbom (EU) 2017/746 koja pokriva medicinsko sredstvo	2025
1.8 Ovlašćeni predstavnik ako je primenljivo; ime I SRN	Nije primenljivo
1.9 Notifikovano telo i jedinstveni identifikacioni broj (SIN)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH, Tillystrase 2 90431 Nürnberg, NEMAČKA 0197
2. Namena i druge indikacije	
2.1 Predviđena namena	Kvalitativni multipleks real-time PCR <i>in vitro</i> dijagnostički test nukleinske kiseline QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel namenjen je za korišćenje sa analizatorima QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i QIAstat-Dx Analyzer 2.0. QIAstat-Dx ME Panel je sposoban za istovremenu detekciju I identifikaciju višestrukih bakterijskih, virusnih i kvasnih nukleinskih kiselina iz uzorka cerebrospinalne tečnosti (CSF) dobijenih lumbalnom punkcijom od osoba sa znakovima i/ili simptomima meningitisa i/ili encefalitisa.

	Sledeći organizmi identifikovani su i diferencirani* pomoću panela QIAstat-Dx ME Panel: <i>Escherichia coli</i> K1, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana), <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, citomegalovirus, virus herpes simpleks 1, virus herpes simpleks 2, humani herpes virus 6, enterovirus, humani parehovirus, varicela zoster virus I <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>*. QIAstat-Dx ME Panel je indikovao kao pomoć u dijagnostici specifičnih agenasa meningitisa i/ili encefalitisa, a rezultati se moraju koristiti zajedno sa drugim kliničkim, epidemiološkim i laboratorijskim podacima. Rezultati dobijeni pomoću panela QIAstat-Dx ME Panel nisu namenjeni da se koriste kao jedina osnova za dijagnozu, lečenje i donošenje drugih odluka o zbrinjavanju pacijenta. Pozitivni rezultati ne isključuju koinfekciju organizmima koji nisu obuhvaćeni panelom QIAstat-Dx ME Panel. Ovim testom se ne otkrivaju svi agensi infekcije CNS-a. Otkriveni agens možda nije presudan uzrok bolesti. Negativni rezultati ne isključuju infekciju centralnog nervnog sistema (CNS). QIAstat-Dx ME Panel nije namenjen za testiranje uzoraka prikupljenih iz medicinskih sredstava koji trajno stoje u CNS-u. QIAstat-Dx ME Panel je namenjen za upotrebu zajedno sa standardnom negom (npr. kultura za oporavljanje organizma, testiranje serotipske i antimikrobne osetljivosti). QIAstat-Dx ME Panel je namenjen isključivo za <i>in vitro</i> dijagnostičku upotrebu od strane laboratorijskih stručnjaka. *<i>Cryptococcus neoformans</i> i <i>Cryptococcus gattii</i> se ne razlikuju.
2.2 Indikacije i ciljne populacije	QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel je real-time PCR test za otkrivanje višestrukih bakterijskih, virusnih i kvasnih nukleinskih kiselina iz uzoraka cerebrospinalne tečnosti (CSF) dobijenih lumbalnom punkcijom od osoba sa znakovima i/ili simptomima meningitisa i/ili encefalitisa. QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel je namenjen za <i>in vitro</i> dijagnostičku upotrebu.

2.3 Indikacija da li je medicinsko sredstvo za testiranje u blizini pacijenta i/ili prateća dijagnostika	Medicinsko sredstvo nije namenjeno za testiranje blizu pacijenta. Medicinsko sredstvo nije prateća dijagnostika.
2.4 Ograničenja i/ili kontraindikacije	• Rezultati dobijeni pomoću panela QIAstat-Dx ME Panel nisu namenjeni da se koriste kao jedina osnova za dijagnozu, lečenje i donošenje drugih odluka o zbrinjavanju pacijenta. • Pozitivni rezultati ne isključuju koinfekciju organizmima koji nisu obuhvaćeni panelom QIAstat-Dx ME Panel. Otkriveni agens možda nije presudan uzrok bolesti. • Ovaj test ne otkriva sve agense infekcije CNS-a i senzitivnost se pod nekim kliničkim uslovima može razlikovati od one koja je opisana u uputstvu za upotrebu. • QIAstat-Dx ME Panel nije namenjen za testiranje uzoraka prikupljenih iz medicinskih sredstava koji trajno stoje u CNS-u. • Negativni rezultat dobijen panelom QIAstat-Dx ME Panel ne isključuje infektivnu prirodu sindroma. Negativni rezultati ispitivanja mogu da budu posledica više faktora i njihovih kombinacija kao što su greške u rukovanju uzorkom, varijacije u sekvencama nukleinske kiseline koje ispitivanje cilja, infekcije organizmima koji nisu obuhvaćeni ispitivanjem, nivoi organizama obuhvaćenih organizama koji su niži od ograničenja detekcije u ispitivanju i korišćenje određenih lekova, terapija ili agenasa. • QIAstat-Dx ME Panel nije namenjen za testiranje uzoraka koji nisu navedeni u ovom uputstvu za upotrebu. Karakteristike učinka testa su utvrđene samo kod CSF-a. • QIAstat-Dx ME Panel je namenjen za upotrebu zajedno sa standardnom negom (npr. kultura za oporavljanje organizma, testiranje serotipske i antimikrobne osetljivosti). Rezultate panela QIAstat-Dx ME Panel mora da tumači obučeni zdravstveni radnik u kontekstu svih relevantnih kliničkih, laboratorijskih i epidemioloških nalaza. • QIAstat-Dx ME Panel može da se koristi samo sa analizatorima QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0.*

	* Instrumenti DiagCORE Analyzer sa verzijom softvera QIAstat-Dx 1.4 ili 1.5 se mogu koristiti kao alternativa instrumentima QIAstat-Dx Analyzer 1.0. • QIAstat-Dx ME Panel je kvalitativno ispitivanje i ne pruža kvantitativnu vrednost za otkrivene organizme. • Bakterijske, virusne i gljivične nukleinske kiseline mogu da se održavaju <i>in vivo</i>, čak i u slučajevima kada organizam nije održiv ili zarazan. Otkrivanje ciljnog markera ne znači da je odgovarajući organizam uzročni agens infekcije ili kliničkih simptoma. • Otkrivanje nukleinskih kiselina bakterija, virusa i gljivica zavisi od pravilnog uzimanja uzorka, rukovanja, transporta, skladištenja i ubacivanja u kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Neodgovarajuće izvršavanje bilo kog od gorenavedenih procesa može da dovede do netačnih rezultata, kao što su lažni pozitivni ili lažni negativni rezultati. • Senzitivnost i specifičnost ispitivanja, za određene organizme i za sve organizme ukupno, unutrašnji su parametri učinka određenog ispitivanja i ne menjaju se u zavisnosti od prevalencije. S druge strane, i negativne i pozitivne prediktivne vrednosti rezultata testa zavise od prevalencije bolesti/organizma. Imajte na umu da veća prevalencija pogoduje pozitivnoj prediktivnoj vrednosti rezultata testa, dok manja prevalencija pogoduje negativnoj prediktivnoj vrednosti rezultata testa. • Slučajna kontaminacija uzorka CSF-a sa <i>Propionibacterium acnes</i>, uobičajenim komensalnim organizmom kožne flore, može generisati neočekivani signal (nisko pozitivan) za ciljni organizam <i>Mycoplasma pneumoniae</i> u panelu QIAstat-Dx ME Panel. Standardno rukovanje uzorcima CSF-a treba da spreči ovu potencijalnu kontaminaciju. • Rezultati dobijeni tokom studije koinfekcije u analitičkoj verifikaciji pokazuju potencijalnu inhibiciju detekcije HSV1 kada je <i>S. pneumoniae</i> prisutan u istom uzorku. Kako je ovaj efekat primećen čak i sa niskim koncentracijama <i>S. pneumoniae</i>, negativne rezultate za HSV1 u uzorcima pozitivnim na <i>S. pneumoniae</i> treba tumačiti sa oprezom. Suprotan efekat (inhibicija <i>S. pneumoniae</i> kada je HSV1
--	---

	prisutan u istom uzorku) nije primećen pri najvišoj testiranoj koncentraciji HSV1 (1,00E+05 TCID₅₀/ml). • Zbog osetljive prirode detekcije patogena od strane panela QIAstat-Dx ME Panel i sprečavanja kontaminacije uzorka, ključno je pratiti standardne mikrobiološke laboratorijske prakse. Kliničko laboratorijsko osoblje može biti izvor patogena (npr. <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, itd.) koji mogu da se detektuju panelom QIAstat-Dx ME Panel. • Do kontaminacije uzorka može da dođe dok se uzorak prikuplja, transportuje ili testira. Preporučuje se poštovanje najboljih praksi rukovanja uzorcima i procedura testiranja kako bi se smanjio rizik od kontaminacije koja bi mogla dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Dodatne mere predostrožnosti mogu uključivati dodatnu ličnu zaštitnu opremu, kao što je maska za lice, posebno kada imate znakove ili simptome respiratorne infekcije. • Biće otkriveni samo sojevi <i>E. coli</i> koji poseduju kapsularni antigen K1. Svi ostali sojevi/serotipovi <i>E. coli</i> neće biti otkriveni. • Biće otkriveni samo inkapsulirani sojevi <i>N. meningitidis</i>. Neinkapsulirani <i>N. meningitidis</i> neće biti otkriven.
3. Opis medicinskog sredstva	
3.1 Opis medicinskog sredstva, uključujući uslove za korišćenje medicinskog sredstva	a) Opšti opis medicinskog sredstva, uključujući njegovu predviđenu namenu i predviđene korisnike QIAstat-Dx ME Panel Cartridge je plastični uređaj za jednokratnu upotrebu koji omogućava izvođenje potpuno automatizovanih molekularnih ispitivanja za detekciju i identifikaciju nukleinskih kiselina iz više agenasa, direktno iz uzoraka CSF. Glavne funkcije kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge obuhvataju kompatibilnost sa tečnim uzorcima, hermetično zadržavanje unapred ubačenih reagenasa koji su neophodni za testiranje i zaista jednostavno korišćenje. Svi koraci pripreme uzorka i ispitivanja obavljaju se u kertridžu. Svi reagensi potrebni za potpuno izvođenje testa su prethodno ubačeni i kompletni u kertridžu QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Korisnik ne mora da dolazi u dodir sa bilo kojim reagensima i/ili da rukuje njima. Tokom testa, reagensima u kertridžu u analitičkom modulu analizatora QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili

	QIAstat-Dx Analyzer 2.0 upravljaju pneumatički kontrolisani mikrofluidici i ne dolaze u direktan kontakt sa aktuatorima. Analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0 sadrži filtere i za ulazni i za izlazni vazduh, čime dodatno štiti životnu sredinu. Nakon testiranja kertridž u svakom trenutku ostaje hermetički zatvoren, što u velikoj meri doprinosi bezbednom odlaganju kertridža. Više koraka se automatski izvršava u sekvenci u kertridžu pri kojima se koristi pneumatički pritisak za prenos uzoraka i tečnosti preko prenosnih komora do ciljnih odredišta. QIAstat-Dx ME Panel je namenjen za upotrebu sa CSF-om. Svi uzorci treba da se tretiraju kao potencijalno opasni. Uzorak CSF-a treba prikupiti lumbalnom punkcijom i ne treba centrifugirati niti razblažiti, uzorke CSF-a treba prikupljati i rukovati sa njima u skladu sa preporučenim procedurama. QIAstat-Dx ME Panel je namenjen isključivo za <i>in vitro</i> dijagnostičku upotrebu od strane laboratorijskih stručnjaka. b) Opis principa metode ispitivanja ili principa rada instrumenta Kada se kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge koji sadrži uzorak ubaci u analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0, sledeći koraci testa se automatski izvršavaju: • Resuspenzija interne kontrole; • Liziranje ćelija mehaničkim i hemijskim sredstvima; • Membranska purifikacija nukleinske kiseline; • Mešanje prečišćene nukleinske kiseline sa liofilizovanim reagensima master miksa; • Prebacivanje definisanih alikvota eluata/master miksa u različite reakcione komore; • Učinak multipleks real-time RT-PCR testiranja u svakoj reakcionoj komori. Napomena: Povećanje fluorescencije koje ukazuje na otkrivanje ciljnog analita se otkriva direktno u svakoj reakcionoj komori.
--	--

3.2 U slučaju da je medicinsko sredstvo komplet, opis komponenti (uključujući regulatorni status komponenti, na primer, IVD, medicinska sredstva i sve osnovne UDI-DI)	Sadržaj kompleta: • 6 pojedinačno zapakovanih kertridža, koji sadrže sve potrebne reagense za pripremu uzorka i višestruko ispitivanje real-time RT-PCR, kao i internu kontrolu • 6 pojedinačno zapakovanih transfer pipeta za razlivanje tečnog uzorka u kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge Sadržaj kompleta se ne prodaje odvojeno. QIAstat-Dx ME Panel zadovoljava definiciju <i>in vitro</i> dijagnostičkog medicinskog sredstva (IVDR član 2(2)) jer je namenjen za otkrivanje i identifikaciju patogena povezanih sa meningitisom/encefalitisom i stoga pruža informacije o fiziološkom stanju. Klasa rizika C (Dodatak VIII Pravilo 3 (c))											
3.3 Pozivanje na prethodne generacije ili varijante ako takve postoje, i opis razlika	Razlike između predmetnog medicinskog sredstva, QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) i prethodne verzije: QIAstat-Dx ME Panel (IVDD), navedene su u tabeli u nastavku. <table><tr><td></td><td>QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) (kat. br. 691612)</td><td>QIAstat-Dx ME Panel (IVDD) (kat. br. 691611)</td><td></td></tr><tr><td>Čuvanje uzoraka i rukovanje njima</td><td>Ako trenutno testiranje nije moguće, preporučeni uslovi skladištenja za CSF su: • Sobna temperatura (15–25 °C) do 24 sata • U frižideru (2–8 °C) do 7 dana </td><td>Preporučeni uslov skladištenja za CSF je sobna temperatura (15–25 °C) do 12 sati.</td><td></td></tr></table>					QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) (kat. br. 691612)	QIAstat-Dx ME Panel (IVDD) (kat. br. 691611)		Čuvanje uzoraka i rukovanje njima	Ako trenutno testiranje nije moguće, preporučeni uslovi skladištenja za CSF su: • Sobna temperatura (15–25 °C) do 24 sata • U frižideru (2–8 °C) do 7 dana	Preporučeni uslov skladištenja za CSF je sobna temperatura (15–25 °C) do 12 sati.	
	QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) (kat. br. 691612)	QIAstat-Dx ME Panel (IVDD) (kat. br. 691611)										
Čuvanje uzoraka i rukovanje njima	Ako trenutno testiranje nije moguće, preporučeni uslovi skladištenja za CSF su: • Sobna temperatura (15–25 °C) do 24 sata • U frižideru (2–8 °C) do 7 dana	Preporučeni uslov skladištenja za CSF je sobna temperatura (15–25 °C) do 12 sati.										

	Ciljna diferencijacija	Panel detektuje i prijavljuje citomegalovirus (CMV).	Panel ne prijavljuje citomegalovirus (CMV).	
	Inkluzivnost	Inkluzivnost nekih ciljeva je nadograđena kako bi pokrila širi spektar genetske varijabilnosti. Otkriveni su svi sojevi.	Inkluzivnost nekih ciljeva bila je ograničena zbog manjeg broja pokrivenih sojeva. Pet sojeva je prijavljeno kao neotkriveno.	
3.4 Opis dodatne opreme koja se koristi u kombinaciji sa medicinskim sredstvom	Nije primjenjivo.			
3.5 Opis svih drugih medicinskih sredstava i proizvoda koji su namenjeni za upotrebu u kombinaciji sa medicinskim sredstvom	QIAstat-Dx ME Panel je dizajniran za upotrebu sa analizatorima QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ili QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Imajte na umu da su Uputstva za upotrebu kompleta QIAGEN i datoteka sa definicijom ispitivanja (ADF) za QIAstat-Dx ME Panel dostupni na adresi www.qiagen.com .			
4. Pozivanje na sve harmonizovane standarde i zajedničke specifikacije (engl. Common Specifications, CS) koji se primenjuju				
4 Važeći harmonizovani standardi I zajedničke specifikacije (CS)	Harmonizovani standardi: • EN ISO 13485:2016+AC:2018+A11:2021 – Medicinska sredstva – Sistemi menadžmenta kvalitetom – Zahtevi za svrhe propisa (ISO 13485:2016) • EN ISO 14971:2019+A11:2021 – Medicinska sredstva – Primena menadžmenta rizikom na medicinska sredstva • EN ISO 15223-1:2021 – Medicinska sredstva – Simboli koji se koriste sa informacijama koje pruža proizvođač – Deo 1: Opšti zahtevi • EN ISO 20916:2024 – <i>In vitro</i> dijagnostička medicinska sredstva – Studije kliničkih performansi na humanim uzorcima – Dobra istraživačka praksa (ISO 20916:2019)			

	Ne postoje zajedničke specifikacije utvrđene od strane Evropske komisije koje se primenjuju na QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel.
5. Rizici i upozorenja	
5.1 Preostali rizici i neželjena dejstva	Rizici su ublaženi koliko je to moguće i smatraju se prihvatljivim, upotreba medicinskog sredstva se smatra bezbednom. Nema neželjenih dejstava.
5.2 Upozorenja i mere predostrožnosti	Imajte u vidu da ćete možda morati da konsultujete lokalne propise kada proizvođaču i regulatornim telima koja su na snazi u zemlji u kojoj se nalazi korisnik i/ili pacijent prijavljujete ozbiljne incidente koji su se desili u vezi sa medicinskim sredstvom. • QIAstat-Dx ME Panel je namenjen za <i>in vitro</i> dijagnostičku upotrebu. • QIAstat-Dx ME Panel sme da koristi samo laboratorijsko osoblje koje je obučeno za rad sa analizatorima QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Informacije o bezbednosti • Kada radite sa hemikalijama, uvek nosite odgovarajući laboratorijski mantil, rukavice za jednokratnu upotrebu i zaštitne naočare. Više informacija potražite u odgovarajućim listovima sa bezbednosnim podacima (Safety Data Sheet, SDS). Dostupni su na mreži u praktičnom i kompaktnom PDF formatu na adresi www.qiagen.com/safety, na kojoj možete da pronađete, pogledate i odštampate tehničke specifikacije za svaki QIAGEN komplet i komponentu kompleta. • Poštujte standardne laboratorijske procedure za održavanje radnih prostorija čistim i nekontaminiranim. Smernice su navedene u publikacijama, kao što je <i>Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories</i> Evropskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti (http://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety). • Biološki i analitički uzorci potencijalno su infektivni. Poštujte bezbednosne smernice vaše ustanove za rukovanje biološkim uzorcima. Odlazite otpad od

uzoraka i ispitivanja u skladu sa bezbednosnim postupcima koji su važeći u vašoj zemlji.

- Obavezno nosite odgovarajuću ličnu zaštitnu opremu i poštujte bezbednosne smernice vaše ustanove za rukovanje biološkim uzorcima. Rukujte svim uzorcima, kertridžima i transfer pipetama kao da mogu da prenesu infektivne agense.
- Rukujte svim uzorcima, kertridžima i transfer pipetama kao da mogu da prenesu infektivne agense. Uvek poštujte bezbednosne mere opreza opisane u relevantnim smernicama kao što su *Zaštita laboratorijskih radnika od profesionalno stečenih infekcija, Odobrene smernice (M29)*, izdate od strane Instituta Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI) (Institut za kliničke i laboratorijske standarde), ili drugi prikladni dokumenti koje su izdala lokalna nadležna tela.
- Kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge je zatvoreno medicinsko sredstvo za jednokratnu upotrebu koje sadrži sve potrebne reagense za pripremu uzorka i multipleks real-time RT-PCR testiranje u analizatorima QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Nemojte koristiti kertridž QIAstat-Dx ME Panel Cartridge kome je istekao rok upotrebe, koji izgleda oštećeno ili iz kog curi tečnost.
- Odložite uzorke, upotrebljene ili oštećene kertridže i transfer pipete u skladu sa svim nacionalnim i lokalnim zdravstvenim i bezbednosnim zakonima i propisima.

Informacije za hitne slučajeve

CHEMTREC

Van SAD i Kanade +1 703-527-3887

Sledeće izjave o opasnostima i merama opreza se odnose na komponente panela QIAstat-Dx ME Panel.



	Sadrži: etanol, gvanidinijum hidrohlorid, gvanidinijum tiocijanat, izopropanol, proteinazu K, t-oktilfenoksipolietoksietanol. Opasnost! Veoma zapaljiva tečnost i isparenje. Štetno ako se proguta ili udahne. Može biti štetno u dodiru sa kožom. Uzrokuje ozbiljne opekotine na koži i oštećenje očiju. Može izazvati simptome alergije ili astme ili teškoće u disanju ako se udahne. Može da izazove pospanost ili vrtoglavicu. Štetno po vodene organizme sa dugoročnim posledicama. Kontakt sa kiselinama oslobađa veoma toksičan gas. Korozivno za respiratorni trakt. Držite dalje od toplote/varnica/otvorenog plamena/toplih površina. Zabranjeno pušenje. Izbegavajte udisanje prašine/isparenja/gasa/kapljica/spreja. Nosite zaštitne rukavice / zaštitnu odeću / zaštitu za oči / zaštitu za lice. Nosite respiratornu zaštitu. AKO UDE U OČI: Pažljivo ispirajte vodom nekoliko minuta. Uklonite sočiva ako ih nosite i ako je to lako uraditi. Nastavite sa ispiranjem. AKO ste bili izloženi ili mislite da je došlo do toga: Odmah pozovite CENTAR ZA TROVANJE ili lekara. Ispirite usta. NE izazivajte povraćanje. Izvedite osobu na svež vazduh i omogućite joj slobodno disanje. Operite kontaminiranu odeću pre ponovne upotrebe. Čuvajte na dobro provetrenom mestu. Držite posudu dobro zatvorenom. Odložite sadržaj/posudu u odobreni objekat u skladu sa lokalnim, regionalnim, nacionalnim i međunarodnim propisima. Laboratorijske mere predostrožnosti Da biste se zaštitili od moguće kontaminacije uzorka i radnog područja, koristite standardne laboratorijske procedure za bezbednost i čišćenje, uključujući sledeće mere predostrožnosti: • Uzorci treba da se obrađuju u biološki bezbednosnom kabinetu ili sličnoj čistoj površini koja obezbeđuje zaštitu korisnika. Ako se ne koristi biološki bezbednosni kabinet, prilikom pripreme uzoraka treba koristiti kutiju koja sprečava cirkulaciju vazduha (npr. AirClean PCR radnu stanicu), štitnik za zaštitu od prskanja (npr. Bel-Art Scienceware Splash Shields) ili štitnik za lice. • Biološki bezbednosni kabinet koji se koristi za obavljanje testiranja patogena (npr. kultura) ne bi trebalo da se koristi za pripremu uzoraka ili postavljanje kertridža.
--	---

	• Pre obrade uzoraka, temeljno očistite radno područje pomoću odgovarajućeg sredstva za čišćenje, kao što je sveže pripremljen 10% rastvor izbeljivača ili slično sredstvo za dezinfekciju. Da biste izbegli nakupljanje ostataka i potencijalno oštećenje uzorka ili smetnje od dezinfekcionih sredstava, obrišite dezinfikovane površine vodom. • Uzorcima i kertridžima bi trebalo rukovati pojedinačno. • Koristite čiste rukavice za uklanjanje materijala iz vreća za grupno pakovanje i ponovo zatvorite vreće za pakovanje kada nisu u upotrebi. • Zamenite rukavice i očistite radnu površinu između dva uzorka. • Odložite iskorišćene kertridže u odgovarajuću posudu za biološki opasan otpad neposredno nakon izvođenja testa. • Izbegavajte preterano rukovanje kertridžima nakon probnih ciklusa. • Izbegavajte oštećenje kertridža (pogledajte Bezbednosne informacije za rukovanje oštećenim kertridžima). • Koristite čiste rukavice za uklanjanje materijala iz kutija za grupno pakovanje i ponovo zatvorite grupno pakovanje kada nije u upotrebi. Zbog osetljive prirode detekcije patogena od strane panela QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel i radi sprečavanja kontaminacije uzorka, ključno je pratiti standardne mikrobiološke laboratorijske prakse. Kliničko laboratorijsko osoblje može biti izvor patogena (npr. <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, HSV-1, itd.) koji mogu da se detektuju panelom QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel. Do kontaminacije uzorka može da dođe dok se uzorak prikuplja, transportuje ili testira. Preporučuje se poštovanje najboljih praksi rukovanja uzorcima i procedura testiranja kako bi se smanjio rizik od kontaminacije koja bi mogla dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Dodatne mere predostrožnosti mogu uključivati dodatnu ličnu zaštitnu opremu, kao što je maska za lice, posebno kada imate znakove ili simptome respiratorne infekcije ili aktivne herpesne čireve / plikove usled povišene telesne temperature.
--	---

	Mere predostrožnosti u vezi sa izveštavanjem o javnom zdravlju Nacionalni i lokalni nadležni organi za javno zdravlje objavili su u svojim jurisdikcijama smernice za obaveštavanje o bolestima koje se moraju prijaviti nadležnim organima (npr. prema Službenom listu Evropske unije 6.7.2018 L 170/1, lista obuhvata oboljenje <i>Listeriosis</i>, kao i invazivno oboljenje izazvano mikroorganizmima <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> i <i>Streptococcus pneumoniae</i>), kako bi se odredile neophodne mere za proveru rezultata u cilju identifikovanja i praćenja izbijanja bolesti i epidemioloških istraživanja. Laboratorije su dužne da se pridržavaju nacionalnih ili lokalnih propisa za podnošenje kliničkog materijala ili izolata za pozitivne uzorke nacionalnim laboratorijama za javno zdravlje.
5.3 Ostali relevantni aspekti bezbednosti, uključujući sažetak bilo koje bezbednosne korektivne mere na terenu (FSCA uključujući FSN), ako je primenljivo	Nije primenljivo.
6. Sažetak procene učinka i praćenja performansi nakon plasiranja na tržište (naknadno)	
6.1 Sažetak naučne validnosti medicinskog sredstva	Infekcije centralnog nervnog sistema (CNS), koje se manifestuju kao meningitis ili encefalitis, su kritična zdravstvena stanja sa potencijalno teškim ishodima. Meningitis uključuje upalu moždanih ovojnica koje okružuju mozak i kičmenu moždinu, dok encefalitis karakteriše upala moždanog parenhima, često praćena izmenjenim mentalnim statusom i drugim neurološkim simptomima. Infektivni meningitis podrazumeva visoke stope smrtnosti i dugoročne komplikacije, uključujući neurološke deficite i kognitivna oštećenja. Iako se može javiti parazitski i neinfektivni meningitis, najčešći uzroci meningitisa su bakterije, virusi i gljivice. <i>N. meningitidis</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>S. pneumoniae</i> i <i>S. agalactiae</i> su glavne bakterijske etiologije u celini. Kod novorođenčadi često se primećuju <i>i L. monocytogenes</i>, <i>S. agalactiae</i> i <i>E. coli</i>. Virusni meningitis

	ima kliničku sliku sličnu bakterijskom meningitisu sa uobičajenim simptomima groznice, ukočenosti vrata, glavobolje, fotofobije i izmenjenog mentalnog statusa. Međutim, virusni meningitis ima znatno manju smrtnost u poređenju sa drugim vrstama meningitisa, bez posledica kod imunokompetentnih pacijenata, a lečenje je u većini slučajeva ograničeno na mere podrške. Najčešći uzroci virusnog meningitisa su enterovirusi, HSV-1, HSV-2 i VZV, iako druga virusna porekla meningitisa mogu uključivati virus zauški, virus Zapadnog Nila, CMV i HIV. Dominantan osnovni uzrok gljivičnog meningitisa je <i>Cryptococcus</i>, zatim slede <i>Coccidioides</i>, <i>Histoplasma</i> i <i>Candida</i>. <i>C. neoformans</i>. Infekcije CNS-a uglavnom pogađaju imunokompromitovane osobe, dok se infekcija <i>C. gattii</i> javlja i kod naizgled imunokompetentnih osoba. Meningitis se može klasifikovati kao akutni (< 5 dana), subakutni (5–30 dana) ili hronični (> 30 dana). Bakterijski meningitis često ima akutnu prezentaciju sa brzom pojavom simptoma, u kom slučaju je neophodna hitna medicinska pomoć. Subakutni ili hronični meningitis je obično posledica virusa, gljivica ili mikobakterija. Što se tiče encefalitisa, virusi predstavljaju najčešći uzrok, iako stanje može biti povezano i sa bakterijskim ili gljivičnim meningitisom sa karakteristikama sekundarnog encefalitisa ili sa neinfektivnim uzrocima (npr. autoimuna bolest, encefalitis nepoznatog porekla). Od više od 40 virusa povezanih sa encefalitisom, najčešći uzroci su HSV (HSV-1 i HSV-2), VZV, enterovirus i krpeljni encefalitis. Ostali herpes virusi koji mogu biti odgovorni za encefalitis uključuju HHV-6, CMV, EBV i, retko, HHV-7 ili HHV-8. Neuobičajeni patogeni koji dovode do encefalitisa uključuju određene gljivice (npr. <i>C. neoformans</i>, <i>Candida</i> spp.) i parazite (npr. <i>Plasmodium</i> spp.). Zbog visoke smrtnosti određenih tipova meningitisa i encefalitisa, važno je započeti lečenje i istovremeno proći kroz dijagnostičke korake. Razlikovanje bakterijskih, virusnih ili drugih uzroka je važno, kako bi se osigurala neophodna prilagođavanja terapije i sprečila nepotrebna upotreba antibiotika. Kliničar pri donošenju dijagnoze mora posedovati podatke o istoriji (npr. trajanje simptoma, putovanja i zemlja porekla), kao i da razume odgovarajuće dijagnostičko testiranje na osnovu verovatnog osnovnog uzroka. Uzorkovanje CSF-a lumbalnom punkcijom igra najvažniju ulogu u dijagnostici meningitisa i može se koristiti za procenu
--	---

	fizičkih, citoloških, biohemijskih, mikrobioloških i imunoloških parametara. Osnovne karakteristike CSF-a kao što su izgled, pritisak otvaranja, broj belih krvnih zrnaca i nivoi proteina i glukoze pružaju informacije o tome da li je pacijentov meningitis bakterijskog, virusnog ili gljivičnog porekla. Preciznija etiologija može se odrediti sa CSF kulturom, gram bojenjem (za bakterije), testiranjem antigena ili pomoću molekularnih alati, kao i specifičnijim testovima (npr. bojenje mastilom, testiranje na antitela burgdorferi). Molekularne alatke koje ciljaju genetski materijal iz patogena, kao što je PCR, pokazale su se kao brza, jeftina i efikasna sredstva u identifikovanju različitih uzroka infektivnog meningitisa, kao što su bakterije, virusi ili gljivice. CSF PCR je najbolji izbor za određene viruse kao što su HSV-2, enterovirusi, HPeV, VZV i CMV, dok je serologija CSF-a poželjna opcija za druge (npr. virus Zapadnog Nila, virus encefalitisa La Crosse i virus zaušnjaka). Slično meningitisu, molekularna evaluacija uzoraka CSF-a je centralno sredstvo u etiološkoj dijagnostici encefalitisa. PCR analiza za detekciju HSV, VZV i enterovirusa je obavezna i mogu biti potrebne dodatne virološke studije, na osnovu konteksta epidemije, geografskog regiona, godišnjeg doba i karakteristika pacijenta (npr. imunosupresija). Kod imunokompromitovanih pacijenata može se uočiti samo minimalna pleocitoza CSF-a, što čini druge dijagnostičke metode, uključujući PCR, posebno važnim. Sindromsko testiranje (tj. testiranje na više patogena istovremeno) omogućeno je uvođenjem multipleks PCR panela, koji su dostupni na tržištu i mogu otkriti zajedničke izvore infekcija CNS-a. QIAstat-Dx ME Panel, medicinsko sredstvo predmetno za ovaj izveštaj, u stanju je da detektuje 16 patogena: 7 virusa (CMV, HSV [HSV-1 i HSV-2], HHV-6, enterovirus, HPeV i VZV), 8 bakterija (<i>E. coli</i> K1, <i>H. influenzae</i>, <i>L. monocytogenes</i>, <i>N. meningitidis</i>, <i>S. agalactiae</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>M. pneumoniae</i>, <i>S. pyogenes</i>) i 1 gljivicu (<i>C. neoformans/gattii</i>). Svi su dobro poznati kao uzročnici infekcija CNS-a i predstavljaju neke od najčešćih uzroka meningitisa i encefalitisa. Da zaključimo, infektivni meningitis i encefalitis su ozbiljna stanja koja često zahtevaju identifikaciju osnovnog uzroka kako bi se pacijentu pružila odgovarajuća terapija. QIAstat-Dx ME Panel cilja na 16 patogena od kojih svaki može dovesti do razvoja meningitisa ili encefalitisa.
--	--

6.2 Sažetak podataka o učinku sa ekvivalentnog medicinskog sredstva, ako je primenljivo	Nije primenljivo
6.3 Sažetak podataka o učinku iz sprovedenih studija uređaja pre dobijanja CE oznake	Pogledajte Dodatak 01 (analitički), Dodatak 02 (klinički) – izdvojen iz uputstva za upotrebu
6.4 Sažetak podataka o učinku iz drugih izvora, ako je primenljivo	Nije primenljivo
6.5 Opšti pregled učinka i bezbednosti	Ukupni učinak i bezbednost panela QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) zasnivaju se na sledećem: Naučna validnost Procena naučne validnosti zasnovana na sistematskom pregledu literature, procena dostupnih/preuzetih/novih podataka relevantnih za QIAstat-Dx ME Panel i njegovu namenu pokazala je naučnu validnost panela QIAstat-Dx ME Panel za njegovu predviđenu namenu. Analitički učinak Procena ovih studija pokazala je da je analitički učinak panela QIAstat-Dx ME Panel adekvatan za njegovu predviđenu namenu. Klinički učinak Klinički učinak je pokazan na osnovu studije sa indikatorima kliničkog učinka [procenat pozitivnog slaganja (PPA), procenat negativnog slaganja (NPA)]. Sprovedena je procena literature kako bi se identifikovale publikacije koje procenjuju klinički učinak medicinskog sredstva i potvrdila je prihvatljiv učinak panela QIAstat-Dx ME Panel za njegovu predviđenu namenu u odnosu na najsavremenija sredstva u medicini.

	Procena naučne validnosti, analitičkog i kliničkog učinka omogućava formiranje kliničkih dokaza za QIAstat-Dx ME Panel. Procena koristi i rizika zasnovana na sistematskom pregledu literature i baza podataka, aktivnostima procene rizika (procena medicinskog rizika, procena rizika proizvoda i proizvodnog procesa), sprovedenim aktivnostima vigilance i iskustvu stečenom rutinskim dijagnostičkim testiranjem podržala je povoljan odnos koristi i rizika za QIAstat-Dx ME Panel.
6.6 Tekuće ili planirano praćenje učinka nakon plasiranja na tržište	Na osnovu prikupljenih dokaza zaključeno je da je QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel bezbedan i efikasan za svoju predviđenu namenu i da nema neprihvatljivih zaostalih rizika. Međutim, dodatna studija roka trajanja će biti izvršena kako bi se testirala gornja granica (25 ± 2 °C) predviđene tvrdnje o skladištenju na sobnoj temperaturi ($15\text{--}25$ °C) i da se podrži trenutna tvrdnja o roku trajanja od 9 meseci.
7. Metrološka sledljivost dodeljenih vrednosti	
7.1 Objašnjenje merne jedinice, ako je primenljivo	Nije primenljivo.
7.2 Identifikacija primenjenih referentnih materijala i/ili referentnih mernih procedura višeg reda koje proizvođač koristi za kalibraciju medicinskog sredstva	Nije primenljivo.

8. Predloženi profil i obuka za korisnike	
8.1 Predloženi profil i obuka za korisnike	Kvalitativni multipleks real-time PCR <i>in vitro</i> dijagnostički test nukleinske kiseline QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel namenjen je za korišćenje sa analizatorima QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i QIAstat-Dx Analyzer 2.0. QIAstat-Dx ME Panel je sposoban za istovremenu detekciju i identifikaciju višestrukih bakterijskih, virusnih i kvasnih nukleinskih kiselina iz uzorka cerebrospinalne tečnosti (CSF) dobijenih lumbalnom punkcijom od osoba sa znakovima i/ili simptomima meningitisa i/ili encefalitisa. QIAstat-Dx ME Panel je namenjen isključivo za <i>in vitro</i> dijagnostičku upotrebu od strane laboratorijskih stručnjaka.

Istorija revizija

SSP revizioni broj	Datum izdavanja	Opis promene	Revizija potvrđena od strane notifikovanog tela
01	jul 2025.	1. revizija	☐ Da Jezik validacije: engleski ☒ Ne (važi samo za klasu C (IVDR, član 48 (7)) za koje SSP još nije potvrđen od strane NB)

Dodatak

Dodatak 1: Analitički učinak

Analitički učinak prikazan u nastavku utvrđen je na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 koristi isti analitički modul kao analizator QIAstat-Dx Analyzer 1.0, te analizator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ne utiče na učinak.

Ograničenje detekcije

Ograničenje detekcije (engl. limit of detection, LoD) se definiše kao najniža koncentracija na kojoj $\geq 95\%$ testiranih uzoraka daje pozitivan odgovor.

LoD za svaki patogen panela QIAstat-Dx ME Panel procenjen je analizom razblaživanja analitičkih uzoraka pripremljenih iz zaliha dobijenih od komercijalnih dobavljača (ZeptoMetrix® i ATCC®).

Koncentracija LoD je utvrđena za ukupno 40 sojeva patogena. LoD panela QIAstat-Dx ME Panel je utvrđen po analitu korišćenjem izabranih sojeva koji predstavljaju pojedinačne patogene koji se mogu otkriti panelom QIAstat-Dx ME Panel. Sva razblaživanja uzoraka pripremljena su korišćenjem veštačkog CSF-a. Da bi se potvrdila utvrđena koncentracija LoD-a, potrebna stopa detekcije svih replikata bila je $\geq 95\%$. Sprovedeno je dodatno testiranje uzoraka pripremljenih korišćenjem negativnog kliničkog CSF-a za procenu ekvivalencije.

Najmanje 4 različita lota kertridža i najmanje 3 različita QIAstat-Dx analizatora su korišćena za određivanje LoD za svaki patogen.

Pojedinačne vrednosti ograničenja detekcije (LoD) za svaki ciljni organizam panela QIAstat-Dx ME Panel prikazane su u Tabeli 1.

Tabela 1. Rezultati ograničenja detekcije

Patogen	Soj	Dobavljač	LoD koncentracija*	Jedinice	Stopa otkrivanja
HSV1	HF	ATCC	2,81E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV1	Macintyre	ZeptoMetrix	3,38E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV2	G	ATCC	2,81E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV2	HSV-2. (Soj: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	TCID ₅₀ /ml	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Soj C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	3,48E+02	CFU/ml	30/30
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	7,86E+02	CFU/ml	30/30
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tip B (kap)	ATCC	3,16E+02	CFU/ml	32/32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tip E [soj AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tip 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tip 4b. Soj Li 2	ATCC	2,10E+04**	CFU/ml	20/20
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	Serotip B. M2092	ATCC	8,28E-02	CFU/ml	31/32
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	Serotip Y. M-112 [BO-6]	ATCC	1,33E+01	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	1,75E+03	CFU/ml	31/31
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 grupa B	ATCC	3,38E+03	CFU/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	7,14E+02	CFU/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E-01	CFU/ml	29/29
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotip M1	ZeptoMetrix	1,80E+03	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	9,10E+01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	9,48E+01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	9,99E+01	CCU/ml	30/30
Citomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Citomegalovirus	Davis	ATCC	1,00E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30

Patogen	Soj	Dobavljač	LoD koncentracija*	Jedinice	Stopa otkrivanja
Enterovirus A	Koksaki virus A16	ZeptoMetrix	3,79E+00	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus A	A6, vrsta A. Soj Gdula	ATCC	1,60E+02	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus B	Koksaki virus B5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus B	Koksaki virus A9, vrsta B	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID ₅₀ /ml	28/29
Enterovirus C	Koksaki virus A17, vrsta C. Soj G-12	ATCC	1,58E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus C	Koksaki virus A24. Soj DN-19	ATCC	4,99E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus D	EV 70, vrsta D, soj J670/71	ATCC	4,99E+01	TCID ₅₀ /ml	30/31
Enterovirus D	Enterovirus D68. Soj US/MO/14-18947	ATCC	5,06E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HHV-6	HHV-6A. (Soj: GS) Lizat	ZeptoMetrix	3,13E+04	cp/ml	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Soj: Z29	ZeptoMetrix	7,29E+04	cp/ml	30/30
HPeV	Serotip 1. Soj Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	TCID ₅₀ /ml	31/31
HPeV	Serotip 3	ZeptoMetrix	3,38E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	1,71E+03	cp/ml	30/30
VZV	Oka	ATCC	5,00E-02	TCID ₅₀ /ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip D soj WM629, tip VNIV	ATCC	2,21E+03	CFU/ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>C. neoformans</i> H99	ATCC	1,64E+02	CFU/ml	31/31
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotip B soj R272, tip VGIIb	ATCC	1,32E+04	CFU/ml	30/30
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E+03	CFU/ml	29/29

* Prijavljen je najviši LoD.

** Najviši LoD je dobijen u veštačkom CSF-u.

Inkluzivnost (analitička reaktivnost)

Studija inkluzivnosti (analitička reaktivnost) proširila je listu sojeva patogenih testiranih tokom studije ograničenja detekcije (LoD) panela QIAstat-Dx ME Panel kako bi se potvrdila reaktivnost sistema za detekciju u prisustvu različitih sojeva istih organizama u koncentraciji blizu ili iznad odgovarajućeg ograničenja detekcije.

U studiju su uključeni različiti klinički relevantni sojevi svakog ciljnog organizma panela QIAstat-Dx ME Panel (sojevi inkluzivnosti) koji predstavljaju podtipove organizma, sojeve i serotipove različitih vremenskih i geografskih raznolikosti svakog analita. Analitička reaktivnost (inkluzivnost) je izvedena u dva koraka:

- *In vitro* testiranje: Analitički uzorci svakog cilja uključeni u panel QIAstat-Dx ME Panel testirani su radi procene reaktivnosti ispitivanja. U studiju je uključena zbirka od 187 uzoraka reprezentativnih relevantnih sojeva, podtipova, serotipova i genotipova za različite organizme (npr. niz različitih sojeva meningitisa/encefalitisa izolovanih iz celog sveta i u različitim kalendarskim godinama) (Tabela 2). Svi sojevi inkluzivnosti testirani kao deo studije su otkriveni putem panela.
- *In silico* analiza: obavljena je *in silico* analiza da bi se dobila predviđanja reaktivnosti ispitivanja svih sekvenci oligonukleida prajmeri-probe u okviru panela u poređenju sa javno dostupnim bazama podataka sekvenci kako bi se detektovale sve moguće unakrsne reakcije ili neočekivane detekcije bilo kog prajmera. Pored toga, sojevi koji nisu dostupni za *in vitro* testiranje bili su uključeni u *in silico* analizu da bi se potvrdila predviđena inkluzivnost različitih sojeva istih organizama (Tabela 3). *In silico* analiza je potvrdila inkluzivnost (nema kritičnih obrazaca koji izazivaju negativan uticaj) za sve postojeće sojeve ciljeva panela QIAstat-Dx ME Panel, uključujući i sve relevantne podtipove definisane od strane organizma u okviru panela.

Na osnovu *in vitro* i *in silico* analize, prajmeri i probe panela QIAstat-Dx ME su inkluzivni za klinički preovlađujuće i relevantne sojeve svakog patogenog. Svi sojevi inkluzivnosti testirani kao deo studije su otkriveni putem panela. Inkluzivnost je potvrđena *in silico* analizom (bez kritičnih obrazaca koji izazivaju negativan uticaj) za sve postojeće sojeve ciljeva panela QIAstat-Dx ME Panel.

Tabela 2. Rezultati inkluzivnosti *in vitro* testa za sve patogene testirane ispitivanjem QIAstat-Dx ME Panel. Sojevi podebljanim slovima testirani su u studijama LoD

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
Escherichia coli K1	Soj C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	700973	1x
Escherichia coli K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	11775	1x
Escherichia coli K1	Sc15 O2:K1:H6	ATCC	11101	1x
Escherichia coli K1	O-16, F1119-41. Serotip O15:K1:H-	BEI resursi	NR-17674	0,3x
Escherichia coli K1	O-2, U9-41	BEI resursi	NR-17666	1x
Escherichia coli K1	Soj Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9007	1x
Escherichia coli K1	Soj H61; O45:K1:H10	NCTC	9045	0,3x
Escherichia coli K1	O,1285; O18:H7:K1	ZeptoMetrix	0804140	1x
Escherichia coli K1	NCDC F 11119-41	ATCC	23511	3x
Escherichia coli K1	O7:K1:H-	CCUG	28	3x
Haemophilus influenzae	Tip e [soj AMC 36-A-7]	ATCC	8142	1x
Haemophilus influenzae	Tip B (kap)	ATCC	10211	1x
Haemophilus influenzae	L-378	ATCC	49766	0,1x
Haemophilus influenzae	Nije moguće tipizirati [soj Rd [KW20]	ATCC	51907	0,3x
Haemophilus influenzae	Nije moguće tipizirati [soj 180-a]	ATCC	11116	1x
Haemophilus influenzae	Tip a [soj AMC 36-A-3]	ATCC	9006	0,1x
Haemophilus influenzae	Tip d [soj AMC 36-A-6]	ATCC	9008	0,3x
Haemophilus influenzae	Tip f [soj GA-1264]	ATCC	700223	1x
Haemophilus influenzae	Tip c [soj C 9007]	ATCC	49699	0,1x

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Rab soj	ATCC	31512	0,3x
Listeria monocytogenes	Tip 4b. Soj Li 2	ATCC	19115	1x
Listeria monocytogenes	Tip ½b	ZeptoMetrix	0801534	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tip 4b	ZeptoMetrix	0804339	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	FSL J2-064	BEI resursi	NR-13237	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gibson	ATCC	7644	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	1071/53. Serotip 4b	ATCC	13932	3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tip 1/2a. Soj 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotip 4a	ZeptoMetrix	0801508	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotip 1/2a	ATCC	19111	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Li 23. Serotip 4a	ATCC	19114	1x
Neisseria meningitidis (inkapsulirana)	Serotip Y. M-112 [BO-6]	ATCC	35561	1x
Neisseria meningitidis (inkapsulirana)	Serotip B. M2092	ATCC	13090	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	79 Eur. Serogrupa B	ATCC	23255	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	Serogrupa C, M1628	ATCC	13102	0,3x

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	sekvenca sa varijantom <i>ctrA</i> gena	IDT	gBlock	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	Serotip B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	Serotip D. M158 [37A]	ATCC	13113	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	W135	ATCC	43744	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	Serogrupa A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 grupa B	ATCC	13813	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	0801545	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	MNZ929	BEI resursi	NR-43898	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	M-732. Serotip III	ATCC	31475	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V / R. Serotip V	ATCC	BAA-611	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Serotip III. Soj za tipizaciju D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82] Serotip IV	ATCC	49446	0,3x

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Soj za tipizaciju H36B – tip Ib	ATCC	12401	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	D136C(3). Lansfildova grupa B Tip III	CCUG	29782	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CDC SS700 [A909; 5541], tip 1c	ATCC	27591	0,1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	0801439	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 1. NCTC 7465	ATCC	33400	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Švedska 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Diplococcus pneumoniae</i> ; Tip 3. Soj [CIP 104225]	ATCC	6303	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 19A. Mađarska 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 11A. Tip 43	ATCC	10343	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Z319; Serotip 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 14. VH14	ATCC	700672	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 5. SPN1439-106 [Kolumbija 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotip 5. SPN1439-106 [Kolumbija 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotip M1	ZeptoMetrix	0804351	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	19615	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 – Tip 3	ATCC	12384	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupa a, tip 14	ATCC	12972	1x

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupa a, tip 23	ATCC	8133	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018; Serotip M58	ZeptoMetrix	0801512	10x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Lansfildova grupa A / C203 S	ATCC	14289	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Grupa a, tip 12. Soj za tipizaciju T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8709 (Tip 6 sjajni)	ATCC	12203	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Serotip M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	0801579	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	29085	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	FH soj Itonovog agensa [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	UTMB-10P	ATCC	49894	0,3x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MAC	ATCC	15492	0,1x
Enterovirus	A6, vrsta A. Soj Gdula	ATCC	VR-1801	1x
Enterovirus	Koksaki virus A16	ZeptoMetrix	0810107CF	1x
Enterovirus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1x
Enterovirus	A2 FI [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0,3x
Enterovirus	A12 – Teksas 12	ATCC	VR-170	1x
Enterovirus	Vrsta A, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1x
Enterovirus	Vrsta A, serotip EV-A71 (2003 izolat)	ZeptoMetrix	0810236CF	1x
Enterovirus	Tainan/4643/1998	BEI resursi	NR-471	0,1x
Enterovirus	Enterovirus 71. Soj H	ATCC	VR-1432	0,3x
Enterovirus	A7, 275/58	ATCC	VR-673	0,3x

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
Enterovirus	Koksaki virus A9, vrsta B	ZeptoMetrix	0810017CF	1x
Enterovirus	Koksaki virus B5	ZeptoMetrix	0810019CF	1x
Enterovirus	Vrsta B, Eho virus 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3x
Enterovirus	Vrsta B, serotip CV-B1, soj Conn-5	ATCC	VR-28	1x
Enterovirus	Vrsta B, Eho virus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3x
Enterovirus	Vrsta B, Koksaki virus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3x
Enterovirus	Ehovirus 18. Soj H07218 472	NCTC	0901047v	3x
Enterovirus	Koksaki virus B4	ZeptoMetrix	0810075CF	1x
Enterovirus	Vrsta B, serotip E-11	ATCC	VR-41	3x
Enterovirus	Vrsta B, serotip CV-B2. Soj Ohajo-1	ATCC	VR-29	1x
Enterovirus	Koksaki virus A17, vrsta C. soj G-12	ATCC	VR-1023	1x
Enterovirus	Vrsta C, Koksaki virus A24. Soj DN-19	ATCC	VR-583	1x
Enterovirus	Vrsta C, Koksaki virus A21. Soj Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3x
Enterovirus	Vrsta C, A11-Belgium-1	ATCC	VR-169	0,1x
Enterovirus	Vrsta C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10x
Enterovirus	Vrsta C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1x
Enterovirus	Vrsta C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3x
Enterovirus	Vrsta C, CV-A21. Soj H06452 472	NCTC	0812075v	0,3x
Enterovirus	Vrsta C, CV-A21. Soj H06418 508	NCTC	0812074v	0,3x
Enterovirus	Vrsta C, A20 IH35	IDT	gBlock	1x
Enterovirus	Vrsta D, enterovirus D68. Soj US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823	1x
Enterovirus	EV 70, vrsta D, soj J670/71	ATCC	VR-836	1x

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
Enterovirus	Vrsta D, Enterovirus D68. USA/2018-23089	BEI resursi	NR-51998	1x
Enterovirus	Vrsta D, D68. Soj F02-3607 Corn	ATCC	VR-1197	0,3x
Enterovirus	Vrsta D, tip 68. 2007 izolat	ZeptoMetrix	0810237CF	1x
Enterovirus	Vrsta D, Enterovirus D68. Soj US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3x
Enterovirus	Vrsta D, Enterovirus D68. Soj Fermon	ATCC	VR-1826	1x
Enterovirus	Vrsta D, tip 68 glavna grupa (09/2014 izolat 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1x
Enterovirus	Vrsta D, Enterovirus D68. US/MO/14-18949	BEI resursi	NR-49130	0,3x
Enterovirus	Vrsta D, Enterovirus D68. Soj US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotip B soj R272, tip VGIIb	ATCC	MYA-4094	1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	MYA-4877	1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	R265	BEI resursi	NR-50184	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg166	BEI resursi	NR-50195	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg254	BEI resursi	NR-50198	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotip C soj WM779, tip VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3x
<i>Cryptococcus gattii</i>	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotip B soj WM161, tip VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotip B soj WM179, tip VGI	ATCC	MYA-4560	0,01x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip D soj WM629, tip VNIV	ATCC	MYA-4567	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	C. neoformans H99	ATCC	208821	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	var. Grubii. Soj D	ATCC	13690	3x

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH9hi90	BEI resursi	NR-50335	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var grubiiYL99α	BEI resursi	NR-48776	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip AD soj WM628, tip VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip A	ZeptoMetrix	0801803	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	BEI resursi	NR-50332	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	soj tipa, CBS 132	ATCC	32045	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotip A soj WM148, tip VNI	ATCC	MYA-4564	0,1x
Herpes simpleks virus 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF	1x
Herpes simpleks virus 1	HF	ATCC	VR-260	1x
Herpes simpleks virus 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3x
Herpes simpleks virus 1	KOS	ATCC	VR-1493	1x
Herpes simpleks virus 1	Izolat 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3x
Herpes simpleks virus 1	F	ATCC	VR-733	1x
Herpes simpleks virus 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1x
Herpes simpleks virus 1	P6	NCTC	1806147v	3x
Herpes simpleks virus 1	17+	NCTC	0104151v	1x
Herpes simpleks virus 1	P5A	NCTC	1806145v	1x

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
Herpes simpleks virus 2	HSV-2. (Soj: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF	1x
Herpes simpleks virus 2	G	ATCC	VR-734	1x
Herpes simpleks virus 2	Izolat 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1x
Herpes simpleks virus 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1x
Herpes simpleks virus 2	Izolat 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3x
Herpes simpleks virus 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1x
Herpes simpleks virus 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1x
Herpes simpleks virus 2	Izolat 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3x
Herpes simpleks virus 2	131.596	NCTC	0406272v	0,3x
Herpes simpleks virus 2	Izolat 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	0,3x
Citomegalovirus	Davis	ATCC	VR-807	1x
Citomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	0810003CF	1x
Citomegalovirus	Towne	ATCC	VR-977	0,1x
Citomegalovirus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3x
Citomegalovirus	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1x
Citomegalovirus	Toledo	NCTC	0302162v	0,3x
Citomegalovirus	Merlin	ATCC	VR-1590	0,1x
Humani herpes virus 6	HHV-6B. (Soj: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF	1x
Humani herpes virus 6	HHV-6A. (Soj: GS) Lizat	ZeptoMetrix	0810529CF	1x
Humani herpes virus 6	6a. Soj U1102	NCTC	0003121v	0,3x

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
Humani herpes virus 6	6B – soj SF	ATCC	VR-1480	0,3x
Humani herpes virus 6	6B – soj HST	NCTC	0006111v	1x
Humani herpes virus 6	Humani β-limfotropni virus soj GS	ATCC	VR-2225	0,3x
Humani parehovirus	Serotip 1. Soj Harris	ZeptoMetrix	0810145CF	1x
Humani parehovirus	Serotip 3	ZeptoMetrix	0810147CF	1x
Humani parehovirus	Serotip 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1x
Humani parehovirus	Serotip 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1x
Humani parehovirus	tip 3. Soj US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3x
Humani parehovirus	Parehovirus A3. Soj US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1x
Humani parehovirus	Serotip 2. Soj Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1x
Humani parehovirus	Serotip 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1x
Varičela zoster virus	Ellen	ZeptoMetrix	0810171CF	1x
Varičela zoster virus	Oka	ATCC	VR-1832	1x
Varičela zoster virus	Webster	ATCC	VR-916	10x
Varičela zoster virus	Izolat A	ZeptoMetrix	0810172CF	10x
Varičela zoster virus	Izolat B	ZeptoMetrix	0810173CF	1x
Varičela zoster virus	Soj 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10x

Patogen	Soj/podtip	Dobavljač	Kataloški ID	Umnoženo ograničenje detekcije (limit of detection, LoD)
Varičela zoster virus	Soj 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1x
Varičela zoster virus	Soj 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1x
Varičela zoster virus	Soj 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1x
Varičela zoster virus	Izolat D	ZeptoMetrix	0810175CF	1x

Tabela 3. Rezultati testa inkluzivnosti *in silico*.

Patogen	Otkriveni klinički relevantni sojevi/podtipovi
<i>S. pneumoniae</i>	Nema biološke potklasifikacije – otkrivene su sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka
HSV1	Nema biološke potklasifikacije – otkrivene su sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka
<i>M. pneumoniae</i>	Nema biološke potklasifikacije – otkrivene su sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka
<i>N. meningitidis</i>	Inkapsulirani serotipovi (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)
<i>C. neoformans/gattii</i>	Serotip A (<i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i>), serotip D (<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>), serotipovi B i C (<i>C. gattii</i> uključujući sve molekularne tipove VGI, VGII, VGIII, VGIV)
<i>S. agalactiae</i>	Nema biološke potklasifikacije – otkrivene su sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka
CMV	Nema biološke potklasifikacije – otkrivene su sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka
HPeV	Svi sojevi humanog parehovirusa A sa dostupnom 5'-UTR sekvencom (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 i 19), uključujući ehovirus 22 (HPeV 1) i ehovirus 23 (HPeV 2). Iako su postojale poliproteinske sekvence za HPeV A sojeve 9, 10, 11, 12, 13 i 15, nijedna 5'-UTR sekvenca nije bila dostupna
<i>L. monocytogenes</i>	Serotipovi 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
HHV-6	HHV-6a i HHV-6b
<i>H. influenzae</i>	Svi inkapsulirani serotipovi (a, b, c, d, e, f) i neinkapsulirani sojevi (koje nije moguće tipizirati, NTHi) uključujući var. <i>H. aegyptius</i>
HSV2	Nema biološke potklasifikacije – otkrivene su sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka

Patogen	Otkriveni klinički relevantni sojevi/podtipovi
HEV	Koksakivirus A (od CV-A1 do CV-A24), koksakivirus B (od CV-B1 do CV-B6), ehovirus (od E-1 do E-33), enterovirus A (EV-A71, EV-A76, od EV-A89 do EV-A92, EV-A119, EV-A120), enterovirus B (EV-B69, od EV-B73 do EV-B75, EV-B79, od EV-B80 do EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), enterovirus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, od EV-C116 do EV-C118), enterovirus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), poliovirus (od PV-1 do PV-3)
<i>S. pyogenes</i>	Nema biološke potklasifikacije – otkrivene su sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka
<i>E. coli</i> K1	K1 sojevi
VZV	Nema biološke potklasifikacije – otkrivene su sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka
	Nema biološke potklasifikacije – otkrivene su sve genomske sekvence dostupne u bazama podataka

Isključivost (analitička specifičnost)

Studija analitičke specifičnosti sprovedena je *in vitro* testiranjem i *in silico* analizom u cilju procene potencijalne unakrsne reaktivnosti i isključivosti panela QIAstat-Dx ME Panel. Organizmi u okviru panela testirani su da bi se procenila mogućnost unakrsne reaktivnosti u okviru panela, a organizmi van panela testirani su da bi se ispitala unakrsna reaktivnost sa organizmima koji nisu obuhvaćeni sadržajem panela (isključivost panela). Izabrani su organizmi van panela jer su klinički relevantni (kolonizuju centralni nervni sistem ili uzrokuju simptome meningitisa i/ili encefalitisa), predstavljaju čestu kožnu floru ili laboratorijske kontaminante, genetički su slični analitima na panelu ili su mikroorganizmi kod kojih veliki deo populacije može da bude zaražen.

Rezultati *in silico* testiranja

Rezultat *in silico* analize obavljen za sve prajmere/probe uključene u QIAstat-Dx ME Panel ukazao je na 6 potencijalnih unakrsnih reakcija sa ciljevima van panela (navedene u Tabeli 4).

Tabela 4. Potencijalne unakrsne reakcije iz *in silico* analize.

Organizam van panela	Signal u okviru panelu
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> *	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Listeria innocua</i> *	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Cryptococcus amylo lentus</i>	
<i>Cryptococcus depauperatus</i> *	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
<i>Cryptococcus wingfieldii</i>	

* rizik *in silico* unakrsne reaktivnosti nije potvrđen *in vitro* testiranjem.

Rezultati *in vitro* testiranja

Da bi se prikazala analitička specifičnost učinka panela QIAstat-Dx ME Panel za patogene koji mogu biti prisutni u kliničkom uzorku, ali nisu pokriveni sadržajem panela, testiran je izbor potencijalnih unakrsno reaktivnih patogena (testiranje van panela). Pored toga, specifičnost i odsustvo unakrsne reaktivnosti sa patogenima koji su deo panela QIAstat-Dx ME Panel procenjena je na visokim titrima (testiranje u okviru panela).

Uzorci (20 sojeva u okviru panela i 109 van panela) su pripremljeni ubacivanjem potencijalnih unakrsno reaktivnih organizama u veštačku CSF matricu pri 10⁵ TCID₅₀/ml za ciljne viruse, 10⁵ CFU/ml za ciljne gljivice i 10⁶ CFU/ml za ciljne bakterije ili pri najvišoj mogućoj koncentraciji na osnovu zaliha organizma.

Svi sojevi testirani u pogledu isključivosti su detaljno opisani u Tabeli 5a i Tabeli 5b.

Tabela 5a. Lista patogena u okviru panela testiranih u pogledu analitičke specifičnosti (isključivost)

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

Tip	Patogen	Grupa	Izvor
Virusi	Citomegalovirus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovirus A	A6, vrsta A. Soj Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovirus B	Koksaki virus B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enterovirus C	Koksaki virus A17, vrsta C. soj G-12	ATCC VR-1023
	Enterovirus D	Enterovirus D68. Soj US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	Herpes simpleks virus 1	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Herpes simpleks virus 2	HSV-2. (Soj: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Humani herpes virus 6	HHV-6B. (Soj: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Humani parehovirus	Serotip 3	ZeptoMetrix 0810147CF
	Varičela zoster virus	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF
Gljivice (kvasac)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotip B soj R272, tip VGIIb	ATCC MYA-4094

Tabela 5b. Lista patogena van panela testiranih u pogledu analitičke specifičnosti (isključivost)

Tip	Patogen	Grupa	Izvor
Bakterije	<i>Bacillus cereus</i>	Z091	ZeptoMetrix 0801823
	<i>Citrobacter freundii</i>	[ATCC 13316, NCTC 9750]	ATCC 8090
	<i>Corynebacterium striatum</i>	CDC F6683	ATCC 43751
	<i>Corynebacterium urealyticus</i>	3 [soj Garcia]	ATCC 43044
	<i>Cronobacter (Enterobacter) sakazakii</i>	CDC 4562-70	ATCC 29544
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Z052	ZeptoMetrix 0801518
	<i>Enterobacter cloacae</i>	CDC 442-68	ATCC 13047
	<i>Escherichia coli</i> (ne-K1)	2003-3055	ATCC BAA-2212
	<i>Escherichia fergusonii</i>	Z302	ZeptoMetrix 0804113
	<i>Escherichia hermannii</i>	CDC 980-72	ZeptoMetrix 0804068

Tip	Patogen	Grupa	Izvor
	<i>Escherichia vulneris</i>	CDC 875-72	ATCC 33821
	<i>Haemophilus ducreyi</i> **	DCC1476 [Švedska 15A-25]	ATCC BAA-661
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	NCTC 10659	ATCC 33390
	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	536 [NCTC 8479]	ATCC 10014
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	NCTC 7857	ATCC 33392
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 9633 [NCDC 298-53, NCDC 410-68]	ATCC 13883
	<i>Listeria innocua</i>	SLCC 3379	ATCC 33090
	<i>Listeria ivanovii</i>	Li 1979	ATCC 19119
	<i>Morganella morganii</i>	AM-15	ATCC 25830
	<i>Streptococcus salivarius</i>	C699	ATCC 13419
	<i>Streptococcus sanguinis</i>	DSS-10	ATCC 10556
	<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	CDC-SS-1757	ATCC BAA-960
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	M30	ATCC 49895
	<i>Neisseria lactamica</i>	NCDC A7515	ATCC 23970
	<i>Neisseria mucosa</i>	AmMS 138	ATCC 49233
	<i>Neisseria sicca</i>	AMC 14-D-1	ATCC 9913
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Z017	ZeptoMetrix 0801482
	<i>Pantoea agglomerans</i> = <i>Enterobacter agglomerans</i>	Beijerinck	ATCC 27155
	<i>Propionibacterium acnes</i>	NCTC 737	ATCC 6919
	<i>Proteus mirabilis</i>	LRA 08 01 73 [API SA, DSM 6674]	ATCC 7002
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PRD-10 [CIP 103467, NCIB 10421, PCI 812]	ATCC 15442
	<i>Salmonella bongori</i>	CIP 82.33	ATCC 43975
	<i>Salmonella enterica</i>	CDC K-1891 [ATCC 25928]	ATCC 13076
	<i>Serratia marcescens</i>	PCI 1107	ATCC 14756
	<i>Shigella boydii</i>	CDC C-123	ATCC 12033
	<i>Shigella flexneri</i>	Z046	ZeptoMetrix 0801757
	<i>Shigella sonnei</i>	AMC 43-GG9	ATCC 9290
	<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209	ATCC CRM6538
	<i>Staphylococcus capitis</i>	PRA 360 677	ATCC 35661
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	FDA soj PCI 1200	ATCC 12228

Tip	Patogen	Grupa	Izvor
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	SM 131	ATCC 29970
	<i>Staphylococcus hominis</i>	Z031	ZeptoMetrix 0801727
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	LRA 260.05.79	ATCC 49576
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	NCTC 7292	ATCC 15305
	<i>Streptococcus anginosus</i>	NCTC 10713	ATCC 33397
	<i>Streptococcus bovis</i>	Z167	ZeptoMetrix 0804015
	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Soj grupiranja C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804.293
	<i>Streptococcus mitis (tigurinus)</i>	Klinički izolat	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668
	Adenovirus A12	Hu1e	ATCC VR-863
	Adenovirus C2	Adenoid 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
	Adenovirus D20	A.A	ATCC VR-1090
	Adenovirus E4	RI-67	ATCC VR-1572
	Adenovirus F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	BK polioma virus	N. P.	ATCC VR-837
	Koronavirus 229E	229E	ATCC VR-740
	Koronavirus NL63	NL63 (Amsterdam I)	BEI resursi NR-470
Virusi	Koronavirus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Virus denga (tip 2)*	Nova Gvineja C	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Epštajn-Bar virus	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF
	Virus hepatitisa B (HBV)*	N. P.	ZeptoMetrix 0810031C
	Virus hepatitisa C (HCV)*	N. P.	ZeptoMetrix 0810032C
	Humani herpes virus 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Humani herpes virus 8	N. P.	ZeptoMetrix 0810104CF

Tip	Patogen	Grupa	Izvor
	Virus humane imunodeficijencije*	Kvantitativni sintetički virus humane imunodeficijencije 1 (HIV-1) RNK	ATCC VR-3245SD
	Humani rinovirus A1b	2060	ATCC VR-1559
	Humani rinovirus A16	11.757	ATCC VR-283
	Humani rinovirus B3	FEB	ATCC VR-483
	Humani rinovirus B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	Influenca A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Influenca A H1N1-2009	A/California/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Influenca A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Influenca B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	JC polioima virus	MAD-4	ATCC VR-1583
	Virus morbila	Edmonston	ATCC VR-24
	Virus zauške	Jones	ATCC VR-1438
	Virus Zapadnog Nila*	1986	ATCC VR-3274SD
	Parainfluenca virus 2	Greer	ATCC VR-92
	Parainfluenca virus 4	N. P.	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvovirus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Respiratorni sincicijalni virus	A2	ATCC VR-1540
	Rotavirus	RRV (rezus rotavirus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Virus rubeole	N. P.	ZeptoMetrix 0810048CF
	Virus St. Louis encefalitisa*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI
Gljivice (kvasac)	<i>Candida albicans</i>	CBS 562	ATCC 18804
	<i>Candida dubliniensis</i>	Z145	ZeptoMetrix 0801915
	<i>Candida glabrata</i>	CBS 138	ATCC 2001
	<i>Candida krusei</i>	N. P.	ATCC 14243
	<i>Candida lusitanae</i>	Z010	ZeptoMetrix 0801603
	<i>Candida metapsilosis</i>	MCO429	ATCC 96143
	<i>Candida orthopsilosis</i>	MCO471	ATCC 96140
	<i>Candida viswanathii</i>	PK 233 [NCYC 997, pK233]	ATCC 20336

Tip	Patogen	Grupa	Izvor
	<i>Candida parapsilosis</i>	CBS 604	ATCC 22019
	<i>Candida tropicalis</i>	Vitek #8935	ATCC 750
	<i>Cryptococcus albidus</i>	AmMS 228	ATCC 66030
	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	NRRY Y-7784	ATCC 56469
	<i>Cryptococcus laurentii</i>	CBS 139	ATCC 18803
	<i>Cryptococcus uniguttulatus</i>	AmMS 234	ATCC 66033
	<i>Cryptococcus adeliensis</i> = <i>Cryptococcus adeliae</i> = <i>Naganishia adeliensis</i>	TAE85 [CBS8351]	ATCC 201412
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> **	<i>Cryptococcus laurentii</i> var. fl. avescens (Saito) Lodder et Kr eger van Rij	ATCC 10668
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	OTU 26	Collection Belga CBS 7118
	<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC 22179
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC 9763
Gljivice	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Z014	ZeptoMetrix 0801716
	<i>Cryptococcus depauperatus</i> = <i>Aspergillus depauperatus</i> = <i>Filobasidiella depauperata</i>	K [ARSEF 2058, CBS 7842]	ATCC 64866
Paraziti	<i>Naegleria fowleri</i> *	Genomska DNK iz <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC 30174D
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Haplogrupa 2	ATCC 50611

* Kvantitativna sintetička DNK ili inaktivirani materijal koji se koristi zbog klasifikacije patogena u grupi opasnosti III.

** Najveća moguća koncentracija zbog ograničenja zaliha.

Svi patogeni u okviru panela rezultirali su specifičnom detekcijom, a svi testirani patogeni van panela pokazali su negativan rezultat i nije primećena unakrsna reaktivnost na panelu QIAstat-Dx ME Panel, osim za patogene navedene u tabeli u nastavku (Tabela 6). Patogeni koji pokazuju unakrsnu reaktivnost sa panelom, a najniža koncentracija u kojoj je otkrivena unakrsna reaktivnost navedena je u Tabeli 6.

Tabela 6. Uzorci koji pokazuju unakrsnu reaktivnost sa panelom QIAstat-Dx ME Panel

Ciljevi panela QIAstat-Dx ME Panel	Organizam koji potencijalno može izazvati unakrsnu reakciju	Koncentracija unakrsne reaktivnosti navedena u Uputstvu za upotrebu
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	≥1,00E+04 cfu/ml
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	≥1,00E+06 ccu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	≥1,00E+03 cfu/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	≥1,00E+01 cfu/ml
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i>	≥4,00E+03 cfu/ml
	<i>Cryptococcus amylo lentus</i>	≥1,00E+01 cfu/ml

Koinfekcije

Testirani su kombinovani uzorci koji sadrže mešavinu dva različita cilja ubačena pri niskoj i visokoj koncentraciji u veštački CSF. Izbor patogena bakterija, virusa i kvasaca i kombinacija testiranih ciljeva zasnovani su na kliničkom značaju. Testirane su tri replike po uzorku.

Testiranje koinfekcija pokazalo je da kada su najmanje dva patogena panela QIAstat-Dx ME Panel različitih koncentracija istovremeno prisutna u jednom uzorku, svi ciljevi se mogu otkriti ispitivanjem. Sažetak konačnih mešavina koinfekcija pri čemu visoko pozitivni analit ne inhibira nisko pozitivni analit prikazan je u Tabeli 7.

Tabela 7. Mešavine koinfekcija testirane gde koncentracija visokog pozitivnog analita ne inhibira nisko pozitivni analit.

Nisko pozitivan analit		Visoko pozitivan analit	
Patogen	Koncentracija	Patogen	Koncentracija
<i>Escherichia coli</i> K1	3,30E+02 cfu/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	<i>Escherichia coli</i> K1	1,00E+06 cfu/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,84E+02 cfu/ml	HSV1	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+03 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	HSV2	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml

Nisko pozitivan analit		Visoko pozitivan analit	
Patogen	Koncentracija	Patogen	Koncentracija
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 cfu/ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+02 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	Citomegalovirus	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
Citomegalovirus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 cfu/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	6,63E+03 cfu/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/ml	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,00E+05 cfu/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 cfu/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 cfu/ml
VZV	1,62E+02 cp/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 cfu/ml	VZV	1,00E+06 cp/ml
Enterovirus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E+03 cfu/ml	Enterovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Citomegalovirus	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
Citomegalovirus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Enterovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
Enterovirus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E+03 cfu/ml	HSV2	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,00E+06 cfu/ml

Mogućnost reprodukcije

Za procenu ponovljivosti, šema na više lokacija praćena je testiranjem negativnih i pozitivnih uzoraka na tri različita studijska mesta sa različitim varijablama radnog procesa, kao što su lokacije, dani, instrumenti, operateri i serije kertridža, koje bi mogle uticati na preciznost sistema. Negativni uzorci sastojali su se od veštačkog CSF-a. Pozitivni kombinovani uzorci sastojali su se od veštačkog CSF-a sa ubačenim reprezentativnim panelom patogena koji pokrivaju sve vrste organizama na koje cilja QIAstat-Dx ME Panel (tj. RНК virus, gram (+) bakterije, gram (-) bakterije i kvasac) na ograničenu detekcije (1x LoD) i na 3x LoD. Za svaku lokaciju testiranje je obavljeno u periodu od 5 neuzastopnih dana po mešavini sa 6 replikata po danu po mešavini (što dovodi do ukupno 90 replikata po ciljnom organizmu, koncentraciji i lokaciji) na 9 različitih analizatora QIAstat-Dx Analyzer po lokaciji i sa najmanje 3 operatera svakog dana testiranja.

Testiranje ponovljivosti je osmišljeno tako da proceni kritične varijable koje mogu uticati na performanse panela QIAstat-Dx ME Panel u kontekstu njegove rutinske i namenske upotrebe.

Tabela 8 sadrži sažetak rezultata za 3x LoD i 1x LoD koncentracije gde se primećuje da je stopa detekcije za sve ciljeve bila 100%, odnosno ≥98%. Svi negativni uzorci vratili su negativan rezultat u 100% situacija.

Tabela 8. Udeo istinskih pozitivnih rezultata reproducibilnost na 1x LoD i 3x LoD.

Varijabla/e grupisanja		Udeo			Dvostrana granica pouzdanosti od 95%	
Ciljni organizam	Koncentracija	Lokacija	Frakcija	Procenat	Donja granica	Gornja granica
Cryptococcus neoformans/gattii	1xLoD	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%
		Svi	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%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Enterovirus	1xLoD	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%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Varijabla/e grupisanja		Udeo			Dvostrana granica pouzdanosti od 95%	
Ciljni organizam	Koncentracija	Lokacija	Frakcija	Procenat	Donja granica	Gornja granica
<i>Escherichia coli</i> K1	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%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	1xLoD	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%
		Svi	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%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Herpes simplex virus 2</i>	1xLoD	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%
		Svi	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%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Listeria monocytogenes</i>	1xLoD	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%
		Svi	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%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1xLoD	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%
		Svi	89/90	98,89%	93,96%	99,97%

Varijabla/e grupisanja		Udeo			Dvostrana granica pouzdanosti od 95%	
Ciljni organizam	Koncentracija	Lokacija	Frakcija	Procenat	Donja granica	Gornja granica
<i>Streptococcus agalactiae</i>	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%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	1xLoD	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%
		Svi	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%
		Svi	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Ponovljivost

Za studiju ponovljivosti, isti panel uzoraka je testiran nakon šeme na jednoj lokaciji. Testiranje ponovljivosti je osmišljeno da proceni preciznost kertridža QIAstat-Dx ME Panel Cartridge pod sličnim uslovima (unutar laboratorije). Studija ponovljivosti je procenjena sa istim uzorcima koji se koriste za testiranje ponovljivosti koristeći Lokaciju 1.

Tabela 9 sadrži sažetak rezultata za 3x LoD i 1x LoD koncentracije gde se primećuje da je stopa detekcije za sve ciljeve bila ≥98%, odnosno ≥93%. Svi negativni uzorci vratili su negativan rezultat u 100% situacija.

Tabela 9. Udeo istinskih pozitivnih rezultata ponovljivosti na 1x LoD i 3x LoD.

Varijabla/e grupisanja		Udeo		Dvostrana granica pouzdanosti od 95%	
Ciljni organizam	Koncentracija	Frakcija	Procenat	Donja granica	Gornja granica
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1xLoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3xLoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Enterovirus	1xLoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%

Varijabla/e grupisanja		Udeo		Dvostrana granica pouzdanosti od 95%	
Ciljni organizam	Koncentracija	Frakcija	Procenat	Donja granica	Gornja granica
<i>Escherichia coli</i> K1	3xLoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	1xLoD	56/60	93,33%	83,80%	98,15%
	3xLoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Herpes simpleks virus 2	1xLoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3xLoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Listeria monocytogenes</i>	1xLoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3xLoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1xLoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3xLoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1xLoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3xLoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%

Prenošenje

Obavljena je studija prenošenja kako bi se procenilo potencijalno pojavljivanje unakrsne kontaminacije između uzastopnih ciklusa kada se koristi QIAstat-Dx ME Panel na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Patogeni uzorci CSF-a sa naizmeničnim visoko pozitivnim (104–106 organizama/ml) i negativnim uzorcima, sprovedeni su na dva instrumenta QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Nije zabeleženo prenošenje između uzoraka na panelu QIAstat-Dx ME Panel, što pokazuje da su dizajn sistema i preporučene prakse testiranja uzoraka i njihovog rukovanja delotvorne u sprečavanju neočekivanih rezultata usled prenošenja ili unakrsne kontaminacije između uzoraka.

Ometajuće supstance (analitička specifičnost)

Procenjen je uticaj potencijalnih ometajućih supstanci na sposobnost otkrivanja organizama panela QIAstat-Dx ME Panel. Supstance testirane u okviru studije uključivale su endogene i egzogene supstance koje se često nalaze u CSF uzorcima i/ili se u njih uvode tokom prikupljanja uzorka.

Svi ciljni organizmi panela QIAstat-Dx ME Panel testirani su pri 3x LoD u veštačkoj matrici CSF-a i testiranje je izvršeno u tri primerka. Potencijalne ometajuće supstance ubačene su u uzorke u količini za koju je pretpostavljeno da je iznad koncentracije supstance koja će se verovatno naći u uzorcima CSF-a.

Sve potencijalno ometajuće endogene i egzogene supstance su procenjene i potvrđeno je da ne ometaju nijedan od panela ciljnih testova u koncentracijama potencijalno pronađenim u kliničkim uzorcima. To se ne odnosi za izbeljivač i gDNK, gde je uočena interferencija i kao takva je utvrđena najniža koncentracija supstance koja izaziva smetnje.

Rezultati testiranja ometajućih supstanci su navedeni u Tabeli 10.

Tabela 10. Sažetak rezultata ispitivanja ometajućih supstanci.

Testirana supstanca	Testirana koncentracija	Rezultat
Endogene supstance		
Ljudska krv	10 % (v/v)	Nema interferencije
gDNK	20 µg/ml	Interferencija
	2,0 µg/ml	Nema interferencije
D(+)Glukoza	10 mg/ml	Nema interferencije
L-laktat (Na)	2,2 mg/ml	Nema interferencije
Imunoglobulin G (humani)	20 mg/ml	Nema interferencije
Albumin (humani)	30 mg/ml	Nema interferencije
Mononuklearne ćelije periferne krvi	10,000 ćelije/µl	Nema interferencije
Egzogene supstance		
Hlorheksidin	0,4 % (w/v)	Nema interferencije
Etanol	7 % (v/v)	Nema interferencije
	1 % (v/v)	Interferencija
Izbeljivač	0,1 % (v/v)	Interferencija
	0,01 % (v/v)	Nema interferencije
Aciklovir	69 µg/ml	Nema interferencije
Amfotericin B	5,1 µg/ml	Nema interferencije
Ampicilin	210 µg/ml	Nema interferencije
Ceftriakson	840 µg/ml	Nema interferencije
Cefotaksim	645 µg/ml	Nema interferencije
Ganciklovir	25 µg/ml	Nema interferencije

Testirana supstanca	Testirana koncentracija	Rezultat
Gentamicin	30 µg/ml	Nema interferencije
Meropenem	339 µg/ml	Nema interferencije
Vankomicin	180 µg/ml	Nema interferencije
Vorikonazol	11 µg/ml	Nema interferencije
Oseltamivir	0,399 µg/ml	Nema interferencije

Neciljni mikroorganizmi

Epštajn-Bar virus	1,00E+05 cp/ml	Nema interferencije
Influenca A H1N1-2009	1,00E+05 CEID ₅₀ /ml	Nema interferencije
<i>Cutibacterium acnes</i>	1,00E+06 CFU/ml	Nema interferencije
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06 CFU/ml	Nema interferencije
<i>Escherichia coli</i> (ne-K1)	1,00E+06 CFU/ml	Nema interferencije
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,00E+06 CFU/ml	Nema interferencije
Virus morbila	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	Nema interferencije

Napomena: Svi rastvarači ili puferi koji se koriste u pripremi ometajućih supstanci takođe su testirani na moguće smetnje, nijedna nije pronađena.

Dodatak 2: Klinički učinak

Klinički učinak prikazan u nastavku utvrđen je na analizatoru QIAstat-Dx Analyzer 1.0. QIAstat-Dx Analyzer 2.0 koristi iste analitičke module kao i QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Stoga, QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ne utiče na učinak.

Karakteristike učinka panela QIAstat-Dx ME Panel procenjene su multicentričnom, opservacionom, prospektivnom i retrospektivnom, kliničkom studijom učinka, testiranjem svežih i zamrznutih rezidualnih uzoraka cerebrospinalne tečnosti (CSF) dobijenih lumbalnom punkcijom od pacijenata sa znacima i simptomima meningitisa i/ili encefalitisa. Studija je sprovedena na 13 geografski različitih studijskih lokacija: deset (10) lokacija u SAD i tri (3) u Evropi.

Između marta 2022. i marta 2023. godine, u kliničku studiju uključeno je ukupno 1737 potencijalnih rezidualnih uzoraka CSF-a. Od toga, 205 je povučeno. Najčešći razlog za povlačenje uzoraka bila je nepodobnost. Pored toga, neki potencijalni uzorci nisu mogli biti uključeni u analizu slaganja zbog nedostajućih podataka. Konačni skup podataka se sastojao od 1526 potencijalnih uzoraka od kojih je 553 (36,2%) zamrznuto pre testiranja i 973 (63,8%) su testirani u svežem stanju (Tabela 11).

Tabela 11. Demografski sažetak za potencijalne uzorke za kliničku evaluaciju panela QIAstat-Dx ME Panel

Grupa uzoraka	Promenljiva	Podgrupa	N	%
Prospektivan, svež	Starosna grupa	<1 godine	136	14,0
		1–17 godina	87	8,9
		18–44 godine	284	29,2
		45–64 godine	267	27,4
		65–84 godine	187	19,2
		≥85 godina	11	1,1
		Nepoznato	1	0,1
		Pol	Ženski	498
	Muški		475	48,8
Prospektivan, zamrznut	Starosna grupa	<1 godine	27	4,9
		1–17 godina	41	7,4
		18–44 godine	133	24,1
		45–64 godine	175	31,6
		65–84 godine	156	28,2
		≥85 godina	20	3,6
		Nepoznato	1	0,2
		Pol	Ženski	271
	Muški		281	50,8
Nije dostupno	1		0,2	

Rezidualni uzorci CSF-a testirani su panelom QIAstat-Dx ME Panel i dvema vrstama metoda komparatora (molekularni komparator sa FDA dozvolom / CE oznakom i dva potvrđena PCR-a krajnje tačke, nakon čega sledi dvosmerno sekvenciranje (BDS) za odabrane ciljeve). Svi ciljevi su upoređeni sa molekularnom metodom sa FDA dozvolom / CE oznakom, osim *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, i *Mycoplasma pneumoniae* koji su upoređeni sa dva potvrđena PCR-a krajnje tačke, nakon čega sledi dvosmerno sekvenciranje za odabrane ciljeve (Tabela 12). Testiranje u okviru standardne nege variralo je na svim lokacijama, ali je uključivalo bakterijsku kulturu, PCR, molekularne metode sa FDA dozvolom / CE oznakom i skrining i kulturu antigena *Cryptococcus*. Prikupljeni su rezultati kultura u okviru standardne nege kako bi se omogućila procena kliničke osetljivosti i specifičnosti i istraženi su u slučajevima nepoklapajućih rezultata. Testiranje nepoklapanja je takođe sprovedeno korišćenjem laboratorijski razvijenih pojedinačnih PCR ispitivanja, nakon čega sledi dvosmerno sekvenciranje za odabrane ciljeve.

Svi uzorci su testirani prema molekularnom komparatoru sa FDA dozvolom / CE oznakom, međutim, broj uzoraka testiranih sa svakim skupom dva potvrđena PCR-a krajnje tačke praćenim dvosmernim sekvenciranjem za odabrane ciljeve bili su niži zbog ograničenja količine CSF-a. Ukupno 1524 prospektivno prikupljenih uzoraka procenjeno je u odnosu na molekularni komparator odobren od FDA. Ukupno 1372 prospektivno prikupljenih uzoraka procenjeno je u odnosu na potvrđenu krajnju tačku x 2 PCR za *Mycoplasma pneumoniae*, a zatim BDS. Ukupno 1373 prospektivno prikupljenih uzoraka procenjeno je u odnosu na potvrđenu krajnju tačku x 2 PCR za *Streptococcus pneumoniae*, a zatim BDS. Ukupno 1291 prospektivno prikupljen uzorak procenjen je u odnosu na potvrđenu krajnju tačku x 2 PCR za *Streptococcus pyogenes*, a zatim BDS.

Tabela 12. Metode komparatora za kliničku procenu panela QIAstat-Dx ME Panel

Ciljni organizam	Metoda komparatora
<i>Escherichia coli</i> K1	Molekularni test sa FDA dozvolom / CE oznakom
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Potvrđena krajnja tačka x2 PCR praćena sa BDS
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Humani herpes virus 6	Molekularni test sa FDA dozvolom / CE oznakom
Enterovirus	
Humani parehovirus	
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferencirani)	
Citomegalovirus	
Herpes simpleks virus 1	
Herpes simpleks virus 2	
Varičela zoster virus	

Nekoliko analita u panelu QIAstat-Dx ME Panel bilo je niske prevalencije i nisu se susreli u dovoljno velikom broju tokom prospektivne studije kako bi adekvatno pokazali klinički učinak. Da bi se dopunili rezultati prospektivne kliničke studije, izvršena je evaluacija zamrznutih arhiviranih pozitivnih retrospektivnih uzoraka. Uzorci odabrani za testiranje prethodno su bili pozitivni na jedan od ciljeva panela QIAstat-Dx ME Panel koristeći klinički

laboratorijski metod standardne nege. Arhivirano testiranje uzoraka je pomešano sa potencijalnim testiranjem uzoraka na kliničkim lokacijama kako bi se osiguralo zaslepljivanje. Ukupno 195 retrospektivnih arhiviranih uzoraka uključeno je u studiju. Pedeset pet (55) arhiviranih uzoraka isključeno je iz analize. Ukupno 140 procenjivih arhiviranih uzoraka korišćeno je u analizi da radi dokazivanja procene učinka panela QIAstat-Dx ME Panel i u Tabeli 13 naveden je sažetak demografskih informacija za arhivirane uzorke.

Tabela 13. Demografski sažetak procenjivih arhiviranih uzoraka za kliničku evaluaciju panela QIAstat-Dx ME Panel

Grupa uzoraka	Promenljiva	Podgrupa	N	%
Arhivirano	Starosna grupa	<1 godine	13	9,3
		1–17 godina	14	10,0
		18–44 godine	34	24,3
		45–64 godine	32	22,9
		65–84 godine	39	27,9
		≥85 godina	8	5,7
	Pol	Ženski	78	55,7
		Muški	62	44,3

Ukupno je u kliničkoj studiji procenjeno 1666 uzoraka (1526 prospektivno prikupljenih i 140 prethodno odabranih arhiviranih uzoraka).

Osetljivost ili procenat pozitivnog slaganja (PPA) i specifičnost ili procenat negativnog slaganja (NPA) su izračunati za prospektivne i retrospektivne kliničke studije u kombinaciji.

Klinička osetljivost ili procenat pozitivnog slaganja (PPA) se izračunava kao $100\% \times (TP / (TP + FN))$. Istinski pozitivan (TP) ukazuje na to da i QIAstat-Dx ME Panel i metoda komparatora imaju pozitivan rezultat za specifični patogen. Lažno negativan (FN) ukazuje na to da je rezultat QIAstat-Dx negativan, dok je rezultat komparatora pozitivan za specifični patogen. Specifičnost ili procenat negativnog slaganja (NPA) su izračunati kao $100\% \times (TN / (TN + FP))$. Istinski negativan (TN) ukazuje na to da i QIAstat-Dx Panel i metoda komparatora imaju negativne rezultate za specifični patogen. Lažno pozitivan (FP) ukazuje na to da je rezultat panela QIAstat-Dx Panel pozitivan za specifični patogen, ali je rezultat komparatora negativan. Izračunati su dvostrani 95% intervali pouzdanosti.

Procenat pozitivnog slaganja i procenat negativnog slaganja panela QIAstat-Dx ME Panel u poređenju sa metodama komparatora za kliničke uzorke (prospektivne i arhivirane) su predstavljeni analitom u Tabeli 14.

Tabela 14. Učinak kliničkih uzoraka panela QIAstat-Dx ME Panel

Patogen	Procenat pozitivnog slaganja			Procenat negativnog slaganja		
	TP/TP+FN	%	95% CI	TN/TN+FP	%	95% CI
Ukupno						
Ukupno	222/ 260	85,4%	80,6%- 89,2%	25712/ 25736	99,9%	99,9%- 99,9%
Bakterije						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/6	66,7%	30,0%- 90,3%	1658/ 1658	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/11	90,9%	62,3%- 98,4%	1650/ 1653	99,8%	99,5%- 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0%	37,6%- 96,4%	1659/ 1659	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N. P.	N. P.	1482/ 1482	100,0%	99,7%- 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	4/4	100,0%	51,0%- 100,0%	1659/ 1660	99,9%	99,7%- 100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0%	75,8%- 100,0%	1652/ 1652	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0%	75,8%- 100,0%	1463/ 1469	99,6%	99,1%- 99,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	N. P.	N. P.	1401/ 1401	100,0%	99,7%- 100,0%
Bakterije ukupno	46/50	92,0%	81,2%- 96,8%	12624/ 12634	99,9%	99,9%- 100,0%
Virusi						
Citomegalovirus (CMV)	3/5	60,0%	23,1%- 88,2%	1656/ 1659	99,8%	99,5%- 99,9%
Enterovirus (EV)	31/33	93,9%	80,4%- 98,3%	1630/ 1631	99,9%	99,7%- 100,0%
Herpes simpleks virus 1 (HSV-1)	10/12	83,3%	55,2%- 95,3%	1652/ 1652	100,0%	99,8%- 100,0%
Herpes simpleks virus 2 (HSV-2)	29/36	80,6%	65,0%- 90,2%	1627/ 1628	99,9%	99,7%- 100,0%
Humani parehovirus (HPeV)	4/8	50,0%	21,5%- 78,5%	1655/ 1656	99,9%	99,7%- 100,0%
Humani herpes virus 6 (HHV-6)	25/30	83,3%	66,4%- 92,7%	1628/ 1634	99,6%	99,2%- 99,8%

Patogen	Procenat pozitivnog slaganja			Procenat negativnog slaganja		
	TP/TP+FN	%	95% CI	TN/TN+FP	%	95% CI
Varičela zoster virus	62/71	87,3%	77,6%-93,2%	1593/1593	100,0%	99,8%-100,0%
Virus u celini	164/195	84,1%	78,3%-88,6%	11.441/11.453	99,9%	99,8%-99,9%
Gljivice i kvasci						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferencirani)	12/15	80,0%	54,8%-93,0%	1647/1649	99,9%	99,6%-100,0%
Gljivice i kvasci u celini	12/15	80,0%	54,8%-93,0%	1647/1649	99,9%	99,6%-100,0%

Testiranje rezolucije je izvršeno na uzorcima gde je postojalo nepoklapanje između panela QIAstat-Dx ME Panel i rezultata metode komparatora ako je za uzorke ostala dovoljna količina. Metoda za rešavanje nepoklapanja bila je poređenje sa rezultatima testa standardne nege ili korišćenje laboratorijski razvijenih pojedinačnih PCR ispitivanja praćenih dvosmernim sekvenciranjem za odabrane ciljeve.

Procenat pozitivnog slaganja i procenat negativnog slaganja panela QIAstat-Dx ME Panel u poređenju sa komparatorom nakon rešenja nepoklapanja predstavljen je u Tabeli 15.

Tabela 15. Učinak kliničkih uzoraka panela QIAstat-Dx ME Panel nakon rešenja nepoklapanja.

Patogen	Procenat pozitivnog slaganja			Procenat negativnog slaganja		
	TP/TP+FN	%	95% CI	TN/TN+FP	%	95% CI
Bakterije						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/4	100,0%	51,0%-100,0%	1660/1660	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/10	100,0%	72,2%-100,0%	1651/1654	99,8%	99,5%-99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0%	37,6%-96,4%	1659/1659	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N. P.	N. P.	1482/1482	100,0%	99,7%-100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	4/4	100,0%	51,0%-100,0%	1659/1660	99,9%	99,7%-100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0%	75,8%-100,0%	1652/1652	100,0%	99,8%-100,0%

Patogen	Procenat pozitivnog slaganja			Procenat negativnog slaganja		
	TP/TP+FN	%	95% CI	TN/TN+FP	%	95% CI
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0%	75,8%-100,0%	1463/1469	99,6%	99,1%-99,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	N. P.	N. P.	1401/1401	100,0%	99,7%-100,0%
Virusi						
Citomegalovirus (CMV)	3/3	100,0%	43,9%-100,0%	1658/1661	99,8%	99,5%-99,9%
Enterovirus (EV)	31/31	100,0%	89,0%-100,0%	1632/1633	99,9%	99,7%-100,0%
Herpes simpleks virus 1 (HSV-1)	10/10	100,0%	72,2%-100,0%	1654/1654	100,0%	99,8%-100,0%
Herpes simpleks virus 2 (HSV-2)	29/31	93,5%	79,3%-98,2%	1632/1633	99,9%	99,7%-100,0%
Humani parehovirus (HPeV)	4/6	66,7%	30,0%-90,3%	1657/1658	99,9%	99,7%-100,0%
Humani herpes virus 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4%-98,0%	1631/1636	99,7%	99,3%-99,9%
Varičela zoster virus	62/66	93,9%	85,4%-97,6%	1598/1598	100,0%	99,8%-100,0%
Gljivice i kvasac						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferencirani)	12/12	100,0%	75,8%-100,0%	1650/1652	99,9%	99,6%-100,0%
Ukupno	223/234	95,3%	91,8%-97,4%	25739/25.762	99,9%	99,9%-99,9%

Klinička osetljivost i specifičnost utvrđeni prema kulturi

Mera učinka osetljivosti i specifičnosti je izračunata samo za bakterijske i gljivične analite za koje su rezultati zlatnog standarda CSF kulture bili dostupni u standardnoj nezi za kliničke prospektivne i arhivirane uzorke. Ovi podaci su korišćeni u dodatnim proračunima učinka navedenih u Tabeli 16.

Tabela 16. Poređenje bakterijske ili gljivične kulture u pogledu dijagnostičke osjetljivosti i specifičnosti za sve kliničke uzorke.

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

^a Jedan lažno negativan uzorak *Escherichia coli* K1 takođe je testiran molekularnim ispitivanjem sa FDA dozvolom / CE oznakom i takođe je dao negativan rezultat. Nije preostala količina za dalje testiranje uzorka sa potvrđenim PCR/BDS. Postojao je jedan lažno pozitivan uzorak *Escherichia coli* K1 koji je prijavljen kao pozitivan molekularnim ispitivanjem sa FDA dozvolom / CE oznakom.

^b Postojala su tri lažno pozitivna rezultata *Haemophilus influenzae*, dva uzorka su pružila negativne rezultate molekularnim ispitivanjem sa FDA dozvolom / CE oznakom i PCR/BDS. Jedan uzorak je pružio pozitivan rezultat sa molekularnim ispitivanjem sa FDA odobrenjem / CE oznakom.

^c Jedan lažno negativan uzorak *Listeria monocytogenes* pružio je pozitivan rezultat kada je testiran SoC LDT ispitivanjem, ali je pružio negativan rezultat sa potvrđenim PCR/BDS ispitivanjem.

^d Bilo je 3 lažno pozitivna *Neisseria meningitidis* [inkapsulirana] uzorka koji su, u poređenju sa kulturom, pružili jedan negativan rezultat sa SoC LDT, molekularnom metodom sa FDA dozvolom / CE

oznakom i potvrđenim PCR/BDS ispitivanjem. Jedan je pružio pozitivan rezultat sa molekularnom metodom sa FDA dozvolom / CE oznakom i Soc LDT, međutim nije ostala dovoljna količina da se obavi potvrđeno PCR/BDS ispitivanje. Preostali uzorak je bio pozitivan na bakterijskoj kulturi, ali je identifikovan samo kao gram negativni diplokok, molekularna metoda sa FDA dozvolom / CE oznakom prijavila je pozitivan rezultat za ovaj patogen, međutim, nije preostala dovoljna količina da se obavi potvrđeno PCR/BDS ispitivanje.

^e Postojao je jedan lažno pozitivan uzorak u poređenju sa bakterijskom kulturom, što je pružilo pozitivan rezultat sa molekularnom metodom sa FDA dozvolom / CE oznakom, stoga PCR/BDS testiranje nije izvršeno.

^f Bilo je osam lažno pozitivnih rezultata u poređenju sa bakterijskom kulturom. Za dva uzorka nije bilo dostupnog komparatorskog PCR/BDS rezultata. Testiranje pet uzoraka korišćenjem potvrđene PCR/BDS komparatorske metode dalo je negativne rezultate, a jedan uzorak je bio pozitivan korišćenjem potvrđene PCR/BDS komparatorske metode.

^g Postojao je jedan lažno pozitivan rezultat u poređenju sa bakterijskom kulturom, uzorak je testiran potvrđenim PCR/BDS komparatorskim ispitivanjem, ali je pružio nejasan rezultat.

^h Postojala su dva lažno pozitivna uzorka, jedan uzorak koji je bio negativan na gljivičnoj kulturi, takođe je testiran molekularnim ispitivanjem sa FDA dozvolom / CE oznakom i pružio je pozitivan rezultat. Testiranje kriptokoknog antigena nije izvršeno za ovaj uzorak u vreme prikupljanja. Drugi lažno pozitivan uzorak pružio negativan rezultat kada je testiran molekularnim ispitivanjem sa FDA dozvolom / CE oznakom i takođe je bio negativan na SoC kriptokoknom antigenskom testu.

Sažetak koinfekcija

Među 1667 nepovučenih uzoraka sa važećim rezultatom QIAstat-Dx, 245 uzoraka (14,7%) prijavilo je pozitivne rezultate za najmanje jedan analit, dok su preostala 1422 (85,3%) bila negativna. Ukupno 6 pozitivnih uzoraka pokazalo je višestruke detekcije. Svaka višestruka detekcija sadrži dva organizma i oni su sažeti u Tabeli 17.

Tabela 17. Kombinacije koinfekcija kako je utvrđeno panelom QIAstat-Dx ME Panel.

Rezultat QIAstat-Dx ME Result	Broj primeraka
Herpes simpleks virus 2 (HSV-2) + humani herpes virus 6 (HHV-6)	2
Humani herpes virus 6 (HHV-6) + <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferencirani)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i> + humani herpes virus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + humani herpes virus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + varičela zoster virus	1

Stopa uspešnosti testova panela QIAstat-Dx ME Panel

Ukupno, 26 od 977 (2,7%) potencijalnih svežih primeraka, 7 od 555 (1,3%) potencijalnih zamrznutih i 3 od 176 (1,7%) arhiviranih uzoraka nije prošlo na početnim testovima. Svi uzorci osim 5 (3 potencijalna sveža i 2 potencijalna zamrznuta) su ponovo testirani i bili su uspešni nakon ponovnog testiranja, dajući konačnu stopu uspeha od 99,7% za potencijalne sveže, 99,6% za potencijalne zamrznute i 100,0% za arhivirane uzorke.

Testiranje kreiranih uzoraka

Testiranje kreiranih uzoraka bilo je potrebno za sve ciljeve na panelu jer nije bilo dovoljno pozitivnih uzoraka dobijenih putem kolekcije potencijalnih i arhiviranih uzoraka. Kreirani uzorci su pripremljeni ubacivanjem pet različitih kvantifikovanih sojeva, predstavnika genetičke raznolikosti svakog od patogena. Za svaki patogen, koncentracija LoD je proizvedena na 2x (najmanje 50%), a 5x LoD je ubačen u pojedinačne jedinstvene uzorke negativnog CSF-a pregledane skriningom. Kreirani uzorci su testirani zajedno sa negativnim uzorcima na zaslepljen način. Rezultati su sumirani u Tabeli 18.

Tabela 18. Sažetak učinka kreiranih uzoraka panela QIAstat-Dx ME Panel.

Patogen	Nivo koncentracije	Učestalost pozitivnih rezultata	Procenat (%) pozitivnih rezultata	Donja granica pouzda- nosti od 95%	Gornja granica pouzda- nosti od 95%
<i>Escherichia coli</i> K1	2xLoD	48/48	100,0%	92,6%	100,0%
	5xLoD	37/37	100,0%	90,6%	100,0%
	Ukupno	85/85	100,0%	95,7%	100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	2xLoD	57/57	100,0%	93,7%	100,0%
	5xLoD	36/36	100,0%	90,4%	100,0%
	Ukupno	93/93	100,0%	96,0%	100,0%
<i>Listeria monocytogenes</i>	2xLoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5xLoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Ukupno	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2xLoD	46/46	100,0%	92,3%	100,0%
	5xLoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Ukupno	85/86	98,8%	93,7%	99,8%

Patogen	Nivo koncentracije	Učestalost pozitivnih rezultata	Procenat (%) pozitivnih rezultata	Donja granica pouzda- nosti od 95%	Gornja granica pouzda- nosti od 95%
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	2xLoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5xLoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Ukupno	85/88	96,6%	90,5%	98,8%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2xLoD	49/49	100,0%	92,7%	100,0%
	5xLoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Ukupno	88/88	100,0%	95,8%	100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2xLoD	55/57	96,5%	88,1%	99,0%
	5xLoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Ukupno	94/96	97,9%	92,7%	99,4%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2xLoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5xLoD	40/40	100,0%	91,2%	100,0%
	Ukupno	87/89	97,8%	92,2%	99,4%
Citomegalovirus (CMV)	2xLoD	46/50	92,0%	81,2%	96,8%
	5xLoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Ukupno	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%
	Ukupno	87/88	98,9%	93,8%	99,8%
Herpes simpleks virus 1 (HSV-1)	2xLoD	50/52	96,2%	87,0%	98,9%
	5xLoD	45/47	95,7%	85,8%	98,8%
	Ukupno	95/99	96,0%	90,1%	98,4%
Humani parehovirus (HPeV)	2xLoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5xLoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Ukupno	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferencirani)	2xLoD	41/41	100,0%	91,4%	100,0%
	5xLoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Ukupno	79/79	100,0%	95,4%	100,0%

Procenat pozitivnih rezultata bio je $\geq 95\%$ za sve pripremljene kreirane uzorke 2xLoD i 5xLoD u svim testiranim analitima.

Učinak panela QIAstat-Dx ME Panel u svim tipovima uzoraka

Rezultati za sve ciljne patogene dobijene tokom testiranja kliničkih uzoraka u prospektivnim i retrospektivnim studijama nakon rešavanja nepodudarnosti i kreiranih uzoraka testiranja u kombinaciji, sažet je u Tabeli 19.

Tabela 19. Učinak panela QIAstat-Dx ME Panel po analitu u svim tipovima uzoraka.

Patogen	Procenat pozitivnog slaganja			Procenat negativnog slaganja		
	TP/TP+FN	%	95% CI	TN/TN+FP	%	95% CI
Panel ukupno	1356/1388	97,7%	96,8%-98,4%	42947/42997	99,9%	99,8%–99,9%
Bakterije						
<i>Escherichia coli</i> K1	89/89	100,0%	95,9%-100,0%	2720/2724	99,9%	99,6%–99,9%
<i>Haemophilus influenzae</i>	103/103	100,0%	96,4%-100,0%	2703/2710	99,7%	99,5%–99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	89/92	96,7%	90,8%-98,9%	2722/2722	100,0%	99,9%-100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	85/86	98,8%	93,7%-99,8%	2545/2545	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (inkapsulirana)	89/92	96,7%	90,8%-98,9%	2720/2721	100,0%	99,8%-100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100/100	100,0%	96,3%-100,0%	2710/2714	99,9%	99,6%–99,9%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	106/108	98,1%	93,5%-99,5%	2516/2522	99,8%	99,5%–99,9%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	87/89	97,8%	92,2%-99,4%	2461/2461	100,0%	99,8%-100,0%
Bakterije ukupno	748/759	98,6%	97,4%-99,2%	21097/21119	99,9%	99,8%–99,9%
Virusi						
Citomegalovirus (CMV)	88/92	95,7%	89,3%-98,3%	2718/2721	99,9%	99,7%-100,0%
Enterovirus (EV)	118/119	99,2%	95,4%-99,9%	2690/2695	99,8%	99,6%–99,9%
Herpes simpleks virus 1 (HSV-1)	105/109	96,3%	90,9%-98,6%	2703/2705	99,9%	99,7%-100,0%

Patogen	Procenat pozitivnog slaganja			Procenat negativnog slaganja		
	TP/TP+FN	%	95% CI	TN/TN+FP	%	95% CI
Herpes simpleks virus 2 (HSV-2)	29/31	93,5%	79,3%-98,2%	2780/2782	99,9%	99,7%-100,0%
Humani parehovirus (HPeV)	89/93	95,7%	89,5%-98,3%	2719/2720	100,0%	99,8%-100,0%
Humani herpes virus 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4%-98,0%	2773/2785	99,6%	99,2%-99,8%
Varičela zoster virus	62/66	93,9%	85,4%-97,6%	2746/2747	100,0%	99,8%-100,0%
Virus u celini	517/538	96,1%	94,1%-97,4%	19129/19155	99,9%	99,8%-99,9%

Gljivice i kvasac

<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (nediferenciran)	91/91	100,0%	95,9%-100,0%	2721/2723	99,9%	99,7%-100,0%
Gljivice i kvasci u celini	91/91	100,0%	95,9%-100,0%	2721/2723	99,9%	99,7%-100,0%

PPA specifičan za cilj bio je ≥95% za sve analite panela QIAstat-Dx ME Panel prilikom procene performansi u prospektivnim, retrospektivnim arhiviranim i kreiranim uzorcima, osim PPA virusa herpes simpleks 2 (HSV-2), humanog herpes virusa 6 (HHV-6) i virusa varičela zoster koji su bili 93,5%, 92,9%, odnosno 93,9%. NPA je iznosio ≥98,5% za sve analite panela QIAstat-Dx ME Panel.

Zaključak

QIAstat-Dx ME Panel je pokazao robusne karakteristike kliničkog učinka kako bi pomogao u dijagnostici specifičnih agenasa meningitisa i/ili encefalitisa. Rezultati se moraju koristiti zajedno sa drugim kliničkim, epidemiološkim i laboratorijskim podacima.